T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) VE JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTTE (JIA) HASTALIK AKTİVİTESİNİN S100A12 VE TLR4 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ŞEYMA DÜMÜR

DANIŞMAN
PROF. DR. MİNE KUCUR

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Şeyma DÜMÜR

İTHAF

Çalışmaya katılan tüm çocuklara,

TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmaktan büyük bir mutluluk ve onur duyduğum, doktora eğitimim süresince engin bilgi, deneyim ve özellikle sevgisi ile birlikte desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda yardımcı olan ve çalışmalarımı özgür bir şekilde yapmamı teşvik eden Değerli Hocam Prof.Dr. Mine KUCUR'a;

Doktora eğitimim boyunca engin bilgi, deneyim ve değerlendirmelerini esirgemeyen ve kendisini tanımaktan büyük bir mutluluk ve onur duyduğum İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Değerli Hocam Prof.Dr. Hüseyin Avni SÖNMEZ'e;

Tez izleme komitemde yer alan, bilgi ve deneyimlerini eksik etmeyen, her konuda desteğini hissettiğim ve kendisini tanımaktan büyük bir mutluluk ve onur duyduğum İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya önceki dönem Anabilim Dalı Başkanı Değerli Hocam Prof.Dr. Hafize UZUN'a;

Tez izleme komitemde yer alan, bilgi ve deneyimlerini eksik etmeyen, her konuda kolaylık sağlayan ve kendisini tanımaktan büyük bir mutluluk ve onur duyduğum Değerli Hocam AREL Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Değerli Hocam Prof.Dr. Yıldız İYİDOĞAN'a;

Doktora eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma;

Doktora eğitimim süresince manevi desteklerini eksik etmeyen ve kapılarının her zaman bana açık olduğunu bildiğim Değerli Hocalarım; Prof.Dr. Yıldız DİNÇER'e ve Prof.Dr. Gülnur ANDİCAN'a;

Tezimin çalışma grubunun oluşturulması ve olguların toplanması aşamasında sağladıkları önemli katkı ve destekleri için ve ayrıca kendilerini tanımaktan büyük bir mutluluk ve onur duyduğum başta İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Anabilim Dalı Başkanı Değerli Hocam Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR olmak üzere; tüm yoğunluklarına rağmen kendilerine ulaşmak istediğim her an vakitlerini bana ayıran Sayın Hocam Doç.Dr. Kenan BARUT'a ve Sayın Hocam Doç.Dr. Amra ADROVİÇ YILDIZ'a ve Çocuk Romatoloji Anabilim Dalı'nın tüm personeline;

Doktora eğitimime yaptıkları katkıları için ve olgu serumlarını İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışma imkânını sunan Değerli Hocalarım; Prof.Dr. Dildar KONUKOĞLU'na ve Prof.Dr. Murat BOLAYIRLI'ya;

Olgu serumlarının alikuatlanmasında laboratuvarını kullanma olanağını sağlayan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Uzm. Bio. Nihan BURTECENE'ye; çalışmamın laboratuvar aşamasında hiçbir yardımı esirgemeyen Kimyager Selva KAPLANOĞLU'na;

Olgu datalarının istatistiksel açıdan değerlendirilmesi sırasında kendisinden büyük destek gördüğüm İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Hocam Doç.Dr. Günay Can'a;

Seçtiğim bu sofistike yolda, bana verdikleri büyük bir güçle karşılaştığım tüm zorlukları gülümseyerek aşmamı sağladıkları ve koşulsuz sevgileri için sevgili anneme, babama ve canım kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No: 34213**

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİİ
TABLOLAR LİSTESİ X
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ XV
ÖZET XX
ABSTRACT ..... XXİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) 4
2.1.1. Tarihçesi 4
2.1.2. Tanım ve Sınıflandırma 4
2.1.3. Epidemiyoloji 5
2.1.4. Etiyoloji 6
2.1.5. Patogenez 8
2.1.6. Klinik Bulgular 11
2.1.7. Laboratuvar Bulguları 15
2.1.8. Tanı 16
2.2. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT (JIA) 19
2.2.1. Tanımı 19
2.2.2. Sınıflandırma 19
2.2.3. Epidemiyoloji 22
2.2.4. Etiyoloji ve Patogenez 24
2.2.5. Klinik bulgular 29
2.2.6. LABORATUVAR BULGULARI 31
2.2.7. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT (JIA) ALT TİPLERİ 31
2.2.7.1. Oligoartritüler JIA (oJIA) 31
2.2.7.2. Romatoid Faktör (RF) Negatif Poliartrit 34

2.2.7.3. Romatoid Faktör (RF) Pozitif Poliartrit 34
2.2.7.4. Psoriatik Artrit (JPsA) 36
2.2.7.5. Entezitle İlişkili Artrit (EİA) 37
2.2.7.6. Sistemik JIA (sJIA) 40
2.2.7.7. Sınıflandırılamayan (Undifferentiated) Artrit 41
2.3. S100 Proteinleri 42
2.3.1. Tarihçesi 42
2.3.2. Yapısı 42
2.3.3. Ekspresyonu ve regülasyonu 45
2.3.4. Fonksiyonları 46
2.3.5. S100 Proteinler ve Klinik İlişkisi 50
2.3.6. Oto-Enflamatuvar Hastalıklarda S100 Proteinleri 51
2.3.7. Biyobelirteç olarak kullanımı 52
2.4. Toll-benzeri reseptörler (TLR) 54
2.4.1. Patern/motif tanıma reseptörleri (PRR'ler, Pattern recognition receptors) 55
2.4.2. TLR'lerin keşfi 55
2.4.3. TLR'lerin yapısı ve karakterizasyonu 55
2.4.4. TLR ailesinin üyeleri 56
2.4.5. TLR'lerin ekspresyonu 57
2.4.6. TLR'lerin eksojen ligandları 57
2.4.7. TLR'lerin endojen ligandları 58
2.4.8. TLR sinyal iletimi için adaptör proteinleri 58
2.4.9. TLR'lerin sinyal iletim yolakları 58
2.4.10. TLR'lerin fonksiyonları 59
2.4.11. Salınan sitokinlerin sonuçları 60
2.4.12. TLR'lerin önemi 60
2.4.13. TLR'lerin hastalıklara etkisi 61
2.4.14. TLR'lerin negatif feedback düzenleyicileri 63
3. GEREÇ VE YÖNTEM 65
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması 65
3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri 66
3.3. Örneklerin toplanması ve çalışılan parametreler 66
3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler 67

3.5. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi.....67
3.6. Çalışılan parametreler ve ölçüm yöntemleri.....68
3.7. İstatistiksel Analiz.....73
4. BULGULAR.....74
4.1. FMF, JIA ve kontrol grupları arasında incelenen demografik ve laboratuvar parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi.....74
4.2. Hastalık aktivite durumlarına göre parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi...79
4.3. Oligoartiküler JIA ve diğer JIA alt gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları ile serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi.....87
4.4. Gruplar arasında incelenen parametrelerin ROC analizi bulgularının değerlendirmesi.....88
4.5. Korelasyon Analizi Bulguları.....94
4.5.1. Hastalık aktivite dönemlerine göre gruplara uygulanan korelasyon bulguları: 101
5. TARTIŞMA.....116
KAYNAKLAR.....126
HAM VERİLER.....148
FORMLAR.....153
ETİK KURUL KARARI.....158
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....159
ÖZGEÇMİŞ.....160

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Tel-Hashomer kriterleri (6) 16
Tablo 2-2: Livneh kriterleri (67) 17
Tablo 2-3: Çocukluk çağında FMF tanısı için belirlenen Türk pediatrik kriterleri (68) 18
Tablo 2-4: Çocukluk çağında kronik artrit için sınıflandırma kriterlerinin karşılaştırılması 20
Tablo 2-5: JIA için ACR kriterleri 21
Tablo 2-6: JIA için EULAR kriterleri 21
Tablo 2-7: Juvenil Kronik Artrit Tanısı için ILAR Kriterleri 22
Tablo 2-8: ILAR kriterlerine göre JIA'nın görülme sıklığı, cinsiyet dağılımı ve başlangıç yaşı 23
Tablo 3-1: Kullanılan gereçler ve markaları 67
Tablo 3-2: Wallace kriterleri (191) 68
Tablo 3-3: Serum S100A12 ve serum TLR4 ELISA kitlerinin bilgileri 68
Tablo 3-4: S100A12 ve TLR4 kit içeriği 69
Tablo 3-5: S100A12 için kullanılan standart çözeltilerin absorbans ve konsantrasyon değerleri 70
Tablo 3-6: TLR4 için hazırlanan standart çözeltilerin absorbans ve konsantrasyon değerleri 70
Tablo 4-1: FMF, JIA ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları 75
Tablo 4-2: FMF ve JIA hasta gruplarının serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 76
Tablo 4-3: Atak ve atak dışı dönem FMF hasta alt gruplarının demografik, laboratuvar ve AIDAI hastalık aktivite bulgularının karşılaştırılması 80
Tablo 4-4: Atak ve atak dışı dönem FMF hasta alt gruplarının serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması 81
Tablo 4-5: Aktif ve remisyon dönem JIA hasta alt gruplarının demografik, laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 83
Tablo 4-6: Aktif ve remisyon dönem JIA hasta alt gruplarının serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması 84
Tablo 4-7: Atak dönem FMF ve aktif dönem JIA hastalarının demografik, laboratuvar bulguları ile serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması 86

Tablo 4-8: Oligoartiküler JIA ve diğer JIA alt tiplerinin karşılaştırılması..... 88
Tablo 4-9: FMF ve JIA hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi..... 89
Tablo 4-10: FMF ve kontrol grubunun ayırıcı tanısında S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi 90
Tablo 4-11: JIA ve kontrol grubunun ayırıcı tanısında S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi 91
Tablo 4-12: Atak dönem FMF hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi 92
Tablo 4-13: Aktif dönem JIA hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi 93
Tablo 4-14: FMF hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları 97
Tablo 4-15: JIA hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları 98
Tablo 4-16: Kontrol grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları 99
Tablo 4-17: Atak dönem FMF grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları 107
Tablo 4-18: Atak dışı dönem FMF grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları 108
Tablo 4-19: Aktif dönem JIA grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları 109
Tablo 4-20: Remisyon dönem JIA grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları 110

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: MEFV geninin ve kodlanmış pirin (marenostrin) proteininin şematik yapısı (20) 7
Şekil 2-2: FMF patogenezinde NAPL3 inflamazomu (21) 10
Şekil 2-3: Pirin inflamazomu ve Yersinia pestis efektörlerinin önerilen etkileşim modeli (25) 11
Şekil 2-4: Juvenil idiyopatik artritte tolerans ve enflamasyon arasındaki denge (74) 27
Şekil 2-5: S100 proteinlerinin yapısı (112) 43
Şekil 2-6: Ekstrasellüler S100 sinyal iletimi (138) 48
Şekil 2-7: DAMP özellik gösteren kalgranülinler (137) 49
Şekil 2-8: S100 proteinlerinin biyobelirteç olarak uygulanması (137) 53
Şekil 2-9: TLR'nin temsili yapısı (159) 56
Şekil 2-10: TLR'lerin ligandları olarak PAMP'ler ve DAMP'ler (159) 57
Şekil 2-11: TLR'lerin sinyal iletim yolakları (159) 59
Şekil 2-12: TLR sinyal iletiminin negatif düzenleyicileri (187) 64
Şekil 3-1: S100A12'nin standart çözeltilerini hazırlama prosedürü 70
Şekil 3-2: TLR4'ün standart çözeltilerini hazırlama prosedürü 71
Şekil 3-3: Serum S100A12 standart grafiği 72
Şekil 3-4: Serum TLR4 standart grafiği 72
Şekil 4-1: Çalışma grubunun cinsiyetlere göre yüzde dağılımı 74
Şekil 4-2: FMF, JIA ve kontrol gruplarının S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması 77
Şekil 4-3: FMF, JIA ve kontrol gruplarının S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması 78
Şekil 4-4: Atak ve atak dışı FMF hasta alt gruplarında serum S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması 81
Şekil 4-5: Atak ve atak dışı FMF hasta alt gruplarında serum TLR4 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması 82
Şekil 4-6: Aktif ve remisyon dönem JIA hasta alt gruplarında serum S100A12 (ng/dL) düzeylerinin karşılaştırılması 84
Şekil 4-7: Aktif ve remisyon dönem JIA hastalarının TLR4 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması 85

Şekil 4-8: Atak dönem FMF ve aktif dönem JIA hastalarının serum S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması 86
Şekil 4-9: Atak dönem FMF ve aktif dönem JIA hastalarının serum TLR4 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması 87
Şekil 4-10: FMF ve JIA hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi 89
Şekil 4-11: FMF ve kontrol grubunun S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi 90
Şekil 4-12: JIA ve kontrol grubunun S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi 91
Şekil 4-13: Atak dönem FMF hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi 92
Şekil 4-14: Aktif dönem JIA hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi 93
Şekil 4-15: FMF grubunda serum S100A12 ile nötrofil sayısı arasındaki korelasyon grafiği 100
Şekil 4-16: FMF grubunda serum S100A12 ile TLR4 arasındaki korelasyon grafiği .. 100
Şekil 4-17: FMF grubunda serum CRP ile ESH arasındaki korelasyon grafiği 101
Şekil 4-18: Atak dönem FMF grubunda serum S100A12 ile TLR4 arasındaki korelasyon grafiği 111
Şekil 4-19: Atak dönem FMF hasta grubunda serum TLR4 ile CRP arasındaki korelasyon grafiği 111
Şekil 4-20: Atak dönem FMF hasta grubunda serum TLR4 ile lenfosit arasındaki korelasyon grafiği 112
Şekil 4-21: Atak dönem FMF hasta grubunda serum S100A12 ile lenfosit arasındaki korelasyon grafiği 112
Şekil 4-22: Atak dışı dönem FMF hasta grubunda serum S100A12 ile nötrofil arasındaki korelasyon grafiği 113
Şekil 4-23: Atak dışı dönem FMF hasta grubunda serum S100A12 ile AIDAI arasındaki korelasyon grafiği 113
Şekil 4-24: Atak dışı dönem FMF hasta grubunda serum CRP ile AIDAI arasındaki korelasyon grafiği 114

Şekil 4-25: Aktif dönem JIA hasta grubunda serum TLR4 ile ESH arasındaki korelasyon grafiği 114
Şekil 4-26: Remisyon dönem JIA hasta grubunda serum S100A12 ile CRP arasındaki korelasyon grafiği 115

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

5-HT1B : 5-hidroksitriptamin 1B serotonin reseptörü

ACR : Amerikan Romatoloji Derneği

AIDAI : Oto-Enflamatuvar Hastalık Aktivite indeksi

ALT : Alanin aminotransferaz

ANA : Antinükleer antikor

AP1 : Aktivatör protein 1

ASC : Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD with a caspase-recruitment domain

AS : Ankilozan spondilit

AST : Aspartat aminotransferaz

AUC : Eğri Altında Kalan Alan

Ca^{2+} : Kalsiyum iyonu

CAPS : Kriyoprin ile ilişkili periyodik sendrom

CARD : Caspase-recruitment domain

CBC : Tam kan sayımı

CCP : Siklik sitrüline peptid

CHAQ : Hastalık aktivitesi ve çocuk sağlığı değerlendirme anketi

CRP : C-reaktif protein

CXC : Kemokin ligandı

DAMP : Hasarla ilişkili moleküler paternler

DC'ler : Dendritik hücreler

DMARD : Hastalığı modifiye edici ilaçlar

EDC : Epidermal farklılaşma kompleksi

EF-eli : Heliks-döngü-heliks

EGFR : Epidermal büyüme faktörü reseptörü

ER : Endoplazmik retikulum

EİA : Entezit ile ilişkili artrit

ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı

EULAR : Avrupa Romatizma Birliği

FGFR : Fibroblast büyüme faktörü reseptörü

FIIND : Domain with function to find

FMF : Ailevi Akdeniz Ateşi

FUO : Nedeni bilinmeyen ateş

GAP : GTPaz activating protein

GDP : Guanozin difosfat

GEF : Guanine nükleotit değişim faktörü

GPCR : G proteini ile eşleşmiş reseptör

GTP : Guanozin trifosfat

GWAS : Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

Hb : Hemoglobin

Hct : Hemotokrit

HET-E : [(incompatibility locus protein from Podospora anserina) and TP1 (telomerase-associated protein)]

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü

HLA : İnsan lökosit antijeni

HMGB1 : High-mobility group box protein 1

HRP : Horseradish Peroksidaz

hsp : Isı şok proteini

HSP : Henoch Schonlein purpurası

IBD : Enflamatuvar bağırsak hastalığı

IKK : I kappa B kinaz

IL-1β : İnterlökin-1β

IL-6 : İnterlökin-6

IL-8 : İnterlökin-8

IL-17 : İnterlökin-17

ILAR : Romatoloji için Derneklerin Uluslararası Ligi

ILK : İntegrin-bağlı protein kinaz

IRAK : IL-1R ile ilişkili protein kinazlar

İYE : İdrar yolu enfeksiyonları

JAK : Janus kinaz

JAS : Juvenil ankilozan spondilit

JCA : Juvenil kronik artrit

JIA : Juvenil idiyopatik artrit

JNK : Jun N-terminal kinaz

JPsA : Juvenil Psoriatik Artrit

JRA : Juvenil romatoid artrit

LAM : Lipoarabinomannan

LPA : Lipoteikoik asit

LPS : Lipopolisakkarit

LR+ : Pozitif Olabilirlik Oranı

LRR : Leucine rich repeat/Lösinden zengin tekrarlar

MAPK : Mitojenle aktive edilmiş protein kinaz

MAS : Makrofaj aktivasyon sendromu

MHC : Majör histo-uyumluluk kompleks

MIF : Makrofage Migration Inhibitory Factor

mtDNA : Mitokondriyal DNA

Myd88 : Miyeloid farklılaşma birincil yanıtı 88

MRP8/MRP14 : Miyeloid ilişkili proteinler, 8 ve 14

MTX : Metotreksat

NAD : NACHT Associated domain

NALP3 : NACHT domain Leucine-Rich Repeat PYD-Containing Protein 3

NEMO : NF-κB esansiyel modülatörü

NETosis : Nötrofil hücre dışı tuzak oluşumu

NF-κB : Nükleer faktör kappa B

NK : Doğal öldürücü hücre

NLR : NOD benzeri reseptör

NSAID : Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar

oJIA : Oligoartritüler JIA

PAMI : Miyeloid ilişkili proteinemi enflamatuvar sendrom

PAMP : Patojen ilişkili moleküler paternler

PAN : Poliarteritis nodoza

PAPA : Piyoderma gangrenozum ve akne

PBMC : Periferik kan mononükleer hücreleri

PFAPA : Periyodik ateş-aftöz stomatit-farenjit ve servikal adenit sendromu

PGN : Peptidoglikan

PI3K : Fosfatidil inositol fosfat kinaz/Protein kinaz B

PKN1/2 : Serine-threonine kinases PKN1 ve PKN2

PRRs : Patern tanıyan reseptörler

PSTPIP1 : Prolin serin treonin fosfataz etkileşimli protein

PYD : Pirin domaini

RA : Romatoid artrit

RAGE : İleri glikasyon son ürün reseptörleri

RF : Romatoid faktör

ROC : Receiver Operating Characteristics

RyR2 : Ryanodin reseptörü 2

SAA : Serum amiloid A

SARM : Steril α- ve armadillo motifi içeren protein

SERCA2a : Sarkoplazmik retikulum ATPaz

SHP : Küçük heterodimer partneri

SI : Sakroiliak

SIGIRR : Tek immünoglobulin interlökin-1 reseptör ile ilişkili protein

sJIA : Sistemik JIA

SNP : Tek nükleotid polimorfizmleri

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

STAT : Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü

TBK-1 : TANK-bağlayıcı kinaz 1

TcdA/B : Clostridium difficile toksini A ve B

TGF : Transforme edici büyüme faktörü

Th-1 : T yardımcı hücreleri

TIR : Toll benzeri–interlökin 1 (IL-1) reseptör

TIRAP : TIR domain içeren adaptör molekül

TLR : Toll benzeri reseptör

TLR4 : Toll benzeri reseptör-4

TMB : Tetrametilbenzidin

TMJ : Temporomandibular eklem

TNF : Tumor necrosis factor

TNF-α : Tümör nekroz faktörü-α

Tregs : Regülatör T hücreleri

TRIF : IFN-β indükleyen TIR domain içeren adaptör protein

TRAM : TRIF ilişkili adaptör molekülü

TRPV6 : Transient reseptör potansiyel vanilloid 6

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VLDL : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

YÇBT : Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

YOP : Yersinia outer membrane protein

WBC : Lökosit

Zn^{2+} : Çinko iyonu

ÖZET

DÜMÜR, Ş. (2021). Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Juvenil İdiyopatik Artritte (JIA) Hastalık Aktivitesinin S100A12 ve TLR4 ile Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) kronik enflamasyonla karakterize romatolojik hastalıklardır ve her iki hastalığın ortak özelliği kronik artrit bulgusudur. Klinik açıdan tanı kriterleri her iki hastalık için de oldukça iyi tanımlanmış olsa da, hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesinde kullanılacak özgül biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda, hasarla ilişkili moleküler patern (DAMP) proteini olan S100A12'nin, çeşitli enflamatuvar bozukluklarda hastalık aktivitesi ve enflamasyon için hassas bir biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır. Bu tez projesindeki amacımız; FMF'li ve JIA'lı çocuklarda hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak serum S100A12 proteini ve beraberinde bir pro-enflamatuvar reseptör olan TLR4 düzeylerinin etkinliğini değerlendirmektir. Bunun yanısıra FMF'li ve JIA'lı çocuklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan hastalık aktivite ölçekleri ve rutin laboratuvar parametrelerinden ESH ve CRP ile serum S100A12 proteini ve TLR4 korelasyonlarını incelemek ve bunların mevcut laboratuvar parametrelerine göre daha iyi bir biyobelirteç olarak kullanılabilme olasılıklarını araştırmaktır. 69 FMF'li çocuk, 68 JIA'lı çocuk ve 35 sağlıklı çocuk bu çalışmaya dahil edildi. Daha sonra FMF'li ve JIA'lı olgular hastalık aktivitelerine göre iki alt gruba ayrıldı. S100A12 ve TLR4 seviyeleri, sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. FMF hasta grubunda, serum S100A12 düzeyleri hem JIA hasta grubuna hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p=0,000, p=0,000). JIA hasta grubunda, serum S100A12 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken (p = 0,000); FMF hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p = 0,000). S100A12 düzeyleri, FMF'de atak dönemde atak dışı döneme göre yüksek saptandı (p>0.05). TLR4 düzeyleri, atak dönemde atak dışı döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Aktif hastalığı olan çocuklarda, remisyon dönemde olanlara kıyasla S100A12 seviyeleri yükselmiştir. S100A12'nin 136.86 ng/mL cut-off değerinde FMF ve JIA hastalarının ayrımı için %77.9 duyarlılığa ve %92.4'lük bir özgüllüğe sahip olduğu bulundu. Çalışmamızın bu sonuçları doğrultusunda, S100A12 ve TLR4'ün; FMF'de ve JIA'da hastalığın teşhisi ile takibinde biyobelirteç olarak kullanılabileceklerini ve ayrıca S100A12 ve TLR4'ün hem FMF'de hem de JIA'da görülen enflamatuvar olaylarda rol oynadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: FMF, JIA, S100A12, TLR4, hastalık aktivitesi, enflamasyon

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34213

ABSTRACT

Dumur, S. (2021). Assessment of Disease Activity in Familial Mediterranean Fever (FMF) and Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) with S100A12 and TLR4. Istanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Medical Biochemistry. Doctoral Thesis. Istanbul.

Familial Mediterranean Fever (FMF) and Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) are rheumatological diseases characterized by chronic inflammation and the common feature of both diseases is chronic arthritis. Although the clinical diagnostic criteria for both diseases are well defined, specific biomarkers are needed to be used in the evaluation of disease activity. Studies have proven that the damage-related molecular pattern (DAMP) protein S100A12 is a sensitive biomarker for disease activity and inflammation in various inflammatory disorders. Our aim in this project was to evaluate the efficacy of serum S100A12 protein and TLR4 as a marker of disease activity in children with FMF and JIA. On the other hand, in children with FMF and JIA to investigate the correlation between the disease activity criteria and both routine laboratory parameters as ESR, CRP and serum S100A12, TLR4; besides to investigate the availability of these two parameters as biomarkers much preferable than the routine laboratory tests. 69 children with FMF, 68 children with JIA, and 35 healthy children were included in this study. Basic demographic information of all children whose consents were obtained were recorded and their complete blood counts, CRP, ESR values, serum S100A12 and TLR4 levels were analyzed. Later, the patient groups were divided into two subgroups according to their disease activities. S100A12 and TLR4 levels were measured by the sandwich ELISA technique. In the FMF patient group, serum S100A12 level was found to be statistically significantly higher than both the JIA patient group and the control group (p=0,000, p=0,000 recpectively). In the JIA patient group, serum S100A12 level was found to be statistically significantly elevated than the control group (p=0.000), while it was found to be statistically significantly lower than the FMF patient group (p=0.000). Although S100A12 levels were higher in the attack period compared to the non-attack period, this increase was not statistically significant ($p>0.05$). TLR4 levels were statistically significantly higher in the attack period compared to the non-attack period ($p<0.05$). Children with active disease had higher S100A12 levels compared to those in remission. S100A12 was found to have a sensitivity of 77.9% and a specificity of 92.4% for the differentiation of FMF and JIA patients at a cut-off value of 136.86 ng/mL. In accordance with these results of our study, we consider that S100A12 and TLR4 may be used as biomarkers in the diagnosis and follow-up of the disease in FMF and JIA, and also S100A12 and TLR4 play a crucial role in inflammatory processes seen in both FMF and JIA.

Key Words: FMF, JIA, S100A12, TLR4, disease activity, inflammation

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University-Cerrahpasa. Project No. 34213

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever; FMF), "pirin" veya "Marenostrin" adlı bir proteini kodlayan, 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV genindeki bir mutasyondan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Pirin ağırlıklı olarak nötrofiller, monositler, dendritik hücreler ile serozal ve sinovyal fibroblastlar gibi doğal immün sistem hücreleri tarafından eksprese edilir, ancak lenfositlerde eksprese edilmez. MEFV geni, pirindeki mutasyonlar nedeniyle, kontrolsüz IL-1β üretiminin bir sonucu olarak aşırı enflamatuvar yanıta neden olur. Bu yanıt düzensiz olduğu taktirde tekrarlayan ataklar veya kalıcı enflamasyon ile sonuçlanabilir. FMF'in akut atakları, serozal ve sinovyal yüzeylerde nötrofillerin aktivasyonunu takiben gelişir. FMF'de nötrofillerin anahtar rolü, atak sırasında serozal sıvıda aşırı miktarda bulunmaları, nötrofillerdeki pirinin belirgin ekspresyonu ve kolşisinin atağı önlemedeki olumlu etkisiyle desteklenir (1, 21-24).

Juvenil idiyopatik artrit (JIA), 16 yaşından önce semptomları başlayan ve 6 haftadan uzun sürmesiyle birlikte etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik otoimmün artropatiler için kullanılan genel bir terimdir. JIA terimi, hepsi eklem enflamasyonunu gösteren, ancak farklı klinik fenotipler, hastalık seyri, genetik arka planı ve patofizyolojisi olan heterojen bir hastalık grubunu içerir. Klinik olarak farklı birkaç alt tipten oluşan JIA, çocukluk çağı artritinin en yaygın formudur ve ateş, eklem ağrısı, eklem şişliği, hareket kısıtlılığı gibi çeşitli semptomlarla karakterizedir. JIA'da birincil patolojik süreç, immün sistemin kritik rol oynadığı kronik bir sinovyal enflamasyondur. Sinovyumda astar tabakanın belirgin hiperplazisi ile sub-astar tabakanın T ve B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve plazma hücreleri de dahil olmak üzere mononükleer hücreler tarafından belirgin bir şekilde infiltrasyonu görülür. Adaptif immün yanıtın aktivasyonuna paralel olarak, doğal immün sistemin aktivasyonu JIA'daki sinovyal enflamasyona katkıda bulunur. Sinovyal sıvıda nötrofillerin bol miktarda bulunması bunu destekler. Çeşitli çalışmalar, JIA hastalarının plazmasında, aktif hastalık sırasında ve özellikle sinovyal sıvıda baskın olarak pro-enflamatuvar yanıta yol açan sitokin ve kemokin seviyesinin arttığını göstermiştir (74-77).

FMF ve JIA kronik enflamasyonla karakterize olan hastalıklardır ve kronik artrit, her iki hastalığın ortak bir özelliğidir. Her iki hastalık için klinik kriterler oldukça iyi

tanımlanmış olsa da, hastalık aktivitesinin teşhisi ve değerlendirilmesinde kullanılacak özgül biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. FMF'de eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), tam kan sayımı ve fibrinojen parametreleri atak döneminde enflamasyonun tespit edilmesinde kullanılırken JIA'da kullanılan mevcut laboratuvar parametreleri arasında ESH, CRP, antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) ve siklik sitrüline peptid (CCP) antikoru yer alır (76, 77, 87). Biyobelirteç, normal ve patolojik süreçler ile birlikte tedavinin etkinliğini gösterebilen, hasta materyalinde kolayca ölçülebilen, zaman içinde konsantrasyonu stabil olan herhangi bir molekül olarak tanımlanabilir. Ayrıca enflamasyonun izlenmesinde kullanılanacak ideal biyobelirtecin hastalığın patogenezinde yer alan bir molekül olması gerekir. Günümüzde FMF'li ve JIA'lı çocuklarda çeşitli biyobelirteçler araştırılmaktadır ve S100A12 proteini ve Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) bunlar arasında ön planda yer almaktadır (77, 98, 137, 159, 172, 184).

S100 proteinleri, enflamasyona ve strese yanıt olarak fibroblastlar, makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller dahil olmak üzere enflamatuvar hücrelerden salgılanır. S100 proteinlerinin çok çeşitli hücre içi ve hücre dışı fonksiyonları bulunmaktadır. Hücre hasarını takiben nötrofiller ve makrofajlar dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu sonrası S100 proteinleri, hücre dışı boşluğa salgılanır. S100 proteinleri çok sayıda farklı hedefle etkileşime girer ve bu nedenle Ca2+ homeostazı, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, enflamasyon ve hücre göçü dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlemlerde rol oynar. S100A12 (kalgranulin C) birçok enflamatuvar hastalıkta hastalık aktivitesini izlemek için kullanılan bir biyobelirteçtir. S100A12'nin reseptörlerine bağlanması, Nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyalini uyarır, bu da sitokinlerin ve IL-1β veya TNF-α gibi pro-enflamatuvar faktörlerin up-regüle edilmiş ekspresyonlarıyla sonuçlanır (135-138).

Geçtiğimiz son dekat içinde, enfeksiyon ve doku hasarında pro-enflamatuvar sitokin üretimine aracılık eden reseptörler üzerine çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Enflamatuvar eklem hastalığı bağlamında iki ana sınıf olan; Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve NOD benzeri reseptörler (NLR'ler) yoğun bir şekilde araştırılmıştır ve bu araştırmalar günümüzde de devam etmektedir. Bunlardan TLR'ler patern tanıyan reseptörlerin (pattern recognition receptors-PRRs) oluşturduğu ailenin bir üyesi olup, doğal immün yanıtın düzgün olmasında önemli bir role sahiptir. TLR aktivasyonu,

istilacılara karşı bir savunma mekanizması olarak çeşitli enflamatuvar sitokinlerin ve immün modülatörlerin salınmasına yol açan sinyal iletim kaskatlarını uyarır. Birçok hastalığın patogenezinde TLR'lerin tetiklediği sinyal iletim sisteminin bozulması va aşırı enflamatuvar yanıt rol oynamaktadır. Bu nedenle hastalığın tedavisinde bu sinyal iletim sisteminin düzenlenmesi öngörülmüştür. S100A12 ile TLR4 sinyal iletiminin, miyeloid ve lenfoid hücreler tarafından pro-enflamatuvar sitokin ekspresyonuna neden olabileceği ve miyeloid hücre göçünü teşvik edebileceği bildirilmiştir. FMF'li ve JIA'lı hastalarda S100A12 düzeyleri ciddi enfeksiyon durumları, lösemi vb. klinik olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar görülmüştür (124, 159).

Son yıllarda S100A12 ile oto-enflamatuvar hastalıkların subklinik aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların çoğu, ya sadece JIA'yı ya da yalnızca JIA'nın bir alt tipini içermektedir. Dünyada ve Türkiyede FMF'li ve JIA'lı çocuklarda hem S100A12 hem de TLR4 düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu tez projesindeki amacımız; FMF'li ve JIA'lı çocuklarda hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak serum S100A12 proteini ve beraberinde bir pro-enflamatuvar reseptör olan TLR4 düzeylerinin etkinliğini değerlendirmektir. Serum S100A12 ve TLR4 seviyeleri, FMF'li ve JIA'lı çocuklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan mevcut laboratuvar parametreleri olan ESH ve CRP ile mevcut hastalık aktivite ölçeklerine kıyasla daha hassas ve özgün biyobelirteçler olarak klinikte kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF)

2.1.1. Tarihçesi

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever; FMF), dünyada bilinen Mendeliyen oto-enflamatuvar hastalıkların en yaygın olanıdır ve en çok Sefarad ve Aşkenaz Yahudileri, Arap, Ermeni, İtalyan ve Türk olmak üzere Akdeniz Havzası'ndaki halklarda görülür. FMF, pirin/marenostrin proteinini kodlayan Akdeniz ateşi ("MEditerranean FeVer" MEFV) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır (1).

Yıllar boyunca FMF, "periyodik ateş sendromları" arasında en yaygın olanı olarak kabul edilmiştir. Eklem semptomlarıyla ilişkili tekrarlayan ateş atakları, karın ve göğüs ağrısı gibi çeşitli sendromlar, Osler tarafından tanımlanmıştır (1). FMF'in daha olası bir tanımlaması 1945'te 10 "benign paroksismal peritonit" vakasını bildiren Siegal tarafından yapılmıştır (2). Farklı periyodik ateşlerin kapsamlı bir açıklaması Reimann tarafından 1948'de yayınlandı ve Reimann'e atfen "La Maladie périodique de Reimann" adı kullanıldı (3). 1951'de Cattan ve Mamou, bu periyodik hastalıkların böbrek hastalığı ile ilişkisini ilk fark edenler oldu (4). "Ailevi Akdeniz Ateşi", Heller ve arkadaşları tarafından hastalığın genetik yapısını vurgulayan ayrı bir nozolojik durum olarak ancak 1958'de kullanılmıştır. FMF'in Doğu Akdeniz Havzası'nda yaşayan etnik gruplarda görülmesinin ortak paydası, kurucu mutasyonların kökeninin ilk olarak Mezopotamya'da MÖ 2500 civarında ortaya çıktığı hipotezini gündeme getirmiştir (5).

2.1.2. Tanım ve Sınıflandırma

FMF, peritonit, plörit veya sinovit ile sonuçlanan seröz membranlardan birinde enflamasyonun eşlik ettiği kısa ateş atakları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Ataksız dönemlerde hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. FMF'deki ikincil amiloidoz, akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA) 'nın proteolitik bir bölünme ürünü olan AA amiloidinin dokuda birikmesidir (6).

Başlangıçta, FMF iki fenotipe ayrılmıştır (7);

Fenotip I: Aşikâr klinik semptom ve bulgulara sahip FMF.

Fenotip II: Asemptomatik bir kişide tek klinik bulgu olarak amiloidoz varlığı.

FMF'den sorumlu MEFV geninin tanımlanmasının ardından üçüncü bir fenotip önerildi (8):

Fenotip III: Moleküler genetik testte herhangi bir klinik semptom veya belirti olmaksızın biallelik MEFV patojenik varyantları taşıyan kişiler.

2.1.3. Epidemiyoloji

FMF, dünya çapında en yaygın kalıtsal oto-enflamatuvar hastalıktır ve 120.000'den fazla kişiyi etkilemektedir. FMF, esas olarak Akdeniz kökenli etnik gruplar arasında, en çok Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar arasında görülmektedir. Aşkenazi olmayan Yahudiler arasında taşıyıcıların frekans oranı 1:5, Araplar 1:16, Türkler 1:5 ve Ermeniler 1:7'dir. Yaklaşık 1:400 ile 1:1000 tahmini prevalansı ile Türkiye FMF hastalarının en fazla olduğu ülkedir. Yaklaşık 82 milyonluk bir nüfusa sahip olan Türkiye'de 100.000'den fazla FMF hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ermenistan, üç milyonluk bir nüfusta 1:500 olarak tahmin edilen ve yaklaşık 6000 FMF'li hasta ile muhtemelen ikinci en yüksek prevalansa sahiptir. İsrail'de prevalans yaklaşık 8.8 milyonluk bir nüfusla 1:1000'in biraz üzerindedir ve tahmini olarak 20.000 FMF hastası bulunmaktadır. FMF'li Yahudi hastaların %90'ından fazlası Sefarad veya Orta Doğu kökenlidir. On beşinci yüzyılda İspanya'dan sürülen ve çeşitli Kuzey Afrika ve Akdeniz ülkelerine dağılan Yahudilerin torunları Sefarad Yahudileri iken, Orta Doğu Yahudileri (çoğunlukla Iraklılar) Babilliler tarafından 2500 yıldan daha uzun bir süre önce Mezopotamya'ya sürgün edilen Yahudilerin torunlarıdır. İspanya'nın Akdeniz adası olan Palma de Mallorca'daki "Chuetas" adlı toplulukta çeşitli MEFV varyantlarına sahip FMF'li bir hasta grubu tespit edilmiş olup, bu da onların çeşitli kökenlerden Yahudilerin torunları olduklarını düşündürmektedir (9-12).

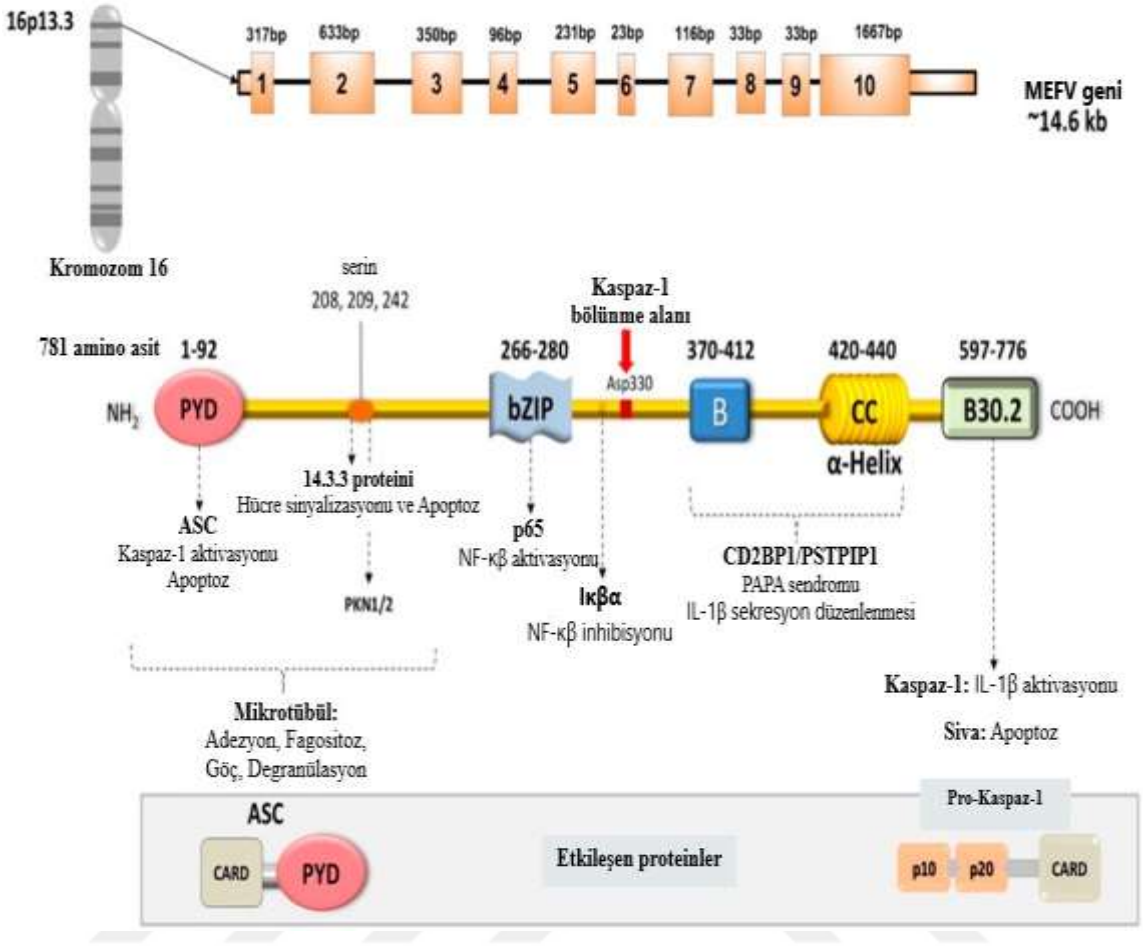
MEFV geninin tanımlanmasının ardından, FMF dünyanın her yerinden giderek daha fazla rapor edilmektedir. FMF'in Akdeniz havzasından yayılması yirminci yüzyılın yoğun nüfus hareketlerinden kaynaklanmaktadır. FMF, Fransa, Almanya, İtalya, Yunanistan, Girit ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinin yanı sıra Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Kuzey Afrika ülkeleri ve Avustralya'da da bildirilmiştir . MEFV varyantlarının taşıyıcıları, Makedonya (%16), Sırbistan (%11), Bosna Hersek (%8), Slovenya (%6) ve Macaristan (%5) gibi farklı orta ve güneydoğu Avrupa ülkelerinden deneklerde çeşitli oranlarda bulunmuştur. Açıklanamayan ateşi olan hastalar arasında yüksek FMF prevalansı yakın zamanlarda Japonya'da da bildirilmiştir. Bununla birlikte,

FMF'in bulunmadığı veya rapor edilmediği ülkeler de vardır. Bunlar arasında Sahra altı Afrika ülkeleri, Etiyopya, Yemen ve İskandinav devletlerinin yanı sıra Güney Asya ve Tayland gibi Uzak Doğu ülkeleri bulunmaktadır (9, 10, 13).

2.1.4. Etiyoloji

FMF, "pirin" veya "Marenostrin" adlı bir proteini kodlayan, 16. kromozomun kısa kolunda (p) yer alan MEFV genindeki bir mutasyondan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır (14). MEFV geni, 781 amino asitten oluşan pirin proteinini kodlayan 10 eksondan oluşmaktadır. Pirin, marenostrin (Yunanca pyrin ateş, Latince marenostrin-Mare Nostrum denizimiz demektir) veya üçlü motif (TRIM) 20 olarak da adlandırılan 781 amino asitli bir proteindir (15). Pirin yapısı Şekil 2-1'de gösterilmiştir. Pirin ağırlıklı olarak nötrofiller, monositler, dendritik hücreler ile serozal ve sinovyal fibroblastlar gibi doğal bağışıklık sistemi hücreleri tarafından eksprese edilir, ancak lenfositlerde eksprese edilmez. MEFV geni, pirindeki mutasyonlar nedeniyle, kontrolsüz IL-1β üretiminin bir sonucu olarak aşırı enflamatuvar yanıta neden olur (16). Pirinin N-terminalinde bulunan ~90 amino asit, protein-protein etkileşimlerine aracılık eden ve enflamasyon ile apoptozu düzenleyen 20'den fazla farklı insan proteininde bulunan bir motifin (pirin alanı-PYD) prototipidir. Pirindeki FMF ile ilişkili varyantların çoğu, MEFV'nin 10.eksonu tarafından kodlanan C-terminal B30.2 domaininde yer almaktadır. INFEVERS çevrimiçi veritabanında (http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers) 333'ten fazla varyant listelenmiştir (17). Birçok varyantın hastalığa neden olduğu ve FMF fenotipiyle ilişkili olduğu kabul edilir, ancak FMF vakalarının çoğuna, yaygınlığı incelenen popülasyona göre değişen ekson 10 üzerinde kümelenmiş yalnızca dört kurucu mutasyon (p.M694V, p.V726A, p.M680I ve p.M694I) neden olur. FMF'li en büyük etnik grup olan Türklerde p.M694V önde gelen MEFV mutasyonudur (Türkiye FMF Çalışma grubuna göre %51), onu p.M680I (%14) ve p.V726A (%9) izlemektedir. p.M694del, hastalığın daha şiddetli bir formu ile ilişkilidir (18). FMF'deki popülasyon genetiğinin meta-analizi, mutasyonların çeşitli topluluklarda tek tip olarak dağılmadığını ve fenotiplerde farklılık gösterdiğini ve batı popülasyonlarının FMF'i taklit eden ancak MEFV ile ilişkili olmayan diğer oto-enflamatuvar sendromlarla ortaya çıkabileceğini göstermektedir (19).

p.M680I ve p.M694V amino asit kalıntılarını etkileyen MEFV varyantları, erken FMF başlangıcı, daha sık ataklar, daha yüksek artralji ile artrit prevalansı ve artan AA amiloidoz riski de dahil olmak üzere daha şiddetli bir fenotip ile ilişkilidir (10).



Şekil 2-1: MEFV geninin ve kodlanmış pirin (marenostrin) proteininin şematik yapısı (20)

MEFV geni, pirin proteinini (781 amino asit) kodlar. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)'ne neden olan en yaygın mutasyonlar, B30.2 domaini kodlayan ekson 10'da yer alır. ASC ve Pro-Kaspaz-1 de şekilde gösterilmiştir. Pirin yapısı, her biri protein-protein etkileşiminden sorumlu olan beş farklı domain içerir ve her domain, doğal immün yanıtın düzenlenmesinde bir role sahiptir. Soldan sağa, Pirin (PYD) domaini (1-92. kalıntılar) ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD—kaspaz-recruitment domaini) ile etkileşime girer. bZIP transkripsiyon faktörü temel domaini (266-280. kalıntı), NF-κB'nin p65 alt birimi (transkripsiyon faktörü p65) ve IκB-α ile etkileşir. B-box çinko parmak domaini (375-412 kalıntıları) ve α-sarmal (CC, coiled-coil) domaini (420-440 kalıntıları) muhtemelen pirinin oligomerizasyonunu etkiler ve PAPA proteini (aynı zamanda hücre iskeletinin organizasyonunda yer alan CD2BP1 olarak da bilinen prolin serin treonin fosfataz etkileşimli protein olan PSTPIP1 olarak da adlandırılır) ile etkileşime girer ve IL-1β salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynar. B30.2 domaini (PRYSPRY) (597-776 kalıntıları) en önemlisidir ve kaspaz-1 ve proapoptotik protein Siva ile etkileşir. Pirinin diğer etkileşimleri arasında mikrotübüllere bağlanma (N-terminalden bZIP'ye), 14.3.3 (14.3.3 proteini) ile etkileşim ve PYD ile bZIP arasındaki üç serin kalıntısında 208, 209, 242 PKN1/2 (serin-treonin kinazlar PKN1 ve PKN2) ile etkileşim yer alır. Asp330'un bZIP ve B-kutusu arasındaki konumu, kaspaz-1 bölünme bölgesini belirtir. B30.2 domainindeki mutasyonlar, otozomal resesif aktarılır. Ekson 2, 3 ve 5'teki mutasyonlar genellikle otozomal dominant kalıtım modeli sergiler (20).

2.1.5. Patogenez

FMF, kromozom 16p13.3 üzerindeki MEFV (Mediterranean FeVer) lokusundaki otozomal resesif mutasyonlardan kaynaklanan en yaygın monojenik oto-enflamatuvar sendromdur (Şekil 2-1). MEFV, enflamasyon ile ilgili intranükleer peptitlerin transkripsiyonunu etkili bir şekilde düzenleyen 781 amino asitten (86kDa) oluşan proteini (pirin/marenostrin) kodlar (21).

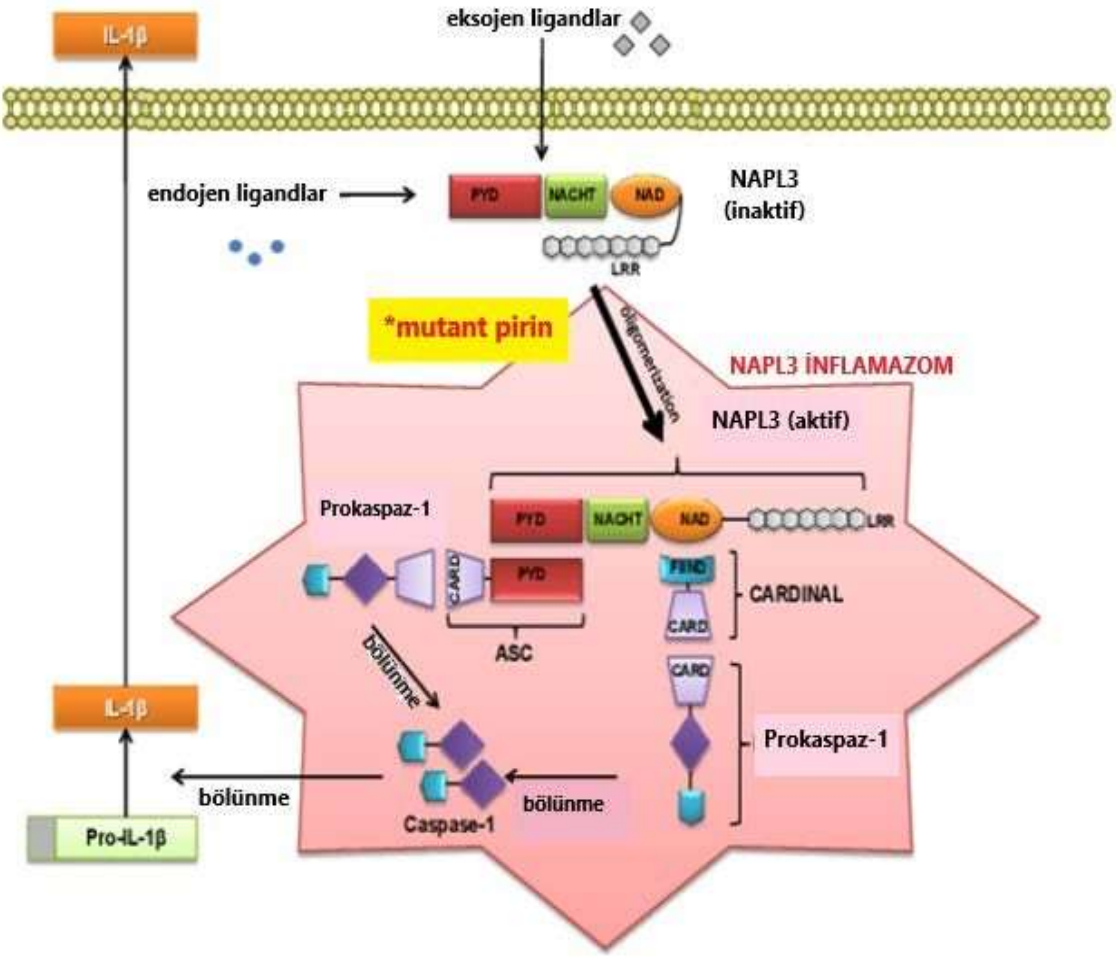
Pirin, doğuştan gelen bağışıklık sisteminde anahtar bir role sahiptir ve nötrofillerin, eozinofillerin, dendritik hücrelerin, olgun monositlerin, serozal ve sinovyal fibroblastların, kolon ve prostat kanseri hücrelerinin sitoplazmasında eksprese edilir. Pirin ayrıca lökosit infiltrasyonu meydana geldiğinde dalak, akciğer ve kasta da tespit edilir. Pirin, mikrotübüllerle birlikte lokalize olur ve kolşisin gibi mikrotübül stabilize edici ajanlar için potansiyel bir aktivite olduğunu düşündürür.

Pirin, pro-interlökin (IL)-1β'nın pro-enflamatuvar bir sitokin olan aktif IL-1β'ya dönüşümü için gerekli olan hücre içi bir kompleks olan inflamazomun düzenleyici bir bileşenidir. Aktive edilmiş inflamazom ateş, enflamasyon ve apoptozda temel bir rol oynar. Normal pirinin, pro-IL-1β'nın aktive kaspaz-1 tarafından bölünmesini negatif olarak inhibe ettiği bilinmektedir. Mutasyona uğramış pirine bağlı inflamazomun düzensizliği (FMF ile ilişkili pirin mutasyonlarının büyük bir yüzdesi ~200-kalıntı C-terminal B30.2 alanında bulunur), FMF patogenezi için ana mekanizma olarak önerilmiştir. Pirin, C5a'nın kompleman sistemden türetilmiş mediyatörünün inhibitörü olduğu için, FMF hastaları, IL-1β'nin düzensiz üretiminden dolayı nötrofil kemotaksisinin inhibisyonundan yoksundur. Bu nedenle, pirin, hücre içi sinyal yollarını nükleer faktör kβ (NF-κβ) veya kaspaz 1 yoluyla bloke ederek enflamatuvar yanıtı düzenlediğinden, mutasyona uğramış MEFV nedeniyle pirin fonksiyonunun olmaması, enflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanmasına yol açar (21).

Enflamatuvar yanıt, kendi kendini artıran bir süreçtir. Ancak, bu yanıt düzensiz gerçekleşirse, tekrarlayan ataklar veya enflamasyonun kalıcılığı ile sonuçlanır. FMF'nin akut atakları, serozal ve sinovyal yüzeylerde nötrofillerin aktivasyonunu takiben gelişir. FMF'de nötrofillerin anahtar rolü, atak sırasında serozal sıvıda aşırı miktarda bulunmaları, nötrofillerdeki pirinin belirgin ekspresyonu ve kolşisinin nötrofil göçü üzerine etkisi sonucunda atağı önlemedeki olumlu etkisiyle desteklenir. Ataklar sırasında, etkilenen dokularda nötrofil akışı artar (21, 22).

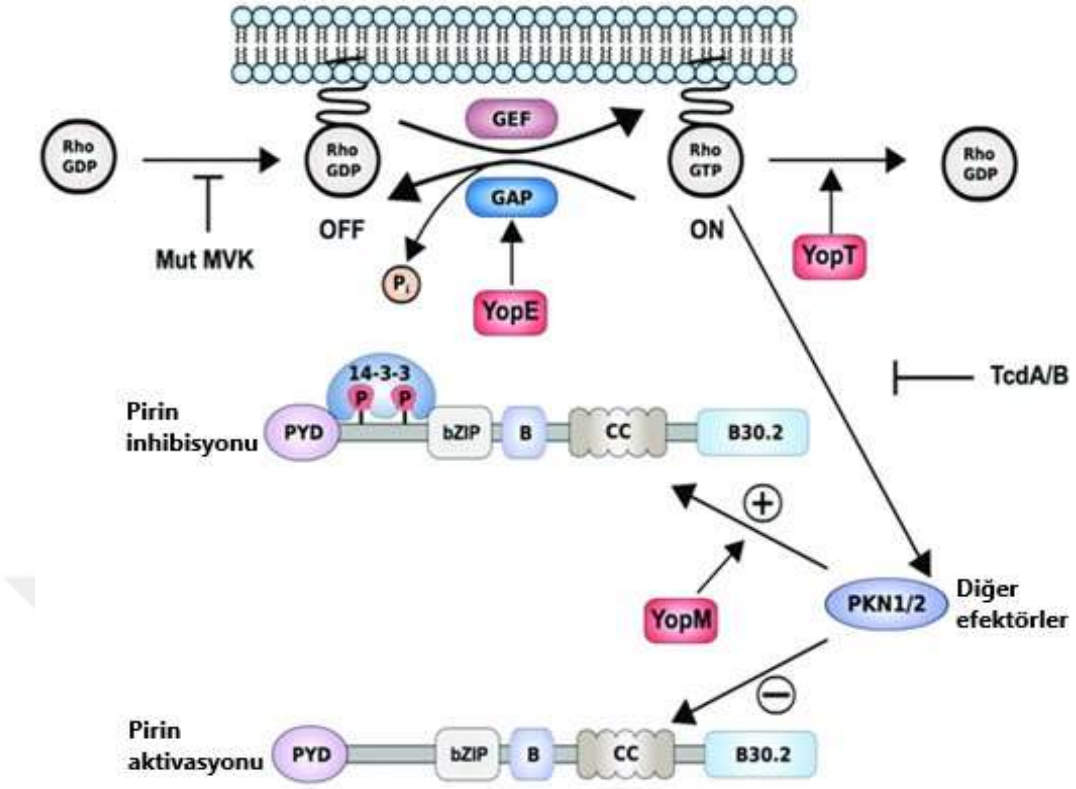
Kaspaz-1'in öncelikle inflamazom adı verilen protein kompleksleri ile etkileşim yoluyla aktive edilmesi gerekir. Doğal bağışıklıkta, bir takım çok proteinli sitoplazmik kompleks olan inflamazomlar merkezi rol oynamaktadırlar. Dahası, çeşitli inflamazomlar tanımlanmıştır. Kaspaz-1 ve IL-1β'nın aktivasyonunda yer alan başlıca inflamazom kompleksi, pirin veya NLRP3 inflamazomudur (23). Ancak, bu farklı inflamazomlar arasında, NAPL3 inflamazomu en iyi araştırılmış olanıdır ve NAPL3; ASC, CARDINAL ve kaspaz-1 bileşenlerinden oluşur. FMF patogenezinde NAPL3 inflamazomu Şekil 2-2'de gösterilmiştir. Pirinin IL-1β'nın işlenmesi ve aktivasyonu üzerindeki etkisine ilişkin iki hipotez önerilmiştir. "Sekestrasyon hipotezine" göre, pirin, IL-1β' nın kaspaz-1 aracılı aktivasyonu üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir. Pirin bu etkisini, adaptör proteini ASC ve prokaspaz-1'in yarışmalı bağlanması ve bağlanan kaspaz-1 ile kriyopirin inflamazomunun oluşumunu önleyerek gerçekleştirir. Bu hipotez göz önüne alındığında, MEFV gen mutasyonlarının pirinin bu inhibe edici edici etkisi engelleyerek bunun da kontrolsüz IL-1β aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. İkinci hipoteze göre tam açıklanamamakla birlikte pirinin, IL-1β'nin aktivasyonu için kendi spesifik inflamazomunu oluşturduğunu öne sürülmektedir. MEFV gen mutasyonları, bu varsayılan pirin inflamazomunun aktivasyonunu artıracaktır (24, 25).

Son yıllarda pirin inflamazom aktivasyonunun mekanizmasını tartışan bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Yapılan araştırmalarda, hücre zarının içinde bulunan RhoA adlı bir molekülün pirin inflamazomunu fosforile ettiği keşfedilmiştir. Bu fosforilasyondan sonra inflamazom, 14-3-3 adlı proteini bağlamakta ve bu etkileşimlerden sonra pirin inflamazomu inaktif hale gelmektedir. Ancak *Clostridium difficile* gibi Rho A molekülünü inaktive ederek pirin inflamazomunu aktive eden bazı bakteriler bulunmaktadır. Ayrıca, bubonik vebaya neden olan *Yersinia pestis* adlı bir diğer bakterinin sahip olduğu YopE ve YopT adlı iki toksinin de RhoA'yı etkisiz hale getirerek pirin inflamazomunu aktive ettiği bilinmektedir. Bu, insan vücudunun bu bakterilere karşı bir tür savunma mekanizmasıdır. Öte yandan, *Yersinia pestis,* YopM adı verilen başka bir toksine sahiptir ve diğer toksinlerinin aksine, YopM fosforilasyon aracılığıyla pirin enflamazomunu bloke eder. Pirin inflamazomu ve Yersinia pestis efektörlerinin öngörülen etkileşim modeli Şekil 2-3'de sunulmuştur (25).



Şekil 2-2: FMF patogenezinde NAPL3 inflamazomu (21)

Muhtemel NALP3 inflamazom oluşumunda yer alan süreçler: Eksojen ve konakçı ligandların (örneğin, ATP, ürik asit kristalleri, düşük hücre içi potasyum, cilt irritanları, muramil dipeptid) etkisi altında, ASC'nin PYD domaini aracılığıyla ve ASC'nin homotipik CART etkileşimi aracılığıyla kaspaz-1'in etkinleştirilmesinin ardından inflamazom aktive edilir (ilk olay: NAPL3 oligomerizasyonu). Prokaspaz-1'in ikinci bir molekülü, CARDINAL'in NAPL3 (sırasıyla FIIND-NAD domainleri ve CARDINAL CARD domainine karşı prokaspaz-1) ile etkileşimi sonucu aktifleşir. Bu basamaklar sonrası kaspaz-1'in öncü prokaspaz-1'den aktivasyonu ve nihayetinde inaktif öncüsü olan pro-IL-1β'dan aktif IL-1β'nın oluşturulması tetiklenir. FMF'de, pirini kodlayan mutasyona uğramış MEFV geni, anormal NALP3 inflamazomu ile ilişkilidir. Kısaltmalar: ASC- apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; CARD- caspase-recruitment domain; FIIND-domain with function to find; IL- interlökin; LRR-leucine rich repeat; NACHT- [NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), CIITA (MHC class II transcription activator), HET-E [(incompatibility locus protein from Podospora anserina) and TP1 (telomerase-associated protein)]; NAD-NACHT Associated domain; NALP3-NACHT domain Leucine-Rich Repeat PYD-Containing Protein 3.



Şekil 2-3: Pirin inflamazomu ve Yersinia pestis efektörlerinin önerilen etkileşim modeli (25)

Yersinia pestis efektörleri YopE (GTP hidrolizini teşvik ederek) ve YopT (RhoA'nın plazma membranından bölünmesini ve ayrılmasını katalize ederek) RhoA'yı etkisiz hale getirir. Bu, azaltılmış PKN1/2 aktivitesi ile sonuçlanır ki bu da pirin inflamazomunun oluşumunu destekler. *Clostridium difficile* toksin B/TcdB (glikozilasyon yoluyla) gibi diğer bakteriyel toksinler veya mevalonat kinaz yolunun (Mut-MVK) anahtar enzimlerindeki zararlı mutasyonlar da RhoA inaktivasyonuna neden olur. *Yersinia pestis*, ek efektör YopM'yi konakçı hücreye ileterek, virülansı sürdürür. YopM, pirinin PKN-1/2 aracılı fosforilasyonunu uyarır ve böylelikle konakçı kinazlar PKN-1/2'yi ele geçirerek pirin inflamazomunu inhibe eder. GDP: Guanozin difosfat; GTP: Guanozin trifosfat; TcdA/B: *Clostridium difficile toksini A ve B*; PKN1/2: serin-treonin kinazlar 1 ve 2; GAP: GTPaz aktive protein; GEF: Guanin nükleotit değişim faktör; YOP: *Yersinia* dış membran proteini.

2.1.6. Klinik Bulgular

FMF, genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan bir hastalıktır. Vakaların %90'ında ilk semptomlar 20 yaş öncesi; %75'inde ise 10 yaş öncesi görülür. Hastaların %1'inden daha azında geç dönemde 40 yaşından sonra belirtiler görülebilir. Ülkemizde, ortalama görülme yaşının 9.6, ortalama tanı konma yaşının ise 16.4 olduğu bilinmektedir (26-29).

Ateş

Kısa süreli ateşli atakları (12-72 saat) hastalığın ayırt edici özelliklerinden biridir. Ağır formlarda ateş, birkaç hafta ara ile tekrar oluşabilir (30). Geç çocukluk döneminde ve yetişkinlikte, ateş ataklarına genellikle FMF'e özgü diğer semptomlar eşlik eder. Bu dönem yaş grubunda FMF tanısı daha net bir şekilde konulur. Erken çocukluk döneminde ise ateş kaynağının tespit edilmesi zor olabilir. Genelde sağlıklı çocuklarda erken dönemde, kendi kendini sınırlayan viral enfeksiyonlar görülebilir. Bununla birlikte üst solunum yolu enfeksiyonu için aşikar olan belirtiler her zaman görülmeyebilir. FMF'den muzdarip iki yaşın altındaki çocuklarda, ateşli ataklara genellikle hastalığa özgü diğer semptomlar eşlik etmemektedir. Yalnızca hastalık seyrinde peritonit, plörit ve artrit gibi tipik FMF semptomları ortaya çıkmaktadır (31).

Peritonit

FMF'li çocuklarda çoğunlukla ateşli atakların eşlik ettiği abdominal şikayetler sık görülmektedir. Genellikle ağrı, tüm karın ve göğüs bölgesine doğru yayılmaya başlar. Hafif şişkinlikten şiddetli peritonite dönüşebilir; enflamasyon peristaltizmi yavaşlatır ve bu nedenle hastalar genellikle konstipasyon şikayeti ile hekime başvurmaktadır (26). Tekrarlayan peritonit, FMF'in klinik prezentasyonu olabilecek intestinal adezyonlara yol açabilmektedir (32). FMF prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, fonksiyonel karın ağrısına sahip olan çocuklar, genel popülasyona kıyasla MEFV genindeki nadir görülen mutasyonların önemli ölçüde daha yüksek insidansını sergiler (33).

Plörit

Plörite bağlı ağrı çocukluk çağında FMF'in sık görülen belirtilerindendir. Çoğunlukla ağrı tek taraflıdır. Nefes alma bu ağrıyı artırır ve soluk alıp verme seslerinde azalma görülür. Genellikle ağrı karın bölgesine yayılır (26). Ağrı genellikle yaklaşık 3 gün sürmektedir. Nadir durumlarda 1 haftaya kadar kalabilmektedir (30).

Artrit

Akut Artrit

Çocuklarda FMF'in üçüncü sık görülen semptomu artrittir. Genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerini etkiler; bazı durumlarda ise üst ekstremite eklemleri de etkilenebilir. Ancak özellikle çocukluk çağında artrit, poliartiküler juvenil artritte olduğu

gibi simetrik veya asimetrik olarak aynı anda birden fazla eklemi etkileyebilir. Ellerin küçük eklemleri de dahil olabilir. Monoartrit, FMF'in tek belirtisi olabilir (34). Başlangıçta artrite ateş ve eklemin üzerini kaplayan deride kırmızı renkli bir enflamasyon ("kırmızı artrit") eşlik etmektedir. Genellikle semptomlar birkaç gün sonra kaybolur, ancak bazı vakalarda daha uzun bir seyir (birkaç hafta) görülebilir (26).

Kronik Uzamış Artrit

Kronik uzamış artrit çoğunlukla yetişkinlerde tanımlanır, ancak genç hastalarda da ortaya çıkabilir. Yetişkin hastaların %5'ine kadar monoartrit haftalar ve aylar boyunca devam edebilir. Bu durumlarda en çok etkilenen eklemler kalça ve dizlerdir. Akut artritin aksine, bu form tahrip edici olabilir (35).

Sakroileit

Seronegatif spondilartropati, kronik uzamış artritin özel bir şeklidir. Bu artrit formu, HLA-B27 ile ilişkili değildir, ancak M694V mutasyonu ile belirgin bir ilişki gösterir (36). Çoğunlukla erişkinlerde görülmesine rağmen, küçük çocuklarda da ortaya çıkabilmektedir (34).

Perikardit

FMF'li 470 hastadan oluşan geniş kohort çalışmasında bir perikardit bulgusu görülmediğinden, bu semptomun FMF ile ilişkili bir belirti olup olmadığı uzun bir süre tartışılmıştır (37). Sonraki çalışmalar, FMF'deki perikardit prevalansının (tüm FMF hastalarının % 0.7-1.4'ü) sağlıklı kontrol grubuna göre prevalansın daha yüksek olduğunu göstermiştir (28). Bu nedenle günümüzde FMF için perikardit bir semptom olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağında FMF'e bağlı perikardit olgu sunumları yayınlanmaktadır (38). Ancak FMF'li çocuklarda, ekokardiyografi ile saptanan subklinik perikardit daha sık görülebilir (39).

Cilt Lezyonları

Erizipel benzeri deri lezyonlarının prevalansı pediyatrik kohortlarda önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bu semptomun ortaya çıkması genellikle FMF için spesifik bir klinik bulgu olarak kabul edilmektedir. Sıklıkla kaval kemiği üzerinde veya ayak sırtında ve ayak bileğinde yerleşim gösteren ağrılı, kırmızı renkli ve hipertermik bir

deri lezyonu ile karakterizedir. Genellikle semptomlar 1-3 gün sürmektedir. Erizipelin ayırt edilmesi zor olabilmektedir (26, 40). Erizipel benzeri bir eritemin varlığı, şiddetli bir hastalık seyri, amiloidoz oluşumu ve M694V mutasyonlarının varlığı ile ilişkilidir (41). Tek başına bir belirti olarak erizipel benzeri eritem, çocukluk çağı FMF'nin bir belirtisi olmayıp erişkinlerde daha sıklıkla görülebilir (26). Çocukluk çağı FMF ile ilişkili cilt belirtileri olarak purpurik döküntü, anjiyonörotik ödem, avuç içi ve ayak tabanlarında yaygın eritem, cilt soyulması, Raynaud fenomeni ve deri altı nodülü tarif edilmiştir (42).

Akut Skrotum

FMF'li çocuklarda akut skrotum çoğunlukla tek taraflı ve giderek artan şişlik ile karakterizedir (semptom başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen ortalama süre 12 saat). Nadiren iki taraflı şişlik oluşur. Akut Skrotum, FMF'in ilk belirtisi olarak kabul edilir. Operatif bulgular normal testis ve epididim ile kalın ve hiperemik bir tunika vaginalis gösterir (43, 44). Akut skrotumun, testis torsiyonundan ayırt edilmesi gerekmektedir. Aşağıdaki belirtiler güçlü bir şekilde skrotal FMF atağına işaret eder:

1) FMF geçmişi
2) Başlangıç aşamaları
3) Tekrarlayan skrotal ağrı ve şişlik
4) Ateş

Miyaljiler

Miyaljiler iki farklı şekilde ortaya çıkabilir:

A. Çocuklarda spontan ve egzersize bağlı miyalji genellikle alt uzuvları etkiler. Genellikle ağrı yaklaşık 2 gün devam eder ve steroidal olmayan antiromatizmal ilaçlarla tedavi edilebilir (45).
B. Uzun süreli ateşli miyaljiler, karın ağrısı, artrit, ishal, ateş ve M694V mutasyonunun varlığıyla ilişkili şiddetli uzun süreli kas ağrısı ile karakterizedir. Steroidler seyri olumlu yönde değiştirebilmektedirler (46).

Amiloidoz

Kolşisin döneminden önce, amiloidoz genellikle 40 yaşından önce ortaya çıkar, rapor edilen en genç olgu 3 yaşındaki bir çocuktur (6). Düzenli kolşisin tedavisine başlanmasından bu yana, amiloidoz prevalansı çocuklarda %0-2'ye düşmektedir (47, 48).

Nörolojik Semptomlar

Özellikle yetişkin dönemdeki kohort çalışmaları, multipl skleroz, serebrovasküler olaylar ve posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromunun (PRES) FMF ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (49, 50). Bir rapor, FMF'li çocuklarda baş ağrısı, konvülsiyonlar ve aseptik menenjit oluşumunu anlatmaktadır (51). Tekrarlayan aseptik menenjit oluşumunun gerçekten de FMF'in bir bulgusu olup olmadığı şu anda tartışma konusudur (52).

Vaskülit

FMF'li çocuklarda Henoch Schonlein purpura (HSP, FMF'li tüm çocukların %5-7'si) ve poliarteritis nodozanın (PAN, FMF'li tüm hastaların %1'i) yüksek prevalansı farlı çalışmalarda gösterilmiştir (53). FMF ile ilişkili HSP'li çocuklar, HSP'si olan ve FMF'sı olmayan hastalara göre daha küçük yaşta olmaktadır. Ayrıca bu çocuklar daha fazla ödem ve yüksek enflamasyon belirtecine sahiptir (54). PAN'li ve FMF'li hastaların prognozu PAN'li ve FMF olmayan hastalara kıyasla daha iyi görünmektedir (55).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Ataklar sırasında, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), kompleman vb. akut faz reaktanlarının düzeyleri artar. Yaygın olarak lökositoz ve artmış ESR görülür (56). Ataklar sırasında ve hatta ataklar arasında bu akut faz serum proteinlerinin sürekli yükselmesi, hastaları FMF'in en ciddi sekeli olan sistemik amiloidoz gelişimine yatkın hale getirir (57, 58). SAA birikimi, gastrointestinal sistem, dalak, böbrekler, adrenaller, tiroid ve akciğerler dahil olmak üzere birçok organda meydana gelir (6). Etkili tedavi sağlanmadan önce, birçok hastada 40 yaşında böbrek yetmezliği meydana gelmiştir. Amiloidoz riski, bu komplikasyonun pozitif aile öyküsü, erkek cinsiyeti, SAA1 lokusundaki α/α genotipi ve kolşisin tedavisine zayıf uyum ile artar (59, 60). Çoğu çalışmada, M694V mutasyonu için homozigotluk ayrıca hastaları amiloidoza ve artrite yatkın hale getirmektedir. Ancak M694V'nin amiloidoz ile ilişkisi tanımlanmamıştır (61). Bozulmuş böbrek fonksiyonunun erken bir göstergesi mikroalbüminüridir. Bu nedenle, periyodik idrar tahlili, FMF hastaları için tedavi takibinin önemli bir parçasıdır. Proteinüri meydana geldikten sonra, amiloidoz böbrek veya rektumdan biyopsi ile doğrulanabilir. Böbrek biyopsisi daha duyarlı olmakla birlikte, daha güvenli, daha az invaziv ve % 75 duyarlılığa sahip olduğu için rektal biyopsi tercih edilmektedir (62, 63).

Moleküler tanı testinde, genetik laboratuvarlar genellikle en yaygın beş mutasyonu taramakta ve nadir görülen mutasyonlar gözden kaçmaktadır. MEFV mutasyonları, tipik vakaların sadece %70'inde her iki allelde de görülürken, kalan %30'unda, hiç mutasyon teespit edilmeyebilir (64).

2.1.8. Tanı

Oto-enflamatuvar hastalıkların bir prototipi olarak FMF'in iyi tanımlanmış bir klinik görünümü bulunmaktadır. Bu nedenle FMF tanısı klinik temellere dayanmaktadır. Genetik testler ise klinik tanının desteklenmesi için kullanılmaktadır. FMF'in klinik teşhisi, kısa (12-72 saat), tekrarlayan (üç veya daha fazla) ateşli atakların ve fark edilebilir enfeksiyöz bir neden olmaksızın abdominal, göğüs, eklem veya deri belirtilerinin varlığına dayanmaktadır (65, 66). Ayrıca, uygun etnik köken, ailede pozitif FMF öyküsü, 20 yaşından önce hastalığın başlaması ve kolşisine olumlu yanıt da tanıyı desteklemektedir.

Erken teşhis komplikasyonları önlemede önemli olduğundan, bir dizi tanı ve sınıflandırma kriteri önerilmiştir. Tel-Hashomer kriterleri yetişkin hastalar için yaygın olarak kullanılan ve önerilen ilk kriterdir (6, 66). Tel-Hashomer kriterleri Tablo 2-1'de gösterilmiştir. Bu kriterler daha sonra Livneh ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir (67). Livneh kriterleri Tablo 2-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2-1: Tel-Hashomer kriterleri (6)

Majör Kriterler
I. Tekrarlayan ateş ve serozit epizodları
II. Predispozan hastalığı olmayan AA tipi amiloidoz.
III. Kolşisine yanıt
Minör Kriterler
I. Tekrarlayan ateşli ataklar
II. Erizipel benzeri eritem
III. Birinci derece akrabalarda aile öyküsü

Kesin tanı için en az iki majör kriter veya bir majör artı iki minör kriter

Tablo 2-2: Livneh kriterleri (67)

Majör Kriterler
Tipik ataklar (tekrarlayan (aynı tipte ≥3), ateş, rektal sıcaklık ≥38 ° C 12 saat ve 3 gün süren)
Peritonit (yaygın)
Plörit (tek taraflı) veya perikardit
Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
Tek başına ateş
Minör Kriterler
Aşağıdaki bölge ve durumlardan bir veya daha fazlasını kapsayan inkomplet ataklar.
1.Karın
2.Göğüs
3.Eklem
4.Egzersiz sonrası bacak ağrısı
5.Kolşisine olumlu yanıt
Destekleyici kriterler
1.Ailede FMF öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Hastalığın başlangıç yaşının <20 olması
Atakların özellikleri (4-7)
4.Yatak istirahati gerektirecek şiddette olması
5.Kendiliğinden rahatlama (spontan remisyon)
6.Semptomsuz dönemler
7.Lökosit sayımı, Eritrosit sedimentasyon hızı, Serum Amiloid A ve/veya fibrinojen için bir ya da daha fazlasında geçici enflamatuvar yanıt bulgusunun varlığı
8.Epizodik proteinüri/hematüri
9.Apendektomi ya da doğrulanamamış apendisit öyküsü
10.Akraba evliliği

FMF tanısı için en az bir majör kriter veya; en az iki minör kriter veya; 1 minör kriter artı 5 destekleyici kriter veya; 1 minör kriter artı destekleyici kriterlerden 4 tanesinin varlığı bulunmalıdır.

Düşük amiloidoz insidansı ve erizipel benzeri eritem nedeniyle Tel Hashomer kriterlerinin çocuklara uygulanmasının zor olduğu bildirilmiştir. Livneh kriterleri majör (tipik peritonit atakları, plörit, artrit ve ateş atakları), minör (egzersize bağımlı bacak ağrısı, kolşisine olumlu yanıt, göğüs, karın ve eklemi içeren inkomplet ataklar) ve destekleyici kriterlerden oluşmaktadır. Bununla birlikte, çocuklarda seyir farklı olabilmektedir. Örneğin yaşamın erken dönemlerinde, serozit ataklarına eşlik etmeyen

ateşli ataklar tek klinik tablo olarak görülebilmektedir. 2009 yılında, Türk pediatristler tarafından çocuklarda FMF tanısı için yeni bir dizi kriter geliştirilmiştir. FMF tanısı için Türk pediatrik kriterleri Tablo 2-3'te gösterilmiştir. Çocuklar için geliştirilmiş olan bu kriterler, en az üç atakta 6 ila 72 saat süren 38 °C üzerinde ateş ve bu ataklara eşlik eden 6 ila 72 saat süren karın ağrısı, tek taraflı göğüs ağrısı, artrit (monoartrit) varlığı, egzersiz sonucu oluşan bacak ağrısı ve ailede pozitif FMF öyküsünü içermektedir (68).

Tablo 2-3: Çocukluk çağında FMF tanısı için belirlenen Türk pediatrik kriterleri (68)

Kriterler	***Tanım***
Ateş	Koltukaltı sıcaklığı > 38°C, 6–72 saat süreli, ≥3 atak
Abdominal ağrı	6–72 saat süren, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6–72 saat süren, ≥3 atak
Artrit	6–72 saat süren, ≥3 atak, oligoartrit
Ailede FMF öyküsü	

Kesin tanı için en az iki kriter gereklidir.

FMF, "pirin" olarak adlandırılan 781 amino asitli bir protein üreten MEFV geninde meydana gelen mutasyonların neden olduğu monojenik bir hastalıktır. MEFV'de 50'den fazla mutasyon (https://infevers.umai-montpellier.fr/) ve muhtemelen patojenik olmayan çok daha fazla sayıda dizi varyantı tanımlanmıştır (69). MEFV gen analizi için ekson 2, 3, 5 ve 10 incelenmektedir. FMF ile ilişkili mutasyonların çoğu, pirin proteininin karboksi terminal (C-terminal) ucunda bulunan B30.2 domainini kodlayan ekson 10'da kümelenmiş yanlış anlamlı değişikliklerdir. Bu nedenle özellikle ekson 10'daki mutasyonların kontrol edilmesi önerilmektedir. En yaygın mutasyonlar, 694. sırada bulunan metiyonin aminoasidi yerine valin veya izolösinin (sırasıyla M694V ve M694I), 680.'de (M680I) metiyonin yerine izolösinin ve 726. pozisyonda bulunan valin yerine alaninin (V726A) geçmesidir (70). MEFV'nin ekson 2'si, çeşitli şekillerde iyi huylu polimorfizmler veya hafif mutasyonlar olarakta kabul edilen bir dizi yanlış anlamlı mutasyonlar içermektedir. Bunlardan en önemlisi, 148. pozisyonda bulunan glutamik asit yerine glutaminin geçmesi ile oluşan E148Q mutasyonudur (71).

FMF için genetik testin yorumlanması beklenenden daha karmaşıktır. Bu durumun en önemli nedeni olarak, FMF hastalarının tek bir mutasyon için homozigot veya iki farklı mutasyon için bileşik heterozigot olduğu gösterilmiştir (71). Bu mutasyonlardan bazıları

hastalıkla açıkça ilişkili olsa da, diğerleri fonksiyonu bilinmeyen tek nükleotid polimorfizmlerdir (SNP) ve tipik fenotip ile ilişkili olmayan belirli SNP'ler bulunmaktadır. Diğer taraftan, MEFV gen mutasyonları, tanısal kriterleri karşılamayan atipik klinik enflamasyon özellikleri ile bir arada bulunabilir. Bir diğer karmaşık nokta, hastalık fenotipi de ortaya çıkan heterozigotlardır. FMF otozomal resesif bir hastalık olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %20-25'inde iki allelde birden mutasyon görülmediği bildirilmiştir (72).

Sadece genetik testlerin sonuçlarına dayalı olarak FMF teşhisi asla dışlanmamalıdır. Bununla birlikte, testlerin mevcudiyeti ile kesinlikle seçilmiş hastalar için klinik değerlendirme ve genetik test kombinasyonunun en mantıklı tanı yaklaşımı olduğu ifade edilmiştir (73).

2.2. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT (JIA)

2.2.1. Tanımı

Artrit, çocuklarda ve gençlerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Juvenil idiyopatik artrit (JIA), 16 yaşından önce başlayan, 6 haftadan uzun süren ve nedeni bilinmeyen tüm artrit formlarını kapsamaktadır. Tek bir patognomonik klinik veya laboratuvar özelliğinin olmaması nedeniyle, JIA tanısı, etiyolojisi belirlenemeyen tüm çocukluk kronik artrit formlarını içermektedir. JIA, hepsi eklem iltihabını gösteren, ancak farklı klinik fenotipler, hastalık seyri, genetik arka planı ve patofizyolojisi olan heterojen bir hastalık grubudur (74).

1891'de, Paris'teki Hôpital Rothschild'in asistanı olan M.S. Diamant-berger'in, artritli genç hastalarla yoğun bir şekilde ilgilendiği bilinmektedir. Diamant-berger ilk kez çocuklarda tamamen farklı üç çeşit hastalık seyri olduğunu kanıtlamış ve özellikle iç organlar ile gözleri etkileyen formundan da bahsetmiştir (75).

2.2.2. Sınıflandırma

Yıllar boyunca, çocukluk çağında kronik artrit için çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir (Tablo 2-4). 1995'ten itibaren *juvenil idiyopatik artrit* (JIA) terimi, *juvenil kronik artrit* (JCA) ve *juvenil romatoid artrit* (JRA) terimlerinin yerine geçmiştir. 1970'lerde, çocukluk çağında kronik artriti sınıflandırmak için iki kriter önerilmiştir.

Bunlardan biri JRA tanısı için Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) komitesi tarafından geliştirilen "ACR JRA"; diğeri ise JCA tanısı için Avrupa Romatizma Birliği tarafından oluşturulan "EULAR JCA" kriterleridir. Bu iki sınıflandırma arasındaki tutarsızlıklar nedeniyle Romatoloji için Derneklerin Uluslararası Ligi (ILAR) tarafından tüm çocukluk çağı artritlerin sınıflandırılması "ILAR JIA kriterleri" başlığı altında toplanmıştır (74).

Tablo 2-4: Çocukluk çağında kronik artrit için sınıflandırma kriterlerinin karşılaştırılması

ACR JRA	EULAR JCA	ILAR JIA
Sistemik artrit	Sistemik artrit	Sistemik artrit
Pausiartiküler artrit	Pausiartiküler artrit	Oligoartrit: −sürekli −uzamış
Poliartiküler artrit	Poliartiküler artrit	Poliartrit (RF negatif)
	JRA (RF pozitif)	Poliartrit (RF pozitif)
	Spondiloartropatiler	Psoriatik artrit
		Entezit ilişkili artrit
		Sınıflandırılamayan artrit

Juvenil Romatoid Artrit Sınıflaması için ACR Kriterleri

ACR kriterleri çocuklarda yaş sınırı, hastalık süresi, artrit ve ekstraartiküler hastalığın özelliklerini tanımlamıştır. Artrit başlangıcının 16 yaşından önce olması şartı, hastalıkta yaşa bağlı biyolojik varyasyondan daha çok uygulama modellerine dayanmaktadır. Ayrıca, bir veya daha fazla eklemde 6 hafta boyunca artritin devam etmesi tanı için yeterli olsa da, karakteristik sistemik belirtiler bulunmadığı taktirde tanıyı doğrulamak için 6 aylık bir takip süresi gereklidir. Sınıflandırma iltihaplı eklemlerin sayısına bağlı olduğundan servikal omurga, carpus ve tarsus eklemleri hariç her eklem ayrı olarak sayılır. Etkilenmiş bir eklem, mevcut enflamasyon (sıcaklık, şişlik, hareket ağrısı veya hassasiyet) bulguları veya krronik enflamasyon belirtileri ile birlikte hareket yeteneği sınırlanmış bir eklem olarak tanımlanır. Aktif enflamasyonlu bir eklemi tanımlamak için eklem şişliği veya efüzyonu yeterlidir. Etkilenen eklemler için kabul edilen kriterler fizik muayeneye dayanmaktadır. JIA için ACR kriterleri Tablo 2-5'te özetlenmiştir (76).

Tablo 2-5: JIA için ACR kriterleri

Juvenil Romatoid Artrit Sınıflaması için ACR Kriterleri
1. Başlangıç yaşı <16 yıl
2. Bir veya daha fazla eklemde artrit (şişlik veya efüzyon veya aşağıdaki belirtilerden iki veya daha fazlas bulgunun varlığı: bir veya daha fazla eklemde hareket aralığının sınırlanması, hassasiyet, ağrı ve ısı miktarında artış)
3. Hastalığın süresi: 6 hafta veya daha uzun
4. İlk 6 ayda hastalık tipine göre tanımlanan başlangıç tipi:
a. Poliartrit: ≥5 enflamasyonlu eklem
b. Oligoartrit (pausiartiküler hastalık): <5 enflamasyonlu eklem
c. Sistemik başlangıç: karakteristik ateşli artrit
5. Diğer çocuk artrit formlarının dışlanması

Juvenil Kronik Artrit Sınıflaması için EULAR Kriterleri

1977 yılında EULAR tarafından, nedeni bilinmeyen ve çocukluk çağında kronik artrit olarak ortaya çıkan heterojen bozukluklar grubu için *juvenil kronik artrit* terimi önerilmiştir. JIA için EULAR kriterleri Tablo 2-6'da özetlenmiştir (76). Bu kriterler ACR kriterlerinden üç şekilde farklılık göstermektedir;

1. Artrit en az 3 aydır mevcut olmalıdır (6 hafta yerine).
2. Juvenil ankilozan spondilit (JAS), psoriatik artropati ve enflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artropatiler ayrı kategoriler olarak dahil edilir.
3. Juvenil romatoid artrit terimi sadece artrit ve RF pozitifliği olan çocuklara uygulanmıştır (76).

Tablo 2-6: JIA için EULAR kriterleri

Juvenil Kronik Artrit Tanısı için EULAR Kriterleri
1. Başlangıç yaşı <16 yaş
2. Bir veya daha fazla eklemde artrit
3. Hastalığın süresi 3 ay veya daha uzun
4. Başlangıcındaki özelliklerle tanımlanan tip:
a. Pausiarticular: <5 eklem
b. Poliartiküler: > 4 eklem, romatoid faktör negatif
c. Sistemik: karakteristik ateşli artrit
d. Juvenil romatoid artrit: > 4 eklem, romatoid faktör pozitif
e. Juvenil ankilozan spondilit
f. Juvenil psoriatik artrit

Juvenil İdiyopatik Artrit Sınıflaması için ILAR Kriterleri

1995 yılında, ILAR'ın Pediatrik Komitesi tarafından çocukluk çağının idiyopatik artritlerini sınıflandırmıştır ve 1997 yılında DURBAN ölçütleri şeklinde güncellenmiştir. Bu sınıflandırma Tablo 2-7'de gösterilmektedir. Bu sınıflandırma ve daha sonraki revizyonları, klinik ve temel araştırmaları kolaylaştırmıştır. Ayrıca, ACR ve EULAR sınıflandırmalarının kullanımındaki tutarsızlıkları ortadan kaldırabilmek ve hastalık kategorilerinde homojeniteyi sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Öncekiler gibi, bu sınıflandırma sistemi de 16 yaşın altındaki çocuklar için geçerlidir. "Sınıflandırılamayan artrit" tanımı ise "ILAR Kriterleri" içerisindeki gruplara dahil olmayan olguları içermektedir. Günümüzde bu kriterler evrensel olarak benimsenmiştir (76).

Tablo 2-7: Juvenil Kronik Artrit Tanısı için ILAR Kriterleri

Juvenil Kronik Artrit Tanısı için ILAR Kriterleri: Durban, 1997
1. Sistemik
2. Oligoartrit
a. Sürekli
b. Uzamış
3. Poliartrit (romatoid faktör negatif)
4. Poliartrit (romatoid faktör pozitif)
5. Psöriyatik artrit
6. Entezit ilişkili artrit
7. Sınıflandırılamayan artrit
a. Başka hiçbir kategoriye uymayan
b. Birden fazla kategoriye uyan

2.2.3. Epidemiyoloji

JIA çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığıdır ve kısa ya da uzun dönem sonuçlarıyla sakatlığın önde gelen nedenidir. Nadir olmayan bir hastalık olmakla birlikte sıklığı tam olarak bilinmemektedir (76). Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarındaki çalışmalar, 100.000'de sırasıyla 2 ila 20 ve 16 ila 150 arasında bir insidans göstermiştir. Bununla birlikte, farklı coğrafi bölgelerde veya etnik gruplarda JIA alt tiplerinin sıklığında belirgin bir farklılık gözlenmiştir. Örneğin; batı ülkelerinde en yaygın alt tip oligoartrit iken, bu kategori poliartritin baskın olduğu Kosta Rika, Hindistan, Yeni Zelanda ve Güney Afrika'da nadir olarak görülmektedir. Asya'da

sistemik artrit, çocukluk artritinin büyük bir oranını oluştururken, Hindistan ve Japonya'da bildirilen sıklık ise sırasıyla %25 ve %50 oranında görülmektedir (74). Hindistan ile insan lökosit antijeninin (HLA)-B27 görünme oranını yüksek olduğu Meksika ve Kanada'nın yerli popülasyonlarında entezit ile ilişkili artrit (EİA) insidansı daha yüksek bulunmuştur. Genel olarak, RF pozitif poliartritin en az görülen bir alt tip olduğu bilinmektedir (74). Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa ve Avustralya'da kız çocuklarının erkeklerden iki kat daha fazla etkilendiği bildirilmiştir. Cinsiyete göre farklılıklar JIA'nın farklı başlangıç tiplerinde değişkendir. Bununla birlikte, Güney Afrika, Hindistan ve Türkiye'de erkekler ve kızlar eşit derecede risk altındadır ve bazı durumlarda erkekler daha sık etkilenmektedir. Tüm bu görülen farlılıkların dünyanın farklı bölgelerinde baskın olan JIA tiplerinden, biyolojik varyasyonlardan veya vaka belirleme hatalarından kaynaklandığı bildirilmiştir. 1995 yılında, homojen, açık bir şekilde tanımlanmış ve klinisyene araştırmalarda yol gösterici, yedi alt tipi tanımlayan ILAR sınıflandırması yayınlanmıştır (76). ILAR kriterlerine göre JIA'nın görülme sıklığı, cinsiyet dağılımı ve başlangıç yaşı Tablo 2-8'de sunulmuştur (74).

Tablo 2-8: ILAR kriterlerine göre JIA'nın görülme sıklığı, cinsiyet dağılımı ve başlangıç yaşı

ILAR Sınıflaması	Sıklık (%)	Başlangıç yaşı	Cinsiyet
Sistemik artrit	4-17	Çocukluk boyu	K=E
Oligoartrit	27-56	Erken çocukluk; 2-4 yaşında pik değerler	K>>>E
RF-pozitif poliartrit	2-7	Geç çocukluk veya erken ergenlik	K>>E
RF-negatif poliartrit	11-28	2-4 yaşında erken pik ve 6-12 yaşında geç pik	K>>E
Entezit ilişkili artrit	3-11	Geç çocukluk veya ergenlik	E>>K
Psoriatik artrit	2-11	Okul öncesin yaşında erken pik ve 9-11 yaşlarında geç pik	K>E
Sınıflandırılamayan artrit	11-21		

K:Kız; E:Erkek

2.2.4. Etiyoloji ve Patogenez

JIA kompleks bir otoimmün hastalıktır. Etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Genetik duyarlılık ve büyük ölçüde tanımlanamayan çevresel faktörlerin tetiklediği bağışıklık yanıtında oluşan bozukluğun neden olduğu bir rahatsızlıktır. Sınırsız pro-enflamatuvar bağışıklık yanıtı sinovyal enflamasyona ve geri dönüşümsüz eklem hasarına yol açmaktadır (74). Her ne kadar büyük ölçüde farklı faktörler çeşitli JIA kategorilerinin patogenezine katkıda bulunsa da, yine de bazı genellemeler yapılabilmektedir. JIA'nın etyopatogenezinde çeşitli faktörler, özellikle de enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Ancak herhangi spesifik bir mikroorganizma tetikleyici olarak hala gösterilememiştir. Aşılama ve JIA patogenezi arasındaki bağlantı birkaç yıldır tartışılmaktadır. Bazı aşılar (kızamıkçık aşısı gibi) geçici artraljiye ve hatta artrite neden olabilse de, çalışmalar aşılamayı JIA'nın başlangıcı veya hastalık alevlenmesi ile ilişkilendirememiştir. Özellikle, JIA'lı çocuklarda aşılamanın genel olarak güvenli ve etkili olduğu kabul edilmektedir (76).

Genetik yatkınlık

JIA'ya genetik yatkınlık, monozigotik ikizler (% 20-40) arasındaki hastalık fenotipindeki uyum oranı ve benzerliği ile desteklenmiştir. JIA'dan etkilenen kardeşler üzerinde yapılan çalışmalar, bu hastalığın genel olarak göreceli kardeş riskinin (λ_s) 15-30 arasında değiştiğini göstermektedir. Kardeş rekürrens riski (λ_s), etkilenen bireylerin kardeşlerindeki hastalığın prevalansı ile genel popülasyondaki hastalığın prevalansına bölünmesiyle hesaplanır ve belirli bir hastalıkta genetik faktörlerin önemini yansıtır. Etkilenen 164 kardeşte en sık görülen başlangıç tipi oligoartiküler (genel olarak % 65) JIA olduğu bildirilmiştir. Genetik alanındaki son teknolojik gelişmeler, JIA'da genetik yatkınlık ve immün sistem fonksiyonu arasındaki etkileşime ışık tutmuştur (74, 77).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), JIA'da yer alan en önemli genetik bölgelerin bazılarının belirlenmesine katkıda bulunmuştur. JIA'nın, öncelikle CD4 ve CD8 T hücrelerine antijen sunumu ile ilişkili olan HLA sınıf I (HLA A-2 ve HLA-B27) ve HLA sınıf II (HLA-DRB1 ve HLA DP) alelleri ile bildirilen ilişkisi, JIA'daki adaptif immün yanıtın önemini vurgulamaktadır (77). Ayrıca, bir dizi sitokin geni ve bağışıklık yollarına bağlı genler dahil olmak üzere çok sayıda HLA olmayan aday genin (PTPN22, MIF, SLC11A6, WISP3 ve TNF-α) JIA ile bir ilişkisi olduğu

belirlenmiştir. Bu bakımdan, en dikkate değer gen bölgelerinin bazıları, T-hücre farklılaşması ve fonksiyonu için çok önemli olan IL-2 yolağı ile ilişkili genlerdir (77).

Periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC) gen ekspresyon profilinin farklı JIA alt tipleri arasında değiştiği gözlemi, JIA'nın tek bir hastalık değil, ortak bir özellik olarak kronik artriti olan bir takım farklı hastalık kavramını güçlendirmiştir (77).

Humoral ve hücre aracılı bağışıklığın rolü

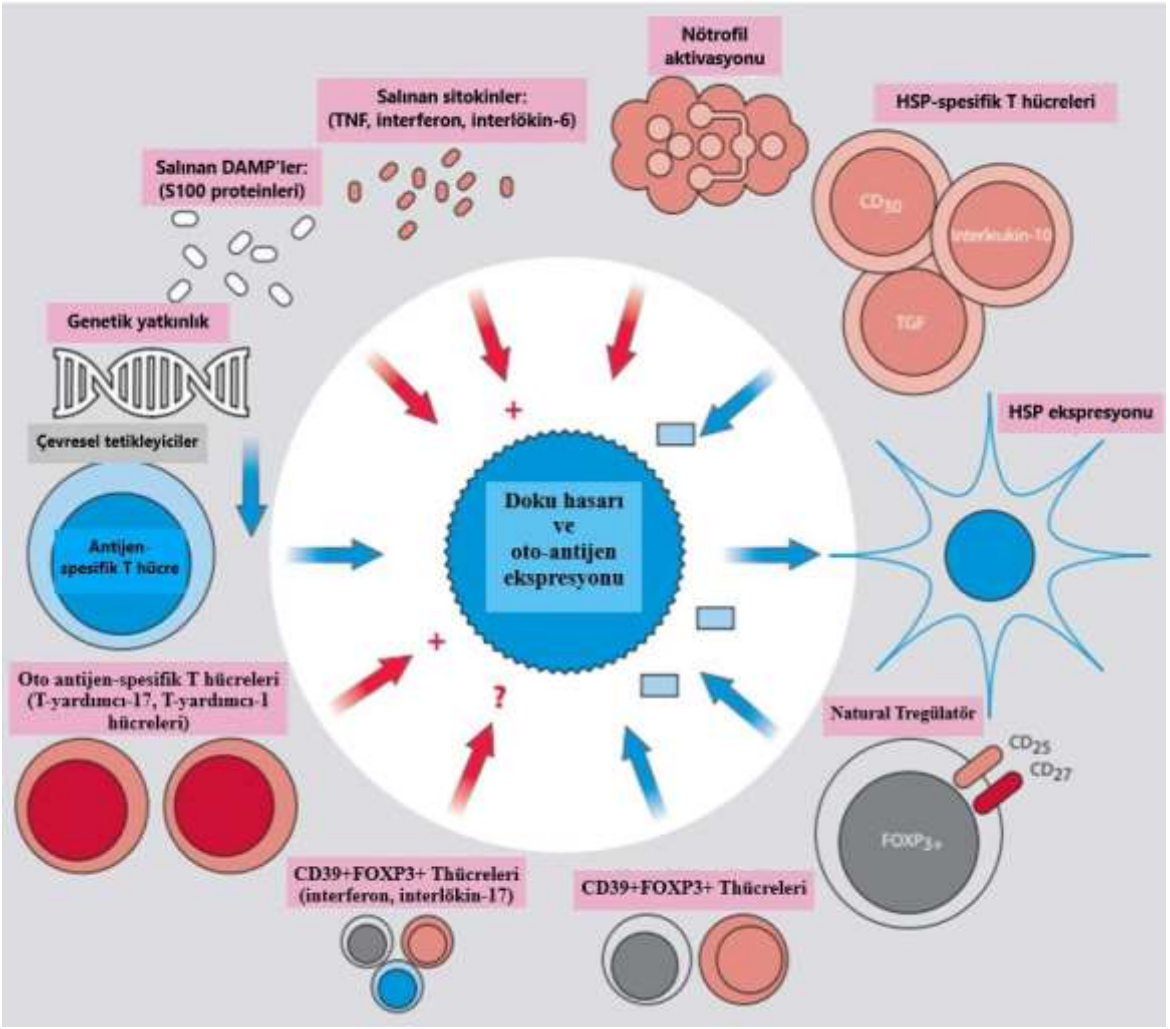
JIA'daki birincil patolojik süreç, bağışıklık sisteminin kritik rol oynadığı kronik bir sinovyal enflamasyondur. Sinovyum, astar tabakanın belirgin hiperplazisini ve sub-astar tabakanın T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve plazma hücreleri de dahil olmak üzere mononükleer hücreler tarafından belirgin bir şekilde infiltrasyonunu göstermektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar, enflamasyonlu sinovyal sıvı düzenlemesinin regülatör (baskılayıcı) T hücreleri ile pro-enflamatuvar efektör T hücreleri arasındaki dengeye bağlı olduğunu göstermiştir. T hücresi infiltratları, ağırlıklı olarak, etkinleştirilmiş bir hafıza fenotipi ve kemokin reseptörleri olan CCR5 ve CXCR3'ün artan gen ekspresyonunu gösteren T yardımcı hücreleri (Th-1) ve CD4+ hücrelerinden oluşmaktadır. Hipertrofik sinovyal dokunun vaskülaritesi artar. Bu fenomen, pro-anjiyojenik vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) artmış üretimi ile ilişkilendirilmektedir. Osteopontin sinovyal sıvı ve dokuda yükselir ve düzeyi yeni vaskülarizasyon ile ilişkilidir. Bu enflamasyon süreci, sonuç olarak ortaya çıkan kıkırdak ve metaloproteinazlar gibi parçalayıcı enzimlerin aracılık ettiği kemik erozyonu ile *pannus* oluşumuna yol açmaktadır. Transkripsiyon faktörü $FoxP_3$'ü eksprese eden regülatör T hücreleri (Tregs), diğer bağışıklık hücrelerini baskılama kapasiteleri nedeniyle bağışıklık toleransının sürdürülmesi için oldukça önemlidir. JIA'da bağışıklık regülasyonunun temel mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gelecekteki spesifik tedavi perspektiflerini etkileyebileceği ve otoimmun bağışıklık yanıtının, kendi antijenine karşı adaptif (T ve B hücreleri) bir yanıt ile tetiklendiği düşünülmektedir (74, 77).

Genellikle erken başlangıçlı oligoartrit ile ilişkili olan antinükleer antikorların, JIA için spesifik olmayan çeşitli nükleer hedeflere karşı immune cevap oluşturduğu bulunmuştur. Çeşitli kanıtlar, immünoregülasyona dahil olan mekanizmaların, özellikle düzenleyici T hücrelerinin rol aldığı mekanizmaların, kalıcı oligoartiküler hastalığı olan birçok hastada iyileşme seyrine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Ek olarak, ısı şok

proteinlerinin belirli epitoplarına karşı immün yanıtın hastalık remisyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (74).

Son zamanlarda, enflamatuvar yanıtı düzenleyebilen moleküllere karşı ilgi artmıştır. DAMP (Hasarla ilişkili moleküler paternler) molekülleri veya alarminler, lokal hasar ve stres sırasında up-regüle edilir ve hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar için birer hedef moleküldür. Artmış S100 protein düzeyleri enflamasyonda yaygın olarak görüldüğü için, enflamatuvar süreçte biyobelirteç olarak işlev görebilmektedir. Bu proteinlerin, metotreksat (MTX) tedavisinin uygulandığı ve klinik olarak aktif hastalığı bulunmayan bireylerde, klinik ve tam remisyonu ayırt eden ve MTX tedavisinin güvenli bir şekilde bırakılmasına yardımcı olan, düşük dereceli enflamasyonun hassas bir biyobelirteci olduğu bildirilmiştir. Bir başka DAMP molekül grubu ise hücresel stres anında up-regüle edilen ve evrim süresince iyi korunmuş olan ısı şoku proteinleridir (hsp). Deneysel modellerden elde edilen bulgular, hsp60'a karşı otoimmün T hücre yanıtının potansiyel koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgu, anti-hsp60 T hücrelerinin varlığının, uygun bir bağışıklık fenotipi ve iyi bir klinik prognoz ile ilişkili olduğu JIA'da in vitro koşullarda yapılan çalışmalar ile doğrulanmıştır (77).

Adaptif ve doğal immünite aktivasyonu arasındaki sürekli etkileşim, JIA'daki enflamasyonun kronikleşmesinde önemli rol oynar (74). JIA'da enflamasyon ve tolerans arasındaki denge Şekil 2-2'de sunulmuştur. Adaptif immün yanıtın aktivasyonuna paralel olarak, doğal immün sistemin aktivasyonu JIA'daki sinovyal enflamasyona neden olur. Bu duruma ek olarak enflamasyonun gerçekleştiği sinovyal sıvıda bol miktarda bulunan nötrofillerin aşırı aktivasyonuda patogenezde rol oynar. Çeşitli çalışmalar, JIA hastalarının plazmasında, aktif hastalık sırasında ve özellikle sinovyal sıvıda baskın olarak pro-enflamatuvar bir profil ortaya çıkaran birçok sitokin ve kemokin seviyesinin arttığını göstermiştir (77).



Şekil 2-4: Juvenil idiyopatik artritte tolerans ve enflamasyon arasındaki denge (74)

Genetik olarak hastalığa yatkın bir bireyde, çevresel bir tetikleyici, doku hasarına, oto antijenlerin (ısı-şok proteinleri) ekspresyonuna ve lokal enflamasyonu down-regüle (mavi oklar) edebilen veya alevlendirebilen (kırmızı oklar) bir dizi doğal ve adaptif immün yanıtları aktive eden enflamasyona yol açar. TGF-transforme edici büyüme faktörü; TNF-tümör nekroz faktör; hsp-Isı-şok protein; DAMPs Endojen hasarla ilişkili moleküler paternler.

Hormonal Faktörler

Çocukluk çağı artritinin, belirli alt tiplerinin insidansının, ergenlik öncesi veya sonrasında karakteristik bir şekilde pik yapması ve cinsiyet dağılımında görülen dikkat çekici farklılıklar, gonad hormonlarının patogenezde önemli roller oynayabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, kronik artritli hastalar ile sağlıklı kontrollerde progesteron ve 17β-estriol düzeylerinin benzer olduğu, ancak dehidroepiandrosteron ve testosteron düzeylerinin artritli bireylerde daha düşük olduğu görülmüştür. Sinovyal sıvıdaki testosteron düzeyleri, uzun süre hastalığı devam eden bireylerde daha düşük

olarak bulunmuştur. Ayrıca androjenlerin kıkırdak bozulmasına karşı koruyucu bir etki göstermesinden dolayı, düşük androjen seviyelerinin JIA patogenezine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Ön hipofiz hücreleri başta olmak üzere lenfositler, vb. hücreler tarafından salgılanan prolaktin düzeyleri enflamatuvar eklem hastalığında yükselmektedir. Ayrıca kondrosit apoptozunu ve buna bağlı kıkırdak kaybını da önlemektedir. Kronik artrit ve ANA pozitifliği olan çocuklarda bu düzeylerin artmış olduğu bildirilmiştir. Prolaktin salınımı, IL-6 seviyeleri ve hastalığın kronik seyri ile korelasyon göstermektedir. Aktif hastalığı olan JIA'lı çocuklarda sabah alınan serum ve idrar örneklerinde kortizol düzeylerinin azaldığı rapor edilmiştir (76).

Enfeksiyon ve Bağışıklama (Aşılama)

Viral enfeksiyonların ardından artrit gelişiminin tetiklendiği bilinmektedir. Çocuklarda artrit, A2H2N2 influenza virüsü ile perinatal enfeksiyon ve parvovirüs B19 ile ilişkilendirilmiştir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan çocuklarda kronik artrit (özellikle RF negatif poliartrit, spondiloartrit ve oligoartrit) saptanmıştır. Oen ve ark. tarafından Manitoba'da 1979'dan 1992'ye kadar belgelenen kronik artrit insidansı, *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonlarının ortaya çıkması ile artış göstermiştir. Hayvan modellerinde ve insanlarda yüksek oranda korunmuş bakteriyel ısı şok proteinleri (hsp'ler) ve kronik artrit arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Kronik artritli çocuklarda bakteriyel hsp'lere karşı hümoral ve hücresel immün yanıtlar mevcuttur. Ayrıca bu hastaların serum ve sinovyal sıvılarında bu bakteriyel HSP'lerin varlığı gösterilmiştir. Spontan remisyon, hsp 60'a yönelik CD30+ T hücrelerinin varlığı ile karakterize edilir. Isı şok peptidinin burun içinden uygulanması ile farelerde adjuvan kaynaklı artritin bastırıldığı görülmüştür. Ancak bu bilimsel verilere rağmen, enfeksiyon ve kronik çocukluk artriti arasında hala doğrudan bir bağlantı tam anlamıyla kurulamamıştır (76).

Rutin olarak kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşılarından sonra artrit geliştiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, aşılama sonrası dirençli bir artropatinin, ağırlıklı olarak kız çocuklarında görüldüğü belgelenmiştir. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, JIA'lı çocuklara aşı uygulamasının güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir (76).

Psikolojik faktörler

Artritli çocukların ailelerinin ağır psikolojik stres altında oldukları gözlenmiştir. Aile ve çocuğun psikoljik alt yapısı kronik hastalıklara karşı direncini etkiler. Yapılan bir çalışmada, çocuk olguların çoğunluğunda artrit başlangıcından önce ağır stress koşullarının olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, çocuklarda artrite duyarlılığın, nöroendokrin gen polimorfizminden etkilenebilen otonom sinir sistemindeki düzensizlikler ile ilişkili olduğunu ve bağışıklık sistemi yanıtını bozukluğuna yol açtığını göstermiştir (76).

Fiziksel Travma

Minör fiziksel travma sonrasında ekstremitede kronik artrit geliştiği gözlenmiştir. Bu tür bir travma, enflamasyonlu ve güç kaybı olan bir eklemde lokal hassasiyete yol açabilir. JIA'da diz, vb. eklemlerin sıklıkla etkilenmesi, çocuklarda vücut ağırlığı ile ilişkili travmanın kronik enflamasyonu tetiklemesinde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, fiziksel travmanın JIA'nın bir nedeni olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (76).

Beslenme Faktörleri

Literatürde, beslenme bozukluklarınınya da belirli gıdaların tüketiminin JIA'ya neden olduğu veya şiddetlendirdiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, gluten duyarlılığı olan çocuklarda gluten alımının dolaylı yoldan eklem iltihabına neden olduğu gösterilmiştir (76).

2.2.5. Klinik bulgular

JIA, en az 6 hafta devam eden, kökeni bilinmeyen ve 16 yaşından önce başlayan herhangi bir artrit (eklem şişmesi, eklem ağrısı ve hareket kısıtlaması) tablosu olarak tanımlanmaktadır (77). İyi bir anamnez, kapsamlı bir fizik muayene ve laboratuvar testleri ile diğer artrit nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı konur (Tablo 2-9). JIA'da artrit başlangıcı sinsi ve sabit bir şekilde ilerler. Genellikle ağrıdan daha eklemde şişlik görülür. Hastalığın aktif fazında sabah eklem sertliği gözlenir. Eklem tutulumu, spesifik JIA kategorisine bağlı olarak monoartiküler, oligoartiküler, poliartiküler, simetrik veya asimetrik olabilir. Herhangi bir eklem etkilenmekle birlikte, oligoartrit tipinde sıklıkla diz, ayak bileği, vb. büyük eklemler etkilenir ve topallamaya yol açar; ellerin ve ayakların

küçük eklemleri ise genellikle poliartiküler başlangıçlı ve sistemik formlarda etkilenir. Tanı sırasında temporomandibular eklem (TMJ) tutulumun yüksek olması nedeniyle bu eklemde gelişebilecek enflamasyonun erken dönemde saptanması mandibular büyüme anormallikleri ve kondil deformitelerini önlemek açısından önemlidir. Hastalığın başlangıcında sık görülmemekle birlikte, ciddi nörolojik komplikasyonları yol açan servikal omurga tutulumu öncelikle ekarte edilmelidir. Hastalığın başlangıcında kalça tutulumu, entezit ile ilişkili artritli hastalar dışında çok nadir olarak görülmektedir (77).

Laboratuvar parametreleri, diğer hastalıkların dışlanması ve spesifik serolojik veya immünolojik belirteçlerle ilişkili JIA alt gruplarının saptanması ve enflamasyonun değerlendirilmesinde fayda sağlar. ANA, RF ve HLA-B27 vb. spesifik olmayan immünolojik belirteçler kullanılır. ANA ve RF, viral bir hastalıktan sonra geçici olarak pozitif olabilir ve diğer bağ dokusu bozukluklarında ve hatta sağlıklı çocuklarda da tespit edilebilir. Akut faz reaktanları bazı hastalarda hastalık aktivitesinin izlenmesine yardımcı olur, ancak JIA'li çocukların, özellikle oligoartritli çocukların, hastalığın başlangıcında normal değerlere sahip olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Sistemik ve poliartiküler JIA'da, ESH ve CRP yüksekliği genellikle trombositoz ile birlikte seyreder. Tüm JIA formlarında görülebilen kronik enflamasyona karşı sekonder anemi gelişimi sistemik JIA'da daha belirgindir (77).

Tablo 2-9: Çocuklarda artritin ayırıcı tanısı

Enflamatuvar
Enfeksiyon: septik artrit, osteomyelit, tüberküloz, Lyme artriti
Ekstra-artiküler bakteriyale (streptococcal, enteric bacteria) veya viral enfeksiyonlara (*hepatit B, parvovirus, Epstein-Barr virus, varicella, rubella*) sekonder reaktif artritler
Maligniteler: lösemi, lenfoma, nöroblastom
Enflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit
Sarkoidoz
Bağ dokusu hastalıkları: sistemik lupus eritematozus, vaskülit, çocuk dermatomiyoziti, Sjogren sendromu, karma (miks) bağ dokusu hastalığı
İmmün yetmezlikle ilişkili artrit
Diğer: kronik tekrarlayan multifokal osteomiyelit, kronik infantil nörolojik kutanöz ve artrit sendromu, Ailevi Akdeniz ateşi dahil olmak üzere kriyopirinle ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)
Hematolojik bozukluklar: hemofili, hemoglobinopatiler (örn. Orak hücre hastalığı)
Mekanik
Travma: kazara ve kazara olmayan yaralanma
Osteokondrozlar
Avasküler nekroz ve diğer dejeneratif bozukluklar: Perthes, kaymış üst femoral epifiz, idiyopatik kondroliz
Kalıtsal: iskelet displazileri, konjenital kalça çıkığı
Benign Eklem Hipermobilite Sendromu

Kalıtsal depo hastalıkları, örn., Mukopolisakkaridozlar, lipidozlar, vb.
Kollajen bozuklukları, örn., Ehlers-Danlos, Marfan, Stickler sendromu
Solid tümörler:
Benign: osteoid osteoma, pigmente villonodüler sinovit, hemanjiom, sinovyanın villöz lipomatöz proliferasyonu (Lipoma arborescens)
Malign: sinovyal sarkom, osteosarkom, rabdomiyosarkom
İdiopatik ağrı sendromları
Lokal: refleks sempatik distrofi
Genelleştirilmiş: fibromiyalji

2.2.6. LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar parametreleri klinikte JIA tanısına yardımcıdır. Hiçbir laboratuvar testi tek başına veya kombine olarak tanı koydurucu değildir. Enflamasyonun gösterilmesi, klinik tanının desteklenmesi, tedavinin izlenmesi, ve hastalığın patogenezini ndaha iyi anlaşılabilmesi için fayda sağlar (76).

Enflamasyonu tespit etmek amacıyla farklı laboratuvar parametrelerine bakılır. Lökosit ve trombosit sayıları ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) “akut faz yanıtının” göstergeleridir. JIA değerlendirmesinde ESH ve CRP'nin göreceli değeri konusunda herhangi bir fikir birliği bulunmamaktadır. Aktif sinovitin Doppler ultrason sonucu ile CRP ve ESH değerlerinin karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada, aktif hastalığın saptanmasında ESH'ın CRP'den daha duyarlı olduğu öne sürülmüştür. Daha az sıklıkla ve araştırma amaçlı, enflamasyon varlığı ya da nüks olasılığını değerlendirmede serum amiloid A veya kalprotektin (MRP8/14; Miyeloid ilişkili proteinler, 8 ve 14) seviyelerine bakılmaktadır (76).

2.2.7. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT (JIA) ALT TİPLERİ

1) Oligoartritüler JIA (oJIA)

Bu gruptaki artrit, hastalığın ilk 6 ayında dört veya daha az eklemi etkilemektedir. 6 aydan sonra hastalık dörtten fazla eklem tutulumu ile devam ederse, *uzamış oligoartriküler JIA* olarak tanımlanırken tutulan eklem sayısı dört veya daha az olarak devam ederse *sürekli oligoartriküler JIA* olarak tanımlanmaktadır (78).

Bu grup, JIA'nın en yaygın görülen tipidir ve daha çok 1-3 yaşındaki beyaz ırka mensup kız çocuklarını etkilemektedir. Tüm ırklarda görülebilse de, beyaz olmayanlarda prevalans oldukça azalmaktadır. Kızlarda erkeklerden 4:1 oranında daha yaygın görülmektedir. Her 100.000 çocuktan yaklaşık 60'ını etkilemektedir. Oligoartiküler JIA

hastalarının yaklaşık %70'inde ANA pozitiftir ve DRB1*08 lokusunda HLA alelleri orantısız olarak bulunmaktadır.

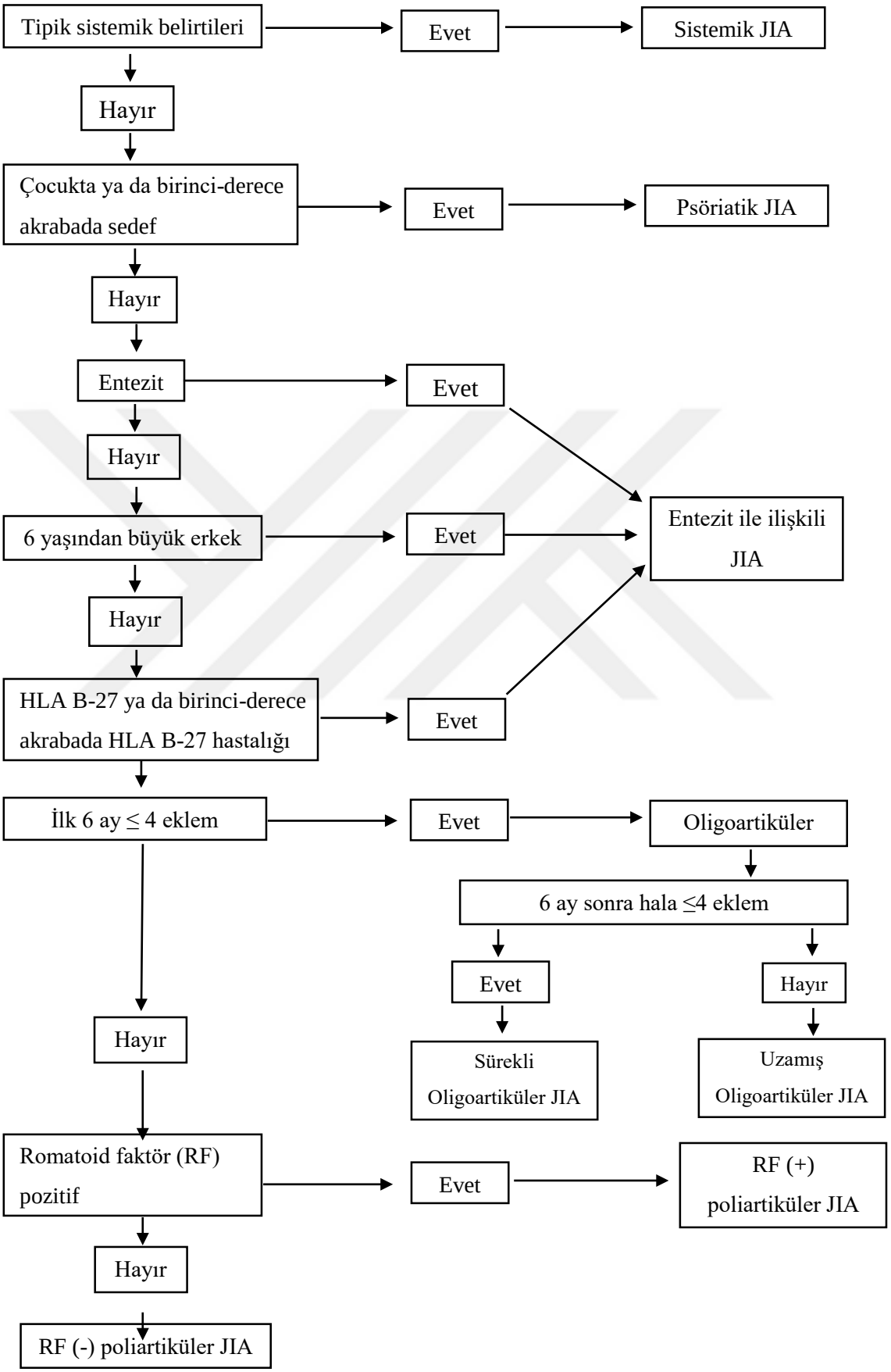
Oligoartiküler JIA hastalarında, genellikle diz eklemi olmak üzere başlangıçta tek bir eklem tutulumu görülmektedir. Dizden sonraki en sık etkilenen eklem ise ayak bileğidir. Elin küçük eklemleri en sık etkilenen üçüncü eklemdir ve bu eklemin varlığı geç başlangıçlı psöriatik artrite işaret edebilir. Hastalığın başlangıç döneminde el bileği tutulumu nadir olmakla birlikte varlığı uzamış oligoartrit seyrini gösterebilmektedir.

Oligoartritli çocukların %50-70'inde en yaygın anormal bulgu pozitif ANA testidir. Bazı durumlarda hastaların, ESH veya CRP gibi akut faz reaktan değerlerinde artış gözlenir, ancak bunlar genellikle hafif bir şekilde yükselir. Aşırı yükselmiş akut faz reaktanlarının subklinik enflamatuvar bağırsak hastalığı veya malignite ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kan sayımı genellikle normaldir ve RF negatiftir.

Tanı, hastalığın ilk 6 ayında dört veya daha az eklemde kronik artrit (6 haftadan uzun süren) varlığı ve diğer nedenlerin yokluğu ile konulmaktadır. Oligoartritin dışlama kriterleri arasında birinci derece akrabada sedef hastalığı ve HLA-B27 ile ilişkili hastalık bulgusu, sistemik JIA, pozitif RF testi veya 6 yaş ve üzeri erkek çocukta pozitif HLA-B27 testi bulunmaktadır. Çeşitli JIA formlarına sahip çocukların teşhisine yardımcı olan genel bir algoritma Tablo 2-10’da sunulmuştur.

Ayırıcı tanı monoartiküler artritte en yaygın olanıdır ve septik artrit, reaktif artrit, yabancı cisim sinoviti, pigmentli villonodüler sinovit, arteriyel malformasyon, kanama bozuklukları (hemofili gibi) veya ciddi travmayı içermektedir. Düşme gibi rutin travma, kalıcı eklem şişmesine neden olmamakta ve bu durum, büyük çocuklarda dahili bir bozukluk olmadığı sürece çok nadiren eklem şişmesine neden olmaktadır. Lyme hastalığı (endemik bir bölgede), sıklıkla artritin tekrarlanmasına rağmen, genellikle 6 haftadan az bir süre diz şişmesine neden olmaktadır. Lösemi kol veya bacak ağrısına ve eklem şişliğine neden olabilir, ancak bu çocuklarda JIA'lı çocuklardan daha fazla sistemik bulgu, ağrı ve sakatlık gelişmektedir (78).

Tablo 2-10: JIA tanısı için algoritma (78)



2) Romatoid Faktör (RF) Negatif Poliartrit

Romatoid faktör (RF) negatif poliartrit, hastalığın ilk 6 ayında immünoglobulin (IgM) RF yokluğunda ve beş ya da daha fazla eklemi etkileyen bir artrit olarak tanımlanır (79). Bu kategori tüm JIA formları arasında en heterojen olanıdır ve en az üç ayrı alt kümeden oluşmaktadır (80). Birincisi, hastalığın ilk 6 ayında etkilenen eklem sayısı dışında, oligoartritin başlangıç dönemi ile benzerlik göstermesidir. Erken başlangıçlı oligoartritte olduğu gibi, asimetrik artrit, erken başlangıç yaşı, kadınlarda daha yaygın olması, sıklıkla pozitif ANA, artmış iridosiklit riski ve HLA-DRB1*0801 ile karakterizedir. İkinci alt küme olan hastalar, RF negatif RA'lı yetişkinlerle benzer bir klinik fenotip paylaşmaktadır: okul çağında başlayan, büyük ve küçük eklemlerin simetrik artritine, artmış ESH, negatif ANA ve değişken klinik ve/veya laboratuvar tetkik sonuçlarına sahiptir. 'Kuru sinovit' olarak bilinen üçüncü altküme ise belirgin sertlik bulgusuna rağmen göz ardı edilebilir bir eklem şişmesi, fleksiyon kontraktürleri ve hafifçe yükselmiş ESH düzeylerine sahiptir. Bu alt küme genellikle tedaviye yetersiz cevap verir ve yıkıcı bir seyir izleyebilmektedir (81). RF-negatif poliartrite özgü kanda veya sinovyal sıvıda sitokin veya kemokin yanıt paterni bulunmamaktadır (82). Seronegatif poliartritte artan IL-17 seviyeleri potansiyel patojenik öneme sahip olarak düşünülmektedir, çünkü IL-17 diğer pro-enflamatuvar sitokinleri uyararak matriks metalloproteinaz üretimini arttırır. Artan bu sitokin seviyeleri kıkırdak bozulmasına yol açmaktadır (83).

Tüm kronik çocukluk artrit tiplerinde olduğu gibi, RF negatif poliartrit tedavisi de çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Tedavinin temelleri; farmakoterapinin erken ve makul kullanımı, ideal beslenme, fiziksel aktivite ve stresin azaltılması gibi sağlıklı yaşam tarzlarının teşvik edilmesini içermektedir (83).

3) Romatoid Faktör (RF) Pozitif Poliartrit

RF-pozitif poliartrit, en az 3 ay arayla iki kez pozitif RF test varlığında ve hastalığın ilk 6 ayında beş veya daha fazla eklemi etkileyen artrit olarak tanımlanır. RF-pozitif poliartiküler JIA, yetişkin romatoid artrite benzer bir klinik fenotip, seroloji ve immünogenetik profil sergiler ve her ikiside aynı aile bireylerinde görülebilir. Bu özellikler nedeniyle, RF-pozitif poliartrit genellikle RF-pozitif yetişkin romatoid artrite eşdeğer olarak kabul edilir (84).

RF'ler, immünoglobulin G'nin (IgG) Fc kısmının CH2 ve CH3 alanlarına bağlanan ve aglütinasyon, nefelometri veya enzim immünoanaliziyle tespit edilen antikorlardır (IgM) (85). Bazı HLA-DR4, HLA-DR1 ve HLA-DR14 alellerinde paylaşılan epitop hem yetişkin RA hem de RF-pozitif JIA'da artmış risk ile ilişkilidir (86). Avrupa'da, RF pozitif poliartritli çocuklar JIA popülasyonunun yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Kızlarda yaygın olarak görülmektedir. Genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkar ve esas olarak bilek, el ve ayakların küçük eklemlerini etkileyen simetrik bir poliartrit olarak tanımlanır. Diz ve ayak bilekleri gibi büyük eklemler, genellikle küçük eklem tutulumu ile birlikte etkilenebilir. ESH ve CRP düzeyleri artar ve genellikle orta derecede normokromik ve normositik anemi görülür. RF-pozitif poliartrit, CCP'lere karşı pozitif antikorları olan tek JIA alt tipidir (87). Yetişkinlerde bu antikorlar RA başlangıcından öncede bulunur ve bu nedenle potansiyel patojenik rolleri olduğu düşünülmektedir (88). Hastalığın ilk yıllarında, hastaların yaklaşık üçte birinde, erişkin RA'ya özgü romatoid nodüller bildirilmiştir (89). Sert, hareketli ve hassas olmayan bu nodüller genellikle olekranonun distali gibi kemik çıkıntılarında ve basınç noktalarında, fleksör tendon kılıflarında ve ayak tabanlarında görülmektedir. Aktif hastalıkta düşük dereceli ateş, lenfadenopati ve kilo kaybı görülebilirken, aort kapak yetersizliği ve pulmoner tutulum gibi şiddetli eklem dışı hastalık belirtileri çocuklarda nadir olarak görülmektedir (90). Lenfoid interstisyel pnömonit ve bronşiyolit obliterans olmak üzere İki tip pulmoner tutulum bildirilmiştir. Akciğer hastalığının klinik görünümü ile JIA'nın başlangıcı arasındaki zaman aralığı JIA'nın başlamasından 10-20 yıl arasında değişmektedir. Semptomları arasında taşipne, dispne, nonprodüktif bir öksürük ve ateş bulunmaktadır. Solunum fonksiyon testleri genellikle azalmış akciğer hacimleri ve azalmış difüzyon kapasitesini göstermektedir. Göğüs radyografisi normal olabilirken, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de enflamasyon, bronşektazi ve/veya bal peteği görünümlü buzlu cam değişiklikleri saptanabilir (90).

Kötü prognozlu RF pozitif poliartrit olguları agresif tıbbi tedaviye karşı iyi cevap verebilir. 10 yıl boyunca kronik artritli çocuklar arasında ilaç tedavisinin izlendiği RF-pozitif poliartritli hastaların en düşük remisyon oranına (% 5) sahip grup olduğu görülmüştür (91). JIA'nın diğer alt tiplerine kıyasla RF pozitif poliartritte radyolojik değişiklikler daha erken dönemde görülmektedir (92). Tanı konduğunda, herhangi bir kontraendikasyon bulunmuyorsa bu hastalığı olan çocukların nonsteroid anti-enflamatuvarlar (NSAID) ve hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlar (DMARD)

ile tedavi edilmesi önerilmektedir. RF-pozitif poliartrit için mevcut tedavi önerileri arasında, ilk tercih edilen bir DMARD grubu olan MTX ve alternatif olarak leflunomid yer almaktadır (93). MTX'ın artriti yeterince kontrol edemediği durumlarda, anti-TNF ajanları tedaviye eklenmelidir, çünkü özellikle MTX ile birlikte anti-TNF kullanımının kemik erozyonlarını önlediği gösterilmiştir. Bazı çocuklarda, artrit kontrolünü sağlamak için çoklu eklem enjeksiyonlarına ve/veya düşük doz kortikosteroidlere ihtiyaç duyulur ve genellikle fizik tedavinin uygulanmasıda gerekebilir (78).

4) Psoriatik Artrit (JPsA)

Artritin sedef hastalığı ile ilişkisi yaklaşık 200 yıl önce tanımlanmış, ancak bu durum 1950'lere kadar çocuklarda bildirilmemiştir (94). ILAR'ın kriterlerine göre sınıflandırılan psoriatik artrit, 16 yaştan önce başlayan, en az 6 hafta süren ve sedef hastalığı ile birlikte seyreden artrit ya da daktilitis, tırnak oyuğu (onikoliz) veya birinci derece akrabada sedef hastalığı hikayesinden herhangi ikisiyle ilişkili olan artrittir (94). JPsA'lı çocukların yaklaşık yarısında artrit başlangıcından yıllar sonra cilt sorunları görülmektedir. JPsA'nın teşhisinde Vancouver kriterleri de kullanılmaktadır. Tablo 2-11'de Vancouver ve ILAR kriterleri gösterilmektedir.

Tablo 2-11: Psoriatik artritin sınıflandırılması (94)

	Vancouver	**ILAR (Edmonton revision)**
Dahil etme	Artrit artı sedef hastalığı veya artrit artı aşağıdakilerin en az ikisi	Artrit ve sedef hastalığı veya artrit ve aşağıdakilerden en az ikisi
	Daktilitis	
	Çukur tırnaklar	
	Birinci veya ikinci derece akrabada sedef hastalığı	
	Sedef hastalığı benzeri döküntü	
Dışlama kriterleri	Hiçbiri	a) Altıncı yaştan sonra başlayan HLA-B27 pozitif olan erkek olguda artrit varlığı b) Ankilozan spondilit, entezit ile ilişkili artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı olan sakroileit, Reiter sendromu veya akut ön üveit ya da bu bozukluklardan birinin birinci derece akrabada bulunması c) 3 ay arayla en az iki kez pozitif IgM RF varlığı d) Hastada sJIA varlığı

Bu iki kriter sınıflandırması arasındaki temel fark; ILAR kriterlerinde mevcut olan dışlama kriterlerinin Vancouver kriterlerinde bulunmamasıdır. Bu fark önemlidir. Çünkü; ILAR kriterlerine göre, ankilozan spondilit, entezit ile ilişkili artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, sakroileit, Reiter sendromu veya akut ön üveit ya da bu bozukluklardan birinin birinci derece akrabalarında bulunması, HLA-B27 pozitif olan 6 yaşından büyük erkek çocukta artritin görülmesi JPsA tanısını ekarte etmektedir. JPsA sıklığı, ILAR kriterlerini kullanan tüm JIA vakaları için %5-10'dan, daha kapsayıcı Vancouver kriterleri kullanıldığında JIA'lı hastaların %8-20'sine kadar değişiklik göstermektedir. Başlangıç yaşı verileri, 2-3 yaş civarında bir pik ve ergenlikte ikinci bir pik olmak üzere iki fazlı bir dağılım göstermektedir. Çoğunlukla kız çocuklarında ve ANA-pozitif olan küçük çocuklarda (<5 yaş) asimetrik oligoartrit gelişme eğilimi görülmektedir ve kronik iridosiklit riski daha yüksektir. Bu alt tip, erken başlangıçlı oJIA'ya oldukça benzerdir. Temel fark, JPsA'lı hastaların bazılarında poliartiküler bir seyir geliştirme eğiliminin mevcut olmasıdır. JPsA'da artrit, en sık diz eklemi ve bunu takiben ayak ve el bilekleri ile ellerin küçük eklemleri etkilenen çocukların yaklaşık %80'inde bir oligoartrit olarak başlamaktadır. JPsA'lı çocuklarda, tanı kriterlerine dahil edilen daktilitis hastaların %20-40'ında görülmektedir ve şişlik tek tip olup genel görünüm "sosis parmak" şeklindedir.

JPsA'da laboratuvar testlerinin tanı değeri sınırlıdır. ESH ve CRP dahil olmak üzere enflamatuvar belirteçler hafif ve orta derecede yükselme gösterebilir, ancak çoğunlukla normal değerlerde görülmektedirler (77).

JPsA'nın tedavisi oligoartrit veya poliartrit JIA tedavisine benzemektedir ve eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının sınırlı artriti olanlar için faydalı olduğu bildirilmiştir. NSAID'ler sabah sertliği gibi semptomlara haifletmekle birlikte, ancak uzun vadeli hasatlığın seyrini değiştirmemektedir. MTX hem sedef hastalığı hem de artrit için büyük yarar sağlamaktadır. Daha agresif hastalığı olan çocuklarda anti-TNF tedavisi endikedir ve kemik yıkımını önemli ölçüde önlemektedir. Yetişkinlerde onaylanan yeni tedaviler (fosfodiesteraz ve IL-12/23 inhibitörleri) henüz çocuklarda test edilmemiştir (95).

5) Entezitle İlişkili Artrit (EİA)

Entezitle ilişkili artritin (EİA) başlangıcı klinik belirti vermeden sinsi ilerleyebilmektedir. EİA, diz veya ayak çevresindeki bir ya da daha fazla bölgede entezit

ile birlikte periferik eklemlerin, özellikle alt ekstremitelerin aralıklı kas-iskelet ağrısı, sertliği veya iltihabı ile karakterizedir (96).

Genellikle 6 yaşından büyük erkek çocuklarda daha yaygın olarak görülmektedir. EİA ağırlıklı olarak alt ekstremite eklemlerini ve entezitleri etkileyen bir hastalıktır ve ileri dönemlerinde omurga ve sakroiliak (SI) eklemleri de etkilenebilmektedir. Bazen, hastalık ani başlangıç gösterir. Sistemik belirtiler genellikle minimaldir, ancak yorgunluk, uyku bozuklukları ve düşük dereceli ateş görülebilir. EİA, HLA-B27 ile kuvvetli bir şekilde ilişkiliyken, RF ve ANA yokluğu ile karakterizedir. Birçok durumda, hastalık ankilozan spondilite (AS) yakın bir benzerlikle birlikte gelişir, ancak hastalığın başlangıcında omurga ve SI eklem tutulumu çocukluk veya ergenlikte nadiren mevcuttur. AS için birkaç kriter bulunmaktadır ve AS'li gençler her zaman olmamakla birlikte sıklıkla EİA kriterlerini karşılar (74, 96). Tablo 2-12'de AS için New York kriterleri gösterilmektedir.

Tablo 2-12: Ankilozan spondilit (AS) için New York kriterleri (96)

Ankilozan spondilit (AS) için New York kriterleri
Klinik kriterler
Her 3 düzlemde bel hareketinin kısıtlanması
Lomber omurgada ağrı varlığı
Dördüncü interkostal boşluk seviyesinde göğüs kafesi genişlemesinin 2.5 cm'den daha az olması
Kesin AS
Radyografide Evre 3-4 (orta ila ankilozlu) bilateral sakroiliak değişiklikler ve en az 1 klinik kriter.
Kriter 1 veya kriter 2 ve 3 ile radyografide Evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral (minimal) bilateral sakroiliak değişiklikler.
Olası AS
Klinik kriterler olmaksızın radyografide evre 3-4 bilateral sakroiliak değişiklikler

EİA'nın epidemiyolojisini inceleyen çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. JIA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda, EİA oranı % 8,6 ile % 18,9 arasında değişmektedir. Çocukluk çağında EİA'nın ortaya çıkma olasılığı ve diğer kronik artritlerden klinik ve laboratuvar ayrımı konusunda artan farkındalık, bu alt tipte bulunan çocukların oranında bir artışa neden olacaktır (97).

EİA'nın nedeni tam olarak bilinmemektedir. HLA-B27'nin hastalık patogenezinde rol oynadığı mekanizmalar birçok tartışmaya konu olmuştur. HLA-B27'nin sınıf I majör histo-uyumluluk kompleks (MHC) molekülü olarak rolü, $CD8^+$ lenfositler üzerindeki T-

hücre reseptörüne endojen peptitler sunmaktır. Sunulan HLA-B27 molekülünün veya peptitlerin, amino asit sekanslarını bir mikrobiyal antijenle (moleküler taklit) paylaştığı ve böylece $CD8^+$ T hücreleri veya çapraz reaksiyona giren antikor için bir hedef haline geldiği veya enflamatuvar bir yanıt ile sonuçlandığı öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bugüne kadar hiçbir "*artritojenik peptid*" tanımlanmamıştır. Endoplazmik retikulumdaki (ER) HLA-B27 ağır zincirinin yanlış katlanmasının enflamatuvar bir yanıta neden olabileceği düşünülmektedir. Muhtemelen HLA-B27'nin 67.pozisyonunda bulunan eşsiz bir sistein (Cys67) kalıntısı, bu molekülün ağır zincirlerinde kendiliğinden birleşmeye, homodimerizasyona ve yanlış katlanmaya yol açarak HLA-B27'nin hatalı katlanmasına ve ER'de tutulmasına neden olmaktadır. Bu da pro-enflamatuvar katlanmamış protein yanıtı oluşturmaktadır. Başka bir öngörü ise HLA-B27 homodimerlerinin ER'de tutulmadığını, aslında hücre yüzeyinde eksprese edildiğini ve hastalıkla ilgili reseptörlerin ve aşağı akış (downstream) yollarının (sinovyal ve periferik monositler, B ve T hücreleri üzerindeki KIR3DL1, KR3DL2 ve immünoglobulin benzeri transkript 4 reseptörleri) aktivasyonuna yol açtığı şeklindedir. Myles ve ark.'nın bir çalışmasında, membrana bağlı TLR'lerin, EİA'da sinoviyal ve periferal kan monositlerinden aşırı eksprese edildiğini ve bunun da sağlıklı kontrollere kıyasla IL-6 ve IL-8 seviyelerinin artmasına yol açtığı gösterilmiştir. (74, 96, 97).

Laboratuvar tetkiklerinin ayırt ediciliği azdır. EİA'lı çocuklarda genellikle hafif bir anemi görülmektedir. Lökositlerin (WBC) sayısı genellikle normal veya orta derecede yükselmektedir. Enflamasyon göstergeleri, klinik olarak aktif hastalıktada normal veya minimal düzeyde yükselebildikleri için tam olarak güvenilir bir hastalık aktivitesi ölçütü olamamaktadır. ESH için çok yüksek değerler (100 mm'nin üzerinde) ara sıra görülmekle birlikte bu durumun aynı zamanda gizli enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD)'ndan kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (96).

EİA'da artrit tedavisi oligoartrit ve poliartrit tedavisine benzerdir. Hastaların çoğu eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarına iyi yanıt verir ve bir çoğunun fizyoterapi ile birlikte sülfasalazin veya MTX kullanımı gerekebilir. Şiddetli EİA varlığında ise oral kortikosteroid kürünün genellikle yardımcı olduğu bildirilmiştir. Enteziti olan çocuklarda genellikle semptomatik rahatlama için NSAİİ kullanılmaktadır (78).

6) Sistemik JIA (sJIA)

Sistemik artrit, çocukluk çağının en karmaşık hastalıklarından biridir. Sistemik artrit, Kuzey Amerika ve Avrupa'da JIA'lı çocukların %5-15'ini oluşturur ve diğer alt tiplerden oldukça farklılık gösterir. Görülme sıklığı siyahlarda daha düşük, Asyalılarda daha yüksektir. Cinsiyet ile görülme sıklığı arasında farklılık bulunmamaktadır. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek nispi enfeksiyon sıklığı ve daha düşük pediatrik romatolog sayısı, çeşitli popülasyonlarda sJIA sıklığının doğru bir şekilde değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (98).

Hastalığın kesin prevalansı bilinmemektedir, ancak Avrupa'da yapılan çalışmalar sJIA için 16 yaşın altındaki 100.000 çocuk başına 0.3 ila 0.8 vaka arasında yıllık bir insidansı göstermektedir. İki haftadan daha uzun süren ve 39°C'ye yükselen ateşli artrite geçici döküntü, lenfadenopati, serozit veya hepatosplenomegali gibi eklem dışı bulgulardan en az biri eşlik etmektedir. Diğer JIA alt tiplerinden farklı olarak üveit bulgusuna rastlanmamaktadır (98).

sJIA ile ilişkili genetik faktörler büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Diğer artrit türlerinden farklı olarak, sJIA temel olarak, doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunu içeren bir oto-enflamatuvar hastalıktır. Otoantikorlar ve otoreaktif T hücrelerinin varlığı sJIA'da mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada HLADRB1*11 ve sJIA arasında bir ilişki bildirilmiştir, ayrıca makrofaj göçünü inhibe edici faktör (MIF) ve interferon düzenleyici faktör (IRF) gibi non-HLA genlerinin bir bütün olarak JIA ile ilişkili olduğu ve IL-6 geninin bir varyantının duyarlılık sağladığı gösterilmiştir (78). Ayrıca IL-6 ve TLR/IL-1R sinyal yollarına ait genlerin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (99).

Ateşe eşlik eden diğer semptomlar; baş ağrısı (bazen menenjit belirtileriyle birlikte), deri döküntüsü, artralji veya artrit, miyalji, akut abdomeni taklit edebilen serozite bağlı karın ağrısı, perikarditi gösteren sırt üstü yatarken nefes darlığı, göğüs ağrısı ve ayrıca plöritten kaynaklanan akut göğüs ağrısıdır (98). En ağır vakalarda, daha sonraki aşamalarda anemi, sarılık, purpura, karaciğer disfonksiyonu ve ensefalopati ile birlikte makrofaj aktivasyon sendromu-MAS [ikincil hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) olarakta bilinir] bulguları da ortaya çıkabilmektedir (78). sJIA'da deri döküntüsü, subdermal dokulardaki kılcal damarlar ve venüller etrafındaki mononükleer hücrelerin minimal perivasküler infiltrasyonu ile karakterizedir (100). Daha belirgin lezyonlara nötrofilik bir perivaskülit eşlik edebilmektedir. Endotelyal adezyon reseptörlerinin ve

pro-enflamatuvar S100 proteinleri olan makrofaj inhibitör faktör ilişkili protein 8 (MRP8) ve MRP14'ün belirgin ekspresyonu görülmektedir (101).

Rutin laboratuvar bulguları, sJIA'lı bir çocuğun ayırıcı tanı ve değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Lökosit (WBC) sayısı genellikle polimorfonükleer lökositlerin baskınlığı ile 30.000 hücre/mm^3'ü aşabilir. Hastalığın erken dönemlerinde nadiren trombositopeninin görülse de genellikle trombosit sayısı yüksek olup, bazen 1.000.000/mm^3 (1000×10^9/L)'ün üzerine çıkar. Hemoglobin düzeyi genellikle 7-10 g/dL aralığında ve bazen daha da düşük olabilir. Eritrositler karakteristik olarak hipokromiktir ancak normositik veya mikrositikte olabilirler. Tipik olarak çok yüksek CRP, ESH, nötrofili, trombositoz ve anemi bulguları görülür. Şiddetli sJIA vakalarında ve MAS'da karaciğer enzimleri ve koagülasyon testleri (özellikle d-Dimer) anormal olabilir. Ferritin seviyeleri, özellikle MAS'da belirgin bir şekilde yükselmektedir. Kompleman seviyeleri genellikle akut faz yanıtının bir parçası olarak yükselir ve kompleman aktivasyon ürünlerinin düzeylerinde artış görülür. Romatoid faktörlerin veya antinükleer antikorların varlığı ise nadirdir (98).

Laboratuvar profili tanıyı desteklese de hastalığa özgü değildir ve diğer enflamatuvar durumlarda ya da enfeksiyonda görülebilir. Granülosit aktivasyonunun bir belirteci olan S100A12'nin sJIA'lı hastalarda önemli ölçüde yükseldiği bildirilmiştir. MRP8/ MRP14'ün serum konsantrasyonları, sJIA'yı diğer sistemik enflamasyon nedenlerinden ayırmada yararlı olabilir (98).

7) Sınıflandırılamayan (Undifferentiated) Artrit

Kronik artritli çocukların yaklaşık %15 kadarı belirlenen alt tip kriterlerine göre sınıflandırılamamaktadır. Bu çocuklar yedinci kategoriye dahildir. Bunun nedeni, ya tek bir kategoriye uymamaları ya da birden fazla kategoriye uygun kriterleri içermeleridir. Sınıflandırılamayan JIA'lı çocuklar sadece kronik artrit teşhisi ile takip edilir ve bu şekilde tedavilerine başlanır (78).

2.3. S100 Proteinleri

2.3.1. Tarihçesi

S100 proteinleri ilk olarak 1965 yılında Blake W. Moore tarafından sığır beyninden izole edilen bir protein fraksiyonu olarak keşfedilmiştir (102). Proteine, nötr pH'ta %100 doymuş amonyum sülfat içindeki yüksek çözünürlüğü nedeniyle "S100" adı verilmiştir. Daha sonraki deneyler, S100 protein fraksiyonunun iki β protomer (S100B) veya bir α, β heterodimerden oluşan iki farklı dimerik tip oluşturduğunu göstermiştir (103). Isobe ve arkadaşları ise daha sonra bu S100 proteininin S100A ve S100B olarak tanımlanan bir dimer yapısı olduğunu saptamışlardır (104).

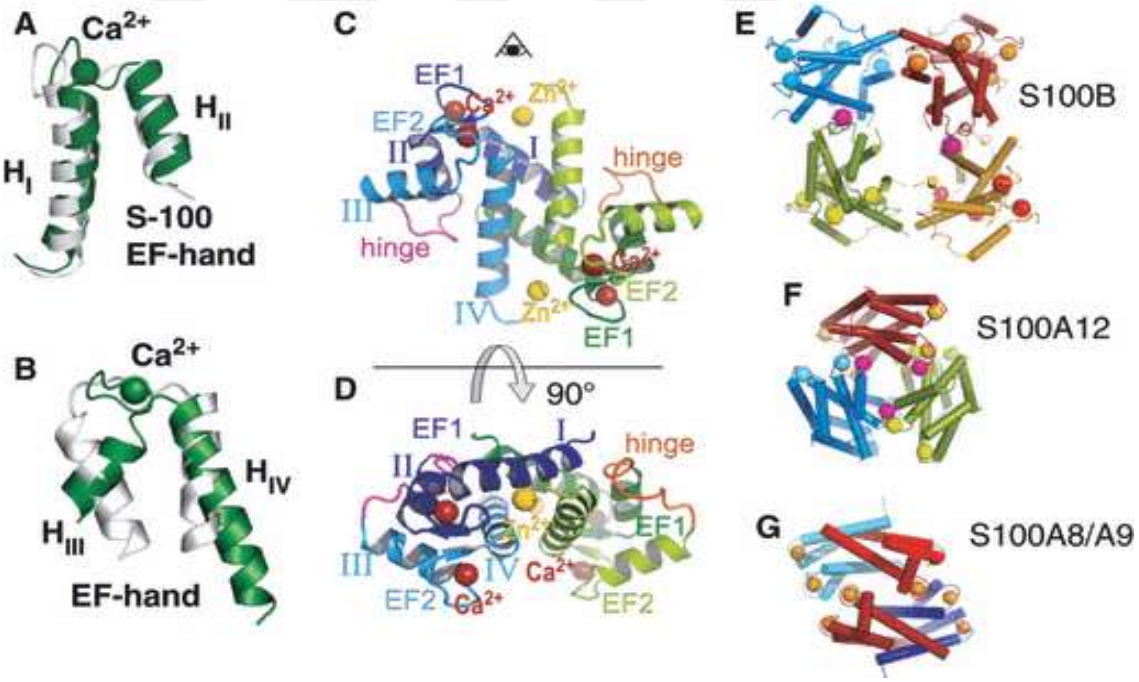
S100 protein ailesinin ilk üyelerine sıklıkla lokalizasyonlarına veya moleküler ağırlıklarına göre son ekler tanımlanmıştır. Örneğin; S100P (plasental), S100C (kardiyak veya calgizzarin), p11 (11 kDa) ve MRP8/MRP14 (miyeloid ilişkili proteinler, 8 ve 14 kDa) şeklinde adlandırılmışlardır. 1993'te yapılan ilk genetik çalışmalar, S100 genlerinden altısının kromozom 1q21'de kümelendiğini göstermiştir (105). Bu gözleme dayanarak, proteinlerin çoğu, kromozom üzerinde oluşturdukları fiziksel yapıya göre yeniden adlandırılmıştır. Bunlar, S100A1 (eski adıyla S100a), S100A2 (eski adıyla S100L), S100A10 (p11) ve S100A8/S100A14 (MRP8/MRP14) şeklinde isimlendirilmiştir. Şu anda bilinen yirmi beş S100 protein ailesi üyesi bulunmaktadır (106).

Keşfedildiklerinden beri, bu proteinlerin çeşitli metabolik yollarda yer aldıkları ve dolayısıyla proliferasyon, apoptoz, farklılaşma ve enflamasyon gibi temel hücresel süreçlerde kritik bir rol oynadıkları bilinmektedir (107).

2.3.2. Yapısı

S100 protein ailesi, birkaç kalsiyum (Ca^{2+}) bağlayıcı protein grubu arasında en büyük alt grubu oluşturmaktadır. Tüm S100 proteinleri aynı temel yapısal özelliklere sahiptir. S100 proteinlerinin moleküler yapısı Şekil 2-5'te gösterilmiştir. S100 proteinleri, heliks-döngü-heliks (EF-hand/EF-el) yapısal motifi ile karakterize edilmektedir (108). Döngü, HIII ve HIV sarmalları tarafından çevrelenen on iki amino asitlik tipik bir sekans dizilimine sahiptir (Şekil 2-5 B). N-terminal EF-eli ise daha farklı bir yapı sergiler ve HI ve HII sarmalları ile çevrili belirli bir on dört amino asitlik sekans dizilimini içerir (Şekil

2-5 A). Bu motif, S100 proteinleri için karakteristiktir ve dolayısıyla "S100'e özgü" veya "pseudo EF-eli" olarak adlandırılır. Tipik olarak, S100 ailesinin üyeleri homodimerleri oluşturur ve S100A1/S100B proteini ve S100A8/S100A9 dimeri gibi yalnızca birkaç heterodimer bilinmektedir (106, 109). S100G ise yalnızca bir monomer olarak var olduğu için bu kuralın bir istisnasıdır (109, 110). S100 proteinlerinin dimerizasyonu biyolojik aktiviteleri için oldukça önemlidir. Van der Waals etkileşimleri dimerleri stabilize eden kuvvetlerdir (108). Her bir monomer iki EF-el motifinden ve her bir EF-el motifi de, α-heliks ile (sarmal-döngü-sarmal) çevrili bir Ca^{2+} bağlayıcı halkadan oluşmaktadır (111). Genel olarak dimerik S100 proteinleri, dimer başına dört Ca^{2+} iyonunu bağlar. S100 protein dimer arayüzü, her iki monomerden gelen HI ve HIV heliksleri tarafından oluşturulur (Şekil 2-5 C, D). Dimerlerin bir araya gelmesiyle de dört sarmallı kompakt bir yapı oluşur (Şekil 2-5 E, F, G) (112).



Şekil 2-5: S100 proteinlerinin yapısı (112)

S100 proteinlerinde EF-el motiflerinde kalsiyum kaynaklı konformasyonel değişiklikler (A,B). N-terminalin yapısı, S100'e spesifik EF-el motifi (A) ve C terminali, S100A6'nın metal içermeyen (daha açık renkli) ve Ca^{2+} bağlı (daha koyu renkli) formunda kanonik EF-el motifi (B). EF-el motifini çevreleyen sarmallar (HI-HIV). Moleküle üstten bakış (C) ve yandan bakış (D). Ca^{2+} ve Zn^{2+} bağlı insan S100B homodimerinin yapısı (C, D). Monomerler mavi ve yeşil olarak gösterilmiştir. S100 proteinlerinin multimerik durumları (E-G); S100B oktamer, S100A12 hekzamer ve S100A8/A9 tetramer durumdadır.

Pek çok S100 proteininin çinko (Zn^{2+}) iyonunu yüksek afinite ile bağladığı bildirilmiştir. Zn^{2+}-bağlayıcı S100 proteinleri iki alt gruba ayrılabilir: birinci grup, Cys kalıntıları Zn^{2+} koordinasyonunda rol oynar ve ikinci grupta ise Zn^{2+} yalnızca His, Glu ve Asp kalıntılarının yan zincirleri aracılığıyla bağlanır. İlk grup, moleküler modelleme aracılığıyla kombinasyon halinde spektroskopik analiz ile karakterize edilmiştir. Örneğin S100A2 için, Zn^{2+}'nin farklı monomerlerden gelen kalıntılarla koordine edildiğini göstermektedir (113). S100A7, S100A8/A9, S100A12 ve S100B'yi kapsayan ikinci grup için, esas olarak X-ışını kristalografisi ile ayrıntılı yapısal bilgiler elde edilmiştir. Bu bulgular sonucu S100A7, S100A12 ve S100B'nin, dimeri daha da stabilize eden alt birim arayüzünde her homodimer başına iki Zn^{2+} iyonunu bağladıkları anlaşılmıştır (114, 115).

S100 proteinlerinin metal bağlama özellikleri; konformasyonlarının, katlanmalarının, oligomerizasyon durumlarının ve nihayetinde işlevlerinin modülatörleri olarak çok önemli bir etkiye sahiptir. Yukarıda belirtildiği gibi, S100 proteinleri Ca^{2+} ve Zn^{2+} dahil olmak üzere farklı divalent metal iyonlarına karşı da afinite gösterir. Ca^{2+} içermeyen durumda, her bir monomerdeki her iki EF-el sarmalları, hedef protein etkileşim bölgesini maskeleyen bir antiparalel konformasyonu benimserler. Ca^{2+} iyonu bağlandığında, C-terminal uç büyük bir konformasyonel değişikliğe uğrar (Şekil 2.3B). HIII sarmalı 90°'lik bir hareket yaparak yapıyı açarken, N-terminal EF-eli yalnızca küçük yapısal değişiklikler gösterir (Şekil 2.3A, B). Bu yapısal durum, hedef tanımaya aracılık eden geniş bir hidrofobik yarığın açığa çıkmasına yol açar. Bu yüzey, S100 ailesi boyunca amino asit dizisinde en büyük varyasyonu sergileyen bölgeler olan; menteşe bölgesi, HIII sarmalı ve C-terminal amino asit kalıntıları tarafından oluşturulur. HI ve HIV sarmalları, Ca^{2+} bağlanması sırasında hemen hemen hiç hareket etmeyerek S100 proteinlerinin dimerik durumunu korurlar. Amino asit kalıntılarının sabit yapısı ve dimer arayüzündeki sarmalların uzamsal düzenlenmesinin korunması, heterodimer oluşumun temelidir. Ca^{2+} yokluğunda, EF-el bölgesi Na^{+} (S100A2'de olduğu gibi) veya Mg^{2+} iyonlarını bağlayabilir. Mg^{2+} iyonları için bildirilen afiniteler oldukça düşüktür ve Ca^{2+} bağlanması üzerinde sadece küçük bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (116). Ayrıca Nakashige ve ark. bir S100A8/S100A9 oligomeri olan kalprotektinin (CP) demiri de (Fe^{2+}) bağlayabildiğini göstermiştir (117).

S100 aile üyeleri fazla miktarda yapısal dizi benzerlikleri içermelerine ve benzer katlanma davranışları göstermelerine rağmen, şekil ve yükleri bakımından farklılık gösterirler (110). S100 proteinlerinin geniş bir hedef protein çeşitliliği göstermesinin

nedeni; başlıca her S100 üyesinin birbirinden farklı ekspresyon profiline sahip olmasının yanısıra menteşe bölgesi ve C-terminal uzantısında farklılık gösteren spesifik hedef bağlanma bölgeleri ile açıklanmaktadır (110, 118).

2.3.3. Ekspresyonu ve regülasyonu

Şimdiye kadar S100 proteinleri sadece omurgalılarda bulunabilmiştir (110). İnsanlarda, S100A alt ailesinin genleri kromozom 1q21'de kümelenirken, diğer S100 üyelerinin genleri 21q22 (S100B), Xp22 (S100G), 4p16 (S100P) ve 5q13 (S100Z) kromozomlarında bulunur (119, 120). Genel olarak, bir S100 geni, üç ekson ve iki introndan oluşur; bunlardan ekson 1 translasyona uğramazken ekson 2 ve ekson 3, EF-el yapılarını kodlar (121).

Moore'un S100 proteinlerinin yalnızca sinir sisteminde eksprese edildiği şeklindeki ilk hipotezinin aksine, S100 ailesi üyelerinin çeşitli dokularda geniş çapta eksprese edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, her S100 üyesinin belirli bir ekspresyon modeline sahip olduğu görülmektedir ve ekspresyon seviyeleri hücre tipinden hücre tipine göre çeşitlilik gösterir. Örneğin, S100A9 ilk olarak bağışıklık hücrelerinde eksprese edilirken, S100A3 başlıca saçın kütikül tabakasındaki hücrelerde bulunur (122, 123). Hatta bazı S100 proteinleri, hücre döngüsüne bağlı bir şekilde eksprese edilmektedir. Örneğin, G_0 fazında S100A2 ekspresyonu neredeyse yokken epitel hücreleri içinde erken G_1 ve S fazında ekspresyonu artar (124).

Kromozom 1q21 üzerindeki S100A alt ailesinin kümelenmiş genleri, epidermal farklılaşma kompleksinin (EDC) bir parçasıdır ve bu nedenle transkripsiyon faktörleri havuzu tarafından regüle edilir (örneğin, Klfch, Grhls, Arnt) (125). Bununla birlikte, bu genlerin hücreye özgü ekspresyonu, S100 genlerinin regülasyonunda başka faktörlerin de rol oynadığını gösterir. Bu bağlamda DNA metilasyonu gibi epigenetik özellikler gözlemlenebilir. Bu epigenetik değişiklikler henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, S100 genlerinin, regülatör bölgelerin CpG adacıklarındaki sitozinin metilasyonu ile susturulduğu varsayılmaktadır (121). Ek olarak, bazı S100 aile üyelerinin ekspresyonunun mikroRNA (miRNA) tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Choe ve arkadaşları, S100A4'ün miRNA-124 tarafından negatif olarak kontrol edildiğini göstermiştir (126). Ayrıca Wen ve arkadaşları sıçan serebral palsi modellerinde miR-135b ile S100B down-regülasyonunu tanımlamıştır (127). S100 proteinlerinin fizyolojisinin daha iyi anlaşılması; büyüme faktörleri ve sitokinler gibi hücre dışı

uyaranların yanı sıra hücre içi sinyalizasyon kaskadlarının S100 protein seviyelerini etkileyebileceğini de göstermiştir (128). Diğer EF-el proteinlerinden farklı olarak, S100 üyeleri sadece hücrelerin içinde değil, aynı zamanda hücre dışı boşlukta da bulunabilirler (107). S100 proteinleri, klasik ER/Golgi salgılama yolu için yapısal diziden yoksun olduğundan potansiyel bir aktif salgılama mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (108).

2.3.4. Fonksiyonları

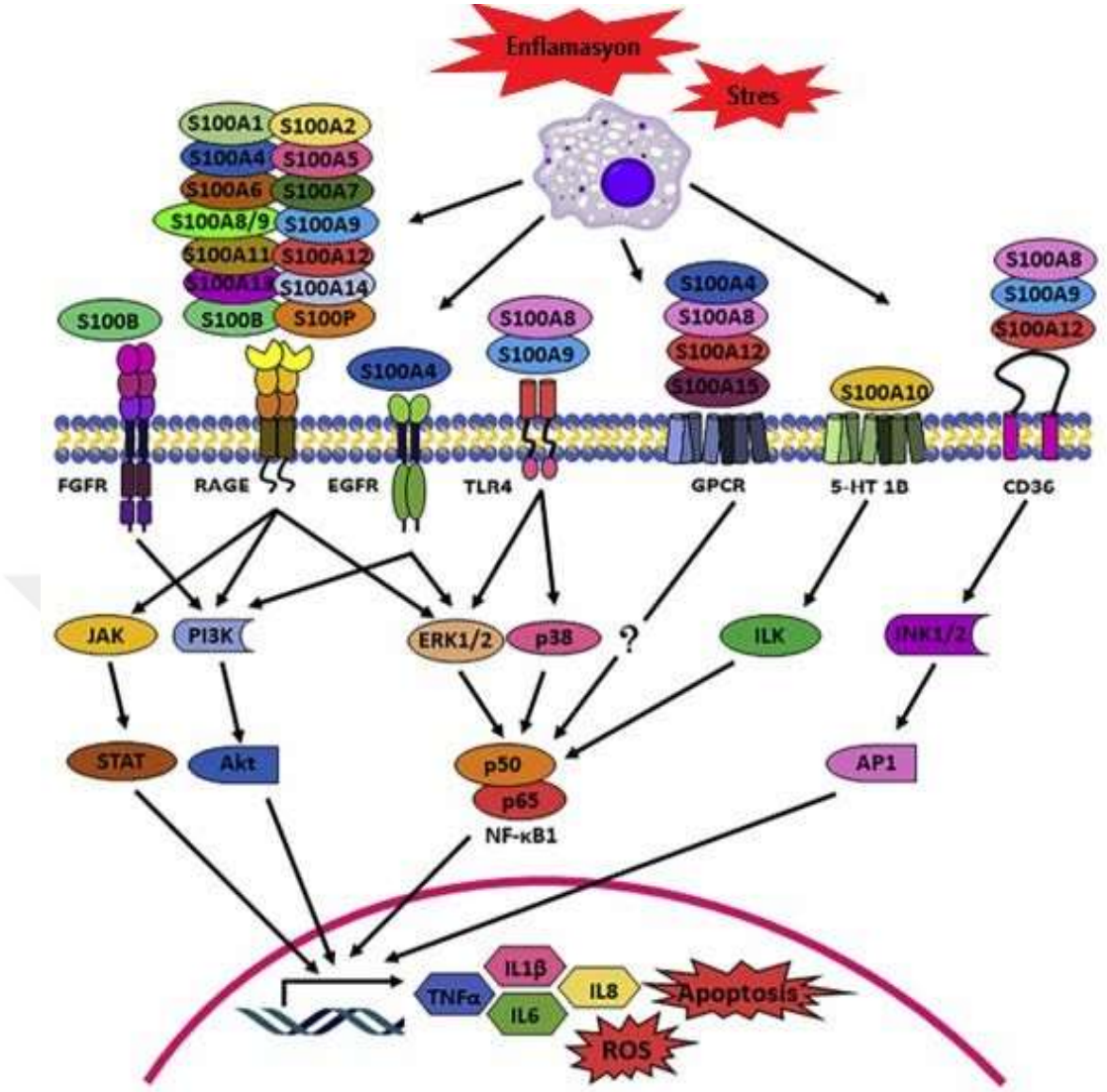
S100 proteinlerinin çok çeşitli hücre içi ve hücre dışı fonksiyonları bulunmaktadır. S100 proteinleri çok sayıda farklı hedefle etkileşime girer ve bu nedenle Ca^{2+} homeostazı, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, enflamasyon ve hücre göçü dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlemlerde rol oynar (107).

Hücre içi fonksiyonları; kalsiyum homeostazı, enzim aktivitesinin ve protein fosforilasyonunun, hücre iskelet bileşenlerinin ve transkripsiyonel faktörlerin düzenlenmesini içerir. Ca^{2+} hemen hemen her hücresel süreçte yer alır, ancak uzun süreli yüksek Ca^{2+} konsantrasyonları hücre ölümüne yol açar. Bu nedenle, Ca^{2+} seviyelerinin düzenlenmesi önemlidir (129). S100 proteinlerinin tamponlama özelliği bulunur. Serbest hücre içi Ca^{2+}'yi hem plazma membranına bağlayarak hem de plazma membranı Ca^{2+} transport ATPaz (PMCA1b), geçici reseptör potansiyel vanilloid tip 6 (TRPV6) ve Na^{+}/Ca^{2+} değiştirici (NCX1) gibi transmembran proteinleri ile de etkileşime girerek Ca^{2+}'nin plazma membranından taşımasını, böylece Ca^{2+} homeostazını sağlar (107). Ca^{2+}'nin sistolik salınımını ve diyastolik alımını artıran sarkoplazmik retikulum ATPaz (SERCA2a) ve miyokardiyal ryanodin reseptörü 2 (RyR2) ile etkileşime girerek kardiyomiyositlerin kasılma performansını modüle eden S100A1 buna örnek olarak verilebilir (130). Ayrıca S100 protein ailesi enflamasyon ve bağışıklık yanıtı ile de ilişkilendirilir. S100A8, S100A9 ve S100A12, alarmin olarak da adlandırılan, hasarla ilişkili moleküler yapıların (Danger/Damage associated molecular patterns; DAMP'ler) özelliklerini sergiler (131, 132). DAMP'ler; hasarlı, enfekte veya ölmekte olan hücreler tarafından salınan ve bir enflamatuvar yanıtı tetikleyen tehlike sinyalleridir (133). DAMP'ler, romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA) ve ateroskleroz dahil olmak üzere birçok enflamatuvar hastalığın patogenezinde anahtar rol oynar. Hücre hasarı veya nötrofiller ve makrofajlarda dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin aktivasyonundan sonra, S100 proteinleri, çeşitli immün ve enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde

anahtar rol oynadıkları hücre dışı boşluğa salınır (134). Nötrofillerin alternatif savunma yöntemi olan "Netosis" sürecinde nötrofilik DNA içeriğinin aktif salınımı ile birlikte nötrofillerden S100A8/A9 ve S100A12 de açığa çıkabilir ve bunlar nötrofillerden aynı zamanda IL-1 ekspresyonunu da arttırabilirler. Hücre dışı S100 proteinlerinin çoğu, ileri glikasyon son ürün reseptörlerine (RAGE) ve TLR4'e bağlanarak hem immün hem de endotel hücrelerini aktive etmek için DAMP molekülleri gibi davranabilirler. S100 proteinlerinin ekstrasellüler sinyal iletimi Şekil 2-6'da gösterilmiştir. S100A9 ve S100A12'nin bu reseptörlere bağlanması, NF-κB sinyalini uyarır, bu da sitokinlerin ve IL-1β veya TNF-α gibi pro-enflamatuvar faktörlerin up-regüle edilmiş ekspresyonlarıyla sonuçlanır (134, 135). Ayrıca S100A7, S100A8, S100A9 ve S100A15'in nötrofilleri ve lenfositleri çeken kemotaktik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (124, 135). S100A7, S100A12 ve S100A15, ayrıca *Escherichia coli* (*E. coli*) gibi patojenlerin yaşamasını önleyerek ilk bağışıklık yanıtı sağlarlar (124). Teorik açıdan, S100B kemotaktik faktör olarak hareket etmez, ancak hücre dışı S100B'nin, kemokin ekspresyonunu ve salınımını uyararak mikroglia göçünü teşvik ettiği bulunmuştur (136).

Literatürde, hangi hücresel reseptörün kalgranülinlerle ilgili olduğu tartışmalıdır. Hem S100A8/A9 hem de S100A12'nin RAGE'ye bağlandığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde heksamerik S100A12'nin genel olarak bir RAGE ligandı olduğu bilinmektedir. Ancak bu bilgi büyük ölçüde biyokimyasal bağlanma ve hesaplamalı modelleme verilerine dayanmaktadır. S100A12 ile RAGE ligasyonunun mikrovasküler endotelyal hücrelerde, makrofajlarda ve lenfositlerde pro-enflamatuvar bir kaskadı tetiklediği ve NF-κB aktivasyonuyla sonuçlandığı öne sürülmüştür. Bunun daha fazla RAGE ekspresyonunu tetikleyerek enflamasyonu başlattığı ve dolayısıyla enflamasyonun artmasını sağlayan bir ileri besleme (feed-forward) döngüsünü harekete geçirdiği öne sürülmüştür (137).

Bununla birlikte, başka çalışmalar, reseptör bağlanmasını ve kalgranülinlerin enflamatuvar sinyal iletimini TLR4 ile sınırlandırmaktadır. TLR4 bağlanmasına, S100A8/A9 kompleksinin bir parçası olan S100A8'in aracılık ettiği düşünülmektedir. Buna karşılık S100A12'nin, insan monositlerinde eksprese edilen TLR4'e bağlanması ve sinyal iletmesi için heksamerik kuarterner yapıda bulunması gerekir (137).

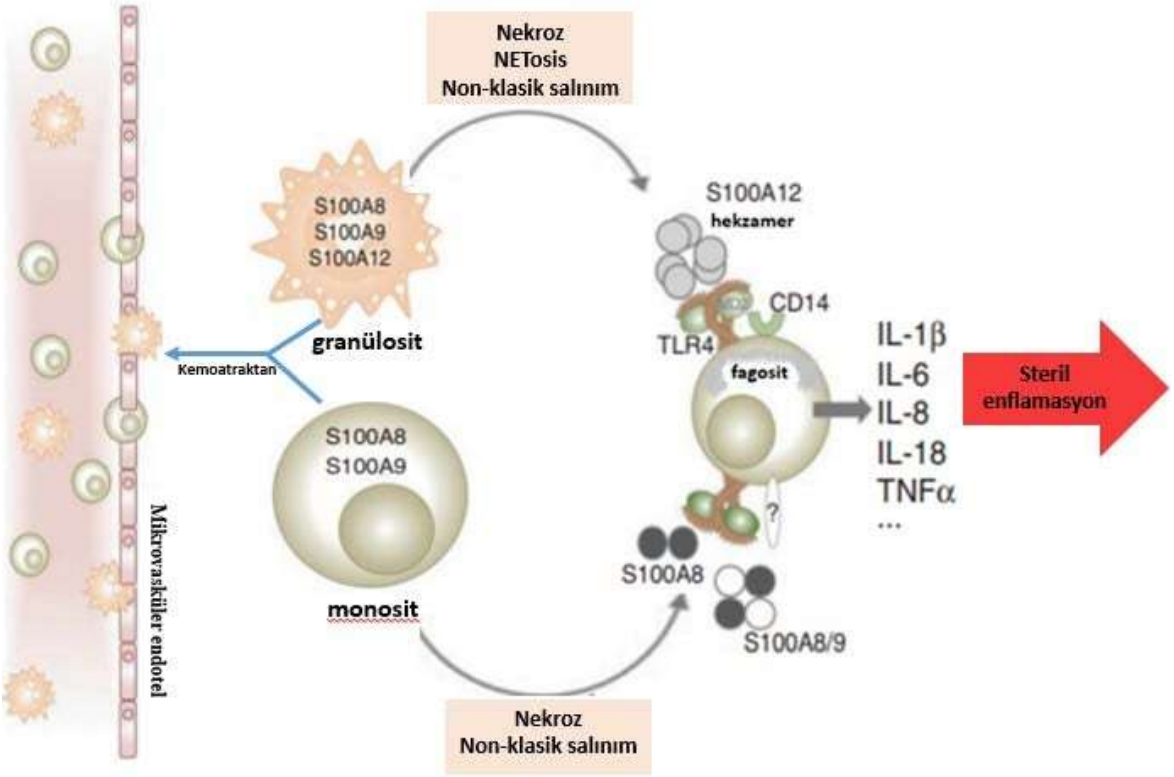


Şekil 2-6: Ekstrasellüler S100 sinyal iletimi (138)

S100 proteinleri, enflamasyona ve strese yanıt olarak fibroblastlar, makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller dahil olmak üzere enflamasyonlu hücrelerden salınır. S100 proteinleri, TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IL-8 gibi pro-enflamatuvar faktörlerin ve ayrıca ROS (reaktif oksijen türleri) oluşumuna ve apoptozise yol açan diğer mekanizmaların transkripsiyonunu nihai olarak etkinleştiren birkaç enflamatuvar sinyal yolağını aktive etmek için bir dizi hücre yüzeyi reseptörü aracılığıyla sinyal oluşturur. S100B, PI3K/Akt sinyal yolağını etkinleştirmek için FGFR üzerinden sinyal iletir. Çoğu S100, JAK / STAT, PI3K/PKB ve ERK/NF-κB sinyal yolaklarını etkinleştirmek için RAGE aracılığıyla sinyal iletir. EGFR aracılı sinyal iletimi ayrıca PI3K/PKB ve ERK/NF-κB sinyal yolaklarını da etkinleştirebilir. GPCR aracılı sinyal iletimi mekanizması bilinmemekle birlikte NF-κB'yi de etkinleştirebilir. S100A10, CD36 aracılı sinyal iletimi JNK/AP1 sinyal yolağını aktive ederken ILK ve NF-κB'yi etkinleştirmek için 5-HT1B reseptörü aracılığıyla sinyal oluşturur. (5-HT1B 5-hidroksitriptamin 1B serotonin reseptörü; AP1 aktivatör protein 1; CD36 farklılaşma kümesi 36; EGFR epidermal büyüme faktörü reseptörü; ERK ekstraselüler sinyalle ilişkili kinaz; FGFR fibroblast büyüme faktörü reseptörü; GPCR G proteini ile eşleşmiş reseptör; IL interlökin; ILK integrin-bağlı protein kinaz; JAK Janus kinaz; JNK c-Jun N-terminal kinaz; NF-κB nükleer faktör κB; PI3K Fosfatidil inositol fosfat kinaz; PKB protein kinaz B; RAGE Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Reseptörü; STAT sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü; TLR4 toll benzeri reseptör 4; TNF-α tümör nekroz faktörü alfa).

S100A8/A9 ve S100A12 ile TLR4 sinyal iletiminin, miyeloid ve lenfoid hücrelerden pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarına neden olabileceği ve miyeloid hücre göçünü arttırabileceği bildirilmiştir (137). DAMP özellik gösteren kalgranülinlerin TLR4 aracılı etki mekanizması Şekil 2.7'de gösterilmektedir.

S100A8/A9 ve S100A12'nin aşırı ekspresyonu, bazı oto-enflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu proteinler farklı DAMP fonksiyonları gösterebilmektedir; primer TLR4 ligandları olarak S100A8 ve lipopolisakkaritler (LPS) tarafından indüklenen monositik gen ekspresyon profilleri çok benzer iken, S100A12, LPS'ye kıyasla kısmen farklı bir gen ekspresyon profilini indüklemektedir (137).



Şekil 2-7: DAMP özellik gösteren kalgranülinler (137)

Nötrofiller ve monositler tarafından salınan S100A8/A9 ve S100A12, fagositlerde ve aynı zamanda diğer hücrelerde de eksprese edilen TLR4 aracılığıyla sinyal iletir. S100A12 ile TLR4 bağlanması ve sinyal iletimi, proteinin hekzamerik dörtlü yapısının yanı sıra CD14'ün yüzey ekspresyonunu gerektirir, ancak TLR4'ün MD2 alt biriminden bağımsız olduğu görülmüştür. S100A8/A9 sinyalizasyonu için gerekli reseptör kompleksi elemanları henüz belirsizdir, ancak TLR4'e bağlanmasının S100A8 aracılığıyla gerçekleştiği ileri sürülürken, S100A9'un bunu antagonize ettiği tahmin edilmektedir. Kalgranülinler tarafından TLR4 bağımlı fagosit aktivasyonu, kemoatraktanların ekspresyonunu tetikler, bu da daha fazla hücre akışına ve ayrıca steril enflamasyonu destekleyen pro-enflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur.

2.3.5. S100 Proteinler ve Klinik İlişkisi

S100 proteinleri vücut sıvılarında ölçülebildiğinden, artan ekspresyon seviyeleri patolojik durumların göstergesi olup belirli bir hastalığı saptamak için biyobelirteç olarak kullanılmaktadırlar (138). Pek çok S100 proteini ve bunların sinyal iletim yolları, kanser (meme, prostat, mesane, akciğer, kolorektal, melanomlar dahil), enflamatuvar hastalıklar (artrit, FMF, sedef hastalığı, Crohn/kolit dahil), nörolojik bozukluklar (Alzheimer, Parkinson, şizofreni dahil) ve kardiyomiyopatiler gibi çok sayıda patolojik durum ve hastalıkla ilişkilidir. Bu proteinlerin düzeylerindeki anormallikler ciddi sonuçlara yol açabilir.Bu nedenle, bu tez kapsamında da tartışılacağı üzere, tanı ve tedavi etkinliği için umut verici biyobelirteçler oldukları da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (136-138).

Son zamanlarda yeni bir biyobelirteç olarak kullanılan S100A4'ün, glioma kök hücrelerinin önemli bir düzenleyicisi olduğu ve artan ekspresyonunun, metastatik fenotipin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Günümüzde Lupus nefriti için bir biyobelirteç olmasının yanı sıra, kompleks enflamatuvar bir otoimmün hastalık olan lupus eritematozusun başlangıcı için de belirleyici bir faktör olduğu bilinmektedir (139). Mide kanserli hastalarda serum S100A6 düzetlerinin arttığı bildirilmiştir (140). Alzheimer olan hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) ve beyinlerinde S100A7 düzeyleri artar (141). S100A12'nin kan seviyeleri diyabetli hastalarda yükselmiştir ve ayrıca sJIA gibi diğer enflamatuvar hastalıkların tespiti için bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır (142, 143). Artmış S100A8/A9 serum düzeyleri obeziteli ve koroner arterli hastalarda görülmüştür (144, 145). S100A8/A9'un Crohn hastalığı gibi enflamatuvar bağırsak hastalıklarında hastalığın aktivitesini değerlendirmede yararlı bir biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır ve feçeste S100A8/A9'un tayininin enflamatuvar bağırsak hastalığını irritabl bağırsak sendromundan ayırmak için kullanıldığı bildirilmiştir (146, 147).

Son olarak, bazı çalışmalar S100B'nin travmatik beyin hasarının izlenmesinde ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılabileceğini aynı zamanda Down sendromu vb. genetik bozukluklarla birlikte duygudurum bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (148-150).

2.3.6. Oto-Enflamatuvar Hastalıklarda S100 Proteinleri

S100 proteinleri oto-enflamatuvar süreçler için spesifik değildir. Bununla birlikte, bazı oto-enflamatuvar hastalıklarda kalgranülinlerin aşırı salgılanması, pro-enflamatuvar sitokinin yanı sıra daha fazla S100A8/A9 ve S100A12 ekspresyonunu tetikleyen ve böylece hastalık aktivitesini devam ettirebilen steril bir enflamatuvar ortamla sonuçlanabilir (137, 151). Belirgin şekilde yükselmiş S100 seviyeleri, sJIA, FMF ve PSTPIP1 (prolin-serin-treonin fosfataz etkileşimli protein 1) ile ilişkili enflamatuvar hastalıkların (PAID) bir ayırt edici özelliğidir ve bu koşulları diğer enfeksiyöz veya oto-enflamatuvar durumlardan ayırır (137). Bunun aksine, kriyoprin ile ilişkili periyodik ateş sendromlarında (CAPS) ve periyodik ateş-aftöz stomatit-farenjit ve servikal adenit sendromunda (PFAPA) S100 seviyeleri daha düşük olmakla birlikte pro-enflamatuvar durumlarda saptanan düzeylerdedir. Bu rahatsızlıklarda S100 proteinleri hastalık aktivitesi ile ilişkili olmakla birlikte enfeksiyon hastalıklardan ayırıcı tanıda faydalı değildir. ESH ve CRP'ye oranla enflamasyon derecesini daha iyi göstermektedirler (152).

FMF, fagositik hücrelerin aktivasyonu ve IL-1β'nın aşırı salgılanmasıyla ilişkili bir oto-enflamatuvar sendromdur. Pirin yapısındaki mutasyonlar, hücreiçi süreçlerin disfonksiyonunun patogenezindeki genetik temeldir. Örneğin alternatif salgı yolaklarının devreye girmesi, IL-1β'nın inflamazoma bağlı prosesini ve rekrutmanını içeren immün disregülasyonu bu süreçlere örnek olarak verilebilir (152). Enflamatuvar ataklar sırasında, S100A8/A9 ve S100A12'nin serum seviyeleri CAPS'deki düzeylere göre anlamlı derecede daha yüksektir. Diğer oto-enflamatuvar hastalıkların aksine FMF'de aşırı yüksek düzeylerde S100A12 olması, nötrofilden türetilen S100 proteinlerinin bu hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini ve salgılanmalarının inflamazom aktivasyonundan bağımsız olarak düzenlendiğini göstermektedir. Hücre iskeleti ile birlikte lokalize olan S100A8/A'nın Golgi'den bağımsız, fakat tubuline bağımlı bir şekilde salındığı gösterilmiştir. Kolşisin, moleküler düzeyde tubuline bağımlı süreçleri bloke eder ve bu nedenle olası bir alternatif salgılama inhibitörü olarak işlev görür (137, 153-155).

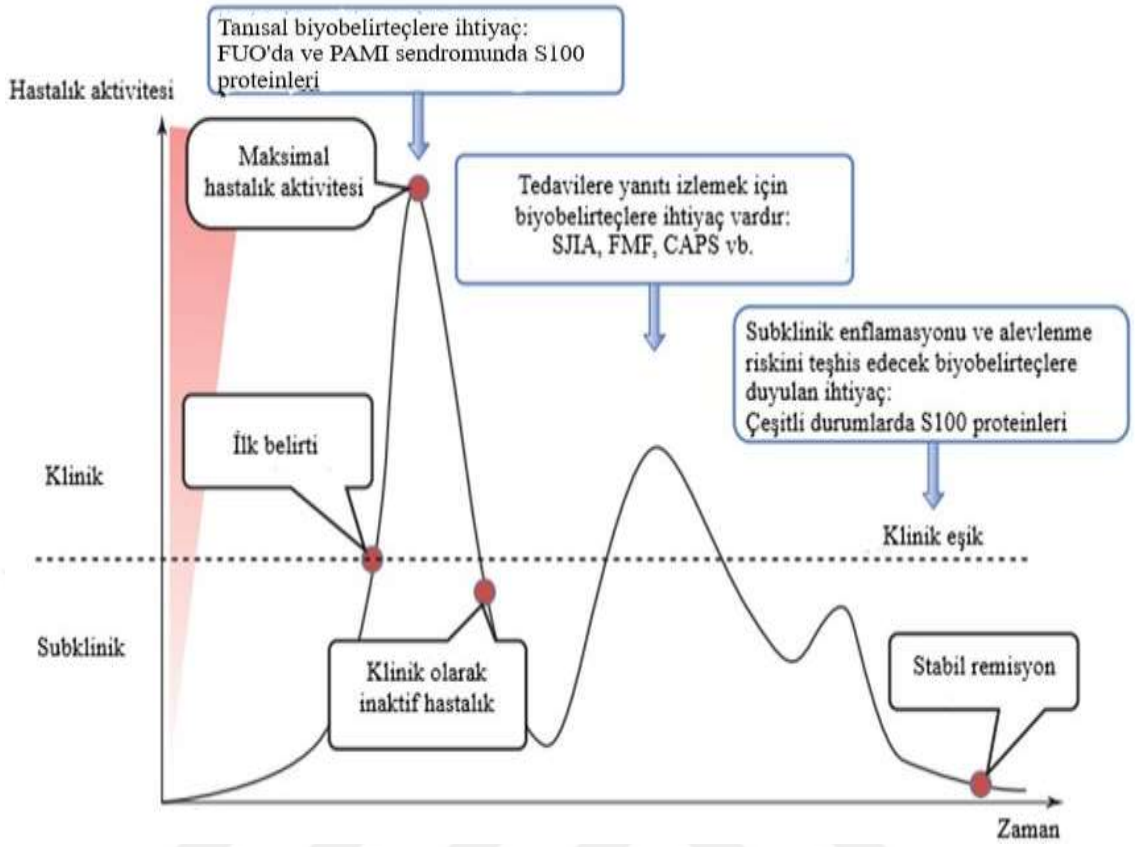
Granülosit spesifik Ca^{2+} bağlayıcı protein S100A12, özellikle JIA gibi oto-enflamatuvar hastalıklarda aşırı eksprese edilir (197, 205). Bu proteinler hem monositler hem de nötrofiller tarafından yapılır ve endotel ile lökosit etkileşimleri sırasında salınırlar. JIA'lı hastaların serumlarındaki S100A12 protein bolluğu nötrofil aktivasyonundan kaynaklanır. Aslında, nötrofil kaynaklı S100 proteinleri, JIA'lı çocuklarda tedaviye

verilen yanıtı izlemek için potansiyel olarak yararlı klinik biyobelirteç olarak düşünülmektedir (153, 157).

2.3.7. Biyobelirteç olarak kullanımı

S100'lerin immünolojik biyobelirteç olarak kullanılabilmeleri için, ön tanıyı destekleyen, hastalık aktivitesini gösteren, tanısal doğruluğu yüksek olan, enflamatuvar hastalıkların prognozu açısından prediktif değeri olan ve kolayca tayin edilebilen özellikte olmaları gerekir. Son yıllarda, etkili tedavilerin uygulanması ile birlikte oto-enflamatuvar hastalıklarda önemli ölçüde gelişmeler sağlanmıştır. Bununla birlikte, oto-enflamatuvar sendromlar; farklı progresyon göstermeleri ve tedaviye verilen yanıtlardalki değişkenlik nedeniyle heterojen bir hastalık grubudur. Bazı hastalar tek bir ajana yanıt verebilirken, bazı hastalarda ise daha yoğun tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulur. Bu heterojeniteden dolayı hastalık sürecinin takibinde daha iyi biyobelirteçlerin geliştirilmesi önemlidir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi şu anda klinik (örneğin Oto-Enflamatuvar Hastalık Aktivite İndeksi-AIDAI) bulgular, CRP ve SAA seviyeleri veya ESH gibi rutin laboratuvar parametrelerinin kombinasyonuna dayanmaktadır. Ancak bu ölçütler ne yazık ki hastalığın prognozu açısından yeterli bir prediktif değere sahip değildir (137).

Lokal enflamatuvar sürecin bir parçası olan S100'lerin, serumda ölçüldüğünde hastalık aktivitesini yansıtan mekanik bir biyobelirteç olarak yararlı olduğu kanıtlanmıştır. S100 proteinlerinin serum konsantrasyonlarının enflamatuvar aktivite ile yakın korelasyonu, bu proteinleri çeşitli hastalıkların izlenmesinde biyobelirteç olarak faydalı kılmaktadır. Fagositlerden salınan S100 proteinleri, hem lokal hem de sistemik enflamasyonun yararlı biyobelirteçleri olarak tanımlanmıştır. Bu proteinler; romatizmal hastalıklar, vaskülit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, akciğer hastalıkları ve enfeksiyonlarda hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterirler. S100 proteinleri subklinik enflamasyonu tespit ederek ilişkili olduğu oto-enflamatuvar hastalıklarda hastalığın nüksü ile ilgili ön bilgi verebilir (153, 156-158). Oto-enflamatuvar bozuklukların seyri sırasında biyolojik belirteç olarak S100 proteinlerinin farklı uygulamaları Şekil 2-8’de gösterilmektedir. S100A8/A9'un analizi için ticari kitler mevcuttur. Bu testlerden bazıları klinik tanıda kullanım için onaylanmıştır. (137).



Şekil 2-8: S100 proteinlerinin biyobelirteç olarak uygulanması (137)

Oto-enflamatuvar hastalıkların seyri sırasında kullanılmak üzere farklı S100 biyobelirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin; nedeni bilinmeyen ateşi (FUO), sJIA'yı ve FMF'i saptamak için ve piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum ve akne (PAPA) sendromundan veya PSTPIP1 ile ilişkili miyeloid ilişkili proteinemi enflamatuvar (PAMI) sendromundan şüphelenildiğinde tanıyı koymada biyobelirteç olarak kullanılabilirler. Hastalığın seyri sırasında, ek tedavilere ihtiyaç duyulduğunda (örneğin FMF'de) veya terapötik yanıtların izlenmesinde (örneğin sJIA'da veya kriyoprin oto-enflamatuvar periyodik sendromda (CAPS)) yardımcı olabilirler. Remisyon döneminde S100 proteinleri, hastalığın alevlenme riskiyle ilişkili subklinik enflamatuvar aktiviteyi tespit edebilirler.

Klinik uygulamada ticari kitleri kullanmadan önce, validasyon ve standardizasyonlarının yapılması oldukça önemlidir. S100 proteinleri, oda sıcaklığında ayrılmış serum örneklerinde birkaç gün stabildir, bu nedenle serum örnekleri oda sıcaklığında laboratuvara transfer edilebilir. S100 protein düzeylerinin normalizasyonu 8 (etkili canakinumab tedavisi ile CAPS'ta)-30 gün (etkili anakinra tedavisi ile sJIA'da) sürebilir. Çeşitli hastalıklarda, S100 protein düzeyleri doku örneklerinde de tespit edilebilmekle birlikte klinik uygulamada önerilmemektedir. S100 proteinlerinin lokal enflamasyondaki rolünü incelemek amacıyla doku örneklerinde bakılabilir.Çoğu durumda, biyobelirteç olarak S100 proteinlerinin kullanımı ayırıcı tanıda belirli bir

hastalığa özgül olmamakla birlikte, enflamatuvar aktiviteyi izlemekle sınırlıdır. Nedeni bilinmeyen ateş (FUO) sendromunda sJIA ve FMF'i diğer nedenlerden ayırmaya yardımcı ve PAMI olgularında ise hastalık biyobelirteci olarak uygulanması buna istisnadır (137).

2.4. Toll-benzeri reseptörler (TLR)

Doğal bağışıklık sistemi, hasar veya patojen istilasına karşı anında bir savunma mekanizması geliştirir, bu da adaptif immün sisteminin antijene özgü yanıt oluşturmasını sağlar. Doğal bağışıklık sisteminin kısa süreli aktivasyonu, doku onarımı için sitoprotektif özellikte olmakla birlikte, organ yapısında ve işlevinde geri dönüşü olmayan değişikliklere yol açtığı için, bağışıklık sisteminin sürekli veya aşırı aktivasyonu zararlıdır. TLR'ler, doğal bağışıklık yanıtının temel taşını oluşturan bir patern/motif tanıma reseptörleri (PRR'ler, Pattern recognition receptors) ailesidir (159).

TLR'ler isimlerini 1985'te Christiane Nüsslein-Volhard tarafından *Drosophila*'nın embriyonik gelişimi ve dorsoventral polarizasyonu sırasında tanımlanan toll geni tarafından kodlanan proteine benzerliklerinden almıştır. Nüsslein-Volhard, mutant sinek larvalarında garip bir fenotip görmüş ve Almanca'da "Bu harikaydı!" anlamına gelen "*Das war ja toll*!" diye haykırmıştır. Bu söylemden dolayı bu reseptör ailesine "Toll" adı verilmiştir (160). Doğal bağışıklık sistemi, bu reseptörlerin keşfi ile büyük bir önem kazanmıştır (161). Bugüne kadar, TLR'nin 10 insan ve 13 murin alt tipi tanımlanmıştır. Hem mikrobiyal patojenle ilişkili moleküler yapıları (PAMP'ler) hem de endojen hasarla ilişkili moleküler yapıları (DAMP'ler) tanıyabilirler. TLR'ler makrofaj, nötrofiller, dendritik hücreler (DC'ler), doğal öldürücü (NK) hücreler, mast hücreleri, bazofiller ve eozinofil gibi tüm doğal bağışıklık hücrelerinde eksprese edilirler (159).

TLR aktivasyonu, istilacılara karşı bir savunma mekanizması olarak çeşitli enflamatuvar sitokinlerin ve immün modülatörlerin salınmasına yol açan hasarlı dokuyu onarmak için konakçı tarafından sinyal iletim kaskatlarını uyarır. TLR'ın aşırı aktivasyonu, sürekli pro-enflamatuvar sitokinler ve kemokin üretimi ile bağışıklık homeostazını bozar ve sonuç olarak lupus eritematozus ve romatoid artrit dahil otoimmün hastalıklar, kanser, sepsis, Alzheimer hastalığı ve tip 1 diyabet gibi birçok hastalığın gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur. TLR aktivasyonunu kontrol eden çeşitli düzenleyici faktörlerin, TLR'ye bağlı sinyal iletiminin negatif geri beslemesinde rol

oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca TLR sinyal iletimini hedefleyen antagonistler/inhibitörler, terapötik strateji için potansiyel bir fonksiyonu temsil eder (159, 162).

2.4.1. Patern/motif tanıma reseptörleri (PRR'ler, Pattern recognition receptors)

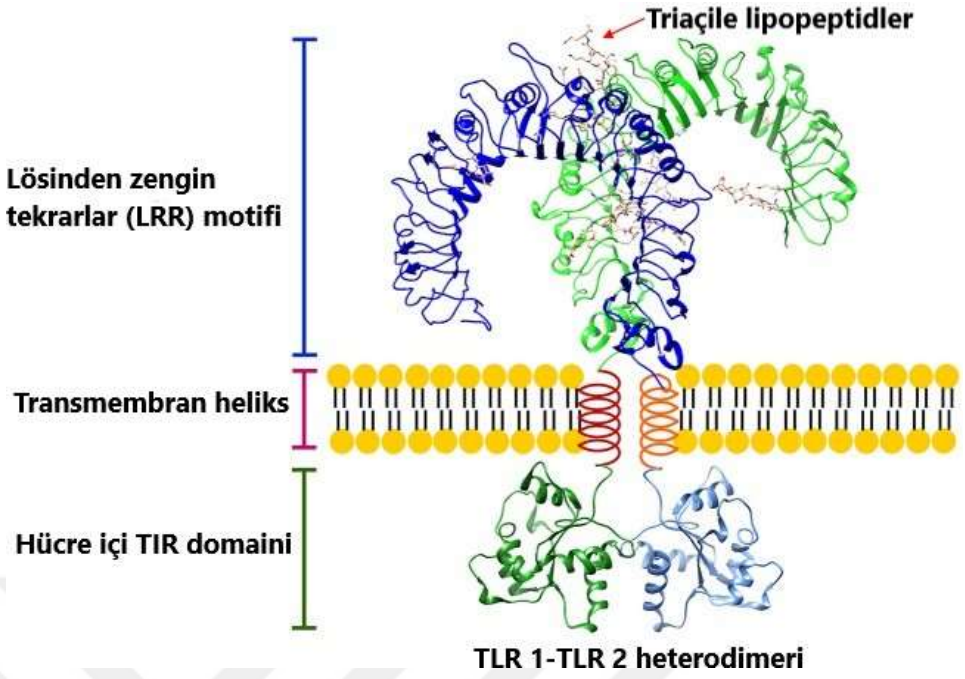
Mikroorganizmalar, doğal bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından tanınabilen geniş bir PAMP dizisi oluşturur. "Kendinden olmayan" yapıların bu şekilde tanınması, konakçı PRR'leri aracılığıyla gerçekleşir. Bu durum, mikrobiyal kaynaklı sinyallerin doğal bağışıklığın kendinden ve kendinden olmayan arasında ayrım yapmak için uygun hedefler olduğunu düşündürmektedir. Bu patojenlerin algılanması etkili bir şekilde anında gerçekleşir. TLR'ler; PRR'ler ailesindendir ve doğal bağışıklık yanıtı oluşturdukları için mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konağın korunmasında çok önemlidirler. Doku hasarından kaynaklanan hem PAMP'leri hem de DAMP'leri tanırlar. TLR ligandları, hidrofilik nükleik asitlerden hidrofobik lipidlere ve küçük boyutlu bileşiklerden makromoleküllere kadar değişen spektrumda oldukça fazla sayıdadırlar (159).

2.4.2. TLR'lerin keşfi

TLR'ler, 1985'te Christiane Nüsslein-Volhard tarafından keşfedilmiştir. "Toll" geni tarafından kodlanan TLR'in hücreler üzerinde bir reseptör görevi gördüğü ve bu proteinin, yetişkin sineklerde mantar enfeksiyonuna karşı konağın doğal bağışıklığı için gerekli olduğu anlaşılmıştır (160, 163).

2.4.3. TLR'lerin yapısı ve karakterizasyonu

TLR'ler, tip I transmembran proteinleri olup, ekstrasellüler 20-27 hücre dışı lösinden zengin tekrarlar (LRR) içerirler. LRR'ler, downstream sinyal iletim yollarının aktivasyonu için gerekli olan hücre içi "toll-interlökin 1 (IL-1) reseptör (TIR)" domainleri ile transmembran domainleri ve PAMP/DAMP'lerin tanınmasında görev alırlar. TLR'lerin yapısı Şekil 2-9'da gösterilmektedir. TLR'lerin hücre dışı domainleri, ligandlar için bağlanma yerleri olarak görev yapan glikan kısımlar içermektedir. Bununla birlikte, ligandların glikan aracılı tanınmasının altında yatan mekanizmalar kesin olarak açıklanamamıştır. TLR'leri birbirlerinden ayıran ana özellikleri; ligand özgüllüğü, sinyal iletim yolları ve subsellüler lokalizasyonlarıdır (159).



Şekil 2-9: TLR'nin temsili yapısı (159)

Tüm TLR'lerin korunan yapısal özellikleri üç kritik bileşenden oluşur: (1) lösinden zengin tekrar (LRR) motifi; (2) transmembran heliks; (3) hücre içi "toll benzeri–interlökin 1 (IL-1) reseptör (TIR)" domaini. LRR yapısı, TLR1-TLR2 heterodimer modeline dayanmaktadır. Toll benzeri–interlökin 1 (IL-1) reseptör (TIR).

2.4.4. TLR ailesinin üyeleri

TLR ailesinin 10 üyesi insanlar için 13 üyesi ise fareler için tanımlanmıştır, ancak farelerde TLR10'un fonksiyonel olmadığı görülmüştür. TLR4, insanlarda keşfedilen ilk toll protein homologudur ve enflamatuvar yanıtlarda rol oynayan genlerin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca TLR4 genindeki nokta mutasyonunun LPS'lere yanıt vermeyen bir fare suşunda tanımlanması ile fonksiyonları doğrulanmıştır (159).
TLR'ler işlevsel olarak iki alt bölüme ayrılır:

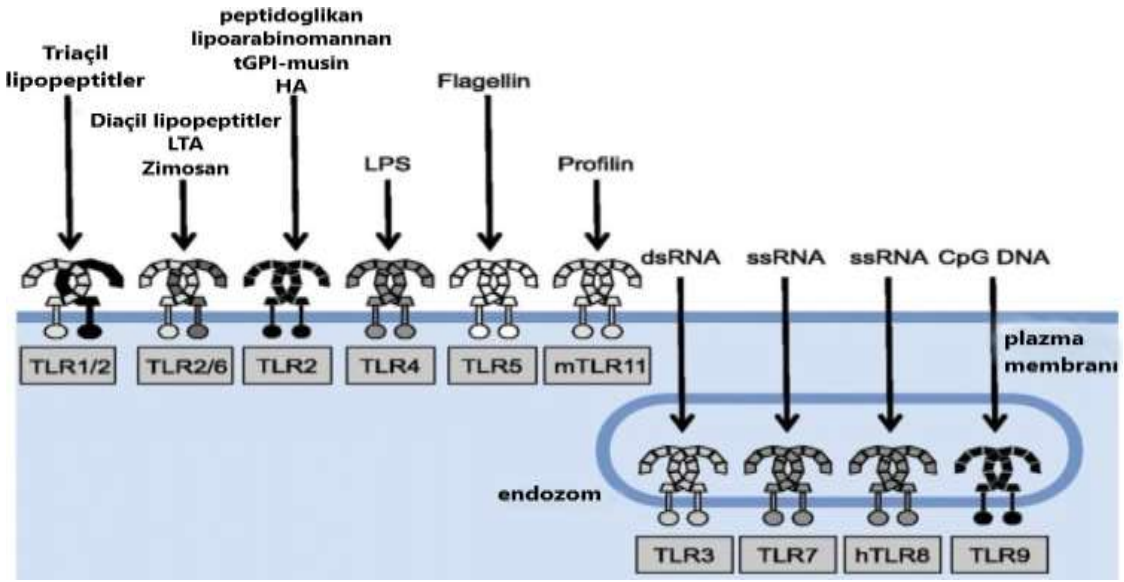
I. Hücre yüzeyinde eksprese edilen hücre zarı TLR'leri (TLR4, TLR5 ve TLR10'a ek olarak TLR1 ve TLR6 ile TLR2 heterodimerleri).
II. ER, endozomlar ve lizozomlarda lokalize olan hücre içi TLR'ler veya nükleik asit sensörleri (TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9) (159).

2.4.5. TLR'lerin ekspresyonu

TLR’lerin mRNA ekspresyonlarının, dalak, timus, bademcikler, lenfatik damarlar ve lenf düğümleri gibi immün dokularla sınırlı olmayıp; periferal kan lökositleri, kalp, karaciğer, pankreas, kolon, ince bağırsak, akciğer, böbrek, yumurtalık, plasenta, testis, prostat, iskelet kası ve beyinde dahil tüm dokularda gerçekleşmesi şaşırtıcı bulunmuştur. TLR’ler makrofajlar, NK hücreleri, DC'ler, monositler ve nötrofiller gibi dolaşımdaki lökositler dahil tüm doğal immün hücrelerde ve ayrıca T ve B lenfositleri gibi adaptif immün hücrelerinin yanı sıra epitel ve endotelyal hücreler ile fibroblast, vb. immün olmayan hücrelerde de eksprese edilirler (159).

2.4.6. TLR'lerin eksojen ligandları

PAMP'ler çeşitli mikrobiyal moleküler yapıları içerir. Bu yapılar arasında proteinler (Örn; bakteriyel flagelladan flagellin), Gram-pozitif bakterilerden lipoteikoik asit (LTA) ve peptidoglikan (PGN), Gram negatif bakterilerden LPS, mikobakterilerden lipoarabinomannan (LAM), lipopeptitler, lipoglikanlar ve lipomannanlar, mayadan zimosan, virüslerin çift sarmallı RNA'sı ve virüs ya da bakterilerin DNA’sı yer alır (159). TLR'lerin uyarıcıları olan PAMP'ler ve DAMP'ler Şekil 2-10’da gösterilmektedir.



Şekil 2-10: TLR'lerin ligandları olarak PAMP’ler ve DAMP'ler (159)

Kısaltmalar: dsRNA: çift sarmallı RNA; ssRNA: tek sarmallı RNA; LTA: lipoteikoik asit; HA: hemagglutinin; LPS: lipopolisakkarit

2.4.7. TLR'lerin endojen ligandları

Endojen ligandlar veya konak kaynaklı DAMP'ler (Şekil 2-10), genellikle hücre hasarı ve fizyolojik olmayan hücre ölümünün bir sonucu olarak üretilir. Bu endojen ligandlar, ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenleri (hyaluronan ve fibrinojen), plazma membran bileşenleri, nükleer ve sitozolik proteinler [Örn: high-mobility group box protein 1 (HMGB1) ve ısı şok proteinleri (hsp'ler)] ve hasarlı/parçalanmış organellerin [ör. mitokondriyal DNA (mtDNA)] elemanlarını içerir (159).

2.4.8. TLR sinyal iletimi için adaptör proteinleri

Memelilerde, TIR domaini tarafından beş farklı tipte sinyal iletim adaptör proteini görevlidir (159):

- Miyeloid farklılaşmasında birincil yanıt protein 88 (Myd88).
- TIR domain içeren adaptör protein (TIRAP veya MAL).
- IFN-β'yi indükleyen TIR domain içeren adaptör protein (TRIF).
- TRIF ilişkili adaptör molekül (TRAM).
- Steril α- ve armadillo motifi içeren protein (SARM).

MyD88 sinyal kaskadı TLR2, 4, 5, 7, 8 ve 9 için gereklidir. TIRAP aktivasyonu MyD88 bağımlıdır ve hem TLR2 hem de 4 ile ilişkilidir (159). TRIF, TLR3 ve 4 aktivasyonunu takiben sinyal iletiminde MyD88'den bağımsız olarak rol oynar (164). TRAM, TLR4 sinyal iletimine, MyD88'den bağımsız/TRIF'ye bağımlı olarak aracılık eder (165). SARM, TRIF'in negatif regülatörü olup. TLR3 ve 4 sinyal iletiminin düzenlenmesinde görev alır (166).

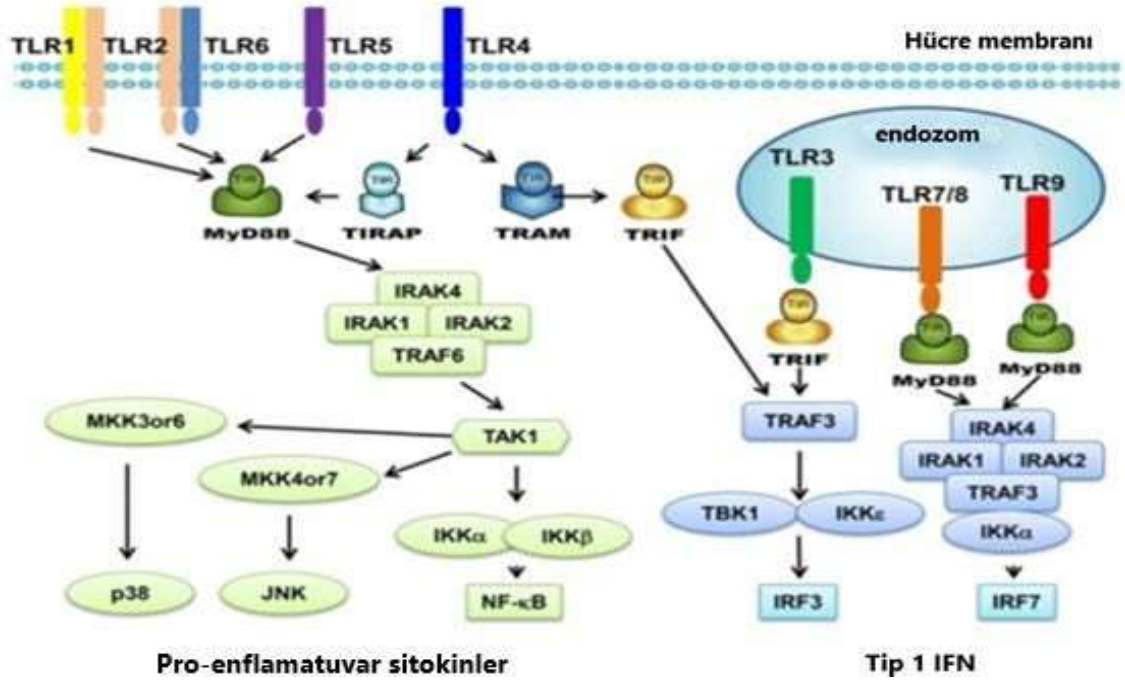
2.4.9. TLR'lerin sinyal iletim yolakları

Ligandların TLR'lere bağlanmasıyla konakçıda savunma reaksiyonlarını başlatan spesifik hücre içi downstream sinyal iletim kaskadları uyarılır. Bu şekildeki PAMP-PRR etkileşimleri, bağışıklık yanıtı belli mikroorganizmalara karşı yönlendiren pro-enflamatuvar sitokinler ile tip 1 interferon üretimine yol açar (159). TLR sinyal iletimi; uyarana, active TLR'ye ve downstream adaptör molekülüne bağlıdır. TLR sinyal iletimi, en az iki belirgin yolak üzerinden ilerler (167). TLR'lerin sinyal iletim yolakları Şekil 2-11'de gösterilmiştir.

Bu yollar;

I. TLR3 hariç tüm TLR'ler tarafından kullanılan MyD88'e bağımlı yol. Enflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar.

II. TLR3 ve 4 tarafından kullanılan TRIF-bağımlı yol. Interferon tip-1'in uyarılmasıyla ilişkilidir (159).



Şekil 2-11: TLR'lerin sinyal iletim yolakları (159)

2.4.10. TLR'lerin fonksiyonları

TLR'lerin en temel fonksiyonu, çok sayıda patojeni tanıyabilme özellikleridir. Bağışıklık sisteminin her hücresi, spesifik bir TLR grubu içerir. Bu sayede PAMP/DAMP'ı tanımada ve immün yanıtlara aracılık etmede özgül fonksiyonlar gösterir. Doğal bağışıklıkta TLR fonksiyonu, antimikrobiyal aktivitenin indüksiyonu ve enflamatuvar sitokinlerin üretilmesi yoluyla başlar. PAMP'ler veya DAMP'lerin aktivasyonu üzerinden TLR'ler adaptör proteinleri etkinleştirerek IL-1R ile ilişkili protein kinazlar (IRAK) olan 1, 2, 4 ve M'yi; bunun yanısıra TAB2 ve TNF reseptörü ile ilişkili faktör 6 (TRAF6)'yı etkin hale getiren bir yapı oluşturur. Bu da pro-enflamatuvar transkripsiyon faktör, NF-κB, aktivatör protein 1(AP-1) ve interferon düzenleyici faktör 3 (IRF3)'ün nükleer translokasyonuna yol açar. Her bir transkripsiyon faktörü, pro-

enflamatuvar sitokinler (TNF-α, IL-1β ve IL-6) ve tip 1 interferon (IFN-α, β), kemokinler (CXCL8, CXCL10) ve antimikrobiyal peptitler gibi farklı protein dizilerini kodlayan spesifik genlerin transkripsiyonundan sorumludur (159).

2.4.11. Salınan sitokinlerin sonuçları

TLR aktivasyonunun önemli bir özelliği, pro-enflamatuvar sitokinlerin ve tip 1 interferonun salgılanmasıdır. Sitokinler farklı dokular üzerinde etki göstererek sistemik yanıt oluşturan kısa ömürlü mediatörlerdir. TNF-α ve IL-1β gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin konakçı üzerinde çeşitli etkileri vardır. Bu sitokinler enfeksiyon sırasındaki zayıflık, letarji, yorgunluk ve anoreksi gibi davranışsal değişikliklere başlıca katkıda bulunan mediatörlerdir (168). Metabolik prosesleri katabolizma üzerinden yönlendirerek kas protein sentezini engeller, kas kaybını arttırırken karaciğerde anabolizmayı indükler. Ayrıca periferde lipolizi indükler, de novo yağ asidi sentezini ve hepatik trigliserid üretimini up regüle ederek VLDL-kolesterol salgılanmasını arttırır, böylece serum trigliserid düzeyleri yükselir (159).

2.4.12. TLR'lerin önemi

TLR'ler, doğal ve adaptif immün sistemi birleştiren DC'lerde eksprese edildikleri için bu iki immün system arasında köprü görevi gören moleküllerdir (159). TLR'ler patojenleri tanır ve oluşan sinyali fagositozla mikroorganizmaları öldüren antijen sunan hücrelere iletir (169). Olgunlaşmamış DC'ler üzerinde yer alan TLR'ler olgunlaşma sürecinde bu hücrelere yardımcı olurlar (170).

TLR'lerin istilacı patojenleri, PAMP ve endojen hasar molekülleri olan DAMP'ı tanıması sonucu dokunun iyileşme ve onarım süreci tetiklenir. TLR1, 2 ve 6'nın önemi, bakteriyel lipoproteinleri ve glikolipidleri tanıyabilme yeteneklerinden kaynaklanır. TLR7, 8 ve 9 bakteriyel ve viral (ssRNA ve metillenmemiş CpG DNA motifi gibi) nükleik asitleri tanır. TLR3 viral dsRNA'yı ayırt eder. TLR4 fibronektini ve LPS'yi, TLR5 bakteriyel flagellini, TLR11 ve 12 ise profilini tanır. TLR10'un fonksiyonu hala bilinmemektedir (159).

TLR'ler, enfekte hücrelerin apoptozunu uyarır. Protein sentezlerini durdurur, enfeksiyonu sınırlandırır ve sepsisde enflamatuvar süreçte DC'lerde görüldüğü şekilde immün cevabı down regüle ederler (159).

TLR'ler birçok hastalığın patogenezinde önemli risk faktörleridir ve hastalığın kontrolü ve tedavisinde sinyal iletim modülasyonu önerilmiştir. Örn; TLR3, 7 ve 8, alerjenlerin tanınmasında ve alerjik rinit vb. alerjik hastalıkların patogenezinde önemli rollere sahiplerdir (159).

2.4.13. TLR'lerin hastalıklara etkisi

Çeşitli çalışmalar, TLR sinyal iletiminin disregülasyonunun; otoimmün, kronik enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra kanser gibi çok sayıda hastalığın gelişimi ve ilerlemesine katkısı hakkında önemli kanıtlar sunmuştur (159).

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)

FMF, pirin proteinini kodlayan MEFV genindeki bir mutasyon nedeniyle oluşan hiperaktif immün yanıt ile karakterizedir. Pirin pro-IL·1β'nın aktif formu olan IL·1β'ya dönüşümünü katalizleyen kaspaz·1'i aktive eden inflamazomu inhibe eder (171). Pro-IL-1'in transkripsiyonunun indüksiyonu ile eksojen patojenlere karşı oluşan immün yanıtta TLR4 de kritik bir role sahiptir. Dolayısıyla TLR4, pirin ile birlikte olgun IL-1 üretimine katkıda bulunur. TLR'lerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) ile anormal immün yanıt arasındaki ilişki başta idrar yolu enfeksiyonları (İYE'ler) başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarda gösterilmiştir (172).

TLR keşfine kadar mikrobiyal ürünlerin doğal immün system hücrelerini uyarmasına aracılık eden reseptörler bilinmiyordu (174). TLR'ler genel olarak TNFα, IL-1, IL-6 ve IL-12 vb. enflamatuvar yanıt oluşturan sitokinlerin ekspresyonunu arttırır. TLR4, Gram (-) bakterilerin LPS'sini tanır; TLR2, Gram (+) bakterilerin lipoteikoik asit, vb. mikrobiyal ürünleri tanıdığı için doğal immun yanıtta rol oynar. (174, 175). LPS'e karşı oluşan yanıtta TLR4 ekspresyonunun miyeloid hücrelerde arttığı bildirilmiştir.

FMF hastalarının, özellikle amiloidozu olanların, TLR2 Arg753Gln polimorfizmini önemli ölçüde arttırdığı raor edilmiştir (176). Öte yandan, heterozigot veya homozigot TLR4 Asp299Gly ve Thre399Ile polimorfizmleri hem in vivo hem de in vitro LPS'ye karşı oluşan immün yanıtta azalmaya neden olmuştur (175, 177). Ayrıca Asp299Gly polimorfizmi, LPS stimülasyonuna yanıt olarak TLR4 ekspresyonunun azalmasına yol açmaktadır (177, 178).

Romatoid artrit (RA)

RA'lı hastaların eklemlerinde bakteri DNA'sı tespit edilmiş ve bu durumun TLR sinyal iletimi aracılığıyla sinovyal enflamasyon artışına yol açtığı bildirilmiştir (180). RA hastalarının iltihaplı eklemlerindeki hücreler tarafından TLR2 ve 4, eksprese edilmektedir (181). Buna ilaveten RA'da sinoviyal dokularda TLR3 ve 7 eksprese edilir (182).

Behçet hastalığı

Aktif Behçet hastalarının monositleri üzerinde artan TLR2 ve 4 ekspresyonu gözlenmiştir (183).

JIA

JIA'nın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, EİA alt tipinde, diğer romatizmal hastalıklardan farklı olarak, HLA-B27 ile güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmesine rağmen, herhangi bir otoantikor veya otoreaktif T hücresi saptanmamıştır. HLA-B27 katlanmamış protein yanıtının, TLR4'ün lipopolisakkarit tarafından aktivasyonu ile birlikte oluşturduğu karşılıklı etkileşim sonucu IL-23'ün salgılandığı öne sürülmektedir. Bu nedenle, mikrobiyal uyaran ile HLA-B27 arasındaki bir etkileşimin eklemlerde kronik immün enflamasyona yol açtığı düşünülmektedir. Mikroorganizmalar TLR aracılığıyla immün sistemi aktive eder. JIA-EİA dahil olmak üzere çeşitli immün enflamatuvar bozukluklarda artan TLR ekspresyonu rapor edilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda JIA hasta grubunda TLR2 ve TLR4 ekspresyonu ve polimorfizmleri incelenmiştir (159, 184).

Kronik hepatit B virüsü (HBV)

Çeşitli çalışmalarda kronik HBV enfeksiyonu ile TLR2 ve TLR4 ekspresyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; Periferik kandaki DC yüzeylerindeki artmış TLR2 ve TLR4 ekspresyonlarının, kronik HBV enfeksiyonunda hastalık ilerlemesinde sinerjik olarak katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (185).

Kanser

Bazı TLR'lerin up-regülasyonu, birçok tümör hücreleri ve dokularında gösterilmiştir. TLR1, 2, 3 ve 4'ün kolon kanserinde rol oynadığı, TLR2, 3, 4, 6 ve 9'un hepatosellüler karsinomaya katkıda bulunduğu ve TLR3, 4 ve 9'un meme kanserinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (186).

Sepsis

Aşırı TLR aktivasyonu, sepsis olarak karakterize edilen sistemik enflamasyona yol açabilmektedir. TLR2 ve 4, sepsis patogenezinde rol oynamaktadır. TLR'lerin

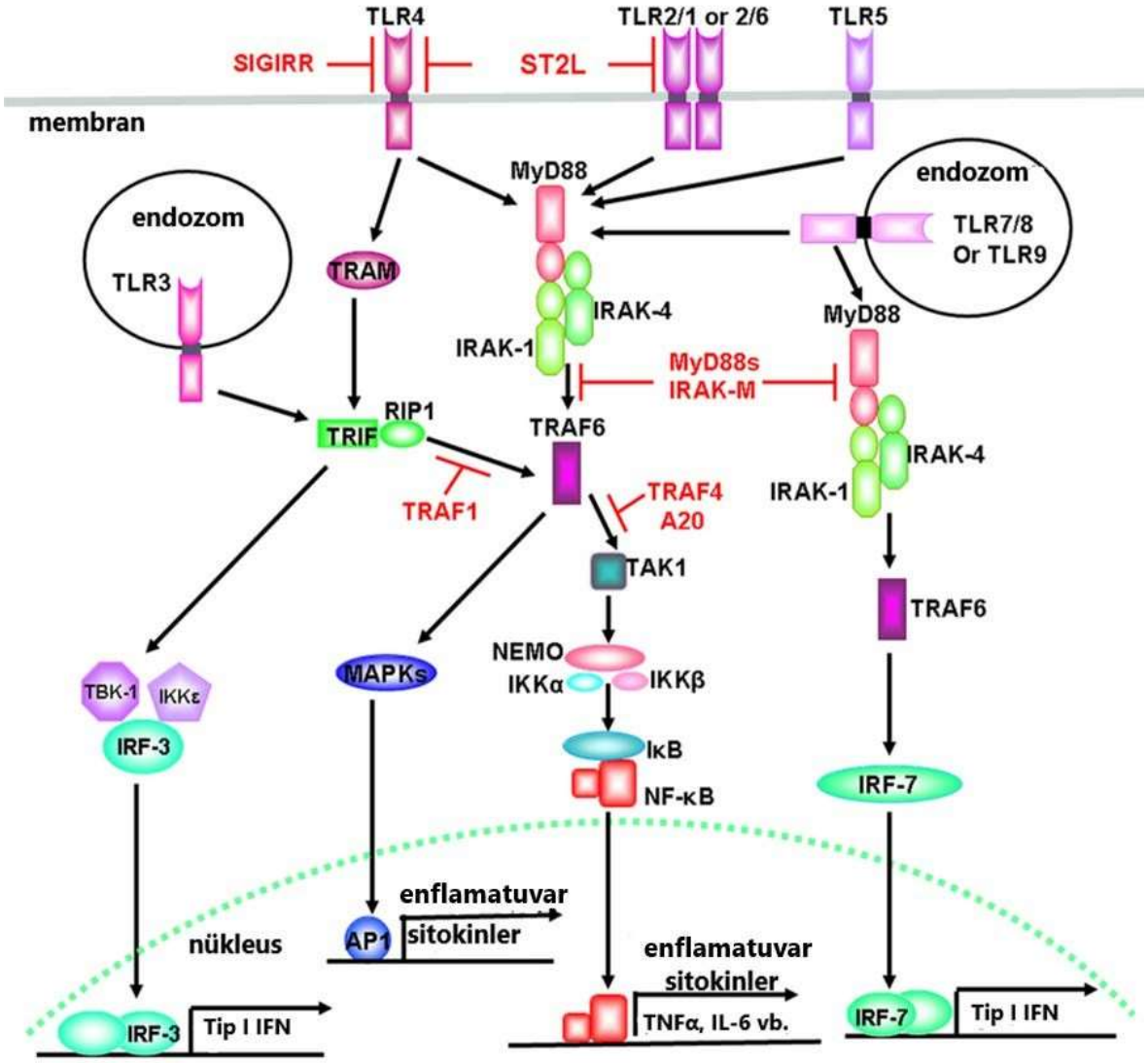
aktivasyonunun sepsiste ateroskleroz, kardiyak disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (159).

Alzheimer hastalığı

Alzheimer hastaları üzerinde yapılan bir çalışma, geç ortaya çıkan Alzheimer hastalarında periferik kanda mononükleer hücrelerde TLR2 ve 4 ekspresyonlarında gözle görülür bir artış olduğunu göstermiştir.(159).

2.4.14. TLR'lerin negatif feedback düzenleyicileri

TLR sinyal iletiminde, ligand-reseptör bağlanmasını önleyen, hedef proteini parçalayan ve ara ürünlerin transkripsiyonunu inhibe eden birkaç negatif düzenleyici tanımlanmıştır. TLR'lerin çözünür formları (sTLR), çeşitli durumlarda enflamasyonun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Bunlar aşırı TLR aktivasyonunu önlemede bir feedback mekanizma olarak görev yapan TLR2 ve TLR4'ün çözünür formlarını içerir. sTLR4, LPS aracılı TNF-α üretimini ve NF-κB aktivasyonunu anlamlı düzeyde inhibe eder. sTLR2, bakteriyel lipopeptid kaynaklı IL-8 ve TNF üretimini inhibe etmektedir. Membrana bağlı ST2L (tümörijenik 2L supresyonu) ile SIGIRR (interlökin-1 reseptör ile ilişkili protein) reseptörleri membrane ile ilişkili TLR düzenleyicileridir. ST2L MyD88 ve MAL'ye bağlanırken, SIGIRR; TLR4, IRAK4 ve TRAF6'ya bağlanır. Her ikisi de MyD88 bağımlı yolu inhibe etmektedir. sMyD88, A20 ve küçük heterodimer partneri (SHP) içeren diğer hücre içi TLR düzenleyicilerinin TLR sinyal iletimini negatif olarak düzenlediği gösterilmiştir. sMyD88, MyD88'in yerine geçerek MyD88'e bağımlı yolu antagonize ediyor. Böylece IRAK4 'ün bu yola katılımı önleniyor. IRAKM, IRAK1 fosforilasyonunu IRAK1-IRAK4 kompleksi üzerinden inhibe eder. A20, indüklenebilir bir deubikitinasyon enzimi olup, TLR sinyal iletimini sonlandırmak için TRAF6'yı deubikitine eder. SHP, hem NF-κB baskılayıcısı olarak hem de TRAF6 ubikitinasyonunun inhibitörü olarak işlev görür (159). TLR sinyal iletiminin negatif düzenleyicileri Şekil 2-12'de gösterilmiştir.



Şekil 2-12: TLR sinyal iletiminin negatif düzenleyicileri (187)

TLR sinyal iletimi, bir takım negatif düzenleyiciler tarafından negatif olarak düzenlenir (Kırmızı ile gösterilmiştir). Hem MyD88'ler hem de IRAK-M, MyD88'in downstream sinyal iletimini engeller. TRAF1, TRIF sinyal iletimini kapatır. TRAF4 ve A20, TRAF6'ya bağlanır ve onu bloke ederler. SIGIRR, epitel hücrelerinde eksprese olur ve TLR4 sinyalini antagonize eder. ST2L hem TLR2 hem de TLR4 sinyal iletimini engeller. IRAK-4: IL-1R ilişkili kinaz 4; IRF: İnterferon düzenleyici faktör; TRIF: IFN-β indükleyen TIR domain içeren adaptör protein; TRAM: TRIF ilişkili adaptor molekül; TRAF6: TNF-reseptör ilişkili faktör 6; MAPK: mitojenle aktive olan protein kinaz; IKK: I kappa B kinaz; NEMO: NF-κB esansiyel modülatörü; TBK-1: TANK-bağlayıcı kinaz 1

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11.12.2019 tarihli 83045809-604.01.02 sayılı kararı ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı laboratuvarında ve Fikret Biyal Merkez Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2020 - Nisan 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Polikliniği'ne başvuran FMF ve JIA tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi ve çalışmaya dahil edilmeden önce tüm hasta, kontrol ve ebeveynlerinden ayrıntılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

2-16 yaş aralığında bulunan 69 FMF'li, 68 JIA'lı hasta çocuk ve 35 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. FMF hastalarına Türk Pediatrik FMF kriterlerine göre uzman hekim tarafından tanı kondu (187). JIA hastalarına ise ILAR sınıflandırma kriterlerine göre uzman hekim tarafından tanı kondu (188). Bu hastalık tanılarını almamış olan ve kontrol amaçlı Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran sağlıklı çocuklar ise kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışma populasyonunu oluşturan toplam 172 birey aşağıda sıralandığı üzere üç gruba ayrıldı. Ayrıca her iki hastalık grubunda yer alan bireyler, klinik ve laboratuvar bulguları ile hastalık aktivite dönemlerine göre alt gruplara ayrıldı.

I. FMF hasta grubu (n=69):

FMF tanısı alan 46 erkek ile 23 kız hastadan oluşmaktadır ve yaş ortalaması 10,72 ± 3,60 yıldır.

Atak dönem FMF hasta grubu; klinik bulguları (ateş, karın ağrısı vb.) ile hem CRP hem de ESH (1. saat) değerleri yüksek olan olgulardan oluşturuldu.

Atak dışı dönem FMF hasta grubu ise klinik bulguları (ateş, karın ağrısı vb.) ile hem CRP hem de ESH (1.saat) değerleri normal olan olgulardan oluşturuldu.

II. JIA hasta grubu (n=68):

JIA tanısı alan 29 erkek ile 39 kız hastadan oluşmaktadır ve yaş ortalaması 11,79 ± 3,35 yıldır.

Aktif ve remisyon dönem JIA hasta alt gruplandırması Wallace kriterlerine göre yapıldı.

Aktif dönem FMF hasta grubu; klinik bulgular (aktif artrit, ateş, döküntü, serozit, vb.) ile hem CRP hem de ESH (1. saat) değerleri yüksek olan olgulardan oluşturuldu.

Remisyon dönem JIA hasta grubu ise klinik bulgular (aktif artrit, ateş, döküntü, serozit, vb.) ile hem CRP hem de ESH (1.saat) değerleri normal olan olgulardan oluşturuldu.

III. Kontrol grubu (n=35):

Sağlıklı 19 erkek ile 16 kız çocuğundan oluşmaktadır ve yaş ortalaması 8,57 ±4,11 yıldır. Herhangi bir kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan ve rutin kontrol amaçlı Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran çocuklardan oluşturuldu.

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Tüm hasta gruplarına, FMF ve JIA hastalıkları dışında, immünolojik bir bozukluğu veya başka bir romatizmal hastalığı bulunan, diyabet, kardiyovasküler, kistik fibrosis ve malignite öyküsü olan, yeni tanı almış ve 16 yaşından büyük olan olgular dahil edilmedi.

3.3. Örneklerin toplanması ve çalışılan parametreler

Her iki hasta grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan 8 mL antikoagülansız serum tüpüne venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri, numunelerin pıhtılaşmasını sağlamak için en az 3 saat oda koşullarında bekletildikten sonra +4°C'de 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatantlar ependorf tüplerine porsiyonlanarak aktarıldı ve çalışma gününe kadar -20°C derin dondurucuda saklandı.

Tüm çalışma grubunun rutin tam kan sayımı (hemogram) ve biyokimya parametrelerinden CRP, ALT ve AST karaciğer enzim aktiviteleri ile ESH Fikret Biyal Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik bilgileri ile diğer rutin tam kan sayımı ve biyokimya parametre bilgileri hastane bilgi sistemi ve arşiv dosyalarından temin edildi.

FMF ve JIA hasta gruplarından ve sağlıklı kontrol grubundan elde edilen serum örneklerinde serum S100A12 ve TLR4 düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda kullanılan araçlar ve gereçler Tablo 3-1'de belirtilmiştir.

Tablo 3-1: Kullanılan gereçler ve markaları

Kullanılan Araçlar ve Gereçler	Marka
Santrifüj	Eppendorf® Centrifuge 5702 R
Derin dondurucu	SEG (RF-450A)
Mikro pipetler (50, 100, 200 µL ve 8 kanallı)	AXYGEN
Dispencer-tekrarlı	ISOLAB (008.06.001)
Eppendorf tüpleri	NEST (615001)
Sarı kapaklı kan tüpü	BD
Vorteks	Janke&Kunkal IKAVF2
Etüv	Heraus-function Kendro D-63450 Hanov
ELISA okuyucu	Epoch™ - BioTek® Instruments, Inc.
ELISA yıkayıcısı	ELx50™ -BioTek® Instruments, Inc.
ELISA İnkübatör-Plate Shaker	Robonik-Lisa SHAKE™
Biyokimya Analiz Cihazı	Roche Cobas c702
Tam Kan Sayımı Cihazı	UniCel®, DxH 800-Beckman Coulter®
İnsan S100A12 ELISA Kiti	ELabscience®
İnsan TLR4 ELISA Kiti	ELabscience®
Distile su cihazı	Silvero

3.5. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

Hasta gruplarının aktivite dönemleri klinik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirildi.

FMF hasta grubunda, hastalık aktivitesini belirten bir ölçüt olan Oto-Enflamatuvar Hastalıklar Aktivite İndeksi (AIDAI) skorlarının hesaplanması için hastane arşivinde bulunan hasta dosyalarından geriye dönük olarak klinik bulguları alındı. Dosyası olmayan ve/veya klinik muayene bilgileri eksik olan hastaların ebeveynlerine hasta bilgi sisteminde kayıtlı olan telefon ile ulaşılarak bilgileri tamamlanarak AIDAI skorları hesaplandı.

AIDAI formu, ateş (≥38°C), karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem veya kas ağrısı (artralji/miyalji), eklem şişliği ve cilt bulgularından oluşan altı klinik bulguyu içermektedir. Form hasta ve ebeveynler tarafından, 30 günlük süre boyunca ilgili altı klinik bulgunun varlığına bağlı olarak evet veya hayır ifadesi kullanılarak doldurulmaktadır. Her evet ifadesi 1 puan olarak hesaplanmakta iken; her hayır ifadesi 0

puan olarak hesaplanmaktadır. Nihai skor günlük hesaplanan puanların aritmatik ortalaması alınarak hesaplanmaktadır (190). Kullanılan AIDAI formu ekte sunulmuştur.

JIA hasta grubunda, hastaların remisyon durumu, her hastanın klinik durumunu analiz eden ve Wallace ve ark. tarafından geliştirilen kriterlere göre tanımlandı. Literatürde Wallace kriterleri olarak adlandırılan JIA için klinik remisyon kriterleri Tablo 3-2'de sunulmuştur (191, 192).

Tablo 3-2: Wallace kriterleri (191)

İnaktif Hastalık

1. Aktif artritli eklemin olmaması
2. JIA kaynaklı; ateş, döküntü, serozit, splenomegali veya jeneralize lenfoadenopati varlığının olmaması
3. Aktif üveit yokluğu
4. CRP ve ESH'ın normal düzeylerde olması
5. Hekim tarafından yapılan muayenede hastalık aktivite varlığının bulunmaması

Klinik Remisyon

1. İlaç ile remisyon:
Hastanın, ilaç kullanmaya devam ettiği dönemde, en az 6 ay süresince inaktif hastalık kriterlerini karşılaması gerekmektedir.

2. İlaçsız remisyon:
Hastanın, tüm anti-artrit ve anti üveit ilaçlarını bıraktığı dönemde, en az 12 ay boyunca inaktif hastalık kriterlerini karşılaması gerekmektedir.

3.6. Çalışılan parametreler ve ölçüm yöntemleri

İnsan serum S100A12 ve insan serum TLR4 düzeyleri Tablo 3-3'te bilgileri belirtilen ticari ELISA kitleri ile çalışıldı.

Tablo 3-3: Serum S100A12 ve serum TLR4 ELISA kitlerinin bilgileri

ELISA Kit Adı	Üretici Firma	Katalog No	Yöntem
Serum S100A12	Elabscience Biotechnology Inc. (Texas/USA)	E-EL-H1293	Sandviç ELISA
Serum TLR4	Elabscience Biotechnology Inc. (Texas/USA)	E-EL-H1539	Sandviç ELISA

Ortak test prensibi

İnsan serum S100A12 ve TLR4 ELISA kitlerinde sandviç-ELISA yöntemi ile analiz yapılır. Her iki kitte bulunan mikro ELISA plakalarının kuyucuk yüzeyleri, İnsan S100A12'ye ve TLR4'e özgü monoklonal antikorlar ile önceden kaplanmıştır. Standartlar ve numuneler kuyucuklara pipetlenir. Serum S100A12 ve TLR4 proteinleri kendilerine özgü monoklonal antikorlar ile kovalent etkileşim ile bağlanarak antijen-antikor kompleksleri oluşur. Daha sonra, İnsan serum S100A12/TLR4 ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş saptama antikoru, her bir kuyucuğa art arda pipetlenir ve ardından, inkübasyon işlemi gerçekleştirilir. Bağlanmayan bileşenler yıkama ile ortamdan uzaklaştırılır ve substrat solüsyonu her kuyucuğa ilave edilir. Yalnızca İnsan serum S100A12/İnsan serum TLR4, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirilir ve oluşan mavi renk sarıya döner. Optik dansite (OD/Absorbans), 450 nm ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, serum S100A12 ve serum TLR4 konsantrasyonları ile doğru orantılıdır. Numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki serum S100A12/serum TLR4 konsantrasyonları hesaplanır.

Kit içeriği

İnsan serum S100A12 ve serum TLR4 ELISA kitlerinin içeriği Tablo 3-4'te verilmiştir.

Tablo 3-4: S100A12 ve TLR4 kit içeriği

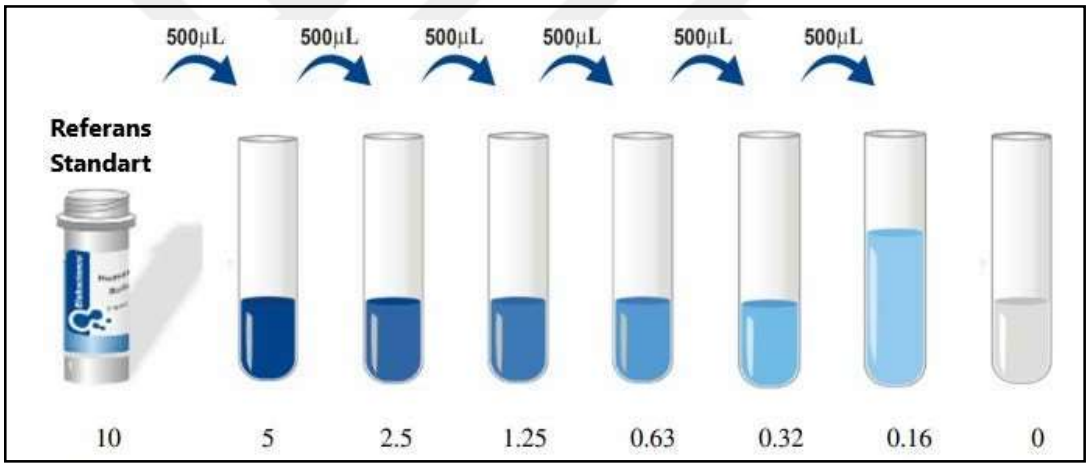
Mikro ELISA Plaka (Antikor kaplı 96 kuyucuklu)	Biyotinlenmiş Tespit Antikor Dilüenti
Referans Standartı	HRP Konjugatı Dilüenti
Konsantre Biyotinlenmiş Tespit Antikoru	Konsantre Yıkama Solüsyonu
Konsantre HRP Konjugatı (Enzim kompleksi)	Substrat Ayıracı (Reagent) – TMB (Tetrametilbenzidin)
Referans Standartı & Örnek Dilüenti	Durdurma (Stop) Solüsyonu

Uygulama Prosedürü

Parametrelerin analizinde kullanılan standartların dilüsyon çözeltileri, S100A12 için Tablo 3-5 ve Şekil 3-1'de; TLR4 için Tablo 3-6 ve Şekil 3-2'de gösterildiği şekilde hazırlandı.

Tablo 3-5: S100A12 için kullanılan standart çözeltilerin absorbans ve konsantrasyon değerleri

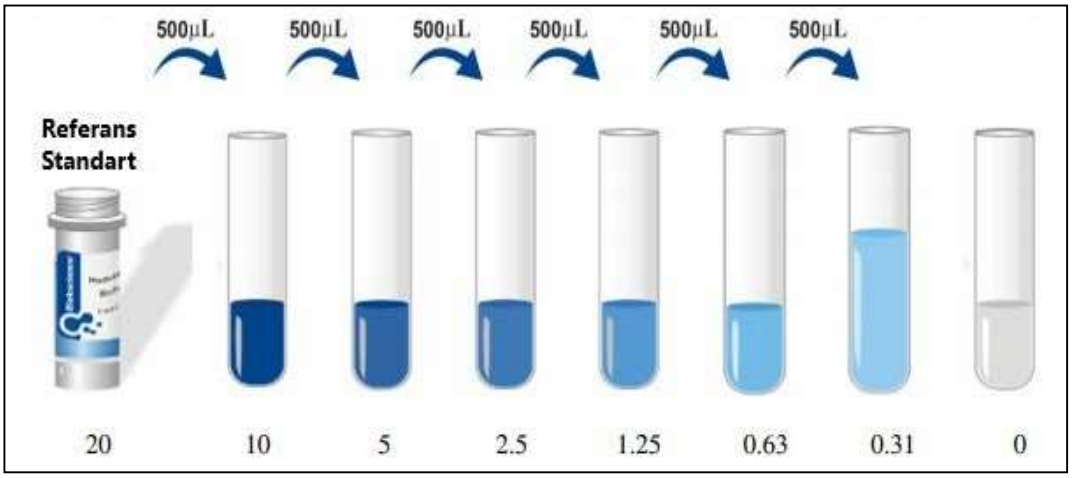
Standartlar	Konsantrasyon	Absorbans
Referans Std	10	1,314
Standart 1	5	0,831
Standart 2	2,5	0,458
Standart 3	1,25	0,222
Standart 4	0,63	0,149
Standart 5	0,32	0,097
Standart 6	0,16	0,065



Şekil 3-1: S100A12'nin standart çözeltilerini hazırlama prosedürü

Tablo 3-6: TLR4 için hazırlanan standart çözeltilerin absorbans ve konsantrasyon değerleri

Standartlar	Konsantrasyon	Absorbans
Referans Std	20	2,868
Standart 1	10	1,45
Standart 2	5	0,773
Standart 3	2,5	0,382
Standart 4	1,25	0,222
Standart 5	0,63	0,159
Standart 6	0,31	0,12



Şekil 3-2: TLR4'ün standart çözeltilerini hazırlama prosedürü

Ortak test prosedürü:

1. Kitin içerisindeki tüm reaktifler kullanımdan 20 dakika önce oda temparatürüne çıkarıldı.

2. Standart kuyucuklarına 100 µL dilüe standart çözeltileri eklendi. Örnek kuyucuklarına ise 100 µL olguların örnekleri eklendi.

3. Herhangi bir solüsyonun konulmadığı bir kuyucuk ise kör olarak sayıldı.

4. 90 dakika boyunca 37°C'de inkübasyona bırakıldı.

5. Kuyucukların içerisindeki sıvı boşaltıldı. Ardından yıkama işlemi yapılmadan 100 µL Biyotinlenmiş antikor solüsyonu kuyucuklara ilave edildi.

6. 1 saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı.

7. Kuyucukların içeriği boşaltılarak 3 kere 350 µL yıkama tampon çözeltisi ile yıkandı.

8. Tüm kuyucuklara 100 µL HRP konjugatı ilave edildi ve 30 dakika 37°C'de inkübasyona bırakıldı.

9. Kuyucuklarda bulunan tüm sıvı aspire edilerek boşaltıldı ve ardından 5 kez yıkama prosedürü tekrarlandı.

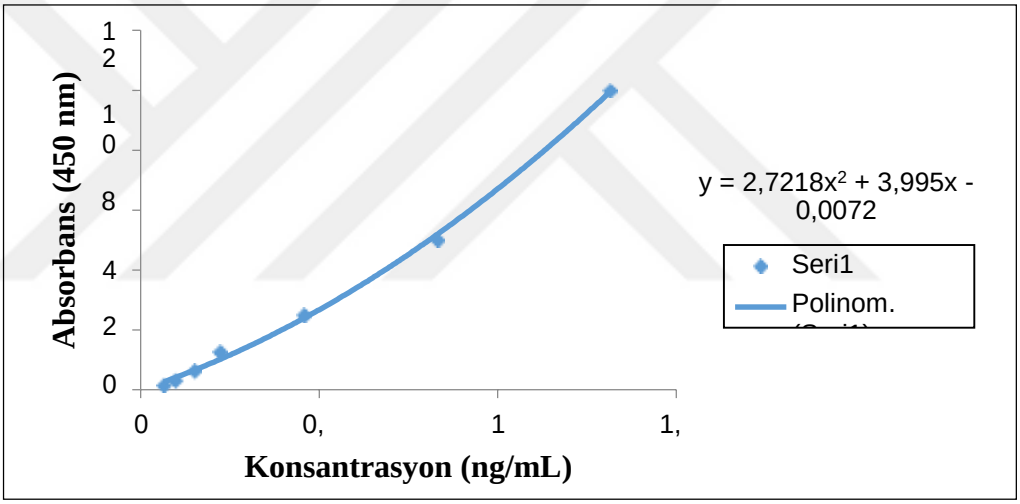
10. Tüm kuyucuklara 90 µL substrat solüsyonu ilave edildi ve ardından 15 dakika 37°C'de inkübasyona bırakıldı.

11. Tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu ilave edilerek enzimatik reaksiyon durduruldu.

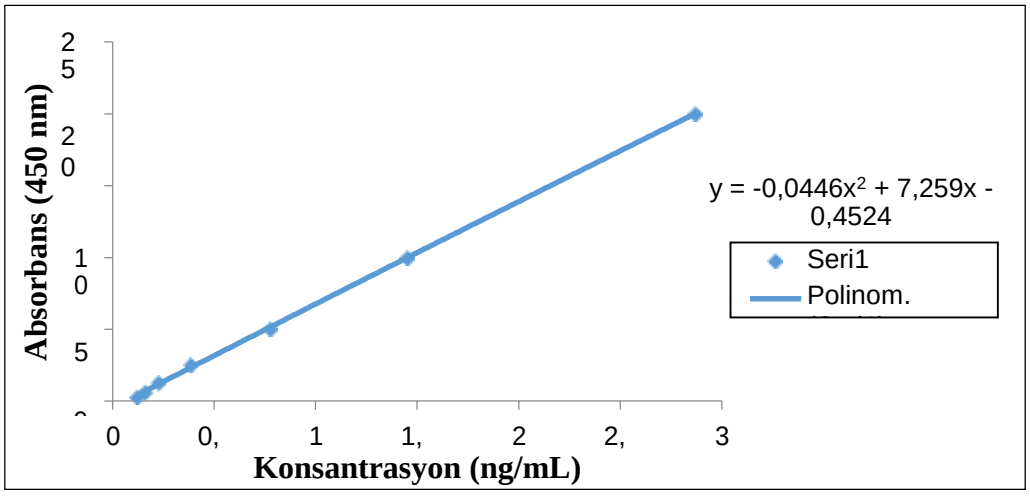
12. Mikro plate okuyucu ile tüm kuyucukların 450 nm dalga boyunda absorbansları okundu.

Data Analizi:

Dataları analiz edebilmek için standartlar ile oluşturulan grafik üzerinden, numunelerin absorbanslarına karşılık gelen S100A12 ve TLR4 konsantrasyon değerleri eğri denklemi kullanılarak ng/mL cinsinden hesaplandı. Standartların konsantrasyon (X ekseni) değerlerine karşılık okunan absorbansları (Y ekseni) ile oluşturulan kalibrasyon eğrisi serum S100A12 parametresi için Şekil 3-3'te; serum TLR4 için Şekil 3-4'te gösterilmiştir.



Şekil 3-3: Serum S100A12 standart grafiği



Şekil 3-4: Serum TLR4 standart grafiği

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm verilerin istatistiksel analizleri SPSS Statistics (Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı ile değerlendirildi. Nicel verilerin normal ya da normal olmayan dağılıma uygunlukları SPSS programında beş ana parametre (Histogram grafiği, Skewness-Kurtosis değerleri, varyasyon katsayısı, detrended plot grafiği ve Kolmogorov-Smirnov normallik testi) üzerinden değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren verilerin analizinde parametrik; normal dağılıma uymayan verilerin analizinde ise non-parametrik testler uygulandı. Normal dağılıma uymayan üçlü grup karşılaştırmasında non-parametrik test olan Kruskal-Wallis testi ile analizler yapıldı ve farklılığın hangi grup ve/veya gruplardan kaynaklandığını görebilmek için Post-Hoc testi olan Mann-Whitney U testi uygulandı. Verilerin normal dağılım gösterdiği iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi kullanıldı. İkili grup karşılaştırmasında normal dağılıma uymayan veriler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ikili ilişkilerin analizi için non-parametrik Spearman korelasyon analizi yapıldı ve 0.75-1.00, 0.50-0.75, 0-0.50 sırasıyla kuvvetli derecede, orta derecede ve zayıf derecede ilişkili olarak yorumlandı.

Parametrelerin hastalıkları ayırt etme gücünün belirlenmesi, etkinliklerinin kıyaslanabilmesi ve olgulardan elde edilen verilerin cut-off değerlerinin tespiti için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi uygulandı. En yüksek spesifite (özgüllük) ve sensitivite (duyarlılık) oranları belirlendi. Tanısal testler için AUC (eğri altında kalan alan) değeri 1.0'e yakın olan parametrelerin tanı değeri yüksek olarak yorumlandı. Parametreler Pozitif olabilirlik oranı (Likelihood Ratio; LR+) açısından 10 ve üstündeki değerlerde klinik olarak yararlı kabul edildi.

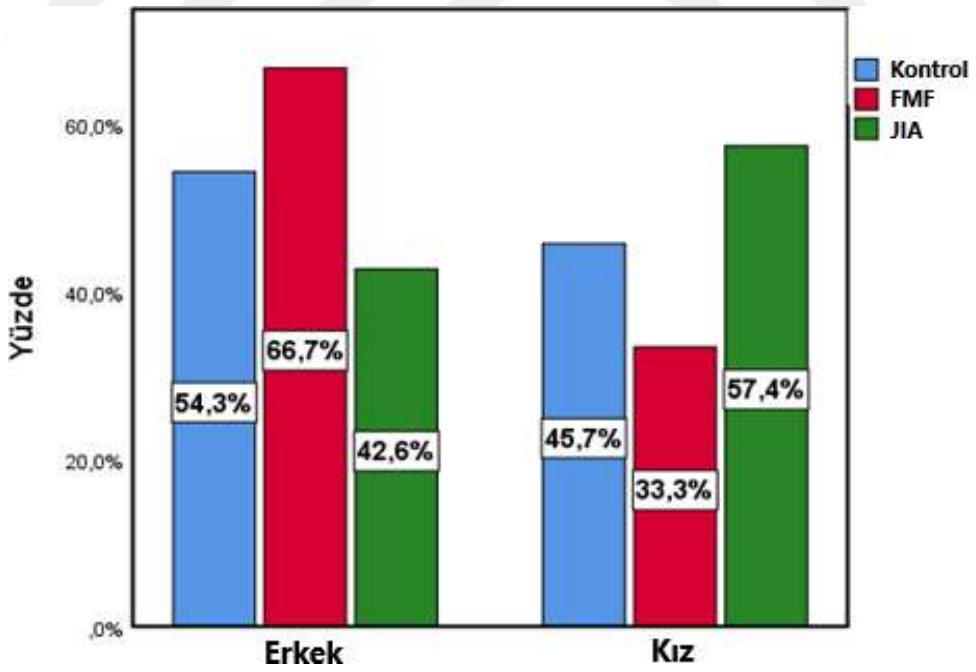
Normal dağılıma uyan parametrik verilerin sonuçları ortalama ± standart sapma ile gösterildi. Normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerin sonuçları ise medyan (%25-%75 IQR) ile sunuldu.

Tüm değerlendirmelerin istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. FMF, JIA ve kontrol grupları arasında incelenen demografik ve laboratuvar parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi

FMF grubunun (n=69) yaş ortalamaları 10,72±3,60 (%25:8,00-%75:15,00), JIA grubunun (n=68) yaş ortalamaları 11,79±3,35 (%25:9,25-%75:14,75) ve kontrol grubunun (n=35) yaş ortalamaları 8,57±4,11 (%25:5,00-%75:13,00) dir. FMF grubu 46 erkek ile 23 kız, JIA grubu 29 erkek ile 39 kız ve kontrol grubu ise 19 erkek birey ile 16 kız bireyden oluşmaktadır. Grupların cinsiyetlere göre yüzde dağılımları Şekil 4-1'de gösterilmiştir. Her iki hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,001, p=0,019). FMF ve JIA hasta gruplarında yaş değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0,033, p=0,000). FMF, JIA ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 4-1'de sunulmuştur. FMF, JIA ve kontrol gruplarında incelenen serum S100A12 ve TLR4 düzeyleri Tablo 4-2'de gösterilmiştir.



Şekil 4-1: Çalışma grubunun cinsiyetlere göre yüzde dağılımı

Tablo 4-1: FMF, JIA ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları

	FMF n=69	JIA n=68	Kontrol n=35	*p*
Cinsiyet (E/K)	46/23 [c**]	29/39	19/16	**0,019**
Yaş (yıl)	10,72±3,60	11,79±3,35	8,57±4,11[a**,b***]	**0,001**
Lökosit(10^3/mm^3)	6,40(5,80-8,40)	7,40(5,90-9,12)	7,30(5,80-9,00)	0,232
Hb(g/dL)	12,30(11,60-13,00)	12,60(11,77-13,42)	12,60(11,80-13,50)	0,102
Hct(%)	36,10(34,70-37,90)	37,10(35,07-39,80)	37,5(36,00-39,00)	0,065
Nötrofil(10^3/mm^3)	3,30(2,50-4,60) [c**]	4,05(2,80-5,82)	3,40(2,90-4,20)	**0,014**
Lenfosit(10^3/mm^3)	2,60(2,10-3,20)	2,25(1,80-3,00)	2,50(2,20-3,60)	0,092
MCV(fL)	77,20(74,50-81,00)[c***]	80,80(78,12-83,47)	81(79,20-82,40)[a**]	**0,000**
Nötrofil(%)	51,10(44,90-57,10)[c**]	55,85(47,00-66,75)	52,75(41,60-59,30)	**0,033**
Lenfosit(%)	38,50(30,60-43,80)[c**]	32,70(23,70-38,90)	36,50(29,00-44,10)	**0,011**
Trombosit(10^3/mm^3)	284(232,00-362,00)	294,50(243,25-346,25)	315,80(266,00-327,00)	0,200
MPV(fL)	8,60(7,90-9,30)	8,40(7,77-9,10)	8,20(8,10-8,80)	0,386
RDW(%)	14,70(14,00-1650)	14,65(13,57-16,62)	13,90(13,50-14,60)[a*]	**0,043**
NLO	1,31(0,97-1,90)[c*]	1,78(1,17-2,82)	1,42(0,92-2,12)	**0,012**
PLO	114,13(87,60-145,16)	136,75(100,16-167,62)	120,80(96,33-140,86)	0,124
ESH (mm/saat)	15,50(7,00-23,00)	11(7,00-18,50)	5(3,00-7,00)[a***,b***]	**0,000**
AST (IU/L)	23(18,00-28,00)[c*]	20(16,00-24,00)	23(21,00-27,00)[b*]	**0,007**
ALT (IU/L)	17(12,00-24,00)[c*]	13(10,75-18,00)	12(10,00-17,00)[a*]	**0,005**
CRP (mg/dL)	0,990(0,36-3,26)	1,445(0,64-5,90)	0,09(0,03-0,66)[a***,b***]	**0,000**

ALT: Alanin amino transaminaz; AST: Aspartat amino transferaz; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi; NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı; PLO: Trombosit/Lenfosit oranı; RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği; E:Erkek; K:Kız. Değerler ortalama ±SD ve medyan (%25-%75) olarak gösterilmiştir.
*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001
a: Kontrol vs Ailevi Akdeniz Ateşi
b: Kontrol vs Juvenil İdiyopatik Artrit
c: Ailevi Akdeniz Ateşi vs Juvenil İdiyopatik Artrit

FMF, JIA ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 4-1):

FMF, JIA ve kontrol grupları arasında lökosit, Hb, Hct, lenfosit, trombosit, MPV ve PLO değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Nötrofil düzeyleri, FMF hasta grubunda JIA hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p = 0,011$).

MCV değerleri, FMF hasta grubunda hem JIA hasta grubuna hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p = 0,000$).

Yüzde lenfosit düzeyleri, FMF hasta grubunda JIA hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p = 0,015$).

RDW düzeyleri, FMF hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,037$).

NLO değerleri, FMF hasta grubunda JIA hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p = 0,018$).

ESH düzeyleri, FMF ve JIA hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,000$).

CRP düzeyleri, FMF ve JIA hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,000$).

AST enzim aktivitesi, JIA grubunda FMF ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p = 0,040$, $p = 0,015$).

ALT enzim aktivitesi, FMF grubunda JIA ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p = 0,035$, $p = 0,010$).

Tablo 4-2: FMF ve JIA hasta gruplarının serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	FMF (n=69)	**JIA (n=68)**	**Kontrol (n=35)**	***p***
S100A12 (ng/dL)	167,18(142,42-195,99)^{c***}	89,20(71,41-106,08)	29,97(13,69-34,28)^{a***,b***}	**0,000**
TLR4 (ng/dL)	1,35(0,71-1,79)^{c***}	0,69(0,49-1,14)	0,42(0,29-0,88)^{a***,b*}	**0,000**

TLR4: Toll benzeri reseptör 4
Değerler medyan (%25-%75) olarak gösterilmiştir.
*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001
a: Kontrol vs Ailevi Akdeniz Ateşi
b: Kontrol vs Juvenil İdiyopatik Artrit
c: Ailevi Akdeniz Ateşi vs Juvenil İdiyopatik Artrit

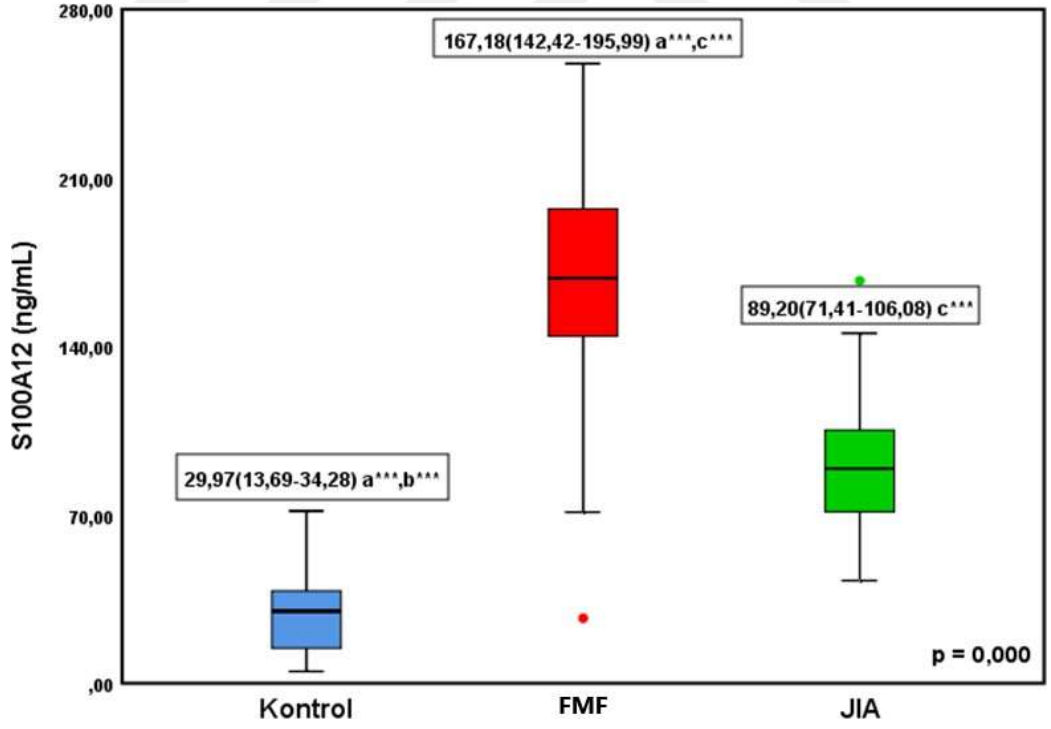
FMF, JIA ve kontrol grupları arasında incelenen serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 4-2):

FMF hasta grubunda, serum S100A12 (ng/mL) düzeyi hem JIA hasta grubuna hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p = 0,000, p = 0,000).

JIA hasta grubunda, serum S100A12 (ng/mL) düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken (p = 0,000); FMF hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p = 0,000). Çalışma gruplarının serum S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 4-2'de sunulmuştur.

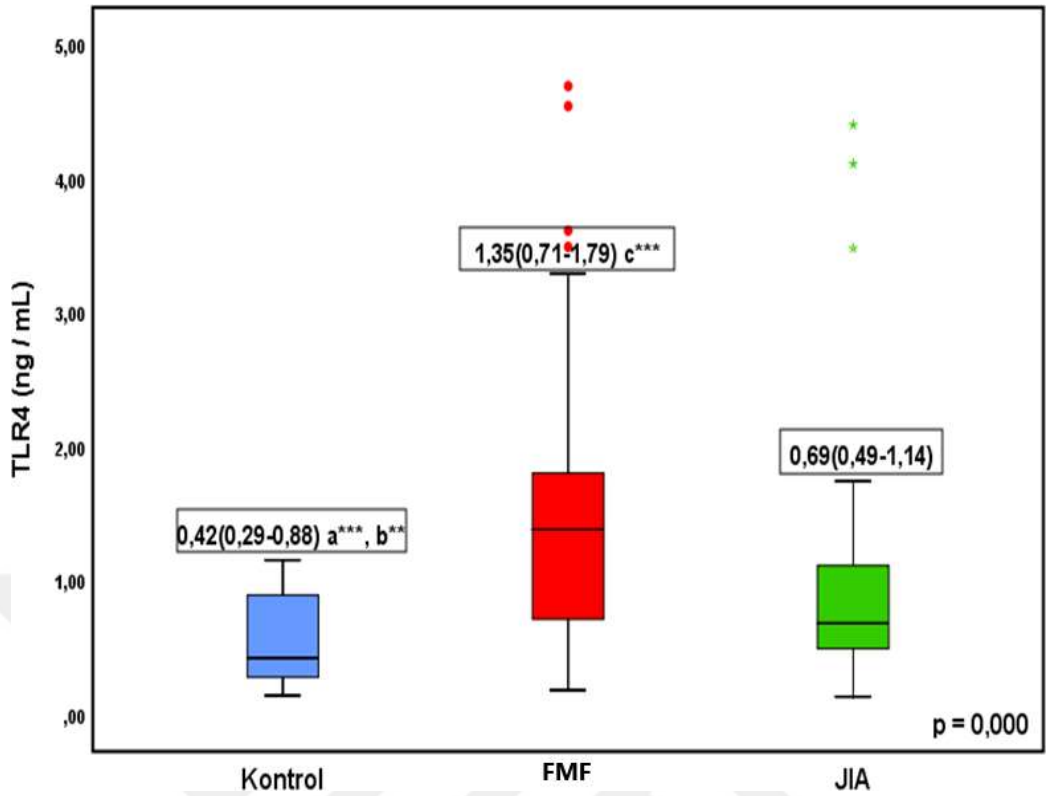
FMF hasta grubunda, serum TLR4 (ng/mL) düzeyi hem JIA hasta grubuna hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p = 0,000, p = 0,000).

JIA hasta grubunda, serum TLR4 (ng/mL) düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken (p = 0,022); FMF hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p = 0,000). Çalışma gruplarının serum TLR4 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 4-3'te sunulmuştur.



Şekil 4-2: FMF, JIA ve kontrol gruplarının S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler medyan (%25-%75) olarak gösterilmiştir. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001
a: Kontrol vs Ailevi Akdeniz Ateşi
b: Kontrol vs Juvenil İdiyopatik Artrit
c: Ailevi Akdeniz Ateşi vs Juvenil İdiyopatik Artrit



Şekil 4-3: FMF, JIA ve kontrol gruplarının S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler medyan (%25-%75) olarak gösterilmiştir.
*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001
a: Kontrol vs Ailevi Akdeniz Ateşi
b: Kontrol vs Juvenil İdiyopatik Artrit
c: Ailevi Akdeniz Ateşi vs Juvenil İdiyopatik Artrit

4.2. Hastalık aktivite durumlarına göre parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi

FMF'li hastalarda, hastalık aktivite durumlarına göre atak dönem (n=18) ve atak dışı dönem (n=51) olarak ayrılan alt gruplarının demografik, laboratuvar bulguları ve AIDAI (Oto-Enflamatuvar Hastalıklar Aktivite İndeksi) hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması Tablo 4-3'te sunulmuştur. Atak ve atak dışı dönem FMF hasta alt gruplarının serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4-4, Şekil 4-4 ve Şekil 4-5'te gösterilmiştir.

Atak ve atak dışı dönem FMF hasta grupları arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Lökosit, Hb, Hct, lenfosit, MCV, trombosit ve MPV değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Gruplar arasında, ALT ve AST enzim aktiviteleri açısından anlamlı olarak bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Nötrofil, nötrofil (%), RDW, NLO ve PLO değerleri, atak dönem grubunda atak dışı dönem grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$).

ESH ve CRP düzeyleri, atak dönem grubunda atak dışı dönem grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$).

AIDAI değeri, atak dönemde atak dışı döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

S100A12 düzeyleri, atak dönemde atak dışı döneme göre yüksek olarak bulunmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

TLR4 düzeyleri, atak dönemde atak dışı döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4-3: Atak ve atak dışı dönem FMF hasta alt gruplarının demografik, laboratuvar ve AIDAI hastalık aktivite bulgularının karşılaştırılması

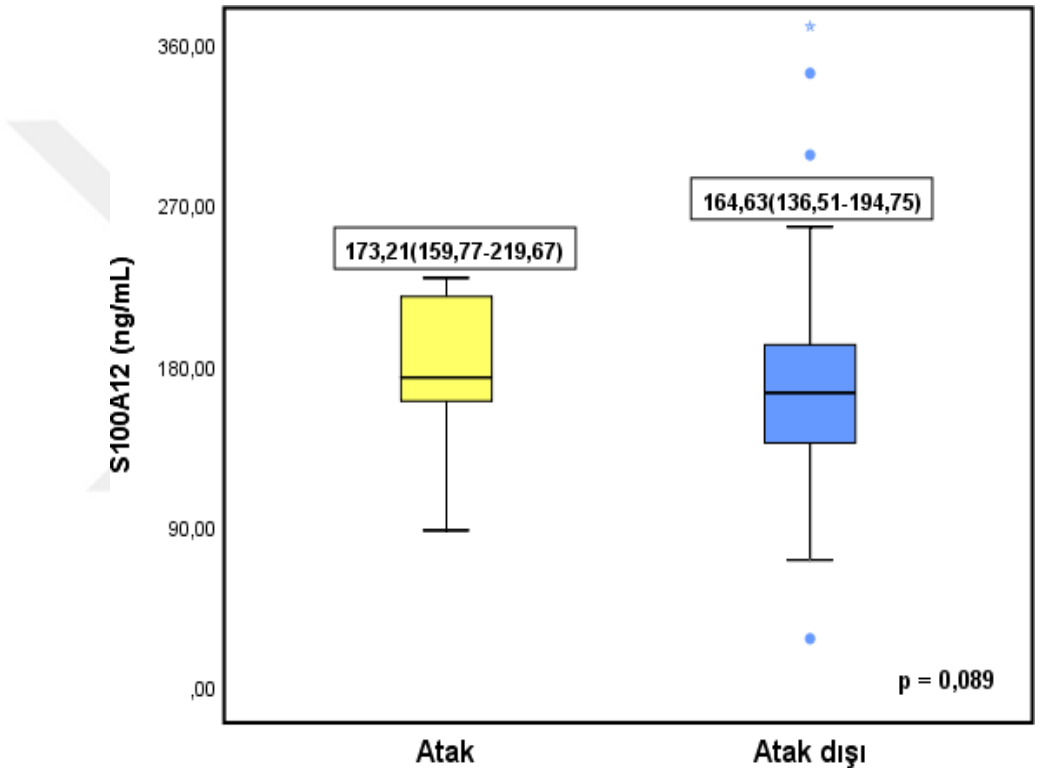
	Atak dönem FMF n=18	Atak dışı dönem FMF n=51	*p Değeri*
Cinsiyet (E/K)	15/3	31/20	0,055
Yaş (yıl)	11,44±3,27	10,47±3,71	0,329
Lökosit (10^3/mm^3)	7,60(5,87-9,10)	6,30(5,65-8,05)	0,163
Hb (g/dL)	11,90(11,37-12,52)	12,30(11,65-13,10)	0,285
Hct (%)	35,10(33,55-37,50)	36,70(34,90-38,10)	0,157
Nötrofil (10^3/mm^3)	4,30(3,25-5,05)	3,00(2,40-4,35)	**0, 031**
Lenfosit (10^3/mm^3)	2,20(2,00-3,50)	2,60(2,15-3,15)	0,384
MCV(fL)	75,90(74,00-81,37)	77,40(75,15-80,90)	0,596
Yüzde Nötrofil (%)	57,00(50,10-61,75)	49,90(40,85-55,60)	**0,014**
Yüzde Lenfosit (%)	32,40(28,17-40,27)	39,40(32,95-45,30)	**0,022**
Trombosit(10^3/mm^3)	313,00(257,00-394,75)	267,00(232,00-330,50)	0,118
MPV(fL)	8,35(7,75-8,85)	8,70(7,90-9,35)	0,304
RDW (%)	16,50(14,27-17,82)	14,40(13,90-15,95)	**0,026**
NLO	1,73(1,24-2,16)	1,25(0,88-1,63)	**0,011**
PLO	140,95(100,07-177,62)	111,92(84,81-128,01)	**0,013**
ESH (mm/saat)	25,00(15,00-35,75)	10,00(5,75-18,00)	**0,001**
AST (IU/L)	22,00(18,00-26,25)	23,00(18,00-29,00)	0,671
ALT (IU/L)	14,50(10,75-23,25)	17,50(12,00-25,00)	0,319
CRP (mg/dL)	6,64(3,42-18,96)	0,71(0,27-1,46)	**0,000**
AIDAI	0,99(0,49-1,12)	0,06(0,00-0,84)	**0,000**

AIDAI: Oto-Enflamatuvar Hastalıklar Aktivite İndeksi; ALT: Alanin aminotransaminaz; AST: Aspartat aminotransferaz; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi; NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı; PLO: Trombosit/Lenfosit oranı; RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği.
Değerler ortalama ± SD ve medyan (%25-%75) olarak gösterilmiştir.

Tablo 4-4: Atak ve atak dışı dönem FMF hasta alt gruplarının serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması

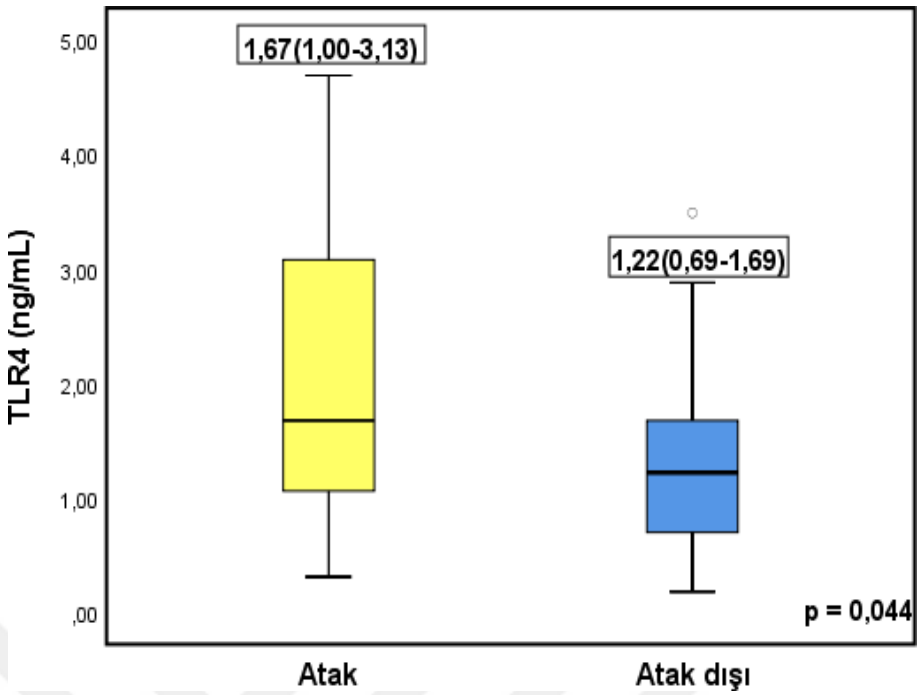
	Atak dönem FMF (n=18)	Atak dışı dönem FMF (n=51)	*p*
S100A12 (ng/dL)	173,21(159,77-219,67)	164,63(136,51-194,75)	0,089
TLR4 (ng/dL)	1,67(1,00-3,13)	1,22(0,69-1,69)	**0,044**

TLR4: Toll benzeri reseptör 4
Değerler medyan (%25-%75) olarak gösterilmiştir.



Şekil 4-4: Atak ve atak dışı FMF hasta alt gruplarında serum S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler medyan(%25-%75) olarak gösterilmiştir.



Şekil 4-5: Atak ve atak dışı FMF hasta alt gruplarında serum TLR4 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler medyan(%25-%75) olarak gösterilmiştir.

JIA'lı hastalarda, hastalık aktivite durumlarına göre aktif dönem (n=18) ve remisyon dönem (n=51) olarak ayrılan alt gruplarının demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4-5'te sunulmuştur. Atak ve atak dışı dönem FMF hasta alt gruplarının serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4-6, Şekil 4-6 ve Şekil 4-7'de gösterilmiştir.

Aktif ve remisyon dönem JIA hasta grupları arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmazken ($p > 0,05$); cinsiyet dağılımları ise istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p < 0,05$).

Lökosit, Hb, Hct, nötrofil, lenfosit, nötrofil (%), lenfosit (%), trombosit, MPV, NLO ve PLO değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Gruplar arasında, ALT ve AST enzim aktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

RDW değeri, aktif dönemde remisyon dönem grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p < 0,05$); MCV değeri, aktif dönemde remisyon dönem grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$).

ESH ve CRP düzeyleri, aktif dönem grubunda remisyon dönem grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 4-5: Aktif ve remisyon dönem JIA hasta alt gruplarının demografik, laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Aktif n=24	**Remisyon n=42**	***p***
Cinsiyet (E/K)	14/10	13/29	**0,031**
Yaş (yıl)	11,83±2,85	11,98±3,57	0,546
CRP (mg/dL)	10,09(4,45-17,88)	0,77(0,37-1,41)	**0,000**
ESH (mm/saat)	19,00(12,00-31,00)	8,50(4,00-14,50)	**0,000**
Nötrofil (10^3/mm^3)	1,68(1,17-2,98)	1,81(1,20-2,77)	0,161
Lenfosit (10^3/mm^3)	2,50(1,82-3,17)	2,15(1,80-2,62)	0,188
NLO	1,68(1,17-2,98)	1,81(1,20-2,77)	0,878
PLO	137,69(86,04-190,29)	135,67(100,99-164,33)	0,816
Hct (%)	37,70(33,32-39,95)	37,10(35,47-39,80)	0,327
Hb (g/dL)	12,45(11,32-12,80)	12,75(11,80-13,50)	0,071
Lökosit (10^3/mm^3)	7,85(6,20-9,52)	6,95(5,87-8,92)	0,137
Yüzde Nötrofil (%)	54,70(47,30-67,50)	56,30(45,32-66,12)	0,759
Yüzde Lenfosit (%)	34,05(22,65-38,90)	31,55(24,52-38,35)	0,899
MPV (fL)	8,30(7,42-8,97)	8,45(7,80-9,22)	0,324
MCV (fL)	79,35(73,87-82,37)	81,05(79,20-84,62)	**0,043**
RDW (%)	15,70(13,87-17,90)	14,20(13,50-15,32)	**0,014**
Trombosit(10^3/mm^3)	307,50(254,50-380,00)	278,00(229,50-335,00)	0,134
ALT (IU/L)	11,00(9,25-16,75)	14,50(11,75-19,25)	0,056
AST (IU/L)	19,00(14,25-21,75)	20,00(17,00-25,00)	0,219

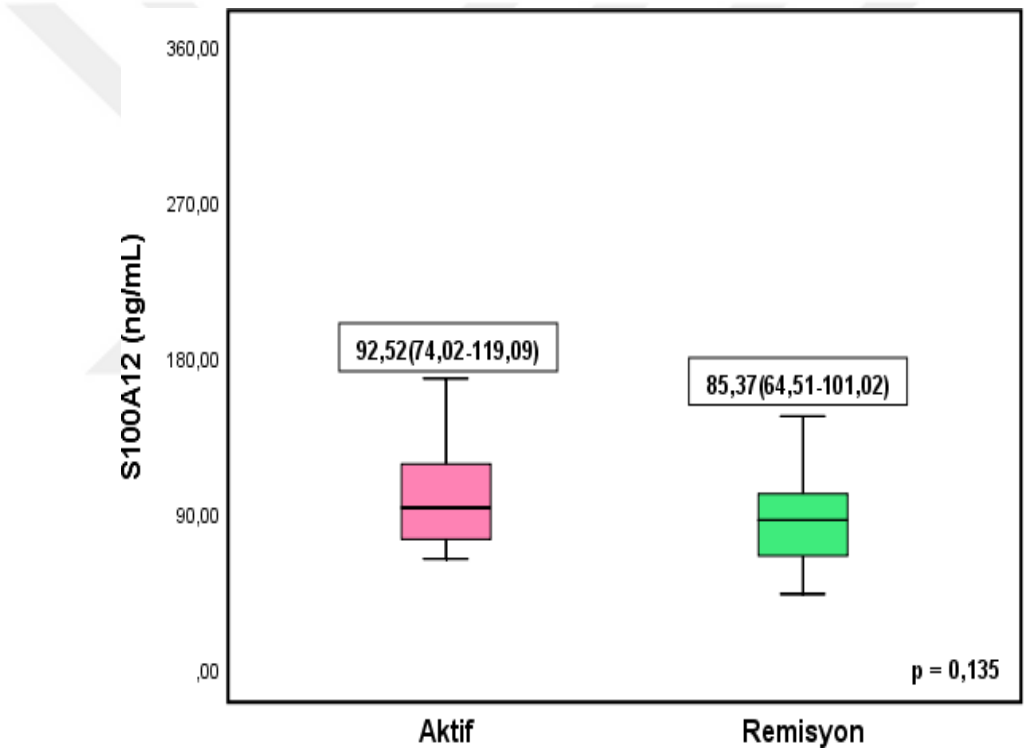
ALT: Alanin amino transaminaz; AST: Aspartat amino transferaz; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi; NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı; PLO: Trombosit/Lenfosit oranı; RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği. Değerler ortalama ± SD ve medyan (%25-%75) olarak gösterilmiştir.

Tablo 4-6: Aktif ve remisyon dönem JIA hasta alt gruplarının serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem JIA n=24	Remisyon dönem JIA n=42	*p*
S100A12 (ng/dL)	92,52(74,02-119,09)	85,37(64,51-101,02)	0,135
TLR4 (ng/dL)	0,69(0,36-1,35)	0,69 (0,52-1,05)	0,883

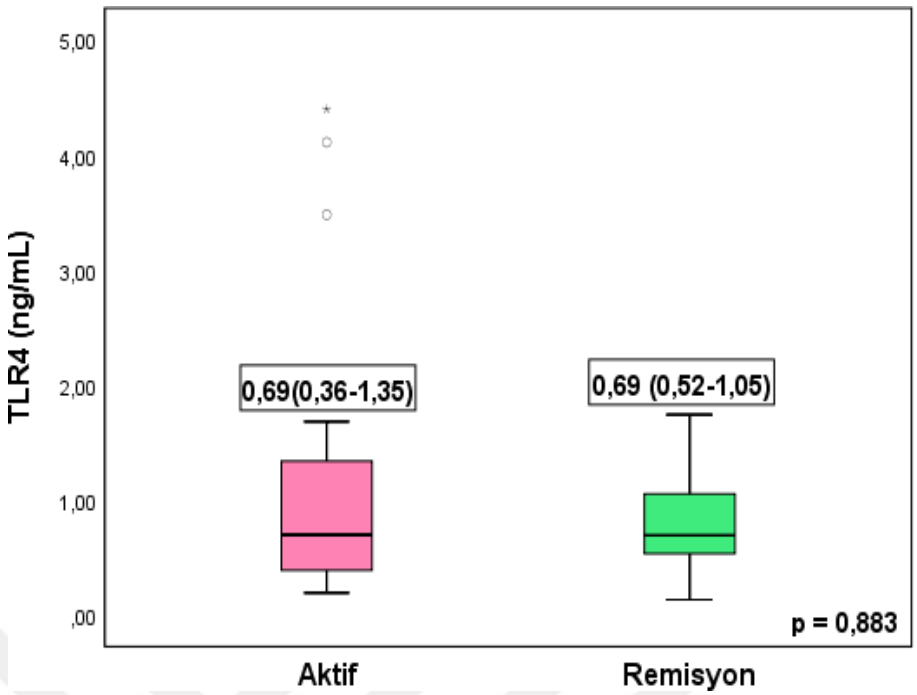
TLR4: Toll benzeri reseptör 4
Değerler medyan (%25-%75) olarak gösterilmiştir.

S100A12 ve TLR4 düzeyleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmadı (p > 0,05) (Tablo 4-6, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7).



Şekil 4-6: Aktif ve remisyon dönem JIA hasta alt gruplarında serum S100A12 (ng/dL) düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler medyan(%25-%75) olarak gösterilmiştir.



Şekil 4-7: Aktif ve remisyon dönem JIA hastalarının TLR4 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler medyan(%25-%75) olarak gösterilmiştir.

Atak dönem FMF ve aktif dönem JIA hastalarının demografik ve laboratuvar bulguları ile serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi

Hastalık aktivite durumlarına göre gruplandırılan atak dönem (n=18) FMF ve aktif dönem (n=24) JIA'lı hastalarda, demografik, laboratuvar bulguları ve serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4-7'de gösterilmiştir. Her iki grubun serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 4-8 ve Şekil 4-9'da gösterilmiştir.

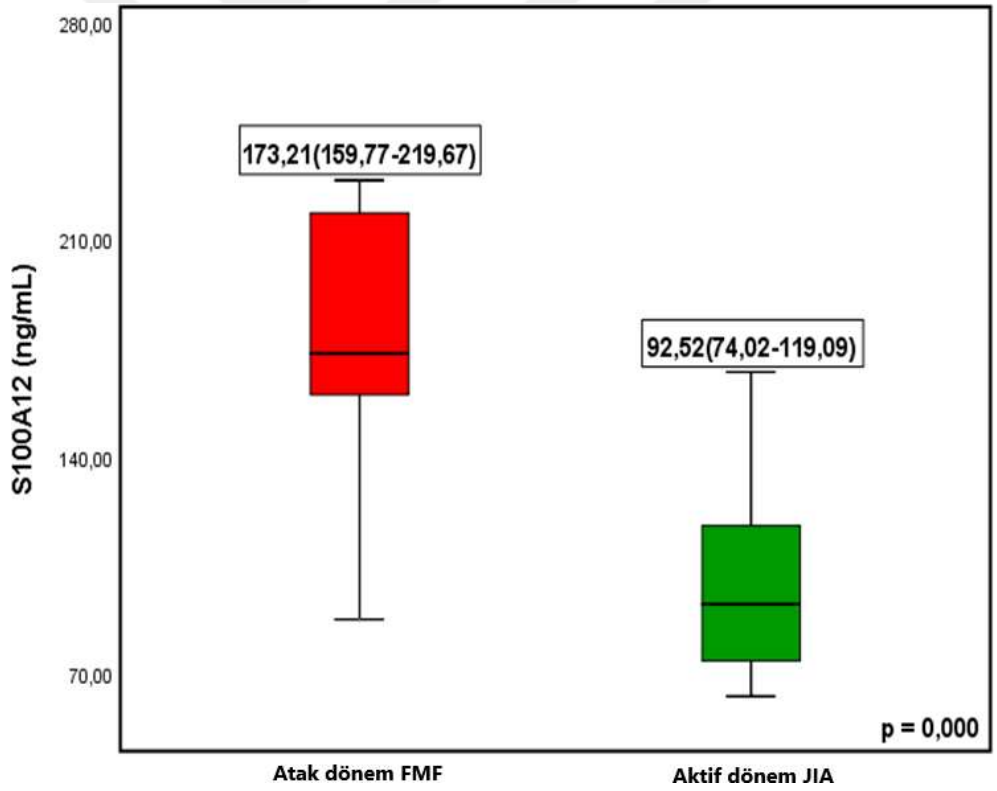
Yaş ortalamaları ile cinsiyet dağılımları ve ESH ile CRP düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p > 0,05$).

S100A12 ve TLR4 düzeyleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p < 0,05$). Hem serum S100A12 hem de TLR4 düzeyleri, atak dönem FMF hasta grubunda aktif dönem JIA hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p = 0,000$, $p = 0,006$).

Tablo 4-7: Atak dönem FMF ve aktif dönem JIA hastalarının demografik, laboratuvar bulguları ile serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması

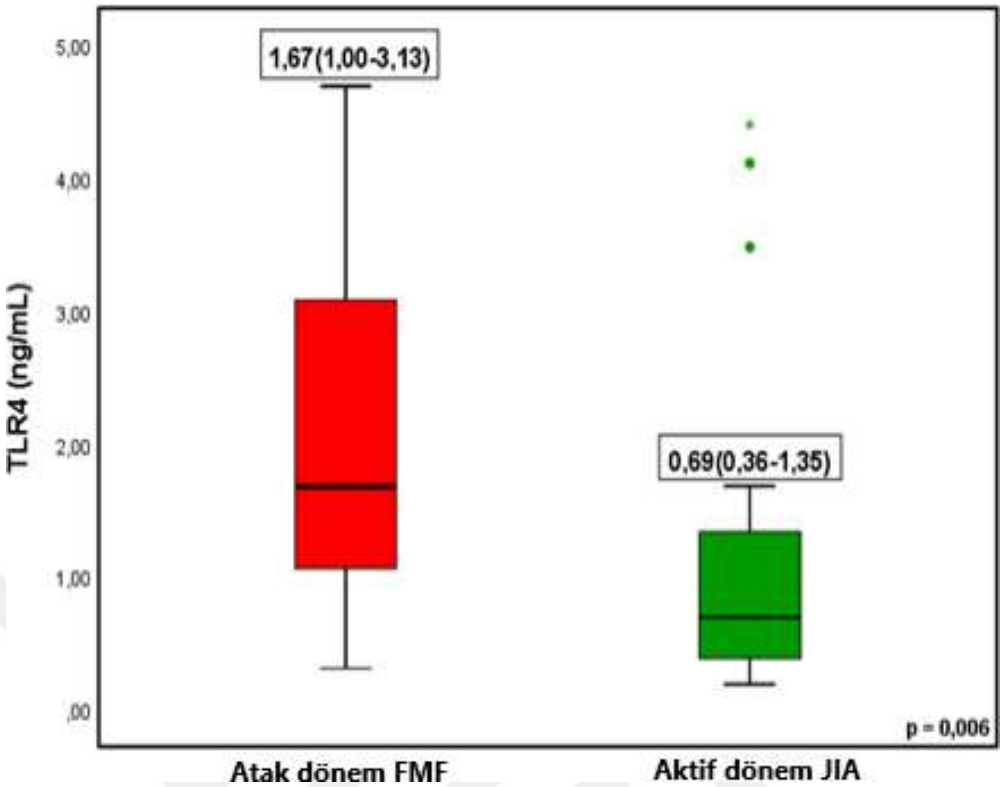
	Atak dönem FMF n=18	Aktif dönem JIA n=24	*p*
Cinsiyet (E/K)	15/3	14/10	0,075
Yaş (yıl)	11,44±3,27	11,83±2,85	0,627
S100A12 (ng/dL)	173,21(159,77-219,67)	92,52(74,02-119,09)	**0.000**
TLR4 (ng/dL)	1,67(1,00-3,13)	0,69(0,36-1,35)	**0,006**
CRP	6,64(3,42-18,96)	10,09(4,45-17,88)	0,387
ESH	25,00(15,00-35,75)	19,00(12,00-31,00)	0,541

CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; TLR4: Toll benzeri reseptör 4
Değerler medyan (%25-%75) olarak verilmiştir.



Şekil 4-8: Atak dönem FMF ve aktif dönem JIA hastalarının serum S100A12 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler medyan(%25-%75) olarak gösterilmiştir.



Şekil 4-9: Atak dönem FMF ve aktif dönem JIA hastalarının serum TLR4 (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler medyan(%25-%75) olarak gösterilmiştir.

4.3. Oligoartiküler JIA ve diğer JIA alt gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları ile serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi

JIA'lı hastalarda, hastalık alt gruplarına göre oluşturulan oligoartiküler JIA (n=53) ve diğer JIA alt gruplarının (n=15), demografik, laboratuvar bulguları ile serum S100A12 ve TLR4 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4-8'de gösterilmiştir.

JIA'lı çocukların %77.94'ünde maksimum sayıyı oluşturan oJIA alt tipi bulunurken; Poliartiküler, Psoriatik artrit, EİA ve sJIA'lı çocuklar çalışma populasyonumuzun sırasıyla %11.76, %2.94, %4.41 ve %2.94'ünü oluşturmaktadır.

Yaş ortalamaları ile cinsiyet dağılımları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı ($p > 0,05$).

ESH ve CRP düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Lökosit düzeyleri, oligoartiküler JIA grubunda diğer JIA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 4-8: Oligoartiküler JIA ve diğer JIA alt tiplerinin karşılaştırılması

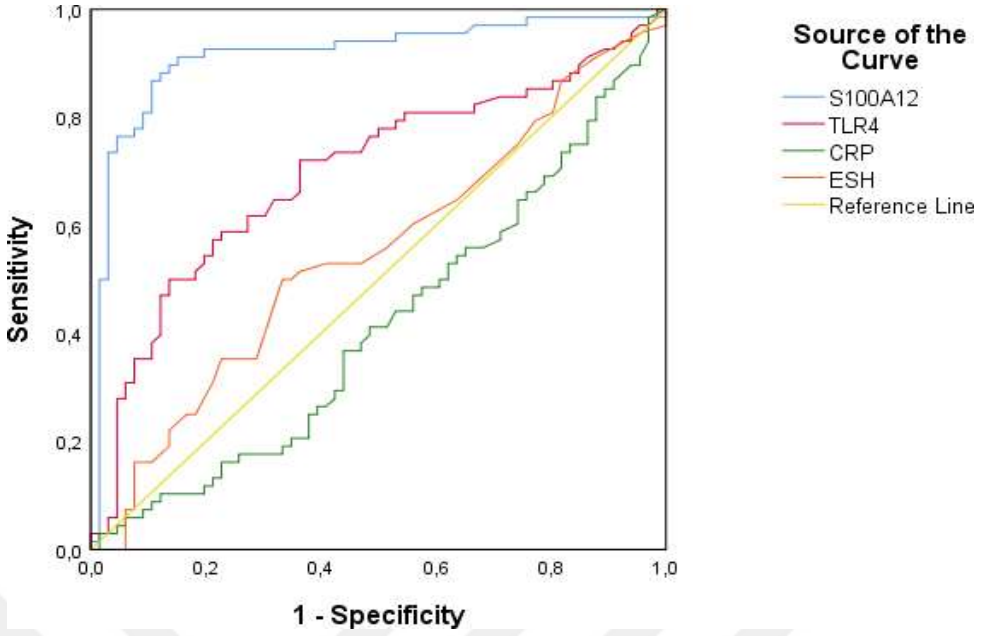
	Oligoartiküler JIA n=53	**Diğer JIA alt tipleri n=15**	***p***
Cinsiyet (E/K)	22/31	7/8	0,7
Yaş (yıl)	12,44±3,107	11,62±4,154	0,542
S100A12 (ng/dL)	90,33(73,35-111,31)	76,67(63,76-95,87)	0.171
TLR4 (ng/dL)	1,68(0,51-1,11)	0,75(0,33-1,33)	0,620
CRP	1,34(0,60-4,64)	4,27(0,91-17,36)	0,073
ESH	11,00(7,50-17,50)	12,00(4,00-30,50)	0,518
Lökosit (10^3/mm^3)	6,70(5,80-9,15)	8,40(7,25-9,50)	**0,043**

TLR4: Toll benzeri reseptör-4; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

4.4. Gruplar arasında incelenen parametrelerin ROC analizi bulgularının değerlendirmesi

Gruplarda incelenen serum S100A12, TLR4, ESH ve CRP parametrelerinin etkinliklerini öngörmek amacı ile ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulandı. ROC eğrisi ve AUC (eğri altında kalan alan), cut-off (kesim değeri), duyarlılık (%), özgüllük (%), LR+ (pozitif olabilirlik oranı) ve p değerleri;

- FMF ve JIA hasta grubu için Şekil 4.10 ve Tablo 4-9'da
- FMF ve kontrol grubu için Şekil 4.11 ve Tablo 4-10'da
- JIA ve kontrol grubu için Şekil 4.12 ve Tablo 4-11'de
- Atak dönem FMF hasta grubu için Şekil 4.13 ve Tablo 4-12'de
- Aktif dönem JIA hasta grubu için Şekil 4.14 ve Tablo 4-13'te gösterilmiştir.



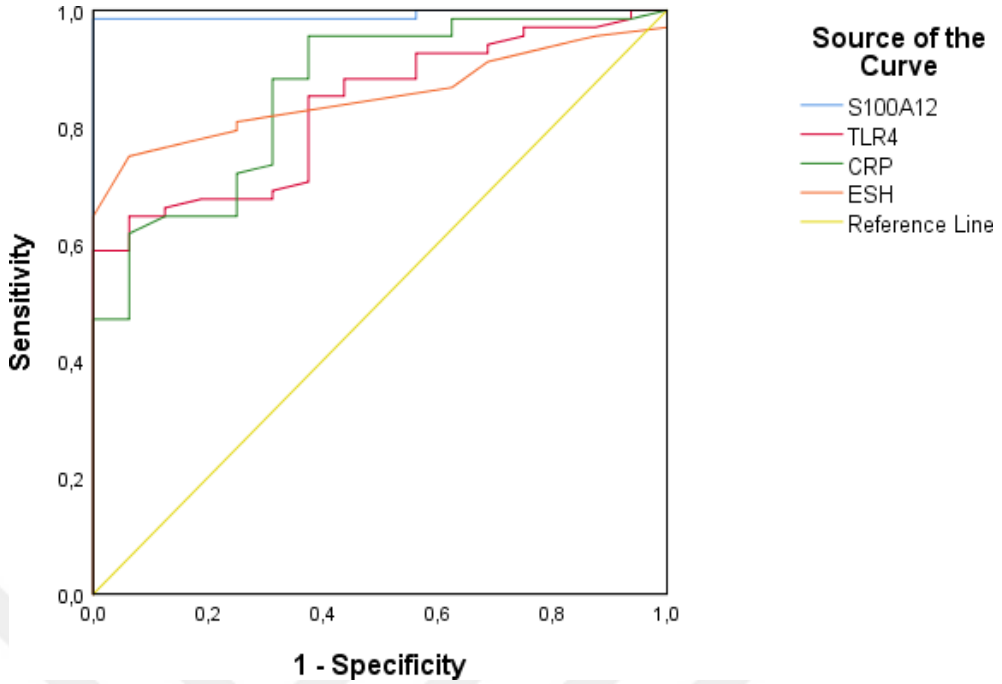
Şekil 4-10: FMF ve JIA hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi

Tablo 4-9: FMF ve JIA hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi

	AUC (%95)	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	LR+	p
S100A12	0.916 (0.862-0.970)	136.86	77.9	92.4	10.288	0.000
TLR4	0.698 (0.607-0.789)	1.37	50	86.4	3.666	0.000
CRP	0.415 (0.319-0.512)	1.53	41.2	51.5	0.849	0.091
ESH	0.549 (0.451-0.647)	16.50	50	66.7	1.5	0.328

TLR4: Toll benzeri reseptör-4; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; AUC: Eğri altında kalan alan; LR+: Pozitif olabilirlik oranı

FMF ve JIA hastalıklarını birbirlerinden ayırmada S100A12, TLR4, CRP ve ESH parametrelerinin etkinliklerini öngörebilmek için ROC analizi yapıldı. ROC analizi sonucunda S100A12, TLR4, CRP ve ESH parametrelerinin %95 güven aralıkları ile birlikte eğri altında kalan alanları (AUC), cut-off, duyarlılığı (sensitivite %), özgüllüğü (spesifite %), pozitif olabilirlik oranları ve p değerleri Tablo 4-9'da gösterilmiştir. Biyokimya laboratuvarında rutin analiz olarak kullanılan CRP ve ESH parametrelerine kıyasla hem S100A12 (Duyarlılık = %77.9 Özgüllük = %92.4 Pozitif olabilirlik oranı = 10.288)'nin hem de TLR4 (Duyarlılık = %50 Özgüllük = %86.4 Pozitif olabilirlik oranı = 3.666)'ün her iki hastalığı ayırt etmede iyi bir biyobelirteç oldukları sonucuna ulaşıldı (Şekil 4.10). AUC değeri açısından S100A12 yüksek bir önem derecesi ile diğer parametrelerden daha üstün bulunmuştur.

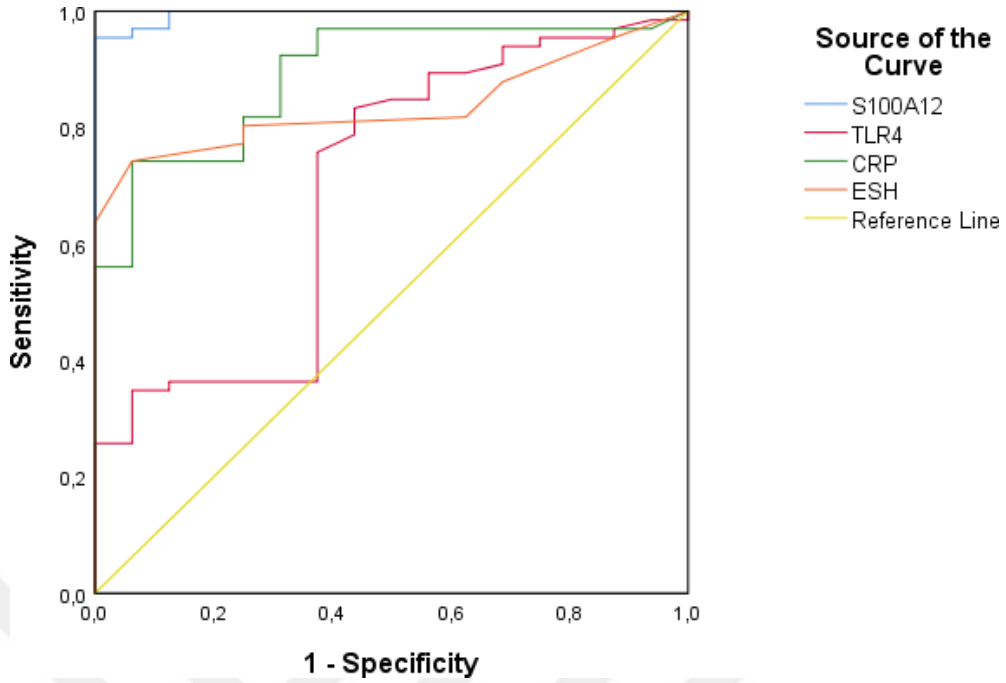


Şekil 4-11: FMF ve kontrol grubunun S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi

Tablo 4-10: FMF ve kontrol grubunun ayırıcı tanısında S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi

	AUC (%95)	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	LR+	p
S100A12	0.992 (0.975-1.000)	50.32	98.5	93.8	15.764	0.000
TLR4	0.831 (0.739-0.923)	0.91	66.2	87.5	5.294	0.000
CRP	0.859 (0.765-0.954)	0.68	64.7	87.5	5.176	0.000
ESH	0.854 (0.776-0.932)	7.50	75	93.8	12.000	0.000

TLR4: Toll benzeri reseptör-4; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; AUC: Eğri altında kalan alan; LR+: Pozitif olabilirlik oranı

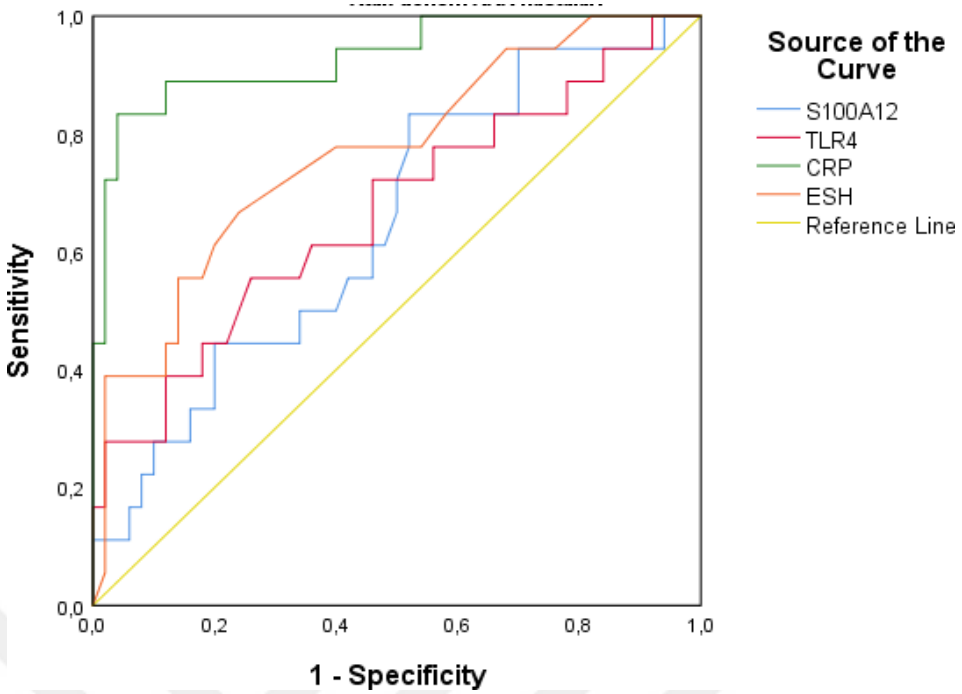


Şekil 4-12: JIA ve kontrol grubunun S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi

Tablo 4-11: JIA ve kontrol grubunun ayırıcı tanısında S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi

	AUC (%95)	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	LR+	p
S100A12	0.995 (0.986-1.000)	52.04	95.5	93.8	15.272	0.000
TLR4	0.696 (0.545-0.846)	0.97	34.8	93.8	5.575	0.016
CRP	0.890 (0.812-0.968)	0.72	74.2	93.8	11.878	0.000
ESH	0.836 (0.752-0.920)	7.50	74.2	93.8	11.878	0.000

TLR4: Toll benzeri reseptör-4; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; AUC: Eğri altında kalan alan; LR+: Pozitif olabilirlik oranı

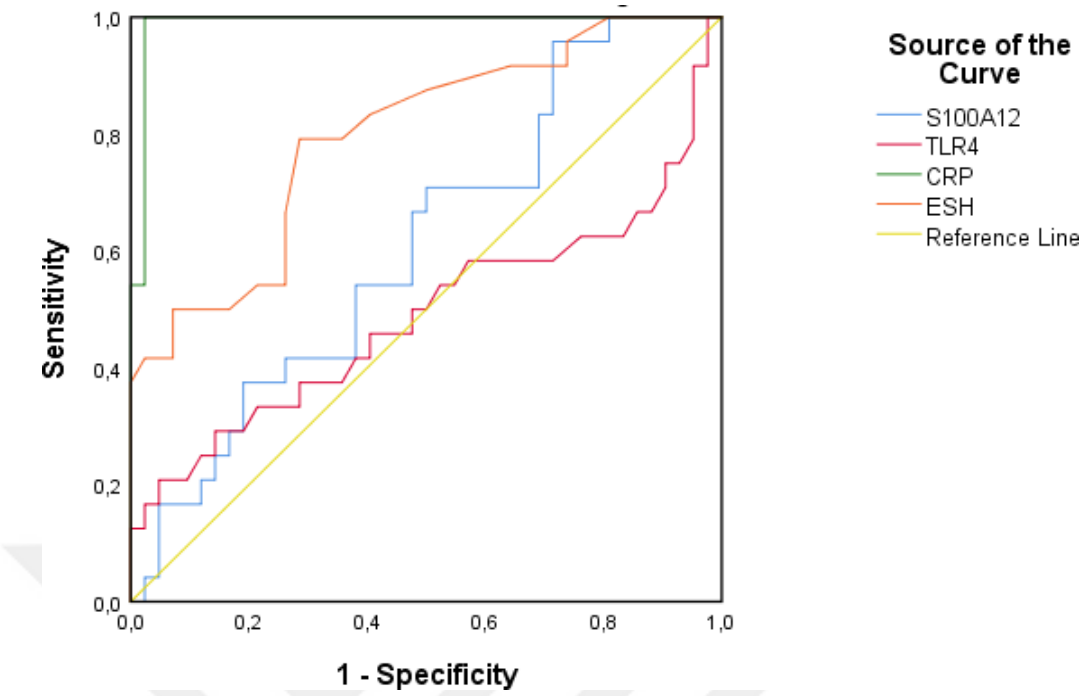


Şekil 4-13: Atak dönem FMF hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi

Tablo 4-12: Atak dönem FMF hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi

	AUC (95%)	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	LR+	p
S100A12	0.646 (0.500-0.792)	195.58	44.4	80	2.222	0.068
TLR4	0.668 (0.514-0.823)	1.64	55.6	74	2.138	0.035
CRP	0.931 (0.858-1.000)	3.03	83.3	96	20.833	0.000
ESH	0.767 (0.637-0.898)	19	66.7	76	2.777	0.001

TLR4: Toll benzeri reseptör-4; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; AUC: Eğri altında kalan alan; LR+: Pozitif olabilirlik oranı



Şekil 4-14: Aktif dönem JIA hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğrisi

Tablo 4-13: Aktif dönem JIA hastalarının S100A12, TLR4, CRP ve ESH değerlerinin ROC eğri analizi

	AUC (%95)	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	LR+	p
S100A12	0.611 (0.473-0.750)	91.30	54.2	61.9	1.421	0.135
TLR4	0,489 (0.327-0.651)	1.11	33.3	78.6	1.555	0.883
CRP	0.989 (0.967-1.000)	4.09	91.7	97.6	38.50	0.000
ESH	0.797 (0.685-0.909)	12.50	66.7	73.8	2.545	0.000

TLR4: Toll benzeri reseptör-4; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; AUC: Eğri altında kalan alan; LR+: Pozitif olabilirlik oranı

4.5. Korelasyon Analizi Bulguları

FMF hasta grubuna uygulanan korelasyon analizi bulguları;

FMF hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi bulguları Tablo 4-14'te gösterilmiştir.

- Yaş ile S100A12 arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,239 p=0,048)
- Yaş ile TLR4 arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,317 p=0,008)
- Yaş ile lökosit sayısı arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,342 p=0,005)
- Yaş ile trombosit sayısı arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,418 p=0,000)
- Yaş ile lenfosit arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0.317 p=0.008)
- Yaş ile yüzde nötrofil arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.270 p=0.027)
- S100A12 ile nötrofil arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0.563 p=0.000) (Şekil 4-15)
- S100A12 ile lökosit arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0.546 p=0.000)
- S100A12 ile TLR4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.436 p=0.000) (Şekil 4-16)
- S100A12 ile trombosit arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.416 p=0.000)
- TLR4 ile nötrofil arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.441 p=0.000)
- TLR4 ile lenfosit arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.326 p=0.007)
- TLR4 ile lökosit arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0.548 p=0.000)
- TLR4 ile trombosit arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0.511 p=0.000)
- CRP ile ESH arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0.605 p=0.000) (Şekil 4-17)
- CRP ile nötrofil arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.243 p=0.048)
- CRP ile yüzde nötrofil arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.357 p=0.003)

- CRP ile NLO arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (sırasıyla r=0.385 p=0.001)
- CRP ile PLO arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.320 p=0.008)
- CRP ile yüzde lenfosit arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0.354 p=0.003)
- CRP ile Hb arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0.246 p=0.045)
- ESH ile RDW arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.332 p=0.006)
- ESH ile PLO arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.328 p=0.007)
- ESH ile Hct arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0.522 p=0.000)
- ESH ile Hb arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0.516 p=0.000)
- Hct ile Hb arasında kuvvetli derecede pozitif korelasyon (r=0.867 p=0.000)
- Hct ile RDW arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0.502 p=0.000) saptandı.

JIA hasta grubuna uygulanan korelasyon analizi bulguları;

JIA hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve biyokimyasal parametrelerin arasındaki korelasyon analizi bulguları Tablo 4-15'de gösterilmektedir.

- Yaş ile lenfosit arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0.462 p=0.000)
- Yaş ile lökosit arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0.285 p=0.020)
- Yaş ile PLO arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.372 p=0.002)
- S100A12 ile CRP arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.266 p=0.031)
- S100A12 ile nötrofil arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.272 p=0.017)
- S100A12 ile NLO arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.252 p=0.042)
- S100A12 ile PLO arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.255 p=0.039)
- S100A12 ile lökosit arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.358 p=0.003)
- S100A12 ile PLT arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.437 p=0.000)
- S100A12 ile yüzde lenfosit arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,266 p=0,031)
- TLR4 ile PLO arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,281 p=0,022)

- TLR4 ile ESH arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,303 p=0,013)
- TLR4 ile trombosit arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,317 p=0,009)
- Hct ile Hb arasında kuvvetli derecede (r=0,860 p=0,000) pozitif korelasyon bulundu.

Kontrol grubuna uygulanan korelasyon analizi bulguları;

Kontrol grubunda uygulanan korelasyon analizi bulguları Tablo 4-16'da sunulmuştur.

- Yaş ile S100A12 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.341 p=0.045)
- Yaş ile yüzde nötrofil arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.365 p=0.034)
- Yaş ile NLO arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.366 p=0.033)
- Yaş ile PLO arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0.659 p=0.000)
- Yaş ile lenfosit arasında orta derecede (r=-0.686 p=0.000)
- Yaş ile lökosit arasında orta derecede negatif korelasyon (sırasıyla; r=-0.494 p=0.003)
- S100A12 ile TLR4 arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0.693 p=0.000)
- S100A12 ile ESH arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.485 p=0.041)
- TLR4 ile ESH arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.487 p=0.041)
- TLR4 ile RDW arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0.400 p=0.021)
- ESH ile trombosit arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0.519 p=0.033)
- Hct ile Hb arasında kuvvetli derecede pozitif korelasyon (r=0.807 p=0.000) saptandı.

Tablo 4-14: FMF hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon

			Yaş (Yıl)	S100A12 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)	CRP (mg/dL)	ESH (mm/saat)	Nötrofil ($10^3/mm^3$)	Lenfosit ($10^3/mm^3$)	Yüzde Nötrofil	Yüzde Lenfosit	NLO	RDW (%)	PLO	Hct (%)	Hb (%)	WBC ($10^3/mm^3$)	PLT ($10^3/mm^3$)
FMF Hasta Grubu	Yaş (Yıl)	r	1,000															
		p																
	S100A12 (ng/mL)	r	-,239*	1,000														
		p	0,048															
	TLR4 (ng/mL)	r	-,317**	,436**	1,000													
		p	0,008	0,000														
	CRP (mg/dL)	r	-0,034	0,163	0,138	1,000												
		p	0,780	0,184	0,260													
	ESH (mm/saat)	r	-0,170	0,083	0,123	,605**	1,000											
		p	0,166	0,502	0,319	0,000												
	Nötrofil ($10^3/mm^3$)	r	-0,167	,563**	,441**	,243*	0,007	1,000										
		p	0,176	0,000	0,000	0,048	0,953											
	Lenfosit ($10^3/mm^3$)	r	-,558**	0,210	,326**	-0,151	-0,181	0,232	1,000									
		p	0,000	0,088	0,007	0,223	0,144	0,058										
	Yüzde Nötrofil	r	,270*	0,162	0,040	,357**	0,143	,576**	-,542**	1,000								
		p	0,027	0,189	0,748	0,003	0,248	0,000	0,000									
	Yüzde Lenfosit	r	-,314**	-0,185	-0,065	-,354**	-0,144	-,559**	,578**	-,959**	1,000							
		p	0,010	0,134	0,604	0,003	0,246	0,000	0,000	0,000								
	NLO	r	,289*	0,229	0,095	,385**	0,181	,585**	-,571**	,954**	-,963**	1,000						
		p	0,018	0,062	0,446	0,001	0,143	0,000	0,000	0,000	0,000							
	RDW (%)	r	0,049	-0,108	0,157	,295*	,332**	0,160	0,038	0,184	-0,155	0,189	1,000					
		p	0,692	0,384	0,203	0,015	0,006	0,195	0,762	0,136	0,210	0,126						
	PLO	r	0,176	0,082	0,092	,320**	,328**	0,036	-,576**	,497**	-,493**	,513**	-0,031	1,000				
		p	0,154	0,507	0,457	0,008	0,007	0,775	0,000	0,000	0,000	0,000	0,801					
	Hct (%)	r	0,171	0,138	-0,232	-0,212	-,522**	-0,042	0,012	-0,099	0,103	-0,138	-,502**	0,018	1,000			
		p	0,167	0,266	0,059	0,086	0,000	0,738	0,925	0,424	0,407	0,265	0,000	0,883				
	Hb (g/dL)	r	0,169	0,095	-0,134	-,246*	-,516**	-0,061	0,004	-0,139	0,124	-0,167	-,607**	-0,027	,869**	1,000		
		p	0,172	0,443	0,280	0,045	0,000	0,624	0,977	0,261	0,319	0,176	0,000	0,831	0,000			
	WBC ($10^3/mm^3$)	r	-,342**	,546**	,548**	0,150	-0,048	,852**	,625**	0,145	-0,147	0,188	0,137	-0,207	-0,045	-0,050	1,000	
		p	0,005	0,000	0,000	0,226	0,700	0,000	0,000	0,242	0,236	0,128	0,269	0,093	0,719	0,690		
	PLT ($10^3/mm^3$)	r	-,418**	,416**	,511**	0,090	0,079	,384**	,520**	-0,118	0,149	-0,119	0,025	,301*	0,069	-0,011	,536**	1,000
		p	0,000	0,000	0,000	0,470	0,524	0,001	0,000	0,342	0,228	0,336	0,839	0,013	0,578	0,928	0,000	

**p<0.01, *p<0.05

Tablo 4-15: JIA hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları

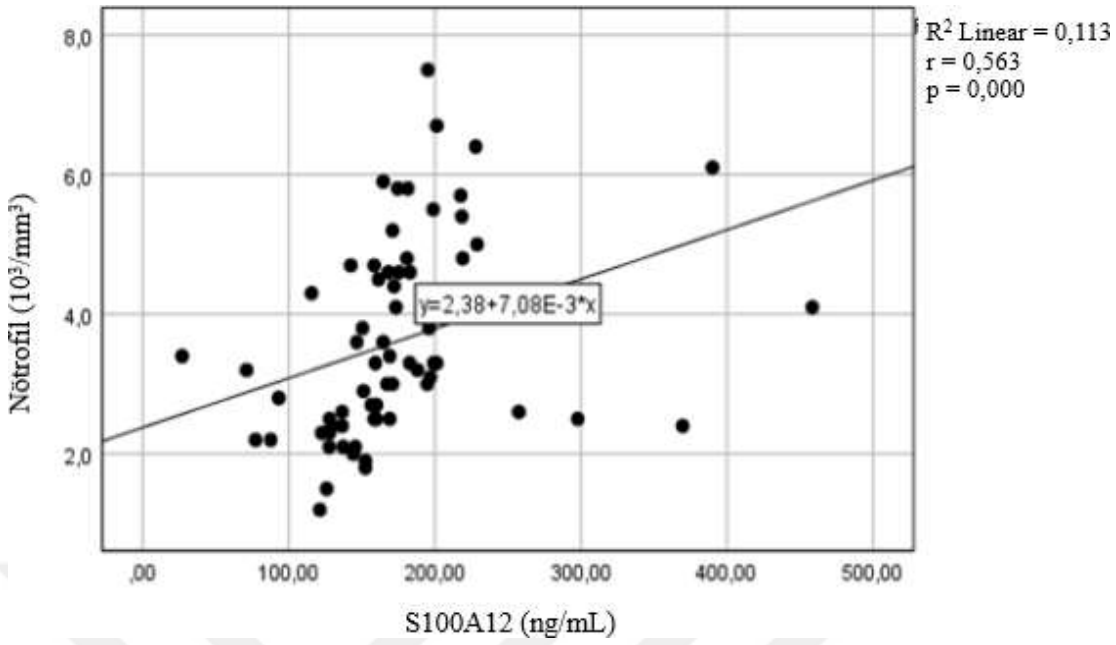
			Yaş (Yıl)	S100A12 (ng/m L)	TLR4 (ng/m L)	CRP (mg/dL)	ESH (mm/saat)	Nötrofil (10^3/mm^3)	Lenfosit (10^3/mm^3)	Yüzde Nötrofil	Yüzde Lenfosit	NLO	RDW (%)	PLO	Hct (%)	Hb (g/dL)	WBC (10^3/mm^3)	PLT (10^3/mm^3)
JİA Hasta Grubu	Yaş (Yıl)	r	1,000															
		p																
	S100A12 (ng/mL)	r	-0,075	1,000														
		p	0,542															
	TLR4 (ng/mL)	r	0,019	0,104	1,000													
		p	0,875	0,398														
	CRP (mg/dL)	r	-0,057	,266*	0,027	1,000												
		p	0,647	0,031	0,830													
	ESH (mm/saat)	r	0,034	0,103	,303*	,518**	1,000											
		p	0,786	0,412	0,013	0,000												
	Nötrofil (10^3/mm^3)	r	-0,008	,272*	0,062	,281*	0,234	1,000										
		p	0,950	0,027	0,622	0,023	0,058											
	Lenfosit (10^3/mm^3)	r	-,462**	0,071	-0,054	0,165	-0,143	-0,078	1,000									
		p	0,000	0,571	0,666	0,184	0,252	0,533										
	Yüzde Nötrofil	r	0,188	0,212	0,138	0,001	0,182	,658**	-,534**	1,000								
		p	0,130	0,088	0,270	0,992	0,142	0,000	0,000									
	Yüzde Lenfosit	r	-0,213	-,266*	-0,149	-0,076	-0,233	-,626**	,608**	-,940**	1,000							
		p	0,086	0,031	0,232	0,545	0,059	0,000	0,000	0,000								
	NLO	r	0,223	,252*	0,130	0,047	0,218	,648**	-,593**	,970**	-,989**	1,000						
		p	0,072	0,042	0,299	0,707	0,079	0,000	0,000	0,000	0,000							
	RDW (%)	r	0,000	0,228	-0,077	,427**	0,099	0,078	,265*	-0,052	0,027	-0,044	1,000					
		p	0,999	0,066	0,540	0,000	0,431	0,534	0,031	0,676	0,830	0,723						
	PLO	r	,372**	,255*	,281*	0,017	,312*	0,212	-,669**	,515**	-,573**	,553**	-0,033	1,000				
		p	0,002	0,039	0,022	0,890	0,011	0,087	0,000	0,000	0,000	0,000	0,794					
	Hct (%)	r	0,201	-0,144	-0,199	-0,137	-,253*	0,014	-0,112	0,063	-0,048	0,052	-0,159	-0,054	1,000			
		p	0,105	0,249	0,109	0,272	0,040	0,910	0,369	0,614	0,703	0,677	0,203	0,665				
	Hb (g/dL)	r	0,185	-0,207	-0,112	-,271*	-,331**	0,056	-0,186	0,228	-0,180	0,191	-,328**	0,011	,860**	1,000		
		p	0,137	0,095	0,369	0,028	0,007	0,658	0,135	0,066	0,148	0,125	0,007	0,931	0,000			
	WBC (10^3/mm^3)	r	-,285*	,358**	0,067	,290*	0,074	,693**	,386**	,453**	-,428**	,435**	0,199	-0,102	-0,028	0,034	1,000	
		p	0,020	0,003	0,595	0,018	0,556	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,110	0,413	0,824	0,787		
	PLT (10^3/mm^3)	r	-0,114	,437**	,317**	0,155	0,188	0,147	0,206	0,104	-0,079	0,070	0,170	,520**	-0,101	-0,094	,306*	1,000
		p	0,363	0,000	0,009	0,215	0,130	0,238	0,096	0,407	0,528	0,575	0,172	0,000	0,420	0,452	0,012	

**p<0.01, *p<0.05

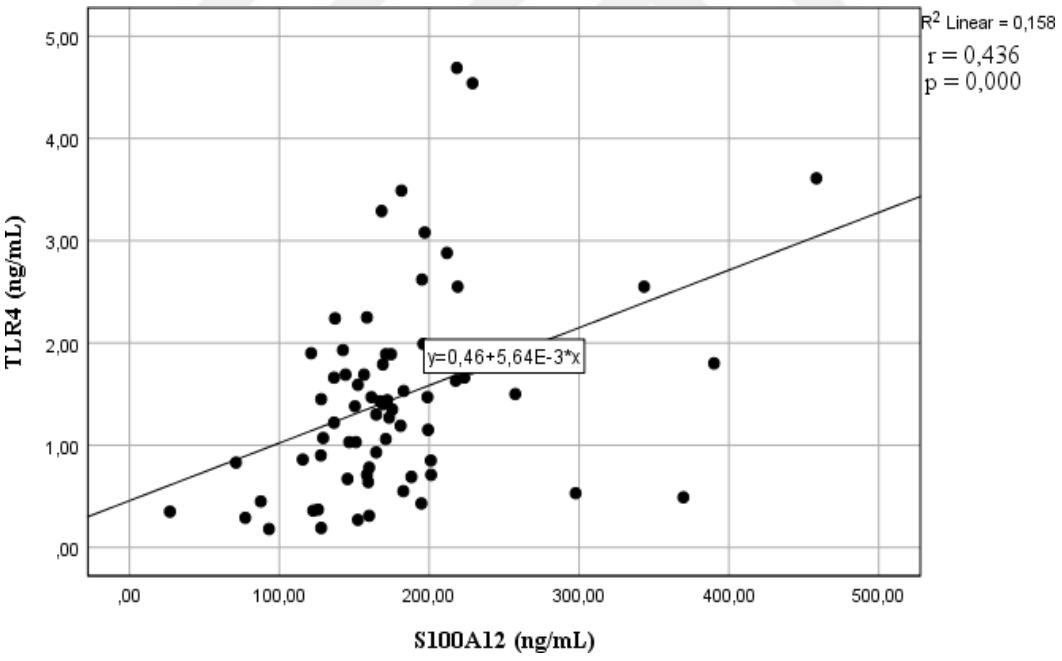
Tablo 4-16: Kontrol grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları

			Yaş	S100A12 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)	CRP (mg/dL)	ES H (mm/saat)	Nötrofil (10^3/mm^3)	Lenfosit (10^3/mm^3)	Yüzde Nötrofil	Yüzde Lenfosit	NLO	RDW (%)	PLO	Hct (%)	Hb (g/dL)	WBC (10^3/mm^3)	PLT (10^3/mm^3)
KONTROL	Yaş (Yıl)	r	1,000															
		p																
	S100A12 (ng/mL)	r	,341*	1,000														
		p	0,045															
	TLR4 (ng/mL)	r	0,271	,693**	1,000													
		p	0,116	0,000														
	CRP (mg/dL)	r	0,199	0,190	0,136	1,000												
		p	0,400	0,422	0,568													
	ESH (mm/saat)	r	0,244	,485*	,487*	0,043	1,000											
		p	0,328	0,041	0,041	0,875												
	Nötrofil (10^3/mm^3)	r	-0,133	0,036	-0,042	0,090	0,158	1,000										
		p	0,453	0,839	0,814	0,716	0,546											
	Lenfosit (10^3/mm^3)	r	-,686**	-0,228	-0,294	0,095	-0,101	0,170	1,000									
		p	0,000	0,195	0,091	0,699	0,700	0,338										
	Yüzde Nötrofil	r	,365*	0,175	0,104	0,163	0,151	,672**	-,544**	1,000								
		p	0,034	0,321	0,559	0,506	0,562	0,000	0,001									
	Yüzde Lenfosit	r	-,372*	-0,232	-0,175	-0,110	-0,270	-,631**	,611**	-,916**	1,000							
		p	0,030	0,187	0,322	0,654	0,295	0,000	0,000	0,000								
	NLO	r	,366*	0,226	0,146	0,078	0,282	,669**	-,584**	,960**	-,981**	1,000						
		p	0,033	0,198	0,411	0,750	0,272	0,000	0,000	0,000	0,000							
	RDW (%)	r	-0,014	0,157	,400*	0,019	0,208	0,069	-0,095	0,093	-0,092	0,070	1,000					
		p	0,939	0,384	0,021	0,937	0,424	0,705	0,600	0,606	0,610	0,698						
	PLO	r	,659**	0,202	0,196	-0,210	0,359	0,087	-,840**	,681**	-,692**	,700**	0,236	1,000				
		p	0,000	0,259	0,275	0,389	0,157	0,630	0,000	0,000	0,000	0,000	0,187					
	Hct (%)	r	0,005	-0,051	0,026	0,337	-0,327	-0,026	-0,070	0,107	-0,071	0,084	-0,089	-0,012	1,000			
		p	0,978	0,779	0,885	0,158	0,200	0,884	0,697	0,554	0,694	0,643	0,621	0,946				
	Hb (g/dL)	r	0,022	-0,213	-0,044	0,400	-0,346	0,009	-0,059	0,074	-0,085	0,079	-0,292	-0,115	,807**	1,000		
		p	0,902	0,235	0,809	0,089	0,174	0,958	0,746	0,684	0,637	0,661	0,099	0,524	0,000			
	WBC (10^3/mm^3)	r	-,494**	-0,077	-0,166	0,100	0,236	,807**	,686**	0,174	-0,119	0,163	0,018	-,377*	-0,030	-0,013	1,000	
		p	0,003	0,670	0,357	0,683	0,361	0,000	0,000	0,333	0,509	0,366	0,923	0,030	0,870	0,942		
	PLT (10^3/mm^3)	r	-0,089	-0,053	-0,136	-0,050	,519*	,470**	0,339	0,167	-0,091	0,145	0,291	0,132	-0,336	-,386*	,592**	1,000
		p	0,622	0,770	0,451	0,838	0,033	0,006	0,053	0,354	0,614	0,422	0,100	0,464	0,056	0,026	0,000	

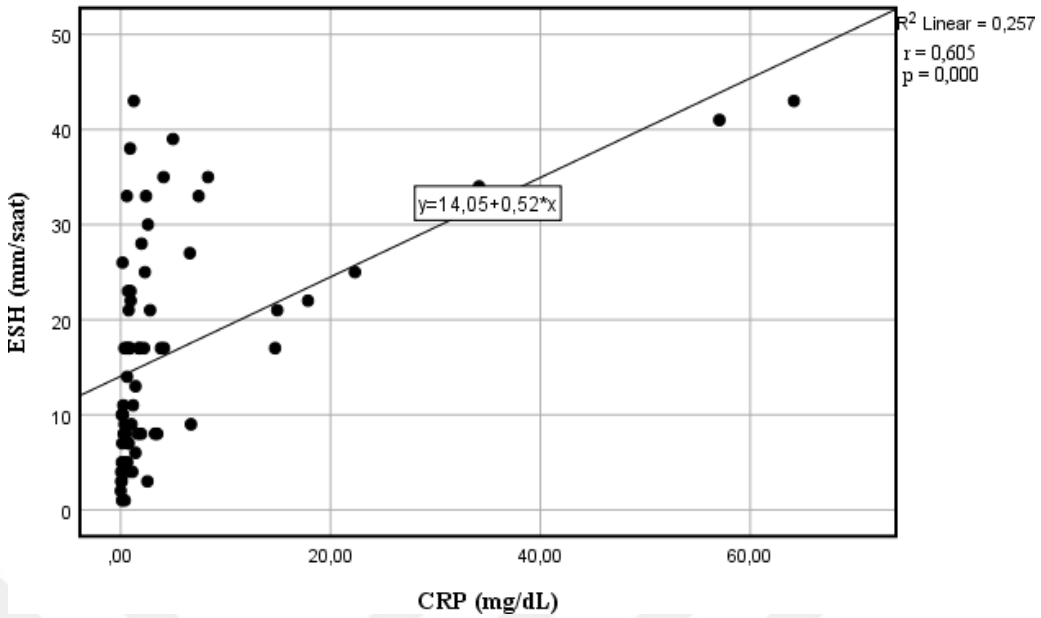
**p<0,01, *p<0,05



Şekil 4-15: FMF grubunda serum S100A12 ile nötrofil sayısı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4-16: FMF grubunda serum S100A12 ile TLR4 arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4-17: FMF grubunda serum CRP ile ESH arasındaki korelasyon grafiği

4.5.1. Hastalık aktivite dönemlerine göre gruplara uygulanan korelasyon bulguları:

FMF ve JIA hasta gruplarının hastalık aktivite dönemlerinde incelenen korelasyon bulgularının korelasyon katsayıları (r), p değerleri ve grafikleri; Tablo 4-17, Tablo 4-18, Tablo 4-19, Tablo 4-20, Şekil 4-18, Şekil 4-19, Şekil 4-20, Şekil 4-21, Şekil 4-22, Şekil 4-23, Şekil 4-24, Şekil 4-25 ve Şekil 4-26'da sunulmuştur.

Atak dönem FMF hasta grubuna uygulanan korelasyon analizi bulguları;

Atak dönem FMF hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi bulguları Tablo 4-17'de gösterilmiştir.

- S100A12 ile TLR4 arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,558 p=0,016)
- S100A12 ile lökosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,556 p=0,017)
- S100A12 ile trombosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,604 p=0,008)
- S100A12 ile lenfosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,515 p=0,029)
- TLR4 ile CRP arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,624 p=0,006)

- TLR4 ile lenfosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,524 p=0,026)
- TLR4 ile lökosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,517 p=0,028)
- Nötrofil sayısı ile lökosit sayısı arasında kuvvetli derecede pozitif korelasyon (r=0,830 p=0,000)
- Lenfosit sayısı ile lökosit sayısı arasında kuvvetli derecede pozitif korelasyon (r=0,780 p=0,000)
- Lenfosit sayısı ile yüzde nötrofil arasında kuvvetli derecede negatif korelasyon (r=-0,755 p=0,000)
- Lenfosit sayısı ile NLO değeri arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,715 p=0,001)
- Lenfosit sayısı ile PLO değeri arasında kuvvetli derecede negatif korelasyon (r=-0,789 p=0,001)
- CRP ile lenfosit sayısı arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,551 p=0,018)
- CRP ile yüzde nötrofil arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,475 p=0,047)
- CRP ile yüzde lenfosit arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,521 p=0,027)
- CRP ile NLO değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,507 p=0,032)
- CRP ile trombosit sayısı arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,564 p=0,015)
- ESH ile Hct arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,584 p=0,011)
- ESH ile Hb arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,540 p=0,021)
- NLO ile yüzde nötrofil arasında kuvvetli derecede pozitif korelasyon (r=0,988 p=0,000)
- NLO ile yüzde lenfosit arasında kuvvetli derecede negatif korelasyon (r=-0,983 p=0,000)
- NLO ile PLO değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,546 p=0,019)

- PLO ile lökosit sayısı arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,646 p=0,028)
- PLO ile yüzde nötrofil arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,599 p=0,000)
- PLO ile yüzde lenfosit arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,536 p=0,022)

Atak dışı dönem FMF hasta grubuna uygulanan korelasyon analizi bulguları;

Atak dışı dönem FMF hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi bulguları Tablo 4-18'de gösterilmiştir.

- S100A12 ile TLR4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,372 p=0,007)
- S100A12 ile lökosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,500 p=0,000)
- S100A12 ile trombosit sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,292 p=0,042)
- S100A12 ile nötrofil sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,313 p=0,029)
- S100A12 ile NLO değeri arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,292 p=0,042)
- S100A12 ile AIDAI skoru arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,612 p=0,000)
- TLR4 ile nötrofil sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,365 p=0,010)
- TLR4 ile lenfosit sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,299 p=0,037)
- TLR4 ile lökosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,520 p=0,000)
- TLR4 ile trombosit sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,484 p=0,000)
- TLR4 ile Hct arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,304 p=0,033)
- CRP ile ESH arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,513 p=0,000)

- CRP ile MPV arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,328 p=0,021)
- CRP ile AIDAI skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,287 p=0,043)
- ESH ile Hct arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,483 p=0,000)
- ESH ile Hb arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,512 p=0,000)
- ESH ile RDW arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,363 p=0,010)
- Nötrofil sayısı ile lökosit sayısı arasında kuvvetli derecede pozitif korelasyon (r=0,803 p=0,000)
- Nötrofil sayısı ile yüzde nötrofil arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,675 p=0,000)
- Nötrofil sayısı ile yüzde lenfosit arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,649 p=0,000)
- Nötrofil sayısı ile NLO değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,666 p=0,000)
- Nötrofil sayısı ile AIDAI skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,325 p=0,023)
- Lenfosit sayısı ile yüzde nötrofil arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,455 p=0,001)
- Lenfosit sayısı ile yüzde lenfosit arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,649 p=0,000)
- Lenfosit sayısı ile MPV arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,515 p=0,000)
- Lenfosit sayısı ile NLO değeri arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,513 p=0,000)
- Lenfosit sayısı ile PLO değeri arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,479 p=0,000)

Aktif dönem JIA hasta grubuna uygulanan korelasyon analizi bulguları;

Aktif dönem JIA hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi bulguları Tablo 4-19'da sunulmuştur.

- S100A12 ile lökosit sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,495 p=0,000)

- TLR4 ile trombosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,600 p=0,002)
- TLR4 ile ESH arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,700 p=0,000)
- TLR4 ile PLO değeri arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,490 p=0,015)
- ESH ile PLO değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,529 p=0,008)
- Nötrofil ile lökosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,742 p=0,000)
- Nötrofil ile yüzde nötrofil arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,559 p=0,005)
- Nötrofil ile yüzde lenfosit arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,502 p=0,012)
- Nötrofil ile NLO değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,536 p=0,007)
- Lenfosit ile yüzde nötrofil arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,616 p=0,001)
- Lenfosit ile yüzde lenfosit arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,686 p=0,000)
- Lenfosit ile NLO değeri arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,653 p=0,001)
- Lenfosit ile PLO değeri arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,673 p=0,000)
- Yüzde nötrofil ile lökosit sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,496 p=0,014)
- Yüzde nötrofil ile yüzde lenfosit arasında kuvvetli derecede negatif korelasyon (r=-0,964 p=0,000)
- Yüzde nötrofil ile NLO değeri arasında kuvvetli derecede pozitif korelasyon (r=0,982 p=0,000)
- Yüzde nötrofil ile PLO değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,692 p=0,000)

- NLO değeri ile lökosit sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,468 p=0,021)
- NLO değeri ile trombosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,559 p=0,005)
- NLO değeri ile PLO değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,722 p=0,000)

Remisyon dönem JIA hasta grubuna uygulanan korelasyon analizi bulguları;

Aktif dönem JIA hasta grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi bulguları Tablo 4-20'de sunulmuştur.

- S100A12 ile trombosit sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,348 p=0,024)
- S100A12 ile CRP arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,425 p=0,005)
- CRP ile lökosit sayısı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,326 p=0,035)
- Nötrofil ile lökosit sayısı arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,642 p=0,000)
- Nötrofil ile yüzde nötrofil arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,710 p=0,000)
- Nötrofil ile yüzde lenfosit arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,690 p=0,000)
- Nötrofil ile NLO değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon (r=0,713 p=0,000)
- Lenfosit sayısı ile lökosit arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (r=0,430 p=0,004)
- Lenfosit sayısı ile yüzde nötrofil arasında zayıf derecede negatif korelasyon (r=-0,482 p=0,001)
- Lenfosit sayısı ile NLO değeri arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,542 p=0,000)
- Lenfosit sayısı ile PLO değeri arasında orta derecede negatif korelasyon (r=-0,693 p=0,000)

Tablo 4-17: Atak dönem FMF grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları

Atak dönem FMF			S100A12 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)	CRP (mg/dL)	ES H (mm/saat)	Nötrofil (10^3/mm^3)	Lenfosit (10^3/mm^3)	Yüzde Nötrofil	Yüzde Lenfosit	NLO	MPV	RDW(%)	PLO	Hct(%)	Hb (g/dL)	WBC (10^3/mm^3)	PLT (10^3/mm^3)	AIDAI
	S100A12 (ng/mL)	r	1,000																
		p																	
	TLR4 (ng/mL)	r	,558*	1,000															
		p	0,016																
	CRP (mg/dL)	r	-0,430	-,624**	1,000														
		p	0,075	0,006															
	ES H (mm/saat	r	-0,114	-0,325	0,432	1,000													
		p	0,653	0,189	0,073														
	Nötrofil (10^3/mm^3)	r	0,407	0,380	-0,205	-0,374	1,000												
		p	0,094	0,120	0,416	0,126													
	Lenfosit (10^3/mm^3)	r	,515*	,524*	-,551*	-0,423	0,380	1,000											
		p	0,029	0,026	0,018	0,080	0,120												
	Yüzde Nötrofil	r	-0,311	-0,235	,475*	0,231	0,271	-,755**	1,000										
		p	0,209	0,348	0,047	0,356	0,276	0,000											
	Yüzde Lenfosit	r	0,350	0,354	-,521*	-0,208	-0,260	,747**	-,965**	1,000									
		p	0,155	0,150	0,027	0,408	0,297	0,000	0,000										
	NLO	r	-0,304	-0,257	,507*	0,215	0,309	-,715**	,988**	-,983**	1,000								
		p	0,219	0,303	0,032	0,391	0,212	0,001	0,000	0,000									
	MPV	r	0,006	0,097	0,152	-0,011	0,345	-0,146	0,390	-0,467	0,466	1,000							
		p	0,980	0,701	0,547	0,964	0,161	0,563	0,110	0,051	0,051								
	RDW	r	-0,201	0,091	0,201	-0,055	0,071	-0,001	0,114	-0,024	0,115	0,117	1,000						
		p	0,423	0,720	0,423	0,829	0,780	0,997	0,653	0,925	0,651	0,645							
	PLO	r	-0,203	-0,319	0,304	0,455	-0,349	-,789**	,599**	-,536*	,546*	-0,049	0,068	1,000					
		p	0,418	0,197	0,219	0,058	0,156	0,000	0,009	0,022	0,019	0,848	0,788						
	Hct (%)	r	0,358	0,052	-0,201	-,584*	0,217	0,174	-0,088	0,102	-0,109	-0,120	-0,388	-0,048	1,000				
		p	0,145	0,839	0,425	0,011	0,388	0,489	0,728	0,686	0,668	0,636	0,111	0,851					
	Hb (g/dL)	r	0,267	0,117	-0,361	-,540*	-0,034	0,292	-0,393	0,351	-0,404	-0,163	-,619**	-0,253	,825**	1,000			
		p	0,284	0,644	0,141	0,021	0,894	0,239	0,107	0,153	0,097	0,518	0,006	0,312	0,000				
	WBC (10^3/mm^3)	r	,556*	,517*	-0,405	-0,464	,830**	,780**	-0,249	0,244	-0,208	0,132	0,096	-,646**	0,199	0,092	1,000		
		p	0,017	0,028	0,096	0,052	0,000	0,000	0,319	0,329	0,408	0,601	0,705	0,004	0,427	0,715			
	PLT (10^3/mm^3)	r	,604**	0,428	-,564*	-0,219	0,278	0,463	-0,315	0,397	-0,335	-0,390	-0,021	0,082	0,371	0,224	0,408	1,000	
		p	0,008	0,076	0,015	0,382	0,264	0,053	0,202	0,103	0,174	0,109	0,935	0,748	0,130	0,372	0,093		
	AIDAI	r	0,163	-0,202	0,302	0,420	0,405	0,048	0,194	-0,240	0,233	-0,009	-0,052	-0,049	-0,286	-0,436	0,254	0,055	1,000
		p	0,517	0,422	0,223	0,082	0,095	0,849	0,441	0,337	0,353	0,971	0,837	0,848	0,250	0,070	0,310	0,829	

**p<0,01, *p<0,05

Tablo 4-18: Atak dışı dönem FMF grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları

Atak dışı dönem FMF			S100A12 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)	CRP (mg/dL)	ES H (mm/saat)	Nötrofil (10^3/mm^3)	Lenfosit (10^3/mm^3)	Yüzde Nötrofil	Yüzde Lenfosit	NLO	MPV	RDW(%)	PLO	Hct (%)	Hb (g/dL)	WBC (10^3/mm^3)	PLT (10^3/mm^3)	AIDAI
	S100A12 (ng/mL)	r	1,000																
		p																	
	TLR4 (ng/mL)	r	,372**	1,000															
		p	0,007																
	CRP (mg/dL)	r	0,136	0,092	1,000														
		p	0,348	0,527															
	ES H (mm/saat)	r	0,040	0,167	,513**	1,000													
		p	0,785	0,248	0,000														
	Nötrofil (10^3/mm^3)	r	,527**	,365**	0,135	-0,055	1,000												
		p	0,000	0,010	0,354	0,708													
	Lenfosit (10^3/mm^3)	r	0,141	,299*	0,038	-0,017	0,187	1,000											
		p	0,335	0,037	0,796	0,909	0,199												
	Yüzde Nötrofil	r	0,214	0,005	0,152	-0,061	,675**	-,455**	1,000										
		p	0,140	0,971	0,297	0,675	0,000	0,001											
	Yüzde Lenfosit	r	-0,259	-0,065	-0,157	0,049	-,649**	,511**	-,950**	1,000									
		p	0,073	0,655	0,280	0,740	0,000	0,000	0,000										
	NLO	r	,313*	0,092	0,183	-0,003	,666**	-,513**	,924**	-,942**	1,000								
		p	0,029	0,529	0,208	0,983	0,000	0,000	0,000	0,000									
	MPV	r	-0,069	-0,186	-,328*	-0,156	-0,044	-,512**	0,256	-,309*	0,228	1,000							
		p	0,638	0,201	0,021	0,284	0,762	0,000	0,075	0,031	0,115								
	RDW	r	-0,171	0,090	0,230	,363*	0,124	0,094	0,073	-0,072	0,083	-0,054	1,000						
		p	0,240	0,540	0,111	0,010	0,395	0,520	0,621	0,623	0,571	0,710							
	PLO	r	0,068	0,103	0,130	0,142	0,030	-,479**	,352*	-,376**	,392**	0,094	-0,185	1,000					
		p	0,642	0,483	0,375	0,331	0,836	0,000	0,013	0,008	0,005	0,520	0,204						
	Hct (%)	r	0,116	-,304*	-0,123	-,483**	-0,086	-0,073	-0,032	0,040	-0,100	0,054	-,544**	0,098	1,000				
		p	0,427	0,033	0,399	0,000	0,558	0,617	0,828	0,787	0,493	0,714	0,000	0,504					
	Hb (g/dL)	r	0,065	-0,206	-0,204	-,512**	-0,062	-0,095	-0,020	0,013	-0,076	0,088	-,565**	0,093	,889**	1,000			
		p	0,658	0,155	0,160	0,000	0,672	0,518	0,891	0,930	0,604	0,548	0,000	0,526	0,000				
	WBC (10^3/mm^3)	r	,500**	,520**	0,159	-0,006	,803**	,622**	0,185	-0,180	0,232	-,288*	0,139	-0,160	-0,133	-0,103	1,000		
		p	0,000	0,000	0,275	0,968	0,000	0,000	0,204	0,216	0,109	0,045	0,341	0,271	0,362	0,479			
	PLT (10^3/mm^3)	r	,292*	,484**	0,084	0,112	0,279	,586**	-0,181	0,193	-0,181	-,363*	-0,057	,340*	-0,023	-0,067	,555**	1,000	
		p	0,042	0,000	0,566	0,445	0,053	0,000	0,214	0,184	0,214	0,010	0,696	0,017	0,874	0,648	0,000		
	AIDAI	r	,612**	0,192	0,287	0,169	,325*	-0,091	0,219	-0,272	,292*	0,022	0,065	0,154	0,202	0,074	0,256	0,136	1,000
		p	0,000	0,182	0,043	0,241	0,023	0,535	0,131	0,058	0,042	0,883	0,659	0,291	0,163	0,613	0,076	0,351	

**p<0,01, *p<0,05

Tablo 4-19: Aktif dönem JIA grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları

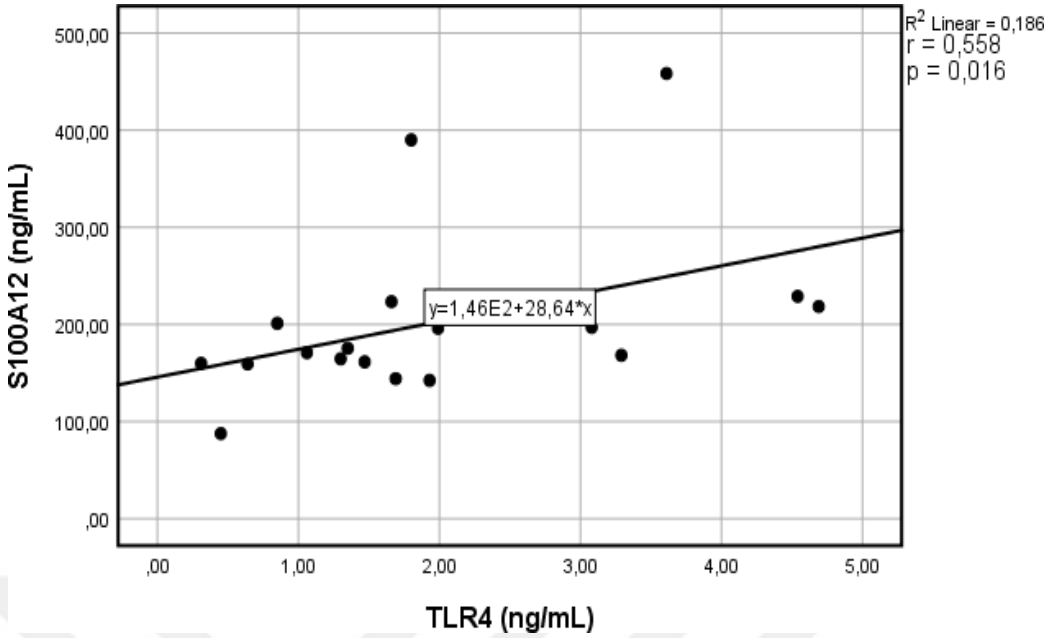
			S100A12 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)	CRP (mg/dL)	ES H (mm/saat)	Nötrofil (10^3/mm^3)	Lenfosit (10^3/mm^3)	Yüzde Nötrofil	Yüzde Lenfosit	NLO	MPV	RDW (%)	PLO	Hct (%)	Hb (g/dL)	WBC (10^3/mm^3)	PLT (10^3/mm^3)
Aktif dönem JIA	S100A12 (ng/mL)	r	1,000															
		p																
	TLR4 (ng/mL)	r	0,195	1,000														
		p	0,362															
	CRP (mg/dL)	r	-0,048	-0,024	1,000													
		p	0,824	0,912														
	ES H (mm/saat)	r	0,174	,700**	0,156	1,000												
		p	0,415	0,000	0,467													
	Nötrofil (10^3/mm^3)	r	0,364	0,301	0,045	0,291	1,000											
		p	0,080	0,153	0,835	0,167												
	Lenfosit (10^3/mm^3)	r	0,114	-0,035	-0,051	-0,196	0,128	1,000										
		p	0,597	0,870	0,813	0,359	0,552											
	Yüzde Nötrofil	r	0,317	0,304	-0,105	0,289	,559**	-,616**	1,000									
		p	0,132	0,148	0,624	0,170	0,005	0,001										
	Yüzde Lenfosit	r	-0,277	-0,259	-0,027	-0,288	-,502*	,686**	-,964**	1,000								
		p	0,191	0,222	0,902	0,172	0,012	0,000	0,000									
	NLO	r	0,313	0,273	-0,011	0,273	,536**	-,653**	,982**	-,995**	1,000							
		p	0,136	0,197	0,960	0,196	0,007	0,001	0,000	0,000								
	MPV	r	-0,138	-0,245	0,237	-0,304	-0,339	-0,063	-0,251	0,157	-0,194	1,000						
		p	0,521	0,249	0,265	0,149	0,106	0,771	0,236	0,463	0,363							
	RDW	r	0,050	-0,151	,444*	-0,069	0,034	0,293	-0,179	0,101	-0,118	,419*	1,000					
		p	0,816	0,480	0,030	0,748	0,873	0,164	0,403	0,637	0,582	0,041						
	PLO	r	0,240	,490*	-0,171	,529**	0,178	-,673**	,692**	-,740**	,722**	-0,152	-0,232	1,000				
		p	0,259	0,015	0,425	0,008	0,404	0,000	0,000	0,000	0,000	0,478	0,275					
	Hct (%)	r	-0,131	-0,206	-,447*	-0,360	-0,093	-0,029	-0,062	0,107	-0,098	0,194	-0,176	-0,047	1,000			
		p	0,540	0,334	0,028	0,084	0,666	0,893	0,773	0,620	0,650	0,364	0,410	0,827				
	Hb (g/dL)	r	-0,212	-0,245	-,449*	-0,341	-0,037	-0,108	0,033	0,028	-0,014	-0,016	-0,382	-0,045	,918**	1,000		
		p	0,320	0,249	0,028	0,103	0,866	0,614	0,878	0,898	0,948	0,939	0,065	0,835	0,000			
	WBC (10^3/mm^3)	r	,495*	0,233	-0,062	0,077	,742**	0,281	,496*	-,429*	,468*	-0,379	0,091	0,060	-0,157	-0,157	1,000	
		p	0,014	0,273	0,774	0,721	0,000	0,184	0,014	0,036	0,021	0,068	0,673	0,782	0,463	0,464		
	PLT (10^3/mm^3)	r	0,386	,600**	-,438*	0,403	0,213	0,136	0,217	-0,161	0,179	-0,403	-0,229	,559**	-0,004	-0,029	0,333	1,000
		p	0,062	0,002	0,032	0,051	0,318	0,525	0,309	0,451	0,403	0,051	0,283	0,005	0,986	0,892	0,112	

**p<0,01, *p<0,05

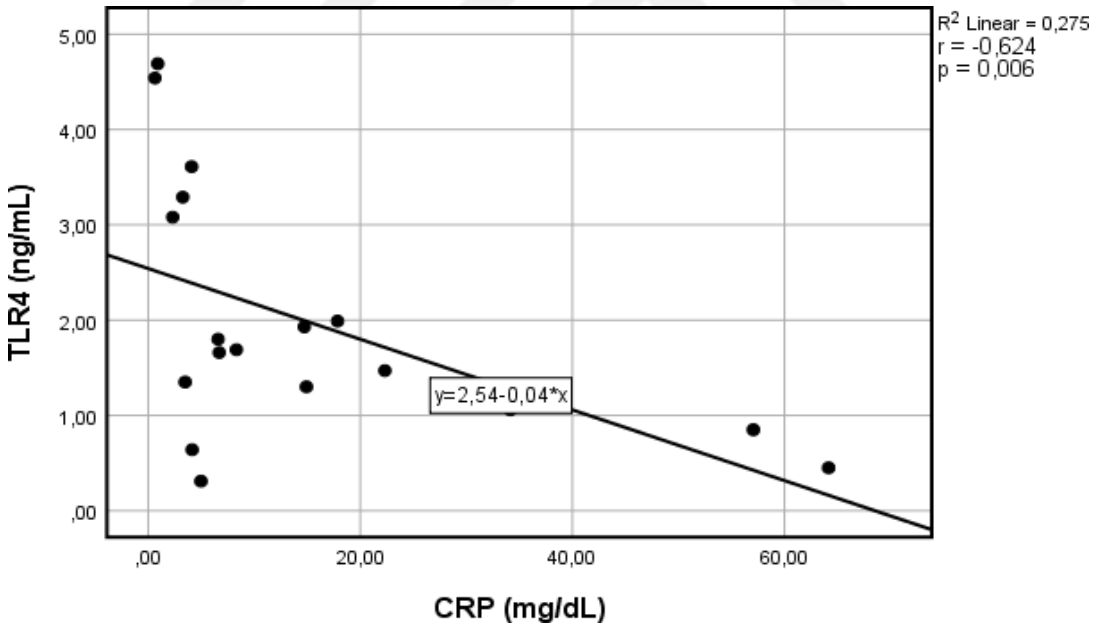
Tablo 4-20: Remisyon dönem JIA grubunda incelenen serum S100A12, TLR4 ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon bulguları

			S100A12 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)	CRP (mg/dL)	ES H (mm/saat)	Nötrofil (10^3/mm^3)	Lenfosit (10^3/mm^3)	Yüzde Nötrofil	Yüzde Lenfosit	NLO	MPV	RDW (%)	PLO	Hct (%)	Hb (g/dL)	WBC (10^3/mm^3)	PLT (10^3/mm^3)
Remisyon dönem JIA	S100A12 (ng/mL)	r	1,000															
		p																
	TLR4 (ng/mL)	r	0,066	1,000														
		p	0,679															
	CRP (mg/dL)	r	,348*	0,121	1,000													
		p	0,024	0,445														
	ES H (mm/saat)	r	-0,057	0,146	0,302	1,000												
		p	0,720	0,357	0,052													
	Nötrofil (10^3/mm^3)	r	0,212	-0,137	0,296	0,142	1,000											
		p	0,178	0,387	0,057	0,368												
	Lenfosit (10^3/mm^3)	r	0,046	-0,054	0,077	-0,295	-0,183	1,000										
		p	0,774	0,734	0,626	0,058	0,246											
	Yüzde Nötrofil	r	0,169	0,033	0,097	0,237	,710**	-,482**	1,000									
		p	0,285	0,834	0,543	0,131	0,000	0,001										
	Yüzde Lenfosit	r	-0,281	-0,083	-0,193	-0,295	-,690**	,544**	-,927**	1,000								
		p	0,071	0,601	0,222	0,058	0,000	0,000	0,000									
	NLO	r	0,246	0,031	0,152	0,284	,713**	-,542**	,957**	-,986**	1,000							
		p	0,116	0,846	0,338	0,068	0,000	0,000	0,000	0,000								
	MPV	r	0,047	-0,140	-0,067	-0,114	0,050	-0,139	-0,055	0,038	-0,025	1,000						
		p	0,767	0,377	0,673	0,471	0,752	0,379	0,731	0,809	0,877							
	RDW	r	0,301	0,000	0,289	-0,024	0,017	0,187	0,067	-0,099	0,072	-0,103	1,000					
		p	0,053	0,999	0,063	0,882	0,914	0,237	0,672	0,531	0,652	0,516						
	PLO	r	0,264	0,114	0,111	0,255	0,222	-,693**	,409**	-,462**	,432**	-0,271	0,121	1,000				
		p	0,091	0,473	0,486	0,103	0,158	0,000	0,007	0,002	0,004	0,083	0,445					
	Hct (%)	r	-0,129	-0,187	-0,008	-0,225	0,113	-0,160	0,126	-0,150	0,123	0,176	-0,088	0,035	1,000			
		p	0,414	0,236	0,959	0,151	0,476	0,312	0,428	0,343	0,440	0,264	0,581	0,825				
	Hb (g/dL)	r	-0,186	-0,005	-0,111	-0,279	0,164	-0,145	0,292	-0,255	0,243	0,107	-0,198	0,048	,836**	1,000		
		p	0,239	0,973	0,484	0,074	0,299	0,358	0,060	0,103	0,121	0,499	0,210	0,764	0,000			
	WBC (10^3/mm^3)	r	0,276	-0,042	,326*	-0,032	,642**	,430**	,446**	-,451**	,443**	-0,144	0,191	-0,196	0,070	0,203	1,000	
		p	0,077	0,791	0,035	0,841	0,000	0,004	0,003	0,003	0,003	0,364	0,227	0,214	0,661	0,197		
	PLT (10^3/mm^3)	r	,425**	0,150	0,233	-0,010	0,094	0,215	0,062	-0,048	0,017	-,490**	,327*	,506**	-0,151	-0,095	0,297	1,000
		p	0,005	0,342	0,138	0,952	0,556	0,171	0,696	0,763	0,914	0,001	0,035	0,001	0,339	0,548	0,056	

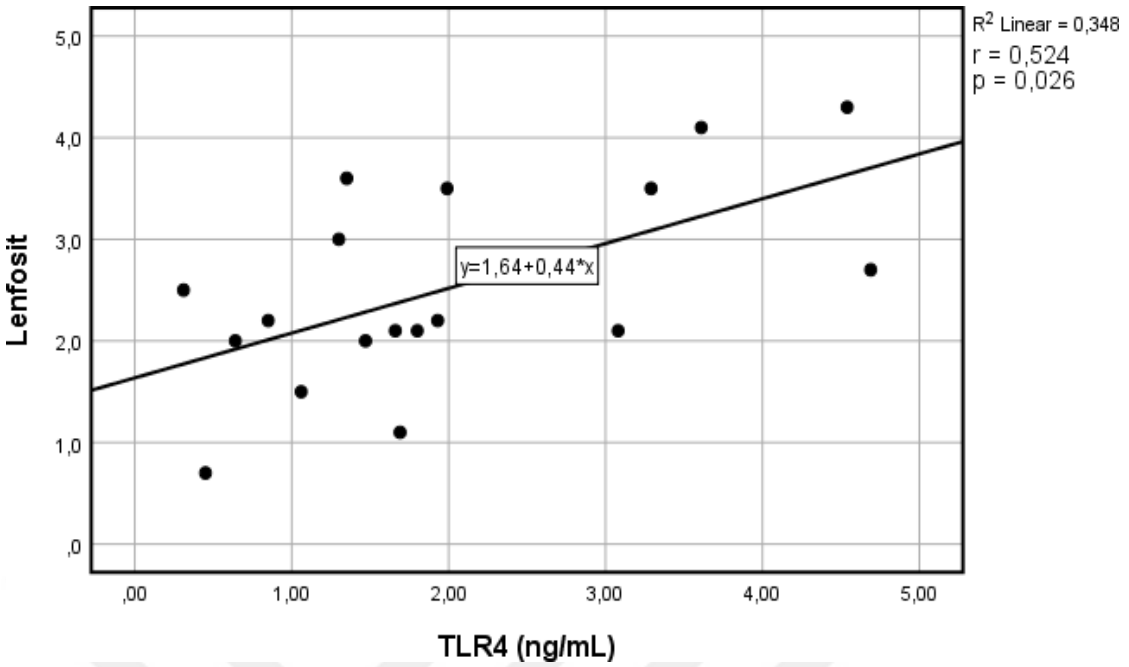
**p<0,01, *p<0,05



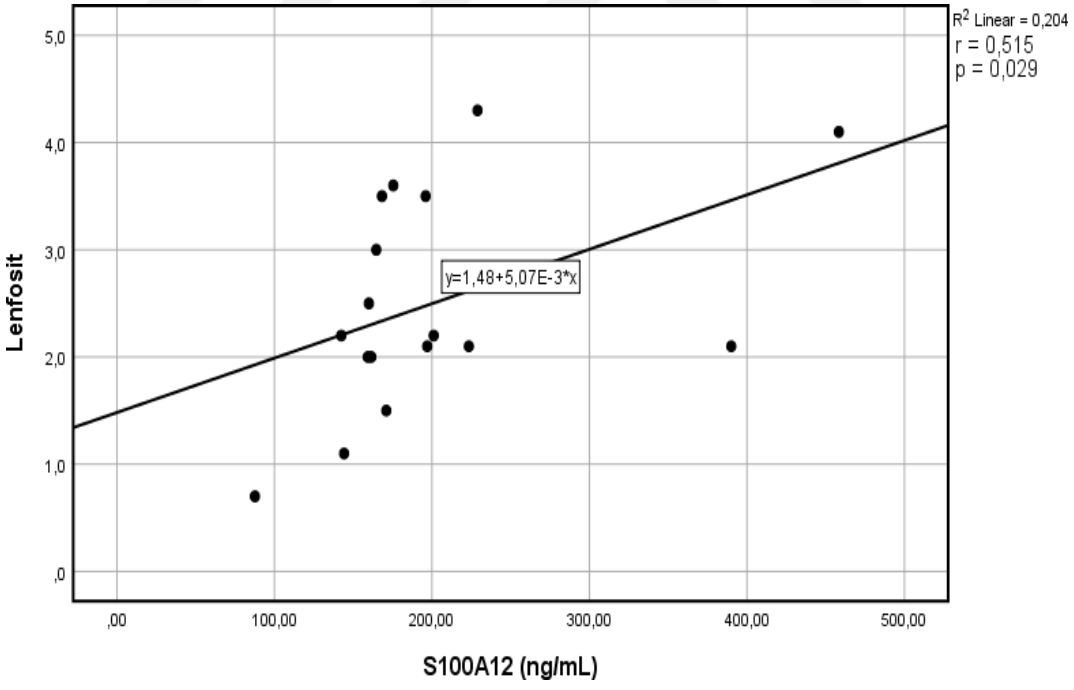
Şekil 4-18: Atak dönem FMF grubunda serum S100A12 ile TLR4 arasındaki korelasyon grafiği



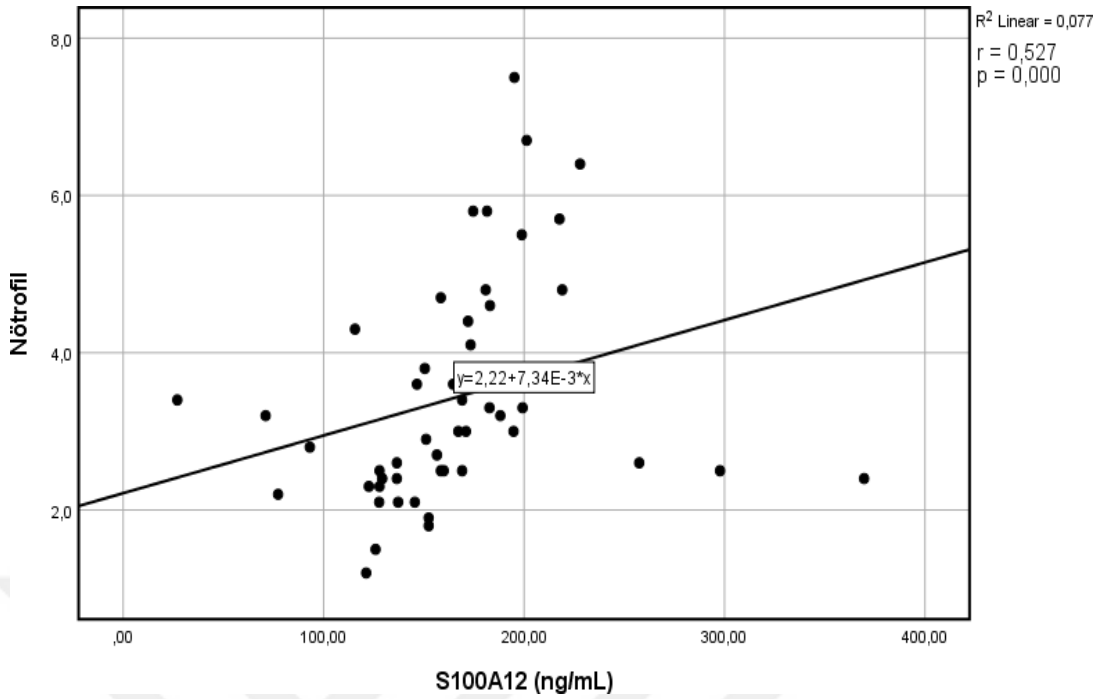
Şekil 4-19: Atak dönem FMF hasta grubunda serum TLR4 ile CRP arasındaki korelasyon grafiği



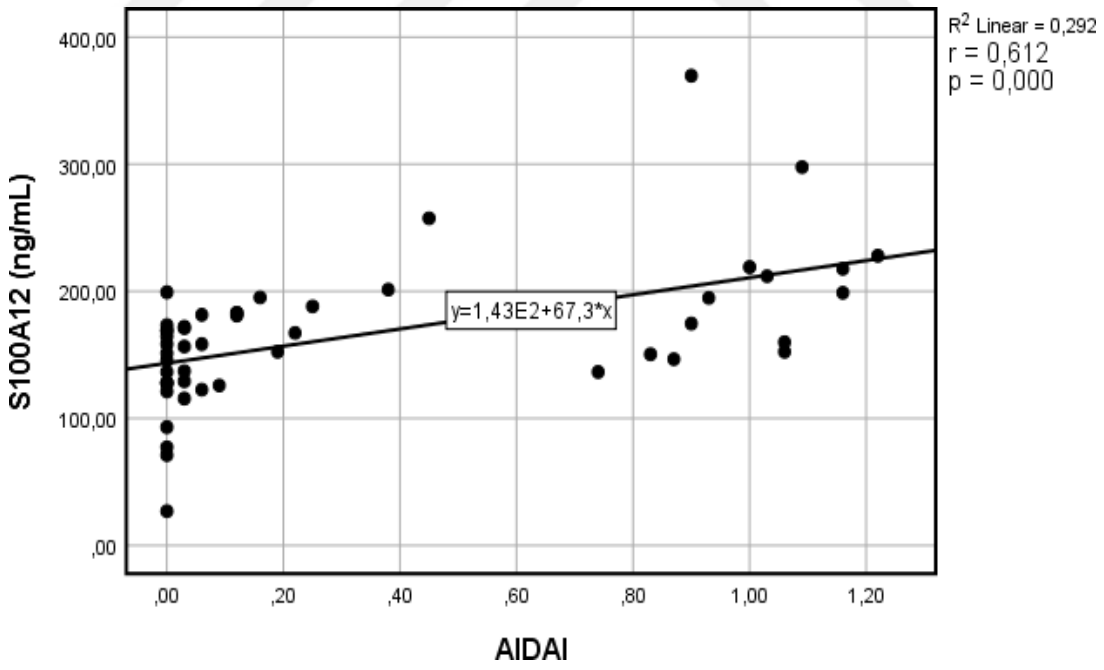
Şekil 4-20: Atak dönem FMF hasta grubunda serum TLR4 ile lenfosit arasındaki korelasyon grafiği



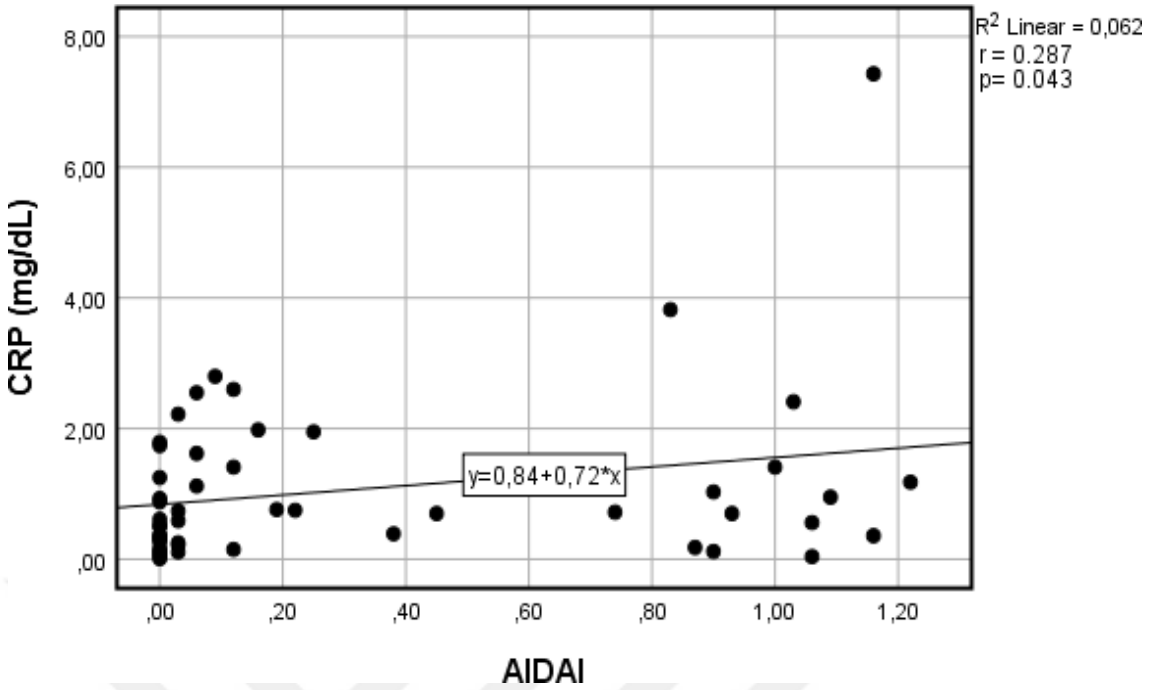
Şekil 4-21: Atak dönem FMF hasta grubunda serum S100A12 ile lenfosit arasındaki korelasyon grafiği



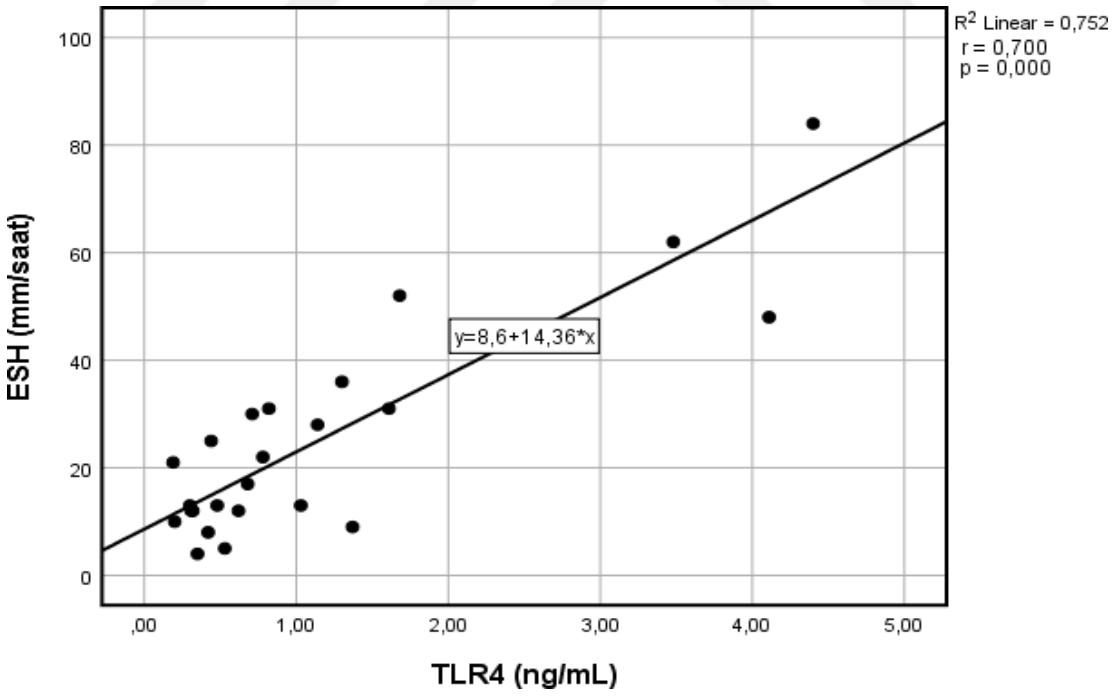
Şekil 4-22: Atak dışı dönem FMF hasta grubunda serum S100A12 ile nötrofil arasındaki korelasyon grafiği



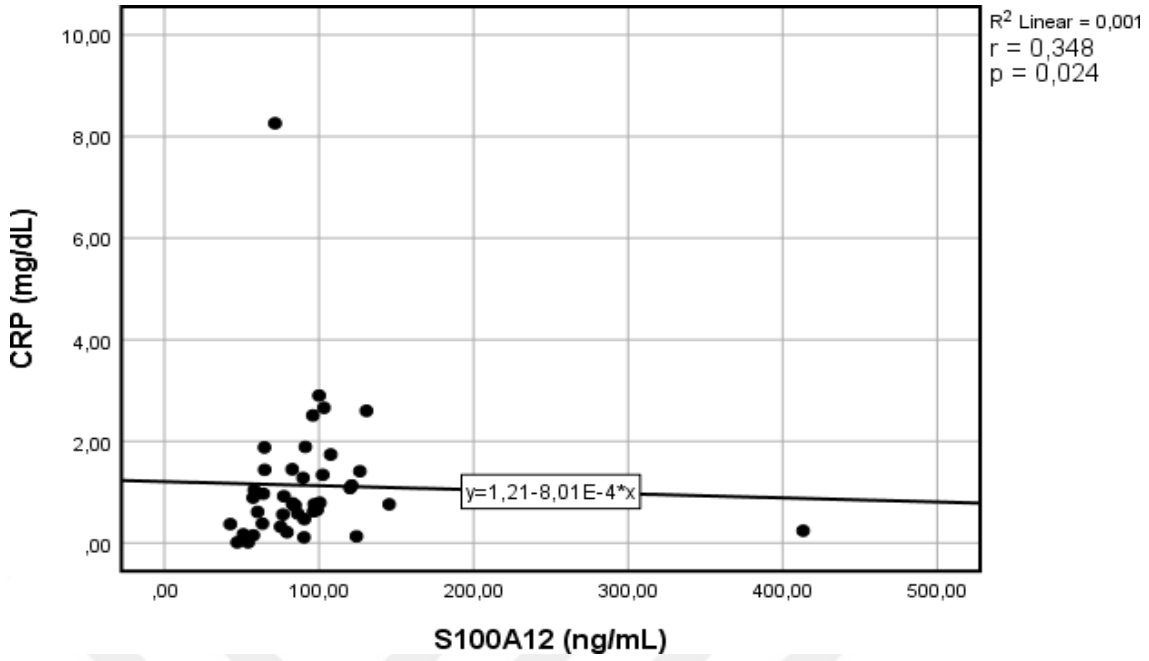
Şekil 4-23: Atak dışı dönem FMF hasta grubunda serum S100A12 ile AIDAI arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4-24: Atak dışı dönem FMF hasta grubunda serum CRP ile AIDAI arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4-25: Aktif dönem JIA hasta grubunda serum TLR4 ile ESH arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4-26: Remisyon dönem JIA hasta grubunda serum S100A12 ile CRP arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

FMF, pro-enflamatuvar yolakların devamlı aktivasyonuna yol açan, MEFV genindeki mutasyonların neden olduğu oto-enflamatuvar bir hastalıktır (1, 6). JIA, çocukluk çağının en yaygın kronik romatizmal hastalığıdır ve hepsi eklem enflamasyonunu gösteren, ancak farklı klinik fenotipleri, hastalık seyri, genetik temeli ve patofizyolojisi olan heterojen bir hastalık grubudur (73, 74). Hem FMF hem de JIA'nın ortak özelliği kronik artrit bulgusudur. Klinik açıdan tanı kriterleri her iki hastalık için de oldukça iyi tanımlanmış olsa da, hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesinde kullanılacak özgül biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

S100 proteinleri, sitokinlerin özelliklerini taşıyan ve var olan hasar ya da tehlikeye karşı hücresel sinyalizasyonda rol oynayan DAMP molekül ailesinin bir üyesidir. Pro-enflamatuvar DAMP grubuna dahil olan insan Ca^{2+} bağlayıcı protein S100A12'nin özellikle FMF ve JIA gibi oto-enflamatuvar hastalıklar vb. enflamatuvar durumlarda (enfeksiyonlar, vaskülitler) ekspresyonu artar (77, 131-133). Doğal immünitede temel bir role sahip olan TLR'ler enflamasyon yanıtını başlatmak ve yaymaktan sorumludur. TLR'ler hücresel hasarın bir sonucu olarak oluşan DAMP'lerin salınımını takiben doğal immün yanıtın oluşmasını sağlar. Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, TLR'lerin enflamatuvar hastalıklarda ve kanserde giderek artan bir rolü olduğunu göstermektedir (193, 194). TLR ailesinin önemli üyelerinden biri olan TLR4, doğal immün yanıt sürecinde anahtar rol oynar ve romatizmal hastalıkların gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu belirlenen LPS'yi ve nekrotik hücreleri bağlayarak NF-κB sinyal yolunu aktive eder (195, 196).

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda S100A12'nin RAGE reseptörüne bağlandığı rapor edilmesine rağmen, son zamanlarda bu proteinin RAGE yerine TLR4 yoluyla monosit ve nötrofillerde pro-enflamatuvar sitokin üretimini uyardığı gösterilmiştir. Enflamatuvar bozuklukları olan hastalarda yapılan çok sayıda çalışma, hastalık aktivitesi ile S100A12'nin serum konsantrasyonları arasında mükemmel bir korelasyon olduğunu göstermiştir ve bu nedenle, S100A12'nin enflamasyonun hassas bir biyobelirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu proteinler, aktive edildikten veya nekrotik hücreler tarafından salındıktan sonra enflamatuvar yanıtlara aracılık eder ve hasarlı dokuya immün sistem hücrelerini yönlendirir. S100A12, yalnızca aktive edilmiş granülositler tarafından eksprese edilir ve endotelyum, mononükleer fagositler ve lenfositler üzerindeki

reseptörlerine bağlanarak adezyon moleküllerinin indüksiyonuna ve pro-enflamatuvar sitokinlerin NF-κB aracılı up-regülasyonuna yol açar (134, 197, 198). TLR4 vb. reseptörler aracılığıyla doğal immün sistem hücreleri tarafından tanınan S100 proteinleri steril enflamasyona neden olduklarından dolayı oto-enflamatuvar hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılabilecekleri düşünülmüştür (151, 199). S100A12'nin TLR4 ile etkileşim yollarının açıklığa kavuşturulması, oto-enflamatuvar hastalıkların patolojisindeki rollerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Literatürde, alarminler veya DAMP'ler olarak adlandırılan yerel doku sinyalleri tarafından tetiklenen doğal immün sistem mekanizmalarının birçok pediatrik romatizmal hastalığın patogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (137, 199). Birçok araştırmacı tarafından, S100A12'nin atak dönem FMF hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, S100A12'nin sadece FMF'de etkilenen bölgelerde en bol bulunan hücre tipi olan aktive nötrofiller tarafından eksprese edilip salındığı bildirilmiştir (143, 199-201). Ayrıca FMF'nin tedavisi için en etkili ilaç olan kolşisinin nötrofil fonksiyonları üzerinden etkili olduğu bilinmektedir. Bunun yanısıra S100A12'nin fagositik hücrelerin yer aldığı diğer durumlarda enflamasyonun hassas bir biyobelirteci olduğu gösterilmiştir (199).

Bu projedeki amacımız; FMF'li ve JIA'lı çocuklarda hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak serum S100A12 protein ve beraberinde bir pro-enflamatuvar reseptör olan TLR4 düzeylerinin etkinliğini değerlendirmektir. Serum S100A12 ve TLR4 seviyeleri, FMF'li ve JIA'lı çocuklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan mevcut laboratuvar parametreleri olan ESH ve CRP ile mevcut hastalık aktivite ölçeklerine kıyasla daha hassas ve özgün biyobelirteçler olarak klinikte kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

Çalışmamızda FMF'li ve JIA'lı hasta çocukların S100A12 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0,000$). Ayrıca FMF hasta grubunun serum S100A12 düzeyi, JIA hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0, 000$). Wittkowski ve arkadaşları, sJIA'yı nedeni bilinmeyen ateşli hastalıklardan ayırt etmek için S100A12'nin biyobelirteç olarak kullanımını inceledikleri bir çalışmada, FMF'li 17 çocuktan oluşan bir grupta S100A12 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre ($p < 0,001$) 135 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (143). Yine aynı çalışmada, aktif sJIA hastalarında S100A12 serum

seviyelerini, sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 145 kat daha yüksek olarak bulmuşlardır. Ayrıca sJIA ve FMF hastaları arasında S100A12 serum seviyeleri açısından istatistiksel olarak fark olmadığını bildirmişlerdir (p= 1.0). Literatürde genel JIA kapsamında ve JIA ile FMF olgularının S100A12 düzeylerinin karşılaştırılması ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. FMF hasta grubu açısından, Wittkowski ve ark.'nın çalışmasını ele aldığımızda bizim çalışmamızla benzer olmakla birlikte, JIA olgularında sadece sJIA alt tipini değerlendirmeye almaları nedeniyle farklılık göstermektedir. Çalışmamızın bir diğer avantajı ise Wittkowski ve ark.'dan farklı olarak serum S100A12 düzeylerinin FMF'in hastalık aktivite dönemleri açısından da ele alınmasıdır (143). Orczyk ve Smolewska tarafından Polonya'da yapılan bir çalışmada, JIA'lı 80 çocukta serum S100A12 seviyeleri değerlendirilmiştir (202). JIA'lı olgularda serum S100A12 düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır ($p<0.001$). Kallinich ve arkadaşları tarafından, FMF'li 52 çocuk ve ergende prospektif bir kohort çalışması yürütülmüştür (201). FMF'li hasta gruplarında yer alan MEFV mutasyonu olan asemptomatik çocuklarda serum S100A12 konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığını göstermişlerdir. Literatürde yer alan bu çalışmalar elde ettiğimiz bulgular ile uyumludur.

FMF nötrofil aktivasyonu ile karakterize kronik oto-enflamatuvar bir hastalıktır. JIA'da bazı alt tiplerinden dolayı oto-enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir (197). Her iki hastalıkta da nötrofiller ile ilişkili alternatif salgı yollarının kontrolsüz aktivasyonunun rol oynadığı öne sürülmektedir (131-133, 203). Bu açıdan çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ışığında enflamatuvar yanıtlara aracılık eden ve immün hücreleri hasarlı dokuya yönlendiren DAMP ailesinin bir üyesi olan S100A12'nin FMF ve JIA'lı olguların her ikisinde de yüksek düzeylerde saptanması anlamlıdır. S100A12'nin FMF'deki enflamasyonu yansıttığına dair güçlü kanıtlar vardır. S100A12, enflamatuvar yanıtlara aracılık eden ve hasarlı dokuya immün sistem hücrelerini yönlendiren bir DAMP molekülüdür. Aktif dönem FMF olgularının serumlarında yüksek konsantrasyonlarda ölçülen S100A12'nin; endotel bütünlüğünün kaybı ile birlikte kemotaksis, adezyon molekülleri, kemokinler ve sitokinlerin düzeylerindeki artış ile seyreden pro-enflamatuvar etkileri indüklediği bilinmektedir. Aktive nötrofillerde eksprese olan ve bu hücrelerden salınan S100A12 lokal enflamasyon alanında hızlıca artmaktadır. S100A12'yi eksprese eden hücreler FMF olgularında etkilenen bölgeleri yaygın olarak istila eder ve MEFV genini eksprese eder. Efektif profilaktif kolşisin

tedavisi nötrofil fonksiyonlarını bozarak nötrofillerden salınan S100A12 düzeylerinde dramatik düşüşe yol açar. Nötrofillerin aktivitesini yansıtan S100A12 molekülleri muhtemelen FMF'deki patofizyolojik proseslerden sorumludur. Fagosit-spesifik bir belirteç olarak S100A12'nin FMF'de olduğu gibi JIA olgularında da bir enflamatuvar belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (201). Çalışmamızda JIA'lı çocuklarda elde ettğimiz yüksek S100A12 değerleri bunu desteklemektedir.

Bu çalışmada FMF'li ve JIA'lı olgularda serum S100A12 düzeylerinin yanısıra serum TLR4 düzeyleri de ölçülmüştür. Hem FMF hem de JIA hasta gruplarında, serum TLR4 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. (sırasıyla; p= 0.000 ve p = 0.022). FMF ve JIA hasta grupları birbiriyle karşılaştırıldığında; JIA hasta grubunda serum TLR4 düzeyi FMF hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p = 0.000). Al-Bassam ve arkadaşları (204) yapmış oldukları bir çalışmada JIA hasta grubunda serum TRL4 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (p> 0.05). Literatürde S100A12'nin aksine serum TLR4 düzeyleri ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte JIA'lı olgularda TLR4 gen polimorfizmleri üzerine yapılan birkaç çalışmada birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. JIA patogenezinde TLR4 reseptörünün rolü tam olarak açıklık kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda TLR4 ekspresyonun JIA'nın alt tiplerinde farklı patern sergilediği bildirilmiştir (205-207). Elde ettiğimiz sonuçlar ile birlikte literatürde yer alan benzer çalışmalar göz önüne alındığında TLR sinyal iletiminin, romatolojik hastalıkların gelişiminde rol oynadığı görülmektedir (208, 209). TLR4'lerin LPS başta olmak üzere çok sayıda patojen kaynaklı moleküler yapıları tanıyabilme yetenekleri vardır. Bu yapılar ile etkileşime girmeleri sonucu vücudun doğal immün yanıtı aktive olur. NF-κB aracılı sinyalizasyon sonucu TNF-α, IL-1β ve matriks metalloproteinazlar olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin açığa çıkmasıyla enflamasyon yanıt oluşur. Bu nedenle TLR4 gen ekspresyonu sırasında oluşabilecek polimorfizmlerin tek başına veya MIF (Makrofage Migration Inhibitory Factor) polimorfizmleri ile birlikte JIA ve FMF patogenezinde rol oynabileceğini düşünmekteyiz (207).

Bu çalışmada FMF ve JIA hastalıklarının ayırıcı tanısında S100A12 ve TLR4 parametrelerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin klinikte rutin analizde kullanılan CRP ve ESH parametrelerine göre çok daha üstün olduğu (S100A12; Duyarlılık = %77.9 Özgüllük = %92.4, TLR4; (Duyarlılık = %50 Özgüllük = %86.4) görüldü. Bunun yanısıra

S100A12 parametresinin ROC analizinde bulunan AUC değeri 0.916 olması nedeniyle diagnostik test olarak performansı yüksektir. Dolayısıyla FMF ve JIA'nın başlangıcında hastalığın tanısının konulmasında bu iki parametrenin klinik bulgulara ilaveten çok değerli olduğunu ve rutinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer taraftan hastalığın aktivitesini değerlendirmede serum S100A12 ve TLR4 düzeylerini klinikte rutin olarak kullanılan mevcut laboratuvar parametreleri olan CRP ve ESH ile birlikte analiz ettik. FMF ve JIA açısından hastalık aktivite dönemleri klinik bulgular ile birlikte rutinde kullanılan laboratuvar parametreleri olan CRP ve ESH düzeylerinin yüksekliğine göre belirlenir. Serum S100A12 düzeylerini değerlendirdiğimizde, atak ve atak dışı dönemde FMF hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 5-6 kat yüksek bulmakla birlikte hastalığın aktivitesi açısından atak ve atak dışı dönemi karşılaştırdığımızda anlamlı bir yükseklik saptanmadı (p=0.089). Serum TLR4 düzeylerinin ise S100A12'nin aksine atak dönemde atak dışı döneme göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0,044) görüldü. Diğer taraftan serum TLR4 düzeylerinde de atak ve atak dışı dönemde FMF hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 3-4 kat yükseklik saptandı. Dolayısıyla FMF olgularında atak ve atak dışı dönemi ayırt etmede serum S100A12'nin aksine serum TLR4 düzeylerinin yararlı olacağını düşünmekteyiz. FMF'li olgularda atak ve atak dışı dönemlerde S100A12 düzeylerinin değerlendirildiği benzer bir çalışma olan Türkmenoğlu ve ark. (210)'nın çalışmalarında ise atak ve atak dışı dönem FMF hasta grupları arasında S100A12 düzeyleri anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (p=0.027). Kallinich ve arkadaşları (201) tarafından yapılan bir çalışmada yer alan stabil olmayan FMF hasta grubu (kolşisin tedavisine rağmen semptomları devam eden) ile stabil FMF hasta grubunda (kolşisin tedavisi ile semptomları düzelen) S100A12 konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Sürekli kolşisin tedavisi gören ve kontrol altında olan olgularda S100A12 konsantrasyonları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Başka bir çalışmada (211), 29 yetişkin FMF hastasında S100A12 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olmasına rağmen, atak ve atak dışı dönem FMF hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamızda FMF olgularında hastalık aktivite ölçeği olarak kullanılan ve her bir hasta için ayrı hesaplanan AIDAI değerleri atak ve atak dışı dönemde karşılaştırıldığında atak dönemde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p< 0.05$). Bu çalışmanın önemli bir

sonucu ise AIDAI değerleri ile serum S100A12 arasında atak dışı dönemde belirgin bir korelasyon olduğunun gösterilmesidir ($r = 0.612$ $p< 0.000$). Dolayısıyla tek başına serum S100A12 düzeylerinin FMF'de atak ve atak dışı dönemde değerlendirilmesi anlamlı değildir, fakat klinik bulgulardan yola çıkarak hesaplanan AIDAI değerleri ile birlikte özellikle atak dışı dönemde serum S100A12 düzeyleri koreledir. Diğer taraftan FMF'de hastalığın aktivitesini değerlendirmede kullanılan ESH parametresinin atak ve atak dışı dönemdeki AIDAI değerleri ile herhangi bir korelasyonu bulunmazken; FMF'te atak dışı dönemde CRP ile AIDAI arasında orta derecede ($r=0.287$ $p=0.043$) pozitif bir korelasyon saptandı. Ancak hastalık aktivite dönemlerindeki ROC analizi bulguları değerlendirildiğinde; S100A12 ve TLR4'ün bu iki hastalığın FMF ve JIA'da hastalık aktivite tespitinde etkili olmadığı görüldü.

Bu çalışmada yer alan diğer bir hasta grubu olan JIA'lı olgularda da hastalığın aktivitesini değerlendirmede hem serum S100A12 hem de TLR4 düzeylerini inceledik. Aktif ve remisyon dönemlerini karşılaştırdığımızda JIA'lı olgularda tüm hastalık alt tipleri dahil anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,135$). Bununla birikte serum S100A12 düzeyleri aktif ve remisyon dönemlerinde sağlıklı kontol grubuna göre yaklaşık üç kat daha yüksek saptandı. Dolayısıyla JIA'da tanı koydurucu etkisinin aksine serum S100A12 düzeylerinin hastalığın aktivitesini değerlendirmede etkin bir parametre olmadığını düşünmekteyiz. Elde edilen bu verilerle uyumlu olarak Orczyk ve Smolewska tarafından yapılan bir çalışmada, hastalık aktivitesi açısından serum S100A12 düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte en yüksek serum S100A12 düzeylerine aktif dönem JIA hastalarında rastlanılmıştır (202). Nitekim, Aljaberi ve arkadaşlarının (155) hasta gruplarını sJIA, non-sistemik JIA (nsJIA), diğer tanımlanmış oto-enflamatuvar sendromlar (AID) ve sistemik tekrarlayan ateş sendromları (SURFS) olarak kategorize ettikleri çalışmalarında serum S100A12 düzeylerinin, nsJIA'daki hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda yer alan bir diğer parametre olan serum TLR4 düzeylerinde de JIA'nın aktif ve remisyon dönemleri arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Bu çalışmada hem FMF'li çocukların serum S100A12 düzeyleri ile nötrofil sayıları ve TLR4 arasındaki pozitif korelasyon hem de JIA'lı olguların serum S100A12 düzeyleri ve nötrofil sayıları arasındaki pozitif korelasyonun varlığı nötrofil aktivasyonu ile S100A12 düzeylerinin artışı ve TLR4 reseptörü ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan

enflamasyonun FMF ve JIA patogenezine katkısını desteklemektedir. Literatürde yer alan birçok çalışmada çeşitli oto-enflamatuvar hastalıklarda görülen S100A12'nin serum konsantrasyonlarındaki artışın nötrofil aktivasyonu ile paralellik gösterdiği belirtilmiştir (201, 212-214). Ayrıca JIA'lı olgularda S100A12 düzeylerinin CRP ile ve TLR4 düzeylerinin de ESH gibi enflamasyon belirteçleri ile orta düzeyde bir korelasyon gösterdiği sonucuna ulaştık. Bu bakımdan değerlendirildiğinde, rutinde kullanılan enflamasyon belirteçlerine ilaveten S100A12 ve TLR4 parametrelerinin de JIA tanısında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yer alan her iki hastalık grubunda S100A12 ve TLR4 parametreleri dışında hemogram parametrelerini de değerlendirdik. FMF ve JIA olgularının rutin laboratuvar analizlerinde yer alan hemogram parametrelerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda Hb, Hct, lökosit, lenfosit, trombosit ve MPV değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü ($p>0.05$). Aksine, nötrofil ve MCV değerleri FMF hasta grubunda JIA hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. FMF olgularında, kontrol grubuyla kıyaslandığında sadece MCV değerlerinde anlamlı bir azalma saptandı. Lenfosit yüzdesi FMF hasta grubunda JIA hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken; RDW düzeylerinde de yine FMF olgularında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.05$). Huda ve arkadaşlarının (215) FMF'li olgularda yapmış oldukları bir çalışmada, RDW düzeyleri FMF'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda RDW değerlerinin, FMF'li çocuklarda sub-klinik enflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Hemogram alt parametrelerinden özellikle RDW enflamasyon şiddetiyle orantılı olarak yükselebildiğinden FMF ve JIA olgularının takibinde bu parametrenin özellikle fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Enflamasyon sırasında artan RDW değerlerinin, kronik enflamasyonun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (216, 217).

RDW'de olduğu gibi NLO, PLO, MPV parametreleri de sistemik enflamasyon belirteçleri olarak kabul edilebilir. Her ne kadar PLO, MPV ve RDW değerlerinin FMF'de sub-klinik enflamasyon ile ilişkili değişiklikleri yansıttığı tespit edilmekle birlikte bu belirteçler arasından NLO'nun sub-klinik enflamasyonla en güçlü korelasyonu gösterdiği saptanmıştır (218-220). Çalışmamızda yer alan FMF'li olgularda atak dönemde atak dışı döneme göre NLO değerlerinde anlamlı düzeyde yükseklik

saptanmıştır. JIA'lı olguların aktif ve remisyon dönem gruplandırmasında, homojen olmayan hasta dağılımı nedeniyle medyan değerleri bakımından aktif dönemde NLO değerleri daha düşük gözükmesine rağmen %75'lik çeyrek dilimde literatürle uyumlu olarak NLO'nun nötrofil lehine kaydığı görülmektedir. Nitekim aktif dönem JIA hastalarında NLO değerleri ile nötrofil sayıları arasında pozitif bir korelasyon görülürken; lenfosit sayıları arasında ise negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Benzer şekilde remisyon dönem JIA grubunda da NLO değeri lenfosit lehine kaymıştır. Bu durum nötrofil sayılarının enflamasyonun bir göstergesi olarak hastalığın aktif dönemindeki artışını desteklemektedir.

MPV değerleri açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte en yüksek MPV değerleri FMF hasta grubunda tespit edilmiştir. Literatürde MPV'nin trombosit reaktivitesi ile trombopoezin anlamlı bir indikatörü olduğu gösterilmiştir (220). Bizim çalışmamızda da MPV değerlerinin atak dönem ve atak dışı dönem FMF hasta gruplarında anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı şekilde JIA olgularında da kontrol grubuna göre aktif ve remisyon gruplarındaki MPV değerleri daha yüksektir. Diğer taraftan hem FMF hem de JIA olgularında hasta grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. FMF olgularında MPV değerleri ile ilgili literatürde farklı sonuçlar rapor edilmiştir (10, 220-223). Arıca ve ark. (221) FMF'li çocuklarda atak ve atak dışı dönemlerde MPV ve trombosit değerlerini incelemişlerdir. Hem atak hem de atak dışı dönem FMF hasta gruplarında MPV değerlerinin sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda FMF olgularında atak sırasında atak dışına ve kontrole göre trombosit sayıları daha düşük bulunmuştur. JIA olgularında da aktif, remisyon ve kontrol arasında benzer bir sonuç elde edilmiştir. Diğer taraftan FMF'de atak dönemde atak dışı döneme göre; JIA'da da aktif dönemde remisyon döneme göre daha yüksek trombosit sayıları bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre MPV ve trombosit sayıları arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır. Trombosit sayısı ile boyutu arasında ters bir ilişki olduğu bilinmektedir (220, 224). Literatürde MPV'nin enflamasyon ile ilişkisi rapor edilmiştir (220, 225). Aktif romatoid prosesi ile trombosit aktivasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren birbirinden farklı sonuçlar bulunmaktadır (226). Gasparyan ve ark.'nın yapmış olduğu geniş bir prospektif çalışmada RA'lı olgularda kontrollere göre yüksek MPV değerleri rapor edilmiştir (227). Diğer bir çalışmada ise anti-TNFα tedavisi gören RA olgularında MPV'nin tedavinin etkinliğinin izlenmesinde

kullanılabilecek bir parametre olduğu ve nitekim anti-TNFα tedavisinin bu olgularda MPV değerlerini anlamlı düzeyde yükselttiği gösterilmiştir (228). MPV değerlerinin ülseratif kolit gibi bazı enflamatuvar barsak hastalıklarında düşük olarak rapor edilmesi nedeniyle bu belirtecin hastalığın aktivitesini tayin etmede kullanılabileceği öne sürülmektedir (229). Bu durum, enflamasyon varlığında pro-enflamatuvar trombositlerden biyoaktif moleküllerin salınımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. FMF olgularında artan bazı sitokinlerin trombosit sayısı ve hacmini etkileyebileceği öne sürülmektedir. Önemli bir pro-enflamatuvar sitokin olan IL-6'nın trombositozu indükleyebileceği ve ayrıca trombosit sayısını da etkileyebileceği düşünülmektedir (230, 231). Gasparyan ve ark. yapmış oldukları çalışmada, FMF'li olgularda enflamasyonlu seröz alanlarda büyük trombositlerin kümelendiğini ve hızlıca tükendiğini öne sürmüşlerdir (232). Enflamasyonun güçlü bir trombosit aktivatörü olduğu bilinmektedir (233). IL-6, IL-1, TNF-α gibi sitokinler JIA'nın patogenezinde önemli roller oynayabilir (234, 235). Bu sitokinler enflamasyonu teşvik eder ve yüksek trombosit sayılarına katkıda bulunur (233).

Aktif enflamasyonda ve akut ateş atakları sırasında artmış CRP ve ESH değerleri genellikle FMF ve JIA gibi enflamatuvar durumlarda hastalık aktivite durumunu tanımlamak amacıyla yaygın kullanılan biyobelirteçlerdir. Çalışmamızda ESH ve CRP düzeyleri, hem atak dönem FMF'de atak dışı döneme göre hem de aktif dönem JIA'da remisyon döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p< 0,05$). Bununla birlikte, literatürde yer alan enflamatuvar hastalıklarla ilgili yapılmış olan çalışmalarda ESH ve CRP düzeylerinin her zaman klinik hastalık aktivitesini yansıtmadığı ileri sürülmüştür (236, 237). Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti vb. dış faktörler ve komorbid enfeksiyonun varlığı da ESH sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bir enflamatuvar belirteç olan CRP'de de benzer sınırlamalar söz konusudur (238, 239).

Çalışmamız kesitsel yapısı bakımından; hem FMF'li hem de JIA'lı hastaların hastalık aktivite dönemlerine göre sınıflandırılmasında örneklem sayılarının gruplar arasında eşit dağılmaması, JIA'nın alt tip gruplandırmasında oJIA dışında diğer alt tipe ait olan olgu sayılarının oldukça az sayıda olması ve homojen dağılım göstermemesi, aynı zamanda proje bütçesinin sınırlı olması nedeniyle kısıtlı sayıda olguların araştırmaya dahil edilmiş olması bu çalışmanın dezavantajlarını oluşturmaktadır. Diğer taraftan çalışmamızda hem JIA hem de FMF olgularının yer alması, bu iki enflamatuvar hastalıkta

hem serum S100A12 hem de TLR4 düzeylerinin incelenmiş olması ve literatürde bu konuda benzer bir araştırmanın bulunmaması çalışmamızı özgün kılmaktadır. Ayrıca serum S100A12 ve TLR4 parametrelerinin FMF ve JIA hastalıklarının tanısal açıdan birbirlerinden ayırt edilmesinde CRP ve ESH'dan daha üstün olabileceğini göstermesi bakımından dikkate alındığında araştırmamızın özgün bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Adwan MH. A brief history of familial Mediterranean fever. Saudi Med J. 2015;36:1126–7

2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis (benign paroxysmal peritonitis). Ann Intern Med. 1945;23:1–21.

3. Reimann HA. Perplexities of a periodic entity. JAMA. 1964;190:241.

4. Cattan D. Familial Mediterranean fever: is low mortality from tuberculosis a specific advantage for MEFV mutations carriers? Mortality from tuberculosis among Muslims, Jewish, French, Italian and Maltese patients in Tunis (Tunisia) in the first half of the 20th century. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4 Suppl 30):S53-S54.

5. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. AMA Arch Intern Med. 1958;102:50–71

6. 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.

7. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—a review. Genet Med. 2011;13:487–98.

8. Shohat M. Familial Mediterranean Fever. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; August 8, 2000.

9. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. Arthritis Rheum. 2009;61:1447–53.

10. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1–11.

11. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. Georgian Med News. 2008;(156):105–11

12. Buades J, Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever in the "Chuetas" of Mallorca—origin in inquisition? Isr J Med Sci. 1995;31(8):497–9

13. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. Arthritis Res Ther. 2016;18:175.

14. Hashkes PJ, Toker O. Autoinflammatory syndromes. Pediatr Clin North Am. 2012;59:447–70.

15. 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;90:797–807.

16. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. Blood. 2008;112(5):1794–803

17. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. Hum Mutat. 2008;29(6):803–8.

18. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al. Genotypephenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2000;27(7):1703–7.

19. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study. Ann Hum Genet. 2008;72:752–61.

20. Di Ciaula A, Stella A, Bonfrate L, Wang DQH, Portincasa P. Gut Microbiota between Environment and Genetic Background in Familial Mediterranean Fever (FMF). Genes. 2020; 11(9):1041.

21. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P (2014) Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. J Genet Syndr Gene Ther 5: 248.

22. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). Am J Med Sci. 1981;281(1):15–8.

23. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;292(1):R86-R98.

24. Chae JJ, Wood G, Masters SL, 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):9982-9987.

25. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. Front Immunol. 2019;10:1745.

26. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. Eur J Rheumatol. 2014;1(1):21-33.

27. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF):a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. Am J Med Genet. 1999;87(1):30-35.

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

29. Manna R, Rigante D. Familial Mediterranean Fever: Assessing the Overall Clinical Impact and Formulating Treatment Plans. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019027.

30. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):224.

31. Padeh S, Livneh A, Pras E, et al. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. J Pediatr. 2010;156(6):985-989.

32. Kasamaki K, Kusano C, Ikehara H, et al. Familial Mediterranean Fever with Small Bowel Stenosis. Intern Med. 2019;58(14):2025-2028.

33. Brik R, Litmanovich D, Berkowitz D, et al. Incidence of familial Mediterranean fever (FMF) mutations among children of Mediterranean extraction with functional abdominal pain. J Pediatr. 2012;160(3):533.

34. Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. QJM. 1997;90:37–43.

35. Moradian MM, Sarkisian T, Amaryan G, et al. Patient management and the association of less common familial Mediterranean fever symptoms with other disorders. Genet Med. 2014;16(3):258-263.

36. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. Clin Rheumatol. 2009;28:41–6.

37. Zemer D, Cabili S, Revach M, Shahin N. Constrictive pericarditis in familial Mediterranean fever. Isr J Med Sci. 1977;13:55–8.

38. Tutar HE, et al. The changing aetiological spectrum of pericarditis in children. Ann Trop Paediatr. 2002;22:251–6.

39. Salah S, Hegazy R, Ammar R, Sheba H, Abdelrahman L. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. Pediatr Rheumatol Online J. 2014;12:5.

40. Lidar M, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:912–5.

41. Turkcapar N, et al. The contribution of genotypes at the MICA gene triplet repeat polymorphisms and MEFV mutations to amyloidosis and course of the disease in the patients with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2007;27:545–51.

42. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. Q J Med. 1990;75(278):607-616.

43. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. Pediatr Surg Int. 2000;16:72–4.

44. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. Br J Surg. 1994;81:894–6.

45. Ertekin V, Selimoglu MA, Alp H, Yilmaz N. Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. Rheumatol Int. 2005;25:398–400.

46. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. Arthritis Rheum. 2001;44:1416–9.

47. Zemer D, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1986;314:1001–5.

48. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. Ann Rheum Dis. 2014;73(4):662-667.

49. Akman-Demir G, et al. Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? J Neurol. 2006;253:928–34.

50. Kalyoncu U, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. Medicine (Baltimore). 2010;89:75–84.

51. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. Pediatr Neurol. 1993;9:301–2.

52. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2013;31:127–32.

53. Ozdogan H, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 1997;24:323–7.

54. Ozcakar ZB, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. J Rheumatol. 2008;35:2427–9.

55. Ozen S, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? Semin Arthritis Rheum. 2001;30:281–7.

56. J. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, 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):268-297.

57. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2002;61(1):79-81.

58. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4):509-514.

59. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease

severity in patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2003;48(4):1149-1155.

60. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M, Shinawi M, Livneh A. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. J Rheumatol. 2003;30(2):308-312.

61. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumatology (Oxford). 2000;39(1):67-72.

62. BLUM A, SOHAR E. The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures. Lancet. 1962;1(7232):721-724.

63. Peleg H, Ben-Chetrit E. The kidney in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2013;40(12):1948-1950.

64. Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A, et al. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). Hum Mutat. 1998;11(6):456-460.

65. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879-1885.

66. Tanatar A, Sönmez HE, Karadağ ŞG, et al. Performance of Tel-Hashomer, Livneh, pediatric and new Eurofever/PRINTO classification criteria for familial Mediterranean fever in a referral center. Rheumatol Int. 2020;40(1):21-27.

67. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879–85.

68. Yalcınkaya F, Ozen S, Ozcakar B, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology. 2009;48:395–8.

69. Accetturo M, D'Uggento AM, Portincasa P, Stella A. Improvement of MEFV gene variants classification to aid treatment decision making in familial Mediterranean fever. Rheumatology (Oxford). 2020;59(4):754-761.

70. Bagheri M, Rad IA. Analysis of the Most Common Three MEFV Mutations in 630 Patients with Familial Mediterranean Fever in Iranian Azeri Turkish Population. Maedica (Bucur). 2017;12(3):169-173.

71. Barron K, Athreya B, Kastner D. (2011). Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. Textbook of Pediatric Rheumatology: 642—660.

72. Kallinich T., Aktay N., Ozen S. (2015) Special Aspects of Familial Mediterranean Fever in Childhood. In: Gattorno M. (eds) Familial Mediterranean Fever. Rare Diseases of the Immune System, vol 3. Springer, Cham.

73. Cazeneuve C, Hovannesyan Z, Geneviève D, et al. Familial Mediterranean fever among patients from Karabakh and the diagnostic value of MEFV gene analysis in all classically affected populations. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2324-2331.

74. Ravelli, A. Handbook of juvenile idiopathic arthritis. Springer International Publishing. 2016; ISBN 978-3-319-08102-1.

75. Kaiser H. Mayer S. Diamantberger (1864-1944). Erstbeschreiber der juvenilen chronischen Arthritis [Mayer S. Diamantberger (1864-1944). The first person to describe juvenile chronic arthritis]. Z Rheumatol. 2009;68(3):264-270.

76. Petty, Ross & Laxer, Ronald & Wedderburn, Lucy. Textbook of pediatric rheumatology 7th Edition. Chapter 15-Juvenile Idiopathic Arthritis. 2016; ISBN 9780323398213.

77. Malattia C., Martini A. Overview of Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Sawhney S., Aggarwal A. (eds) Pediatric Rheumatology. Springer, Singapore. 2017; ISBN 978-981-10-1750-6.

78. Laxer RM, Sherry DD, Hashkes PJ. In: Pediatric Rheumatology in Clinical Practice. Edited by Laxer RM, Sherry DD, Hashkes PJ. Springer-Verlag London, 2016; ISBN 978-3-319-13099-6.

79. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31:390–2.

80. Rosenberg AM, Oen KG. Polyarthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, eds. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011;249-261.

81. Ostrov BE. What is the significance of dry synovitis? Pediatr Rheumatol Online J. 2004;2:114-118.

82. Cimaz R, Moretti D, Pagnini I, Marino A, Cantarini L, Simonini G. What do cytokine profiles tell us about subsets of juvenile idiopathic arthritis?. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(2):150-154.

83. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. J Rheumatol. 2008;35(3):515-519.

84. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31:390–2.

85. Lawrence JM, Moore TL, Osborn TG, Nesher G, Madson KL, Kinsella MB. Autoantibody studies in juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1993;22:265–74.

86. Gorman JD, Criswell LA. The shared epitope and severity of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2002;28:59–78.

87. van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, ten Cate R, Zwinderman AH, de Jong B, et al. Anti- cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2003;30:825–8.

88. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, Lazar AA, Barón AE, Walker CW, et al. Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis. Ann Rheum Dis. 2008;67:801–7.

89. Ansell BM. Juvenile chronic arthritis with persistently positive tests for rheumatoid factor (sero- positive juvenile rheumatoid arthritis). Ann Pediatr (Paris). 1983;30:545–50.

90. Lovell D, Lindsley C, Langston C. Lymphoid interstitial pneumonia in juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr. 1984;105:947–50

91. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005;52:3554–62.

92. Oen K, Reed M, Malleson PN, Cabral DA, Petty RE, Rosenberg AM, et al. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2003;30:832–40.

93. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 2012;142(2):176-193.

94. Peter A. Nigrovic, Robert P. Sundel, Chapter 20 - Juvenile Psoriatic Arthritis, Editor(s): Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, Carol B. Lindsley, Lucy R. Wedderburn, Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition), W.B. Saunders,2016,Pages 256-267.e5, ISBN 9780323241458

95. Windschall D, Muller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. Clin Rheumatol. 2015;34:61–9.

96. Shirley M.L. Tse, Ross E. Petty, Chapter 19 - Enthesitis Related Arthritis, Editor(s): Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, Carol B. Lindsley, Lucy R. Wedderburn, Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition), W.B. Saunders, 2016, Pages 238-255.e6, ISBN 9780323241458

97. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA; CARRA Registry Investigators. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. J Rheumatol. 2012;39(12):2341-2351.

98. Fabrizio De Benedetti, Rayfel Schneider.Chapter 16 - Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Editor(s): Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, Carol B. Lindsley, Lucy R. Wedderburn, Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition), W.B. Saunders, 2016, Pages 205-216.e6, ISBN 9780323241458,

99. Ishikawa S, Mima T, Aoki C, et al. Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis. Ann Rheum Dis. 2009;68(2):264-272.

100. BYWATERS EG, ISDALE IC. The rash of rheumatoid arthritis and Still's disease. Q J Med. 1956;25(99):377-387.

101. Frosch M, Metze D, Foell D, et al. Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Exp Dermatol. 2005;14(4):259-265.

102. Moore BWA. Soluble protein characteristic of the nervous system. Biochem Biophys Res Commun. 1965;19:739–44.

103. Isobe T, Nakajima T, Okuyama T. Reinvestigation of extremely acidic proteins in bovine brain. Biochim Biophys Acta. 1977;494:222–32.

104. Isobe, T.; Okuyama, T. The Amino-Acid Sequence of the α subunit in bovine brain S-100a protein. Eur. J. Biochem. 1981; 116, 79–86.

105. Engelkamp D, Schafer BW, Mattei MG, Erne P, Heizmann CW. Six S100 genes are clustered on human chromosome 1q21: identification of two genes coding for the two previously unreported calcium-binding proteins S100D and S100E. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:6547–51.

106. Kozlyuk N, Monteith AJ, Garcia V, Damo SM, Skaar EP, Chazin WJ. S100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. Methods Mol Biol. 2019;1929:275-290.

107. Donato, R.; Cannon, B.R.; Sorci, G.; Riuzzi, F.; Hsu, K.; Weber, D.J.; Geczy, C.L. Functions of S100 proteins. Curr. Mol. Med. 2013, 13, 24–57.

108. Gilston BA, Skaar EP, Chazin WJ. Binding of transition metals to S100 proteins. Sci China Life Sci. 2016;59(8):792-801.

109. Kiss B, Ecsédi P, Simon M, Nyitray L. Isolation and Characterization of S100 Protein-Protein Complexes. Methods Mol Biol. 2019;1929:325-338.

110. Calderone V, Fragai M, Luchinat C. Reviewing the Crystal Structure of S100Z and Other Members of the S100 Family: Implications in Calcium-Regulated Quaternary Structure. Methods Mol Biol. 2019;1929:487-499.

111. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int J Biochem Cell Biol. 2001;33(7):637-668.

112. Fritz G, Botelho HM, Morozova-Roche LA, Gomes CM. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity. FEBS J. 2010;277(22):4578-4590.

113. Koch M, Bhattacharya S, Kehl T, et al. Implications on zinc binding to S100A2. Biochim Biophys Acta. 2007;1773(3):457-470.

114. Moroz OV, Blagova EV, Wilkinson AJ, Wilson KS, Bronstein IB. The crystal structures of human S100A12 in apo form and in complex with zinc: new insights into S100A12 oligomerisation. J Mol Biol. 2009;391(3):536-551.

115. Charpentier TH, Wilder PT, Liriano MA, et al. Divalent metal ion complexes of S100B in the absence and presence of pentamidine. J Mol Biol. 2008;382(1):56-73.

116. Koch M, Diez J, Fritz G. Crystal structure of Ca2+ -free S100A2 at 1.6-A resolution. J Mol Biol. 2008;378(4):933-942.

117. Nakashige TG, Zhang B, Krebs C, Nolan EM. Human calprotectin is an iron-sequestering host-defense protein. Nat Chem Biol. 2015;11(10):765-771.

118. Gilston BA, Skaar EP, Chazin WJ. Binding of transition metals to S100 proteins. Sci China Life Sci. 2016;59(8):792-801.

119. Bhattacharya S, Bunick CG, Chazin WJ. Target selectivity in EF-hand calcium binding proteins. Biochim Biophys Acta. 2004;1742(1-3):69-79.

120. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). Biochem Biophys Res Commun. 2004;322(4):1111-1122.

121. Völkers M, Rohde D, Goodman C, Most P. S100A1: a regulator of striated muscle sarcoplasmic reticulum Ca2+ handling, sarcomeric, and mitochondrial function. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:178614.

122. Leśniak W. Epigenetic regulation of S100 protein expression. Clin Epigenetics. 2011;2(2):77-83.

123. Källberg E, Vogl T, Liberg D, et al. S100A9 interaction with TLR4 promotes tumor growth. PLoS One. 2012;7(3):e34207.

124. Ite K, Yonezawa K, Kitanishi K, Shimizu N, Unno M. Optimal Mutant Model of Human S100A3 Protein Citrullinated at Arg51 by Peptidylarginine Deiminase Type III and Its Solution Structural Properties. ACS Omega. 2020;5(8):4032-4042.

125. Wolf R, Ruzicka T, Yuspa SH. Novel S100A7 (psoriasin)/S100A15 (koebnerisin) subfamily: highly homologous but distinct in regulation and function. Amino Acids. 2011;41(4):789-796.

126. Kypriotou M, Huber M, Hohl D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. Exp Dermatol. 2012;21(9):643-649.

127. Choe N, Kwon DH, Shin S, et al. The microRNA miR-124 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting S100 calcium-binding protein A4 (S100A4). FEBS Lett. 2017;591(7):1041-1052.

128. Wen L, Sun J, Chen X, Du R. miR-135b-dependent downregulation of S100B promotes neural stem cell differentiation in a hypoxia/ischemia-induced cerebral palsy rat model. Am J Physiol Cell Physiol. 2020;319(6):C955-C966.

129. Donato R, Sorci G, Giambanco I. S100A6 protein: functional roles. Cell Mol Life Sci. 2017;74(15):2749-2760.

130. Bagur R, Hajnóczky G. Intracellular Ca2+ Sensing: Its Role in Calcium Homeostasis and Signaling. Mol Cell. 2017;66(6):780-788.

131. Ritterhoff J, Most P. Targeting S100A1 in heart failure. Gene Ther. 2012;19(6):613-621.

132. Kessel C, Holzinger D, Foell D. Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers. Clin Immunol. 2013;147(3):229-241.

133. Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ, Pickkers P. DANGER IN THE INTENSIVE CARE UNIT: DAMPS IN CRITICALLY ILL PATIENTS. Shock. 2016;45(2):108-116.

134. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. Front Immunol. 2018;8:1908.

135. Carvalho A, Lu J, Francis JD, et al. S100A12 in Digestive Diseases and Health: A Scoping Review. Gastroenterol Res Pract. 2020;2020:2868373.

136. Allgöwer C, Kretz AL, von Karstedt S, Wittau M, Henne-Bruns D, Lemke J. Friend or Foe: S100 Proteins in Cancer. Cancers (Basel). 2020;12(8):2037.

137. Holzinger D., Kessel C., Foell D. (2019) S100 Proteins in Autoinflammation. In: Hashkes P., Laxer R., Simon A. (eds) Textbook of Autoinflammation. Springer, Cham

138. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020;1867(6):118677.

139. Turnier JL, Fall N, Thornton S, et al. Urine S100 proteins as potential biomarkers of lupus nephritis activity. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):242.

140. Zhang J, Zhang K, Jiang X, Zhang J. S100A6 as a potential serum prognostic biomarker and therapeutic target in gastric cancer. Dig Dis Sci. 2014;59(9):2136-2144.

141. Qin W, Ho L, Wang J, Peskind E, Pasinetti GM. S100A7, a novel Alzheimer's disease biomarker with non-amyloidogenic alpha-secretase activity acts via selective promotion of ADAM-10. PLoS One. 2009;4(1):e4183.

142. Oesterle A, Bowman MA. S100A12 and the S100/Calgranulins: Emerging Biomarkers for Atherosclerosis and Possibly Therapeutic Targets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(12):2496-2507.

143. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. Arthritis Rheum. 2008;58(12):3924-3931.

144. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, et al. Calprotectin--a novel marker of obesity. PLoS One. 2009;4(10):e7419.

145. Ionita MG, Vink A, Dijke IE, et al. High levels of myeloid-related protein 14 in human atherosclerotic plaques correlate with the characteristics of rupture-prone lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(8):1220-1227.

146. De Jong HK, Achouiti A, Koh GC, et al. Expression and function of S100A8/A9 (calprotectin) in human typhoid fever and the murine Salmonella model. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(4):e0003663.

147. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(6):524-534.

148. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. Acta Neurochir (Wien). 2017;159(2):209-225.

149. Lu J, Esposito G, Scuderi C, et al. S100B and APP promote a gliocentric shift and impaired neurogenesis in Down syndrome neural progenitors. PLoS One. 2011;6(7):e22126.

150. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2010;2010:780645.

151. Gohar F, Orak B, Kallinich T, et al. Correlation of Secretory Activity of Neutrophils With Genotype in Patients With Familial Mediterranean Fever. Arthritis Rheumatol. 2016;68(12):3010-3022.

152. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009;60(3):883-891.

153. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. Arthritis Rheum. 2004;50(4):1286-1295.

154. Anink J, Van Suijlekom-Smit LW, Otten MH, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):200.

155. Aljaberi N, Tronconi E, Schulert G, et al. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: a retrospective analysis. Pediatr Rheumatol Online J. 2020;18(1):7.

156. Holzinger D, Roth J. Alarming consequences - autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(5):550–9.

157. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3762-3771.

158. Foell D, Wittkowski H, Luken A, et al. The mediator S100a12 is critically involved in early inflammatory events of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2009;136(5 Suppl 1):A-254.

159. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. Bull Natl Res Cent. 2019;43(187):1-12.

160. Anderson KV, Bokla L, Nüsslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. Cell. 1985;42(3):791-798.

161. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. Int Immunopharmacol. 2018;59:391-412.

162. Leifer CA, Medvedev AE. Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling. J Leukoc Biol. 2016;100(5):927-941.

163. Schneider DS, Hudson KL, Lin TY, Anderson KV. Dominant and recessive mutations define functional domains of Toll, a transmembrane protein required for dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo. Genes Dev. 1991;5(5):797-807.

164. Bryant CE, Symmons M, Gay NJ. Toll-like receptor signalling through macromolecular protein complexes. Mol Immunol. 2015;63(2):162-165.

165. McGettrick AF, Brint EK, Palsson-McDermott EM, et al. Trif-related adapter molecule is phosphorylated by PKC{epsilon} during Toll-like receptor 4 signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(24):9196-9201

166. Troutman TD, Hu W, Fulenchek S, et al. Role for B-cell adapter for PI3K (BCAP) as a signaling adapter linking Toll-like receptors (TLRs) to serine/threonine kinases PI3K/Akt. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(1):273-278.

167. Kagan JC. Signaling organelles of the innate immune system. Cell. 2012;151(6):1168-1178.

168. Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2010;2(3):161-175.

169. Moresco EM, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. Curr Biol. 2011;21(13):R488-R493.

170. Re F, Strominger JL. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human dendritic cells. J Biol Chem. 2001;276(40):37692-37699.

171. van de Veerdonk FL, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LA. Inflammasome activation and IL-1β and IL-18 processing during infection. Trends Immunol. 2011;32(3):110-116.

172. Ambite I, Rydstrom G, Schwaderer AL, Hains DS. The Genetics of Urinary Tract Infections and the Innate Defense of the Kidney and Urinary tract. J Pediatr Genet. 2016;5(1):25-32.

173. Speletas M, Kalala F, Mitroulis I, et al. TLR2 and TLR4 polymorphisms in familial Mediterranean fever. Hum Immunol. 2009;70(9):750-753.

174. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol. 2005;17(1):1-14.

175. Schröder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. Lancet Infect Dis. 2005;5(3):156-164.

176. Ozen S, Berdeli A, Türel B, et al. Arg753Gln TLR-2 polymorphism in familial mediterranean fever: linking the environment to the phenotype in a monogenic inflammatory disease. J Rheumatol. 2006;33(12):2498-2500.

177. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. Nat Genet. 2000;25(2):187-191.

178. Schmitt C, Humeny A, Becker CM, Brune K, Pahl A. Polymorphisms of TLR4: rapid genotyping and reduced response to lipopolysaccharide of TLR4 mutant alleles. Clin Chem. 2002;48(10):1661-1667.

179. Ferwerda B, McCall MB, Alonso S, et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(42):16645-16650.

180. van der Heijden IM, Wilbrink B, Tchetverikov I, et al. Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. Arthritis Rheum. 2000;43(3):593-598.

181. Huang QQ, Pope RM. The role of toll-like receptors in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2009;11(5):357-364.

182. Roelofs MF, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, et al. The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. Arthritis Rheum. 2005;52(8):2313-2322..

183. Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, Jialal I. Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications. Am J Clin Pathol. 2011;135(3):429-433.

184. Shukla A, Gaur P, Aggarwal A. Tenascin-C Levels, A Toll-like Receptor 4 Ligand, in Enthesitis-related Arthritis Category of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-sectional and Longitudinal Study. J Rheumatol. 2015;42(5):891-896.

185. Lu X, Xu Q, Bu X, et al. Relationship between expression of toll-like receptors 2/4 in dendritic cells and chronic hepatitis B virus infection. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(9):6048-6055.

186. So EY, Ouchi T. The application of Toll like receptors for cancer therapy. Int J Biol Sci. 2010;6(7):675-681.

187. Lai Y, Gallo RL. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. Infect Disord Drug Targets. 2008;8(3):144-155.

188. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology (Oxford). 2009;48(4):395-398.

189. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood [published correction appears in J Rheumatol 1995 Nov;22(11):2195]. J Rheumatol. 1995;22(8):1566-1569.

190. Demirkaya E., Livneh A. Evaluation of the Current Disease Scoring Systems in Familial Mediterranean Fever Book Chapter in Rare Diseases of the Immune System. 2015;107-118.

191. Ravelli A, Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(6 Suppl 43):S105-S110.

192. Lurati A, Salmaso A, Gerloni V, Gattinara M, Fantini F. Accuracy of Wallace criteria for clinical remission in juvenile idiopathic arthritis: a cohort study of 761 consecutive cases. J Rheumatol. 2009;36(7):1532-1535.

193. Kumar V. Going, Toll-like receptors in skin inflammation and inflammatory diseases. EXCLI J. 2021;20:52-79.

194. Mokhtari Y, Pourbagheri-Sigaroodi A, Zafari P, Bagheri N, Ghaffari SH, Bashash D. Toll-like receptors (TLRs): An old family of immune receptors with a new face in cancer pathogenesis. J Cell Mol Med. 2021;25(2):639-651.

195. Wang Y, Chen L, Li F, et al. TLR4 rs41426344 increases susceptibility of rheumatoid arthritis (RA) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) in a central south Chinese Han population. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):12.

196. Zheng C, Chen J, Chu F, Zhu J, Jin T. Inflammatory Role of TLR-MyD88 Signaling in Multiple Sclerosis. Front Mol Neurosci. 2020;12:314.

197. Kessel, C., Fühner, S., Brockmeyer, S. et al. Hexameric S100A12 is required for pro-inflammatory TLR4-signalling. Pediatr Rheumatol 2015;13, O30.

198. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007;3(7):382-390.

199. Holzinger D, Tenbrock K, Roth J. Alarmins of the S100-Family in Juvenile Autoimmune and Auto-Inflammatory Diseases. Front Immunol. 2019;10:182.

200. Kessel C, Fuehner S, Zell J, et al. Calcium and zinc tune autoinflammatory Toll-like receptor 4 signaling by S100A12. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(4):1370-1373.e8.

201. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):677-682.

202. Orczyk K, Smolewska E. A Granulocyte-Specific Protein S100A12 as a Potential Prognostic Factor Affecting Aggressiveness of Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Immunol Res. 2018;2018:5349837.

203. Jarvis JN, Jiang K, Petty HR, Centola M. Neutrophils: the forgotten cell in JIA disease pathogenesis. Pediatr Rheumatol Online J. 2007;5:13.

204. Al-bassam, W.W., Ad'hiah, A., & Mayouf, K.Z. Significance of calgranulins (S100A8, S100A9 and S100A12), ferritin and toll-like receptor 4 in juvenile idiopathic arthritis children. The Egyptian Rheumatologist. 2020; 42, 147-152.

205. Wang Y, Chen L, Li F, et al. TLR4 rs41426344 increases susceptibility of rheumatoid arthritis (RA) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) in a central south Chinese Han population. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):12.

206. Kirchner M, Sonnenschein A, Schoofs S, Schmidtke P, Umlauf VN, Mannhardt-Laakmann W. Surface expression and genotypes of Toll-like receptors 2 and 4 in patients with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. Pediatr Rheumatol Online J. 2013;11(1):9.

207. Lamb R, Zeggini E, Thomson W, Donn R. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64(5):767-769.

208. Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Dinarello CA, O'Neill L, Netea MG. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(6):344-357.

209. Radstake TR, Roelofs MF, Jenniskens YM, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory

cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3856-3865.

210. Türkmenoğlu Y, Güney E, Bezen D, irdem A, Ertürk B, Dursun H. Evaluation of S100A12 protein levels in children with Familial Mediterranean Fever. Turk J Med Sci. 2021;10.3906/sag-2009-187.

211. Taylan A, Gurler O, Toprak B, et al. S1000A12, Chitotriosidase, and Resolvin D1 as Potential Biomarkers of Familial Mediterranean Fever. J Korean Med Sci. 2015;30(9):1241-1245.

212. Yang Z, Tao T, Raftery MJ, Youssef P, Di Girolamo N, Geczy CL. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12. J Leukoc Biol. 2001;69(6):986-994.

213. Rouleau P, Vandal K, Ryckman C, et al. The calcium-binding protein S100A12 induces neutrophil adhesion, migration, and release from bone marrow in mouse at concentrations similar to those found in human inflammatory arthritis. Clin Immunol. 2003;107(1):46-54.

214. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. J Biol Chem. 2008;283(19):13035-13043.

215. Marzouk H, Mostafa N, Khalifa I, Badawi N, Mohamed Fathy Sabry NI. Red Cell Distribution Width (RDW) as a Marker of Subclinical Inflammation in Children with Familial Mediterranean Fever. Curr Rheumatol Rev. 2020;16(4):298-303.

216. Yeşil A, Senateş E, Bayoğlu IV, Erdem ED, Demirtunç R, Kurdaş Övünç AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. Gut Liver. 2011;5(4):460-467.

217. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. Am Heart J. 2009;158(4):659-666.

218. Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, Tıraş M, Yahya İ, Peru H. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. Clin Rheumatol. 2019;38(3):701-707.

219. Oral A, Sahin T, Turker F, Kocak E. Evaluation of Plateletcrit and Platelet Distribution Width in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Retrospective Chart Review Study. Med Sci Monit. 2019;25:9882-9886.

220. Sahin S, Senel S, Ataseven H, Yalcin I. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever?. Platelets. 2013;24(4):320-323.

221. Arıca S, Ozer C, Arıca V, Karakuş A, Celik T, Güneşaçar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2012;32(11):3559-3563.

222. Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2009;28(8):975-978.

223. Sakallı H, Kal O. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2013;32(8):1185-1190.

224. Levin J, Bessman JD. The inverse relation between platelet volume and platelet number. Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. J Lab Clin Med. 1983;101(2):295-307.

225. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. Pediatr Int. 2009;51(2):314-316.

226. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KM, Kitas GD. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. Rheumatol Int. 2011;31(2):153-164.

227. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, Douglas KM, Kitas GD. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. Inflamm Allergy Drug Targets. 2010;9(1):45-50.

228. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-α therapy. Rheumatol Int. 2010;30(8):1125-1129.

229. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. Am J Gastroenterol. 2001;96(3):776-781.

230. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood. 2001;98(9):2720-2725.

231. Clarke D, Johnson PW, Banks RE, et al. Effects of interleukin 6 administration on platelets and haemopoietic progenitor cells in peripheral blood. Cytokine. 1996;8(9):717-723.

232. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. Curr Pharm Des. 2011;17(1):47-58.

233. Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E. Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. Inflamm Res. 1997;46(1):4-18.

234. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011;377(9783):2138-2149.

235. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, Bingöl G, Antmen B. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2001;20(1):30-35.

236. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthritis Res Ther. 2005;7(4):R796-R806.

237. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1997;24(8):1477-1485.

238. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. South Med J. 2005;98(2):185-191.

239. Kavanaugh A. The role of the laboratory in the evaluation of rheumatic diseases. Clin Cornerstone. 1999;2(2):11-25.

cinsiyet	yaş	Grup	S100A12	TLR4	CRP	ALT	AST	ESH	Nötrofil	Lenfosit	NLO	MPV	RDW	PLO	Hct	Hb	WBC	PLT
Erkek	13	Kontrol	53,08	0,97	0,66	9	27	5	2,9	3,0	0,96	8,2	14,1	96,33	38,5	13,8	6,8	289,0
Erkek	6	Kontrol	21,11	0,85	0,08	14	20	4	3,0	2,3	1,30	8,0	14,4	140,86	39,5	13,0	5,8	229,0
Erkek	13	Kontrol	13,23	0,27	0,73	15	16		2,2	2,5	0,88	7,6	12,9	120,80	43,3	14,4	6,8	302,0
Erkek	15	Kontrol	39,87	1,03		8	12		2,8	2,1	1,33	9,0	13,6	130,47	41,5	14,1	6,0	274,0
Erkek	5	Kontrol	11,00	0,48	0,02	12	23	7	2,6	3,4	0,76	8,4	13,7	79,11	38,1	13,4	6,4	269,0
Kadın	15	Kontrol	60,69	1,15	0,14	10	15		1,9	1,6	1,19	9,6	14,9	165,62	37,0	12,0	4,0	265,0
Kadın	2	Kontrol	48,77	1,06		9	27		3,7	3,8	0,97	8,0	16,7	70,00	40,3	12,8	8,9	266,0
Erkek	6	Kontrol	15,45	0,28		19	27		3,4	1,6	2,12	8,8	13,9	140,62	38,3	13,2	5,4	225,0
Erkek	12	Kontrol	32,60	1,11	0,70	8	20	5	3,4	1,6	2,13	8,8	13,9	140,62	38,9	13,5	5,8	225,0
Kadın	9	Kontrol	22,58	0,94		9	19		4,7	2,2	2,13	7,5	16,2	172,72	37,9	12,6	7,8	380,0
Kadın	4	Kontrol	18,90	0,23		14	32		3,0	2,8	1,07							
Kadın	8	Kontrol	39,38	0,88	0,50	17	23	5	3,0	2,1	1,43	8,2	13,1	111,42	37,1	12,4	5,6	234,0
Kadın	4	Kontrol	33,57	0,42	0,08	10	27	7	4,0	4,1	0,98	7,3	14,6	109,75	36,5	11,8	9,4	450,0
Kadın	9	Kontrol	47,81	0,51		13	26		4,7	2,2	2,14	7,5	13,6	172,72	37,9	12,6	7,8	380,0
Erkek	9	Kontrol	71,54	0,40		14	34	7	6,7	2,4	2,79	7,5	13,5	144,16	39,3	13,1	9,7	346,0
Kadın	15	Kontrol	45,17	0,29					4,0	2,3	1,74	8,7	14,9	133,47	37,4	12,1	7,3	307,0
Erkek	5	Kontrol	47,57	0,90	0,16	31	38	5	3,0	3,6	0,83	9,5	16,9	100,00	34,7	11,1	7,3	360,0
Kadın	6	Kontrol	5,73	0,18		9	27		3,8	4,2	0,90	7,3	13,1	84,52	34,0	12,1	8,9	355,0
Kadın	3	Kontrol	4,93	0,23	0,02			2										
Kadın	7	Kontrol	32,05	1,01		14	30	7	3,8	2,0	1,90	7,6	15,5	163,00	34,4	12,5	7,1	326,0
Erkek	9	Kontrol	35,12	1,05		10	18		5,2	3,0	1,73	9,2	16,1	119,66	38,6	12,5	9,1	359,0
Kadın	15	Kontrol	29,97	0,88	0,03	8	12	8	4,2	2,2	1,91	8,9	14,9	177,72	36,5	11,5	7,4	391,0
Erkek	7	Kontrol	13,00	0,56		27	38		5,6	3,7	1,51	8,3	13,9	91,35	37,0	13,1	10,7	338,0
Kadın	8	Kontrol	19,04	0,35		21	24		5,6	3,5	1,60	8,0	14,2	114,85	35,5	12,6	10,0	402,0

Erkek	3	Kontrol	7,53	0,20	0,45	17	28		2,5	4,5	0,56	8,2	15,1	99,33	38,9	12,7	7,8	447,0
Erkek	5	Kontrol	19,25	0,26	0,95	10	28		3,6	4,2	0,86	7,3	13,8	75,19	36,9	12,2	8,6	315,8
Erkek	5	Kontrol	31,47	0,39	1,17	11	22	3	7,4	5,2	1,42	8,1	13,8	57,11	37,4	13,4	13,7	297,0
Erkek	7	Kontrol	10,22	0,21	0,09	16	24	3	4,9	2,3	2,13	7,2	14,4	140,86	39,0	13,2	7,9	324,0
Erkek	13	Kontrol	5,29	0,14	0,66	18	21	5	4,2	1,9	2,21	8,8	14,6	158,42	42,6	13,7	7,0	301,0
Erkek	13	Kontrol	36,31	0,47		24	23		4,0	1,8	2,22	9,3	13,7	183,33	37,5	13,4	7,0	330,0
Erkek	6	Kontrol	34,28	0,32	0,03	12	28	7	6,1	2,7	2,26	8,2	13,5	121,11	34,3	11,3	9,8	327,0
Erkek	12	Kontrol	13,69	0,19	0,01	17	23	2	1,5	2,3	0,65	8,1	13,6	115,65	34,9	12,3	4,6	266,0
Kadın	15	Kontrol	37,28	0,56		12	15		3,0	1,7	1,76	8,3	20,8	204,11	27,4	8,2	5,1	347,0
Kadın	12	Kontrol	28,60	0,34	0,09	13	32	5	2,3	2,5	0,92	8,3	13,0	110,00	36,0	12,0	5,7	275,0
Kadın	4	Kontrol	24,81	0,29	0,03	11	24	3	4,1	3,8	1,07	8,9	13,5	78,68	41,2	13,5	9,0	299,0

	cinsiyet	Grup	S100A12	TLR4	yaş	CRP	ALT	AST	ESH	Nötrofil	Lenfosit	NLO	MPV	RDW	PLO	Hct	Hb	WBC	PLT	Grup	AIDAI_AAA
1	Erkek	FMF	161,43	1,47	14	22,32	43	45	25	4,5	2,0	2,25	7,9	16,6	159,00	35,1	11,4	7,3	318,0	Atak	1,12
2	Erkek	FMF	175,42	1,35	8	3,48	23	25	8	4,6	3,6	1,28	6,7	14,0	105,30	39,1	12,9	9,1	379,1	Atak	1,06
3	Erkek	FMF	171,00	1,06	12	34,15	8	21	34	5,2	1,5	3,47	10,6	15,2	150,66	36,2	11,9	7,5	226,0	Atak	1,22
4	Kadın	FMF	168,24	3,29	15	3,26	18	15	8	4,6	3,5	1,31	9,4	18,4	87,42	34,3	11,5	8,7	306,0	Atak	0,87
5	Erkek	FMF	201,10	0,85	15	57,06	13	15	41	3,3	2,2	1,50	7,6	16,9	179,09	37,3	11,9	5,9	394,0	Atak	1,25
6	Erkek	FMF	159,94	0,31	8	4,98	12	21	39	2,7	2,5	1,08	7,9	13,6	81,20	33,6	12,3	6,1	203,0	Atak	1,09
7	Erkek	FMF	218,43	4,69	8	0,90	24	32	38	5,4	2,7	2,00	8,1	15,5	150,00	33,4	11,1	8,9	405,0	Atak	1,12
8	Erkek	FMF	195,99	1,99	8	17,85	9	16	22	3,8	3,5	1,09	7,4	17,6	77,42	34,1	11,9	8,3	271,0	Atak	0,90
9	Kadın	FMF	87,60	0,45	16	64,16	13	28	43	2,2	0,7	3,14	9,9	17,7	230,00	31,3	10,5	3,3	161,0	Atak	0,54
10	Erkek	FMF	144,17	1,69	16	8,32	12	21	35	2,0	1,1	1,82	7,8	18,3	206,36	33,4	11,3	3,5	227,0	Atak	0,35
11	Erkek	FMF	223,40	1,66	16	6,70	18	18	9	4,0	2,1	1,90	9,0	13,8	131,90	42,9	15,1	7,1	277,0	Atak	0,09
12	Erkek	FMF	164,63	1,30	11	14,92	11	19	21	5,9	3,0	1,97	8,8	20,3	102,66	31,5	10,7	10,3	308,0	Atak	3,00
13	Erkek	FMF	159,29	0,64	9	4,14	16	24	17	3,3	2,0	1,65	7,2	16,6	225,00	37,8	12,4	5,8	450,0	Atak	0,09
14	Erkek	FMF	228,92	4,54	11	0,63	44	23	5	5,0	4,3	1,16	8,6	18,2	92,32	40,5	13,1	10,4	397,0	Atak	0,06
15	Erkek	FMF	197,01	3,08	8	2,31	10	23	25	3,1	2,1	1,48	8,1	14,2	177,14	34,3	12,4	5,8	372,0	Atak	0,96
16	Kadın	FMF	458,37	3,61	7	4,09	10	18	35	4,1	4,1	1,00	8,6	14,7	129,51	35,1	12,3	9,1	531,0	Atak	1,03
17	Erkek	FMF	142,42	1,93	11	14,72	22	26	17	4,7	2,2	2,14	8,7	14,3	121,36	37,4	13,6	7,7	267,0	Atak	0,80
18	Erkek	FMF	390,05	1,80	13	6,59	24	27	27	6,1	2,1	2,77	8,6	16,4	175,23	36,1	11,8	9,1	368,0	Atak	1,12
19	Erkek	FMF	188,15	0,69	8	1,95	31	34	8	3,2	0,8	4,00	8,0	14,4	263,75	39,6	13,2	4,4	211,0	Atak_dışı	0,25
20	Erkek	FMF	194,75	0,43	15	0,70	15	17	4	3,0	1,8	1,66	9,3	17,6	66,33	36,9	12,0	5,7	199,0	Atak_dışı	0,93
21	Erkek	FMF	152,41	1,59	11	0,56	25	30	17	1,9	2,4	0,79	8,8	15,8	150,83	39,3	12,9	5,3	362,0	Atak_dışı	1,06
22	Erkek	FMF	217,64	1,63	7	0,36	11	25	17	5,7	4,5	1,27	7,9	15,0	88,00	35,8	11,7	11,3	396,0	Atak_dışı	1,16
23	Kadın	FMF	174,58	1,89	7	1,03	19	27	9	5,8	2,5	2,32	9,0	14,5	101,20	35,8	11,8	9,3	253,0	Atak_dışı	0,90
24	Kadın	FMF	181,50	3,49	8	1,12	17	20	4	5,8	3,9	1,49	7,9	14,2	131,28	35,8	12,8	10,7	512,0	Atak_dışı	0,06
25	Kadın	FMF	227,94	1,75	15	1,18	10	12	11	6,4	1,9	3,37	9,4	16,3	153,15	34,7	12,4	9,1	291,0	Atak_dışı	1,22
26	Kadın	FMF	167,18	1,43	15	0,75	16	18	17	3,0	1,7	1,76	10,2	16,1	96,47	30,6	10,5	5,5	164,0	Atak_dışı	0,22
27	Erkek	FMF	180,87	1,19	15	1,41	14	14	6	4,8	2,2	2,18	9,4	14,9	117,27	40,3	14,6	8,0	258,0	Atak_dışı	0,12
28	Erkek	FMF	169,09	1,79	13	0,01	126	73	2	2,5	2,6	0,96	9,7	13,7	89,23	36,7	13,0	6,3	232,0	Atak_dışı	0,00
29	Erkek	FMF	198,85	1,47	7	7,43	12	22	33	5,5	2,2	2,50	8,2	14,1	147,27	36,1	11,5	8,1	324,0	Atak_dışı	1,16
30	Erkek	FMF	136,51	1,22	11	0,72	13	18	7	2,6	2,9	0,90	9,6	13,9	114,13	37,7	12,3	6,3	331,0	Atak_dışı	0,74
31	Erkek	FMF	127,90	0,19	15	0,10	13	16	3	2,5	1,4	1,79	8,7	13,4	127,14	39,7	13,1	4,3	178,0	Atak_dışı	0,00
32	Erkek	FMF	150,46	1,38	15	3,82	10	15	17	3,8	1,9	2,00	9,3	14,6	95,26	40,8	14,6	6,4	181,0	Atak_dışı	0,83
33	Erkek	FMF	219,03	2,55	8	1,41	21	27	13	4,8	3,0	1,60	7,5	13,9	142,66	39,0	12,8	8,8	428,0	Atak_dışı	1,00
34	Erkek	FMF	152,41	0,27	12	0,76	25	23	21	1,8	2,0	0,90	9,1	15,0	118,50	35,9	11,8	4,5	237,0	Atak_dışı	0,19

	cinsiyet	Grup	S100A12	TLR4	yaş	CRP	ALT	AST	ESH	Nötrofil	Lenfosit	NLO	MPV	RDW	PLO	Hct	Hb	WBC	PLT	Grup	AIDAI_AAA
35	Erkek	FMF	201,30	0,71	15	0,39	13	16	1	6,7	2,9	2,31	8,6	13,9	101,03	47,3	16,1	10,5	293,0	Atak_dışı	0,38
36	Erkek	FMF	182,96	1,53	5	0,15	11	27	7	4,6	3,6	1,28	8,5	13,7	53,26	37,0	12,4	8,9	245,0	Atak_dışı	0,12
37	Erkek	FMF	122,56	0,36	9	2,55	18	19	3	2,3	2,9	0,79	7,9	14,4	83,44	38,6	12,7	5,8	242,0	Atak_dışı	0,06
38	Erkek	FMF	93,13	0,18	10	0,52	11	24	5	2,8	3,2	0,00	9,1	14,0	80,62	40,3	14,4	5,6	258,0	Atak_dışı	0,00
39	Erkek	FMF	136,51	1,66	8	0,61	83	52	14	2,4	2,6	0,92	7,5	14,3	144,23	34,8	11,6	5,9	375,0	Atak_dışı	0,00
40	Erkek	FMF	182,75	0,55	16	2,60	8	13	30	3,3	2,9	1,14	9,1	14,0	88,96	38,3	12,7	7,1	258,0	Atak_dışı	0,12
41	Erkek	FMF	146,56	1,03	8	0,18	10	22	26	3,6	2,9	1,24	7,6	16,5	113,79	35,7	12,3	7,4	330,0	Atak_dışı	0,87
42	Kadın	FMF	156,50	1,69	7	0,59	17	26	33	2,7	3,1	0,87	8,7	16,3	145,16	37,5	12,4	6,4	450,0	Atak_dışı	0,03
43	Erkek	FMF	171,00	1,89	13	0,11	22	21	5	3,0	2,5	1,20	8,7	13,7	164,40	37,7	12,2	6,2	411,0	Atak_dışı	0,03
44	Kadın	FMF	71,07	0,83	15	0,11	16	18	10	3,2	2,2	1,45	9,8	21,6	54,54	27,5	8,1	5,6	120,0	Atak_dışı	0,00
45	Kadın	FMF	129,23	1,07	12	0,74	16	18	7	2,4	2,8	0,86	7,6	12,5	115,35	37,9	13,6	6,0	323,0	Atak_dışı	0,03
46	Kadın	FMF	211,83	2,88	8	2,41	12	24	33											Atak_dışı	1,03
47	Kadın	FMF	125,90	0,37	11	2,80	18	23	21	1,5	1,2	1,25	7,8	12,8	205,83	37,1	12,5	2,9	247,0	Atak_dışı	0,09
48	Kadın	FMF	297,73	0,53	10	0,95	10	17	22	2,5	4,3	0,58	8,6	14,4	63,95	36,5	12,0	8,0	275,0	Atak_dışı	1,09
49	Erkek	FMF	127,68	0,90	13	0,36	116	86	8	2,1	3,1	0,68	7,6	20,6	73,54	37,7	13,1	6,2	228,0	Atak_dışı	0,00
50	Kadın	FMF	151,11	1,03	13	0,28	18	17	8	2,9	2,6	1,12	8,0	13,8	109,23	37,9	13,7	6,1	284,0	Atak_dışı	0,00
51	Erkek	FMF	164,63	0,93	15	0,36	20	18	9	3,6	2,4	1,50	9,5	13,1	119,16	37,6	14,3	7,2	286,0	Atak_dışı	0,00
52	Erkek	FMF	137,17	2,24	15	0,25	45	29	11	2,1	2,7	0,78	9,8	14,4	115,18	34,9	12,0	5,8	311,0	Atak_dışı	0,03
53	Kadın	FMF	158,44	0,71	7	1,25	23	28	43	2,5	2,3	1,09	8,7	15,3	98,26	34,5	11,6	5,3	226,0	Atak_dışı	0,00
54	Kadın	FMF	115,63	0,86	15	0,22	17	16	10	4,3	2,1	2,05	9,1	20,1	119,47	33,6	10,0	6,8	250,9	Atak_dışı	0,03
55	Kadın	FMF	26,99	0,35	12	0,50	11	16	8	3,4	3,5	0,97	8,4	16,2	76,28	36,1	12,1	7,5	267,0	Atak_dışı	0,00
56	Erkek	FMF	172,05	1,44	4	2,22	55	37	17	4,4	3,2	1,38	8,2	17,8	125,93	34,9	11,0	8,3	403,0	Atak_dışı	0,03
57	Kadın	FMF	158,44	2,25	8	1,62	27	35	8	4,7	3,2	1,47	7,3	26,6	79,38	28,4	8,4	9,4	254,0	Atak_dışı	0,06
58	Kadın	FMF	145,47	0,67	10	1,74	26	32	17	2,1	3,2	0,66	7,9	14,7	81,87	35,3	11,8	6,0	262,0	Atak_dışı	0,00
59	Kadın	FMF	199,26	1,15	11	0,04	19	20	4	3,3	2,6	1,27	9,6	13,6	111,92	37,0	12,2	6,7	291,0	Atak_dışı	0,00
60	Erkek	FMF	127,90	1,45	11	0,17	9	21	10	2,3	2,1	1,10	9,5	13,2	86,19	36,1	13,1	4,9	181,0	Atak_dışı	0,00
61	Erkek	FMF	195,17	2,62	2	1,98	15	26	28	7,5	4,8	1,56	8,0	15,8	88,13	34,5	11,4	14,6	423,0	Atak_dışı	0,16
62	Kadın	FMF	169,09	1,40	6	0,30	18	29	5	3,4	4,2	0,81	7,5	14,4	71,66	37,1	12,5	8,4	301,0	Atak_dışı	0,00
63	Erkek	FMF	121,22	1,90	2	1,79	26	38	17	1,2	4,5	0,27	7,4	18,1	64,88	34,7	11,3	6,3	292,0	Atak_dışı	0,00
64	Erkek	FMF	159,94	0,78	15	0,04	34	32	3	2,5	1,8	1,39	9,9	14,4	117,22	42,2	14,9	4,9	211,0	Atak_dışı	1,06
65	Kadın	FMF	173,32	1,27	7	0,88	11	25	17	4,1	2,7	1,52	8,1	15,3	128,88	33,1	11,1	7,3	348,0	Atak_dışı	0,00
66	Erkek	FMF	343,39	2,55	8															Atak_dışı	
67	Erkek	FMF	369,63	0,49	9	0,12	31	25	1	2,4	3,0	0,80	8,7	13,7	112,33	39,6	13,1	6,0	337,0	Atak_dışı	0,90
68	Erkek	FMF	257,44	1,50	8	0,70	24	32	23	2,6	2,5	1,04	7,3	14,1	87,60	35,9	12,0	5,8	219,0	Atak_dışı	0,45
69	Kadın	FMF	77,28	0,29	14	0,93	22	18	23	2,2	0,8	2,75	9,6	15,3	290,00	31,0	10,7	3,3	232,0	Atak_dışı	0,00

	cinsiyet	Grup	S100A12	TLR4	yaş	CRP	ALT	AST	ESH	Nötrofil	Lenfosit	NLO	MPV	RDW	PLO	Hct	Hb	WBC	PLT	Grup	Alttip JIA
1	Kadın	JIA	120,08	0,36	14	1,08	7	12	9	7,8	2,4	3,25	10,0	15,4	107,50	41,6	13,5	10,6	258,0	Remisyon	oligoJIA
2	Erkek	JIA	70,37	0,60	9																Psoriatik
3	Kadın	JIA	121,71	0,30	9	5,89	12	20	13	5,6	2,8	2,00	7,3	12,9	117,14	33,1	12,2	9,6	328,0	Aktif	poliJIA
4	Erkek	JIA	167,28	3,48	12	43,75	17	18	62	7,5	2,3	3,26	8,5	18,4	222,60	30,3	9,7	10,7	512,0	Aktif	oligoJIA
5	Kadın	JIA	68,90	0,78	11	10,50	11	19	22	1,6	3,0	0,53	6,7	13,6	127,00	38,8	12,9	5,3	381,0	Aktif	oligoJIA
6	Erkek	JIA	86,48	0,53	16	4,39	10	19	5	3,3	1,4	2,36	8,9	13,2	215,71	44,4	14,6	5,8	302,0	Aktif	oligoJIA
7	Kadın	JIA	107,37	0,44	16	7,10	9	15	25	4,5	1,5	3,00	8,6	15,5	224,66	40,5	14,1	6,7	337,0	Aktif	oligoJIA
8	Erkek	JIA	74,70	0,19	14	4,55	11	13	21	4,8	1,9	2,53	7,1	18,4	145,78	33,8	12,0	7,8	277,0	Aktif	oligoJIA
9	Erkek	JIA	142,30	0,62	12	4,87	10	14	12	3,5	2,2	1,59	9,0	15,9	139,54	33,4	10,5	6,2	307,0	Aktif	oligoJIA
10	Erkek	JIA	140,18	0,82	11	4,42	9	20	31	3,6	3,1	1,16	7,3	13,4	120,96	38,7	12,6	7,4	375,0	Aktif	entezitJIA
11	Erkek	JIA	115,07	1,03	6	5,95	12	20	13	4,7	6,2	0,76	7,5	15,1	81,12	36,5	11,9	11,9	503,0	Aktif	oligoJIA
12	Kadın	JIA	95,89	0,35	5	22,28	16	24	4	4,5	3,2	1,41	8,1	17,0	50,63	33,1	11,7	8,8	162,0	Aktif	oligoJIA
13	Kadın	JIA	105,65	1,61	13	9,78	11	14	31	5,6	1,8	3,11	8,4	15,0	209,44	39,0	12,8	7,9	377,0	Aktif	oligoJIA
14	Erkek	JIA	66,86	0,48	13	4,05	13	17	13	3,4	2,5	1,36	10,3	14,8	100,80	39,5	12,8	6,7	252,0	Aktif	oligoJIA
15	Kadın	JIA	70,97	4,11	14	4,27	11	15	48	3,8	2,8	1,36	7,8	14,7	187,85	33,3	10,8	7,4	526,0	Aktif	oligoJIA
16	Erkek	JIA	91,46	1,30	14	38,70	10	22	36	7,9	1,5	5,27	7,4	13,6	140,00	36,0	12,1	10,3	210,0	Aktif	sJIA
17	Erkek	JIA	73,80	0,71	8	18,39	22	31	30	8,0	3,8	0,21	8,7	16,7	62,63	38,5	12,6	5,8	238,0	Aktif	oligoJIA
18	Erkek	JIA	136,55	0,32	13	12,45	7	11	12	4,0	3,4	1,18	9,0	21,0	77,05	40,1	12,6	8,6	262,0	Aktif	oligoJIA
19	Kadın	JIA	88,24	0,68	9	14,89	16	21	17	2,8	2,0	1,40	9,8	16,8	154,00	35,0	11,2	5,7	308,0	Aktif	oligoJIA
20	Kadın	JIA	62,84	0,20	13	25,07	34	39	10	2,7	2,5	1,08	11,2	18,1	70,00	37,1	12,3	6,2	175,0	Aktif	poliJIA
21	Erkek	JIA	100,22	1,14	12	4,13	17	21	28	6,7	1,8	3,72	7,4	13,4	191,11	40,1	13,5	9,3	344,0	Aktif	oligoJIA
22	Kadın	JIA	72,90	0,42	10	16,36	79	52	8	6,2	2,1	2,95	8,2	14,9	137,61	38,3	12,6	9,2	289,0	Aktif	oligoJIA
23	Erkek	JIA	85,05	1,68	15	93,60	9	19	52	3,2	1,8	1,78	8,5	18,2	137,77	28,8	10,0	6,0	248,0	Aktif	oligoJIA
24	Kadın	JIA	120,44	4,40	14	10,41	4	10	84	9,9	3,1	3,19	8,1	16,9	247,74	33,2	10,8	13,4	768,0	Aktif	poliJIA
25	Erkek	JIA	93,58	1,37	11	3,95	27	24	9	7,1	3,9	1,82	7,9	17,3	110,0	40,2	13,2	11,9	429,0	Aktif	oligoJIA

														0						
26	Erkek	JIA	88,72	0,31	13	12,45	7	11	12	4,0	3,4	1,18	9,0	21,0	76,47	40,1	12,6	8,6	262,0	Aktif	poliJIA
27	Erkek	JIA	413,27	1,17	14	0,24	15	19	3	2,3	2,7	0,85	7,5	16,9	147,03	36,1	12,4	5,9	397,0	Remisyon	oligoJIA
28	Kadın	JIA	96,88	0,79	10	0,76	16	22	17	5,0	1,8	2,77	8,4	13,9	152,22	36,4	13,2	7,4	274,0	Remisyon	oligoJIA
29	Kadın	JIA	120,08	0,36	14	1,08	7	12	9	7,8	2,4	3,25	10,0	15,4	107,50	41,6	13,5	10,6	258,0	Remisyon	oligoJIA
30	Erkek	JIA	104,63	0,47	6																poliJIA
31	Kadın	JIA	82,69	1,74	13	1,45	12	24	18	2,7	1,5	1,80	9,7	14,6	167,33	39,1	13,0	5,0	251,0	Remisyon	oligoJIA
32	Erkek	JIA	121,16	0,59	11	1,13	13	18	7	3,1	2,1	1,48	10,5	13,9	101,90	36,4	11,8	6,0	214,0	Remisyon	oligoJIA
33	Kadın	JIA	64,69	1,04	15	1,88	13	15	18	5,5	1,8	3,05	7,0	14,5	146,77	37,1	12,2	8,4	264,2	Remisyon	poliJIA
34	Kadın	JIA	57,37	0,50	16	0,89	10	17	9	9,0	1,3	0,69	9,2	12,4	176,92	37,1	12,2	2,5	230,0	Remisyon	oligoJIA
35	Kadın	JIA	51,01	0,99	12	0,17	13	19	8	3,9	1,9	2,05	7,6	14,2	186,84	38,5	14,1	6,5	355,0	Remisyon	oligoJIA

	cinsiyet	Grup	S100A12	TLR4	yaş	CRP	ALT	AST	ESH	Nötrofil	Lenfosit	NLO	MPV	RDW	PLO	Hct	Hb	WBC	PLT	Grup	Alt tip JIA
36	Kadın	JIA	90,49	0,72	8	0,47	40	34	2	2,8	4,1	0,68	8,3	13,3	63,65	39,8	13,5	7,7	261,0	Remisyon	oligoJIA
37	Kadın	JIA	42,60	0,73	8	0,37	16	27	11	1,3	3,0	0,43	7,0	14,1	92,66	35,3	11,6	5,2	278,0	Remisyon	oligoJIA
38	Kadın	JIA	91,14	0,93	7	1,89	23	28	11	3,9	1,4	2,79	7,8	14,2	209,28	39,8	13,2	5,9	293,0	Remisyon	oligoJIA
39	Kadın	JIA	124,25	0,60	5	0,13	14	29	6	7,6	1,8	4,22	6,9	13,7	292,77	37,3	13,4	9,8	527,0	Remisyon	oligoJIA
40	Erkek	JIA	126,46	0,68	12	1,41	10	22	10	4,1	2,6	1,58	8,3	16,6	146,15	36,1	11,5	8,5	380,0	Remisyon	oligoJIA
41	Kadın	JIA	145,40	0,70	15	0,76	15	13	12	3,5	1,4	2,50	9,0	15,8	214,28	35,1	11,5	5,6	300,0	Remisyon	oligoJIA
42	Erkek	JIA	71,56	0,57	14	8,26	66	23	9	6,6	3,0	2,20	7,8	18,0	70,00	46,9	16,4	10,9	210,0	Remisyon	oligoJIA
43	Erkek	JIA	102,41	1,08	13	1,34	47	25	8	2,7	2,1	1,29	7,8	15,2	178,57	36,1	12,6	6,1	375,0	Remisyon	oligoJIA
44	Kadın	JIA	63,98	1,42	7	0,97	11	21	4	5,8	2,6	2,23	7,5	14,8	128,84	34,1	12,3	9,1	335,0	Remisyon	oligoJIA
45	Erkek	JIA	60,30	0,57	12	0,61	15	23	8	2,2	3,8	0,58	9,6	15,0	51,05	36,7	12,7	6,8	194,0	Remisyon	entezitJIA
46	Kadın	JIA	77,28	0,66	11	0,92	14	20	9	6,9	1,9	3,63	9,1	13,8	112,10	34,9	11,6	9,3	213,0	Remisyon	oligoJIA
47	Erkek	JIA	47,07	1,36	15	0,01	14	16	3	2,8	1,9	1,47	9,7	13,7	115,78	43,0	14,4	5,3	220,0	Remisyon	oligoJIA
48	Erkek	JIA	96,55	0,53	7	0,62	15	17	11	7,6	2,3	3,30	8,8	14,5	98,26	35,0	12,4	10,7	226,0	Remisyon	oligoJIA
49	Kadın	JIA	89,68	0,53	6	1,28	11	25	16	2,6	2,1	1,24	7,7	15,3	132,38	36,4	11,9	5,8	278,0	Remisyon	oligoJIA
50	Kadın	JIA	90,33	0,51	10	0,11	10	20	10	2,8	2,6	1,08	9,5	12,9	113,84	35,4	11,8	6,3	296,0	Remisyon	oligoJIA
51	Kadın	JIA	57,51	0,62	15	0,15	20	20	14	2,6	1,6	2,00	8,0	13,5	142,50	35,5	11,7	4,7	228,0	Remisyon	oligoJIA
52	Kadın	JIA	96,05	1,37	11	2,51	12	20	25	5,1	2,2	2,32	7,5	13,1	135,90	37,2	12,2	8,1	299,0	Remisyon	poliJIA
53	Kadın	JIA	103,26	1,05	15	2,66	11	13	24	3,9	2,3	1,70	8,5	16,4	145,65	33,6	10,8	6,8	335,0	Remisyon	oligoJIA
54	Erkek	JIA	107,55	0,35	16	1,74	15	17	3	5,9	1,8	3,27	8,7	13,5	168,88	49,3	16,5	8,5	304,0	Remisyon	oligoJIA
55	Kadın	JIA	84,58	1,25	15	0,74	20	17	18	6,4	2,0	3,20	8,1	14,3	168,50	39,6	14,3	9,0	337,0	Remisyon	oligoJIA

56	Erkek	JIA	100,56	0,75	16	0,79	30	29	4	5,5	2,3	2,39	8,2	18,4	144,78	40,8	13,5	8,9	333,0	Remisyon	entezitJIA
57	Kadın	JIA	75,16	0,98	9	0,32	22	25	23	5,1	1,7	3,00	10,5	14,2	139,41	41,8	13,5	7,7	237,0	Remisyon	oligoJIA
58	Kadın	JIA	54,09	0,27	14	0,01	9	15	2	3,1	2,0	1,55	10,2	15,4	94,50	38,8	12,7	5,5	189,0	Remisyon	oligoJIA
59	Kadın	JIA	86,16	1,50	15	0,58	19	33	7	2,8	2,5	1,12	8,8	13,4	84,80	31,7	11,6	5,8	212,0	Remisyon	oligoJIA
60	Kadın	JIA	58,07	0,82	2	1,04	18	32	4	2,2	6,5	0,34	8,2	13,8	51,38	39,3	13,7	10,1	334,0	Remisyon	sJIA
61	Erkek	JIA	83,48	0,48	16	0,74	21	25	2	4,1	1,8	2,28	9,1	14,7	174,72	43,8	14,2	6,5	314,5	Remisyon	oligoJIA
62	Kadın	JIA	76,67	0,47	8	0,56	21	22	3	2,9	3,4	0,85	7,9	13,1	73,61	40,7	13,1	7,1	250,3	Remisyon	Psoriatik
63	Erkek	JIA	100,05	1,62	12	2,90	12	17	8	5,3	3,1	1,71	9,3	13,7	113,87	35,0	12,8	9,5	353,0	Remisyon	oligoJIA
64	Kadın	JIA	64,84	0,44	16	1,44	13	14	20	3,2	2,2	1,45	9,0	13,4	135,45	41,1	13,6	5,9	298,0	Remisyon	oligoJIA
65	Kadın	JIA	82,85	0,13	13	0,78	15	16	8	2,6	2,6	1,00	7,3	20,7	161,92	35,0	11,2	6,0	421,0	Remisyon	oligoJIA
66	Erkek	JIA	98,71	1,14	16	0,65	10	17	3	2,6	1,3	2,00	9,7	13,5	131,53	39,4	13,8	4,3	171,0	Remisyon	oligoJIA
67	Kadın	JIA	63,41	0,52	15	0,38	10	15	17	5,1	1,5	3,40	7,9	12,6	163,33	35,8	13,3	7,1	245,0	Remisyon	poliJIA
68	Kadın	JIA	79,28	0,60	14	0,21	18	21	8	4,1	2,8	1,46	8,8	13,5	96,07	37,3	12,8	7,5	269,0	Remisyon	oligoJIA

FORMLAR

ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN "EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (İLAÇ DIŞI KLİNİK ÇALIŞMALAR İÇİN)

Araştırma Projesinin Adı: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Juvenil İdiyopatik Artritte (JIA) Hastalık Aktivitesinin S100A12 ve TLR4 ile Değerlendirilmesi

Değerli anne ve babalar;
Çocuğunuzun, planladığımız "Ailevi Akdeniz Ateşi ve Juvenil İdiyopatik Artrit tanılı hastalarda serumda S100A12 protein düzeyi ve Toll Benzeri Reseptör-4 (TLR-4)'ün hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesi'' konulu bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, çocuğunuzla ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle, çocuğunuzla ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılımı için izin isteyeceğiz.
Bu araştırma; teşhisi çocuğunuza konulmuş olan "Ailevi Akdeniz Ateşi ve/veya Juvenil İdiyopatik Artrit Hastalığı" ile ilgili yapılacak olan bilimsel bir araştırmadır. Araştırma kapsamında çocuğunuzdan alınacak kan örneğinden, yukarıda belirtilen hastalıklar ile ilişkisi olduğunu düşündüğümüz S100A12 adlı protein ile birlikte Toll Benzeri Reseptör-4'ün ELISA tekniği kullanılarak bakılması ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.
Bu araştırmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda 2-16 yaş arasında olan ve Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı alan 60 çocuk ile Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) tanısı alan 60 çocuk olmak üzere 120 olgu dahil edilecektir. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet bakımından hasta gruplarına benzer, enfeksiyonu ve sistemik herhangi bir hastalığı (tümör, kronik enflamatuvar hastalık, endokrin bozukluk, emilim bozukluğu, karaciğer hastalığı, obezite) olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan ve herhangi bir romatizmal hastalığı da bulunmayan rutin sağlık kontrolü için çocuk polikliniğine başvurmuş olan 2-16 yaş arasında olan 50 çocuk çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamız için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Polikliniğinde çocuğunuzdan kan örneği alınacaktır. Çocuğunuzun kan örneğindeki biyokimyasal çalışmalar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda yapılacaktır.
Bu araştırmada çocuğunuzun kan örneğinde yapılacak olan testler için ne sizden ne de Sosyal Güvenlik Kurumundan bir ücret talep edilmeyecektir. Çocuğunuza uygulanan rutin tedaviler dışında size, bu çalışmaya özgü herhangi bir ek tedavi uygulanmayacaktır. Çocuğunuzdan beklenen herhangi bir ilaç ya da yaşam koşulları ile ilgili bir kısıtlama yoktur. Bu araştırmanın sonuçları çocuğunuzun tedavi protokollerinde herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın ve hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tarafınızdan imzalandıktan sonra çocuğunuzun orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimimize izin vermiş sayılacaksınız. Ancak ilgili mevzuat gereğince çocuğunuzun kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi çocuğunuzun kimliği gizli kalacaktır. Araştırma hakkında, çocuğunuzun hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers (beklenmeyen ters etki) olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişi ile bu kişiye günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası ve mail adresi aşağıda bulunmaktadır.
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.
Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.
Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).
Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; Doç. Dr. Kenan BARUT'u 02124143000 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
Bu araştırma için çocuğumdan alınan kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.
İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Ebeveynin

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Sorumlu Hekim

Adı Soyadı: Doç. Dr. Kenan BARUT

Tel: 0 212 4143000

Mail: kenan.barut@istanbul.edu.tr

İmza:

OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK İLAÇ VE İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN "HASTA COCUK" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Juvenil İdiyopatik Artritte (JIA) Hastalık Aktivitesinin S100A12 ve TLR4 ile Değerlendirilmesi
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof.Dr. Mine KUCUR
Diğer Araştırıcıların Adı: Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR, Doç.Dr. Kenan BARUT, Dr.Öğr.Üyesi Amra ADROVİÇ YILDIZ, Doktora Öğr. Şeyma DÜMÜR

Sevgili ……,

Benim adım Doç.Dr. Kenan BARUT. Senin şu andaki hastalığın olan Ailevi Akdeniz Ateşi/Juvenil İdiyopatik Artrit konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi için yeni bir yöntem geliştirmek ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya doktora öğrencim Şeyma DÜMÜR, ben ve yukarıda diğer araştırıcılar adı altında belirtilen doktorlarda katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen senden az miktarda (1,5 tatlı kaşığı) kan örneği vermeni isteyeceğiz. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılımın konusunda onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:
Çocuğun imzası:
Tarih:
Velisinin adı- soyadı:
Velisinin imzası:
Tarih:
Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Doç.Dr. Kenan BARUT
İmza:
Adres: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı

"SAĞLIKLI ÇOCUKLAR" İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Juvenil İdiyopatik Artritte (JIA) Hastalık Aktivitesinin S100A12 ve TLR4 ile Değerlendirilmesi
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof.Dr. Mine KUCUR
Diğer Araştırıcıların Adı: Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR, Doç.Dr.Kenan BARUT, Dr.Öğr.Üyesi Amra ADROVİÇ YILDIZ, Doktora Öğr.Şeyma DÜMÜR

Sevgili ……,

Benim adım Prof.Dr. Mine KUCUR. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Juvenil İdiyopatik Artrit hastalıkları ile ilgili bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi için yeni bir yöntem geliştirmek ve senin yaşına yakın olup bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya doktora öğrencim Şeyma DÜMÜR, ben ve yukarıda diğer araştırıcılar adı altında belirtilen doktorlarda katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen senden az miktarda (1,5 tatlı kaşığı) kan örneği vermeni isteyeceğiz.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın. Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin bu çalışmaya katılımın konusunda onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:
Çocuğun imzası:
Tarih:
Velisinin adı- soyadı:
Velisinin imzası:
Tarih:
Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Prof.Dr. Mine KUCUR
İmza:
Adres: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tel: +90 212 4143000 | Dahili : 21514

FMF Hastaları için AIDAI Hastalık Aktivite Ölçeği

AD SOYAD	ATEŞ (≥38°C)	KARIN AĞRISI	GÖĞÜS AĞRISI	EKLEM/KAS AĞRISI (Artralji/Miyalji)	EKLEM ŞİŞLİĞİ	CİLT BULGULARI
01.01.2020						
02.01.2020						
03.01.2020						
…						
…						
…						
…						
…						
31.01.2020						

Lütfen bu formu EVET ya da HAYIR şeklinde doldurunuz.
Bu formun hasta ve ebeveynler tarafından doldurulması gerekmektedir.
Ad:
Soyad:
Yaş:
Kilo:
Boy:
Kullandığı İlaçlar:

ETİK KURUL KARARI

İÜC Tarih ve Sayı: 09/01/2020-4168

T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Doktora Öğrencisi Şeyma Dümür'ün etik kurul kararı A-11

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 11.12.2019 tarih,68871907-604.01.01-189239 sayılı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Mine KUCUR'un** danışmanlığında **Doktora Öğrencisi Şeyma DÜMÜR'ün** yürütücülüğünde **Prof.Dr.Özgür KASAPÇOPUR, Doç.Dr.Kenan BARUT ve Dr.Öğr.Üyesi Amra Adroviç YILDIZ'ın** yardımcılıklarında ve **"Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Juvenil İdiyopatik Artritte (JIA) Hastalık Aktivitesinin S100A12 ve TLR4 ile Değerlendirilmesi"** başlıklı Doktora Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **07 Ocak 2020** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla;etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Matem TUNÇDEMİR
Bölüm Başkanı

NOT:Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak İçin:http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/ien/Vision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE8A7NBVZ
Ayrıntılı bilgi için irtibat : Oğuz SOYDANER Dahili : 22300
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

Belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) VE JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTTE (JIA) HASTALIK AKTİVİTESİNİN S100A12 VE TLR4 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%11	%10	%7	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	CAN, Fatma, ZİYREK, Murat, ERDEM, Şükran, CİVAN, Murat, GÖRMÜŞ, Uzay, ŞAHİN, Sinan, ACAR, Zeydin and ÇİFTÇİ, Çavlan. "The association between coronary atherosclerotic burden and asymmetric dimethylarginine, carotis intima media thickness and endothelial function", Türk Kardiyoloji Derneği, 2014. Yayın	%2
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
3	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
4	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı		**Soyadı**	
Doğ.Yeri		**Doğ.Tar.**	
Uyruğu		**TC Kim No**	
Email		**Tel**	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans		
Lise		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.			
2.			
3.			

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**YDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):