T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT, ADENİT (PFAPA) SENDROMLU ÇOCUKLARDA STING (INTERFERON GENLERİN STİMÜLATÖRÜ) PROTEİN DÜZEYİNİN VE SİTOKİN PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Mehmet MORKOYUNLU

Danışman
Prof. Dr. Zuhal HAMURCU

Doktora Tezi

Ocak 2025
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT, ADENİT (PFAPA) SENDROMLU ÇOCUKLARDA STING (INTERFERON GENLERİN STİMÜLATÖRÜ) PROTEİN DÜZEYİNİN VE SİTOKİN PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doktora Tezi

Hazırlayan
Mehmet MORKOYUNLU

Danışman
Prof. Dr. Zuhal HAMURCU

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından THD-2023-13098 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Ocak 2025
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı : Mehmet MORKOYUNLU

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

"Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit (Pfapa) Sendromlu Çocuklarda Stıng (Interferon Genlerin Stimülatörü) Protein Düzeyinin Ve Sitokin Profillerinin Değerlendirilmesi" adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesine uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan	**Danışman**
Mehmet MORKOYUNLU	**Prof. Dr. Zuhal HAMURCU**

Ana Bilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Elif Funda ŞENER

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Zuhal HAMURCU danışmanlığında **Mehmet MORKOYUNLU** tarafından hazırlanan **"Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit (Pfapa) Sendromlu Çocuklarda Stıng (Interferon Genlerin Stimülatörü) Protein Düzeyinin Ve Sitokin Profillerinin Değerlendirilmesi"** başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih:…/…/…...

JÜRİ		**İmza**
Danışman	: **Prof. Dr. Zuhal HAMURCU**	**.....**
Üye	**: Prof. Dr. İsmail DURSUN**	**.....**
Üye	**: Doç. Dr. Ayşenur Paç KISAARSLAN**	**.....**
Üye	**: Prof. Dr. Sibel Oğuzkan BALCI**	**.....**
Üye	**: Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ**	**.....**

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ……...… tarih ve ……. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez projesinin planlanması, yürütülmesi ve yazılması hususlarında göstermiş olduğu destek ve yardımlarından dolayı bilgi ve tecrübeleriyle herzaman yol gösteren tez danışmanım Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zuhal HAMURCU' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kıymetli görüşleri ve çalışmama olan katkıları için Doç. Dr. Ayşenur Paç KISAARSLAN' a çok teşekkür ederim.

Tıbbi Biyoloji Doktora eğitimim süresince yol gösteren ve çok değerli bilgiler öğrendiğim Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı'ndaki bütün hocalarıma çok teşekkür ederim.

THD-2023-13098 proje kodu ile tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine desteklerden dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca varlığından herzaman güç aldığım, her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen babam Yaşar MORKOYUNLU'ya, annem Ayşe MORKOYUNLU'ya kardeşim Engin MORKOYUNLU'ya ve eşim Muzaffer MORKOYUNLU'ya çok teşekkür ederim.

Mehmet MORKOYUNLU
KAYSERİ, Ocak 2025

PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT, ADENİT (PFAPA) SENDROMLU ÇOCUKLARDA STING (INTERFERON GENLERİN STİMÜLATÖRÜ) PROTEİN DÜZEYİNİN VE SİTOKİN PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet MORKOYUNLU

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi, Ocak 2025
Danışman: Prof. Dr. Zuhal HAMURCU

ÖZET

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromu etyolojisi bilinmeyen çocukluk çağında en sık görülen otoinflamatuar hastalıklardan birisidir. Hastalığın teşhisine yönelik kesin bir tanı testi bulunmamasından dolayı, gereksiz ve hatalı ilaç kullanımları artmakta, bu da ailelerin ve hastaların yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir.
Çalışmamızda, PFAPA sendromu olan çocuklar ile hastalık belirtileri ve klinik tablonun hemen hemen birbirinin aynı olan, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olan gruptan ayrımını sağlayacağını düşündüğümüz interferon genlerin stimülatörü (STING) protein düzeyinin ve sitokin profillerinin araştırılarak farklılıkların belirlenmesi amaçlamıştır. Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Pediatri Romatoloji polikliniğine başvuran PFAPA tanısı almış 42 hasta ile Çocuk Acil Servisine başvuran ve ÜSYE tanısı almış 42 çocuğun (kontrol grubu) serum örneklerinde interlökin 1 beta (IL-1β), interlökin 10 (IL-10), Nüclear Factor Kappa-Beta (NF-κβ), Tümör Nekrozis Factör-Alfa (TNF-α), İnterferon-gamma (IFN-γ) ve Stimülator of İnterferon Genes (STING) düzeyleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle analiz edilmiştir.
Sonuçlarımıza göre, PFAPA grubunda ortalama serum STING seviyesi 0,7619 ng/L±0,2637 ng/L olarak belirlenirken, ÜSYE grubunda ortalama serum STING seviyesi 1,211 ng/L ±0,3774 ng/L olarak tespit edilmiş, ÜSYE grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (*p<0,001). Ortalama serum IL-10 seviyesi PFAPA grubunda 1,5145 pg/ml ±0,4874 pg/ml olarak belirlenirken ÜSYE grubunda ise 0,6892 pg/ml ±0,3357 pg/ml olarak tespit edilmiş, ÜSYE grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (*p<0,001). TNF-α , IL1β, IFN-γ ve NF-κβ ortalama serum seviyeleri değeri açısından PFAPA ve ÜSYE grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p > 0.05).
ROC analiz sonuçlarına göre STING alt limit değeri 0.7657 ng/L ±0.0412 ng/L, üst limit değeri 0.92520 ng/L ±0.0412 ng/L olarak IL-10 alt limit değeri 0.849 pg/ml ±0.0296 pg/ml, üst limit değeri 0.9734 pg/ml ±0.0296 pg/ml olarak bulunmuştur.
Sonuçlarımız, literatürde ilk kez serum STING ve interlökin 10 (IL-10) düzeylerinin, PFAPA sendromu ile üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastaları birbirinden ayırt etmede yardımcı parametreler olarak kullanılabileceğini göstermiştir.
Anahtar Kelimeler: IL-10; İnterferonlar; Periyodik Ateş; PFAPA; Sitokinler; STING.

EVALUATION OF STING (STIMULATOR OF INTERFERON GENES) PROTEIN LEVELS AND CYTOKINE PROFILES IN CHILDREN WITH PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, ADENITIS (PFAPA) SYNDROME

Mehmet MORKOYUNLU

Erciyes University, Institute of Health Sciences
Department of Medical Biology Ph.D. Thesis, January 2025
Supervisor: Prof. Dr. Zuhal HAMURCU

ABSTRACT

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome is one of the most common autoinflammatory diseases unknown etiology in children. The lack of a definitive diagnostic test for the disease leads to an increase in unnecessary and inappropriate use of medication, which significantly reduces the quality of life of families and patients.

In our study, we aimed to identify the differences by investigating the stimulator of interferon genes (STING) protein levels and cytokine profiles, which we believe distinguish children with PFAPA syndrome from the upper respiratory tract infection (URTI) group, whose disease symptoms and clinical picture are almost identical. Forty-two patients with PFAPA who presented to the pediatric rheumatology clinic of Erciyes University during an attack period and 42 patients with URTI (control group) who presented to the paediatric emergency clinic were included in the study. Interleukin 1 beta (IL-1β), interleukin 10 (IL-10), Nuclear Factor Kappa- Beta (NF-κβ), Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α), Interferon-gamma (IFN-γ) and Stimulator of Interferon Genes (STING) levels were analyzed by the Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method.

According to our results, the average serum STING levels were determined as 0.7619 ng/L±0.2637 ng/L and 1.211 ng/L ±0.3774 ng/L in the PFAPA and URTI groups, respectivelly ($p<0,001$). The mean serum IL-10 level was determined as 1.5145 pg/ml ±0.4874 pg/ml in the PFAPA group, and 0.6892 pg/ml ±0.3357 pg/ml in the URTI group ($p<0,001$). No significant difference in mean serum levels of TNF-α, IL1β, IFN-γ and NF-κβ was found between the PFAPA and URTI groups ($p > 0.05$).

According to ROC analysis results, STING lower limit value is 0.7657 ng/L ±0.0412 ng/L, upper limit value is 0.92520 ng/L ±0.0412 ng/L, IL-10 lower limit value is 0.849 pg/ml ±0.0296 pg/ml, upper limit value is It was found to be 0.9734 pg/ml ±0.0296 pg/ml.

Our results have shown, for the first time in the literature, that serum STING and interleukin 10 (IL-10) levels can be used as useful parameters to discriminate between patients with PFAPA syndrome and upper respiratory tract infection.

Key Words: Cytokines; IL-10; Interferons; Periodic Fever; PFAPA; STING.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI iii
KABUL VE ONAY iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER x
KISALTMALAR x
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (ÜSYE) 3
2.2. Periyodik Ateş 3
2.2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial mediterranean fever) (FMF) 5
2.2.2. Hiper Immunoglobulin D sendromu (HIDS) 5
2.2.3. Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (CAPS) 6
2.2.4. Tümör Nekrozis Faktörü Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) 6
2.2.5. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit Sendromu (PFAPA) 7
2.3. Sitokinler 10
2.3.1. TÜMÖR NEKROTİZE EDİCİ FAKTÖR (TNF) 16
2.3.2. İNTERLÖKİN-1 (IL-1) 18
2.3.3. İNTERFERON GAMMA (IFN-γ) 20
2.3.4. NÜKLEER FAKTÖR KAPPA BETA (NF-κβ) 21
2.3.5. İNTERLÖKİN-10 (IL-10) 22
2.3.6. STİMÜLATÖR OF İNTERFERON GENES (STING) 24
3. MATERYAL METOD 33
3.1. Çalışma Popülasyonunun Oluşturulması 33
3.2. Serum Örneklerinin Hazırlanması 34
3.3. Serum TNF-α, IL-1β, IL-10, NF-κβ, IFN-γ Düzeylerinin Analizi 35
3.4. Serum STING Düzeyinin Analizi 36

3.5. İstatistiksel Analiz 36
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 60
7. KAYNAKLAR 61
EKLER
ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR

CRP	: C Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGF	: Epidermal Growth Factor
ELANE	: Nötrofil Elastaz Geni
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ER	: Endoplazmik Retikulum
FCAS	: Ailesel Soğukla İlişkili Otoinflamatuar Sendrom
FMF	: Ailevi Akdeniz ateşi
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
HIDS	: Hiper Immunoglobulin D Sendromu
HTLV-1	: İnsan T hücre lösemi virüsü tip 1
IFN-γ	: İnterferon Gamma
IL	: İnterlökin
IL-10	: İnterlökin 10
IL-1β	: İnterlökin 1 Beta
ILC	: Innate Lenfoid Hücre
KD	: Kilo Dalton
MKD	: Mevalonat Kinaz Eksikliği Sendromu
ml	: Mililitre
NF-κβ	: Nüclear Factor Kappa Beta
ng	: Nanogram
ng	: Nanogram
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit Sendromu
pg	: Pikogram
RNA	: Ribonükleik Asit
STING	: Stimülator of İnterferon Genes
TNF-α	: Tümör Nekrozis Factör Alfa
TRAPS	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Sitokinlerin otokrin, parakrin, endokrin etkileri. 11
Şekil 2.2. Sitokin reseptörlerinde sinyal iletimi. 14
Şekil 2.3. TNFR sinyal yolu..... 18
Şekil.2.4. NF-κB etki mekanizması 22
Şekil 2.5. cGAS-STING yolağı..... 25
Şekil 2.6. Apoptoz, nekroptoz, piroptoz ve ferroptozda cGAS-STING sinyalizasyonu 27
Şekil 2.7. STING aracılı apoptozis ve Bak/Bax yolağı..... 28
Şekil 2.8. STING aracılı apoptozis ve ER stresi 29
Şekil 2.9. STING aracılı apoptozis ve Bax-IRF3 yolağı..... 30
Şekil 2.10. Sting sinyali 31
Şekil 2.11. Stingin otofajik yolaktaki görevi 32
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımları..... 38
Şekil 4.2. PFAPA sendromlu hastalarda anne ve baba arasındaki akrabalık durumu..... 39
Şekil 4.3. Atak sıklığının cinsiyete göre dağılımları..... 40
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubu CRP düzeylerinin karşılaştırılması..... 42
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubu STING düzeylerinin karşılaştırılması..... 44
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubu IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması 45
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubu TNF-α düzeylerinin karşılaştırılması 47
Şekil 4.8. Hasta ve kontrol grubu IL-1β düzeylerinin karşılaştırılması 48
Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubu IFN-γ düzeylerinin karşılaştırılması..... 50
Şekil 4.10. Hasta ve kontrol grubu NF-κβ düzeylerinin karşılaştırılması..... 52

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Periyodik ateş sendromlarının klinik özellikleri 4
Tablo 2.2. PFAPA sendromunda semptomların görülme sıklığı 8
Tablo 2.3. İnflamatuar özelliklerine göre sitokinlerin sınıflandırılması 15
Tablo 2.4. Sitokinlerin özellikleri 15
Tablo 4.1. PFAPA ile kontrol grubu serum STING, TNF-α, IL-1β, IL-10, NF-κβ, IFN-γ düzeyleri. 41
Tablo 4.2. STING testi ROC analizi tablosu 53
Tablo 4.3. STING testi için hesaplanan limit değerler 53
Tablo 4.4. IL-10 testi ROC analizi tablosu 53
Tablo 4.5. IL-10 testi için hesaplanan limit değerler 54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek ateş çocukluk dönemindeki çocukların hastaneye başvurularında başlıca sebeplerinden birisidir. Bu dönemde gelişen hastalıklarda en önemli bulgulardan birisi olan yüksek ateş, genellikle viral enfeksiyonlardan kaynaklansa da enfeksiyonun eşlik etmediği, tekrarlayan, kalıtsal ya da kalıtsal olmayan sebeplerden de kaynaklanabilmektedir.

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromu etyolojisi bilinmeyen çocukluk çağında en sık görülen otoinflamatuar hastalıklardan birisidir. PFAPA sendromunun tanısı, enfeksiyonlar ve immün yetmezlikler dışlandıktan sonra, 1999'da Thomas ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerin karşılanması durumunda konulabilmektedir (Thomas ve ark., 1999). Bununla birlikte, bu durumun spesifik olarak kesin tanımına ilişkin yerleşik bir uluslararası fikir birliği yoktur. Hastalığın kesin olarak tanımlanmasına ilişkin yeterli kriterlerin tam olarak belirlenememiş olması ve kesin bir tanı testi bulunmamasından dolayı, birçok hastanın tanısı, aylar hatta yıllar alabilmektedir. PFAPA sendromunun tanısı günümüzde ise diğer olası hastalıklar dışlandıktan sonra klinik öykü ve fizik muayene bulguları ile belirlenmeye çalışılmaktadır. Çoğu klinisyen, tekrarlayan ateşte, farenjitte ve stomatit tedavisinde PFAPA sendromundan şüphelenmemekte, bu sebeple enfeksiyona çok benzeyen tablodan dolayı, gereksiz ilaç kullanımları artabilmektedir. Bu da yanlış tedaviden kaynaklı sıkıntıları artırmakta, ailelerin yaşam kalitesinide olumsuz etkilemektedir.

PFAPA sendromu olan çocuklar genellikle tekrarlayan ateşli ataklar ile hastaneye başvururlar. Bu hastalarda inflamatuar yolakları ve mekanizmaları açıklamak, patogenezi anlamak için oldukça önem arzetmektedir.

Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda, PFAPA etyopatogenezine katkı sağlamak adına literatürde ilk kez PFAPA tanılı hastalarda serum STING düzeylerinin hastalık

aktivasyonu ile ilişkisini, bunun yanında prognozu öngörmede prediktif değeri olduğunu düşündüğümüz interlökin 1 beta (IL-1β), interlökin 10 (IL-10), Nüclear Factor Kappa-Beta (NF-κβ), Tümör Nekrozis Factör-Alfa (TNF-α), İnterferon-gamma (IFN-γ) düzeyleri araştırılarak, PFAPA sendromu tanısı alan hastaları, hastalık belirtileri ve klinik tablonun hemen hemen birbirinin aynı olan, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olan gruptan ayrımınının kolaylaştırılması ve PFAPA sendromlu çocuklar için tedavi süreci planlanırken bu parameterelerin gözönünde bulundurulmasının gerekliliğinin gösterilmesi amaçlandı. Böylece, PFAPA sendromunun etyolojisi ve patogenezi hakkında daha faza bilgi edinilmesi ve PFAPA sendromulu hastalarının diğer ateşli hastalardan ayırımını sağlayacak biyolojik belirteçler belirlenerek etkili tedavi stratejisinin belirlenmesine katkı sağlanması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (ÜSYE)

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), ateş, boğaz ağrısı, burun akıntısı, öksürük, nefes alma güçlüğü gibi değişen semptomlarla kendisini gösteren ve çocuklarda doktor ziyaretinin en sık nedenlerinden birisidir (‘URI, Upper Respiratory Infection, 2022’).

Üst solunum yolu sinüsleri, burun kanallarını, farenks ve gırtlağı içerir. Bu yapılar, solunumun gerçekleşmesi için dışarıdan soluduğumuz havayı soluk borusuna ve oradan da akciğerlere yönlendirir. Üst solunum yolu enfeksiyonu, burnu, boğazı, gırtlağı, soluk borusunu, bazen sinüsleri ve orta kulağı etkileyen üst solunum yollarının belirli bölgelerinin özel enfeksiyonu olarak adlandırılabilir. Bunlar, rinit, tonsilit, farenjit, sinüzit, epiglotit, larenjit, laringotrakeit olarak sıralanabilir (‘URTI: Upper Respiratory Tract Infection, 2020’).

2.2. Periyodik Ateş

Ateş, vücudun pirojenik uyarıcılara karşı verdiği, sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin üretimiyle başlayan bir adaptasyon sürecidir. Ateş, vücut sıcaklığının ölçüldüğü yere göre ortalamadan 1°C daha yüksek olması durumudur. Normal ortalama vücut sıcaklığı 37 °C’dir. Rektal ölçümlerin 38 °C, oral ölçümlerin 37,8 °C, aksillar ölçümlerin de 37,2 °C’nin üzerinde olması ateş olarak tanımlanmaktadır.

Periyodik ateş ise tekrarlayan ateş ataklarının eşlik ettiği farklı düzeylerde inflamatuvar bulgularla karakterize, klinik olarak tipik bir infeksiyon hastalığının gösterilemediği hastalık grubudur. Spontan otoinflamasyonun olduğu bu hastalıklar herhangi bir mikroorganizma uyarısı olmadan ortaya çıkar ve genellikle tekrarlama eğilimindedir. Otoinflamasyondan kaynaklanan ataklar serozal ve sinoviyal yüzeyler ile deride lokalize inflamasyonlara neden olurlar. Bu hastalıklarda ateş yanında

solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi ve deriye ait bulgular da görülebilir (Kastner ve ark., 2005). Bu hastalıklar içerisinde periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati sendromu (PFAPA), ailevi Akdeniz ateşi (FMF), mevolenat kinaz eksikliği (hiper Immunoglobulin D sendromu), kriyoprin ilişkili periyodik ateş grubu (CAPS), tümör nekrotize edici faktör reseptör defekti ilişkili ateş sendromu (TRAPS) sıralanabilir.

Periyodik ateşlere lenfadenopati, serozit (peritonit, plörit) ve artrit gibi klinik bulgular ile akut faz reaktanlarındaki artışlar gibi sistemik inflamasyon bulguları eşlik eder. Periyodik ateş sendromlarının klinik özellikleri ve ilişkili olduğu hastalıklar Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Ataklar arasındaki süreler ise hastalığa göre değişkenlik gösterir. Ataklar arası dönemlerde genellikle hiçbir hastalık bulgusu gözlenmez. Akut faz reaktanları negatiftir ve hastaların büyüme ve gelişimi normaldir.

Tablo 2.1. Periyodik ateş sendromlarının klinik özellikleri (Vehapoğlu ve ark. 2012)

Klinik	**PFAPA**	**FMF**	**Siklik nötropeni**	**HIDS**	**TRAPS**
Genel kalıtım	Bilinmiyor	OR/MEFV	OD/ELA-2	OR/MVK	OD/TNFRSF1A
Kromozom	Bilinmiyor	16p13.3	19p13.3	12p24	12p13
Başlangıç yaşı	0-14 yaş	1-20 yaş	0-5 yaş	0.5-3 yaş	0-53 yaş
Atak süresi	3-7 gün	6-72 saat	3-5 gün	3-7 gün	günler/haftalar
Farenjit	Var	Yok	Var	Bazen	Yok
Aftöz stomatit	Var	Yok	Var	Var	Yok
Lenfadenopati	Var	Yok	Var	Var	Yok
Abdominal ağrı	Bazen	Steril peritonit Konstipasyon	Diyare	Karın ağrısı Kusma-diare	Peritonit Diyare
Plörezi	Yok	Var	Yok	Nadir	Var
Artrit / artralji	Bazen artralji	Var	Nadir	Var	Var
Deri bulgusu	Döküntü	Erizipeloid eritem	Bakteriel selülit	Makülopapüler döküntü	Gezici eritem
Göz bulgusu	Yok	Yok	Yok	Konjoktivit	Konjonktivit Periorbital ödem
Nörolojik bulgu	Baş ağrısı	Nadir aseptik menenjit	Yok	Baş ağrısı	Baş ağrısı
Lenfatik sistem	Servikal LAP	İleri yaşta Splenomegali	Servikal LAP	Servikal LAP	Splenomegali
Sistemik amiloidoz	Yok	Yüksek risk	Yok	Nadir	%10 risk
Tedavi	Kortikosteroid Tonsillektomi	Kolşisin	G-CSF	Kortikosteroid IL-1 blokerleri	Kortikosteroid IL-1 blokerleri

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit sendromu, İnterlökin, FMF: Familial mediterranen fever, HIDS: Hiper Immunoglobulin D sendromu, TRAPS: Tumor necrosis faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom.

2.2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial mediterranean fever) (FMF)

İlk kez 1945 yılında tanımlanan Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan kendi kendini sınırlayan ateş ve serozal inflamasyon atakları ile birlikte belirgin akut faz yanıtının eşlik ettiği otozomal resesif bir hastalıktır. Ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit/artralji önde gelen semptomlardır. 1997 yılında bu hastalarda Mediterranean fever (MEFV) geninde mutasyon olduğu gösterilmiştir (The French FMF Consortium, 1997). MEFV tarafından kodlanan pyrin proteini pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ve sekresyonunda görev yapar. FMF'de IL-1β üretimi ve doğal immün sistem cevabı artmıştır. Türkler, Araplar, Yahudiler, Ermeniler ve Kuzey Afrikalılarda daha sık görülür. Türkiye'de FMF'in tahmini prevalansı 1/1000, taşıyıcılığı 1/5'dir ve MEFV mutasyonu sıklığı %25,7 bulunmuştur (Turkish FMF study group, 2005).

MEFV, 16p kromozomuna haritalanır ve esas olarak nötrofillerde ve miyeloid kemik iliği öncüllerinde ifade edilen pirin veya marenostrin adı verilen 781 amino asitli bir protein kodlar (The International FMF Consortium, 1997). Bu protein, granülositlerde inflamasyonun transkripsiyonel düzenleyicisi olarak işlev görür (Henry ve ark., 1997; Vernet ve ark., 1993). Pirinin, proinflamatuar bir molekülün baskılayıcısı veya antiinflamatuar bir proteinin transkripsiyonel yukarı yönlü düzenleyicisi olarak hareket eder. Kusurlu pirin muhtemelen inflamatuvar olaylara, serozal bölgelere lökosit göçünün artmasına ve inflamatuvar uyaranlara uygunsuz ve uzun süreli yanıta neden olur (Centola ve ark., 2000; Samuels ve ark., 1997).

2.2.2. Hiper Immunoglobulin D sendromu (HIDS)

Hiper Immunoglobulin D sendromu veya günümüzdeki ismiyle mevalonat kinaz eksikliği özellikle Hollanda ve Belçika'da tanımlanmış nadir bir hastalıktır. Mevalonat kinaz eksikliği otozomal resesif bir şekilde kalıtılır. Mevalonat kinazını kodlayan gen, 12q14 lokusunda 10 ekzondan oluşur ve yaklaşık 63 patolojik varyasyonu karakterize edilmiştir. Bu sendromda otoantikorların negatif olduğu, T hücresel yanıtının eşlik etmediği bir otoinflamasyon söz konusudur. 3 ila 6 gün süren ve PFAPA sendromunda olduğu gibi ani başlayan yüksek ateş vardır. Ateş yavaş yavaş kaybolur. Periyotlar 4-6 hafta arasında değişmektedir. Ateş araları her zaman ritmik olmayabilir. Ateşli ataklara en sık eşlik eden semptomlar; çoğu zaman tek

taraflı ve duyarlı olan servikal lenfadenopati, ağrılı oral ülserler, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, poliartrit, skrotal ağrı, splenomegali, hepatomegali ve deri döküntüsüdür. Laboratuvar testlerinde IgD düzeyi tipik olarak > 100 U/ml'dir. Ancak küçük çocuklarda IgD düzeyi normal düzeylerde de görülebilmektedir. IgD artışı her zaman tanıyı kesinleştiren bir test değildir. Akut faz reaktanlarında ve IgA düzeylerinde artış görülebilir. Hastalığın tanısında atak sırasında idrarda mevalonik asid düzeylerindeki artışı gösterilebilir. Tanı uygun kliniği olan hastalarda mutasyonun gösterilmesi ile konulur. Atakların önlenmesinde antiinterlökin-1 ilaçlar (kanakunimab, anakinra ve rilonasept) kullanılmaktadır. Atakların başlangıç dönemlerinde kullanılan yüksek doz kortikosteroid ilaçların atakların şiddetini azalttığı bilinmektedir (Van der Burg ve ark., 2013).

2.2.3. Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (CAPS)

Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) NLRP3 genindeki mutasyonlarla karakterize genellikle ateş, ürtiker benzeri deri döküntüleri, nötrofil aracılı enflamasyon, akut faz reaktanlarında artış ve eklem tutulumunun görüldüğü otozomal dominant bir hastalıktır. FCAS (Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom), Muckle Wells Sendromu (MWS), Kronik infantil nörolojik kutanöz ve Artiküler sendrom (CINCA) olarak sınıflandırılmaktadır. Her üç hastalığında önemli bir bulgusu olan deri döküntüsü, genellikle ilk göze çarpan belirtidir, doğumdan kısa bir süre sonra veya erken bebeklik döneminde görülür. Bu döküntü, her üçünde de aynı klinik ve histolojik özellikleri gösterir: Gezici, makülopapüler, ürtiker benzeri ve genellikle kaşıntılı değildir. Hastalığa NLRP3 gen mutasyonu varlığında ürtikeryal döküntü, kızarık gözler (konjonktivit, üveit), sensorinörinal işitme kaybı, soğuk ve/veya stresin tetiklediği atakların varlığı ile tanı konulmaktadır.
Tedavisinde IL-1 reseptör antagonisti ilaçların semptomları kontrol altına aldığı gösterilmiştir (Gattorno ve ark., 2007).

2.2.4. Tümör Nekrozis Faktörü Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)

TRAPS, genellikle iki veya üç hafta süren tekrarlayan yüksek ateş atakları ile karakterize, TNFRSF1A genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiş otozomal dominant geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır. Ateşe genellikle gastrointestinal rahatsızlıklar (karın ağrısı, kusma, ishal), gezici miyalji ve eritem, konjonktivit,

periorbital ağrı ve ödem, nadiren üveit eşlik eder. TRAPS, anormal bir şekilde kalıtılan Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü I (TNFR I)' in hastadaki normal akut enflamatuar cevabında artışa yol açmasından kaynaklanır. Günümüzde, hastalığı tamamen önleyecek bir tedavi yoktur. Ateş, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAIDs)'a cevap verse de, atak sırasında görülen diğer klinik bulguların düzelmesi için glikokortikoid ilaç tedavileri kullanılır. Yüksek doz kortikosteroid ve IL-1R antagonisti tedavilerin hastalarda ateş ataklarının engellenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Goldbach ve ark., 2015).

2.2.5. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit Sendromu (PFAPA)

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit (PFAPA) sendromu periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenitin eşlik ettiği tekrarlayıcı yüksek ateş atakları ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen otoenflamatuar bir hastatalıktır. Hastalık ilk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra, 1989 yılında yılında sendroma adını veren "Periodic Fever Apthous Stomatitis Pharyngitis Adenitis" kelimelerinin baş harflerinden türetilen isimle anılmıştır (Marshall ve ark., 1989). Hastalığın tanısı günümüzde enfeksiyonlar ve immün yetmezlikler gibi diğer tekrarlayan ateş nedenlerinin ekarte edilmesi ve Thomas ve ark. tarafından 1999'da önerilen kriterlerin karşılanması ile konulabilmektedir. PFAPA sendromunda semptomların görülme sıklığı Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

PFAPA sendromunun tanısında kullanılan Thomas ve arkadaşlarının önerdiği PFAPA tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (Thomas ve ark., 1999).

- Erken başlangıçlı (5 yaşından önce başlayan) olması
- Düzenli aralıklarla tekrarlayan ateş ataklarının olması
- Ataklar arasında tamamen sağlıklı dönem olması
- Siklik nötropeninin dışlanmış olması
- Üst solunum yolu enfeksiyonu yokluğunda aftöz stomatit, servikal lenfadenit ve

farenjit bulgularından en az birinin bulunması

- Normal büyüme ve gelişme göstermesi

Tablo 2.2. PFAPA sendromunda semptomların görülme sıklığı (Padeh ve ark., 1999; Thomas ve ark., 1999)

Semptomlar	**Thomas kriterleri (%)**	**Padeh kriterleri (%)**
Ateş	100	100
Tonsillit	72	100
Halsizlik	-	100
Servikal lenfadenit	88	100
Aft	70	68
Başağrısı	60	18
Karın ağrısı	49	18
Artralji	79	11
Üşüme hissi	80	-
Öksürme	13	-
Bulantı	32	-
İshal	16	-
Ürtiker	9	-

Yapılan diğer çalışmalarda ise bu tanı kriterleri birazdaha genişletilerek aşağıda belirtilen ölçütler de eklenmiştir (Kasapçopur ve Arısoy, 2009).

- Genellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda oluşan ve belirli zaman aralıklarında tekrar eden ateş atakları

- Eksüdatif, kriptik tonsillit (boğaz kültürü sonucu negatif)

- Servikal lenfadenit

- Aftöz stomatit

- Atak aralarında tamamı ile sağlıklı dönem

- Kortikosteroid uygulamasına hızlı ve olumlu yanıt

- Normal büyüme ve gelişme

PFAPA sendromunun kesin bir tanımı ve tedavi planlamaları konusunda yerleşik bir uluslararası fikir birliği yoktur (Hofer ve ark., 2014). Son gelişmelere rağmen, güvenilir tanı testlerinin eksikliği, bu sendromu benzer semptomlara sahip diğer hastalıklardan ayırt etmedeki zorluk ve kesin tedavilerin olmaması nedeniyle potansiyel zorluklar devam etmektedir (Costagliola ve ark., 2019). Şimdiye kadar enfeksiyöz ajanlar, immünolojik mekanizmalar ve genetik yatkınlık dahil olmak üzere birçok olası nedensel faktör araştırılmıştır, ancak kesin etyoloji hala belirsizliğini korumaktadır.

PFAPA'nın aile kümelenmesi ve diğer otoinflamatuar bozukluklarla benzerlikleri göz önüne alındığında, hastalık için genetik bir temel öne sürülmektedir. Ancak olası gen varyantlarını bulmak için yürütülen genom analizi çalışmaları sonuçsuz kalmıştır. Laboratuvar ve patolojik bulgular, bu hastalığın patogenezindeki anahtar rolün sitokin ağındaki etkileşimlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Manthiram ve ark., 2023; Stojanow ve ark., 2006). Son bulgular, PFAPA alevlenmelerinin monositler, nötrofiller, kompleman ve proinflamatuar sitokinler gibi doğuştan gelen bağışıklığın farklı bileşenlerinin düzensizliğinden kaynaklanabileceğini göstermektedir. PFAPA alevlenmeleri sırasında proinflamatuar serum sitokin aktivasyonunun varlığı ve kortikosteroid tedavisine dramatik yanıt alınması da bu durumu destekler niteliktedir (Kolly ve ark., 2013; Stojanow ve ark., 2011).

Doğal bağışıklığın üyeleri olan ve interlökin-1b (IL-1b) ve IL-18'i aktive eden hücre içi proteinler olan inflamazomların PFAPA patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Araştırmalar, PFAPA ile ilişkili bir genin bulunamamış olması hastalığın multifaktöriyel veya poligenik bir temele sahip olabileceğini, çevresel bir tetikleyicinin inflamazom aktivasyonunu tetikleyerek PFAPA ataklarını aktive edebileceğini göstermektedir (Batu ve ark., 2019; Kolly ve ark., 2013)

Yapılan çalışmalarda, tedavi planlanması yapılırken kortikosteroidlerin PFAPA ataklarını dramatik şekilde sonlandırması nedeniyle etkin bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir. Ancak atak sıklığını artırması ve ilaçların yan etkilerilerinin getirdiği

olumsuzluklar nedeniyle uzun süreli kullanımlarda tercih edilmemektedir. Aynı zamanda tonsillektomi ve adenektominin, atakları azaltmada ve/veya sonlandırmada etkili olduğu bazı çalışmalar ile belirlenmiş olsa da aileler ve hekimler tarafından cerrahinin riskleri ve sonuçları sebebiyle tercih edilmemektedir. Adenoidektominin, tonsillektomi ile birlikte uygulanmasının, tek başına tonsillektomiye göre herhangi bir ek fayda sağlayıp sağlamadığı ise belirsizliğini korumaktadır (Martin ve ark., 2019).

2.3. SİTOKİNLER

İmmun ve inflamatuvar yanıta katılan, hem ekzojen moleküllere hemde endojen medyatörlere yanıt olarak; farklı hücre tipleri tarafından (makrofajlar , B lenfositler , T lenfositler ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücreleri ile endotel hücreleri , fibroblastlar ve çeşitli stromal hücreler) sentezlenen ~5-25 kD moleküler ağırlığa sahip peptid veya glikoprotein yapısında moleküllerdir.

Çok düşük konsantrasyonlarda bile aktiftirler (10^{-10}–10^{-15}) ve solubl (çözünür) formda etkili olurlar. Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı yüksek düzeyde affinite gösterirler. Sitokinler, doğuştan gelen bağışıklık, adaptif bağışıklık, hematopoez, hasarlı dokuların onarımı, hücre büyümesi ve farklılaşması, bağışıklığın düzenlenmesi ve enflamatuar yanıtların oluşturulması gibi çok farklı alanlarda görev yaparlar. Sitokinler, bağışıklık tepkilerinin yoğunluğunu ve süresini ayarlayarak bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar (Judith ve ark., 2007).

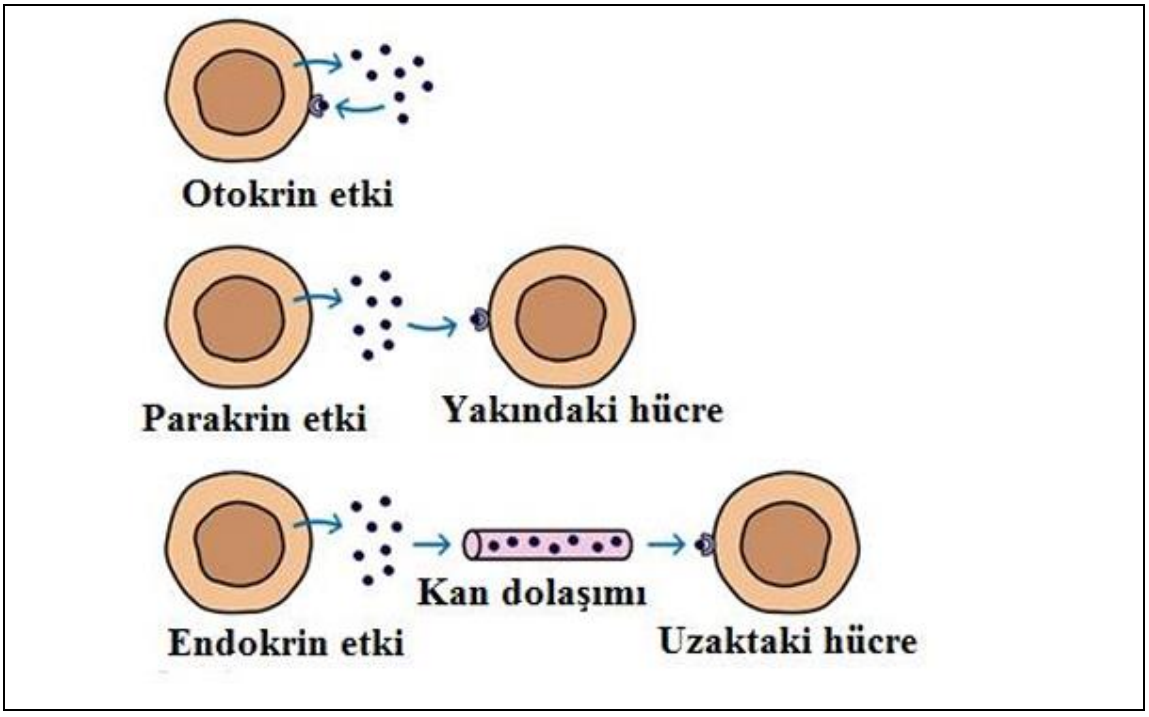
Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır ve bu özellikler aşağıda sıralanmıştır (Tablo 2.4) (Nororriha ve ark, 1995; Oppenheim ve ark., 1994)

- Sitokinler naturel ve spesifik immunitenin effektör fazında üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi patojenik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.
- Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genelde sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar. Sentezleri yeni gen tranksripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir

kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.

- Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.
- Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler (pleiotropizm)
- Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı birçok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir.
- Bir sitokinin sentezidiğer sitokinin sentezini etkileyebilir; şöyle ki, ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir.
- Birçok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.
- Sitokinler, diğer polipeptid hormonlardaki gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler domainleri vardır. Bu domainler aracılığı ile spesifik olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar.

Söz konusu etkilenen hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (Otokrin etki) veya komşu hücre olabilir (parakrin etki) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (Endokrin etki).



Şekil 2.1. Sitokinlerin otokrin, parakrin, endokrin etkileri.

Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı yüksek affinite gösterirler. Biyolojik etki oluşturabilmek için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir.

- Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.
- Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.
- Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini ya baskılarlar yada sinerjik etki gösterebilirler.

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar.

1. **Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler.**

- Tümör nekrozis faktör (TNF)
- T ip I interferonlar (IFN)
- İnterlökin- 1 (IL- 1)
- İnterlökin- 18 (IL- 18)
- İnterlökin- 6 (IL- 6)
- Kemokinler

2. **Hücreler arası haberleşmede görevli sitokinler**

- İnterlökin- 2 (IL- 2) (T- hücresi büyüme faktörü)
- İnterlökin İnterlökin- 4 (IL- 4) (Ig E sentez regülatörü)
- Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β)

3. **Enflamasyon sürecini düzenleyen sitokinler.**

- İnterferon Gamma (IFN- γ) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
- İnterlökin 10 (IL- 10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)
- İnterlökin- 5 (IL- 5) (Eosinofil aktivatörü)
- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)
- İnterlökin- 12 (IL- 12) (NK ve T hücre stimülatörü)

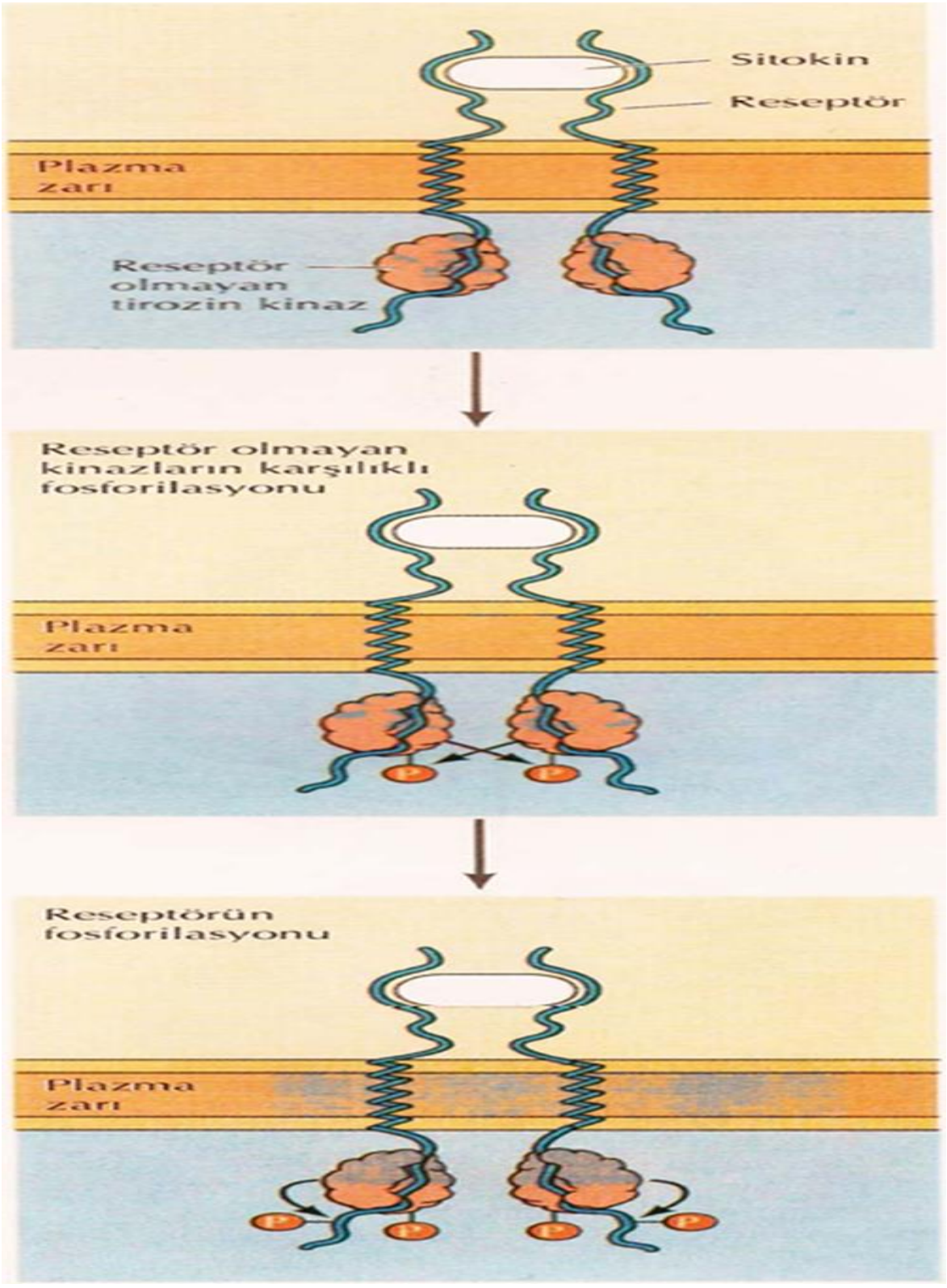
4. **İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden medyatörler.**

Bu grupta yer alan sitokinler antijenle uyarılmış CD4+ ve CD8+ T lenfositler tarafından uyarılarak enflamatuar lökositleri aktive ederler.

- İnterlökin- 3 (Koloni stimüle eden faktör CSF)
- Granulosit koloni stimülatör faktör (G- CSF)

- Granulosit- makrofaj koloni simulatör faktör (GM- CSF))
- Monosit- makrofaj koloni uyaran faktör (M- CSF)
- İnterlökin-7 (IL-7)
- İnterlökin-9 (IL-9)
- İnterlökin-11 (IL-11)

Sitokinler nonkovalent bağlar ile etkileşimdedirler ve hücre içi protein tirozin kinazları uyararak etki gösterirler. Sitokin reseptör süper ailesi olarak adlandırılan sitokin reseptörleri amino ucu hücre dışı ligand-bağlama bölgesi, bir transmembran α-heliks ve karboksil ucu sitozolik bölgesini içerir. Sitokin reseptörlerinin sitozolik bölgelerinin bilinen herhangi bir katalitik aktiviteleri yoktur. Bunun yerine, ligand bağlanması sonucunda aktive olan reseptör olmayan protein tirozin kinazlar ile etkileşime girerek işlev görürler. Ligand bağlanması reseptör dimerizasyonunu uyarması ve karşılıklı fosforillenmesi sonucunda bağlantılı bulunduğu reseptör olmayan protein-tirozin kinazların aktivasyonunu sağlar. Bunun sonucunda da aktive olan kinazlar reseptörü tirozin rezidülerinden fosforilleyerek aşağı yöndeki sinyal iletimi molekülleri için fosfotirozin bağlanma bölgeleri oluştururlar (Cooper & Hausman, 2006, s. 557) (Şekil 2.1).



Şekil 2.2. Sitokin reseptörlerinde sinyal iletimi.

Tablo 2.3. İnflamatuar özelliklerine göre sitokinlerin sınıflandırılması

Sitokinler		
Pro-inflamatuar	Anti-inflamatuar	Çift Etkili
TNF- α	IL- 4	IL- 6
TNF- β	IL- 10	TGF- β
IL- 1	IL- 11	
IL- 2	IL- 13	
IL- 17		
INF- γ		

IL: İnterlökin, IFN: İnterferon, TNF: Tumor Necrosis Faktör, TGF: Transforming Growth Faktör

Tablo 2.4. Sitokinlerin özellikleri

Sitokin	Kaynaklandığı Hücre	Hedef Hücre	Başlıca etkileri
IL -1	Monositler Makrofajlar Fibroblastlar Epiteliyal hücreler Endoteliyal hücreler Astrositler	T hücreler; B hücreler Endoteliyal hücreler Hipotalamus Karaciğer	Kostimulatör molekül Aktivasyon (inflamasyon) Ateş Akut faz reaktanları
IL -2	T hücreleri NK hücreleri	T hücreler B hücreler Monositler	Büyüme ve Aktivasyon
IL -3	T hücreleri	Kemikiliği öncülleri	Büyüme ve farklılaşma
IL -4	T hücreleri	Naif T hücreler T hücreler B hücreler	TH 2 hücrelere dönüşüm Büyüme Aktivasyon ve büyüme; Ig E'ye izotip çevrimi
IL -5	T hücreleri	B hücreler Eozinofiller	Büyüme ve aktivasyon
IL -6	T hücreleri Makrofajlar Fibroblastlar	T hücreler B hücreler Matür B hücreler Karaciğer	Kostimulatör molekül Büyüme(insanda) Akut faz reaktanları
IL -8 family	Makrofajlar Epiteliyal hücreler Plateletler	Nötrofiller	Aktivasyon ve kemotaksis
IL -10	T hücreleri (TH2)	Makrofajlar T hücreler	ASH aktivitesinin inhibisyonu Sitokin üretiminin inhibisyonu
IL -12	Makrofajlar NK hücreleri	Naif T hücreler	TH 1 hücreye dönüşüm
IFN- γ	T hücreleri NK hücreleri	Monositler Endoteliyal hücreler Makrofajlar Çoğu doku hücreleri	Aktivasyon Aktivasyon MHC sınıf I ve II artışı
TGF- β	T hücreleri Makrofajlar	T hücreler Makrofajlar	İnhibisyon aktivasyon ve büyüme Aktivasyon inhibisyonu
GM-CSF	T hücreleri Makrofajlar Endoteliyal hücreler Fibroblastlar	Kemikiliği öncülleri	Büyüme ve farklılaşma
TNF- α	Makrofajlar T hücreleri	IL-1 ile benzer	IL-1 ile benzer

IL: İnterlökin, GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Faktör, IFN: İnterferon, TNF: Tumor Necrosis Faktör, TGF: Transforming Growth Faktör

2.3.1. TÜMÖR NEKROTİZE EDİCİ FAKTÖR (TNF)

Konak hücrelerin gram (-) bakterilere karşı esas medyatörüdür. Diğer infeksiyoz organizmalara karşı yanıtta da rol oynar. TNF' nin hücresel kaynağı lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast hücreleri tarafından da üretilirler. İnsan TNF'si glukolize olmayan bir transmembran protein olup, molekül ağırlığı 17 kD'dır. İki çeşit TNF alt birimi bulunmaktadır. Bunlar, genellikle aktif makrofajlar tarafında üretilen TNF-α (kaşektin) ile aktive T hücreleri tarafından üretilen TNF-β (lenfotoksin) dır.

İki tip TNF reseptörü vardır (Jaatela ve ark., 1991) Bunlar;

TNFR Tip I: sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttıran etkiye sahiptirler

TNFR-Tip II: T hücre proliferasyonuna neden olurlar. Buna ek olarak TNF reseptörlerinin çözünebilen formları (sTNFR) da mevcuttur ve bunlar hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı ile oluşurlar. sTNFR'lerin biyolojik önemi TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke etmesidir.

Lökosit ve endotel hücreleri için düşük konsantrasyonlarda (10^{-9} M) lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyici olarak görev yapar.

Düşük konsantrasyonlarda biyolojik etkileri şunlardır:

- TNF, lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri (ICAM-I,NCAM-I ELAM-I gibi) aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek damar endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörlerini eksprese etmelerine neden olur. TNF aynı zamanda nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini arttırır.

- Viral enfeksiyonlara karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir.

- İnflamatuar lökositleri özellikle nötrofilleri aktive eder.

TNF'nin bu etkileri patojenlere karşı verilen inflamatuar yanıtta önemlidir.

TNF'nin enfeksiyonlara karşı temel sistemik etkileri aşağıdaki gibidir (Abbas ve ark., 1994).

- Hepatositlere etki ederek serum amyloid A ve P proteini, kompleman faktör 3 haptoglobulin, C- reaktif protein, α1-asid glikoprotein gibi akut faz proteinlerinin sentezini artırır

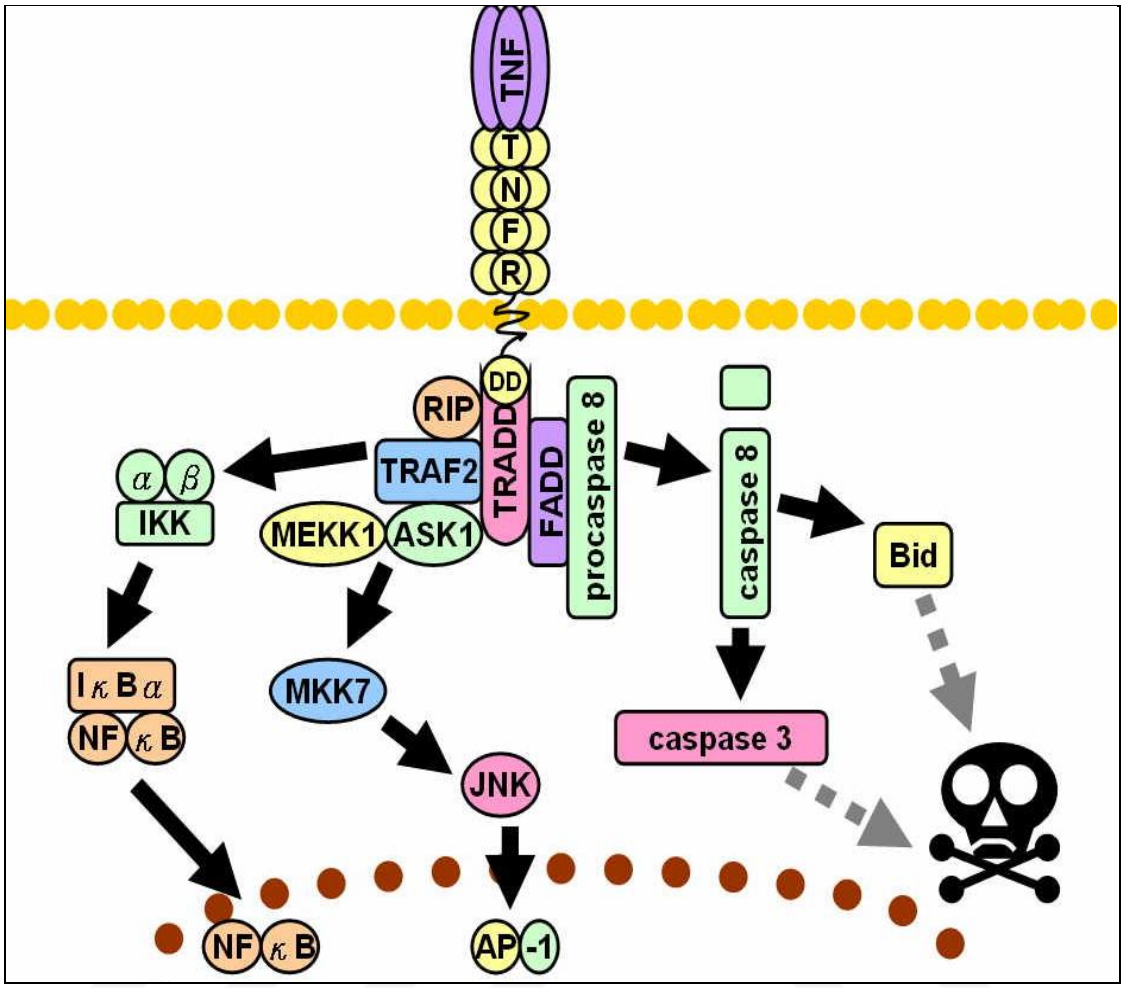
- Mononükleer fagositler ile vasküler endotel hücrelere etki ederek IL- 1 ve IL-6' nın serbestleşerek dolaşıma katılmasını uyarır.

- Damar endotelinde antikoagulan ve prokoagulan arasındaki dengenin sağlanmasında görev alır.

- Kemik iliğinde pluripotent kök hücreleri baskılayarak hücre bölünmesinin engellenmesini sağlar. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immun yetmezliğe neden olur.

- IL-1 ile birlikte endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Ateşin TNF ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından arttırılan prostaglandin E2 senteziyle olur. Prostaglandin sentez inhibitörleri (aspirin, paracetamol.vs) ateşi TNF ya da IL-1'in bu etkilerini bloke ederek düşürürler.

- Gram (-) bakteriyel sepsis durumunda çok yüksek miktarlarda TNF üretilir ve serumdaki yoğunluğu artar. Endotoksik ve septik şokun en önemli medyatörüdür.



Şekil 2.3. TNFR sinyal yolu

2.3.2. İNTERLÖKİN-1 (IL-1)

İnflamatuar ajanlara, enfeksiyonlara veya mikrobiyal endotoksinlere yanıt olarak aktif makrofajlar tarafından bir proprotein olarak üretilen ve kaspaz 1 tarafından proteolitik olarak aktif formuna dönüştürülen proinflamatuar bir sitokindir (Nororriha ve ark., 1995). İnflamatuar yanıtın önemli bir aracısıdır ve ayrıca hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozis dahil olmak üzere çeşitli hücresel aktivitelerde yer alır (Jaatela ve ark., 1991). Vücutta çeşitli hücreler tarafından üretilse de asıl üretildiği hücreler aktive olmuş mononükleer fagositlerdir. 2 temel polipeptitden oluşur. Bunlardan birisi IL1α, diğeri de IL1β' dır. Bu 2 alt birim iki farklı genin ürünüdür ve birbirinden bağımsız olarak düzenlenir. Ama her ikisi aynı hücre yüzey reseptörlere bağlanırlar ve aynı biyolojik etkilere sahiptirler. İnflamasyonda en önemli sitokin olan IL-1β, interlökin 1 sitokin ailesinin bir üyesidir. Bu sitokin, aktive edilmiş makrofajlar tarafından proprotein olarak üretilir ve bu da kaspaz 1

(CASP1/ICE) tarafından proteolitik kesim sonucu aktif formuna dönüşür. Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğunu IL-β yapar. IL-1 için 2 farklı reseptör bulunmaktadır. Bunların her ikisi de Ig üst familyasının üyeleridir (Fanslow ve ark., 1990; Jaatela ve ark., 1991).

IL-1 ailesinin üçüncü üyesine IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) denir. Bu protein IL-1 ile kompetisyona girerek aynı reseptöre bağlanır ve IL-1'in etkisini boleke ederek inflamasyonu durdurucu bir görev yapar. IL-1 moleküllerinin çeşitli şekillerdeki fibroblast büyüme faktörü ile de yapısal ilişkisi vardır.

IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunluklarda bölgesel inflamatuar olaylara aracılık ederken yüksek miktarlarda salgılandığında, kan dolaşımına katılarak endokrin etki gösterirler. TNF ile birlikte, karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve ateşin oluşumuna neden olurlar. IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etki ederek IL-1'in daha sonraki sentezini artırır ve IL-6' nın sentezini tetikler. IL-1 aynı zamanda TNF' nin birçok inflamatuar özelliğini de paylaşır. Örneğin; IL-1 endotel hücrelerine etkiyle pıhtılaşmayı arttırır. Lökositlerin yüzey moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. IL-1 direkt olarak nötrofil gibi inflamatuar lökositleri aktive etmez. Mononükleer fagositler ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur (Abbas ve ark., 1994).

IL-1, hipotalamusa etki ederek corticotropin-releasing factor (CRF)' nin salınmasına neden olur. CRF' de adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını arttırır. Kortikosteroidlerde IL-1 ve TNF'nin salınımını baskılar.

IL-1, kollagen doku üzerine etki ederek osteoklastik aktiviteyi arttırır ve böylece kemik turnoverinin artmasına neden olur. Osteoblastlarda ise alkalen fosfataz aktivitesini artırır. Fibroblastların ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu sağlar. IL-1, kemik iliğinde hemopoetik hücrelere etki ederek yüksek proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşumunu sağlar, TNF ile birlikte nötrofiliye neden olur. Birçok hücre kültürü çalışmalarında, mezenşimal ve glomerüler epitel hücrelerinin IL-1 ve TNF ürettiğini göstermiştir. Bu sitokinler parakrin ve otokrin etki ile glomerül hücrelerinde uyarıcı bir etki yaparak, mezenşimal hücreleri uyararırlar. Böylelikle prostaglandin E2 ve tip IV kollajenaz üretimine neden olurlar (Nororiha ve ark., 1995; Pereina ve ark., 1995).

2.3.3. İNTERFERON GAMMA (IFN-γ)

Tip II interferon sınıfına ait 21-24 kD moleküler ağırlığa sahip subünitelerden oluşan homodimer bir glikoproteindir. IFN-γ, Th1 tipi yanıt ile CD4+ T hücrelerinden, viral enfeksiyonlara karşı cevap olarak CD8+ T hücrelerinden, enflamasyona ve tümorogeneze yanıt olarakta doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. IFN-γ, immün yanıtların düzenlenmesinde, viral enfeksiyonlarla savaşmada ve kanserle mücadelede kritik rol oynar. Makrofajları aktive ederek fagositoz yeteneklerini artırır; bu sayede patojenlerin yok edilmesini sağlarlar. MHC (Major Histocompatibility Complex) sınıf I ve II moleküllerinin ekspresyonunu artırarak antijen sunumunu geliştirirler ve CD4+ T hücrelerinin, Th1 farklılaşmasını teşvik ederek hücresel bağışıklık yanıtlarını güçlendirirler (Müftüoğlu E ve ark., 1993; Oppenheim ve ark., 1994).

IFN-γ'nın etkileri genellikle JAK/STAT yolakları aracılığıyla gerçekleşir (Schoenborn ve ark., 2007)

1. IFN-gamma reseptörü (IFNgR), ligand ile bağlandığında dimerleşir.
2. Reseptör dimeri JAK1 ve JAK2 enzimlerini aktive eder.
3. Aktive olan JAK'lar STAT1 proteinini fosforile eder; fosforile STAT1, dimerleşerek nukleusa geçer ve hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır.

Interferon gama çeşitli hastalıklarda hem koruyucu hem de patojenik etkiler gösterebilir:

Virüsler başta olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlara karşı güçlü bir savunma mekanizmasıdır. Ama yüksek miktarda ifase olması otoimmün hastalıklara neden olabilir (Zhang ve ark., 2007).

IFN-γ, antiviral etkiyi arttırır, antiproliferatif etkiyi aktive eder. IFN-γ tek hücre yüzey reseptörüne bağlanır, bu reseptör Tip I IFN tarafından tüketilen reseptörle yapısal bir ilişki içindedir, ancak farklı bir reseptördür. IFN-γ ayrıca nötrofillerin aktive edilmesini sağlar. IFN-γ mononükleer fagositlerin güçlü bir aktivatörüdür ve temel Makrofaj Aktive edici Faktör (MAF) olarak görev yapar. T hücrelerinin makrofajları aktive etmesini sağlar. Direkt olarak T ve B lenfositlerine etkiyle onların farklılaşmasına yardımcı olur. NK hücrelerinin sitolitik aktivitelerini uyarır (Strengell ve ark., 2000).

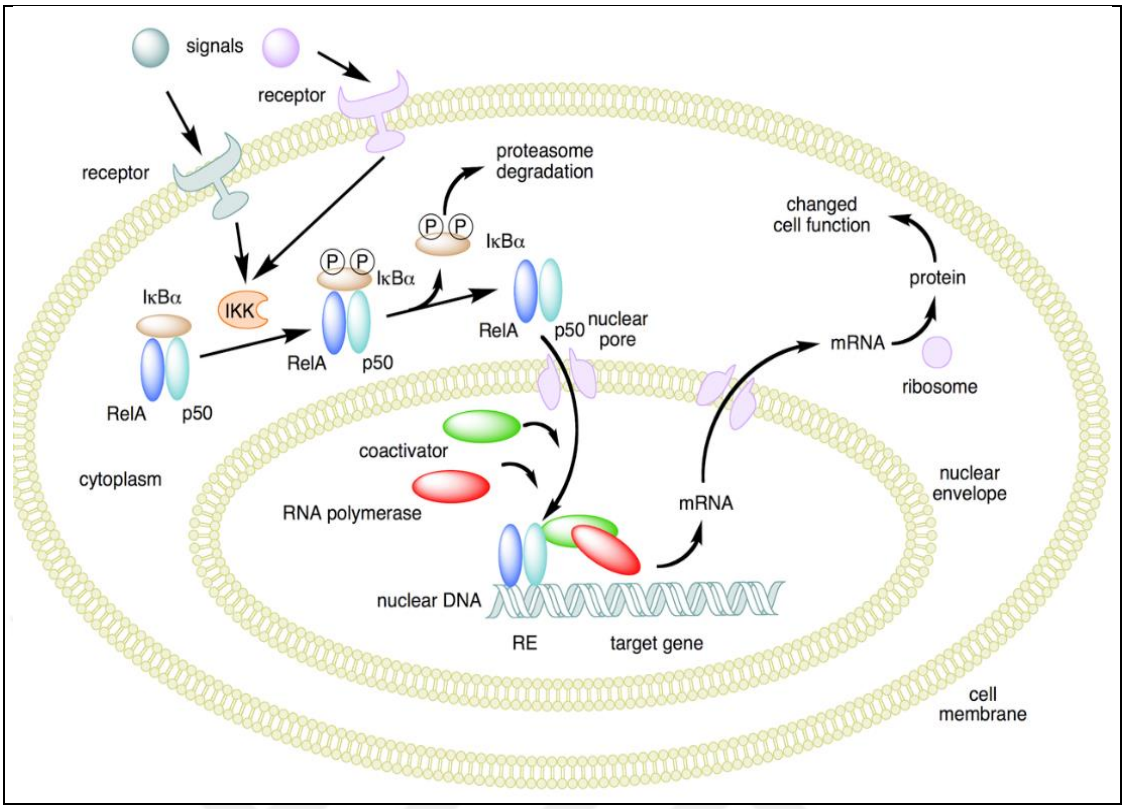
2.3.4. NÜKLEER FAKTÖR KAPPA BETA (NF-κβ)

Nüklear Faktör-kappa B (NF-κB), sitokin sentezi, stres, serbest radikaller , ağır metaller , ultraviyole ışınlama , oksitlenmiş LDL ve bakteriyel veya viral antijenler gibi uyaranlara karşı hücresel yanıtlarda, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisini düzenlemede önemli rolleri bulunan, gen ekspresyonunu düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Bununla birlikte apoptoz sürecinde, adaptif bağışıklıkta, hücre bölünmesi ve yaşlanmasının kontrolünde de önemli görevlere sahiptir (Zhang ve ark., 2019; Jimi ve ark., 2019). Bir transkripsiyonel düzenleyici olarak NF-κB proteini, çekirdekteki bir promotör bölgeye bağlanması ve çeşitli protein genlerini kopyalama yoluyla hücresel biyolojik aktiviteleri düzenlerler. Her hücrenin sitoplazmasında bulunan NF-κB, ancak aktive edildiğinde çekirdeğe yerleşebilir. NF-κB'nin aktivasyonu çeşitli uyaranlarla gerçekleşir (Calzado ve ark., 2007):

1. İnflamatuar Sitokinler: TNF-alfa, IL-1 gibi sitokinlerle aktive olur.
2. Patojenik Uyarılar: Bakteriyel lipopolisakarit (LPS) gibi moleküllerle aktive olabilir.
3. Stres Faktörleri: UV ışınları veya oksidatif stres durumlarında aktive olur.

Aktivasyon süreci genellikle inhibitör IκB proteinlerinin fosforilasyonu ile başlar; bu da aktive NF-κB'nin serbest bırakılması sağlar.

NF-κB aktivasyonu, anti-apoptotik genlerin transkripsiyonunu uyarma yoluyla programlanmış hücre ölümünü inhibe ederek hücre hayatta kalmasını artırabilir.Bu durum, inflamasyon sırasında fizyolojik strese dayanma mekanizmaları sağlar (Hoesel ve ark., 2013).



Şekil 2.4. NF-κB etki mekanizması (Hoesel ve ark., 2013)

Klasik "kanonik" NF-κB kompleksi, gösterildiği gibi p50 ve RelA'nın bir heterodimeridir (Şekil.2.2). NF-κB, inhibitör protein IκBα ile kompleks oluşturarak sitozolde aktivasyonu bekler. Çeşitli hücre dışı sinyaller, hücreye membran reseptörleri aracılığıyla girebilir ve IκB kinaz (IKK) enzimini aktive edebilir. IKK, sırayla, IκBα proteinini fosforile eder, bu da ubikitinasyona , IκBα'nın NF-κB'den ayrılmasına ve sonunda IκBα'nın proteazom tarafından parçalanmasına neden olur. Aktifleştirilmiş NF-κB daha sonra, yanıt elemanları (RE) adı verilen belirli DNA dizilerine bağlandığı çekirdeğe taşınır. DNA/NF-κB kompleksi daha sonra, akış aşağı DNA'yı mRNA'ya dönüştüren koaktivatörler ve RNA polimeraz gibi diğer proteinlerle etkileşerek sırasıyla, mRNA proteine çevrilir ve bu da hücre fonksiyonunda değişikliğe neden olur (Brown ve ark., 2008).

2.3.5. İNTERLÖKİN-10 (IL-10)

IL-10 başlangıçta T yardımcı hücrelerinin alt grubu tarafından (TH2) üretilen 18 KD uzunluğa sahip bir sitokin olarak tanımlanmıştır. Ama daha sonraki çalışmalarda belirli T hücresi alt kümeleriyle sınırlı olmadığı ve bunun yerine hemen hemen tüm

lökositlerde üretildiği yaygın olarak kabul edilmiştir. IL-10' un başlıca kaynakları arasında T yardımcı hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler bulunur. Ancak çok sayıda bağışıklık efektör hücre tipi, B lenfositler, sitotoksik T hücreleri, NK hücreleri, mast hücreleri ile nötrofiller ve eozinofiller gibi granülositlerde belirli bağlamlarda IL-10 üretme kapasitesine sahiptir. Ek olarak enfeksiyona, doku hasarına ve tümör hücrelerine yanıt olarak ta bazı epitel hücreleri ve keratinositler gibi bağışıklık dışı hücreler de IL-10 üretme kapasitesine sahiptir (Mosser ve ark., 2008).

Patojenlere karşı bağışıklık tepkisi, patojenik istilaya karşı konak savunmasını başlatmaya yarayan proinflamatuar sitokinlerin hızlı aktivasyonunu gerektirir. Ancak, aşırı inflamasyon konak için zararlı sistemik metabolik ve hemodinamik bozukluklara yol açabilir. Sonuç olarak, bağışıklık sistemi, doku hasarını sınırlamak ve doku homeostazını korumak veya eski haline getirmek için proinflamatuar moleküllerin üretimini engellemeye yarayan antiinflamatuar mekanizmalar geliştirmiştir. İnterlökin 10, inflamatuar ve otoimmün patolojileri önlemede temel bir rol oynayan güçlü bir antiinflamatuar sitokindir (Moore ve ark., 2001).

Bir enfeksiyona karşı etkili bir bağışıklık tepkisi oluşturulurken aynı zamanda doku hasarını sınırlamak için proinflamatuar ve antiinflamatuar tepkiler arasında hassas bir denge gerektirir. IL-10 güçlü antiinflamatuar etkilere sahiptir ve bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesi için gereklidir. Ancak, IL-10'un immünosüpresif özellikleri, patojenler tarafından kendi hayatta kalmalarını kolaylaştırmak için de kullanılabilir(Iyer ve ark., 2012).

Enfeksiyon Sırasında İnterlökin 10'un Rolü

IL-10 geninin veya IL-10 reseptörünün (IL-10R) antikor blokajı yoluyla ve IL-10 sinyallemesinin bozulması, enfeksiyonla mücadeleyi artırır. IL-10 sinyallemesinin ortadan kaldırılması, enfeksiyondan sonra gelişmiş sağkalıma yol açar ve CD4 T hücresi IFN-γ üretimi ve proinflamatuar sitokinlerin sürekli üretimi dahil olmak üzere gelişmiş adaptif bağışıklık tepkisi ile ilişkilidir. İlginçtir ki birkaç patojen, muhtemelen daha elverişli bir mikro ortam oluşturmak için, bir enfeksiyon seyri sırasında IL-10' u seçici olarak yukarı düzenleyen mekanizmalar geliştirmiştir. Örneğin, *Toxoplasma gondii,* TNFα ekspresyonunu spesifik olarak bloke eden ancak IL-10 üretimine izin veren bir şekilde TLR4 aracılı LPS sinyallemesini bloke etme yeteneğine sahiptir. Benzer bir ekspresyon örüntüsü *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte hastalarda da gözlemlenmektedir (Hunter ve ark., 1997; Othieno ve ark.,

1999).

Tersine, IL-10 yokluğu başlangıçta sıklıkla konakçı için yararlı olsa da, uzun süreli IL-10 eksikliği uzun vadede sıklıkla zararlı olabilir. Viral, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar bağlamında inflamatuar sitokinlerin artmış ve uzun süreli üretimi septik şoka yol açabilir. İnflamatuvar moleküller sıklıkla hücre ölümünün güçlü aktivatörleri olabildiğinden, artan IL-10 seviyeleri enfeksiyona yanıt olarak indüklenen apoptozis derecesini azaltabilir. Örneğin, IL-10 yokluğunda bakteriyel temizliğin arttığı bir *Chlamydia pneumoniae* modelinde, farelerde şiddetli inflamasyon geliştirir ve apoptozis seviyeleri artar (Iyer ve ark., 2012).

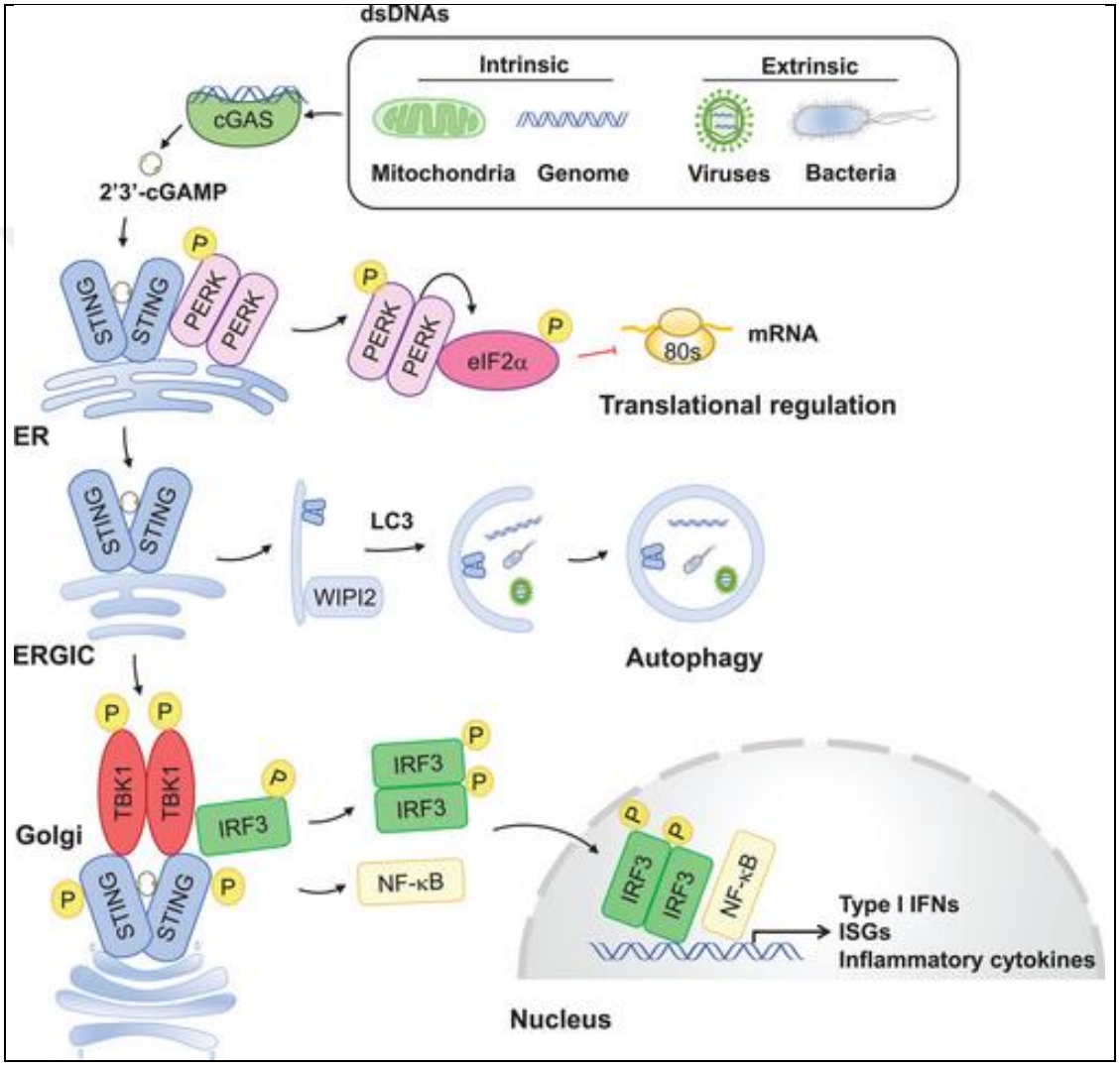
IL-10 indüksiyonunun mekansal ve zamansal unsurları, IL-10 aracılı inflamasyon çözünürlüğünün kritik özellikleridir. Aşırı IL-10 üretimi, patojenlere karşı proinflamatuar yanıtı inhibe edebilir, patojenler bağışıklık kontrolünden kaçabilir ve bunun sonucunda ya şiddetli ve ölümcül olabilen ya da kronik enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (Fiorentino ve ark., 1989).

2.3.6. STİMÜLATÖR OF İNTERFERON GENES (STING)

STING, yabancı ve endojen DNA'nın yeni tanımlanmış hücre içi sensörüdür. STING, TBK1/IRF3 ve NF-κB yolları tarafından bağışıklık tepkilerinin bir aktivatörü olarak tanınmıştır ve konak savunmasında, otoimmün hastalıklarda ve tümör bağışıklığında kritik roller oynadığı ileri sürülmektedir (Chauvin ve ark., 2023). Son çalışmalar, STING aktivasyonunun sonucunun farklı hücre tipleri ve senaryolar arasında değişebileceğini ortaya koymuştur. Belirli hücre tiplerinde STING aktivasyonu, apoptoz ve nekroz dahil olmak üzere çeşitli hücre ölüm tiplerini tetiklediği gösterilmiştir. Bu etki, gereksiz veya aşırı inflamatuar olayları önlemek ve konak bağışıklık homeostazını sürdürmek için kritik öneme sahiptir (White ve ark., 2014).

STING yakın zamanda bakteriyel ve viral DNA'nın yanı sıra endojen DNA'nın (örneğin, mitokondriyal DNA) tanınmasının merkezi bir parçası olarak kabul edilmiştir. Son yapılan çalışmalarda, STING sinyallemesinin konak bağışıklık tepkilerinde ve dolayısıyla otoimmün hastalıklarda ve tümör bağışıklığında kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2015). STING sinyallemesi ile apoptozis arasındaki etkileşim ilk olarak White ve arkadaşları ile Rongvaux ve arkadaşları

tarafından tespit edilmiştir (Rongvaux ve ark., 2014; White ve ark., 2014). Ayrıca STING'in Bak/Bax aracılı apoptoziste rol oynadığı, STING aracılı apoptozun inflamatuvar olayları tetiklemesini önleyebildiğini ve bu sayede STING'in homeostazı sağlamadaki önemini bildirmişlerdir. Bak/Bax'ın cGAS-STING yolunu ve ardından gelen IFN üretimini tetikleyen mtDNA dışa akışını indükleyebileceğini keşfetmişlerdir (Xu ve ark., 2023).



Şekil 2.5. cGAS-STING yolağı (Xu ve ark., 2023)

Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS), nükleer, mitokondriyal, çevresel veya mikrobiyal kaynaklardan kaynaklanan yanlış yerleştirilmiş dsDNA'yı tespit eder ve ER transmembran adaptörü olan interferon genlerinin uyarıcısını (STING) aktive etmek için 2'3'-cGAMP sentezler. cGAMP bağlanmasını takiben, STING protein sentezini düzenlemek için ER'deki PERK'yi sırayla uyarır, ER-Golgi ara bölmesinde

(ERGIC) kanonik olmayan otofajiyi indükler ve Golgi aygıtında IRF3'ü aktive etmek için TBK1'in görevlendirilmesiyle klasik STING sinyalozomları oluşturur, bir transkripsiyon faktörü. TBK1 tarafından fosforilasyon üzerine, IRF3 dimerize olur ve çekirdeğe taşınır, burada tip I interferonların, interferonla uyarılan genlerin (ISG'ler) ve çeşitli sitokin ve kemokinlerin transkripsiyonunu başlatır. Bu moleküller, doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini başlatmak için NF-κB ile birlikte koordine olurlar (Şekil 2.3) (Xu ve ark., 2023).

Larkin ve arkadaşları, T hücrelerinde STING aktivasyonunun kanonik inflamatuar IFN üretimini ve eş zamanlı T hücresi ER stresi ve apoptozu tetiklediğini rapor etmişlerdir (Larkin ve ark., 2017). Tutarlı bir şekilde, Gulen ve arkadaşları, T hücrelerinde cGAS-STING aktivasyonunun dendritik hücrelere kıyasla farklı bir gen ekspresyon profiliyle ve daha da önemlisi T hücresi apoptozunun indüklenmesiyle sonuçlandığını bildirdiler (Gulen ve ark., 2017). Bu bulgu, özellikle T hücresiyle ilişkili insan tümörleri bağlamında yeni tedavi stratejileri geliştirmek için yararlı olabilir.

Hücre ölümünü hızlandırmanın yanı sıra, T lenfositlerdeki STING aktivasyonu hücre çoğalmasını da önleyebilir. Cerboni ve arkadaşları, STING'in antiproliferatif kapasitesinin Golgi aygıtına STING yerleşimini gerektirdiğini ve NF-κB'yi aktive eden ancak TBK1/IRF3 alanlarından farklı olan bir C-terminal alt bölgesine bağlı olduğunu keşfettiler. Ayrıca, STING kodlayan gende yapısal mutasyonlar taşıyan hastaların azalmış sayıda T hafıza hücresi ve bozulmuş T hücresi çoğalması gösterdiğini doğruladılar (Cerboni ve ark., 2017). Bu klinik önem, T hücresi eksikliği veya T hücresi işlev bozukluğu hastalıklarının patogenezini anlamaya yardımcı olabilir.

STING'in proapoptotik etkisi T hücreleriyle sınırlı değildir. Sze ve ark, klinik açıdan önemli olan insan miyeloid hücre hatlarında STING aracılı apoptozun tetiklendiğini ve insan T hücresi lösemi virüsü tip 1 (HTLV-1) enfeksiyonu sırasında hücrelerin, apoptoza gitmesi için IRF3-Bax kompleksini teşvik etmek üzere STING ile işbirliği yapabileceğini göstermişlerdir (Şekil 2.4.) (Sze ve ark., 2013).

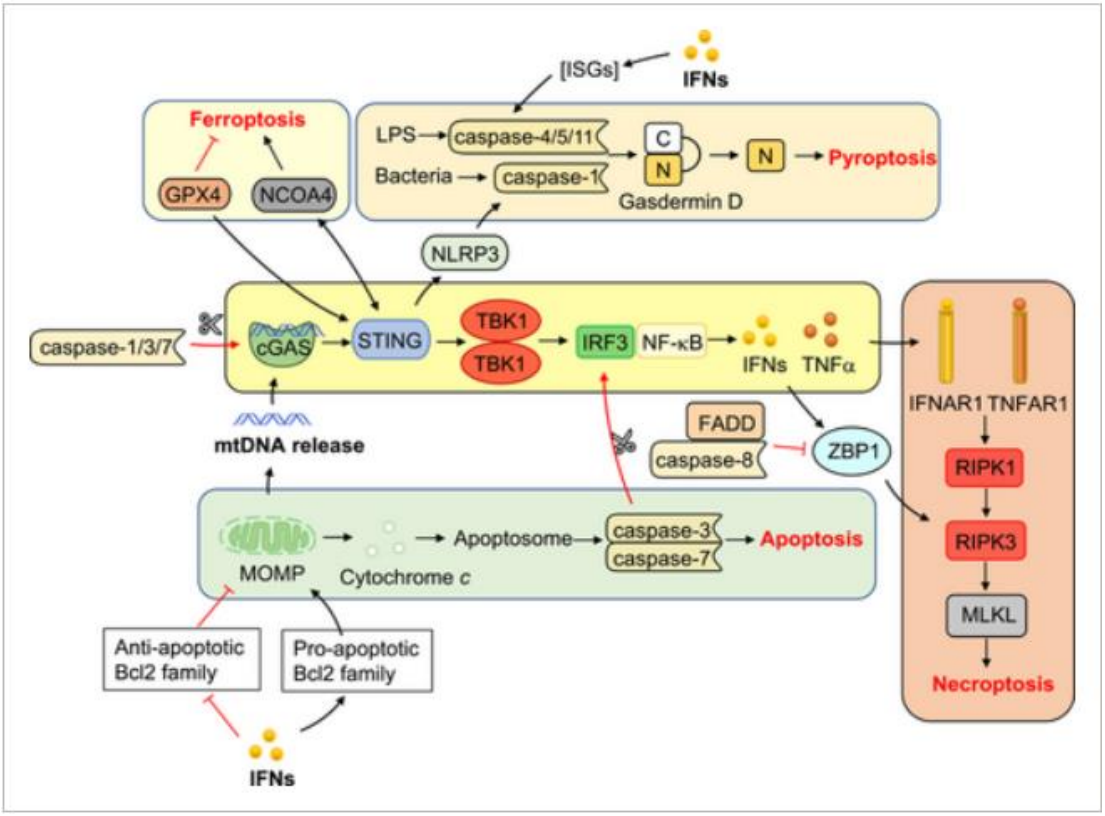
Yapılan çalışmalarda STING'in insan miyeloid hücrelerinin hücre ölümü için DNA aracılı inflamazom aktivasyonunu düzenlediği mekanizmalarda bildirilmiştir (Gaidt ve ark., 2017). Sitozolik DNA'yı tespit ederek STING, lizozoma taşınır ve burada zar geçirgenliğini ve ardından NLRP3 ile ilişkili inflamazomları aktive eden K^+ dışa

akışını ve bu da lizozomal hücre ölümünü başlatır. Apoptozdan farklı olan ve STING tarafından başlatılan lizozomal hücre ölümü, miyeloid hücrelerdeki enflamasyonu iyileştirmek için bir hedef sağlayabilir.

STING'in, IFN üretimi gibi konakçı antitümör bağışıklık tepkilerini artırma kapasitesi nedeniyle tümör bağışıklığında kritik olduğu gösterilmiştir. STING agonistlerinin, konakçı antitümör aktivitesine de katkıda bulunan B hücresi apoptozunu teşvik ederek kötü huylu B hücrelerini doğrudan ortadan kaldırabileceği de gösterilmiştir. Bu bulgu, STING agonistlerinin aşılama ve kanser tedavisi için adjuvan olarak kullanılmasına dair teorik bir destek sunmaktadır (Tang ve ark., 2016).

Ayrıca son yapılan çalışmalarda STING'in nekrozun indüklenmesindeki önemli rolü olduğu, konak DNA'sının cGAS-STING sinyallemesini aktive ettiği gösterilmiştir (Brault ve ark., 2018; Sarhan ve ark., 2018).

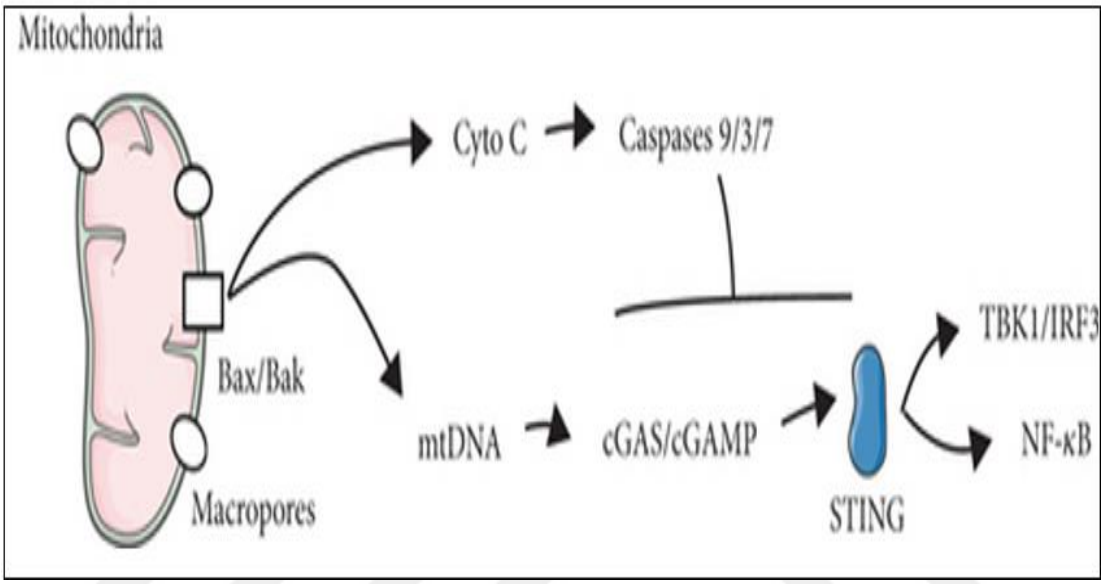
Bu araştırma ekibi tarafından STING aracılı nekrozun indüksiyonu için IFN ve TNF yolları arasında sinerjik bir etki olduğu açığa çıkartılmıştır.



Şekil 2.6. Apoptoz, nekroptoz, piroptoz ve ferroptozda cGAS-STING sinyalizasyonu (Chauvin ve ark., 2023).

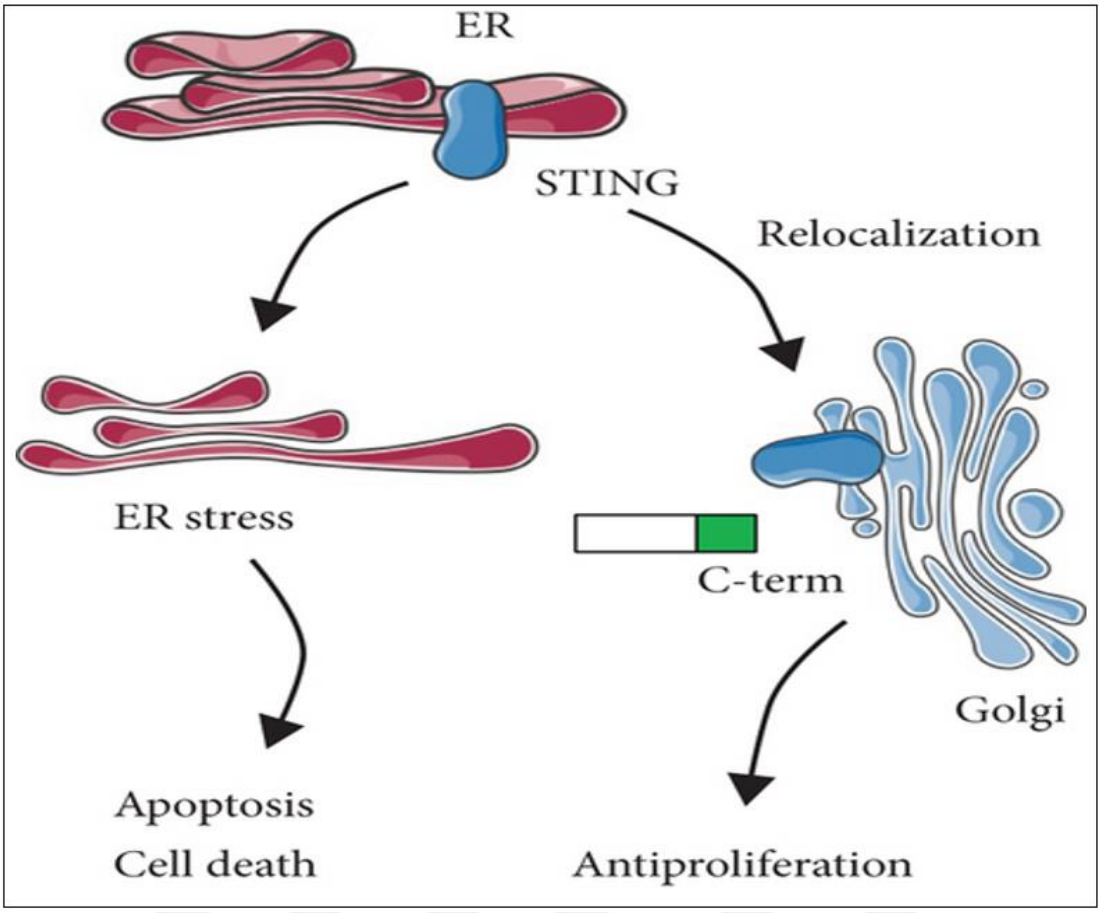
STING, çeşitli hücre ölüm yollarıyla dinamik olarak etkileşime girerek aktivitelerini modüle edebilir. Ancak, cGAS-STING sinyalizasyonunun bu hücresel süreçler

üzerindeki etkisi, IFN'lerin, TNF-α'nın ve interferonla uyarılan genlerin transkripsiyonu ile kolaylaştırılarak gerçekleşir. Karşılıklı olarak, cGAS-STING sinyalizasyonu genellikle apoptoz sırasında salınan mitokondriyal DNA (mtDNA), iyon dışarı akışı, redoks tepkimeleri ve kaspaz aracılı proteolitik bölünme gibi hücre ölümüyle ilişkili bileşenler tarafından düzenlenir (Şekil 2.4.) (Chauvin ve ark., 2023).



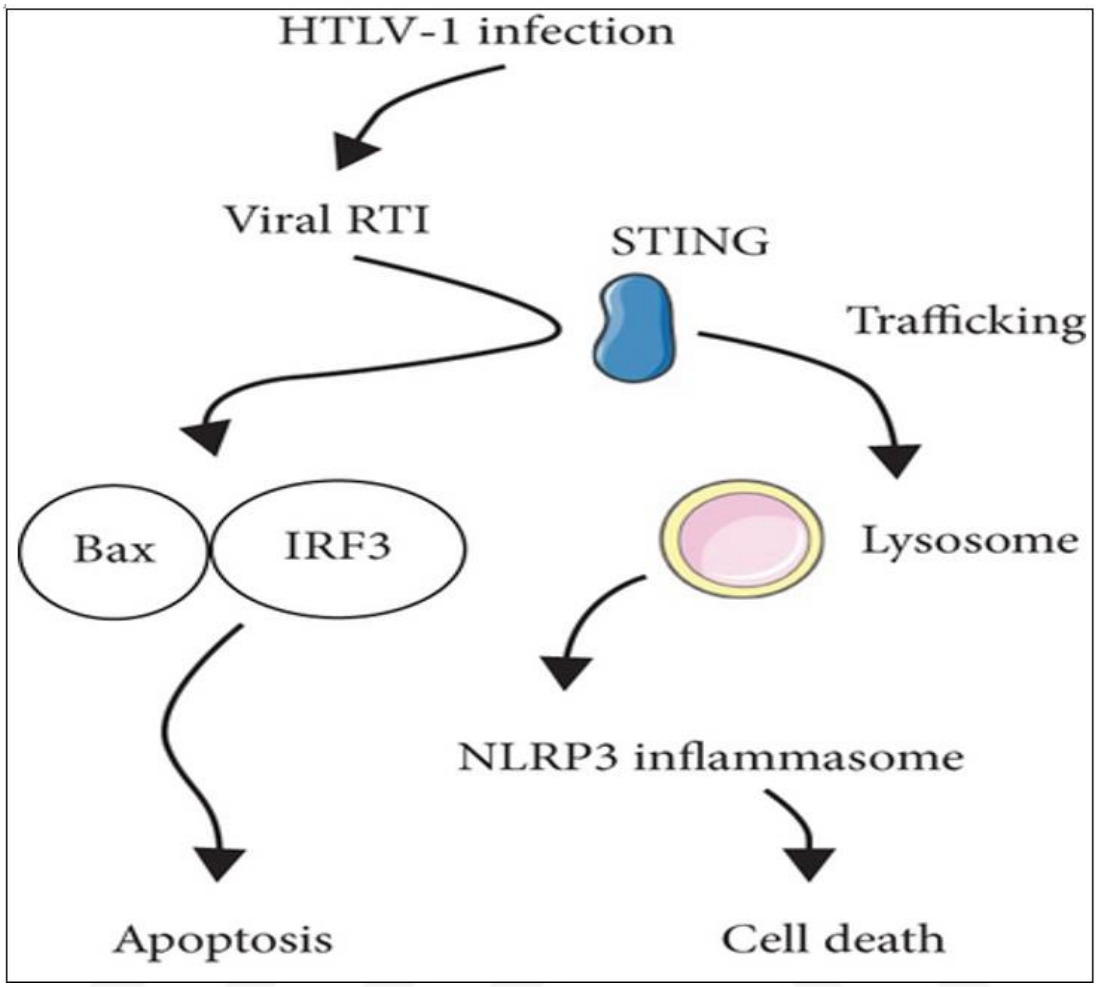
Şekil 2.7. STING aracılı apoptozis ve Bak/Bax yolağı (Cosentino ve ark., 2022).

Proapoptotik Bak/Bax proteini, mtDNA'nın sitoplazmaya geçmesine izin verir ve burada cGAS/cGAMP ve STING sinyallemesini aktive eden mitokondriyal dış zardaki makro gözenek oluşumunu kontrol eder ve bu da TBK1/IRF3 ve NF- κ B yolları aracılığıyla inflamatuar olaylara yol açar. Eş zamanlı olarak, Bax/Bak tarafından mitokondriyal zar geçirgenliğinin artması, STING aracılı apoptozu inhibe edebilen kaspazları başlatan sitokrom C çıkışına izin verir (Şekil 2.5) (Cosentino ve ark., 2022).



Şekil 2.8. STING aracılı apoptozis ve ER stresi (Wu ve ark., 2019)

T lenfositlerinde STING aktivasyonu, ER stresini, ardından apoptozu ve hücre ölümünü teşvik edebilir. Ek olarak, STING, bir C-terminal alt alana bağlı olarak ve ER'den Golgi'ye yeniden yerleşmeyi gerektiren antiproliferasyon etkileri ortaya çıkarabilir (Şekil 2.6) (Wu ve ark., 2019).



Şekil 2.9. STING aracılı apoptozis ve Bax-IRF3 yolağı (Sze ve ark., 2013)

İnsan T hücre lösemi virüsü tip 1'in (HTLV-1) viral reverse transkripsiyon ara maddeleri (RTI), sonraki apoptoz için IRF3-Bax kompleksini teşvik etmek üzere STING ile işbirliği yapabilir. STING, sitozolik DNA'yı tanır ve lizozoma taşınır, burada NLRP3 ile ilişkili inflamazomları aktive eder ve hücre ölümüne yol açar (Şekil 2.7) (Sze ve ark., 2013).

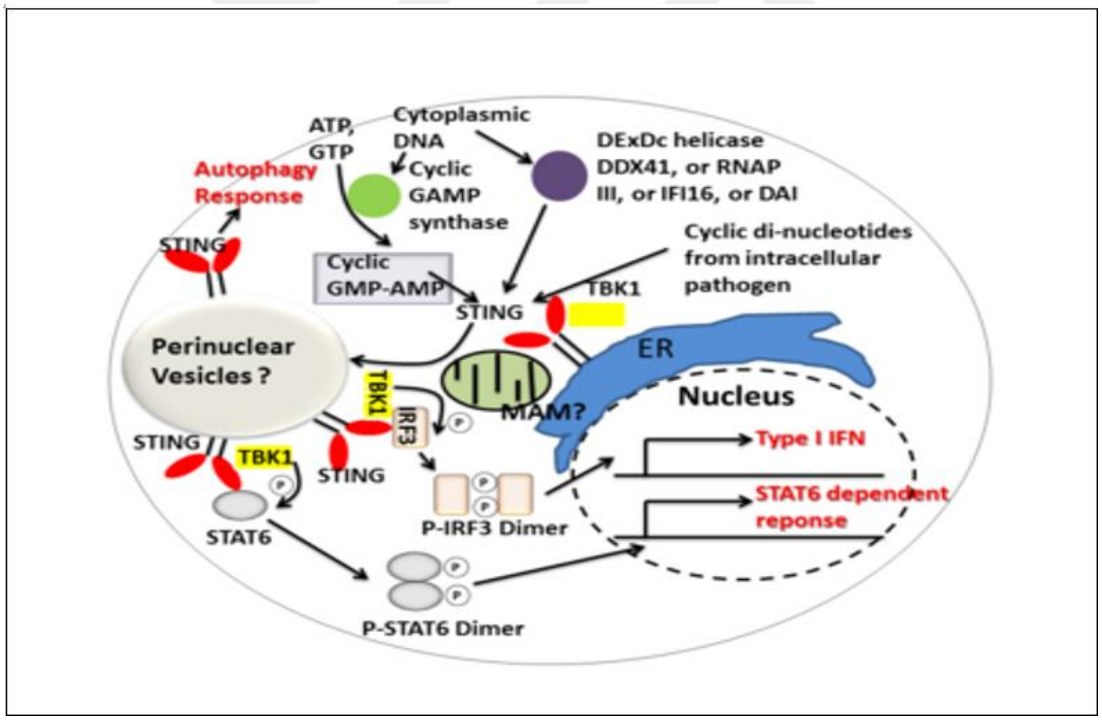
STING, hücre içindeki virüs enfeksiyonları, hücre içi patojenler veya DNA hasarı gibi durumlarda bağışıklık sisteminin tepkisini tetikleyen bir sinyal yoludur. STING, hücre içindeki anormal DNA'yı tespit eder ve bu durumda bağışıklık sisteminin uyarılmasını başlatır. STING mekanizması şu şekilde işler (Xu ve ark., 2023):

1. Algılama: STING, hücre içindeki anormal DNA veya virüs enfeksiyonları gibi durumlarda aktive olur. Bu aktivasyon, STING'in hücre içindeki yerleşim yerleri olan endoplazmik retikulum (ER) membranlarına taşınarak başlar.

2. Aktivasyon: STING, DNA algılandığında, özellikle de DNA'ya bağlanan belirli bir enzim olan cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) tarafından aktive edilir. cGAS, DNA'ya bağlanarak cGAMP (cyclic GMP-AMP) adı verilen bir ikincil haberci molekülü üretir.

3. Sinyal iletimi: cGAMP, STING ile etkileşime girer ve STING'i aktive eder. Aktive olan STING, sinyal yollarını başlatır ve hücre içinde çeşitli reaksiyonları tetikler. Bu reaksiyonlar, hücresel bağışıklık yanıtını etkinleştiren ve interferon ve diğer proinflamatuar sitokinlerin salınımını teşvik eden süreçlerdir.

4. Bağışıklık tepkisi: Aktive olan STING, bağışıklık sistemini uyararak interferonlar gibi bağışıklık tepkisini tetikleyen maddelerin salınımını artırır. Bu da virüslere, bakterilere veya diğer patojenlere karşı hücresel savunma mekanizmalarının devreye girmesine neden olur.

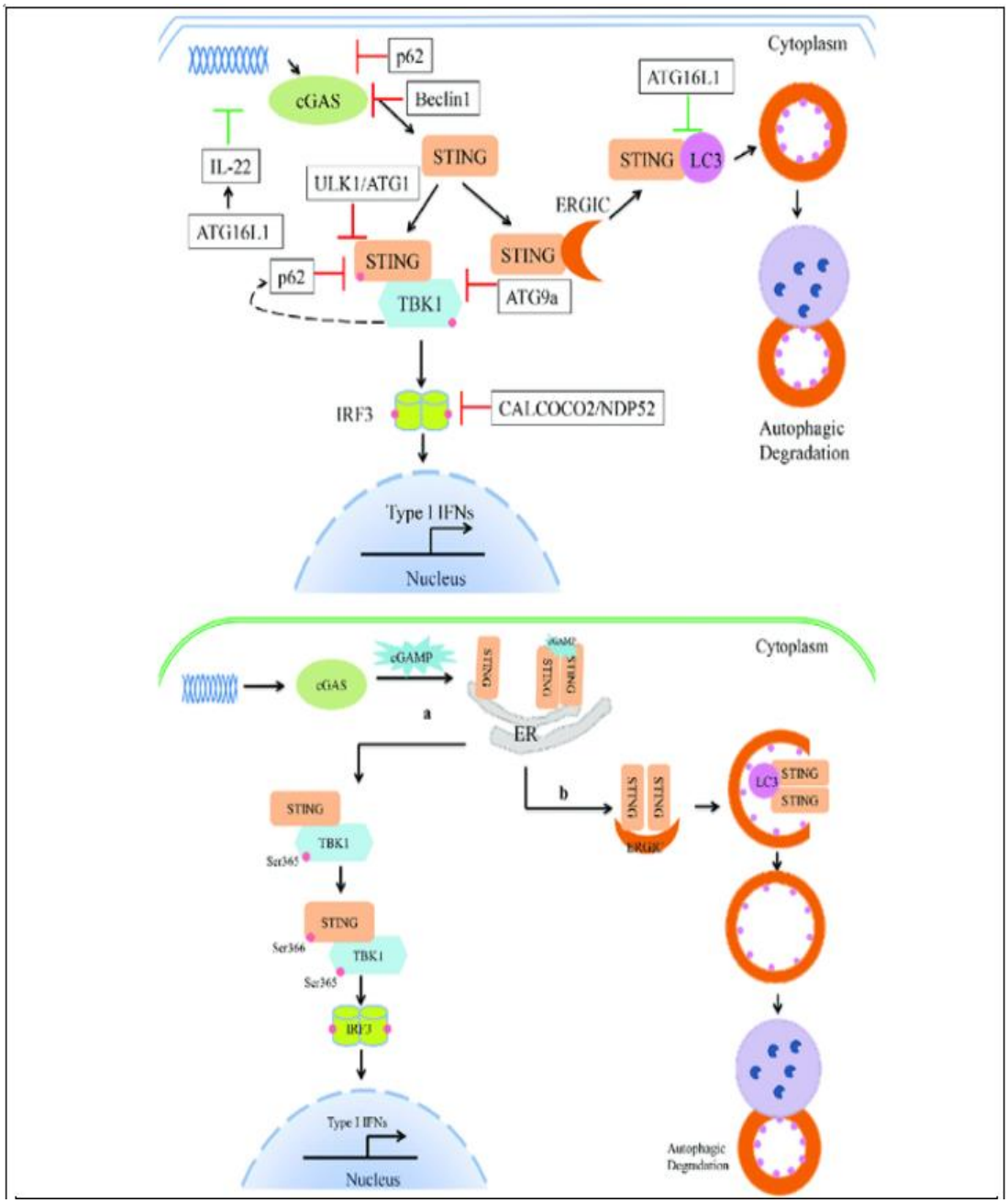


Şekil 2.10. Sting sinyali (Burdette ve ark., 2013)

STING mekanizması, bağışıklık sisteminin hücresel düzeyde nasıl çalıştığını anlamak için önemlidir. Bu mekanizma, immünolojik tepkilerin düzenlenmesi ve enfeksiyonlarla savaşta kritik bir rol oynar. Bu yolaktaki bir bozukluk otoimmün veya otoenflamatuar hastalıklar gibi durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu

nedenle, STING mekanizmasının dengeli ve doğru şekilde düzenlenmesi önemlidir.

Sürekli DNA uyarımı, cGAS-STING yolunun anormal aktivasyonuna ve tip I IFN'lerin ve diğer sitokinlerin üretimine yol açar; bu da konakçıya daha fazla otoimmun hasar oluşturur. STING genel olarak, otofaji sinyal yolağını aktive ederek vücudun aşırı inflamatuar sitokin üretmesini önlemeye yardımcı olur (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. STING' in otofajik yolaktaki görevi (Watson ve ark., 2012)

3. MATERYAL METOD

Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Pediatrik Romatoloji polikliniğine başvuran PFAPA tanısı almış 42 çocuk (hasta grubu) ile Çocuk Acil Servisine başvuran ve ÜSYE tanısı almış 42 çocuğun (kontrol grubu) serum örneklerinde IL- 1β, IL- 10, NFκβ, TNF- α, IFN- γ ve STING düzeyleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle analiz edilmiştir. Her hasta için çalışma öncesinde hazırlanan bir form doldurudu. Bu formda hastaların ad-soyad, cinsiyet, hastane protokol numarası, doğum tarihi, yaş, boy, kilo, hastalığın başlama yaşı, ailedeki hastalık öyküsü, atak esnasındaki klinik bulguları, ateşin kaç dereceye kadar yükseldiği, atak aralığı, atakların süresi, atak esnasında kullanılan ilaçlar ve ilaçlara alınan tepki, steroid alıp almadığı, steroid almışsa ilaca alınan cevaplar, anne baba arasındaki akrabalık durumu, hastaların atak anındaki C-reaktif protein ve lökosit düzeyleri, kaydedildi. Hasta ve/veya yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilerek gönüllü olanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 07.07.2021 tarih ve 2021/482 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Çalışma Popülasyonunun Oluşturulması

PFAPA Sendromlu Çocuklar (Hasta Grubu (n:42))

- Erken başlangıçlı (5 yaşından önce başlayan), düzenli aralıklarla tekrarlayan ateş atakları geçiren, son 24 saat içerisinde ateş şikâyeti başlamış ve yüksek ateş şikayeti ile hastaneye başvurmuş olan
- Üst solunum yolu enfeksiyonunun yokluğunda aftöz stomatit, servikal

lenfadenit ve farenjit bulgularından en az birisi bulunan,

- Siklik nötropeni hastalığı olmayan
- Normal büyüme ve gelişme gösteren
- Ataklar arasında tamamen sağlıklı,
- Ataklarda kortikosteroid ilaç uygulamasına hızlı ve olumlu yanıt veren 0-8 yaş grubu hastalardan oluşturuldu.

Tekrarlayan ateşleri sırasında alınan boğaz kültürlerinde bakteri üremesi gözlenen, immün yetmezlik, kronik enfeksiyon, malignite, otoimmün hastalığı bulunan ve diğer periyodik ateş sendromları (siklik nötropeni, CAPS, FMF, TRAPS, HIDS gibi) bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlu Çocuklar (ÜSYE) (Kontrol Grubu (n:42))

- Son 24 saat içerisinde ateş şikayeti başlamış, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, tıkanıklık, hapşırma gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları nedeniyle çocuk acil servisine başvuran
- Yılda 2-3 kezden fazla ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu şikayeti yaşamamış,
- Bilinen kronik veya kalıtsal bir hastalığı olmayan ve sürekli bir ilaç kullanmayan 0-8 yaş grubu çocuklardan oluşturuldu.

Yılda 3 kezden fazla ateş şikayeti ile hastaneye başvuran, immün yetmezlik, malignite, otoimmün hastalığı bulunan ve diğer periyodik ateş sendromları (siklik nötropeni, CAPS, FMF, TRAPS, HIDS gibi) bulunan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Serum Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarından 5'er mL kan örneği alındıktan sonra bu kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra kan serumu ayrı bir ependorfa alınarak etiketlendi ve numunelerin çalışma zamanına kadar -80 °C' de muhafaza edildi.

3.3. Serum TNF-α, IL-1β, IL-10, NF-κβ, IFN-γ Düzeylerinin Analizi

Serum IL-1β, IL-10, NF-κβ, TNF-α, IFN-γ düzeyleri, ELK Biotechnology katı faz sandwich ELİSA yöntemiyle ticari olarak satın alınan Human-TNF-α Elisa Kit (Cat. No: ELK1190), Human NF-κβ Elisa Kit (Cat. No: ELK1692), Human-IL-1β Elisa Kit (Cat. No: ELK1270), Human-IL-10 Elisa Kit (Cat. No: ELK1142), Human-IFN-γ Elisa Kit (Cat. No: ELK1036) kullanılarak üretici firmanın yönergesi doğrultusunda aşağıdaki gibi hazırlanıldı.

-80°C' de muhafaza edilen serum örneklerinin çalışmadan bir gece önce +4 °C' de çözülmesi sağlanmış ve çalışmadan önce de oda sıcaklığına getirilerek çalışmaya başlanmıştır.

Öncelikle her bir proteinin serum seviyesini belirlemek için seri dilüsyon yöntemi ile bir standart serisi oluşturulmuştur. Standart serileri ependorflara (S0, S1, S2, S3, S4, S5, S6,) 500 µl olacak şekilde dağıtılmıştır. S0'a 500 µl standart ekleyip sırasıyla pipetaj, vorteks ve spin yapılmıştır. S0'dan 500 µl alıp S1 tüpüne ekleyip pipetaj, vorteks ve spin yapılmıştır. Hazırlanan standartlar 96'lık plate, her bir standart için iki kuyucuk olacak şekilde dağıtılmıştır. Her bir serum örneğinden de 100 µl alınmış ve 96'lık plate' de her bir kuyucuğa dağıtılmıştır. Plate üzeri şeffaf kapatıcı ile kapatılarak 37 °C' de 80 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra 200 µl wash buffer ile 3 kez yıkama işlemi yapılmış her bir kuyucuğa 100 µl Biotinylated Antibody Working solüsyonu eklenip plate üzeri şeffaf kapatıcı ile kapatılarak 37 °C' de 50 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra 200 µl wash buffer ile 3 kez yıkama işlemi yapılmış ardından her bir kuyucuğa 100 µl streptovidin-HRP eklenip plate üzeri şeffaf kapatıcı ile kapatılarak 37 °C' de 50 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra 200 µl wash buffer ile 5 kez yıkama işlemi yapıldıktan sonra her bir kuyucuğa 90 µl TMB substrat solüsyonundan eklenmiş plate üzeri şeffaf kapatıcı ile kapatılarak 37 °C' de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Plate şeffaf kapatıcı membran ile kapatılmış ve 1 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda plate üzerine her bir kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklenmiş ve reaksiyon durdurulmuştur. Stop solüsyon eklendikten sonra 15 dakika içinde 450 nm ELISA reader (Promega, USA)'da ölçüm yapılmıştır.

3.4. Serum STING Düzeyinin Analizi

Serum STING düzeyleri double-antibody sandwich tekniği ile SunRed Human STING 96T/TMEM173 ELISA test kiti (Cat. No: 201-12-6217) kullanılarak üretici firmanın yönergesi doğrultusunda aşağıdaki gibi hazırlanmıştır.

80°C' de muhafaza edilen serum örnekleri çalışmadan bir gece önce +4 °C' de çözülmesi sağlanmış ve çalışmadan önce de oda sıcaklığına getirilerek çalışmaya başlanmıştır.

Önce seri dilüsyon yöntemi ile bir standart serisi oluşturulmuştur. Standart serileri ependorflara (S0, S1, S2, S3, S4, S5) 120 µl olacak şekilde dağıtılmıştır. S0'a 120 µl standart ekleyip sırasıyla pipetaj, vorteks ve spin yapılmıştır. S0'dan 120 µl alıp S1 tüpüne ekleyip pipetaj, vorteks ve spin yapılmıştır. Hazırlanan standartlar 96'lık plate, her bir standart için iki kuyucuk olacak şekilde dağıtılmıştır. Her bir serum örneğinden 40 µl alınarak 96' lık plate' de her bir kuyucuğa dağıtılmıştır. Üzerine 10 µl biyotin antibody eklenmiştir. Daha sonra 50 µl streptovidin-HRP eklenerek Plate' in üzeri şeffaf kapatıcı membran ile kapatılmış ve 60 dakika 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda plate daha önceden hazırlanan 200 µl wash buffer (yıkama tamponu) ile yıkama işlemi yapılmıştır. Plate 1-2 dakika bekletilmiş ve sonra ters çevrilerek yıkama tamponu dökülmüştür. Membran bu şekilde 5 kez yıkanmıştır. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra plate kuyucuklarındaki kalan yıkama solüsyonları pipet yardımıyla temizlenmiştir. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl Chromogen A ve 50 µl Chromogen B eklenerek plate'in üzeri şeffaf kapatıcı ile kapatılarak 10 dakika 37°C'de karanlıkta inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda plate üzerine her bir kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklenerek ve reaksiyon durdurulmuştur. Reaksiyon durdurultan sonra 15 dakika içerisinde 450 nm ELISA reader (Promega, USA)'da ölçüm yapılmıştır.

Tüm analizler Erciyes Üniversitesi Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi'nde yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS v 22. 0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak PFAPA sendromu olan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir.

Normal dağılım sağlayan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında *Student- t* testi, normal dağılım göstermeyen verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında da *Mann-Whitney U* testi kullanılmıştır. Verilerin sıklık oranları arasındaki farkın karşılaştırılmasında *Ki-Kare* olasılık testi kullanılarak korelasyon analizleri yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılan sayısal değişkenler ortalama± standart deviasyon(SD), normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (25 persentil-75 persentil) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı (yüzde%) olarak gösterilmiştir. P değeri <0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

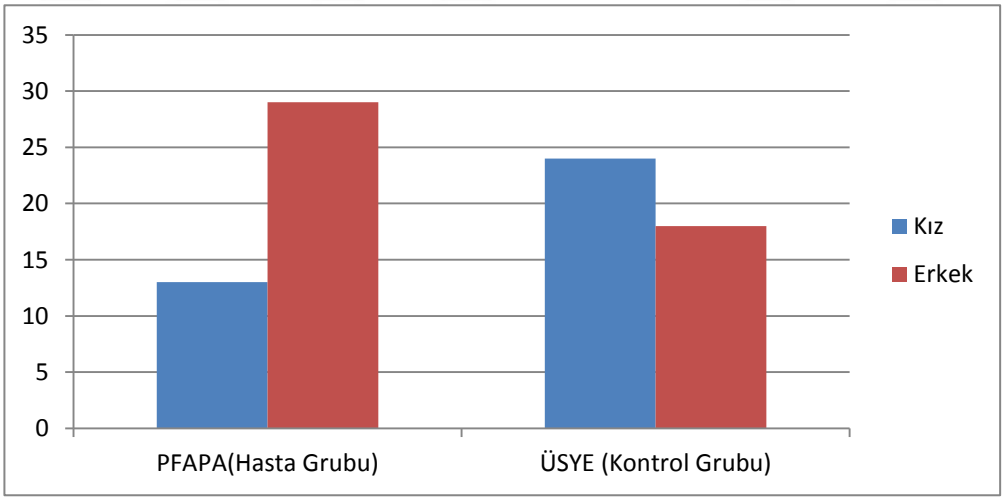
Ayrıca Turcosa Analitik 2024 programı kullanılarak, bir testin duyarlılığı ve özgüllüğü arasındaki ilişkiyi gösteren ve testin gruplar arasındaki performansını değerlendirmek için *ROC (Receiver Operating Characteristic)* testi ile eşik değer hesaplamaları yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Pediatri Romatoloji polikliniğine başvuran PFAPA tanısı almış 42 çocuk ile Çocuk Acil Servisine başvuran ve ÜSYE tanısı almış 42 çocuk (kontrol grubu) olmak üzere toplam 84 çocuk dahil edildi.

PFAPA grubu 13 kız (%30,95), 29 erkek (%69,05) olarak dağılım gösterdi. (Şekil 4.1). Bu durum erkek çocuklarda kız çocuklarına göre hastalığın görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Çalışma grubunda hastalığın başlama yaşı ortalaması 24,23 ay (6- 42) olarak, ortalama atak süresinin ise 3,76 gün (2-7) olduğu belirlendi.



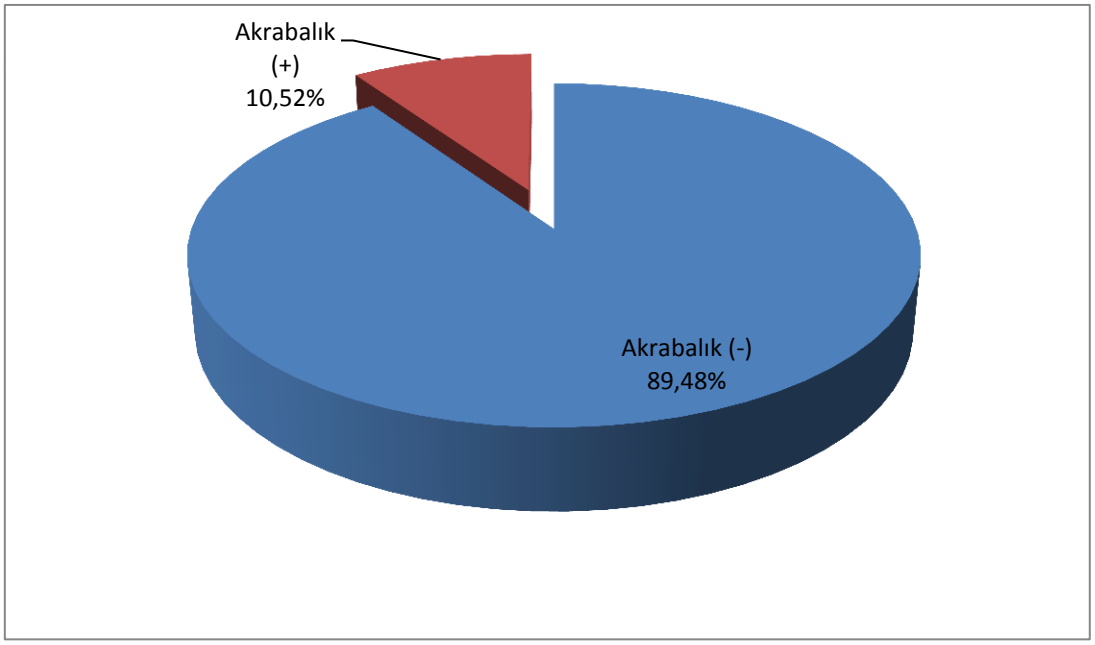
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımları

Yaş ortalaması PFAPA grubunda 4,02 ±1,63 (1-6 yaş) kontrol grubunda ise 4,69 ±2,05 (1-7 yaş), boy uzunlukları hasta grubunda 103,32 cm± 12,69 cm, kontrol grubunda 105,78 cm± 10,60 cm olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Ölçülen ateş ortalaması PFAPA grubunda 38,80 °C ±0,56 °C, kontrol grubunda ise 38,31°C ±0,53 °C idi ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0,05).

Hastaların klinik verileri değerlendirildiğinde, hasta grubunun tamamında yüksek ateş, halsizlik ve tonsilit (%100) tespit edildi. Bunlara ilave olarak 36 hastada lenfadenopati (%85,71), 32 hastada aftöz stomatit şikayetleri (%76,19), 19 hastada karın ağrısı ve eklem ağrısı (%45,23) şikayetleri gözlendi.

PFAPA grubundaki 4 hastanın ebeveynlerinde, kontrol grubunun 1 tanesinin ebeveynlerinde akrabalık ilişkisi tespit edildi (Şekil 4.2).



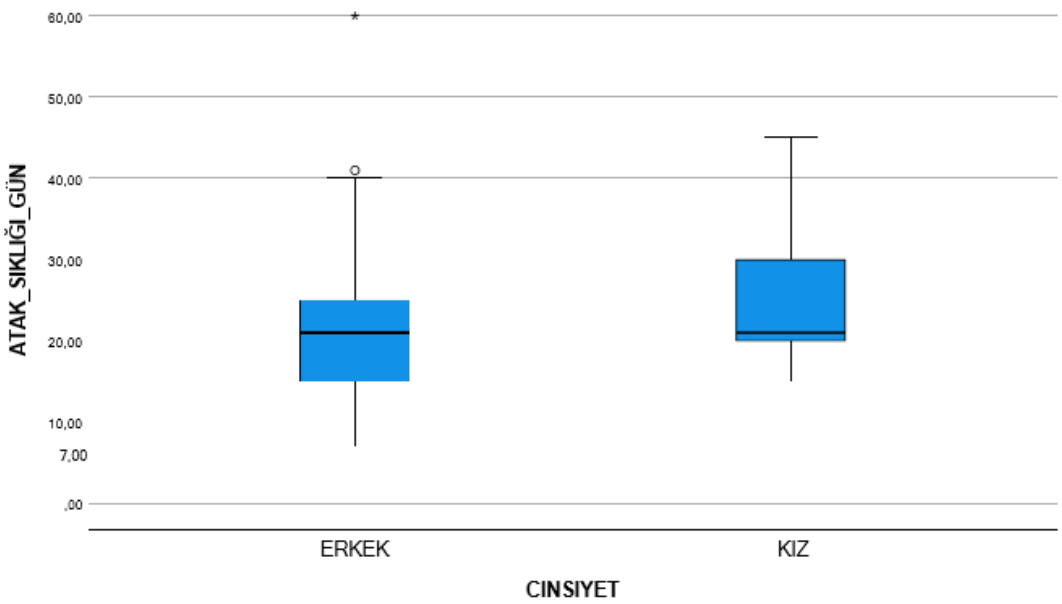
Şekil 4.2. PFAPA sendromlu hastalarda anne ve baba arasındaki akrabalık durumu

PFAPA grubu hastalardan alınan boğaz kültürü sonuçlarının hiçbirisinde de üreme olmazken kontrol grubundaki 4 hastada boğaz kültürü socu pozitif olup (A Grubu Beta Hemolitik Streptokok üremesi bulundu). Boğaz kültürü pozitif ve negatif olan hastalar arasında STING sonuçları karşılaştırıldığında boğaz kültürü pozitif olan hastalar ile negatif olan hastalar arasında STING sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0,05).

PFAPA grubunda hastaların ailelerinde tekrarlayan boğaz enfeksiyonu geçirme, tonsillektomi/adenoidektomi, tekrarlayan periyodik ateş atakları geçirme öyküsü sorgulandı. Hastaların 13'ünde (%30,95) (ailenin en az bir üyesinde) pozitif aile

öyküsü olduğu tespit edildi.

Hasta grubunda ortalama atak sıklığı 23,66 gün olarak belirlenmiş olup, atak sıklıkları 7 gün ile 60 gün arasında değişiklik göstermiştir. Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirilmiş PFAPA hasta grubu erkek çocuklarında ortalama atak sıklığı 22,90 gün±10,47 gün, kız çocuklarında 25,38 gün±9,53gün, olarak belirlenmiştir (Şekil 4.3). Bu sonuçlara göre cinsiyet farkının atak sıklığına etkisinin olmadığı bulundu (p=0,494).



Şekil 4.3. Atak sıklığının cinsiyete göre dağılımları

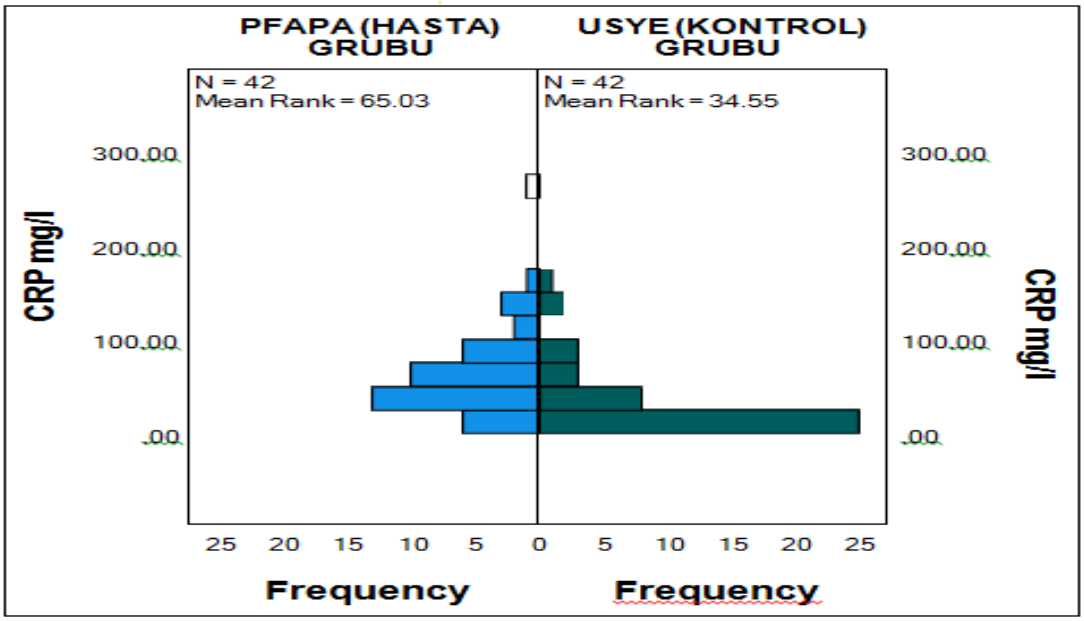
PFAPA hastarından ve konrol grubu örneklerinden elde edilen Serum STING, TNF-α, IL-1β, IL-10, NF-κβ, IFN-γ düzeyleri ve klinik verileri (CRP ve WBC düzeyleri) Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. PFAPA ile kontrol grubu serum STING, TNF-α, IL-1β, IL-10, NF-κβ, IFN-γ düzeyleri

	PFAPA (Hasta grubu) n=42	**ÜSYE (Kontrol grubu) n=42**	**P**
STING (ng/L)	0,7619 ±0,2637	1,2110 ±0,3774	***P<0,001**
min	0,5131	0,5891	
max	1,9354	2,2708	
IL-10 (pg/ml)	1,5145 ±0,4874	0,6892 ±0,3357	***P<0,001**
min	0,5968	0,3373	
max	2,2597	2,0292	
NF-κβ (pg/ml)	0,3620 ±0,0419	0,3414 ±0,0354	P=0,057
min	0,2898	0,2788	
max	0,4540	0,4199	
IL1β	0.4470 ±0.1070	0.4412 ±0.1192	P=0,494
min	0,3022	0,3045	
max	0,8050	0,7961	
TNF-α	0.3958 ±0.0383	0.3892 ±0.0572	P=0,159
min	0,3368	0,3240	
max	0,4983	0,5685	
IFN-γ	1,0079 ±0,8001	0,7178 ±0,6324	P=0,104
min	0,2596	0,2680	
max	2,8489	2,8701	
CRP (mg/L)	65,0250±47,2800	34,5476±39,9595	***P<0,001**
min	10,10	2,12	
max	254,14	167,00	
WBC			
WBC(x1000/mm³)	12,8162	11,5637	P=0,314
min	5,05	6,96	
max	26,67	18,39	

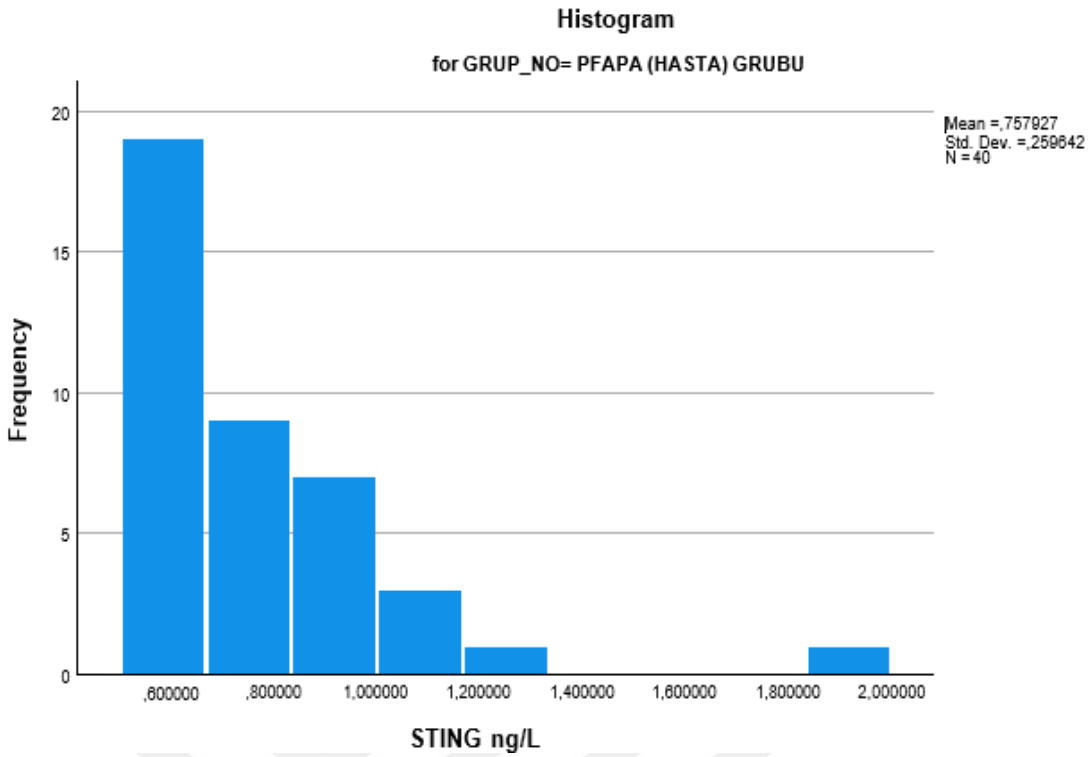
STING: İnterferon genlerin stimülatörü protein, IL: İnterlökin, TNF: Tümör nekrozis faktör, IFN: İnterferon, CRP: C reaktif protein, WBC: White blood cell

CRP ortalama serum düzeyleri PFAPA grubunda 65,03 mg/l (16,20 mg/l- 177,80 mg/l) kontrol grubunda ise 34,55 mg/l (8,63 mg/l- 125,25 mg/l) idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (*p<0,001) (Şekil 4.4).

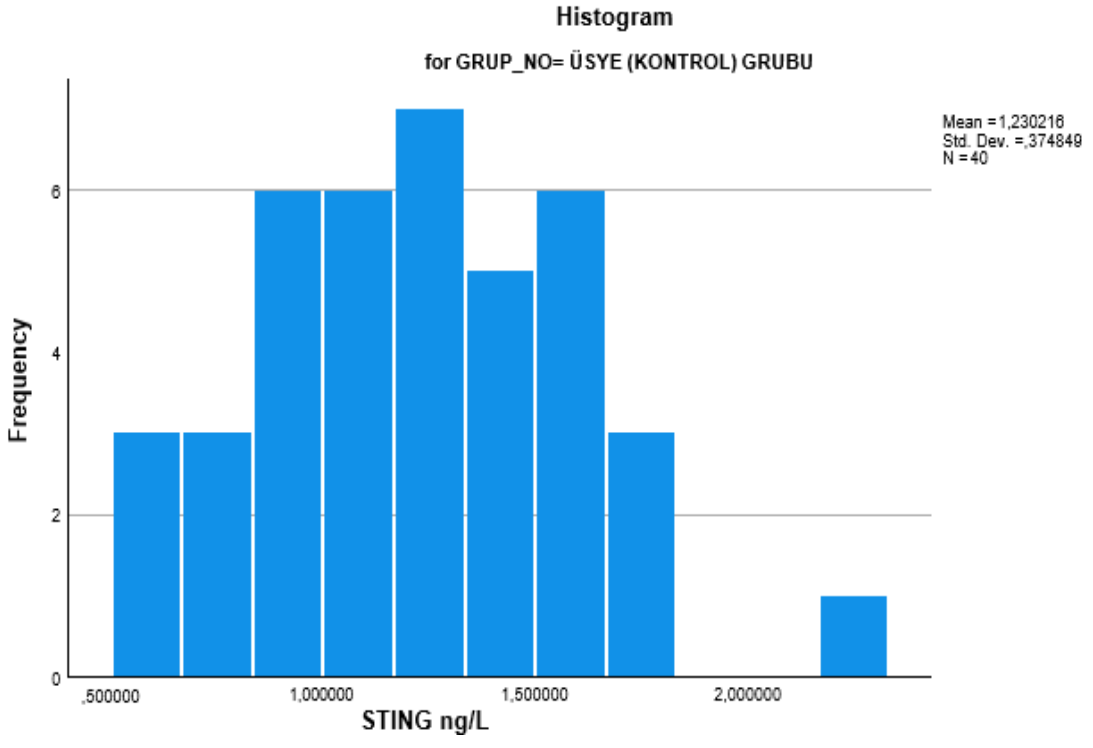


Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubu CRP düzeylerinin karşılaştırılması (*p<0.005)

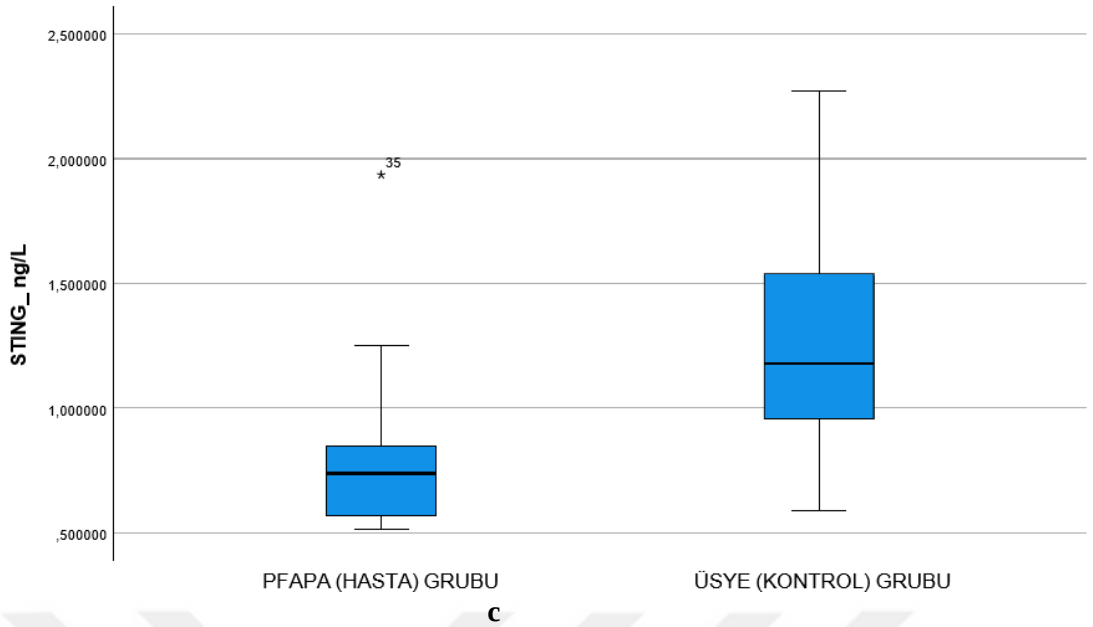
Analiz sonuçlarımıza göre, hasta grubunda ortalama serum STING seviyesi 0,7619 ng/L±0,2637 ng/L olarak belirlenirken, kontrol grubu ortalama serum STING seviyesi 1,211 ng/L ±0,3774 ng/L olarak tespit edilmiş, hasta grubunda kontrol grubuna göre serum STING düzeyi oldukça düşük bulunmuştur (*p<0,001) (Şekil 4.5).


Histogram
for GRUP_NO= PFAPA (HASTA) GRUBU
Mean =,757927
Std. Dev. =,259642
N = 40
Frequency
20
15
10
5
0
,600000
,800000
1,000000
1,200000
1,400000
1,600000
1,800000
2,000000
STING ng/L

a

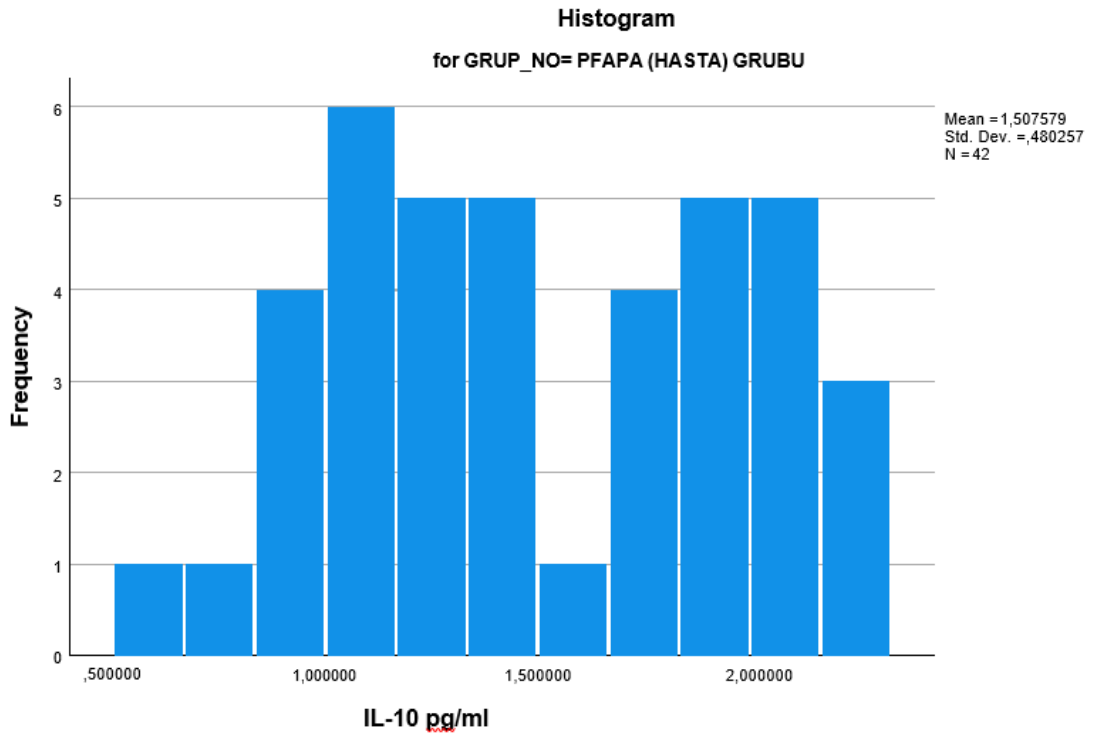

Histogram
for GRUP_NO= ÜSYE (KONTROL) GRUBU
Mean =1,230216
Std. Dev. =,374849
N = 40
Frequency
6
4
2
0
,500000
1,000000
1,500000
2,000000
STING ng/L

b

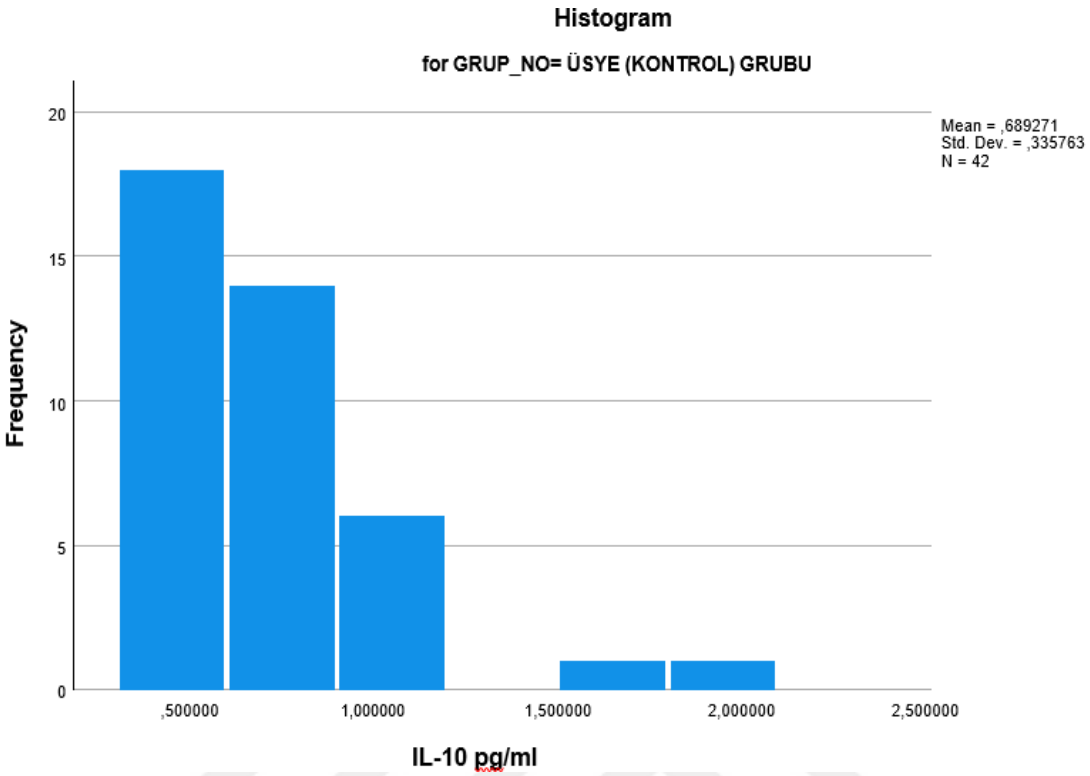


Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubu STING düzeylerinin karşılaştırılması (*p<0.005) (a=PFAPA hasta grubunun STING histogramı, b=ÜSYE kontrol grubunun STING histogramı, c=PFAPA ve kontrol grubunun STING düzeyleri)

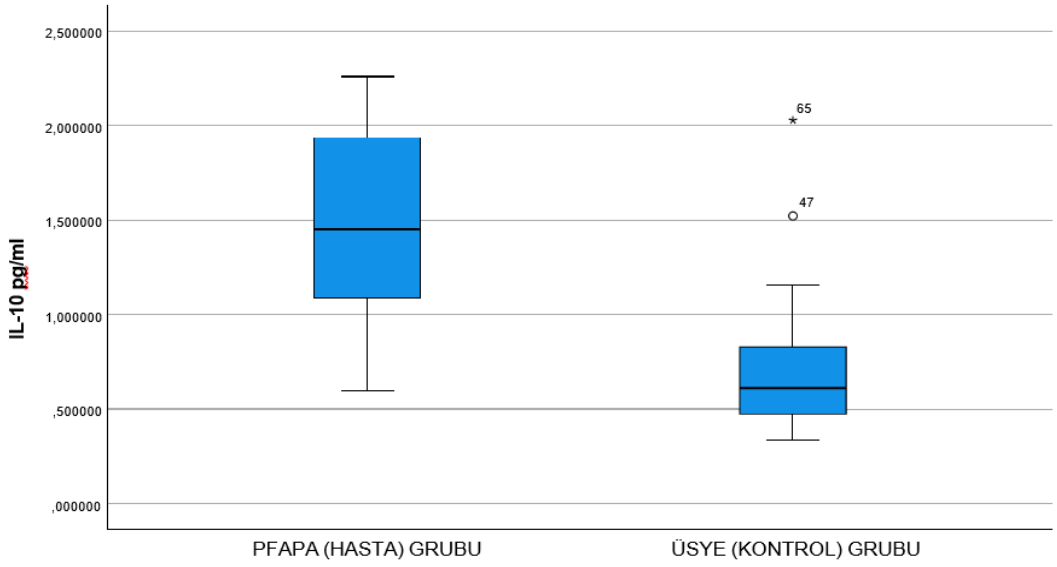
Ortalama serum IL-10 seviyesi hasta grubunda 1,5145 pg/ml ±0,4874 pg/ml olarak belirlenirken kontrol grubunda ise 0,6892 pg/ml ±0,3357 pg/ml olarak tespit edilmiş, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (*p<0,001) (Şekil 4.6).



a



b

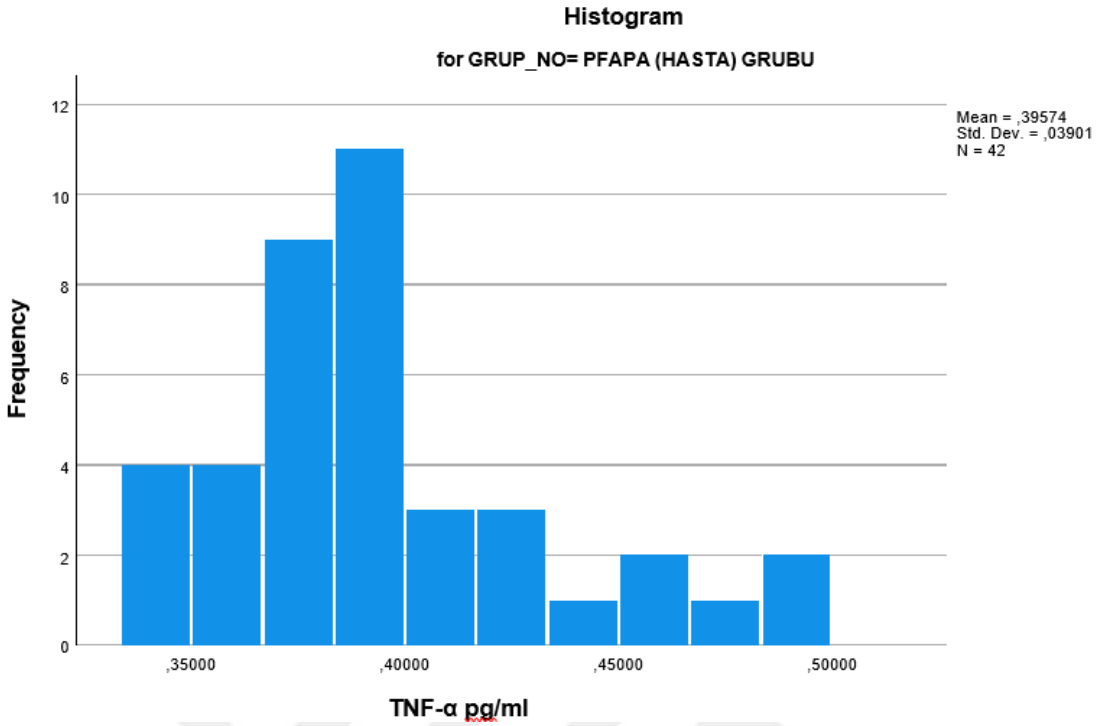


c

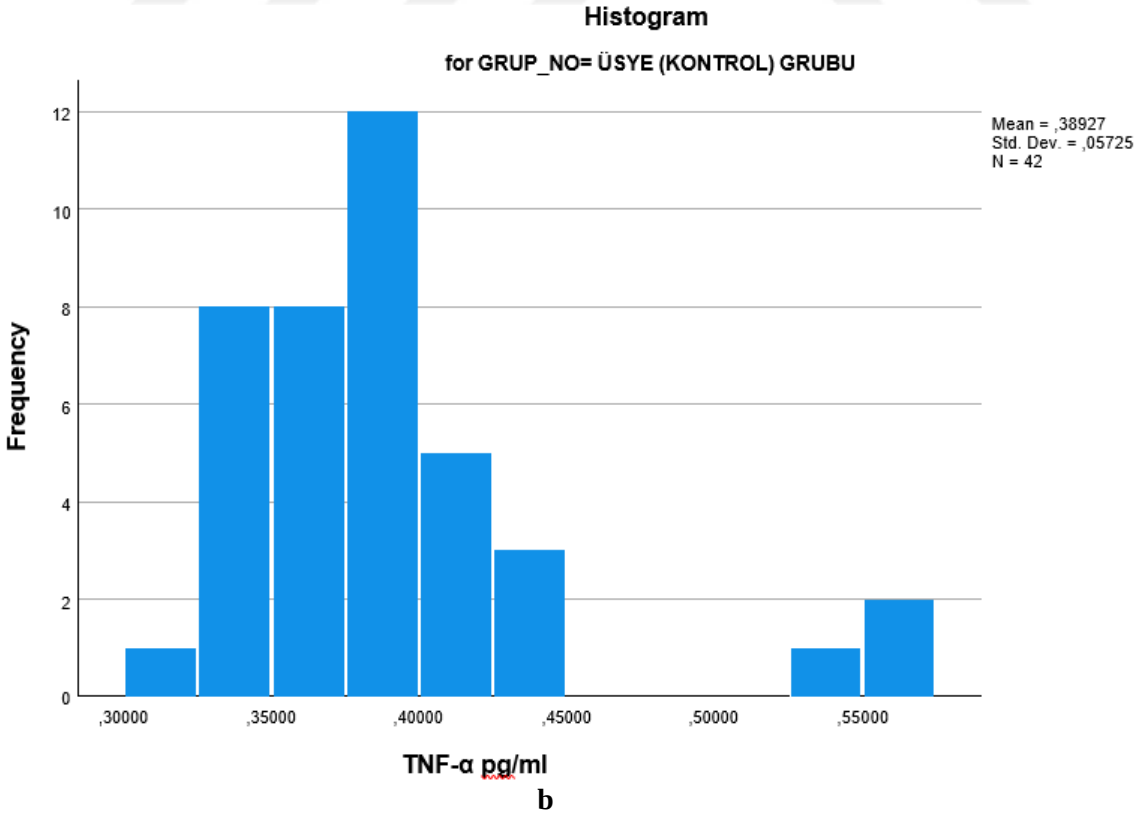
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubu IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması (*p<0.005) (a=PFAPA hasta grubunun IL-10 histogramı, b=ÜSYE kontrol grubunun IL-10 histogramı, c=PFAPA ve kontrol grubunun IL-10 düzeyleri)

TNF-α değeri hasta grubunda 0.3958 pg/ml ±0.0383 pg/ml, kontrol grubunda 0.3892 pg/ml ±0.0572 pg/ml olarak ölçülmüş ve iki grup arasında istatistiksel olarak olarak

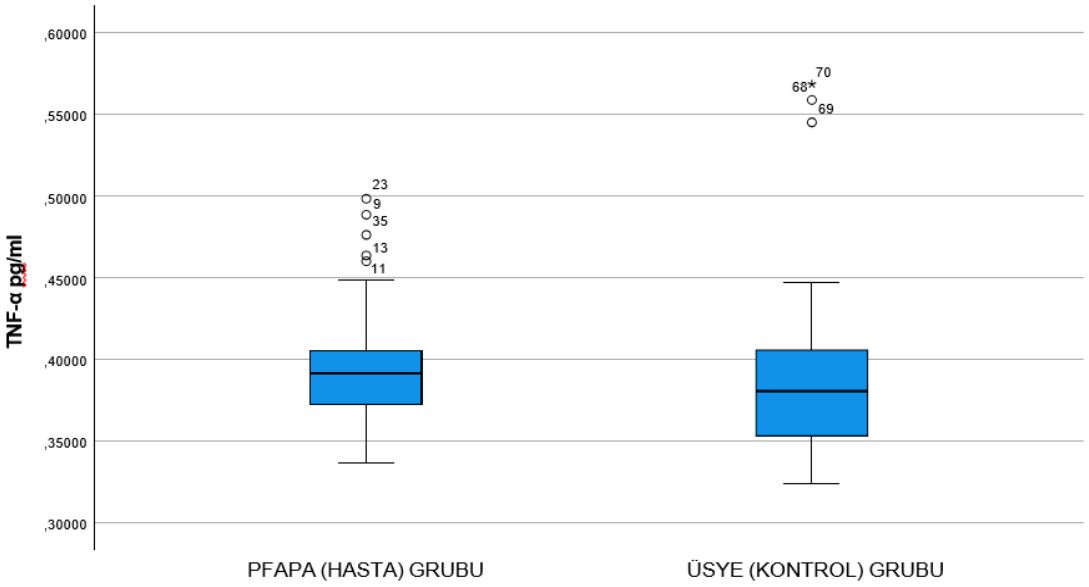
anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,159) (Şekil 4.7).



a



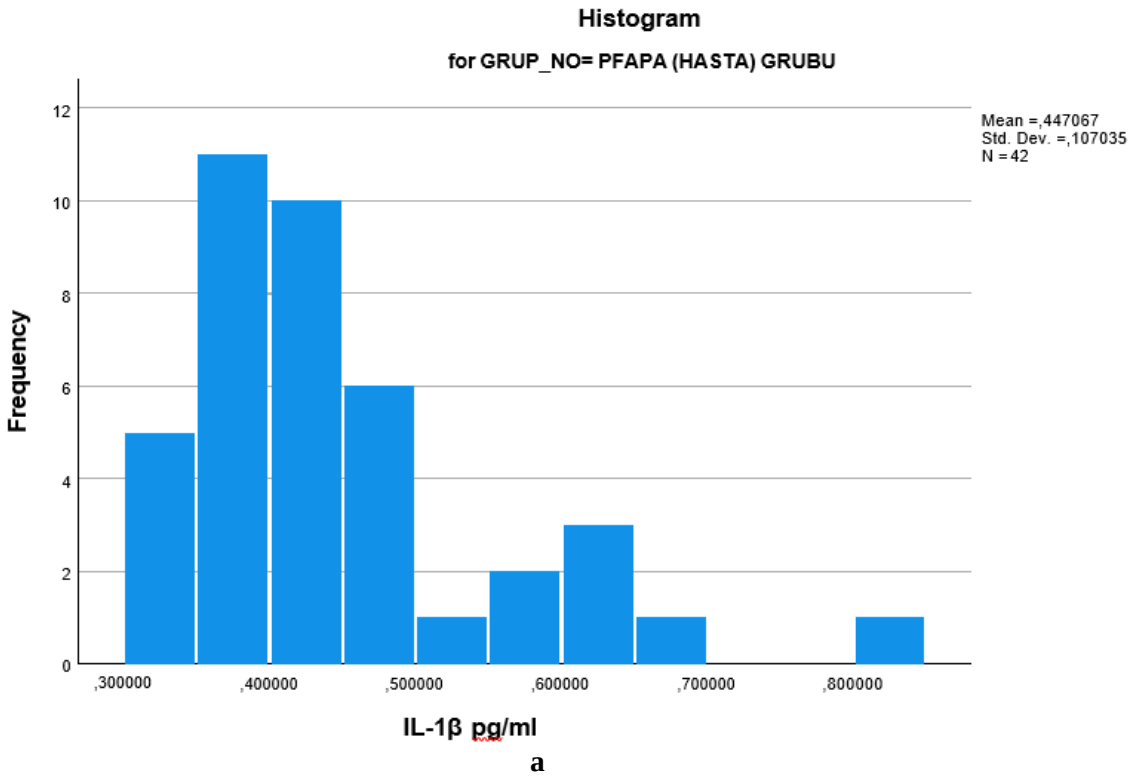
b



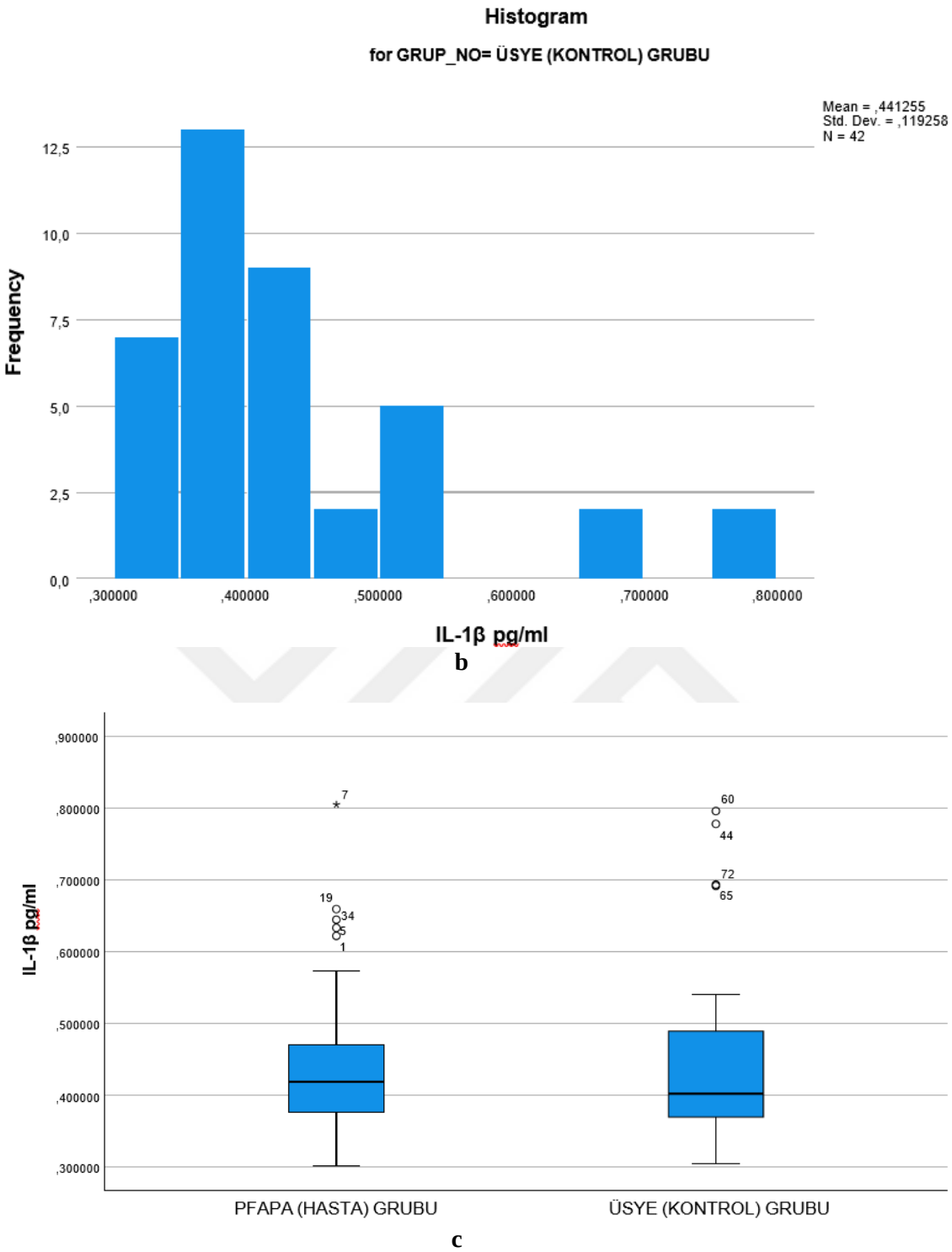
c

Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubu TNF-α düzeylerinin karşılaştırılması
(a=PFAPA hasta grubunun TNF-α histogramı, b=ÜSYE kontrol grubunun TNF-α histogramı, c=PFAPA ve kontrol grubunun TNF-α düzeyleri)

IL-1β düzeyleri hasta grubunda 0.4470 pg/ml ±0.1070 pg/ml, kontrol grubunda 0.4412 pg/ml ±0.1192 pg/ml olarak ölçülmüş ve iki grup arasında istatistiksel olarak olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,494) (Şekil 4.8).

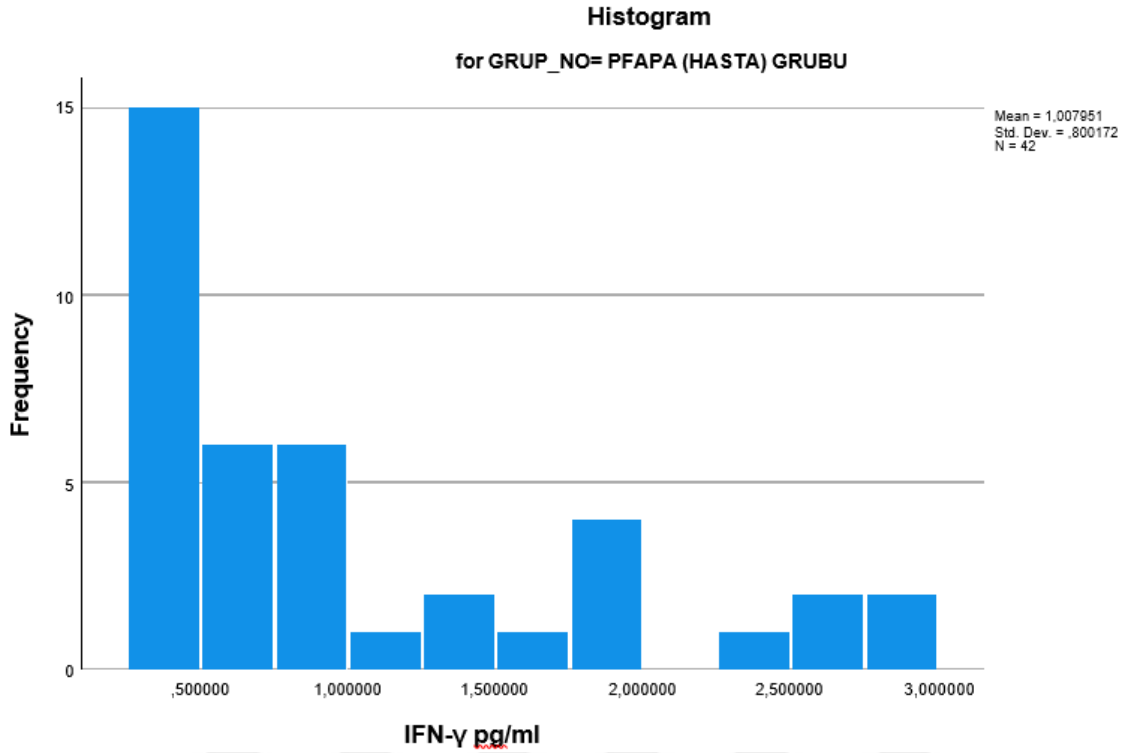


a

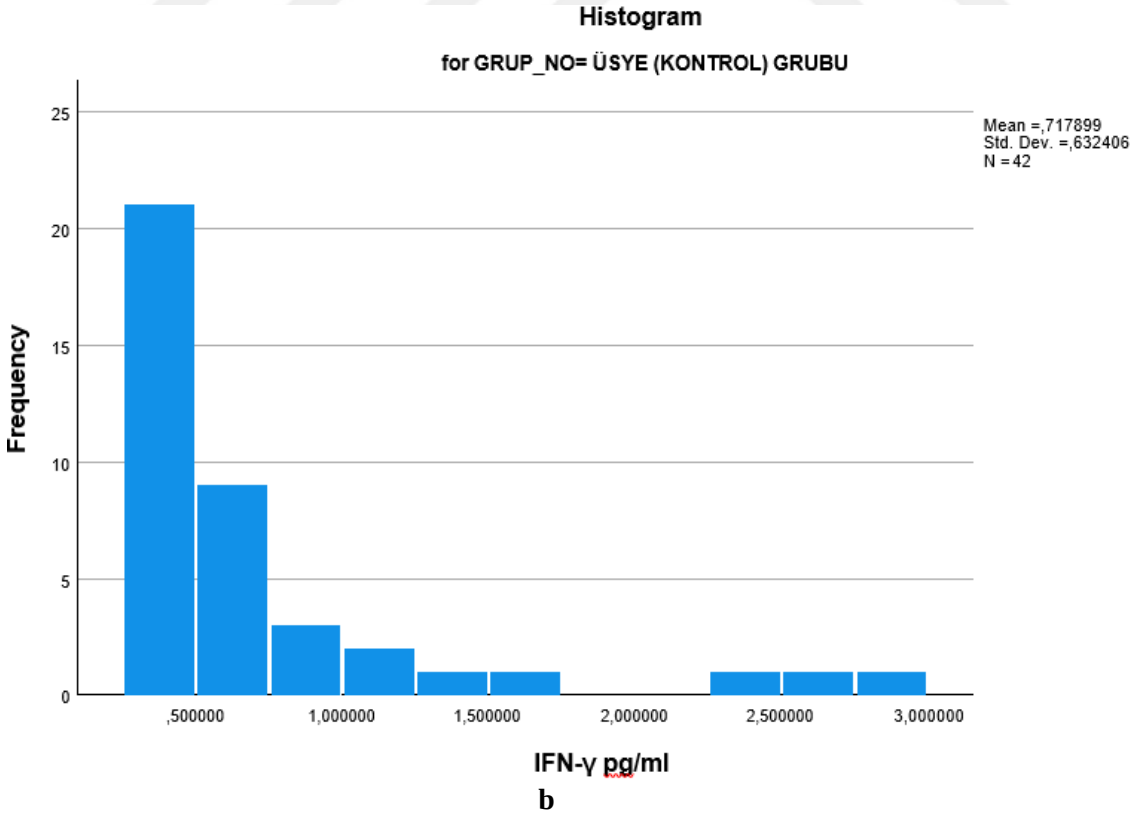


Şekil 4.8. Hasta ve kontrol grubu IL-1β düzeylerinin karşılaştırılması (a=PFAPA hasta grubunun IL-1β histogramı, b=ÜSYE kontrol grubunun IL-1β histogramı, c=PFAPA ve kontrol grubunun IL-1β düzeyleri)

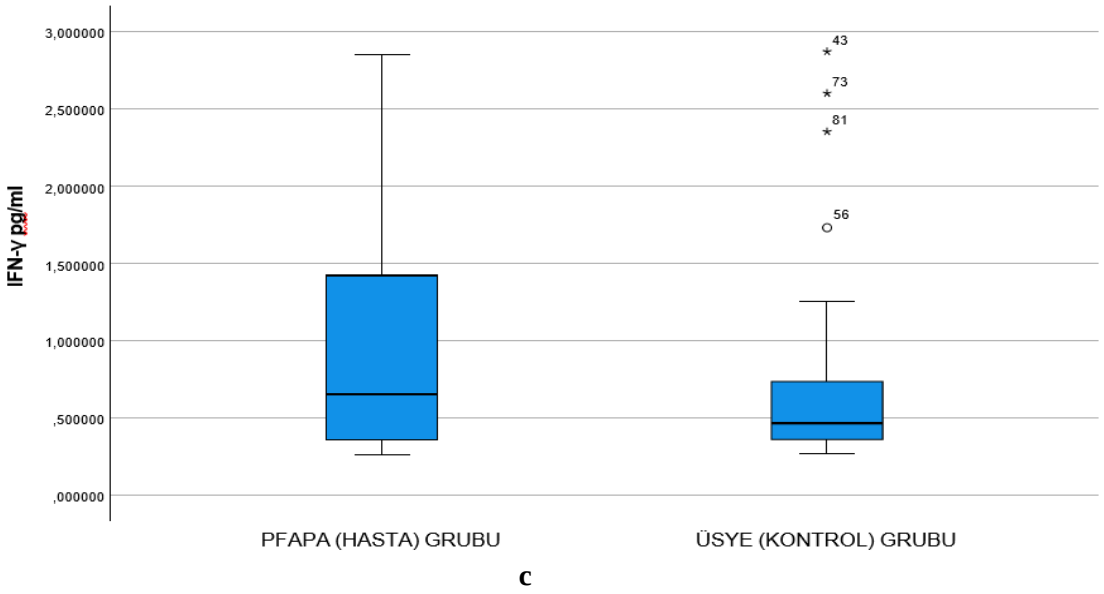
IFN-γ düzeyleri hasta grupta 1,0079 pg/ml ±0,8001 pg/ml, kontrol grubunda 0,7178 pg/ml ±0,6324 pg/ml olarak ölçülmüş ve iki grup arasında istatistiksel olarak olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,104) (Şekil 4.9).


Histogram
for GRUP_NO= PFAPA (HASTA) GRUBU
Mean = 1,007951
Std. Dev. = ,800172
N = 42
Frequency
15
10
5
0
,500000
1,000000
1,500000
2,000000
2,500000
3,000000
IFN-γ pg/ml

a


Histogram
for GRUP_NO= ÜSYE (KONTROL) GRUBU
Mean =,717899
Std. Dev. =,632406
N = 42
Frequency
25
20
15
10
5
0
,500000
1,000000
1,500000
2,000000
2,500000
3,000000
IFN-γ pg/ml

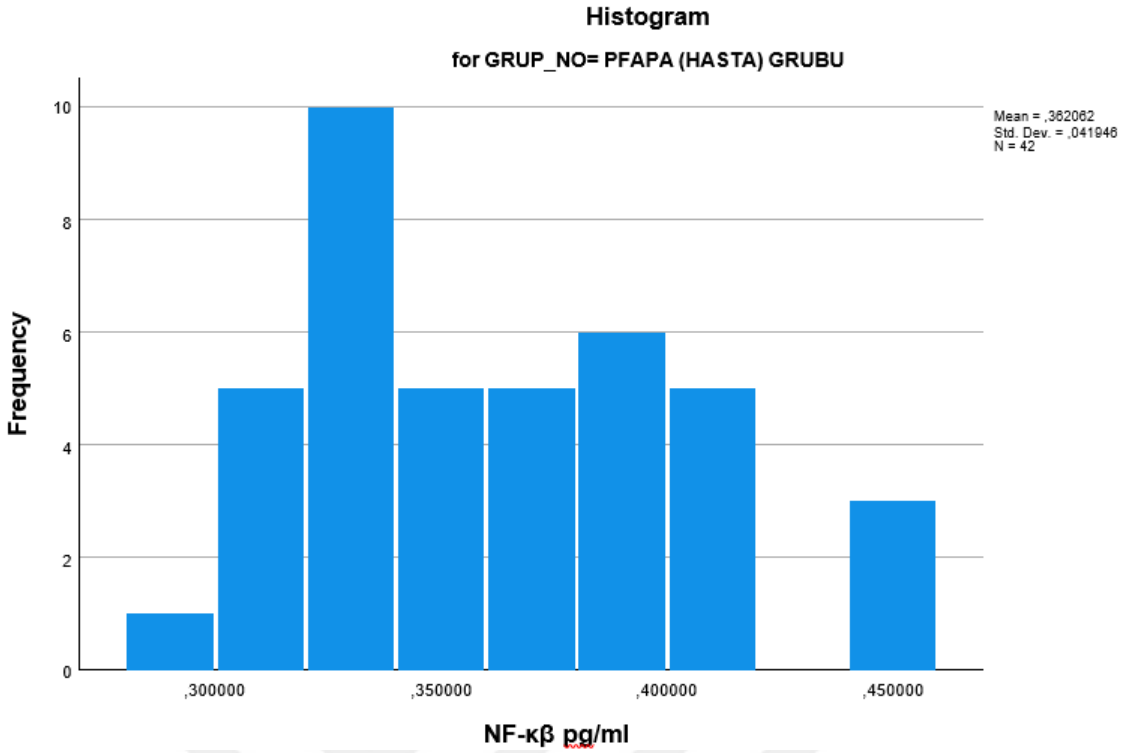
b



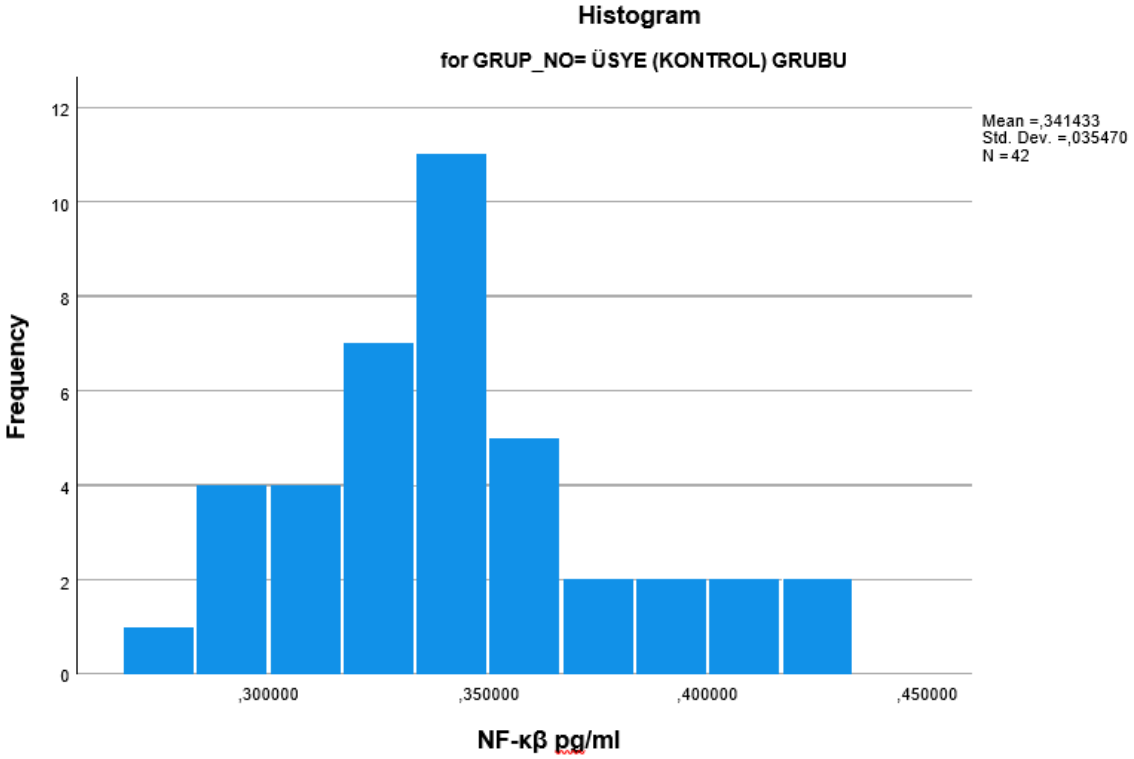
c

Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubu IFN-γ düzeylerinin karşılaştırılması
(a=PFAPA hasta grubunun IFN-γ histogramı, b=ÜSYE kontrol grubunun IFN-γ histogramı, c=PFAPA ve kontrol grubunun IFN-γ düzeyleri)

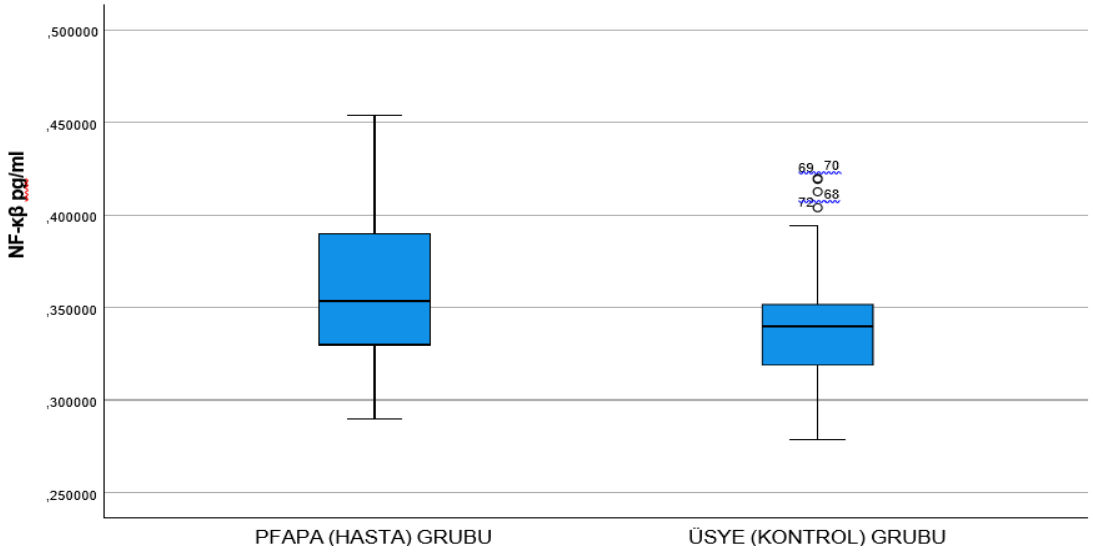
NF-κβ ortalama serum seviyeleri hasta grupta 0,3620 pg/ml ±0,0419 pg/ml, kontrol grubunda 0,3414 pg/ml ±0,0354 pg/ml olarak ölçülmüş ve (p=0,057) olarak hesaplanmıştır. NF-κβ düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (Şekil 4.10).


Histogram
for GRUP_NO= PFAPA (HASTA) GRUBU
Mean = ,362062
Std. Dev. = ,041946
N = 42
Frequency
NF-κβ pg/ml
,300000
,350000
,400000
,450000

a


Histogram
for GRUP_NO= ÜSYE (KONTROL) GRUBU
Mean =,341433
Std. Dev. =,035470
N = 42
Frequency
NF-κβ pg/ml
,300000
,350000
,400000
,450000

b



c

Şekil 4.10. Hasta ve kontrol grubu NF-κβ düzeylerinin karşılaştırılması
(a=PFAPA hasta grubunun NF-κβ histogramı, b=ÜSYE kontrol grubunun NF-κβ histogramı, c=PFAPA ve kontrol grubunun NF-κβ düzeyleri)

ROC analiz sonuçlarımıza göre STING analizinin: duyarlılığı %85,70, seçiciliği %76,20 olarak bulundu. Rastgele seçilen iki veriden hasta olan bireyin test sonucunun kontrol grubunun test sonucuna göre daha pozitif çıkma olasılığı %85,90 bulundu (Tablo 4.3).

Hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %85,70, hastalığın olmadığı durumda, testin negatif sonuç verme olasılığı %76,20' dir. Testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı %78,30, testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %84,20 bulundu.

STING testinin negatif kestirim değeri %84,20, STING testinin pozitif kestirim değeri %78,30 bulundu.

STING testinin pozitif olabilirlik oranı 3,60 olup, hastalarda testin pozitif sonuç verme olasılığı, kontrol grubunun pozitif sonuç verme olasılığına oranı 3,60 olarak bulundu.

STING testinin negatif olabilirlik oranı 0,188 olup, hastalarda testin negatif sonuç verme olasılığının, kontrol grubunun negatif sonuç verme olasılığına oranı 0,188 bulundu.

Tablo 4.2. STING testi ROC analizi tablosu

GRUP_NO	N	Ortalama (ng/L)	S.Sapma	S.Hata	Ortalama (Alt) (ng/L)	Ortalama (Üst) (ng/L)
PFAPA (HASTA) GRUBU	42	0.7619	0.2637	0.0407	0.6798	0.8441
ÜSYE (KONTROL) GRUBU	42	1.211	0.3774	0.0582	1.0934	1.3286

Tablo 4.3. STING testi için hesaplanan limit değerler

EAA	S.Hata	Alt limit (ng/L)	Üst limit (ng/L)	z değeri	p değeri
0.8588	0.0412	0.7657	0.9252	8.7052	<0.001

ROC analiz sonuçlarımıza göre IL-10 anazinin: IL-10 testinin duyarlılığı %85,70, seçiciliği %90,00' olarak bulundu. Rastgele seçilen iki veriden hasta olan bireyin test sonucunun kontrol grubunun test sonucuna göre daha pozitif çıkma olasılığı %92,80' dir (Tablo 4.5).

Hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %85,70, hastalığın olmadığı durumda, negatif sonuç verme olasılığı %90,00 olarak bulundu.

IL-10 testinin pozitif kestirim değeri %90,00' dır. Testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı %90,00' dır.

IL-10 testinin negatif kestirim değeri %85,70' dir. Testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %85,70' dir.

IL-10 testinin pozitif olabilirlik oranı 8,571' dir. Hastalarda testin pozitif sonuç verme olasılığı, sağlıklılarda pozitif sonuç verme olasılığına oranı 8,571' dir.

IL-10 testinin negatif olabilirlik oranı 0,159' dur. Hastalarda testin negatif sonuç verme olasılığının, sağlıklılarda negatif sonuç verme olasılığına oranı 0,159 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4. IL-10 testi ROC analizi tablosu

GRUP_NO	N	Ortalama (pg/ml)	S.Sapma(pg/ml)	S.Hata (pg/ml)	Ortalama (Alt) (pg/ml)	Ortalama (Üst) (pg/ml)
PFAPA (HASTA) GRUBU	42	1.5146	0.4874	0.0752	1.3627	1.6665
ÜSYE (KONTROL) GRUBU	42	0.6893	0.3358	0.0531	0.5819	0.7967

Tablo 4.5. IL-10 testi için hesaplanan limit değerler

EAA	S.Hata	Alt limit (pg/ml)	Üst limit (pg/ml)	z değeri	p değeri
0.928	0.0296	0.849	0.9734	14.4541	<0.001

PFAPA atağını ÜSYE'den ayırmada STING düzeyi ideal kesim noktası 0,89738 ng/L olarak bulunmuştur. PFAPA atağını ÜSYE'den ayırmada anlamlı (AUC:0.850 (%95 CI:0.766-0.925), p<0.001) etki gücü mevcuttur. Duyarlılık %83, seçicilik %78.5 olarak hesaplanmıştır.

PFAPA atağını ÜSYE'den ayırmada IL-10 düzeyi ideal kesim noktası 0.01931 pg/ml olarak bulunmuştur. PFAPA atağını ÜSYE'den ayırmada anlamlı (AUC:0.928 (%95CI:0.849-0.973), p<0.001) etki gücü mevcuttur. Duyarlılık %85.7, seçicilik %90 olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

PFAPA sendromu, Avrupa popülasyonlarında çocuklarda tekrarlayan ateşin en yaygın nedenini temsil eder ve yılda 10,001 çocukta 2,3 vakanın görüldüğü bildirilmiştir (Forsvoll ve ark., 2013). Hastalığın teşhisine yönelik kesin bir tanı testi bulunmamasından dolayı, gereksiz ve hatalı ilaç kullanımları artmakta, bu da ailelerin ve hastaların yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir. Bu nedenle sunulan tez çalışmasında, interferon genlerin stimülatörü (STING)' in konak savunmasında, otoimmün-otoinflamatuar hastalıklarda ve bağışıklıkta kritik roller oynadığı, bildirilmiştir (Nakhaei ve ark., 2010). STING'in bu rolünden dolayı çalışmamızda STING ile PFAPA sendromu arasında bir ilişki olabileceği hipotezlendi ve hastaların serum örneklerinde STING proteini analiz edildi. Sonuçlarımız, hasta grubunda serum STING seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi.

PFAPA sendromu erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha sık görülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda erkek hasta oranı Feder ve ark. tarafından yapılan çalışmada % 55, Forsvall ve ark. tarafından yapılan çalışmada % 70, Cheung ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise %63 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda erkek hasta oranı % 69,05 olarak saptandı. Bu oran daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirilmekte ve PFAPA sendromunun erkek çocuklarda daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

Geniş PFAPA hasta serilerinde hastaların %100' ünde yüksek ateş, %40-100' ünde tonsillit, %53-93' ünde servikal lenfadenit ve %27-57' sinde en azından bazen ateş atakları sırasında aftöz stomatit, %30-76' sında karın ağrısı, bulantı, ishal ve eklem ağrısı gibi ek semptomlar görülebilmektedir (Federici ve ark., 2014; Hofer ve ark.,

2014; Thomas ve ark., 1999). Bizim hasta grubumuzun tamamında yüksek ateş, halsizlik ve tonsilit şikayeti bulunmaktaydı (%100). Bunlara ilave olarak 36 hastada lenfadenopati (%85,71), 32 hastada aftöz stomatit şikayetleri (%76,19), 19 hastada karın ağrısı ve eklem ağrısı (%45,23) şikayetleri de tespit edildi.

Padeh ve ark. 2008 yılında yayınladıkları retrospektif bir çalışma sonucunda semptomların başlangıç yaşı 8 ile 37 arasında değişen 15 geç başlangıçlı PFAPA olgusu rapor etmiş olsalar da (Padeh ve ark., 2008) erişkin yaşlarda hastalığın ortaya çıkma durumu çok nadirdir.

Hastalığın temel tanı kriterlerinden birisi olan 5 yaşın altında başlangıç göstermesine ilişkin çalışmalarda ise Amarilyo ve arkadaşları atak başlangıç yaşını 2,96 yıl olarak bulmuşlardır. Feder ve ark. yaptıkları çalışmalarda ilk atak görülme yaşını 33 ay olarak, Gattorno ve arkadaşları ise atakların ortalama başlangıç yaşını 22 ay olarak bildirmişlerdir (Feder ve ark., 2010; Gattorno ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da PFAPA ataklarının ilk ortaya çıkma yaşı ortalama 24,23 ay, ortalama atak süresi ise 3,76 gün olarak bulundu.

Mehregan ve ark. ortalama atak süresini 4 gün, Feder ve ark. ise 4,1 gün olarak bulmuşlardır. Mehregan ve ark. iki atak arasındaki zamanı ortalama olarak 21 gün, Feder ve ark. 29,8 gün bulmuşlardır (Feder ve ark., 2010; Mehregan ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da iki atak arasındaki süre 23,66 gün olarak belirlenmiştir. Çalışmamız ataklarının ilk ortaya çıkma yaşı, atak süresi ve iki atak arası geçen süre açısından literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Ayrıca cinsiyete göre atak sıklıkları ayrı ayrı değerlendirilmiş erkek çocuklarında ortalama atak sıklığı 22,90 gün±10,47 gün, kız çocuklarında 25,38 gün±9,53gün, olarak belirlenmiştir (Şekil 4.3). Bu sonuçlara göre cinsiyet farkının atak sıklığına etkisinin olmadığı da gösterilmiştir ($p>0,05$).

Amarilyo ve ark. yaptıkları çalışmalarda PFAPA sendromunda akraba evliliği oranı % 3,9 aile öyküsü pozitif olanların oranını % 22,5, Küçükoğlu Z. ise aile öyküsü pozitif olanların oranının %25,5 olduğunu tespit etmişlerdir (Amarilyo ve ark., 2020; Küçükoğlu, 2016). Bizim çalışmamızda da ebeveynler arasındaki akrabalık oranı %10,52 olarak belirlendi. Hastaların ailelerinde tekrarlayan boğaz enfeksiyonu geçirme, tonsillektomi/adenoidektomi, periyodik ateş atakları geçirme öyküsü

sorgulandı ve ailelerinin 13' ünde (%30,95) ailenin en az bir üyesinde pozitif aile öyküsü olduğu tespit edildi.

Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda genetik geçiş ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Femiano ve arkadaşlarının 2008 yaptığı çalışmada da PFAPA sendromunda diğer periyodik ateş sendromlarından farklı olarak, genetik bir temel bulunmadığı belirtilmiştir (Femiano ve ark., 2008). Literatürde hem aile öyküsü pozitif hemde kardeş olgular bildirilmiştir. Bu da genetik yatkınlığı bizlere işaret etmektedir ama hiçbir çalışmada genetik geçiş net olarak gösterilememiştir (Adachi ve ark., 2011; Martin ve ark., 2011; Sampaio, 2009;). Her ne kadar yapılmış olan çalışmalarda genetik bir geçiş gösterilememiş olmasa da hastalarda pozitif aile öyküsünün bu derece yüksek olması genetik geçişi düşündürmektedir. Hastalığın genetik temeline ilişkin yapılan çalışmalarda, soyağacı analizine dayanarak, otozomal dominant ve eksik penetrans örüntülü bir kalıtım şekline sahip olabileceği belirtilmitir. Ancak elde edilen veriler bu durumu kanıtlayabilecek yeterlilikten uzaktır (Gioia ve ark., 2015; Manthiram ve ark., 2016).

En sık olarak, monogenik otoinflamatuar hastalıkların genleri (Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) için MEFV geni, kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) için NLRP3 geni, mevalonat kinaz eksikliği/hiperimmünoglobulin D sendromu (MKD/HIDS) için MVK geni, TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) için TNFRSF1A geni) PFAPA hastalarında da analiz edilmiştir. CARD8, NLRP3, MEFV genlerinde heterozigot mutasyonlar tespit edilmiş olsa da tüm hastaları kapsayan, hastalık riskini ve hastalığın seyrini etkileyebilecek kesin bir mutasyon bildirilmemiştir (Batu ve ark., 2016; Berkun ve ark., 2011; Butbul ve ark., 2019; Kolly ve ark., 2013).

Bütün bu elde edilen veriler PFAPA' nın muhtemelen poligenik bir hastalık olabileceği, inflamasyonla ilişkili genlerdeki varyantların hastalık fenotipini değiştirebileceği, farklı mutasyonların farklı genler üzerindeki sinerjik etkisinin hastalığa neden olabileceği düşüncesini güçlendirmektedir. Özellikle kolşisine yanıtlı PFAPA hastalarında MEFV mutasyonun daha sık olduğunu tespit edilmiştir (Adrovic ve ark., 2019; Dusser ve ark., 2016; Manthiram ve ark., 2016; Pehlivan ve ark., 2018; Rigante ve ark., 2017). Ancak, birden fazla varyantın farklı kombinasyonlarının bu spesifik fenotipi nasıl ürettiği hakkında ise net bir bilgi bulunmamaktadır. Otozomal dominant bir kalıtımı destekleyen bulguya da rastlanmamıştır (Cheung ve ark., 2017; Dagan ve ark., 2010). Bu nedenle hastalığın

epigenetik faktörlerle birlikte poligenik bir kökene sahip olabileceği ve eksik penetransa sahip varyantların tekdüze klinik tabloya yol açabileceği düşünülmektedir.

Hastalığın oluş mekanizması tam bilinmemesine karşın, sitokin regulasyonundaki fonksiyon bozukluğu sonucu otoinflamasyonun başladığı düşünülmektedir.

Brown ve arkadaşlarının PFAPA' lı hastalarla yaptığı çalışmalarda atak zamanında ve atağın sonlanmasını takip eden 7. gün sonunda alınan serum örneklerinin analizlerinde TNFα ve IL1β konsantrasyonları benzer bulunmuş, bununda enfeksiyona yanıt olarak TNFα ve IL1β' nın *in vivo* hızlıca bir salınımının gerçekleştiği ve ateş döneminin başlarında zirveye ulaştığı ve ardından hızla homeostatik seviyelere yaklaştığı şeklinde değerlendirilmiştir (Brown ve ark., 2010). Diğer bir çalışmada ise Takeuchi ve arkadaşları 94 PFAPA hastası ve 12 bakteriyel enfeksiyon şikayeti olan hastadan aldıkları serum örneklerinde yaptıkları çalışmalarda TNFα, IL1β ve IFN-γ düzeyleri çalışılmış ve 2 grup arasında TNFα, IL1β düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmazken IFN-γ düzeyleri PFAPA grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir (Takeuchi ve ark., 2019). Aynı zamanda serum amiloid A (SAA) ve CRP gibi akut faz proteinlerinin PFAPA ataklarında bakteriyel enfeksiyon yaşayan hastalardan daha yüksek olduğunu bu nedenle PFAPA sendromunun ateşli ataklarını, bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu ateşlerden ayırt etmeye yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (Brown ve ark., 2010; Takeuchi ve ark., 2019).

Bizim çalışmamızda da hasta grubu ile kontrol grubu arasında proinflamatuar sitokinler olan TNF-α, IL-1β düzeyleri arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Buna karşın Takeuchi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PFAPA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış seviyelerde IFN-γ düzeyleri bulmuşlardır(Takeuchi ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda, PFAPA grubu ile kontrol grubu arasında, IFN-γ düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buda bize artmış IFN-γ seviyelerinin inflamasyona yanıt olarak bağışıklık sisteminin aktive edildiğini, hem PFAPA hem de ÜSYE gruplarında benzer tepkilerin oluşturulduğunu, epizodlar arasındaki sağlıklı dönemlerde ise normal seviyelere döndüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak, sonuçlarımız CRP düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu

bulunmuştur (*p<0,001). Bu da PFAPA sendromlu hastaların üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olan hastalara kıyasla daha fazla akut faz yanıtı oluşturduğuna işaret etmektedir (Kanik ve ark., 2021; Nalbantoğlu ve ark., 2019; Takeuchi ve ark., 2019).

Sonuçlarımız hasta grubunda STING protein düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük (*p<0,001) (Şekil 4.5); ortalama serum IL-10 seviyesinin de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek (*p<0,001) (şekil 4.6) olduğunu gösterdi. Hastalığın patogenezi hakkında STING‘ in hem interferon genlerin uyarıcısı olduğu hemde apoptotik yolaklarda görev aldığı göz önüne alınırsa, hasta grubunda düşük düzeylerde, apoptozu baskılayan antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un hasta grupta anlamlı bir şekilde yüksek düzeylerde bulunması ve ayrıca hastaların kortikosteroid ilaçlara dramatik yanıtlar vermesi bizlere PFAPA sendromunun apoptotik yolaklardaki kusurlardan kaynaklanabileceğini ve/veya bu yolaktaki bir genetik defekt ile hastalık arasında kuvvetli bir bağlantı olabileceğini gösterdi. Ayrıca analiz sonuçlarımıza göre hasta grubunda yüksek düzeyde bulunan IL-10 seviyesinin vücudun inflamasyonu kontrol altına almak ve bağışıklık siteminin kendi dokularına zarar vermesini önlemek için STING düzeyinin azalmasına da neden olabileceğini düşündürdü.

Sunulan tez çalışması, PFAPA sendromu olan hastalarda STING protein düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu anlamda sonuçlarımız, serum STING ve IL-10 düzeylerinin PAFA tanısında ayırt edici olası bir beliteç olarak kullanılabileceğine işaret etmiştir. Çalışmamız literatürde bir ilk olduğu için çalışma sonuçlarımızı destekleyecek ve klinikte belirteç olarak kullanılmasına olanak sağlayacak daha geniş bir hasta populayonu içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Özellikle beş yaşın altındaki, tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenit semptomları ile hastaneye başvuru yapan çocuklarda gereksiz antibiyotik ve ateş düşürücü ilaç kullanımının önlenmesi, bu rahatsızlıktan muzdarip çocukların ve ailelerinin yaşam kalitesini artırmak açısından PFAPA atağının tekrarlayan ÜSYE' den başarıyla ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir. Çünkü bu hastaların tamamında da en azından hastalığın kesin tanısının belirlenene kadar olan ateşli ataklarırının olduğu dönemlerinde antibiyotik ve/veya ateş dürücü ilaç kullandıkları ve tedavi yanıtının olmadığı belirlenmiştir.

Yaptığımız bu çalışma ile PFAPA' lı hastalarda literatürde ilk kez çalışılmış olan serum STING düzeylerinin hastalığın ayırıcı tanısında kullanılabilecek belirteç olabileceği, klinik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde bu hastalığın tanısınısını kolaylaştıracağı düşünülmektedir. Böylece hastalığın tanısındaki gecikmelerin ve bu durumun oluşturduğu olumsuzlukların önüne geçilmiş olunacaktır.

ROC analizleri ile belirlenen alt - üst limit değerleri ve testlerin hesaplanan duyarlıklık/özgüllük oranlarının bu testlerin, PFAPA hastalarını ÜSYE olan gruptan ayırıcı gücü ortaya konulmuş, STING' in, IL-10, CRP testleri ile birlikte değerlendirildiğinde hastalığın tanısınının belirlenmesinde daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği değerlendirilmiştir.

7. KAYNAKLAR

Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia : WB Saunders Company. 1994;3: 240-261.

Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, vd. Familial Cases of Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome. J Pediatr. 2011 Oca 1;158(1):155-159.

Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Ailevi Akdeniz ateşi ve periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu: ortak özellikler ve temel farklılıklar. Rheumatol Int. 2019;39:29-36.

Amarilyo G, Harel L, Abu Ahmad S, Abu Rumi M, Brik R, Hezkelo N, vd. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome - Is It Related to Ethnicity? An Israeli Multicenter Cohort Study. J Pediatr 2020; 227:268-273.

Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, vd. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? European Journal of Pediatrics 2011; 170:12-21.

Batu ED, Kara Eroglu F, Tsoukas P, Hausmann JS, Bilginer Y, Kenna MA, Licameli GR, Fuhlbrigge RC, Ozen S, Dedeoglu F. Periodic fever, aphthosis, pharyngitis, and adenitis syndrome: analysis of patients from two geographic areas. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68(12):1859-1865.

Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. Rheumatol Int. 2019 39(6):957-970.

Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. Semin Arthritis Rheum 2011;40(5):467-472.

Boo YJ, Nam MH, Lee EH, Lee KC. Cyclic neutropenia with a novel gene mutation presenting with a necrotizing soft tissue infection and severe sepsis: case report. BMC Pediatr. 2015; 15:34. 10.1186/s12887-015. 352-355

Brault M., Olsen T. M., Martinez J., Stetson D. B., and Oberst A., Intracellular nucleic acid sensing triggers necroptosis through synergistic type I IFN and TNF signaling, Journal of Immunology. 2018; (200)8: 2748-2756.

Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Sävman K, Fasth A et al. Profile of blood cells and inflammatory medyators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. BMC Pediatr 2010; 10(1):1-10

Brown KD, Claudio E, Siebenlist U. The roles of the classical and alternative nuclear factor-kappaB pathways: potential implications for autoimmunity and rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2008;10(4):212-221

Burdette DL, Vance RE. STING and the innate immune response to nucleic acids in the cytosol. Nat Immunol. 2013 Jan;14(1):19-26

Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;12: 8669-8675.

Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, Brik R, Hezkelo N, Ohana O, Amarilyo G. Familial Mediterranean fever is commonly diagnosed in children in israel with periodic fever aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. J Pediatr. 2019:204:270-274.

Calzado MA, Bacher S, Schmitz ML. NF-kappaB inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer. Curr Med Chem. 2007;14(3):367-376

Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz ME, Mansfield E, Holland SM, O'Shea JJ, Rosenberg HF, Malech HL, Kastner DL. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory medyators. Blood 2000;95:3223-3231

Cerboni S, Jeremiah N, Gentili M, Gehrmann U, Conrad C, Stolzenberg M. C, Picard C, Neven B, Fischer A, Amigorena S, Rieux-Laucat F, Manel N. Intrinsic antiproliferative activity of the innate sensor STING in T lymphocytes, The Journal of Experimental Medicine. 2017;214: 6, 1769-

1785

Chauvin SD, Stinson WA, Platt DJ, Poddar S, Miner JJ. Regulation of cGAS and STING signaling during inflammation and infection. J Biol Chem. 2023 Jul;299(7):104866

Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugrin J, Martinon F, Busso N, Hofer M. Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Is Associated with a CARD8 Variant Unable To Bind the NLRP3 Inflammasome. J Immunol. 2017 Mar 1;198(5):2063-2069

Cooper GF, Hausman R. The cell - A molecular approach. Çeviri Editörleri: Sakızlı M, Ataber N. Hücre - Moleküler yaklaşım, İzmir Tıp Kitabevi. İzmir, 2006, 557.

Costagliola G, Maiorino G, Consolini R. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome (PFAPA): a clinical challenge for primary care physicians and rheumatologists. Front Pediatr 2019; 7:277-278.

Dale C, Bolyard AA, Schwinzer BG, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10-year follow-up report. Support Cancer Ther 2006; 3:220-231

Dale DC, Bolyard A, Marrero T, Makaryan V, Bonilla M, Link DC, Newburger P, Shimamura A, Boxer LA, Spiekerman C. Long-Term Effects of G-CSF Therapy in Cyclic Neutropenia. N Engl J Med. 2017; 07; 377 (23):2290-2292.

Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Sci Rep. 2015;5:10200

Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? Joint Bone Spine. 2016;83(4):406-411.

Fanslow WC, Sims JE, Sassenfeld H. Regulation of alloreac- tivity in vivo by soluble form of the interleukin -1 rectör: Science 1990; 248: 739-742.

Feder H. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 253-256.

Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, 2010; 99(2):178-184.

Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. J Oral Pathol Med. 2008 Jul;37(6):319-323.

Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. J Exp Med. 1989 Dec 1;170(6):2081-2095.

Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. Acta Paediatr 2013; 102: 187-192.

Forsvoll, J, Kristoffersen EK, Oymar K, Elevated levels of CXCL10 in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome (PFAPA) during and between febrile episodes; an indication of a persistent activation of the innate immune system. Pediatr Rheumatol Online J. 2013; 11(1):38-42.

Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, Ramshorn K, Pinci F, Zuber S, O'Duill F, Schmid-Burgk JL, Hoss F, Buhmann R, Wittmann G, Latz E, Subklewe M, Hornung V. The DNA inflammasome in human myeloid cells is initiated by a STING-cell death program upstream of NLRP3, Cell. 2017;171. 5, 1110-1124

Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, vd. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2019: 78(8):1025-1032.

Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz C.P, Ballmaier M. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. Hum Mutat. 2013 34(6):905-914.

Goldbach-Mansky R, Almedya de Jesus A, McDermott M, Kastner DL. Monogenic autoinflammatory diseases. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Ltd; 2015. p.1371-1389

Gulen M. F., Koch U., Haag S. M., Schuler F., Apetoh L., Villunger A., Radtke F., and Ablasser A., Signalling strength determines proapoptotic functions of STING, Nature Communications. 2017;3: 8- 11.

Henry J, Ribouchon MT, Offer C, Pontarotti P. B30.2-like domain proteins: a growing family. Biochem Biophys Res Commun 1997;235:162-165.

Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer, Molecular Cancer, 2013; 12: 86-95.

Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. Rheumatology 2014; 53(6):1125-1129

Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. Crit Rev Immunol. 2012;32(1):23-63

Jaatela M. Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor-α/cachectin: Lab Invest 1991;64:724-742.

Jimi, E, Fei, H, Nakatomi, C, NF-κB signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis, International Journal of Molecular Science, 2019; 20(24):6275-6285.

Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stranford. Kuby Immunology, 7th Edition. Macmillan, USA, 2007-147.

Kanik A, Eliacik K, Kanik ET, Tekindal MA. Clinical usefulness of acute-phase markers in distinguishing between PFAPA and other exudative tonsillitis causes: a methodological study. J Trop Pediatr. 2021; 67(1): 124-129.

Kara B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi [Treating childhood fire related information review]. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi [Journal of Continuing Medical Education] 2003;12(1):10-14.

Kastner DL, Janka G. Hereditary Periodic Fever Syndromes: Childhood and Adolescent Hematology, 2005; 45: 74-81.

Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, Simon G, Ives A, Guarda G, So A, Morris MA, Hofer M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1β production. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jun;131(6):1635-1643.

Küçükoğlu Z. PFAPA Sendromu Olan Hastaların Klinik ve Laboratuvarlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi. [Uzmanlık Tezi]. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Konya, 2016.

Larkin B, Ilyukha V, Sorokin M, Buzdin A., Vannier E., and Poltorak A., Cutting edge: activation of STING in T cells induces type I IFN responses and cell death, Journal of Immunology, 2017; 199 (2): 397-402

Liu S., Zhang Y., Ren J., and Li J., Microbial DNA recognition by cGAS-STING and other sensors in dendritic cells in inflammatory bowel diseases, Inflammatory Bowel Diseases, 2015; 21 (4): 901-911.

Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA, Skokowa J, Rodger E, Kelley ML, Boxer LA, Bonilla MA, Newburger PE, Shimamura A, Zhu B, Rosenberg PS, Link DC, Welte K, Dale DC. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia Curr Opin Hematol. 2015; 22 (1):3-11.

Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. Pediatrics. 2016 Sep;138(3):41-49.

Manthiram K. What is PFAPA syndrome? Genetic clues about the pathogenesis. Curr O Rheumatol. 2023; 1;35(6):423-428.

Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr 1987; 110: 43- 46.

Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. Pediatr Infect Dis J. 1989;8(9):658-659

Mehregan FF, Ziaee V, Ahmadinejad Z. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome in Iranian Children, Iran J Pediatr. 2014 Oct 24; 598-602.

Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol. 2001;19:683-765.

Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. Immunol Rev. 2008 Dec;226:205-218.

Müftüoğlu E. Sitokinler. İmmünoloji. İzmir: Saray Tıp Kitabevleri. 1993; 3: 77-97.

Nakhaei P, Hiscott J, Lin R. STING-ing the antiviral pathway. J Mol Cell Biol. 2010 Jun;2(3):110-112.

Nalbantoğlu A, Nalbantoğlu B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 121:55-57

Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and grawth factors in renal disease: Nephrol Dial Transplant 1995, 10: 775-786.

Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, ed. Basic and Clinical Immunology 1994;3:105- 123.

Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. Rheum Dis Clin North Am 2007; 33: 585-623.

Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A et al. Periodic fever, aphthous stomatitis,pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr. 1999 Jul;135(1):98-101.

Pereina 0 BJG. İmplication of cytokine measurements during in vitro and clinical haematodialysis : Nephrol Dial Transplant 1995, 10 (suppl) : 18-26.

Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Cınar OK, Kasapcopur O. PFAPA syndrome in a population with endemic familial Mediterranean fever. The Journal of pediatrics. 2018;192:253-255.

Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, ve diğerleri. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenopati (PFAPA) sendromu olan pediatrik ve yetişkin hastalar arasında kapsamlı bir karşılaştırma. Clin Rheumatol. 2017;36:463-468.

Rongvaux A, Jackson R, Harman CC. D, Li T, Phillip West A, de Zoete MR, Wu Y, Yordy B, Lakhani SA, Kuan CY, Taniguchi T, Shadel GS, Chen Z. J, Iwasaki A, Flavell RA. Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA, Cell. 2014; 159, no. 7, 1563-1577

Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. Pediatr Infect Dis J. 2009 Mar;28(3):254-255.

Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institute of Health. Medicine (Baltimore) 1998;77:268-297.

Sarhan J, Liu B. C, Muendlein H, Weindel CG, Smirnova I, Tang AY, Ilyukha V, Sorokin M, Buzdin A, Fitzgerald KA, Poltorak A. Constitutive interferon signaling maintains critical threshold of MLKL expression to license necroptosis, Cell Death and Differentiation. 2018;3:122-127.

Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-g during innate and adaptive immune responses. Adv Immunol. 2007;96:41-101.

Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and ade nitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(17):7148-7153

Strengell M, Matikainen S, Sirén J, Foster D, Julkunen I, Sareneva T. IL-21 in synergy with IL-15 or IL-18 enhances IFN- γ production in human NK and T cells. J Immunol. 2003;170:5464-5469.

Sze A, Belgnaoui S. M, Olagnier D, Lin R, Hiscott J, van Grevenynghe J. Host restriction factor SAMHD1 limits human T cell leukemia virus type 1 infection of monocytes via STING-medyated apoptosis, Cell Host ve Microbe. 2013;14, no. 4, 422-434.

Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K. Clinical features and new diagnostic cri teria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, phar yngitis, and cervical adenitis. Int J Rheum Dis 2019; 22(8):1489-1497.

Tang CH. A, Zundell JA, Ranatunga S, Lin C, Nefedova Y, Del Valle JR, Hu CC. Agonist-medyated activation of STING induces apoptosis in malignant B cells, Cancer Research. 2016; (76)8: 2137-2152.

Tasher D, Stein M, Dalal I. Colchicine prophylaxıs for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. Acta Pediatr 2008; 97: 1090-1092.

Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann. Rheum. Dis. 2013; 72: 678-685.

The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. Nat Genet 1997;17: 25-31.

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

Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999;135:15-21

Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever (FMF) disease in Turkey. Medicine 2005;84: 1-11.

URI. Upper Respiratory Infection. Symptoms, Treatment, Causes & Contagious (2022). Erişim: https://www.medicinenet.com/upper_respiratory_infection/article.htm Son

erişim tarihi: 23.07.2024

URTI.Upper Respiratory Tract Infection e-medicine (2020). Erişim:https://emedicine.medscape.com/article/302460. Son erişim tarihi: 28.09.2024

Van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic auto-inflammatory disease. Clin Immunol 2013; 147: 197-206.

Vehapoglu Turkmen A, Uzuner S, Taşkın N. PFAPA sendromu ve herediter periyodik ateş sendromları. J Pediatr Inf 2012; 6: 24-29

Vernet C, Boretto J, Mattei MG, Takahashi M, Jack LJ, Mather IH, Rouquier S, Pontarotti P (1993) Evolutionary study of multigenic families mapping close to the human MHC class I region. J Mol Evol 37:600-612

Watson RO, Manzanillo PS, Cox JS. Extracellular M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway. Cell. 2012;17;150(4):803-815.

Weiss JM., Guerin MV, Regnier F, Renault G, Galy-Fauroux I, Vimeux L, Feuillet V, Peranzoni E, Thoreau M, Trautmann A, Bercovici N. The STING agonist DMXAA triggers a cooperation between T lymphocytes and myeloid cells that leads to tumor regression, OncoImmunology. 2017; 6: 102-s2

White MJ, McArthur K, Metcalf D, Lane RM, Cambier JC, Herold MJ, van Delft M. F, Bedoui S, Lessene G, Ritchie ME, Huang DC. Kile BT. Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-medyated type I IFN production, Cell. 2014; 159, no. 7, 1549-1562

Wu J, Chen YJ, Dobbs, N, Sakai T, Liou J, Miner JJ. Yan N, STING-mediated disruption of calcium homeostasis chronically activates ER stress and primes T cell death. J. Exp. Med. 2019;216: 867-883.

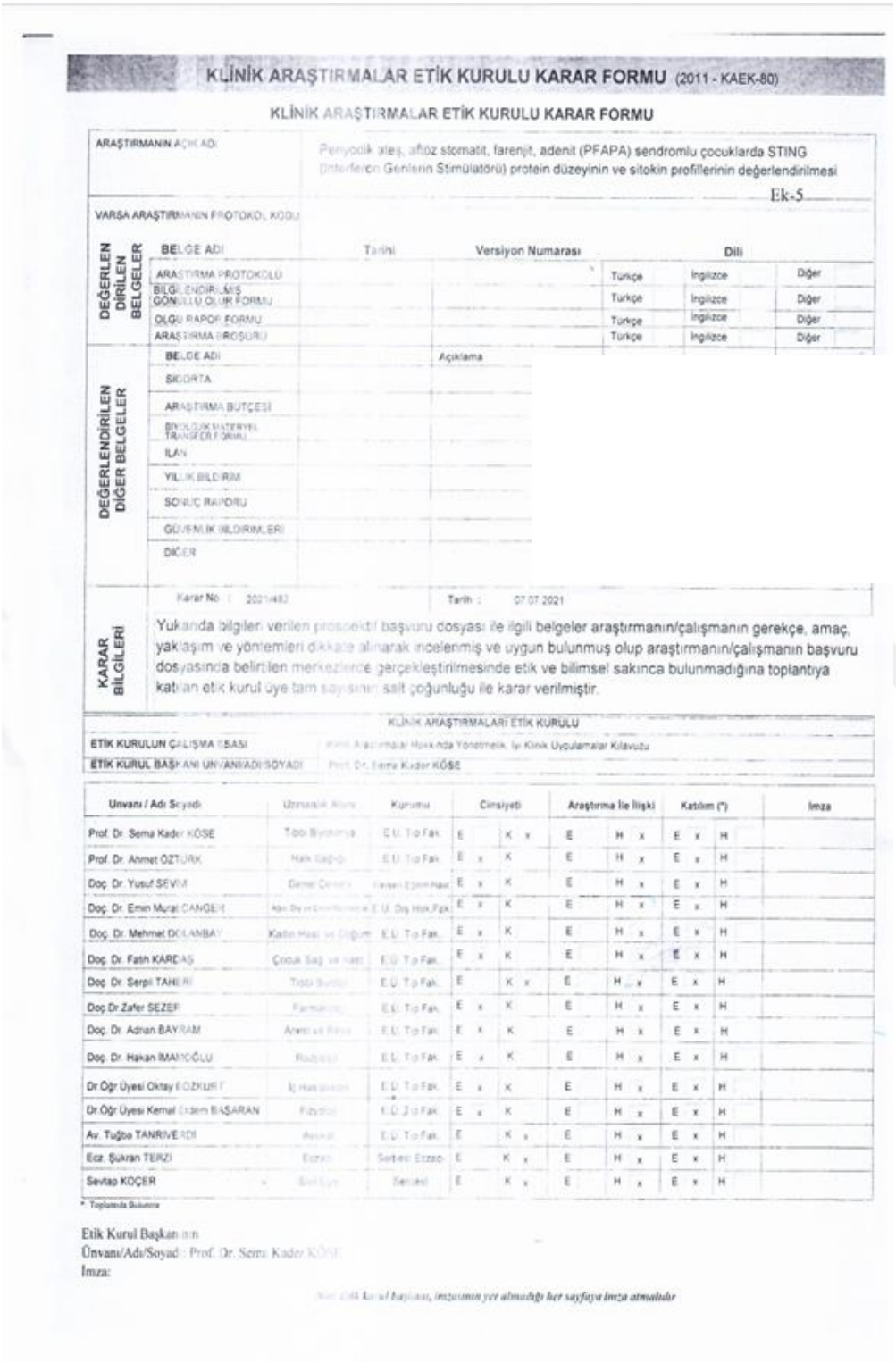
Xu Y, Chen C, Liao Z, Xu P. cGAS-STING signaling in cell death: Mechanisms of action and implications in pathologies. Eur J Immunol. 2023;53(9):e2350386

Zhang, L, Zhao, J, Gurkar, A, Niedernhofer, L.J, Robbins, P.D, Methods to quantify the nf-κb pathway during senescence, Methods İn Molecular Biology, 2019;1896:231-250.

Zhang J. Yin and yang interplay of IFN- g in inflammation and autoimmune disease. J Clin Invest. 2007;117(4):871-883

EKLER

EK 1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) sendromlu çocuklarda STING (Interferon Genlerin Stimülatörü) protein düzeyinin ve sitokin profillerinin değerlendirilmesi

Ek-5

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

DEĞERLENDİRİLEN DİRİLEN BELGELER

BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER

BELGE ADI	Açıklama
SİGORTA	
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	
İLAN	
YILLIK BİLDİRİM	
SONUÇ RAPORU	
GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	
DİĞER	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No : 2021/482 Tarih : 07.07.2021

Yukarıda bilgileri verilen prospektif başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI: Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti		Araştırma İle İlişki		Katılım (*)		İmza
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E	K x	E	H x	E x	H	
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Doç. Dr. Yusuf SEVİM	Genel Cerrahi	Cerrahi Eğitim Hast.	E x	K	E	H x	E x	H	
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	E.Ü. Diş Hek.Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Doç. Dr. Fatih KARCAS	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	K x	E	H x	E x	H	
Doç.Dr.Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Doç. Dr. Adnan BAYRAM	Anesteziyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Doç. Dr. Hakan İMAMOĞLU	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Dr.Öğr Üyesi Oktay EKİZKURT	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Dr.Öğr Üyesi Kemal Özgen BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E x	K	E	H x	E x	H	
Av. Tuğba TANRIVERDİ	Avukat	E.Ü. Tıp Fak.	E	K x	E	H x	E x	H	
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Sefaköy Eczacı	E	K x	E	H x	E x	H	
Sevtap KOÇER	Sekreter	Sekreter	E	K x	E	H x	E x	H	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı/Adı/Soyadı : Prof. Dr. Sema Kader KÖSE
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) sendromlu çocuklarda STING (Interferon Genlerin Stimülatörü) protein düzeyinin ve sitokin profillerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	
ETİK KURULUN ADI	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	0 352 437 49 19 - 11
FAKS	0 352 437 33 83
E-POSTA	sekreterya@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ					
KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Zuhal Hamuryudan				
KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji				
KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., Kayseri				
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI ADI SOYADI					
DESTEKLEYİCİ					
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kuruluşlardan destek alınan çalışmalar için)					
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1				
	FAZ 2				
	FAZ 3				
	FAZ 4				
	Gönüllüsel ilaç çalışması				
	Tıbbi cihaz klinik araştırması				
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları				
	Tıbbi dışı klinik araştırma	x			
	Diğer ise belirtiniz	Doktora Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ x	ÇOKMERKEZ	ULUSAL x	ULUSLARARASI	

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Şeyma Kunter Kılıç
İmza:

Not: Etik kurul başkanı imzasını yetkili

PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT, ADENİT (PFAPA) SENDROMLU ÇOCUKLARDA STING (INTERFERON GENLERİN STİMÜLATÖRÜ) PROTEİN DÜZEYİNİN VE SİTOKİN PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%18	%18	%13	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%9
2	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	%5
3	microbiologybook.org İnternet Kaynağı	%2
4	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	tr.hmongwiki.com İnternet Kaynağı	%1
6	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1

Alıntıları çıkart	Kapat	Eşleşmeleri çıkar	< %1
Bibliyografyayı Çıkart	Kapat		

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Mehmet MORKOYUNLU

Uyruğu : Turkiye (TC)

EĞİTİM

Derece	**Kurum**	**Mezuniyet**
Lise	:Melikgazi Şeker Lisesi	1998
Lisans	:Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2004
Yüksek Lisans	:Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya A.D	2009
Doktora	:Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji A.D	

Yabancı Dil : İngilizce