

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**



**GUTLU HASTALARDA IL-1 GEN AİLESİ (CLUSTER)  
POLİMORFİZM SIKLIĞI VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Beray CAN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA**

**DENİZLİ - 2015**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**GUTLU HASTALARDA IL-1 GEN AİLESİ (CLUSTER)  
POLİMORFİZM SIKLIĞI VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Beray CAN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11/04/2015 tarih ve 02 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2015**

Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA danışmanlığında Dr. Beray CAN tarafından yapılan “Gutlu Hastalarda II-1 Gen Ailesi (Cluster) Polimorfizm Sıklığı ve Klinik Bulgularla İlişkisi” başlıklı tez çalışması 29/07/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı FİPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Veli Çobankara

ÜYE Doç. Dr. Veli Çazısız

ÜYE Doç. Dr. Güzin Aiden Yaglılı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 29/07/2015

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekan 9.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tez danışmanım çok değerli sayın hocam Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA'ya; ayrıca asistanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bana örnek olan Sayın hocam Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI'ya; başta Prof. Dr. Ali KESKİN olmak üzere tüm değerli hocalarıma; beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, bilgisini ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, dostluğunu her zaman hissettiren Uzm. Dr. Ayőe BALKARLI'ya teşekkür ederim.

Tez süresince yardımını esirgemeyen, tezimin her aşamasında yardımcı olan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyesi Doç. Dr. Emre TEPELİ'ye ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Arő. Gör. Levent ELMAS'a teşekkürlerimi sunarım.

Beraber geçirdiğimiz dört yıl içinde her zaman yanımda olan Arő. Gör. Dr. Cemile Canan KARATAY'a;

Her zaman desteklerini hissettiğim, sabır ve sevgi ile yanımda olan canım ailem ve Önder'e sonsuz teşekkürler.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>x</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. GUT .....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji .....	3
2.1.4. Etyopatogenez .....	4
2.1.4.1. Ürat Fizyolojisi, Pürin metabolizması ve Hiperürisemi.....	4
2.1.4.2. İnflamasyon.....	7
2.1.4.3. Spontan Gerileme.....	11
2.1.5. Klinik.....	11
2.1.5.1. Asemptomatik Hiperürisemi .....	11
2.1.5.2. Akut Gut Artriti.....	12
2.1.5.3. İnterkritikal Gut.....	13
2.1.5.4. Tofüs .....	13
2.1.6. Tanı.....	13
2.2. İNTERLÖKİN-1 GEN AİLESİ.....	14
2.2.1. IL-1 $\alpha$ ve IL-1 $\beta$ .....	15
2.2.2. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti .....	18
2.2.3. İnterlökin-1 Reseptörleri.....	18
<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM</b> .....	<b>20</b>
3.1. HASTALAR.....	20
3.2. MOLEKÜLER ANALİZ .....	21

3.2.1. Kontrol ve Olgu Gruplarından Genomik DNA İzolasyonu.....	21
3.2.2. Genomik DNA Örneklerinin Konsantrasyonlarının ve Safılık Derecelerinin belirlenmesi:.....	22
3.2.3. İzole Edilen Genomik DNA Örneklerinden IL-1 Genine Ait Polimorfizmlerin Gerçek-Zamanlı PCR Yöntemi ile Belirlenmesi .....	22
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....	24
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>

## KISALTMALAR

<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ALB</b>	: Albumin
<b>Amido PRT</b>	: Amidofosforibozil transferaz
<b>AMP</b>	: Adenozin Mono Fosfat
<b>APRT</b>	: Adenil Fosforibozil Transferaz
<b>ATP</b>	: Adenin Trifosfat
<b>BMI</b>	: Body Mass İndex
<b>BUN</b>	: Kan Üre Azotu
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FAD</b>	: Flavın Adenin Dinükleotid
<b>GMP</b>	: Guanozin Mono Fosfat
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Kolesterol
<b>HGPRT</b>	: Hipoksantin Guanin Fosforibozil Transferaz
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adhezyon molekülü 1
<b>icIL-1Ra</b>	: İntercellüler İnterlökin-1 reseptör antagonisti
<b>IMP</b>	: İnozin monofosfat
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	: İnterlökin-1 alfa
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 beta
<b>IL-1Ra</b>	: İnterlökin-1 reseptör antagonisti

<b>IL-1R</b>	: İnterlökin-1 reseptörü
<b>IL-1RAcP</b>	: İnterlökin-1 reseptör aksesuar protein
<b>IL-1Rrp</b>	: İnterlökin-1 reseptör düzenleyici protein
<b>IRAK</b>	: İnterlökin-1 reseptörü ilişkili protein kinaz
<b>KREAT</b>	: Kreatinin
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Kolesterol
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarid
<b>LTB4</b>	: Lökotrien B4
<b>MPV</b>	: Ortalama trombosit hacmi
<b>MSU</b>	: Mono Sodyum Ürat
<b>MTF</b>	: Metatarso Falangeal Eklem
<b>MyD88</b>	: Myeloid Diferansiyasyon Faktör 88
<b>NAD</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NLRP3</b>	: NOD benzeri reseptör 3
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>PRPP</b>	: 5-fosforibozil-1- pirofosfat
<b>sIL-1Ra</b>	: Glikolize solubl İnterlökin-1 reseptör antagonisti
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TGF-β</b>	: Tümör growth faktör-beta
<b>T.KOL</b>	: Total Kolesterol
<b>TLR</b>	: Toll Like Reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>T.PROT</b>	: Total Protein
<b>TRAF-6</b>	: TNF reseptör ilişkili faktör-6
<b>TREM-1</b>	: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1



<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>ÜA</b>	: Ürik Asit
<b>VCAM</b>	: Vasküler adhezyon molekülü 1
<b>WBC</b>	: Beyaz Küre Sayısı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. Pürin halkasındaki Karbon ve Nitrojen Atom Kaynakları .....	5
Şekil 2. Hücre içi pürin metabolizması ve ürik asit oluşumu. ....	6
Şekil 3. MSU Kristallerinin İndüklediği İnflamasyon .....	9
Şekil 4. NLRP3 İnflamazom Aktiflenmesi .....	10
Şekil 5. Akut Gut Artrit Sınıflama Kriterleri .....	14
Şekil 6. IL-1 Gen ailesinin 2. Kromozom Üzerindeki Şematik Gösterimi .....	15
Şekil 7. IL-1 $\alpha$ Üretimi .....	16
Şekil 8. IL-1 $\beta$ Aktifleşmesi .....	17
Şekil 9. IL-1 Ailesi Reseptörleri. ....	19
Şekil 10. Gruplara Göre Genotip Karşılaştırma Grafiği .....	28
Şekil 11. Her İki Grup Karşılaştırmalı rs16944 Genotip Yüzdeleri .....	28
Şekil 12. Tümü (Gut+Kontrol) .....	32
Şekil 13. Gut Hasta Grubu .....	33
Şekil 14. Kontrol Grubu .....	33

## TABLULAR DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Hiperürisemi Nedenleri ve Sınıflaması.....	5
<b>Tablo 2.</b> IL-1 Ailesi Üyeleri .....	15
<b>Tablo 3.</b> Gerçek-zamanlı PCR Protokolü.....	23
<b>Tablo 4.</b> Hasta ve Kontrol Grubu Yaş Cinsiyet Dağılımı .....	25
<b>Tablo 5.</b> Hasta Grubunda (n=70) Eşlik Eden Komorbid Durumlar .....	26
<b>Tablo 6.</b> Hasta Grubunda İlk Atak Yeri .....	26
<b>Tablo 7.</b> Hastaların (n=70) Laboratuvar Değerleri.....	27
<b>Tablo 8.</b> Gruplar Arası IL-1 Küme Gen Polimorfizm Genotip ve Allel Dağılımı ....	29
<b>Tablo 9.</b> Polimorfizmlere Göre Ortalama Laboratuvar ve Klinik Değerler .....	31
<b>Tablo 10.</b> Gut ve Kontrol Grubunun Allel Yüzdeleri.....	32
<b>Tablo 11.</b> Çalışma Gruplarında İlişkili IL-1 Küme Gen Haplotipleri.....	33

## ÖZET

Gut; hiperürisemi, tekrarlayan artrit atakları, dokularda monosodyum ürat kristallerinin birikimi ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Akut gut atağı semptom ve bulgularının oluşmasında monosodyum ürat kristallerine karşı oluşan doğal immun yanıt aktivasyonu önemlidir. Monosodyum ürat kristallerine yanıt olarak monosit ve sinoviyositlerden in vitro IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  salınır. IL-1 $\beta$  akut gut inflamasyonunun başlamasında önemlidir. IL-1'in komorbid durumlar ve pek çok hastalıkla ilişkisi daha önce incelenmiştir. Gut otoinflamatuvar bir hastalıktır. IL-1 gen aktivasyonu patogeneze katkıda bulunabilir.

Çalışmaya yaş ve cinsiyet açısından benzer 70 gut hastası (yaş 57,73 $\pm$ 10,2, K/E: 14/56) ve 106 sağlıklı gönüllü (yaş, 57,42 $\pm$ 8,53, K/E:23/83) dahil edildi. Hasta ve sağlıklı gönüllülerden izole edilen genomik DNA kullanılarak, IL-1 genine ait beş polimorfik bölge (rs16944, rs2234650, rs1800587, rs1143634 ve rs315952) PCR yöntemi kullanılarak analiz edildi. Genotipleme "*Melting Curve Genotyping*" analizi ile yapıldı.

Her bir gen polimorfizmi genotip ve allel sıklığı açısından değerlendirildi. rs16944 gen polimorfizm heterozigot (AG) genotip sıklığı, gut hasta grubunda (%61,4) kontrol grubuna göre (%40,6) artmış olarak saptandı (p=0,01). Diğer gen polimorfizm genotip dağılımı her iki grupta benzerdi. Her bir gen polimorfizmi allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Gut hastalarının klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri sahip oldukları gen polimorfizmlerine göre değerlendirildi. Bazı genotiplerin gut kliniğini etkileyebileceği görüldü. Hastalar eşlik eden komorbid hastalıkların IL-1 gen polimorfizmlerine göre dağılımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak IL-1 gen ailesinin gut hastalığındaki potansiyel etkilerini araştırmak için daha kapsamlı ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## SUMMARY

Gout is an inflammatory disease characterized by hyperuricemia, recurrent arthritis attacks and accumulation of the monosodium urate crystals in tissues. Activation of the natural immune response that develops against the Monosodium urate crystals is important in the formation of the acute gout attack's symptoms and findings. IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  are released in vitro from monocytes and synoviocytes as a response to the monosodium urate crystals. IL-1 $\beta$  is important for the onset of the acute gout inflammation. Relationship of IL-1 with comorbid situations and many diseases has been examined before. Gout is an auto-inflammatory disease. IL-1 gene activation may contribute to the pathogenesis.

70 gout patients (age  $57.73 \pm 10.2$ , F/M: 14/56) and 106 healthy volunteers (age,  $57.42 \pm 8.53$ , F/M: 23/83), who were similar in terms of age and gender, were included in the study. Five polymorphic regions (rs16944, rs2234650, rs1800587, rs1143634 and rs315952), which belonged to IL-1 gene, were analyzed through the PCR method using genomic DNA isolated from the patients and healthy volunteers. Genotyping was performed with the "*Melting Curve Genotyping*" analysis.

Each gene polymorphism was evaluated in terms of genotype and allele frequency. rs16944 gene polymorphism heterozygote (AG) genotype frequency was found increased in the group of gout patients (61,4%) compared to the control group (40,6%) ( $p=0.01$ ). Other gene polymorphism genotype distribution was similar in both groups. When each gene polymorphism was assessed in respect of allele frequency, no significant difference was discovered between the patient and control groups ( $p>0.05$ ). Clinical, laboratory and demographic attributes of the gout patients were assessed according to their gene polymorphisms. It was seen that some genotypes could influence the clinics of gout. No significant difference was observed when the patients were compared in terms of the distribution of the accompanying comorbid diseases with respect to IL-1 gene polymorphisms. But more extensive and numerous studies are needed to research the potential effects of the IL-1 gene family on the gout disease.

## 1. GİRİŞ

Gut, hiperürisemi, tekrarlayan akut artrit atakları, dokularda monosodyum ürat kristallerinin birikimi ve bu kristallere karşı gelişen inflamatuvar yanıtın yol açtığı bir sendromdur.

Gut artritinin patogeneğinde nötrofiller başta olmak üzere; sinovyal hücreler ve monositler de görev alır. Bunlar proinflamatuvar mediatör patlamasına neden olur. Proinflamatuvar sitokinler vasküler endotelial adhezyon moleküllerini arttırmanın yanı sıra nötrofilleri de kristallere daha güçlü bir oksidatif cevap vermeleri için tetikler. Nötrofiller normalde aktive olmazlarsa hemen ölürlür; ancak IL-1, IL-6, kemokin ve prostoglandinler gibi inflamatuvar mediatörler bu spontan apoptozisi inhibe ederek nötrofil yaşam süresini uzatır. Akut gut atağında IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler çok miktarda üretilirler.

Ateş, anemi ve artmış akut faz proteinleri ile karakterize hastalıkların pek çoğu artmış IL-1 $\beta$  üretimi ve biyoaktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Dahası bu gruptaki hastalıklar kriyopirinopatide gösterildiği gibi birkaç Nod Like Reseptörler (NLR), sinyal yollarında anomali taşımaktadır. NLR'ler NOS ve NLRP olmak üzere başlıca 2 gruba ayrılır. İnflazom, NLRP protein ailesinden oluşan sitoplazmik bir protein kompleksidir. Yapısında NLR dışında '*apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain*' (ASC, apoptozis nokta benzeri protein) ve Kaspaz-1, 4, 5 bulunur. Adaptör protein ASC; PYD ve CARD olmak üzere iki kısımdan oluşur. İnflamazom kompleksleri yapılarında bulunan NLR'ye göre adlandırılır. Bu bağlamda insanlarda 3 farklı kompleks tanımlanmıştır: NLRP1, NLRP3 ve IPAF. Bugüne kadar üzerinde en çok araştırma yapılan inflamazom kompleksi NLRP3'tür.

Monosodyum ürat kristalleri tarafından indüklenen NLRP3 inflamazom, Prokaspaz-1'i Kaspaz-1'e çevirir. Kaspaz-1 ise IL-1 $\beta$  preküsörlerini aktif hale getirir. Çalışmalar TLR (*Toll Like Reseptor*) ve NLRP3 inflamazom kompleksinin beraber çalışarak IL-1 $\beta$  ve IL-18 üretimi sağladıklarını göstermiştir.

IL-1'in komorbit durumlar ve pek çok inflamatuvar /otoimmun hastalıkla ilişkisi incelenmiştir. Gut hastalarında da komorbit durumlar artmıştır ve IL-1'in patogenezdaki rolü bilinmektedir. Ancak bu konu daha önce incelenmemiştir.

Amacımız gut hastalarında IL-1 reseptör antagonist gen polimorfizmi dahil IL-1 ailesi küme gen polimorfizmi araştırmak, klinik ile ilişkisini belirleyip, hangi hastada prognozunu nasıl seyredeceğini önceden tahmin edebilmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. GUT

#### 2.1.1. Tanım

Gut, yaşam kalitesini bozan, prevalansı özellikle gelişmiş ülkelerde yüksek olan inflamatuvar bir hastalıktır (1,2).

Artmış ürik asit konsantrasyonu sonucu; yumuşak doku, eklemler ve kemiklerde monosodyum urat (MSU) kristallerinin birikmesi ve buna karşı oluşan inflamatuvar yanıtın oluşturduğu klinik bir tablodur. Ürik asit seviyesinin kanda yetişkin erkeklerde 7 mg/dl, premenopozal kadınlarda ise 6 mg/dl üzerinde olması hiperürisemi olarak tanımlanır ve gut oluşumu için risk faktörüdür. Ancak hiperürisemi gut gelişimi için olmazsa olmaz değildir. Hiperürisemik hastaların çoğu yaşamları boyunca asemptomatik kalırlar (3).

#### 2.1.2. Tarihçe

Gut kelimesi Latince gutta (damla) kelimesinden türetilmiş olup ilk olarak 13. Yüzyılda kullanılmıştır. Tarihte Benjamin Franklin, Darwin, Nexton, Fatih Sultan Mehmet, Mikalanjelo, Büyük İskender gibi birçok ünlü ismin hastalığı olan gut artriti kralların hastalığı olarak bilinir. En eski kayıtlar hipokratın çalışmalarında bulunmuştur. Erkek cinsiyet ve şarap tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. 1683'te Sydenham tarafından akut gut artritinin ilk tanımı yapılmıştır. Monosodyum uratın deri altı tofus olarak depolanması ilk kez Galen tarafından 13. Yüzyılda bildirilmiştir. Polarize ışık mikroskopunun klinik uygulamaya girmesi ile 20. Yüzyılda gut patogenezinde urat kristalinin dokuya çökmesi doğrulanmış ve böylece hiperüriseminin gut patogenezindeki önemi anlaşılmıştır. Son yıllarda ürik asitin %95 ten fazlası proksimal tubülden geri emen organik anyon değiştirici URAT-1'in bulunması gut ilişkili en önemli gelişmedir (4,5,6).

#### 2.1.3. Epidemiyoloji

Değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda hiperürisemi prevalansı %2,6 ile %42 arasında değişiklik gösterir (7,8). Hiperüriseminin süresi ve miktarı gut artriti



gelişimi ile pozitif korelasyon gösterir (9). Gut erkeklerde daha sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Kadınlarda 45 yaş sonrasında östrojenin azalması ile birlikte gut riski artar. Her iki cinste 60 yaştan sonra insidans eşitlenir (10,11).

Hiperürisemi, genetik faktörler, pürin ağırlıklı beslenme, alkol kullanımı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diüretik kullanımı ve kronik böbrek yetmezliği gut oluşumunu hızlandıracak faktörlerdir. Osteoartrit de lokal kristal depolanmasına neden olabilir (12,13).

Diüretikler, böbrekten organik anyon taşıyıcı 4 (OAT-4) aracılığı ile ürik asit geri emilimini arttırarak hiperürisemiye yol açmaktadır (14). Ayrıca niasin, siklosporin, pirazinamid, etambutol, düşük doz aspirin de hiperürisemiye yol açabilir (Tablo 1).

Gut artritinde ailesel geçiş oranı %11 ile %80 arasında bildirilmiştir (15). Hiperürisemi ve gut artritinin çeşitli ender formları olan hipoksantin fosforibozil pirofosfat sentetaz hiperaktivitesinin ve ailesel hiperürisemi nefropatisinin genetik temelli olduğu bilinmektedir.

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

##### ***2.1.4.1. Ürat Fizyolojisi, Pürin metabolizması ve Hiperürisemi***

İnsanda aminoasitler, riboz -5-p, CO<sub>2</sub> ve NH<sub>3</sub> gibi amfibolik ara maddelerden sentezlenir. Doku nükleik asitleri, Adenozin Trifosfat (ATP), Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD), Flavin Adenin Dinükleotid (FAD) ve Koenzim A'nın yapısında bulunan pürin ve pirimidinden sentezlenir. Pürin nükleotidlerin sentezi biyokimyasal olarak "De Novo" ve Salvage mekanizmalar ile gerçekleşir. De novo yolun ilk reaksiyonu Amidofosforibozil transferaz (Amido PRT) tarafından katalizlenir. De novo yol ortamda fazla bulunan pürin nükleotid ürünleri ve ortamda az bulunan 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) ile düzenlenir.

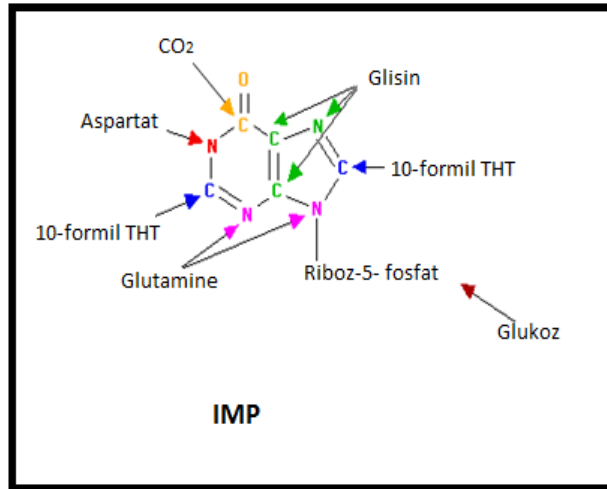
**Tablo 1.** Hiperürisemi Nedenleri ve Sınıflaması

	<b>Azalmış Atılım</b>	<b>Artmış Yapım</b>
<b>Primer Sebepler</b>	İdiyopatik Ailesel Juvenil Hiperürisemik Nefropati	İdiyopatik HGPRT eksikliği PRPP sentetaz aktivitesinde artış
<b>Sekonder Sebepler</b>	Glomerül filtrasyon hızında azalma Tübülür ürat emiliminde artış Dehidratasyon Diüretikler İnsülin direnci Tübülür ürat salınım İnhibisyonu Ketoasidoz Laktik asidoz Hipertansiyon Hiperparatiroidi Hipotiroidi Siklosporin Pirazinamid Düşük doz salisilik asit	Diyet Nükleotid döngüsünde artış MPH* LPH** Hemolitik hastalıklar Paget hastalığı Psöriazis ATP Yıkımının Hızlandığı durumlar Alkol Fruktoz tüketimi Glikojen depo hastalıkları Aşırı egzersiz Hipoksemi

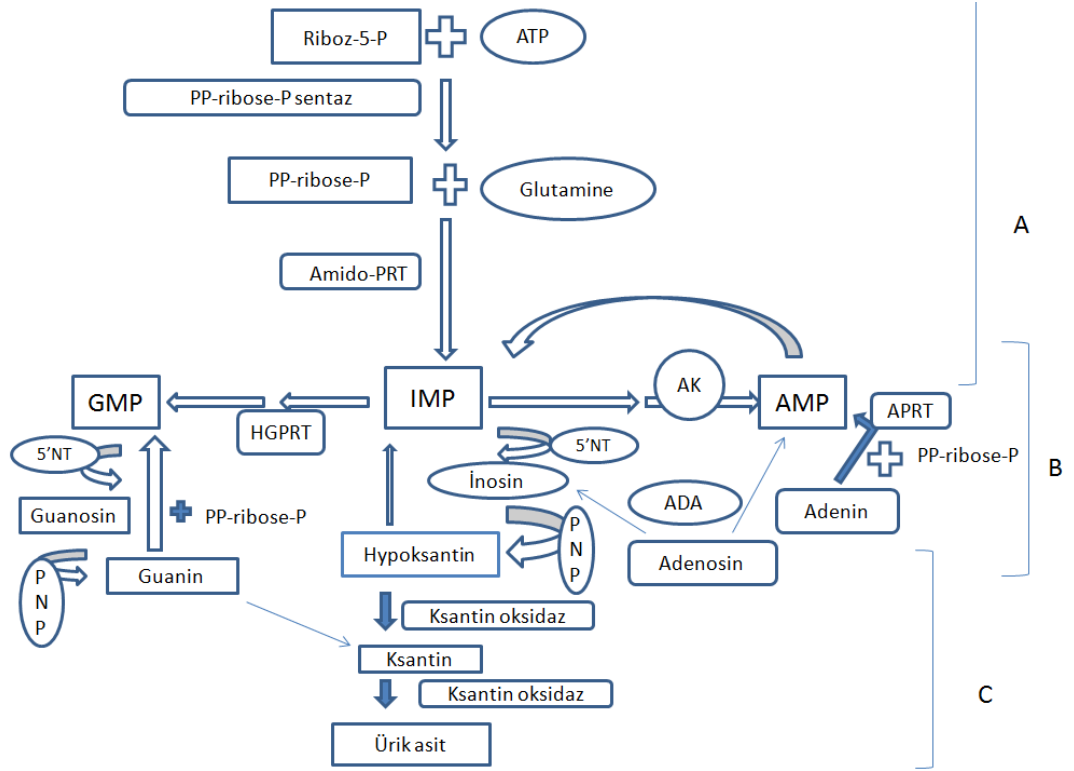
\*Myeloproliferatif hastalıklar \*\*Lenfoproliferatif hastalıklar

Pürinin de novo sentezi; Glutaminden bir amino grubunun, PRPP'a aktarılarak fosforibozil oluşumu ile başlar ve bu prekürsöre Glisin, Metenil Tetrahidrofolattan C8, glutaminden N3, CO<sub>2</sub> den C6, Aspartattan N1 ve Formiltetrahidrofolattan C2 ilave olur ve Hipoksantin bazını içeren İnozin monofosfat (IMP) oluşur (16). (Şekil 1)

IMP De Novo yolunda yan dallara ayrılarak Adenozin Mono Fosfat (AMP), Guanozin Mono Fosfat (GMP) ve türevlerine ayrılabilir (Şekil 2).



**Şekil 1.** Pürin halkasındaki Karbon ve Nitrojen Atom Kaynakları (16)



**Şekil 2.** Hücre içi Pürin metabolizması ve Ürik asit oluşumu (17)

**A:**De novo yolu **B:**Salvage yolu **C:**Katabolik yol  
**5'NT:** 5'-nükleotidaz **PNP:** Pürin Nükleozid Fosforilaz **AK:** Adenozin Kinaz **ADA:** Adenozin Deaminaz

IMP karaciğerde parçalanır. Serbest bazı veya nükleozidi, yeniden nükleotide çevrileceği çeşitli dokulara gider. Pürin bazları olan Adenin, Guanin ve Hipoksantin N-glikozid bağı ile pentoz halkasına bağlanarak Adenozin ve Guanozin nükleozidleri oluşturur. Fosfat grubunun eklenmesi ile de nükleotidler oluşur. Salvage yolu ise; purin bazları yeniden nükleotid oluşturmak üzere PRPP ile reaksiyona girerek kurtarılabilirler. Pürin kurtar enzimleri Hipoksantin Guanin Fosforibozil Transferaz (HGPRT) ve Adenil Fosforibozil Transferaz'dır (APRT) (Şekil 2).

Guanin yıkım ürünü Ksantin, Adenin yıkım ürünü ise Hipoksantindir. Hipoksantin'in bir kısmı karaciğere giderek molibdene gerek duyan Ksantin Oksidaz enzimi tarafından Ksantine okside olur. Ksantinde tekrar Ksantin Oksidaz enzimi ile ürik asite dönüşürler. Hipoksantin'in kalan kısmı ise HGPRT ile kurtarılır (17).

Kurtarma yolunun çalışması ile De Novo yolun aktivitesini azalır. Bu durum HGPRT ve APRT'nin PPRP'ye daha fazla afinite göstermelerinden kaynaklanır (17).

Ürik asit zayıf bir asittir (pKa:5,4). Fizyolojik pH'ta %98 iyonize ve fizyolojik tuzu olan MSU halinde bulunur. Ürat'ın çözünürlüğü daha soğuk derecelerde ve tedricen uç noktadaki eklemlerde düşme gösterir. Dokularda ve eklem sıvılarında iğne ya da çubuk şekilli kristaller oluşturarak birikmektedir (17,18).

Suda iyi çözünmeyen ürik asidin hemen hepsi glomerüllerde filtre edilir. %95'ten fazlası proksimal tübüllerden geri emilir. Bu basamakta URAT-1 ve UAT-1 adı verilen bazı spesifik ürik asit taşıyıcılarının rol aldığı görülmüştür (19,20).

URAT-1 proksimal tübülde bulunan organik anyon değiştirici bir proteindir. SLC22A 12 geni tarafından kodlanır ve yapılan çalışmalarda bu genin mutasyonlarında hipourisemi ve hiperürikozüri saptanması, URAT-1 fonksiyonu hakkındaki görüşleri destekler (21).

URAT-1 dokularda yaygındır. Böbreklerde özellikle ürik asit sekresyonunda rolü bildirilmiştir. Azalmış glomerül filtrasyon hızı (GFR), kalıtım, dehidratasyon, bazı ilaçlar, laktik asit ve keto asit içeren organik asitler renal atılımı bozarlar. Ürik asit üretiminin artışı veya atılımının azalması tek tek kendi başlarına ya da her ikisi beraber hiperürisemiye neden olabilirler.

Glukoz ve fruktoz taşıyıcısı olan SLC2A9 (GLUT-9) ise proksimal tübülde bulunana başka bir Ürik asit taşıyıcısıdır. Bu genin polimorfizmleri serum ürik asit seviyesinin artışı ile ilişkilidir (22). *ATP binding cassette superfamily G member 2* (ABCG2) gastrointestinal kanalda, kan beyin bariyerinde, karaciğerde ve böbrekte olduğu gösterilmiş bir taşıyıcı proteindir. Son yapılan çalışmalarda ABCG2'nin ürik asit atılımda görevli yüksek kapasiteli bir taşıyıcı protein olduğu bildirilmiştir (23). Yine son yapılan çalışmalarda sodyum bağımlı ko-transporterların (SLC17A1 ve SLC17A3) gut ile ilişkisi gösterilmiş (24).

#### **2.1.4.2. İnflamasyon**

Akut gut semptom ve bulgularının oluşmasında MSU kristallerinin doğal immün yanıt aktivasyonu önemlidir (25,26).

İnflamatuvar yanıtın başlaması; kristallerin özellikleri, kristalleri kaplayan proteinler ve membran reseptörleri ile sinyal oluşumu, inflazomun oluşumu ve

aktivasyonu, çoklu sitokin salınımı gibi hücre aracılı mekanizmalardan etkilenmektedir.

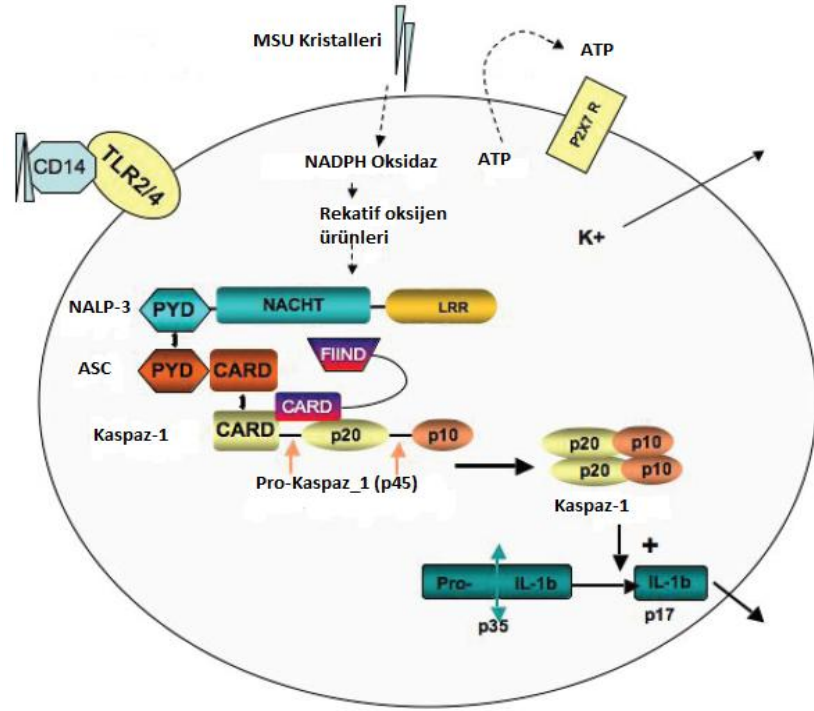
Sinovyumda oluşan bu şiddetli inflamatuvar yanıtın majör histolojik özellikleri; sinovyal hücre hiperplazisi ve buna eşlik eden nötrofil, monosit/makrofaj ve lenfosit infiltrasyonudur (27).

Akut gut düşünülen eklemde alınan sinovyal sıvıda nötrofil hakimiyetinin ve bu nötrofiller içinde fagosite edilmiş MSU kristallerinin görmülmesi kesin tanı koydurucu bulgu olarak kabul edilir. Bu durum da inflamasyonun nötrofiller tarafından yönetildiğine dikkat çeker (28).

Ancak nötrofil aktivasyonuna katkısı olan birçok olay vardır; MSU kristallerini nötrofiller dışında sinovyal hücreler, monositler ve endotel hücreleri de fagosite eder. Eklem içinde makrofajlar tarafından MSU kristallerinin fagositozu, proinflamatuvar sitokin ve kemokin medyatörlerin salınımı, nötrofil aktivasyonuna neden olur (29,30,31,32). Akut Gut artritinde sinovyal sıvıdaki birçok nötrofilin belirlenebilen kristal içermediği ve bu da; inflamasyonun kristal fagositozu olmadan da ortaya çıkabileceğini destekler.

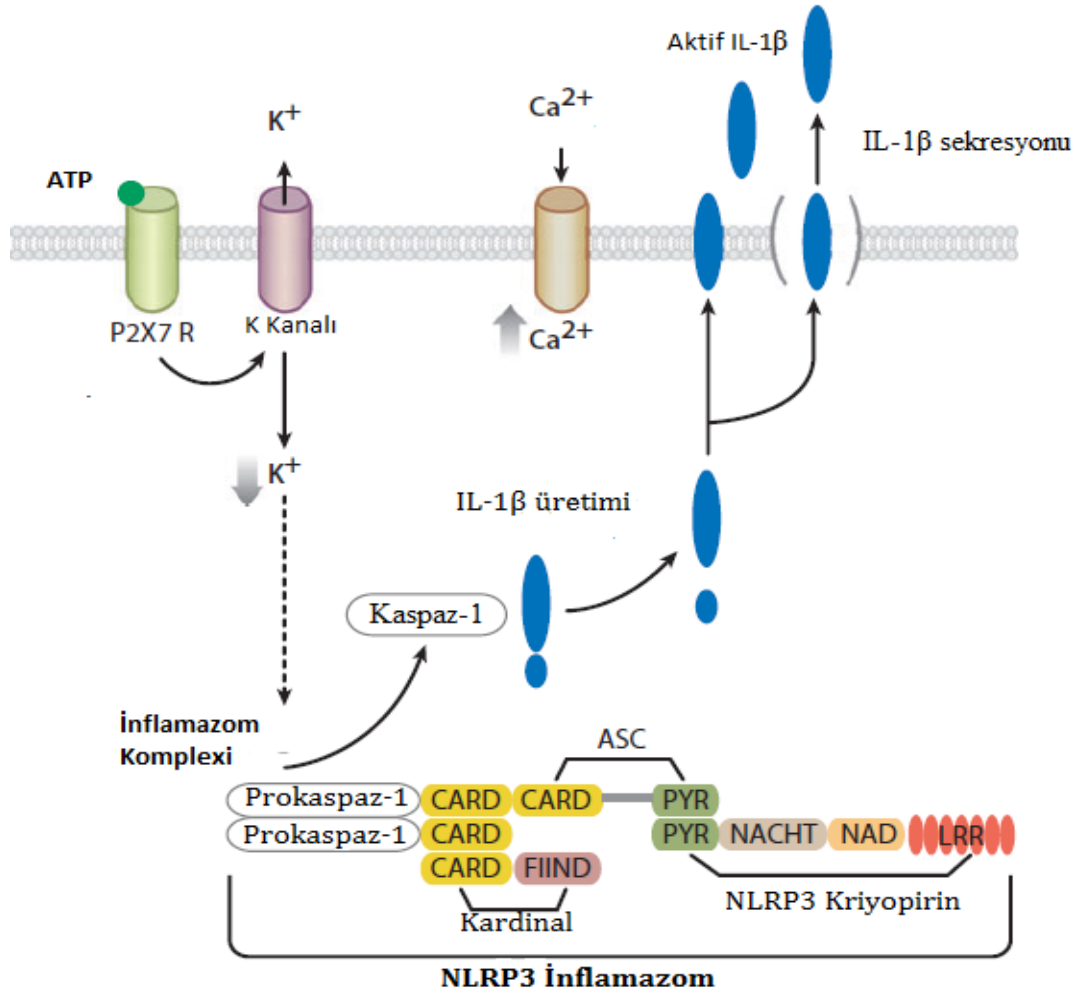
Toll like reseptör (TLR-2 ve TLR-4) Myeloid Diferansiyasyon Faktör 88 (MyD88) ekspresyonu ve adaptör protein (CD14) bu hücrel inflamasyonun başlamasında önemli yere sahip olduğunu destekleyen çalışmalar olduğu gibi TLR'in rolü olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. CD14 proteini TLR-2, TLR-4 ve immunglobulin superailisi üyesi olan *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* (TREM-1) tarafından paylaşılır (33,34,35). (Şekil 3)

MSU kristallerine yanıt olarak monosit ve sinoviositlerden in vitro IL-1 (İnterlökin-1), IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) salınır. IL-1 $\beta$  akut gut inflamasyonunun başlamasında önemlidir. IL-1 antagonistlerinin etkinliğini gösteren klinik çalışmalar IL-1'in akut gut atağındaki rolünü desteklemektedir (36,37).



**Şekil 3.** MSU Kristallerinin İndüklediği İnflamasyon (38)

1970’li yıllarda soğuk ürtikerli hastalarda yapılan çalışmalarda bu hastalığın otozomal dominant bir hastalık olduğu ve patogeneğinde sorumlu bir gen olduğu öne sürülmüş. Zaman içerisinde soğuk ürtikeri ile ilgili çalışmalarda hastalığın adı Soğuk ile İndüklenen Otoinflamatuvar Sendrom (CIAS) olarak değiştirilmiş. Bu hastalığı kodlayan gene, Hoffman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda intrasellüler bir protein tarafından kodlandığı ve soğuğa maruziyet sonrası gelişen ateş nedeni ile Kriyopirin (NOD benzeri reseptör 3-NLRP3) adı verilmiş. NLRP3 intrasellüler bir kompleks olan İnflamazom ile ilişkilidir. İnflamazom Prokaspaz-1’i Kaspaz-1’e çevirir. Kaspaz-1 ise IL-1 $\beta$  preküsörlerini aktif hale getirir. Kaspaz-1 aynı zamanda IL-18, IL-33 ve IL-1F7 aktivasyonundan da sorumludur. (38,39). (şekil 4)



**Şekil 4.** NLRP3 İnflamazom Aktiflenmesi (38)

Mono sodyum ürat kristalleri ile indüklenen akut inflamasyonun amplifikasyonu nötrofil merkezlidir. Mast hücre degranülasyonu, kompleman kaskadının aktivasyonu, endotel kaynaklı selektinlerin ekspresyonu bu aşamada önemli rol oynar. Endotel aktivasyonu MSU kristallerinin indüklediği makrofajlar, kondrositler, mast hücre ve dendritik hücreler tarafından hem klasik hem de alternatif yolağın aktivasyonu ile sağlanır (26,40). Bu aktivasyon sonucunda E-selektin, İntersellüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler adhezyon molekülü 1 (VCAM-1) sentezi sağlanırken; vasküler dilatasyon ve geçirgenlikte artış da olur (41).

Bu olayların sonucunda nötrofillerin bağlanma, yuvarlanma ve endotel adhezyonu ile damar duvarından geçişi sağlanırken; bu extravazasyonda görev alan

en önemli kemotaktik molekül IL-8'dir. Ayrıca Lökotrien B4 (LTB4), IL-1 ve C5a'da bu olaylara katkıda bulunur (40,42).

### **2.1.4.3. Spontan Gerileme**

Tedavi olmadan akut gut atağının birkaç günden birkaç haftaya kadar iyileşmesinin mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir. Ancak *Transforming Growth faktor-beta* (TGF- $\beta$ ), IL-1 reseptör antagonisti, IL-10, çözünebilir TNF reseptörleri -I/II (43,44) ve sinoviyal sıvıdaki hücrelerde sitokinle indüklenebilir SH2 (SRC homolog 2 parçası) içeren protein ve sitokin sinyal 3 baskılayıcıları (SOCS3) (44) ve bazı antiinflamatuvar sitokinler gibi negatif düzenleyici faktörlerin artışı gösterilmiştir.

Süperoksit içeren fagosit ürünleri ile ürat kristallerinin çözünmesi inflamasyonun azalmasına neden olur (45). Ancak akut gut atağının rezolüsyonu kristaller hala varken de olabilir. Kristallerin fiziksel özellikleri inflamasyon ile değişebilir. Gerçekten de nötrofil ürünleri MSU kristallerinden Ig G'yi uzaklaştırarak daha az inflamatuvar hale getirmektedir (46). Daha önemli olarak, artan anti-inflamatuvar Apo-B'ler MSU kristallerine daha fazla oranlarda bağlanmaktadır (47).

### **2.1.5. Klinik**

Gut hastalığı seyrinde asemptomatik hiperürisemi, akut gut atağı, interkritikal gut, kronik rekürrent ve tofus gut olmak üzere 4 dönem vardır (14,17,48).

#### **2.1.5.1. Asemptomatik Hiperürisemi**

Serum ürik asit seviyesinin yüksek olduğu ancak eklemlerde kristallerin çökmediği ve gutun klinik bulgularının görülmediği dönemdir. Puberte sonrası yetişkin erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır. Bunun sebebi östrojenin ürik asit klirensi üzerindeki olumlu etkisidir. Östrojenin azaldığı menopoza gibi durumlarda gut riski artar (49).

Östrojenin ürik asit atılımı üzerine olan bu etkisi büyük olasılıkla organik anyon taşıyıcılarının aracılık ettiği renal ürat reabsorpsiyonunun inhibisyonu ile sağlanmaktadır (50).



Asemptomatik Hiperürisemi dönemi sessizce devam edebilir; ancak ürik asit konsantrasyonu 7 mg/dl üzerine çıktığı zaman gut artriti ve ürolitiazis açısından risk artar (51).

Hiperürisemi; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği ve insulin direnci sendromu ile ilişki gösterse de hiçbirinin oluşumundaki temel sebep değildir. İskemik kalp hastalığı ve hiperürisemi arasındaki ilişkinin obezite ve hipertansiyon nedeni ile olduğunu söyleyen yayınlar da mevcuttur (52,53,54).

Asemptomatik hiperüriseminin bazı özel durumlar dışında tedavisinin faydası gösterilmemiştir (55,56,57).

#### ***2.1.5.2. Akut Gut Artriti***

Sıklıkla asemptomatik hiperürisemi oluşumundan yıllar sonra görülür. Tipik atak şiddetli inflamasyon sonrası gelişen ağrı, kızarıklık, şişlik ve hareket kısıtlılığı gibi klinik belirtiler gösterir. Maksimum inflamasyona 12-24 saat içinde ulaşır.

Sıklıkla mono artritir. En sık metatarsofalangeal eklem (MTF) tutulur. Diğer tutulan eklemler tarsal, subtalar, ayak bileği, diz, el bileği, metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemdir. Ayrıca çok nadir sıklıkla sakroiliak eklem ve aksiyal iskelet tutulabilir. Nadir olarak bu tutulumla nörolojik semptomlar eşlik edebilir. Daha az sıklıkla hastalık oligoartiküler olabilir(17).

Bölgesel ürik asit konsantrasyon yüksekliği eklemlerde mikrotravma ve dejeneratif değişikliklere sebep olabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde veya diüretik kullanan yaşlı hastalarda interfalangeal eklemlerde osteoartritik değişiklikler olabilir. Poliartiküler gut daha sıklıkla myeloproliferatif, lenfoproliferatif hastalıklar ve siklosporin kullanan nakil hastalarında görülür.

Monosodyum urat kristallerinin sayısı artrit şiddeti ile ilişkili değildir ancak atak yatışıkça kristal sayısı azalır (31).

Laboratuvarıda non spesifik nötrofil hakimiyetinde lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği görülebilir. Septik artritle karışabilir. Kültür ayırıcı tanıda yararlıdır (17,48).

### **2.1.5.3. İnterkritikal Gut**

Akut gut atakları arasındaki periyotlardan oluşur. Asemptomatik dönemden farkı akut artrit nedeni ile hastanın gut tanısı almış olmasıdır. Ataklar zamanla daha az gürültülü başlar ve gittikçe poliartiküler duruma dönüşüp şiddetlenebilir. Bununla birlikte iyileşme tamdır. Hastaların bir kısmı ise ilk ataktan sonra iyileşme olmaksızın erken tofus gelişimi ile kronik gut dönemine doğru ilerler (17).

### **2.1.5.4. Tofüs**

Sıklıkla kalsifiye olan; eklem, kıkırdak, tendon, ligament bursa gibi dokularda ürik asit kristallerinin birikimi ile karakterize nodüllerdir (58).

Tofüs yumuşak ve ağrısızdır. Oluşum hızı hiperüriseminin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Hiperüriseminin yetersiz tedavisi sonucunda gelişir. Eklem sıvısı veya bursadan aspire edilen materyalin polarize ışık mikroskopuyla incelenmesinde monosodyum urat kristallerinin görülmesi tanı koydurucudur (85 sensitiv, 100 spesifik) (28,59).

### **2.1.6. Tanı**

Kesin tanı; aspire edilen eklem sıvısının polarize ışık mikroskopunda incelenmesinde hücre içerisinde keskin iğne şeklindeki negatif çift kırılım yansımaların görülmesi ile konulur (28). İyi bir anamnez, kapsamlı bir fizik muayene, uygun laboratuvar testleri ve kullanımı gittikçe artan görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcı olur.

Muhtemel tanı için;

- 1) Akut monoartiküler artrit, hiperürisemi ve kolşisine dramatik cevap triadı
- 2) Amerika Romatizma Derneği (ACR) tarafından önerilen kriterler bulunmaktadır (Şekil 5) (28).

1) Eklem sıvısı veya tofüste polarize ışık mikroskopunda veya kimyasal olarak ürat kristallerinin saptanması veya
2)Aşağıdaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulardan 6'sının varlığı: <ul style="list-style-type: none"><li>• Birden fazla akut artrit atağı</li><li>• Bir günde gelişen maksimal inflamasyon</li><li>• Monoartrit atağı</li><li>• Eklem kızarıklığı</li><li>• Metatarsofalangeal eklemden (MTF) ağrı ve şişlik</li><li>• Tek taraflı 1. MTF eklem atağı</li><li>• Tek taraflı tarsal eklem atağı</li><li>• Tofüs şüphesi</li><li>• Hiperürisemi</li><li>• Radyografik asimetrik eklem şişliği</li><li>• Radyografik erozyonsuz subkortikal kist</li><li>• Enflamasyon sırasında eklem sıvısının kültürünün negatifliği</li></ul>

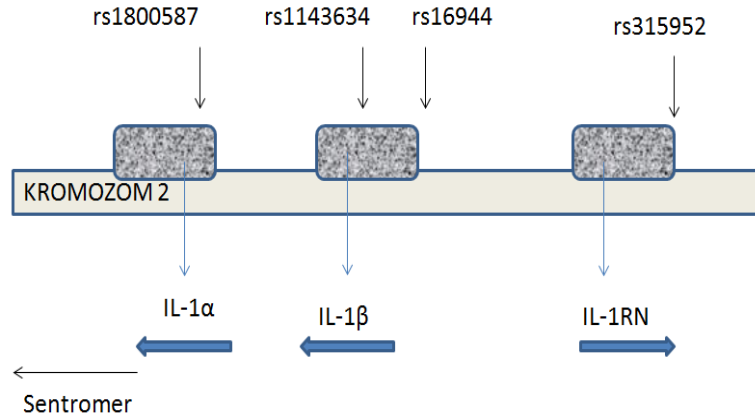
**Şekil 5.** Akut Gut Artrit Sınıflama Kriterleri (28)

## 2.2. İNTERLÖKİN-1 GEN AİLESİ

Başta aktive makrofajlar olmak üzere epitelyal ve bazı endotel hücrelerden salgılanan ve temel görevi doğal immünyeteki konak inflamatuvar yanıtlarına aracılık etmek olan bir sitokindir. Proinflamatuvar bir ajan olan İnterlökin-1 (IL-1), hemem hemen tüm vücut hücrelerini etkileyen ateş, B ve T lenfosit proliferasyonu, endotel hücre adhezyon moleküllerinin indüklenmesi, kemokin yapımının uyarılması, angiogenez gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip bir sitokindir. IL-1'in mikrobiyal ve mikrobiyal olmayan çok sayıda indükleyicisi vardır. Mikrobiyal faktörlerin başında lipopolisakkarid (LPS) gelir. Hiperosmolarite, hipoksi-hiperoksi, termal hasar gibi stres faktörleri, substance P gibi nöroaktif maddeler, C5a, C5b-9, retinoik asid, CRP,  $\alpha$ -1 antitripsin gibi inflamatuvar ajanlar, fibronektin, kollagen gibi hücre elemanları, plazmin ve trombin gibi pıhtılaşma faktörleri ve TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-12 gibi sitokinler mikrobiyal olmayan faktörlerden bazılarıdır.

IL-1 ailesi 11 üyeden oluşur (38) (Tablo 2). IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  proinflamatuvar, IL-1 reseptör antagonist (IL-1Ra) antiinflamatuvar ajandır (60). Yapılan yeni çalışmalarda IL-18'in de İnterlökin-1 gen ailesi üyesi olduğu gösterilmiştir (61). IL-1 ailesi üyelerinden özellikle IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra ve IL-18 ile ilgili hayvan modellerinde, insanlarda ve bazı hastalıklarda çeşitli in-vitro çalışmalar yapılmıştır.

IL-18 ve IL-33 dışındaki diğer IL-1 ailesi üyeleri 2. Kromozomun uzun kolunda küme halinde kodlanmıştır (62) (Şekil 6).



**Şekil 6.** IL-1 Gen ailesinin 2. Kromozom Üzerindeki Şematik Gösterimi (62)

**Tablo 2.** IL-1 Ailesi Üyeleri (38)

Yeni Adı	Diğer Adı	Özellik
IL-1F1	IL-1 $\alpha$	Agonist
IL-1F2	IL-1 $\beta$	Agonist
IL-1F3	IL-1Ra	Receptör Antagonist
IL-1F4	IL-18	Agonist
IL-1F5	FIL1 $\delta$	Anti-İnflamatuvar
IL-1F6	FIL-1 $\epsilon$	Agonist
IL-1F7	IL-1H4, IL-1 $\zeta$	Anti-İnflamatuvar
IL-1F8	IL-1H2	Agonist
IL-1F9	IL-1 $\epsilon$	Agonist
IL-1F10	IL-1Hy2	Receptör Antagonist(?)
IL-1F11	IL-33	Agonist

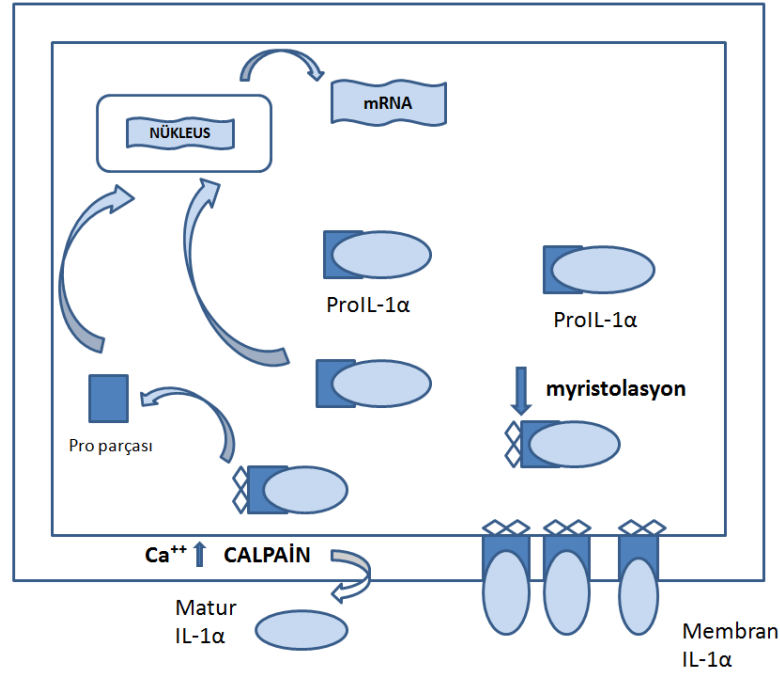
IL-1F5, IL-1F10 duplikasyonları IL-1Ra gen bölgesinde olur (63). IL-1F11 (IL-33), IL-18 ile yakından ilişkilidir. IL-1F5 ve IL-1F7 antiinflamatuvar sitokin olarak görev yapar. IL-1F9, IL-1Ra ile ilişkilidir. Ancak reseptör antagonisti değil reseptör agonisti olarak fonksiyon gösterir.

### 2.2.1. IL-1 $\alpha$ ve IL-1 $\beta$

IL-1 $\alpha$  otokrin bir büyüme faktörüdür. IL-1 $\alpha$ 'ya ait promoter bölge diğer ökaryot hücrelerden farklı olarak TATA box içermez. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  31 kD'luk

prekürsörler halinde sentez edilmektedir (Pro-IL1). ProIL-1 $\alpha$  ve proIL-1 $\beta$  her biri ayrı ayrı posttranskripsiyonel modifikasyon işlemi boyunca lizin kalıntıları ile myristolize olur. Myristolize proIL-1 $\alpha$  hücre yüzeyine taşınır ve membran ilişkili kalsiyum bağımlı non-lizozomal bir sistein proteaz olan *Calpain*'e sinyal gönderir. *Calpain* tarafından proIL-1 $\alpha$  IL-1 $\alpha$ 'ya dönüşür ve hücre dışına bırakılır (64,65) (Şekil 7).

IL-1 $\alpha$  hem pro hem de matür hali ile aktifken IL-1 $\beta$  sadece matür hali ile aktiftir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin 17 kD'luk matür formları yonca yaprağı şeklinde üç boyutlu 12-14 kıvrımlı  $\beta$ -sarmal tabaka halindedir (66).



Şekil 7. IL-1 $\alpha$  Üretimi (67)

IL-1 $\alpha$  esas olarak insan keratinosit hücrelerinde eksprese edilir. IL-1 $\beta$  ise özellikle monosit –makrofaj ailesi olmak üzere birçok hücrede eksprese edilebilir (66).

IL-1 $\beta$  mRNA'sı birçok doku ve organda saptanmıştır. Bu IL-1 $\beta$  için spesifik olan translasyon ve transkripsiyon için bir kanıttır. Yani IL-1 $\beta$  mRNA'sı translasyon olmaksızın çeşitli uyarımlarla transkripsiyona uğrayabilir (67).

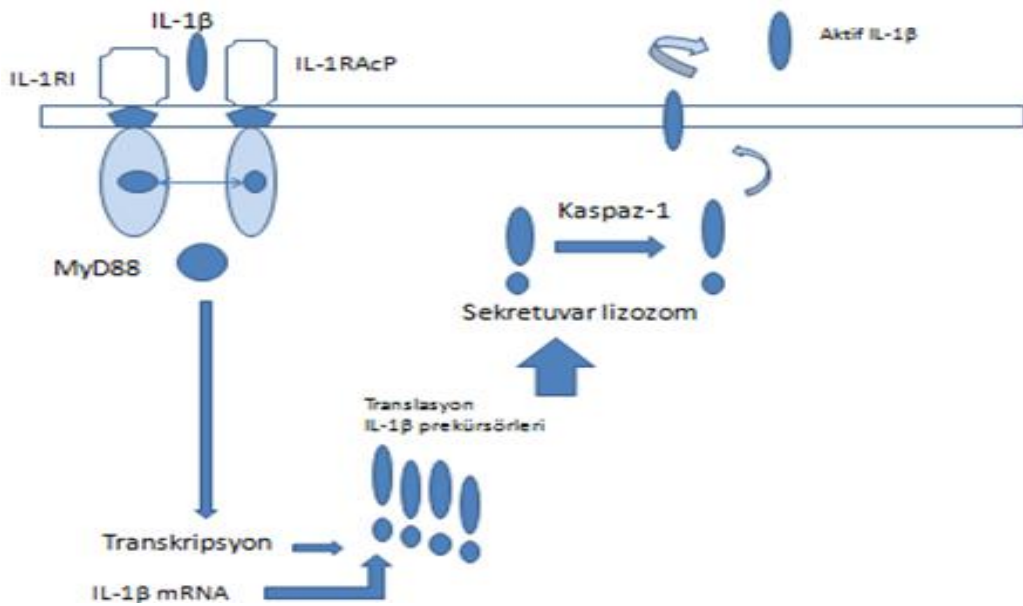
IL-1 $\beta$  transkripsiyon ve sekresyonunda düzenleyici olarak bir takım kofaktörler ve sitozolik proteinlere ihtiyaç vardır. Transkripsiyon LPS gibi mikrobiyal ürünler,

diğer IL-1 gen ailesi üyeleri ve ürat kristali ve kolesterol kristali gibi hücre içinde tehlike yaratabilecek endojen ürünler ile indüklenebilir. IL-1 $\beta$  prekürsörlerinin transkripsiyonu sitozolde gerçekleşir ve IL-1 reseptörünün aktifleşmesi ile transkripsiyon faktörleri göreve başlar (68,69,70) (Şekil 8).

IL-1 $\beta$  inflamasyonda görülen prototip bir sitokindir. Hücre ve dokular üzerinde birden fazla etkiye sahiptir. Bu sitokin, makrofajlar, monositler ve dendritik hücre gibi, aktif olmayan immun hücreler tarafından üretilir ve aktif P17'yi yaparak IL-1 $\beta$  formunda hücre dışına salgılanır (38,71). Bu olay; IL-1 Dönüştürücü enzim olarak da bilinen Kaspaz-1 tarafından düzenlenir (Şekil 7). IL-1 $\beta$ ' nın sunulmasında Kaspaz- 1 inflamazom olarak da bilinen bir moleküler oluşuma ihtiyaç duyan major aktiviteden sorumludur. Kaspaz-1'den bağımsız olan IL-1 $\beta$  yolağında nötrofil ve mast hücrelerinden elde edilmiş proteazlar kullanılabilir (72,73,74).

IL-1 $\beta$  hızlı sekrete edilen proinflamatuvar bir sitokindir. IL-6 ve CRP gibi Akut faz reaktanlarının gösterdiği etkilerinin çoğunu gösterir. Stres reaksiyonları ve akut inflamatuvar olaylar boyunca CRP 'yi indükler. Serum CRP konsantrasyonu artar (67).

IL-1 $\alpha$  hücre içi otokrin mesajcı gibi görev yapar. Özellikle epitel ve ektodermal hücrelerin farklılaşmasında önemli rolü vardır. Fibroblastların ve endotel hücrelerin yaşlanma ve büyüme faktörlerinin inhibisyonunda IL-1 $\alpha$  düzeyinde artış olur.



Şekil 8. IL-1 $\beta$  Aktifleşmesi (38)

Yapılan bir çalışmada farelerde IL-1 $\alpha$  -/- ve IL-1 $\beta$  -/- harabiyeti yapıp febril ve nörolojik, immunolojik ve endokrinolojik yanıt bakılmış. IL-1 $\beta$ 'nin bölgesel doku hasarında ateş ve akut faz yanıtını ciddi şekilde indüklediği, sistemik inflamasyonlarda da inflamatuvar reaksiyonlara katkıda bulunduğu gözlenmiş (75,76). Aynı çalışmada IL-1 $\beta$  -/- olup, aynı zamanda IL-1RI eksikliği olan farelerde lokal hasarda akut faz yanıtının zayıf olduğu görülmüş (75,76).

### **2.2.2. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti**

IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) 3 isoformdan oluşur; glikolize solubl IL-1Ra (sIL-1Ra) ve diğer iki intrasellüler non glikolize form (icIL-1Ra I, icIL-1Ra II). sIL-1Ra 25 aminoasidi lider sekansa ait 177 aminoasitlik 17 kDa'lık bir proteindir. sIL-1Ra translayon sonrası glikolizasyona uğrar ve sekretuar veziküller ile hücre dışına atılır. icIL-1Ra I ise lider dizin içermez ve glikolizasyona uğramaz. Varlığını hücre içinde devam ettirir (77).

icIL-1Ra II ise sIL-1Ra mRNA veya icIL-1Ra I mRNA'sından tanımlanarak iki farklı translasyon olabilir. İki farklı icIL-1Ra II tanımlanmıştır (78).

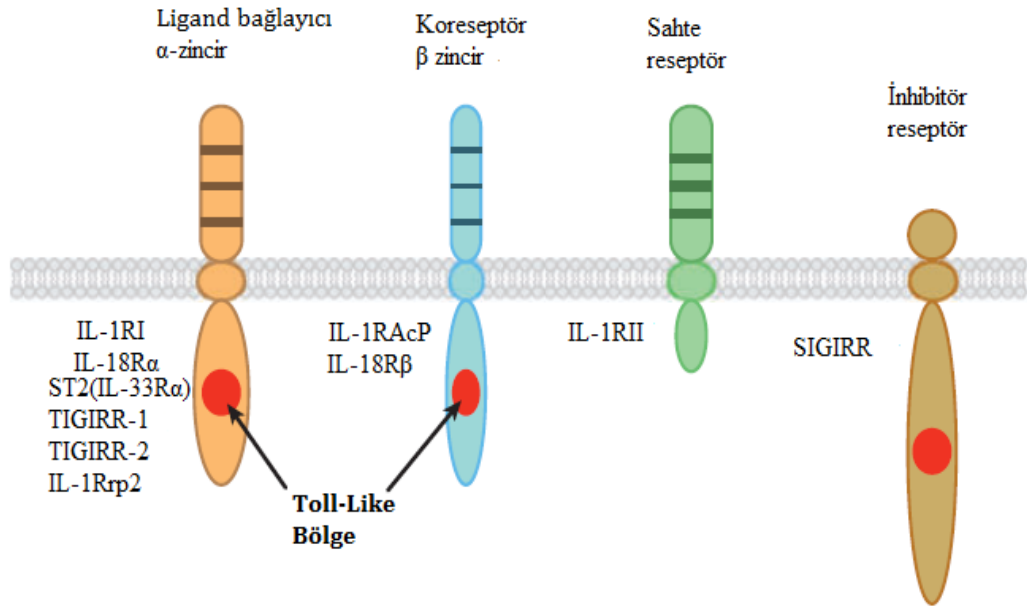
sIL-1Ra; monosit, makrofaj, nötrofil, fibroblast, hepatosit, keratinosit gibi birçok hücrede sentezlenebilirken icIL-1Ra I özellikle keratinositler, monosit, makrofajlar ve intestinal epitel hücrelerinde sentezlenir. icIL-1Ra II ise fibroblast, keratinosit, epitelyum hücreleri, nötrofiller, miyelomonositlerde sentezlenir. LPS, IL-4, Ig G ve GM-CSF IL-1Ra'nın potent indükleyicileridir (77).

### **2.2.3. İnterlökin-1 Reseptörleri**

IL-1 reseptör ailesinin bilinen 10 üyesi vardır. Bunlar; IL-1R1, IL-1R2, IL-1R3, IL-1R4, IL-1R5, IL-1R6, IL-1R7, IL-1R8, IL-1R9 ve TIR8. IL-1'in IL-1RI'e bağlanması IL-1RAcP ile etkileşmesini sağlar, böylece IL-1'in yüksek afiniteli kompleksi oluşmuş olur (38,79) (Şekil 9). Bu iki transmembran molekülünün ligandla indüklenmiş ilişkisi sitoplazmik parçalarının da etkileşmesi ile sonuçlanır ki, bu IL-1 reseptörü ilişkili protein kinazların (IRAK, IRAK-2, IRAK-m) işleyişi için gereklidir (80).

IRAK bu olaydan sonra IL-1R kompleksinden ayrılır ve TNF reseptör ilişkili faktör-6 (TRAF-6) ile etkileşir. IRAK ailesi üyeleri LPS sinyal iletiminde mutlaka gerekli elemanlardır. Rho ailesinin bir üyesi olan GTPaz-RhoA; IL-1 sinyal kompleksinin bir komponenti olarak IL-1RI'in sitoplazmik parçası ile etkileşir. Rho-A'nın aktivasyonu IL-1 ile stimule edilmiş Rho-ilişkili hücre iskeleti reorganizasyonuna yol açar ki bu da kronik inflamatuvar hastalıklardaki peristan hücre aktivasyonu için gereklidir (81).

Yapılan çalışmalarda elde edilen verilerde IL-1RI eksik olan farelerde infeksiyon ve doku hasarına cevapta IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  önemli olduğu ancak normal inflamasyon gelişimi ve homeostazın sağlanamadığı görülmüş (37,82).



Şekil 9. IL-1 Ailesi Reseptörleri (38).



### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

#### 3.1. HASTALAR

Etik kurulun 24/09/2013 tarih ve 13 nolu dosya onayı sonrasında, Aralık 2013 ve Nisan 2015 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda gut hastalığı tanısı ile izlenmekte olan 148 hasta değerlendirildi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 70 hasta çalışmaya alındı. Dâhil edilme kriterleri;

1. American College of Rheumatology (ACR) Gut Tanı Kriterleri'ne göre gut tanısı almış olmak
2. Gut hastalığı tanısı anında bilinen kronik böbrek yetmezliği öyküsünün olmaması
3. Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olmaması
4. Diüretik, aspirin, östrojen tedavisi almıyor olması
5. Takip ve tedaviye uyumlu olması
6. En az iki yıldır gut tanısı ile takip ediliyor olması
7. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Hipotezimizi test edebilmek amacıyla çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü 70 (14 kadın, 56 erkek) gut hastası ve kontrol grubu olarak yaş-cinsiyet eşleştirmeli sağlıklı 106 (23 kadın, 83 erkek) gönüllü alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi. Yapılacak genetik inceleme ve çalışmanın gerekliliği anlatıldı. Her iki grubun da gönüllü olur formunu onaylamasından sonra 10 cc EDTA'lı vakumlu tüpe venöz kanları alındı. Kanlar -20°C'de saklandı. Hastaların klinik bulguları ve laboratuvar verileri standart bir form kullanılarak kaydedildi. Atak dönemi dışındaki laboratuvar verileri alındı.

Hastalar düzenli olarak kolşisin 0,5 mg 3x1 ve ürikoliz 300 mg 1x1 tedavisi alıyordu.

## 3.2. MOLEKÜLER ANALİZ

### 3.2.1. Kontrol ve Olgu Gruplarından Genomik DNA İzolasyonu

Kontrol ve olgu gruplarına ait kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu ticari kit (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche) yardımı ile gerçekleştirildi.

Genomik DNA izolasyonu aşağıdaki protokole göre gerçekleştirildi:

- 1- 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine 200 µL kan örneği alındı.
- 2- Kan örneği üzerine kitle birlikte sağlanan 200 µL Binding Buffer ve 40 µL Proteinaz K eklendi. Bu karışım vorteks edilerek homojenize edildi.
- 3- 72OC'de 10 dk inkübasyona bırakıldı.
- 4- İnkübasyondan sonra her tüpe 100 µL izopropanol eklendi ve mikropipet yardımı ile homojenize edildi. Bu sayede DNA'ların çökmesi sağlandı.
- 5- Kitle birlikte sağlanan toplama tüplerine yine kitle birlikte sağlanan filtreli tüpler yerleştirildi.
- 6- Mikrosantrifüj tüplerindeki karışım filtreli tüplere aktarıldı.
- 7- 8000xg'de 1 dk santrifüj edildi.
- 8- Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.
- 9- Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL inhibitör removal buffer eklendi.
- 10- 8000 xg'de 1 dk santrifüj edildi.
- 11- Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.
- 12- Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL wash buffer eklendi.
- 13- 8000xg'de 1dk santrifüj edildi.
- 14- Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.

15- Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL wash buffer eklendi.

16- 8000xg'de 1dk santrifüj edildi.

17- Toplama tüplerindeki artık sıvı döküldü. 13000xg'de 10 sn santrifüj edildi.

18- Toplama tüpleri atıldı ve filtrelili tüpler 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirildi.

19- Filtrelili tüp içerisine kitle birlikte sağlanan ve 72OC'de bekletilmiş 200 µL elution buffer eklendi.

20- 8000 x g'de 1 dk santrifüj edildi.

21- Santrifüj sonrasında filtrelili tüpler atıldı ve DNA'lar mikrosantrifüj tüplerinde elde edilmiş oldu.

22- Gerçek-zamanlı PCR aşamasına kadar DNA örnekleri -20OC'de saklandı.

### **3.2.2. Genomik DNA Örneklerinin Konsantrasyonlarının ve Saflık Derecelerinin belirlenmesi:**

Olgu ve kontrol grubuna ait izole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları ve saflık dereceleri 260 ve 280 nm dalga boylarındaki absorbans değerlerinin ölçülmesiyle spektrofotometrik olarak belirlendi. Elde edilen DNA örneklerinden 2 µL alınarak NanoDrop cihazında ölçüm yapıldı. İzole edilen DNA'ların saflığı 260 nm ve 280 nm'deki absorbanslarının oranı ile kontrol edildi (İdeal saflıktaki kaliteli DNA'nın A260/ A280 absorbans oranının 1,8-2,0 olması beklenir). Gerçek-zamanlı PCR analizi için reaksiyon başına 5-100 ng DNA olacak şekilde analiz gerçekleştirildi.

### **3.2.3. İzole Edilen Genomik DNA Örneklerinden IL-1 Genine Ait Polimorfizmlerin Gerçek-Zamanlı PCR Yöntemi ile Belirlenmesi**

Bu çalışmada, IL-1 genine ait 5 polimorfik bölge LightCycler® 480 gerçek-zamanlı PCR sistemi (Roche, Germany) kullanılarak analiz edildi. IL-1 ailesinden IL-1β (rs16944 ve rs1143634), IL-1α (rs1800587), IL-1R1 (rs2234650), IL-1Ra (rs315952) polimorfizmleri çalışıldı.

İlk olarak her polimorfik bölge için primer ve prob seti ticari olarak sentezletildi. Ticari olarak elde edilen primerler üretici firmanın önerdiği gerekli su miktarları eklenerek 100 µM (100 pmol/µl) ana stok elde edildi. Ana stoktan dilüsyon yapılarak her bir primer için çalışma stoğu elde edildi. Problar için yine üretici firmanın önerdiği gerekli su miktarı eklenerek 20 µM (20 pmol/µl) ana stok hazırlandı. IL-1 genine ait bu polimorfizmleri analiz etmek için her bir polimorfizm için optimize edilen gerçek-zamanlı PCR karışımı ve yöntemi uygulandı.

**Tablo 3.** Gerçek-zamanlı PCR Protokolü

Analiz Modu	Döngü	Segment	Hedef Isı	Süre	Kazanım Modu
<b>Pre-inkübasyon</b>					
	1		95 °C	10 dk	-
<b>Amplifikasyon</b>					
	45	Denatürasyon	95 °C	5 sn	-
		Annealing	55 °C	10 sn	Tek
		Ekstensiyon	72 °C	10 sn	-
<b>Erime eğrisi</b>					
	1	Denatürasyon	95 °C	20 sn	-
		Annealing	40 °C	20 sn	-
			40 °C	20 sn	-
		Melting	80 °C	0 sn	Sürekli
slope=0.2°C/sn					
<b>Soğutma</b>					
	1		40 °C	30 sn	-

\*: Gerçek-zamanlı PCR Protokolü; **Pre-inkübasyon:** Enzim aktivasyonu ve örnek DNA'nın denatürasyonu, **Amplifikasyon:** IL-1 geni rs16944, rs2234650, rs1800587, rs1143634 ve rs315952 polimorfizmlerine ait özgün hedef bölgelerin çoğaltılması, **Erime eğrisi:** Amplikona ait genotipin belirlenmesi, **Soğutma:** Sistemde yer alan rotorun ve termal haznenin soğutulması basamaklarını içermektedir.

Her bir polimorfik bölgenin reaksiyon karışımı hazırlandıktan sonra karışım 96-kuyulu plate içerisine her bir kuyucuk için 7,5 µl reaksiyon karışımı ve 2,5 µl genomik DNA olmak üzere toplam 10 µl aktarıldı. 96-kuyulu plate hazırlığı bittikten sonra plate gerçek-zamanlı PCR cihazına yüklendi ve Tablo 3'te özetlenmiş olan gerçek-zamanlı PCR protokolü tüm polimorfik bölgeler için uygulandı.

Gerçek-zamanlı PCR protokolü tamamlandığında her bir olgu ve kontrol grubu için genotipleme LightCycler 480 yazılımı kullanılarak “Melting Curve Genotyping” analizi ile gerçekleştirildi.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 20 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Çalışmanın güven aralığı %95 olarak tespit edildi. Gruplar arasında isimsel değişkenler arasındaki farklılıkların analizinde ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan ölçümsel değerlerin (İlk atak yaşı, MPV, Hemoglobin, Hematokrit, Kalsiyum, Ürik asit, Total kolesterol ve Albumin) karşılaştırılmasında T-test kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ölçümsel değerlerde (vücut kitle indeksi, diyastolik tansiyon, sistolik tansiyon, yıllık atak sayısı, WBC, RBC, PLT, CRP, ESR, TSH, BUN, Kreatin, açlık kan şekeri, HDL, LDL, Trigliserid, AST, ALT) Mann Whitney-U Test kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda gut tanısı ile izlenmekte olan 70 hasta dâhil edildi. Gut hastalığı tanı anında kronik böbrek yetmezliği tanısı olan ve gut medikal tedavisine uyumsuz olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Gut hastalarında diüretik, aspirin kullanımının hiperürisemiye neden olarak gut atak sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle klinik bulguları etkilememesi amacıyla diüretik ve aspirin kullanımı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Hastaların 14'ü (%20) kadın, 56'sı (%80) erkekti. Yaş ortalaması 57,73±10,267 yıl idi. Kadın hastaların 4'ü (%17) postmenopozal dönemde idi. Kontrol grubunun 23'ü (%21,7) kadın, 83'ü (%78,3) erkekti. Kontrol grubu yaş ortalaması 57.42±8.539 yıl idi. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet açısından benzerdi (p>0.05, Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta ve Kontrol Grubu Yaş Cinsiyet Dağılımı

Parametre	Gut Hasta Grubu n=70	Kontrol n=106	p
Yaş, yıl	57.73±10.267	57.42±8.539	0,831
Cinsiyet, K n (%)	14 (20)	23 (21.7)	0,442

İlk atak yaşı ortalama 53,5 (±12,4) yıl idi. Hastaların 7'sinde (%10) tofus mevcuttu. Hastaların 23'ünde (%13) obezite, 13'ünde (%7,4) diyabetes mellitus, 24'ünde (%13,6) hipertrigliseridemi, 29'unda (%16,5) hipertansiyon, 15'nde (%8,5) koroner arter hastalığı (KAH) ve 11'inde (%6,3) renal taş eşlik ediyordu (Tablo 5). 11 hastada (%6,3) gut aile öyküsü vardı (Tablo 5).

Hastalar cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında; erkek ve kadın arasında eşlik eden komorbid hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı.(p> 0,05)

**Tablo 5.** Hasta Grubunda (n=70) Eşlik Eden Komorbid Durumlar

Hipertansiyon n, (%)	29 (16,5)
Hipertrigliseridemi n, (%)	24 (13,6)
Obezite n, (%)	23 (13,1)
Koroner arter hastalığı n, (%)	15(8,5)
Diyabetes mellitus n, (%)	13 (7,4)
Renal taş n, (%)	11 (6,3)
Gut aile öyküsü n, (%)	11 (6,3)
Tofüs n, (%)	7 (10)

Hastalarda ilk atak sırasında tutulan eklem sıklık sırasına göre şöyleydi: 56 hastada (%80) MTF, 7 hastada (%10) ayak bileği, 4 hastada (%5,7) diz, 2 hastada (%2,9) dirsek, 1 hastada (%1,4) el bilek (Tablo 6). Hastaların laboratuvar verileri Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 6.** Hasta Grubunda İlk Atak Yeri

MTF n, (%)	56 (80)
Ayak Bilek n, (%)	7 (10)
Diz n, (%)	4 (5,7)
Dirsek n, (%)	2 (2,9)
El bilek n, (%)	1 (1,4)

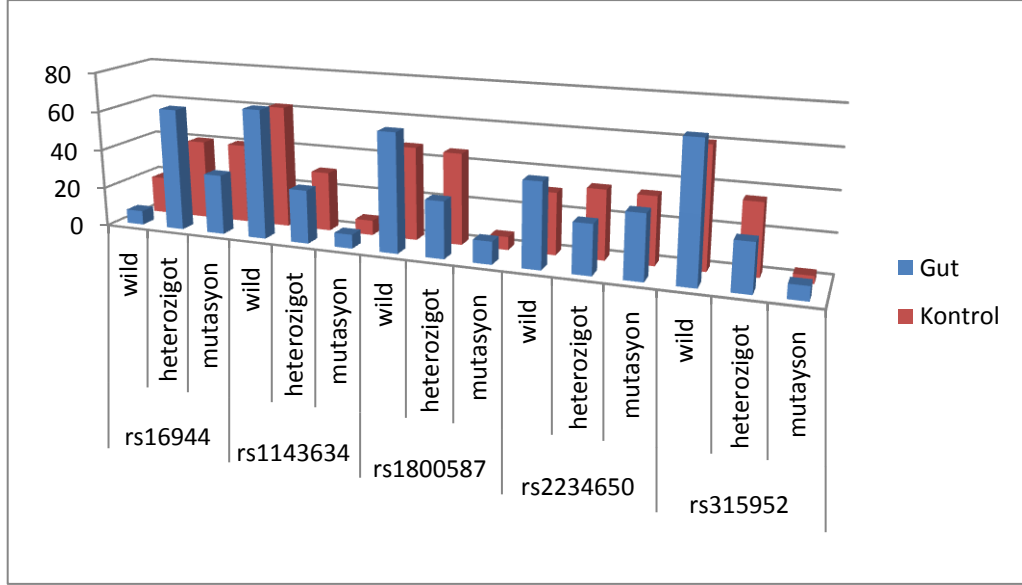
İlk atak yeri ile tofüs oluşum sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunamamakla birlikte; yıllık atak sayısı 3 veya daha fazla olan hastalarda tofüs oluşumunun daha sık olduğu gösterilmiştir (p değerleri sırası ile p=0,364 ve p=0,008)

Bu çalışmada rs16944, rs1143634, rs1800587, rs2234650 ve rs315952 olmak üzere bilinen 5 tane IL-1 küme gen polimorfizmi çalışılmıştır. Her bir gen polimorfizm genotip ve allel sıklığı açısından değerlendirildi (Şekil 10).

**Tablo 7.** Hastaların (n=70) Laboratuvar Değerleri

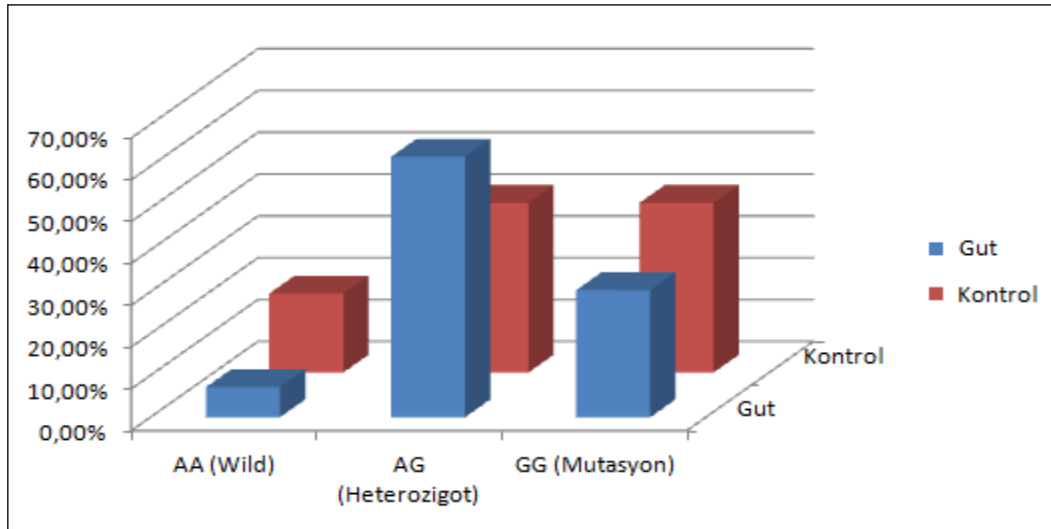
<b>Parametre</b>	<b>Ortalama±Standart Sapma</b>
WBC, K/uL	7,661±2,256
MPV fL	8,34±1,40
PLT, K/uL	246,5±76,140
Hb, g/dl	14,05±1,59
Hct, %	42,58±4,43
ESR, mm/h	17,96±10,74
CRP, mg/dl	1,84±11,45
TSH, uIU/mL	2,19±1,02
Ca, mg/dl	9,55±0,43
ÜA, mg/dl	7,03±2,01
BUN, mg/dl	19,78±13,70
KREAT, mg/dl	1,15±1,15
AKŞ, mg/dl	97,90±20,75
T.KOL, mg/dl	194,34±51,94
HDL, mg/dl	46,97±16,77
LDL, mg/dl	112,37±45,02
TG, mg/dl	176,27±93,54
T.PROT, g/dl	6,97±0,38
ALB, g/dl	4,48±0,33
AST, UI/L	24,70±8,14
ALT, UI/L	27,26±15,20





**Şekil 10.** Gruplara Göre Genotip Karşılaştırma Grafiği

Gut hasta grubu ve kontrol grubu tüm gen polimorfizmleri genotip sıklığı açısından değerlendirildiğinde rs16944 gen polimorfizm heterozigot (AG) genotip sıklığı hasta grubunda (%61,4) kontrol grubuna göre (%40,6) artmış olarak saptandı ( $p=0,01$ , Tablo 8) (Şekil 11). Diğer gen polimorfizm genotip dağılımı her iki grupta benzerdi (Tablo 8).



**Şekil 11.** Her İki Grup Karşılaştırmalı rs16944 Genotip Yüzdeleri

Her bir gen polimorfizmi allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ , Tablo 8).

Normal dağılıma uyan laboratuvar değerleri Hasta grubunda genotiplere göre karşılaştırıldığında; rs16944 gen heterozigot (AG) genotip ve rs315952 gen mutant genotipe sahip olan hastalarda serum kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) düzeyi diğer genotiplere sahip hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırası ile; p:0,033 ve p:0,034). Ancak her iki hasta grubunda da serum kalsiyum düzeyleri normal sınırlar içindeydi (Tablo 9). rs1143634 gen heterozigot (CT) ve rs1800587 gen heterozigot (CT) genotipe sahip olan hastalarda yaş ortalaması diğer genotip hasta grubundan daha yüksekti (p değerleri sırası ile; p:0,045 ve p:0,040).

**Tablo 8.** Gruplar Arası IL-1 Küme Gen Polimorfizm Genotip ve Allel Dağılımı

IL-1 küme gen polimorfizm	Gut n=70	Kontrol n=106	p
<b>rs16944</b>			
AA genotip n (%)	5 (7.2)	20 (18.9)	<b>0,01</b>
AG Genotip n (%)	<b>43 (61.4)</b>	43 (40.6)	
GG Genotip n (%)	21 (30)	43 (40.6)	
A allel, n (%)	53 (39)	83 (61)	0,889
G allel, n (%)	85(39,7)	129 (60,3)	
<b>rs1143634</b>			
CC Genotip n (%)	46 (65.7)	66 (62.3)	0,894
CT Genotip n (%)	19 (27.1)	32 (30.2)	
TT Genotip n (%)	5 (7.1)	8 (7.5)	
C allel, n (%)	111 (40,4)	164 (59,6)	0,695
T allel, n (%)	29 (37,7)	48 (62,3)	
<b>rs1800587</b>			
CC Genotip n (%)	42 (60)	50 (47.2)	0,054
CT Genotip n (%)	20 (28.6)	49 (46.2)	
TT Genotip n (%)	8 (11.4)	7 (6.6)	
C allel, n (%)	104 (41,1)	149 (58,9)	0,414
T allel, n (%)	36 (36,4)	63 (63,6)	
<b>rs2234650</b>			
CC Genotip n (%)	29 (41.4)	33 (31.1)	0,237
CT Genotip n (%)	17 (24.3)	37 (34.9)	
TT Genotip n (%)	22 (31.4)	36 (34)	
C Allel, n (%)	75 (42,1)	103 (57,9)	0,233
T Allel, n (%)	61 (35,9)	109 (64,1)	
<b>rs315952</b>			
CC Genotip n (%)	48 (68.6)	64 (60.4)	0,203
CT Genotip n (%)	17 (24.3)	38 (35.8)	
TT Genotip n (%)	5 (7.1)	4 (3.8)	
C Allel, n (%)	113 (40,5)	166 (59,5)	0,585
T Allel, n (%)	27 (37)	46 (63)	

Normal dağılıma uymayan laboratuvar değerleri hasta grubunda genotiplere göre değerlendirildiğinde; rs16944 gen mutant (GG) genotipe sahip olan hastalarda ALT değeri mutasyon olmayanlara göre daha düşük saptandı ( p:0,035). rs1143634 gen wild (CC) genotipte beyaz küre sayısı mutant (TT) genotip olanlara göre yüksek; mutant (TT) genotipte kan üre azotu (BUN) diğer genotiplere göre düşük; mutant genotip (TT) olanlarda düşük dansiteli kolestrol (LDL) miktarı daha yüksek saptandı (p değerleri sırası ile p:0,042, p:0,046 ve p:0,045) (Tablo 9).

rs1800587gen wild (CC) genotipine sahip hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) diğer genotiplere göre daha düşüktü (p:0,037).

rs2234650 mutant (TT) genotipe sahip olan hastalarda CRP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (p:0,011). rs2234650 wild (CC) genotipe sahip hastalarda yıllık atak sayısı fazla idi (p:0,035). Açlık kan şekeri, aynı gen heterozigot (CT) genotipe sahip olan hastalarda diğer genotiplere göre daha düşüktü (p:0,008). rs2234650 heterozigot (CT) genotipe sahip olan hastalarda trigliserid düzeyi aynı gen mutant (TT) genotipe sahip olan hastalara göre daha düşüktü (p:0,034). rs2234650 wild genotipe sahip hastalarda yıllık atak sayısı diğer genotiplere oranla daha fazla idi (p:0,035) (Tablo 9). rs2234650 gen mutant (TT) genotipe sahip hasta grubunda gut aile öyküsü varlığı, olmayanlara göre daha fazlaydı ( p:0,018).

rs315952 heterozigot (CT) genotipe sahip hasta grubunda Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve trombosit değerleri daha düşük saptanmıştır (p değerleri sırası ile p:0,049 ve p:0,014) (Tablo 9).

IL-1 gen polimorfizmlerine göre hastaların eşlik eden komorbid hastalıklar açısından karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Hasta ve kontrol gruplarının kendi arasındaki allel yüzdeleri karşılaştırıldığında minör ve majör allel sıklığı açısından bakılan genlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05, Tablo 10).

**Tablo 9.** Polimorfizmlere Göre Ortalama Laboratuvar ve Klinik Değerler

Polimorfizm		AKŞ mg/dl	ALT U/L	BUN mg/dl	Ca mg/dl	ESR mm/h	CRP mg/dl	LDL mg/dl	Trigliserid mg/dl	WBC K/uL	PLT K/uL	VKİ kg/cm <sup>2</sup>	Yıllık Atak Sayısı
rs16944	W	98,75±19,3	39,25±8,65	21±12	9,38±0,32	22,75±12,2	0,52±0,85	121±24,8	233,5±95	8150±1008	259,5±94,8	29,5±1,9	2±0,8
	H	96,84±22,10	28,58±16,21	18,8±14,2	<b>9,65±0,41</b> p=0,033	16,37±10,39	2,62±14,58	112,6±46,6	173,7±100,8	7903±2527	254,4±83,6	28,7±3,8	1,7±0,7
	M	97,75±10,53	<b>21,05±10,92</b> p=0,035	21,8±13,7	9,44±0,39	21,43±10,56	0,66±1,43	111±47	165,6±80,1	7182±1828	228,2±58,4	29,2±3,6	1,7±0,7
rs1143634	W	97,18±18,75	29±16,5	20,15±16,38	9,62±0,41	17,62±9,68	0,40±0,46	105,7±38,5	168,7±94,3	<b>8024±2401</b> p=0,042	254,4±85,2	29,2±3,8	1,8±0,7
	H	99,21±27,51	22,5±11,1	20,02±6,78	9,49±0,41	18,84±12,25	5,72±21,91	117,7±49,2	191±103,1	7080±2051	221,4±56,3	28,2±3,7	1,6±0,6
	M	97,75±10,53	23,5±7,5	<b>16,72±8,57</b> p=0,046	9,38±0,45	23,50±15,19	0,41±0,39	<b>165,7±70,3</b> p=0,045	164,7±52,6	6912±917	279,2±36,0	29,5±2,8	1,5±0,5
rs1800587	W	99,41±22,05	27,56±13,4	19,56±14,88	9,61±0,37	<b>15,88±9,45</b> p=0,037	0,40±0,48	106,1±36,8	170,4±84,3	8069±2397	246,7±78,8	28,9±3,4	1,7±0,7
	H	91,25±9,74	27,55±19,2	20,96±13,93	9,58±0,46	20,25±11,03	5,44±21,36	114,4±51,8	173,9±104,2	7193±2114	274,7±84,5	29,6±4,4	1,9±0,8
	M	106,86±33,3	16,7±11,2	18,98±7,32	9,26±0,39	27±12,39	0,43±0,46	145,2±62	202,4±129,7	6935±1670	244,5±50,9	27,7±3,0	1,4±0,5
rs2234650	W	100,52±15,7	27,55±14,99	21,62±17,05	9,60±0,36	18,21±10,05	0,55±1,23	99,3±35,4	<b>151,8±73,6</b> p=0,034	7845±2041	262,6±101	28,9±2,8	<b>2±0,75</b> p=0,035
	H	<b>89,65±7,80</b> p=0,008	20,82±9,63	20,91±15,36	9,45±0,44	17,65±11,19	0,37±0,54	123,06±50,9	216,8±115,5	7844±3231	233,7±54,6	27,6±4,20	1,6±0,7
	M	100,45±30,8	30,68±17,39	16,88±5,70	9,61±0,45	18,95±11,55	<b>4,83±20,36</b> p=0,011	122,05±49,8	172,4±94,4	7381±1683	235,5±48,8	30,1±4,2	1,5±0,7
rs315952	W	99,32±24,03	27,15±14,32	18,98±13,24	9,58±0,41	18±10,16	2,60±13,95	116,5±50,2	179±97,3	7763±2198	254,8±82,5	29,3±3,7	1,8±0,7
	H	99,82±12,10	25,65±18,66	23,87±16,56	9,42±0,36	18,82±11,16	0,28±0,42	102,24±31,1	162,2±97,3	7574±2667	<b>215,4±61,3</b> p=0,014	<b>27,8±3,7</b> p=0,049	1,4±0,6
	M	100,75±2,63	29±3,36	14±0,81	<b>10,05±0,16</b> p=0,034	19,75±17,25	0,38±0,35	111±34,7	178±48,1	7397±1770	283±17,9	30±2,44	0,95±0,5

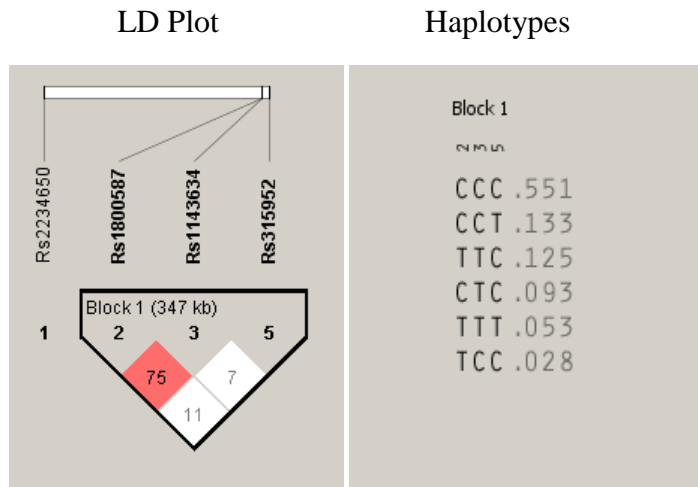
\*W: wild H: heterozigot M: mutant \*\*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 10.** Gut ve Kontrol Grubunun Allel Yüzdeleri

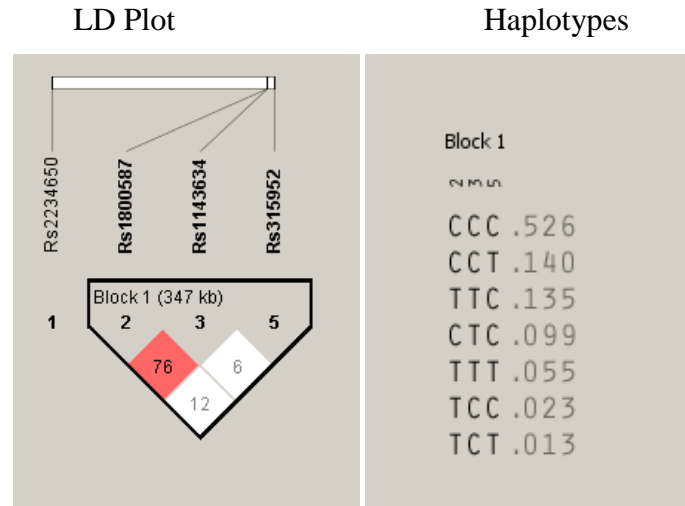
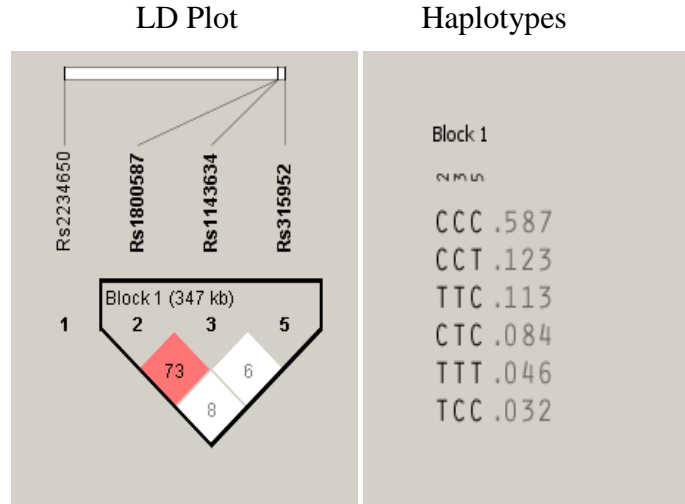
IL-1 küme gen polimorfizm	Gut n=70 (%)	Kontrol n=106 (%)	p
<b>rs16944</b>			
A allel, n (%)	53 (38,4)	83 (39,2)	0,889
G allel, n (%)	85(61,6)	129 (60,8)	
	138*(100)	212(100)	
<b>rs1143634</b>			
C allel, n (%)	111 (79,3)	164 (77,4)	0,669
T allel, n (%)	29 (20,7)	48 (22,6)	
	140(100)	212(100)	
<b>rs1800587</b>			
C allel, n (%)	104 (74,3)	149 (70,3)	0,414
T allel, n (%)	36 (25,7)	63 (29,7)	
	140(100)	212(100)	
<b>rs2234650</b>			
C Allel, n (%)	75 (55,1)	103 (48,6)	0,232
T Allel, n (%)	61 (44,9)	109 (51,4)	
	136**(100)	212(100)	
<b>rs315952</b>			
C Allel, n (%)	113 (80,7)	166 (78,3)	0,585
T Allel, n (%)	27 (19,3)	46 (21,7)	
	140(100)	212(100)	

Teknik sebeplerden dolayı \*rs16944 Gut hasta grubunda 69 hasta çalışıldı. \*\*rs2234650 gut hasta grubunda 68 hasta çalışıldı.

Çalışma grupları ile IL1 küme gen haplotiplerinin ilişkisi Tablo 11’de görülmektedir. Hastalıkla ilişkili olabilecek anlamlıların (rs2234650, rs1143634, rs315952) haplotip analizine baktık (Şekil 12,13,14). Ancak anlamlı farklılık gösteren bir haplotip saptamadık. Her iki grupta da haplotip dağılımı benzerdi.



**Şekil 12.** Tümü (Gut+Kontrol)



**Tablo 11. Çalışma Gruplarında İlişkili IL-1 Küme Gen Haplotipleri**

Haplotip	SIKLIK						
	Gut+Kontrol %	Gut %	Kontrol %	X <sup>2</sup>	P	OR (95%CI)	RR (95%CI)
CCC	55,1	58,7	52,6	1,175	0,396	1,28 (0,73-2,24)	1,12 (0,87-2,24)
CCT	13,3	12,3	14	0,156	0,722	0,86 (0,38-1,96)	0,88 (0,43-1,79)
TTC	12,5	11,3	13,5	0,236	0,636	0,82 (0,35-1,90)	0,84 (0,40-1,75)
CTC	9,3	8,4	9,9	0,193	0,713	0,83 (0,32-2,19)	0,85 (0,35-2,04)
TTT	5,3	4,6	5,5	0,276	0,771	0,83 (0,23-2,95)	0,84 (0,25-2,80)
TCC	2,8	3,2	2,3	0,094	0,697	1,4 (0,25-7,82)	1,39 (0,26-7,40)

2: RS2234650, 3:RS1143634, 5:RS315952

## 5. TARTIŞMA

Gut artriti yaşam standartlarını düşüren, görülme sıklığı giderek artan hem metabolik hem de inflamatuvar bir hastalıktır. Serum ürik asit konsantrasyonu artması ile dokularda MSU kristallerinin birikimi ile karakterizedir.

Erkeklerde daha sık görülür. Kadınlarda ise post menopozal dönemde görülme sıklığı artar. Altmış yaşında her iki cinsiyette prevalans eşitlenir. Bizim de çalışmamızda hastaların %80'i erkek olup yaş ortalaması 57,7 idi. İtalya da yapılan bir çalışmada gut hastalığı için ortalama yaş 61,9±13,7 olarak rapor edilmiştir (83). Öztürk ve arkadaşları da hastalık başlangıç yaşını kadınlarda 60,4 ± 14,8 yıl, erkeklerde ise 50,6 ± 13,5 yıl olarak bulmuşlardır. Türkiye'de yapılan çok merkezli bu çalışmada erkek gut hastalarında kadın gut hastalarına göre semptomların 10 yıl önce başladığı bildirilmiş. Aynı çalışmada kadınlarda diyabet sıklığı ve diüretik kullanımının artmış olduğu saptanmıştır (84). Yaş ve cinsiyet açısından bizim çalışmamız da literatürle uyumlu bulundu. Amerika'da yapılmış toplum temelli yeni bir çalışmada kadın gut hastalarının erkeklerden daha yaşlı olduğu ve erkeklere göre kadın gut hastalarında eşlik eden komorbid hastalıkların daha fazla olduğu bildirilmiştir (85). Bizim çalışmamızda; hasta grubunda cinsiyet açısından eşlik eden komorbid durumlar karşılaştırıldığında fark saptanmadı ( $p>0,05$ )

Hastalarımıza eşlik eden komorbid durumlar azalan sıklıkla %16,5'inde hipertansiyon, %13,6'sında hipertrigliseridemi, %13'ünde obezite, %8,5'inde koroner arter hastalığı, %7,4'ünde DM ve %6,3'ünde renal taşı.

Obezite gut artriti gelişiminde suçlanan önemli bir risk faktörüdür (86). Bizim çalışmamızda da hasta grubu ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 28,94±3,67 kg/m olarak hesaplandı. Hasta grubunda cinsiyete göre obezite durumu değerlendirildiğinde kadınların %50'sinde (n=7) obezite mevcut iken, erkeklerin %28,6'sında (n=16) obezite saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,202$ ). Kilo artışının ve kilo kaybının gut üzerindeki etkileri 12 yıl süren ve 47150 erkek hasta üstünde yapılan bir çalışmada Choi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. VKİ 21-22 arası olan hastalarla, VKİ 35 ve daha fazla olan hastalar arasında gut oluşma riskinin 3 kat arttığı gösterilmiş (87).

Hiperüriseminin mortalite üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada yüksek serum ürik asit değerlerine sahip 60 yaş altı, 49413 Japon erkek hasta 3-10 yıl arasında incelenmiş. Yüksek serum ürik asit değerlerine sahip erkeklerde inme, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve KAH dışındaki kalp hastalıklarında artış olduğu gösterilmiş (88). Ancak biz çalışmamızda hastaların ilk gut atağı öncesi asemptomatik hiperrisemilerinin mevcut olup olmadığı hakkında net bilgiye sahip değiliz.

Amerika'da yapılan bir çalışmada, 35-57 yaş arası gut tanısı olan 644 hasta tip 2 diyabet gelişim riski ve yüksek kardiyovasküler risk profili incelenmiş. Araştırma sonucunda yüksek kardiyovasküler risk profiline sahip gut hastalarında Tip 2 DM oluşum riskinin arttığı ve bu ilişkinin VKİ, yaş, sigara içimi, aile hikayesi, alkol kullanımı ve diyetten bağımsız olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tip 2 diyabet oluşum riskindeki artışın serum ürik asit seviyesindeki artış ile aynı düzeyde olduğu anlaşılmıştır (89). Bizim alışmamızda bu değerlendirilmedi. Bu hasta sayımızın az olmasından ve kontrol grubumuzun tamamının sağlıklı kişilerden oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

Diüretikler, böbrekten OAT-4 (organik anyon transporter-4) aracılığı ile ürik asit geri emilimini arttırarak hiperrise miye yol açtığı bilinmektedir (90). Bu nedenle biz çalışmamıza IL-1 küme gen polimorfizminin klinik ve laboratuvar bulguları üzerine etkisini net değerlendirebilmek için diüretik kullanan hastaları dahil etmedik. Gut hastalarında genelde eşlik eden komorbid durumlara bağlı olarak diüretik kullanımı yaygındır. Ancak eşlik eden iskemik kalp hastalığı dışında hastalarımıza diretiksiz antihipertansif tedavi verilmesinde fayda vardır. Değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması her hastalıkta olduğu gibi gut hastalığında da önemlidir.

Gut artritinde ilk atakların genellikle MTF eklem sonrasında azalan sıklıkla ayak bileği, topuk, diz, bilek ve parmakları tuttuğu gösterilmiş. Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında da ilk atak yerinin 1. MTF (%78,7) eklem olduğu bildirilmiş, daha sonra sırayla ayak bileği (%9,6) ve diz (%4,3) tutulumunun olduğu görülmüştür (84). Zampogna G. ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları çalışmada da hastaların %59,7'sinde ilk gut atağının 1. MTF eklemde olduğu gösterilmiştir (83). Bizim alışmamızda da literatürle benzer şekilde ilk atak yeri %80 (n=56) MTF



eklemi idi. Gut hastalarının % 18,6'sında (n=13) 3 veya daha fazla yıllık atak olduğu saptandı.

Tofüs varlığı gut tanısı açısından önemlidir. EULAR çalışma grubu tofüs aspiratlarında MSU kristallerinin varlığının gösterilmesi ile kesin gut tanısı koyulabileceğinin mümkün olduğunu belirtmişlerdir (91). Öztürk ve arkadaşları da çalışmalarında, erkeklerde %14,8 ve kadınlarda ise %7,3 oranında tofüs bulunduğunu bildirmişlerdir (84). Tofüs genellikle erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmekte olup bizim çalışmamızda kadın erkek arası anlamlı fark saptanmadı. Tüm hastaların %10'unda tofüs saptandı. Ayrıca çalışmamızda yılda 3 veya daha fazla atak geçiren hastalarda tofüs oluşumunun daha sık olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

Gut multigenetik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda hastaların %10 ile %80'inde pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (18,92). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada ise %12,5 inde aile öyküsü pozitif saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda ise bu oran literatürden daha düşük saptanmış olup %6,3 hastada aile öyküsü pozitif görüldü. Bu fark, hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Gut atağı şiddetli ani başlangıçlı bir ağrı şeklinde başlayıp, bundan birkaç saat sonra inflamasyon şiddetini arttırarak tutulan eklemde çoğu zaman pasif hareketleri engelleyecek şekilde ilerleyebilir. MSU kristallerinin depozitleri ile sinovyumda şiddetli bir inflamasyon başlar. Sinovial hücre hiperplazisi, inflamasyonu asıl yöneten nötrofillerin infiltrasyonu, IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlayan monosit/makrofaj aktivasyonu ve lenfosit infiltrasyonu inflamasyonun asıl histolojik özellikleridir (29-32).

Proinflamatuvar sitokinler MSU kristallerine karşı oluşan inflamasyonda çok önemli role sahiptirler. Nötrofillerin inflamasyonda endotel adhezyonu ve transmigrasyonu IL-1 $\beta$ , IL-8, Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi mediatörler tarafından düzenlenir. Fare deneylerinde hava kesecikleri veya peritonel kavite içine MSU enjeksiyonu sonrası, nötrofil akışı ile birlikte kemoatraktan ve sitokinlerde bölgesel bir yığılma olduğu gözlenmiş. MSU kristallerinin gut inflamasyonu sırasında eklemde de benzer morfolojik özellikler gösterdiği tahmin

edilmektedir (93). IL-1'in gut ile ilişkili ağrı ve inflamasyonda rol aldığı görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler IL-1RI eksik olan farelerde infeksiyon ve doku hasarına cevapta IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  önemli olduğu ancak normal inflamasyon gelişimi ve homeostazın sağlanamadığı gösterilmiş (37,82). Benzer şekilde farelere IL-1 nötralize eden antikor verilmesi sonrası MSU'ın tetiklediği inflamasyonun gerilediği ve bu gerilemede IL-1 üretimi ve IL-1R1 aktivasyonunun rolü gösterilmiş (34).

Ateş, anemi ve artmış akut faz proteinleri ile karakterize hastalıkların pek çoğu artmış IL-1 $\beta$  üretimi ve biyoaktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (94). Dahası bu gruptaki hastalıklar kriyopirinopatide gösterildiği gibi birkaç Nod Like Reseptörler (NLR), sinyal yollarında anomali taşımaktadır. NLR'ler NOS ve NLRP olmak üzere başlıca 2 gruba ayrılır. NLRP ailesinin 14 üyesi tanımlanmıştır. İnflazom, NLRP protein ailesinden oluşan sitoplazmik bir protein kompleksidir. Yapısında NLR dışında '*apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain*' (ASC, apoptozis nokta benzeri protein) ve Kaspaz-1, 4, 5 bulunur. Adaptör protein ASC; PYD ve CARD olmak üzere iki kısımdan oluşur. (Bkz. Şekil 3)

İnflamazom kompleksleri yapılarında bulunan NLR'ye göre adlandırılır. Bu bağlamda insanlarda 3 farklı kompleks tanımlanmıştır: NLRP1, NLRP3 ve IPAF. NLRP1 ile Kaspaz-1 ve Kaspaz-5 aktive olurken, NLRP3 ve IPAF ile Kaspaz-1 aktive olmaktadır. Bunların hücresel dağılımları farklıdır. Granülositler, T hücreleri, B hücreleri ve dentritik hücrelerde NLRP1 ve NLRP3; akciğer, mide ve bağırsak epitelinde NLRP1; orofarinks, özofagus ve ektoserviks epitelinde NLRP3 ifade edildiği gösterilmiştir (34).

Bugüne kadar üzerinde en çok araştırılma yapılmış inflamazom kompleksi NLRP3'tür. Çok sayıda tehlikeli protein ve patojenle ilişkili moleküler proteinin (bakteriyel hücre duvarı komponentleri, bakteriyel RNA, Stafilokokus aureus vb.) NLRP3 inflamazomu yolu ile sinyal oluşturduğu bilinmektedir. NLRP3, ATP gibi P2X7 reseptörü ile potasyum akışını uyaran sinyallerle veya Nigerisin gibi toksinlerle aktive olabilir. Çalışmalar TLR ve NLRP3 inflamazom kompleksinin

beraber çalışarak; aktive olması ile IL-1 $\beta$  ve IL-18 üretimi sağladıkları gösterilmiş (95,96,97).

IL-1 ailesi 11 üyeden oluşur (Bkz. Tablo 2). Hayvan modellerinde, insanlarda ve bazı hastalıklarda çeşitli in-vitro çalışmalarda IL-1 ailesi üyelerinden özellikle IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra ve IL-18 araştırılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada gut ve kontrol hasta grubunda IL-1 ailesinden IL-1 $\alpha$  (rs1800587), IL-1 $\beta$  (rs16944 ve rs1143634), IL-1R1 (rs2234650), IL-1Ra (rs315952) polimorfizmleri çalışıldı.

IL-1'in otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Romatoid artrit ile ilgili olan çalışmalarda eroziv artrit ve radyolojik ilerleme rs1800587 ve rs16944 ilişkili bulunmuştur (98,99). Spondiloartritle IL-1 gen ailesi polimorfizm ilişkisinin incelendiği bir çalışmada rs16944 ve rs315952 ile ilgili ilişki saptanmamıştır (100). Karasneh ve arkadaşlarının 132 Behçet hastasında yaptıkları kontrollü çalışmada rs1800587 ve rs16944'ünde içinde bulunduğu polimorfizmler incelenmiş ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre IL-1 $\alpha$  rs1800587'nin CC genotipi daha yüksek saptanmış (101). 2011 yılında Türkiye'de yapılan kontrollü bir çalışmada Behçet hastalarında rs16944 kontrol hastalarına göre anlamlı yüksek bulunmuş. Aynı çalışmada bakılan Behçet hastalarında rs1143634 ile eritema nodosum arasında ilişki olduğu gösterilmiş (102). İran'da yapılan 207 Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) ve 213 sağlıklı kontrolden oluşan bir çalışmada Tahmasebi ve arkadaşları, IL-1 $\alpha$  için rs1800587, IL-1 $\beta$  için rs16944 ve rs1143634, IL-1R1 için rs2234650 ve IL-1RN için rs315952 polimorfizmlerine bakmışlar. Hasta ve kontrol genotip karşılaştırılmasında rs315952 CT genotip SLE hastalarında kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup aynı çalışmada IL-1RN rs315952 T allel sıklığında artış saptanan hastalarda hematolojik belirtilerin ilişkili olduğu gösterilmiş. Ve çalışmada rs315952 CT genotipinin koruyucu bir faktör olduğuna kanaat getirilmiş (62). 2009 yılında yaşları 45-63 arası toplam 436 kadın, öğretmen ve dişhekimisi olarak mesleklerine göre gruplandırılmış. Hastalarda bilateral distal interfalangial osteoartrit ile IL-1 gen ailesi polimorfizmlerinden 10 adet SNP çalışılmış. rs1143634 bilateral distal interfalangial osteoartrit ile ilişkili bulunmuş. Allel sıklıkları değerlendirildiğinde rs1143634 minör allel taşıyıcılığının bilateral distal interfalangial osteoartrit riskini arttırdığı belirlenmiş (103).

Gut açısından literatürde yapılmış sayılı çalışma mevcuttur. 2005 yılında Sui-Foon Lo ve arkadaşlarının Tayvanlı 196 gut hastası ve 103 kontrol hastası ile yaptığı çalışmada IL-1RN (Mspa-1 11100 C/T) gen polimorfizmi bakılmış. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında genetik ve allel sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada gut hasta grubu içinde klinik ve laboratuvar profilleri ile IL-1RN gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır (104). Yine aynı hasta ve kontrol grubunda yapılan başka bir çalışmada IL-1 $\beta$  genine ait ekson 5 ve promoter bölge polimorfizmleri çalışılmış. Her iki grup arasında allel frekansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tayvan'da yapılan bu çalışmada gruplar arası klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında ise gut hastalarında hipertrigliseridemi oranları daha yüksek bulunmuştur (105).

Gut hastalığında otoinflamatuvar bir hastalıktır ve IL-1 gen polimorfizmlerinin bu hastalık üzerine etkisi olabilir. Bu hipotez üzerinden yaptığımız bu çalışmada IL-1 $\beta$  - 511, rs16944 heterozigot genotip sıklığında artış dışında bir farklılık saptamadık. Ancak IL-1 gen genotip tipinin hastalık ilişkili klinik bulgular ve laboratuvar bulgularını etkilediğini gördük.

IL-1 $\beta$  inflamasyonda görülen prototip bir sitokindir. Hızlı sekrete edilir ve proinflamatuvar etki gösterir. Hücre ve dokular üzerinde birden fazla etkiye sahiptir. Otoinflamatuvar hastalıklarda proteinlerdeki spesifik mutasyonlar IL-1 $\beta$  ile düzenlenir. Bu hastalıklar IL-1 $\beta$  blokajına oldukça duyarlıdır. Hedefi IL-1 $\beta$  üretim ve sekresyonunda azalma sağlamak olan Kaspaz-1 inhibitörleri ile hastalığın şiddetinin azalması otoinflamatuvar hastalıkların sınıflanmasında önemli bir unsurdur. IL-1 $\beta$  aynı zamanda anjiojenik bir faktördür. Tümör metastazı ve vaskülarizasyonundan sorumludur. IL-1 $\beta$  eksik farelerde vasküler endotelial büyüme faktörü vaskülarizasyonu sağlanamadığı ve malign melanom hücrelerinde yayılma olmadığı gösterilmiştir (106). IL-1 $\beta$  ayrıca kemik iliği kök hücrelerinde progenitor hücrelerin miyeloid hücrelere farklılaşmasına neden olur. Düşük doz IL-1 $\beta$  enjeksiyonu sonrası ateş, ACTH seviyesinde yükselme, nötrofili, kanda nitrik oksid artışı, akut faz reaktanlarında artış ve çeşitli sitokin ve kemokin salgılanmasına neden olur (106,107).

IL-1 $\alpha$  ölen hücrelerden salınması dışında vücut sıvılarında nadir görülür (108). Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, IL-1 $\alpha$  eksik farelerin doğumları ve gelişimleri normaldir. Subkutan *Turpentin* enjeksiyonu sonrası lokal inflamatuvar cevap gelişir. Wild genotip (CC) fareler ve IL-1 $\alpha$  eksik farelerde ateş ve akut faz reaktan yanıtlarında fark görülmezken IL-1 $\beta$  eksik farelerde bu yanıt gelişmez (109) . Ek olarak *Turpentin* enjeksiyonu sonrası IL-1 $\beta$  eksik farelerde indüksiyonun baskılandığı gözlenmiş ancak aynı etki IL-1 $\alpha$  eksik olan farelerde gözlenmemiştir (109).

Bizim çalışmamızda IL-1 $\beta$ 'nin iki adet polimorfizmine bakıldı (rs16944, rs1143634). rs16944 (-511 A/G) mutant genotipe sahip olan hastalarda olmayanlara göre ALT daha düşük saptandı. rs16944 heterozigot olanlarda ise serum kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) heterozigot olmayanlara göre daha yüksek saptandı. Ancak değerler normal sınırlarda idi. rs1143634 mutant genotipe sahip olan hastalarda LDL yüksek saptanırken, BUN değeri düşük saptandı. Rs1143634 wild genotipe sahip hastalarda WBC değerleri daha yüksekti.

Obez bayan hastalarda Joe Young ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada IL-1 $\alpha$ 'nın obeziteye katkısı araştırılmış. rs1800587 ve rs17561'in analizleri yapılmış. IL-1 $\alpha$  sağlıklı obez kadınlarda VKI artışı ile ilişkili bulunmuş. Her iki grubun genotip sıklık ve haplotip incelemesinde VKI 27-29 kg /m<sup>2</sup> olanlarda VKI, 25 kg/m<sup>2</sup> olanlara göre daha düşük saptanmış (110). IL-1 $\alpha$  (-889 C/T) rs1800587 genotipi için bizim çalışmamızda gut ve kontrol grubu arasında genotip sıklığı, allel sıklığı, eşlik eden komorbid hastalıklar, klinik ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

IL-1 reseptör ailesinin bilinen 10 üyesi vardır. Bunlar; IL-1R1, IL-1R2, IL-1R3, IL-1R4, IL-1R5, IL-1R6, IL-1R7, IL-1R8, IL-1R9 ve TIR8'dir. IL-1R1, IL-1R2 ve IL-1R3; IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  tarafından kullanılır. IL-1R4 ise aslında ST2 olarak bilinir. Bu reseptöre IL-33 bağlanır. IL-1R5'e IL-18 bağlandığı için reseptör IL-18 $\alpha$  olarak yeniden adlandırılmıştır. IL-1R6 (IL-1Rrp-2), IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8 için agonist etki gösterirken; IL-1F9 için hem agonist hem antagonist etki gösterebilir. IL-1R7, IL-18 $\beta$  olarak bilinir. IL-18 'in sinyal iletimini sağlar. IL-1R8 ve IL-1R9 fonksiyonları henüz bilinmemekle birlikte *three Ig IL-1 related receptor* (TIGIRR)

olarak adlandırılır. TIR8 ise *single Ig IL-1 Related receptor* (SIGIRR) olarak bilinir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  aktivitesi için negatif düzenleyicidir. Aynı zamanda TLR reseptör antagonistedir (38).(Bkz. Şekil 9)

Bizim çalışmamızda IL-1 reseptör polimorfizmlerinden rs2234650 (Pst-11970, C/T) incelendi. Gut hasta ve kontrol grubu arasında genotip sıklığı, allel sıklığı, eşlik eden komorbid hastalıklar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak CRP yüksekliği, AKŞ yüksekliği ve aile öyküsü varlığı rs2234650 mutant genotip taşıyan hastalarla ilişkili bulundu. rs2234650 wild genotipe sahip olan hastalarda trigliserid düzeyi daha düşük ve yıllık atak sayısı daha fazla idi.

IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) 3 isoformdan oluşur; glikolize solubl IL-1Ra (sIL-1Ra) ve diğer iki intrasellüler non glikolize form (icIL-1Ra I, icIL-1Ra II). sIL-1Ra; monosit, makrofaj, nötrofil, fibroblast, hepatosit, keratinosit gibi birçok hücrede sentezlenebilirken icIL-1Ra I özellikle keratinositler, monosit, makrofajlar ve intestinal epitel hücrelerinde sentezlenir. icIL-1Ra II ise fibroblast, keratinosit, epitelyum hücreleri, nötrofiller, miyelomonositlerde sentezlenir. LPS, IL-4, Ig G ve GM-CSF IL-1Ra'nın potent indükleyicileridir (77).

Farelerde IL-1R1, IL-1R6, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  eksikliği veya IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin beraber eksikliğinde fenotip değişikliği görülmemiş. Ancak lokal ve sistemik inflamasyonlarda aktivite eksikliğinden dolayı hastalığın şiddeti azalmış. Ve enfeksiyonlara duyarlılığın artışı görülmüş. Oysaki IL-1Ra eksik farelerde Romatoid artrit benzeri inflamatuvar poliartropatilerin gelişimi, histolojik olarak sinovyumda ve periatriküler alanda inflamasyon gösterilmiş. Romatoid artrit hastalarına benzer bir şekilde eklemlerde erezyon gelişmiş. Dahası antikor düzeylerinde yükselme sonrası immunglobulinler, tip 2 kollajen ve çift zincir DNA farelerde tespit edilmiş ve otoimmunité gelişimi gösterilmiş. Buradan yola çıkarak IL-1Ra eksikliğinde inflamasyonun geliştiği ancak kontrolsüz olduğu söylenebilir (111). Yang'ın yaptığı bir araştırmada rs315952 gen polimorfizminin obez hastalarda hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiş (112).

Bizim çalışmamızda bakılan rs315952 polimorfizmi için gut hasta ve kontrol grubu arasında genotip sıklığı, allel sıklığı ve eşlik eden komorbid hastalıklar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Klinik ve laboratuvar olarak rs315952 gen

mutant genotipe sahip olan hastalarda serum kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) düzeyi mutasyon olmayanlara göre yüksek saptandı. Aynı zamanda rs315952 heterozigot genotipine sahip olanlarda VKI ve trombosit sayıları düşük saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bu bulguların klinik anlamlılığı ve önemini bilmiyoruz. Daha yüksek popülasyonlu çalışmaların klinik-genotip ilişkisinin aydınlatılması açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz. IL-1 gen polimorfizm dağılımında anlamlı bir farklılık olmasa bile bazı genotiplerin varlığı gut kliniğini etkileyebileceği bizim çalışmamızda görünmektedir. Gut klinik heterojenitenin en fazla olduğu hastalıklardan birisidir. Atak sıklığı ve şiddeti, eşlik eden komorbid hastalıklar, tedaviye yanıt hastalar arası oldukça farklılık göstermektedir. IL-1 gen genotipine göre hastalar arasında saptadığımız farklılıklar bu konunun aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Gelecekte yapılacak geniş hasta popülasyonlu çalışmalarda da benzer bulgular saptanması durumunda kötü prognoza sahip gut hastaları tanı anında tahmin edilebilecektir.

## 6. SONUÇLAR

1) Gut hastalarında eşlik eden komorbid durumlar cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

2) Gut hasta grubunda tofus görülme sıklığı cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); yılda 3 veya daha fazla atak geçiren gut hastalarında tofus oluşumunun daha sık olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

3) Gut hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre rs16944 heterozigot genotip sıklığında artış saptandı ( $p<0,001$ ).

4) IL-1 gen genotip tipi gut hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularını etkilemektedir.

5) Gut hastalarında rs16944 mutant genotipe sahip olan hastalarda ALT mutasyon olmayanlara göre daha düşük saptandı ( $p<0,035$ ).

6) rs16944 gen heterozigot genotip ve rs315952 gen mutant genotipe sahip olan hastalarda serum kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) düzeyi diğer genotiplere sahip hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırası ile;  $p:0,033$  ve  $p:0,034$ ). Ancak her iki hasta grubunda da serum kalsiyum düzeyleri normal sınırlar içindeydi.

7) rs1143634 mutant genotipe sahip olan hastalarda LDL yüksek, BUN düşük saptandı (p değerleri sırası ile;  $p:0,045$ ,  $p: 0,046$ ).

8) rs1143634 wild genotipe sahip hastalarda WBC daha yüksek saptandı ( $p=0,042$ ).

9) Yıllık gut atak sayısının fazla olması rs2234650 wild tip ile ilişkili bulundu ( $p=0,035$ ).

10) CRP yüksekliği, AKŞ yüksekliği ve aile öyküsü varlığı rs2234650 mutant genotipe sahip gut hastaları ile ilişkili bulundu (p değerleri sırası ile;  $p: 0,011$ ,  $p:0,008$  ve  $p: 0,018$ )

11) rs315952 heterozigot genotipe sahip gut hastalarında VKİ ve trombosit sayıları düşük saptandı (p değerleri sırası ile;  $p:0,049$  ve  $p:0,014$ )



## KAYNAKLAR

1. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced Quality of life? *Rheumatology* 2007; 46:1441-44
2. Singh JA, Starnd V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher helathcare utilisation in US veterans; *Ann Rheum Dis*, 2008; 67:1310-61
3. Robert L. Wortmann, William N. Kristal kaynaklı inflamasyon, Kısım XIII, Gut ve Hiperürisemi, *Kelley Romatoloji*, 7. Baskı; 2007; 1402-29.
4. Richette P, Bardin T. Gout *Lancet* 2010; 375:318-28
5. Nuki G, Sımkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis/Res/Ther* 2006, 8 (suppl 1):S1
6. Poor G, Mituszava M. History classification and epidemiology of crystal-related arthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al (eds) *Rheumatology*. Philedelphia: Mosby, 2008; 1807-12
7. Motzinger P.: The danger model: A renewed sense of self, *Science* 2002; 269(5566): 301-305.
8. Hu DE, Moore AM, Thomsen LL, Brindle KM. Uric acid promotes tumor immune rejection, *Cancer Res*. 2004; 64(15) :5059-62.
9. Goldman L, Ausiello D. Kristal Depo Hastalıkları, Gut ve Hiperürisemi; iç: Ünal S, Kalyoncu U, editör. *Cecil Medicine*, 23. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri 2011; 2069-75.
10. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevelence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United states, *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 778-99
11. Cho HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevelance of the methabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 109-115
12. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the insidence rising, *J Rheumatol*. 2002; 29: 2403-06
13. UN KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin Hu, Kinmen. *J- rheumatol*, 2000; 27: 1045 -50
14. Hagos Y, Stein D, Ugele B, Burckhardt G, Bahn A: Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:430-439

15. Wortmann RL, Kelley WN. Gout and Hyperuricemia. In Ruddy S, Haris ED Jr, Sledge CB (edt). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001: 1339-76
16. Taymoczko JL, Berg JM, Stryer L. Biochemistry by Lubert Stryer. 5th ed. (eds). 2002;1041-42
17. Terkeltaub R. Crystal deposition diseases. In: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Medicine. Philadelphia: Saunders El-sevier 2008;2069-78.
18. McLean L, Becker MA. Etiology and pathogenesis of gout. In: *Rheumatology*. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME Weisman MH (Eds). Mosby Elsevier, Philadelphia, PA. 1841 – 1857 (2011) .
19. Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Rappoport JZ, Najfeld V, Abramson RG. Functional reconstitution, membrane targeting, genomic structure, and chromosomal localization of a human urate transporter. *J Clin Invest* 2001; 107:1103-15.
20. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447-452
21. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, Hosoya T. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:164-173
22. Le MPT, Shafiu M, Mu W, Jonson RJ. SLC2A9- A fructose transporter identified as a novel uric acid transporter. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2746- 49
23. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, et al. Common defects of *ABCG2*, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med*. 2009;1: 5ra11
24. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1232-34
25. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9:13.
26. Dalbeth N, Haskard DO. Mechanisms of inflammation in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1090.
27. Phelps P, McCarty DJ Jr. Crystal-induced inflammation in canine joints. II. Importance of polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1966; 124:115.

28. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20:895.
29. Malawista SE, Duff GW, Atkins E, Cheung HS, McCarty DJ. Crystal-induced endogenous pyrogen production. A further look at gouty inflammation. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1039.
30. Falasca GF, Ramachandrala A, Kelley KA, O'Connor CR, Reginato AJ. Superoxide anion production and phagocytosis of crystals by cultured endothelial cells. *Arthritis Rheum* 1993; 36:105.
31. Schumacher HR, Phelps P, Agudelo CA. Urate crystal induced inflammation in dog joints: sequence of synovial changes. *J Rheumatol* 1974; 1:102.
32. Gordon TP, Kowanko IC, James M, Roberts-Thomson PJ. Monosodium urate crystal-induced prostaglandin synthesis in the rat subcutaneous air pouch. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3:291.
33. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2936.
34. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2262-71.
35. Scott P, Ma H, Viriyakosol S, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals. *J Immunol* 2006; 177:6370.
36. Schumacher HR Jr, Sundry JS, Terkeltaub R, Knapp HR, Mellis SJ, Stahl N, et al. Riloncept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64:876.
37. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R28.
38. Dinarello C.A. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annu. Rev. Immunol.* 2009. 27:519–50.
39. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440:237.
40. Tramontini N, Huber C, Liu-Bryan R, Terkeltaub RA, Kilgore KS. Central role of complement membrane attack complex in monosodium urate crystal-induced neutrophilic rabbit knee synovitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2633.

41. Ryckman C, McColl SR, Vandal K, de Médicis R, Lussier A, Poubelle PE et al. Role of S100A8 and S100A9 in neutrophil recruitment in response to monosodium urate monohydrate crystals in the air-pouch model of acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2310.
42. Terkeltaub R, Baird S, Sears P, Santiago R, Boisvert W. The murine homolog of the interleukin-8 receptor CXCR-2 is essential for the occurrence of neutrophilic inflammation in the air pouch model of acute urate crystal-induced gouty synovitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:900.
43. Scanu A, Oliviero F, Ramonda R, Frallonardo P, Dayer JM, Punzi L. Cytokine levels in human synovial fluid during the different stages of acute gout: role of transforming growth factor  $\beta$ 1 in the resolution phase. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:621.
44. Chen YH, Hsieh SC, Chen WY, Li KJ, Wu CH, Wu PC et al. Spontaneous resolution of acute gouty arthritis is associated with rapid induction of the anti-inflammatory factors TGF $\beta$ 1, IL-10 and soluble TNF receptors and the intracellular cytokine negative regulators CIS and SOCS3. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1655.
45. Marcolongo R, Calabria AA, Lalumera M, Gerli R, Alessandrini C, Cavallo G. The "switch-off" mechanism of spontaneous resolution of acute gout attack. *J Rheumatol* 1988; 15:101.
46. Rosen MS, Baker DG, Schumacher HR Jr, Cherian PV. Products of polymorphonuclear cell injury inhibit IgG enhancement of monosodium urate-induced superoxide production. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1473.
47. Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1274.
48. Mandell BF. Clinical manifestations of hyperuricemia and gout. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(suppl 5):S5-8.
49. Anton FM, Garcia Puig J, Ramos T, González P, Ordás J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17- $\beta$ (E2) on the renal handling of urate metabolism 1986;35:345
50. Ljubojevic M, Herak-Krom Berger CM, Hagos Y, Bahn A, Endou H, Burckhardt G, et al. Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition. *Am J Physiol renal physi* 2004;287:F124
51. Champion E.W.Glynn RJ, DeLobey LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging study. *Am J Med* 1987; 82:421

52. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118:816-826.
53. Klein BE, Cornoni JC, Cornoni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973;132:401-410.
54. Liu KC, Tsao HM, Chen CH, Chou P. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular disease among men with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2004;31:1152-58.
55. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979;67:74.
56. Kjellstrond CM, Cambell DC 2nd, Von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974;133-349.
57. Yamanaka H. Japanese Society of Gout and nucleic acid metabolism. Japanese guideline for the managment of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic acids* 2011;30:1018
58. Dalbeth N, Kalluru R, Aati O, Horne A, Doyle AJ, McQueen FM. Tendon involment in the feet of patients with gout: a-Dual-energy CT study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1545-8
59. Chen LX, Schumachher HR. Current trends in crystal identification. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18-17
60. Dale M, Nicklin MJ. Interleukin-1 receptor cluster: gene organization of IL1R2, IL1R1, IL1RL2 (IL-1Rrp2), IL1RL1 (T1/ST2), and IL18R1 (IL-1Rrp) on human chromosome 2q. *Genomics* 1999;57:177-179
61. Smith DE, Renshaw BR, Ketchem RR, Kubin M, Garka KE, Sims JE. Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J Biol Chem* 2000;275:1169–75.
62. Tahmasebi Z, Akbarian B, Mirkazemi S. Interleukin-1 gene cluster and IL-1 receptor polymorphisms in Iranian patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013;33:2591-96
63. Mulero JJ, Pace AM, Nelken ST, Loeb DB, Correa TR, Drmanac R, et al. IL1HY1: a novel interleukin-1 receptor antagonist gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263:702–6.
64. Stevenson FT, Bursten SL, Fanton C, Locksley RM, Lovett DH. The 31-kDa precursor of interleukin-1 $\alpha$  is myristoylated on specific lysines within the 16-kDa N-terminal propiece. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(15):7245-9.

65. Kobayashi Y, Yamamoto K, Saido T, Kawasaki H, Oppenheim JJ, Matsushima K. Identification of calcium-activated neutral protease as a processing enzyme of human interleukin 1 alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(14): 5548-52.
66. Wewers MD, Winnard AV, Dare HA. Endotoxin stimulated monocytes release multiple forms of IL-1 $\beta$ , including a pro-IL-1 $\beta$  form whose detection is affected by export. *J Immunol* 1999;162:4858–63.
67. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095–2147.
68. Riteau N, Baron L, Villeret B, Guillou N, Savigny F, Ryffel B, et al. ATP release and purinergic signaling; a common pathway for particle-mediated inflammasome activation. *Cell Death Dis.* 2012;3:e403.
69. Rajamaki K, Lappalainen J, Oörni K, Välimäki E, Matikainen S, Kovanen PT, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One.* 2010:e11765.
70. Erickson B, Sperber K, Frishman WH. Toll-like receptors: new therapeutic targets for the treatment of atherosclerosis, acute coronary syndromes and myocardial failure. *Cardiol Rev.* 2008;16:273-79
71. Guma M, Ronacher L, Liu-Bryan R, Takai S, Karin M, Corr M. Caspase 1-independent activation of interleukin-1beta in neutrophil-predominant inflammation. *Arthritis Rheum.* 2009 Dec;60(12):3642-50.
72. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229–65.
73. Karasawa T, Kawashima A, Usui F, Kimura H, Shirasuna K, Inoue Y, et al. Oligomerized CARD16 promotes caspase-1 assembly and IL-1 $\beta$  processing. *FEBS Open Bio.* 2015;5:348-56
74. Joosten LA, Netea MG, Fantuzzi G, Koenders MI, Helsen MM, Sparrer H, et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1 $\beta$ . *Arthritis Rheum.* 2009;60:3651–62.
75. Fantuzzi G, Dinarello CA. The inflammatory response in interleukin-1beta-deficient mice: comparison with other cytokine-related knock-out mice. *J Leukoc Biol.*1996;59:489–93.
76. Kozak W, Kluger MJ, Soszynski D, Conn CA, Rudolph K, Leon LR. et al. IL-6 and IL-1 beta in fever. Studies using cytokine-deficient (knockout) mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;856:33–47.
77. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin- 1 receptor antagonist: role in biology. *Ann Rev Immunol.* 1998;16:27-55.

78. Malyak, M., Guthridge, J. M., Hance, K. R., Dower, S. K., Freed, J. H., Arend, W. P. Characterization of a low molecular weight isoform of IL-1 receptor antagonist. *J Immunol.* 1998;161:1997–2003
79. Lang D, Knop J, Wesche H, Raffetseder U, Kurrle R, Boraschi D, et al. The type II IL-1 receptor interacts with the IL-1 receptor accessory protein: A novel mechanism of regulation of IL-1 responsiveness. *J Immunol* 1998;161:6871–77.
80. Muzio M, Jian N, Ping F, Dixit VM. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling. *Science* 1997;278:1612–15.
81. Singh R, Wang B, Shirvaikar A, Khan S, Kamat S, Schelling JR. et al. The IL-1 receptor and Rho directly associate to drive cell activation in inflammation. *J Clin Invest* 1999;103:1561–70.
82. Labow M, Schuster D, Zetterstrom M, Nunes P, Terry R, Cullinan EB, et al. Absence of IL-1 signalling and reduced inflammatory response in IL-1 type I receptor-deficient mice. *J Immunol.* 1997;159:2452–61
83. Zampogna G, Andracco R, Parodi M, Cimmino M.A. Clinical features of gout in a cohort of Italian patients, *Reumatismo*, 2009; 61:41-47.
84. Öztürk MA, Kaya A, Şenel S, Dönmez S, Balkarlı A, Çobankara V ve ark: Demographic and clinical features of gout patients in Turkey: a multicenter study. *Rheumatol Int.* 2013 Apr;33(4):847-52
85. Harrold LR, Yood RA, Mikuls TR, Andrade SE, Davis J, Fuller J, et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1368-72
86. Roubenoff R, Klag MJ, Meald LA, Liang KY, Seidler AJ, Hochberg MC. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991; 266: 3004- 7.
87. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Inter Med* 2005;165:742-8.
88. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol.* 2000; 10:403-9.
89. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology* 2008;47(10):1567-70
90. Yang CH, Glover KP, Han X. Characterization of cellular uptake of perfluorooctanoate via organic anion-transporting polypeptide 1A2, organic anion transporter 4, and urate transporter 1 for their potential roles in mediating human renal reabsorption of perfluorocarboxylates. *Toxicol Sci.* 2010 Oct;117(2):294-302.

91. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part 1: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1301-11.
92. Choi HK, Zhu Y, Mount DB. Genetics of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:144-51
93. Torres R, Macdonald L, Croll SD, Reinhardt J, Dore A, Stevens S, et al. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by IL-1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1602–08.
94. Coskun M, Bacanli A, Sallakci N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Exp Dermatol* 2005;14(2):124-9.
95. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, Agostini L, Kuijk L, Martinon F, et al. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response. *J Histochem Cytochem* 2007;55(5):443-52.
96. Sidiropoulos PI, Goulielmos G, Voloudakis GK, Petraki E, Boumpas DT. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. *Ann Rheum Dis* 2008;67(10):1382-9.
97. Van de Veerdonk FL, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LA. Inflammasome activation and IL-1 $\beta$  and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol* 2011;32:110-6.
98. Cox A, Camp NJ, Cannings C, Di Giovine FS, Dale M, Worthington J, et al. Combined sib-TDT and TDT provide evidence for linkage of the interleukin-1 gene cluster to erosive rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1707–13
99. Buchs N, Di Giovine FS, Silvestri T, Vannier E, Duff GW, Miossec P. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. *Genes Immun*. 2001;2:222–8
100. Monnet D, Kadi A, Izac B, Lebrun N, Letourneur F, Zinovieva E, et al. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):885-90
101. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology*. 2003 Jul;42(7):860-4
102. Özçimen AA, Dilek K, Bingöl U, Sarıcaoğlu H, Sarandöl A, Taşkapılıoğlu O, et al. IL-1 cluster gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet*. 2011 Aug;38(4):295-301



103. Solovieva S, Kämäräinen OP, Hirvonen A, Hämäläinen S, Laitala M, Vehmas T, et al. Association between interleukin 1 gene cluster polymorphisms and bilateral distal interphalangeal osteoarthritis. *J Rheumatol* 2009(sep); 36(9):1977-86.
104. SF Lo, CM Huang, CH Tsai, ML Chen, FJ Tsai. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in Taiwanese patients with gout. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005; 23: 85-88.
105. Chen ML, Huang CM, Tsai CH, Tsai FJ. Interleukin-1beta gene polymorphisms in Taiwanese patients with gout. *Rheumatol Int.* 2005 Apr;25(3):179-82.
106. Voronov E, Shouval DS, Krelin Y, Cagnano E, Benharroch D, Iwakura Y, et al. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sc USA* 2003;100:2645–50.
107. Yin H, Morioka H, Towle CA, Vidal M, Watanabe T, Weissbach L. Evidence that HAX-1 is an interleukin-1 $\alpha$  N-terminal binding protein. *Cytokine* 2001;15:122–37.
108. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med* 2007;13:851–56.
109. Horai R, Asano M, Sudo K, Kanuka H, Suzuki M, Nishihara M, et al. Production of mice deficient in genes for interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha/\beta$ , and IL-1 receptor antagonist shows that IL-1 $\beta$  is crucial in turpentine-induced fever development and glucocorticoid secretion. *J. Exp Med* 1998;187:1463–75.
110. Jae-Young Um, Hong-Kun Rim, Su-Jin Kim, Hye-Lin Kim, Seung-Heon Hong. Functional Polymorphism of IL-1 Alpha and Its Potential Role in Obesity in Humans and Mice. *PLoS One* 2011; 6(12): e29524.
111. Mulero JJ, Pace AM, Nelken ST, Loeb DB, Correa TR, et al. IL1HY1: a novel interleukin-1 receptor antagonist gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;263:702–6
112. Seung-Ae Yang. Exonic polymorphism (rs315952, Ser133Ser) of interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) is related to overweigh/obese with hypertension *J Exerc Rehabil* 2014; 10(5): 332–6.