

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VE ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT
BİRLİKTELİĞİNİN HASTALIK PROGNOZUNA ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hande TARHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR
NİSAN 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VE ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT
BİRLİKTELİĞİNİN HASTALIK PROGNOZUNA ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hande TARHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ş. Erbil ÜNSAL

İZMİR
NİSAN 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	V
TABLolar	VI
ŞEKİLLER	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3.EtyopatogeneZ	3
2.1.4.Genetik.....	5
2.1.5.Klinik Bulgular	6
2.1.6.Laboratuvar	8
2.1.7.Tanı.....	9
2.1.8.Ayırıcı tanı	10
2.1.9.Amiloidoz	10
2.1.10.Tedavi	11
2.1.11.Prognoz ve Hastalık Şiddet Skoru	12
2.2.ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT	14
2.2.1.Tanım	14
2.2.2.PatogeneZ	15
2.2.3.Klinik Bulgular	17
2.2.4.Laboratuvar	18
2.2.5.Görüntüleme	19
2.2.6.Tanı.....	19
2.2.7.Tedavi	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.ETİK KURUL ONAYI.....	23

3.2.HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3.3.İSTATİKSEL ANALİZ.....	24
4.BULGULAR	25
4.1.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	25
4.1.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	26
4.1.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	27
4.2.KLİNİK BULGULAR	29
4.2.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Klinik Bulgularının Karşılaştırılması	29
4.2.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Klinik Bulgularının Karşılaştırılması.....	31
4.3.LABORATUVAR BULGULARI	33
4.3.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması .	33
4.3.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Laboratuvar Bulguları ve HLA-B27 Pozitifliğinin Karşılaştırılması	34
4.4.RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	36
4.4.1. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Görüntüleme Sonuçlarının Karşılaştırılması	36
4.5.ATAK SIKLIĞI VE PROGNOZ	36
4.5.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Atak Sıklığı, Kolşisin Yanıtı ve AAA Şiddet Skorlarının Karşılaştırılması.....	36
4.6.GENETİK SONUÇLARI	37
4.6.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının MEFV Mutasyonları Sonuçları.....	37
4.6.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının MEFV Mutasyonları Sonuçları	39
4.7.TEDAVİ	40
4.7.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler	40
4.7.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler	40
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇ.....	48
7.KAYNAKÇA.....	49
8.EKLER	63
Ek 1: Etik Kurul Onay.....	63
Ek 2: Hasta Veri Formu	64

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çaresizlik ve ümitsizlik içerisindeki yurdumuzu kurtarıp Cumhuriyet’le beraber bir güneş gibi aydınlanmasını sağlayan Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ve yol arkadaşlarına,

Uzmanlık eğitimim süresince her daim yol gösteren, tecrübe ve bilgi birikimini bizden esirgemeyen, tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde her aşamada destek olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım, sevgili hocam Prof. Dr. Ş. Erbil Ünsal’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlık ve çalışma aşamalarında emeğini ve desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli Uzm. Dr. Zehra Kızıldağ’a

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım iyi niyetli asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma, servis-yoğun bakım-poliklinik hemşire ve tüm çalışanlarına,

Beni her konuda destekleyen, her zaman anlayışla ve sabırla karşılayan, benimle sevincimi, üzüntümü, yorgunluğumu paylaşan; yardımlarıyla hep yanımda olan yol arkadaşım Dr. Tunç Aydın’a,

Maddi ve manevi desteklerini daima hissettiğim, her zaman yanımda olan canım annem ve babama, çok teşekkür ederim, iyi ki varsınız.

Dr. Hande TARHAN

TABLÖLAR

Tablo 1.Tel-Hashomer Ailevi Akdeniz Ateşi tanı kriterleri	9
Tablo 2. Ankara Kriterleri.....	10
Tablo 3. Pras ve ark. tarafından belirlenen hastalık ağırlık skorlaması	13
Tablo 4. FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi (ISSF).....	14
Tablo 5. EİA tedavi yaklaşımı ^{110 ***}	21



ŞEKİLLER

Şekil 1. Pyrin proteinin yapısı ve moleküler etkileşimler	4
Şekil 2. MEFV mutasyon çeşitliliği. Sık görülen 5 mutasyon kare içine alınmıştır ²⁷ . 6	
Şekil 3. Entezit ilişkili artrit patogenezi ⁸⁸	16
Şekil 4. Entezit bölgeleri	18



ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VE ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT BİRLİKTELİĞİNİN HASTALIK PROGNOZUNA ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hande Tarhan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş: Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), kendi kendini sınırlayan tekrarlayan ateş atakları ve yüksek akut faz reaktanlarının eşlik ettiği poliserozit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş ve serözit atakları yanında artralji, entezit, eforla tetkiklenen bacak ağrısı, miyalji, sakroiliit ve alt ekstremitte sinoviti gibi epizodik olmayan kas-iskelet sistemi bulguları AAA’de görülebilmektedir. Ülkemizde sık görülen AAA’nin tekrarlayan akut artritis atakları yanında kronik artritis, entezit ve sakroiliit gibi klinik bulguları; EİA ile benzerlik göstermektedir.

Amaç: AAA ve EİA birlikteliği olan hastaların demografik verilerini, klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavi yanıtlarını, hastalık prognozlarını değerlendirmeyi ve bu bulguları sadece AAA tanılı hastalar ve sadece EİA tanılı hastalar ile kıyaslamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Romatoloji polikliniğine en az 1 yıl düzenli takibe gelen, Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için hem Tel-Hashomer tanı kriterleri hem de Ankara kriterlerini karşılayan ve ekzon 10 mutasyonuna sahip olan hastalar, entezit ilişkili artritis tanısı için ILAR tanı kriterlerini karşılayan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Her iki tanıya sahip belirlenen kriterlere uygun 21 hasta saptandı. Sadece AAA ve sadece EİA tanılı hasta sayısı daha fazla olduğu için ortak grubu yansıtacak şekilde basit rastgele randomizasyon ile sadece AAA tanılı 80 hasta, sadece EİA tanılı 76 hasta çalışmaya alındı. Her bir hastanın yaşı, cinsiyeti, tanısı, tanı alma yaşı, tanı gecikme süresi, takip süresi, aile öyküsü, akrabalık durumu, klinik bulguları, atak/hastalık aktivasyon dönemindeki ve remisyon dönemindeki laboratuvar sonuçları, aldıkları tedaviler belirlendi. AAA tanısı olan hastalarda atak

sıklığı, kolşisin öncesi ve sonrası atak sıklığı ve AAA şiddet skoru, MEFV gen mutasyonu, kolşisin yanıtı; EİA tanısı olan hastalarda direk grafi ve MR görüntüleme sonuçları ve HLA-B27 pozitiflik durumu hasta grupları arasında kıyaslandı. İstatistiksel analiz “SPSS (statistical package for the social science) 26.0 for Windows” programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 80 hasta AAA, 76 hasta EİA ve 21 hasta AAA+EİA dahil edildi. Hastaların AAA grubunda 51’i (%63,7) AAA+EİA grubunda 15’i (%71,4) erkekti (p: 0,510). AAA grubunun yaşı 7 (SS: 3,8), AAA+EİA grubunun yaşı 10 (SS:3,5) EİA grubun yaşı 13 (SS:2,5) saptandı (p:0,001). AAA tanılı hastaların 32’sinde (%40), AAA+ EİA tanılı hastaların 8’inde (%38,1) ailede AAA öyküsü vardı (p:0,099). AAA tanılı hastaların 16’sında (%20) akrabalık varken, AAA+ EİA tanılı hastaların hiçbirinde akrabalık yoktu (p:0,021). Atak döneminde CRP değeri AAA tanılı hastalarda 90,96 mg/L (SS:67,03), AAA+EİA tanılı hastalarda 42,44 mg/L (SS:27,37), EİA tanılı hastalarda 21,36 mg/L (SS:33,46) saptandı (p:0.00). MEFV gen analizine göre homozigot ekzon 10 mutasyonu olanlar AAA’da 32 (%40), AAA+EİA’da 14 (%67) saptandı (p:0,029). Her iki grupta M694V heterozigot 51 (%50,9) hasta tespit edildi. AAA+ EİA grubunda 5 (%23,8) hastada, EİA tanılı 27 (%35,5) hastada HLA-B27 pozitifliği (p:0,59). EİA grubu ile AAA + EİA grubu arasında direkt grafi ve MRG sonuçları açısından anlamlı fark bulunmadı. AAA tanılı 69 (%86) hastanın, AAA+EİA tanılı 16 (%80) hastanın kolşisin tedavisine yanıtı iyiydi (p:0,49). AAA grubu ile AAA + EİA grubu arasında atak sıklığı, kolşisin kullanımı öncesi ve sonrası atak sıklığı, kolşisin yanıtı, kolşisin öncesi ve sonrası AAA şiddet skoru açısından anlamlı fark bulunmadı. AAA tanılı 9 (%11,3) hastanın, AAA + EİA tanılı 1 (%4,8) hastanın IL-1 inhibitör tedavisi aldığı tespit edildi (p:0,683). EİA grubunun %34,2’sinin, AAA + EİA grubunun %42,9’unun anti-TNF tedavi aldığı saptandı (p:0,465).

Sonuç: AAA tanılı hastalarda EİA’in eşlik etmesinin, AAA hastalığının şiddetine etkisi gösterilememiştir. AAA+EİA’lı daha fazla hasta sayısı ile fark ortaya konulabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi, entezit ilişkili artit, hastalık prognozu

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF COMBINATION OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND ENTHESTITIS-RELATED ARTHRITIS ON DISEASE PROGNOS.

Hande Tarhan, MD

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

Introduction: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by self-limiting recurrent episodes of fever and polyserositis attacks accompanied by high acute phase reactants. In addition to recurrent episodes of fever and serositis, non-episodic musculoskeletal findings such as arthralgia, enthesitis, exertional leg pain, myalgia, sacroiliitis, and lower extremity synovitis can be seen in FMF. In addition to recurrent acute arthritis attacks, clinical findings such as chronic arthritis, enthesitis and sacroiliitis of FMF, which are common in our country, are similar to enthesitis related arthritis.

Aim: We aimed to evaluate the demographic data, clinical and laboratory characteristics, treatment responses, disease prognosis of patients with coexistence of FMF and ERA, and to compare these findings with patients with only FMF and patients with only ERA.

Materials and Methods: Patients with exon 10 mutation, who followed both Tel-Hashomer diagnostic criteria and Ankara criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever, who were followed up regularly for at least 1 year in Dokuz Eylül University Pediatric Rheumatology outpatient clinic, met the ILAR diagnostic criteria for the diagnosis of ERA. The files of the patients who met the criteria were reviewed retrospectively. 21 patients with both diagnoses who met the specified criteria were identified. Since the number of patients with only FMF and only ERA was higher, 80 patients with only FMF and 76 patients with only ERA were included in the study by simple randomization to reflect the common group. Each patient's age, gender,

diagnosis, age at diagnosis, delay in diagnosis, follow-up period, family history, consanguinity, clinical findings, laboratory results during the attack/disease activation and remission period, and the treatments they received were determined. Frequency of attacks, frequency of attacks before and after colchicine and AAA severity score, MEFV gene mutation, colchicine response in patients with FMF; X-ray and MR imaging results and HLA-B27 positivity in patients with ERA were compared between the patient groups. Statistical analysis was performed using the "SPSS (statistical package for the social science) 26.0 for Windows" program.

Results: 80 patients with FMF, 76 patients with ERA and 21 patients with FMF+ERA were included in the study. 51 (63.7%) of the patients in the FMF group and 15 (71.4%) in the FMF+ERA group were male (p: 0.510). The age of the FMF group was 7 (SD: 3.8), the age of the FMF+ERA group was 10 (SD: 3.5) and the age of the ERA group was 13 (SD: 2.5) (p:0.001). There was a family history of FMF in 32 (40%) patients with FMF and 8 (38.1%) patients with FMF+ ERA (p:0.099). While there was consanguinity in 16 (20%) patients with FMF, none of the patients with FMF+ ERA were related (p:0.021). During the attack, the CRP value was 90.96 mg/L (SD: 67.03) in patients with FMF, 42.44 mg/L (SD: 27.37) in patients with FMF+EIA, 21.36 mg/L in patients with EIA (SD:33,46) were found (p:0.00). According to MEFV gene analysis, those with homozygous exon 10 mutations were found to be 32 (40%) in FMF and 14 (67%) in FMF+ERA (p:0.029). There were 51 (50.9%) M694V heterozygous patients in both groups. HLA-B27 was positive in 5 (23.8%) patients in the FMF+ ERA group and in 27 (35.5%) patients with ERA (p:0.59). No significant difference was found between the ERA group and the AAA + ERA group in terms of direct X-ray and MRI results. The response to colchicine treatment was good in 69 (86%) patients with FMF and 16 (80%) patients with FMF+ERA (p:0.49). There was no significant difference between the AAA group and the FMF + ERA group in terms of attack frequency, attack frequency before and after colchicine use, colchicine response, and AAA severity score before and after colchicine. It was determined that 9 (11.3%) patients with FMF and 1 (4.8%) patient with FMF + ERA received IL-1 inhibitor therapy (p:0.683). It was determined that 34.2% of the ERA group and 42.9% of the AAA + ERA group received anti-TNF therapy (p:0.465).

Conclusion: Concomitant ERA has not been shown to affect the severity of FMF in patients with FMF. We think that the difference can be revealed with a larger number of patients with AAA+ERA.

Keywords: Familial Mediterranean fever, enthesitis related arthritis, disease prognosis



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), kendi kendini sınırlayan tekrarlayan ateş atakları ve yüksek akut faz reaktanlarının eşlik ettiği poliserozit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır^{1,2}. Mediterranean fever (MEFV) genindeki mutasyonlar AAA'ne neden olur. Dünyada ve ülkemizde en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır. Türkiye'de Özen ve ark.'nın yaptığı bir saha çalışmasında, çocuklarda FMF prevalansı 9.3/10.000 olarak bildirilmiştir³. Tekrarlayan ateş ve serözit atakları yanında artralji, entezit, eforla tetiklenen bacak ağrısı, miyalji, sakroiliit ve alt ekstremitte sinoviti gibi epizodik olmayan kas-iskelet sistemi bulguları AAA'de görülebilmektedir. Tekrarlayan ateş ve karın ağrısı gibi AAA'nin tipik klinik bulguları olmaksızın tekrarlayan akut artrit atakları veya sakroiliit ile AAA tanısı alan hastalar mevcuttur.

Juvenil idiopatik artrit (JİA), çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığıdır. ILAR (International League of Associations for Rheumatology) sınıflanmasına göre JİA'nın yedi alt grubundan biri entezit ilişkili artrit⁴. Entezit varlığı, ağırlıklı olarak alt ekstremitte eklemlerinde oligoartiküler tutulum yanında aksiyel tutulumun olması ve kırmızı göz, tarsit görülebilmesi EİA'nın karakteristik özellikleridir. İnsan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) ile kuvvetli ilişkilidir⁵. Çocuklarda, alt ekstremitte oligoartrit ve entezit sıklıkla ilk prezentasyondur. Sakroiliak eklem ve omurga tutulumu hastalık başlangıcında nadirdir.

Ülkemizde sık görülen AAA'nin tekrarlayan akut artrit atakları yanında kronik artrit, entezit ve sakroiliit gibi klinik bulguları; EİA ile benzerlik göstermektedir. Bu durum, AAA hastalarındaki epizodik olmayan kas-iskelet sistemi bulgularının, entezit ilişkili artrit ile ilişkisini araştırmayı, benzerlikleri ve farklılıklarını belirlemeyi öngörmüştür⁶. Yetişkinlerde AAA ve spondiloartrit ilişkisinin (AAA-SpA) prevalansının %0,5-7,5 olduğu tahmin edilmektedir⁷. Çocuklarda ise %0,06-1,3 arasında olduğu düşünülmektedir⁴. Çocuklarda AAA-EİA birlikteliği ile ilgili literatürde çok az veri bulunmaktadır⁸.

AAA ile AAA-EİA tanılı hastaların karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda ateş ve peritonitin AAA tanılı hastalarda daha yaygın olduğu, kronik artritinin AAA-EİA tanılı hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hastaların remisyon dönemindeki sedimentasyon (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinin AAA-EİA tanılı

hastalarda daha yüksek olduğu, MEFV gen analizinin benzer olduğu bulunmuştur. EİA ile AAA-EİA tanılı hastalar karşılaştırıldığında sakroiliak hassasiyetin EİA tanılı hastalarda, plantar fasiitin AAA-EİA tanılı hastalarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir. HLA-B27 pozitiflik oranı AAA-EİA tanılı hastalarda daha düşük bulunmuştur⁹.

Biz de hastanemiz Çocuk Romatoloji polikliniğinde takip edilen AAA ve EİA birlikteliğı olan hastaların demografik verilerini, klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavi yanıtlarını, hastalık prognozlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bulduğumuz verileri sadece EİA ve sadece AAA tanısı olan diğerk 2 grup hastaların verileri ile karşılaştırmayı planladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1.Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, otoinflamatuar bir hastalıktır¹⁰. Özellikle Akdeniz kökenli toplumlarda, Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi gibi belirli etnik gruplar arasında sık görülür¹¹. Günümüzde kıtalar arası ulaşımın yaygınlaşması nedeniyle dünya çapında önem taşımaktadır¹². Kolşisin, 1972'den beri AAA tedavisinde kullanılmaktadır. Atakları azaltır, yaşam kalitesini artırır ve amiloidozu önler¹³.

2.1.2.Epidemiyoloji

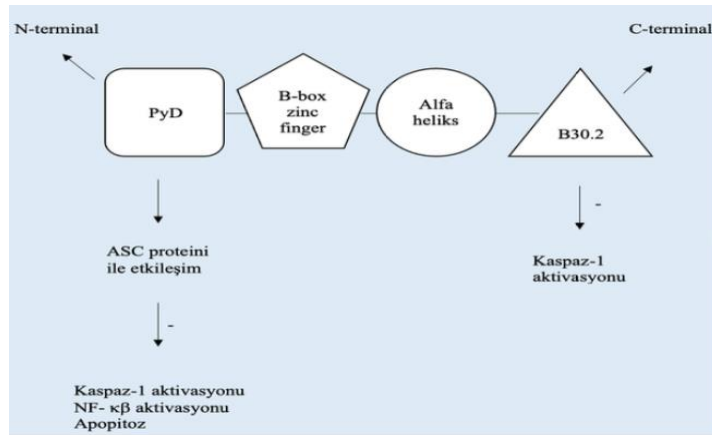
Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı en sık doğu Akdeniz kökenli toplumlar olan Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermenilerde görülmektedir ve bu bölgelerde hastalık prevalansı 1/200-1/1000'e kadar ulaşmaktadır¹⁴. Hastalığın Türk toplumundaki tam prevalansı 1/1073 olarak tahmin edilmektedir ancak orta Anadolu'da 1/395'e kadar yükselebilmektedir^{14,15}. Taşıyıcı sıklığı ise Türk ve Kuzey Afrika Yahudileri arasında 1/5 ve Ermeniler arasında 1/7 kadar yüksektir. Ailevi Akdeniz ateşi her iki cinsiyeti de benzer oranda etkiler, ancak bazı çalışmalarda erkek baskınlığı bildirilmiştir¹⁶.

2.1.3.Etyopatogeneze

AAA hastalığı 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. MEFV geni 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır¹⁷. MEFV geni; IL-1 β üretimiyle sonuçlanan NLR ailesinin inflamasyon kompleksinin bir parçası olan pyrin proteini kodlamaktadır. AAA'nin etyopatogenezinde en önemli rol MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelen pyrin disfonksiyonudur¹⁸. Pyrin; nötrofil, eozinofil, monositler ve dendritik hücrelerin sitoplazmalarında sentezlenen bir proteindir ve hücre yapısındaki mikrotübüllerle etkileşerek lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünü etkiler. Yapılan çalışmalar pyrinin sinoviyal fibroblastlar ve nötrofillerde çekirdekte, monositlerde ise sitoplazmada lokalize olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, pirinin bulunduğu hücreye

göre farklı proteinlerle etkileşime girerek, farklı fonksiyonları üstlenebileceğini göstermektedir. Pysin proteinini amino (N) ucu PYRIN bölgesi (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir), “B box zinc finger” bölgesi (BB-ZF), “Coiled coil” bölgesi (CC), Karboksi (C) ucu B30.2 bölgesi olmak üzere dört fonksiyonel bölge içermektedir^{17,19}. Pysin, N-Terminal kısımda bulunan pyrin domain (PYD) adlandırılan bölümüyle; apoptozis-ilişkili spect benzeri proteinine (ASC) bağlanır. ASC’nin sahip olduğu caspase recruitment domain (CARD) isimli kısmı, Caspase-1’i etkin hale getirerek IL-1 β üretimini sağlar ve böylece inflamasyon ortaya çıkar²⁰. İnflamasyon AAA’nde gözlenen tipik ateşli inflamatuvar atakları tetikler²¹.

AAA hastalığı ekspresyonunda çevresel ve epigenetik faktörlerin katkısı hakkında çalışmalar bulunmaktadır. Benzer genotiplere sahip AAA hastalarının farklı fenotipleri, genomik olmayan faktörlerin etkisini düşündürmektedir. Epigenetik faktörler arasında mikroRNA’lar (miRNA) çeşitli hastalıklarda tanısal biyobelirteçler olabilir. AAA’ndeki miRNA çalışmalarının sonuçları, miRNA’ların atakları, hastalık şiddetini ve kolşisin tedavisinin etkisini saptamak için biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir. Çevrenin hastalık ekspresyonu üzerindeki etkisi bir dizi çalışma ile öne sürülmüştür; Türkiye’de yaşayan AAA’lı Türk çocukları, Almanya’da yaşayanlara göre daha şiddetli bir hastalık fenotipi göstermektedir²².

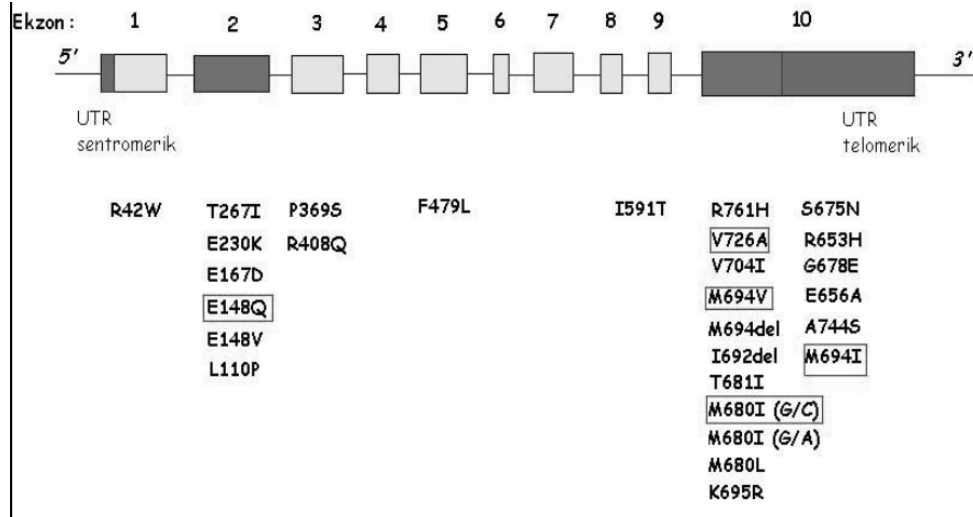


Şekil 1. Pysin proteinin yapısı ve moleküler etkileşimler

2.1.4.Genetik

MEFV geninin 10 ekzonu vardır. MEFV geni kromozom 16p.13.3 üzerinde yerleşir ve bu güne kadar MEFV geninde 300'ü aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Hastalıkla ilgili mutasyonlar sıklıkla 10. ekzondadır²⁰. AAA endemik bölgelerinde en yaygın MEFV varyantı M694V'dir. Diğer sık ekzon 10 varyantları M694I, V726A ve M680I'dır. Bu varyantlar tüm AAA hastalarının yaklaşık %75'ini oluşturur. Bu varyantların taşınması AAA'nin tipik klinik fenotipi ve daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir²¹. MEFV geni içinde bulunan 2, 3, 5 ve 10. ekzon bölgelerindeki belirli genlerin taranması önerilmektedir. Bu genler; 2. ekzonda *p.E148Q*, *p.E167D*, *p.T267I*, *p.R202Q*, 3. ekzonda *p.P369S*, *p.R408Q*, 5. ekzonda *p.F479L* ve 10. ekzonda ise *p.M680I*, *p.M694V*, *p.M694I*, *p.V726A*, *p.A744S*, *p.R761H*, *p.I692del*, *p.K695R*'dir. Bunlardan *p.M680I*, *p.M694V*, *p.M694I*, *p.V726A* ve *p.K695R* kesin patojenik olarak, *p.E167D*, *p.T267I*, *p.A744S*, *p.R761H* ve *p.I692del* muhtemelen patojen, *p.E148Q*, *p.F479L* ve *p.P369S* önemi bilinmeyen varyantlar, diğerleri ise rapor edilmesine gerek olmayan normal varyantlar olarak tanımlanmıştır²³. Yılmaz ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir çalışmada Türk AAA hastalarında MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar; M694V (%51.55), M680I (%9.22), E148Q (%3.55), V726A (%2.88), M694I (%0.44) olarak saptanmış ve Türk popülasyonunda AAA taşıyıcılığı %20 olarak bildirilmiştir²⁴.

AAA tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu genellikle homozigot veya karma homozigot (2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan "compaund" heterozigot) olarak görülmektedir. Ancak klinik olarak AAA tanısı konan hastaların yaklaşık yüzde 10'unda MEFV geninde mutasyon yoktur^{25,26}.



Şekil 2. MEFV mutasyon çeşitliliği. Sık görülen 5 mutasyon kare içine alınmıştır²⁷.

2.1.5.Klinik Bulgular

AAA tanılı hastaların %65'i ilk ataklarını 10 yaşından önce ve %90'ı 20 yaşından önce geçirirler. Ataklarda sıklık sırasına göre semptomlar ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artalji-artrit, erizipel benzeri döküntü şeklindedir. Semptomlar birkaç saat içinde gelişir ve yaklaşık 12 ila 72 saat sürerek kendiliğinden düzelir²⁸. Ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur. Ataklar arasında hasta tamamen normaldir. Ataklarda farklı klinik tablolar olabileceği gibi, bazı hastalarda her zaman aynı semptomlar klinik tabloyu oluşturabilir²⁷. Hastalığın karakteristik özelliği ateş ile vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı olan ağrı ataklarıdır²⁹.

Ateş: AAA'da en sık görülen klinik bulgu 1-3 gün süren ateş ataklarıdır. Tek başına ateş olabileceği gibi genellikle hastalığın diğer karakteristik bulgularıyla birlikte bulunur. Özellikle erken çocukluk döneminde, AAA ataklarında klinik bulgu olarak sadece ateş görülüp, hastalığın diğer semptomları eşlik etmeyebilir³⁰.

Karın ağrısı: AAA'lı hastalarda ateşle beraber en sık görülen bulgu karın ağrısıdır. Ayrıca hastaların %68'inde ilk bulgu olarak karın ağrısı görülebilmektedir. Kendisini hafif bir ağrıdan akut batına kadar şiddetli olabilecek farklı tablolarla gösterebilir. Ağrı lokal olarak başlayıp tüm karına yayılabilir. Klinik bulgular akut batın ile karışabilir ve hastaların %30-40'ı gereksiz yere apendektomi ve laparatomie

maruz kalmaktadır³¹. Ayrıca peritonit peristaltizmi baskıladığından hastalar konstipasyondan şikâyet edebilirler^{32,33}.

Göğüs ağrısı: Hastaların %20-45'inde plörit görülebilir. %5 olguda AAA'da ilk klinik bulgu olabilir. Hastalarda tek taraflı veya bilateral göğüs ağrısı şeklinde kendini gösterir. 48 saat içinde gerilemekle birlikte bazen 7 güne kadar uzayabilir. Akciğer filminde plevral efüzyon tespit edilebilir³⁴. Torasentez yapıldığı takdirde çok sayıda nötrofil içeren eksüda vafında mayı tespit edilir. Perikard tutulumu nadirdir, ağrı göğüs ön duvarındadır, bazen omuza yayılım gösterebilir. EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardiyal effüzyon bulguları görülebilir³⁵.

Artralji/Artrit: Eklem bulguları AAA'lı hastaların yaklaşık %50'sinde bulunmaktadır. Artrit sıklığı çocukluk döneminde başlayan AAA'lı hastalarda daha siktir. Sadece artralji olguların %50'sinden azında olmaktadır. 12 yaşın altındaki çocuklarda bazen yalnızca artrit atakları tabloyu oluşturmakta diğer bulgular sonra eklenmektedir³⁶. Çoğunlukla alt ekstremitelerin büyük eklemlerini etkileyen geçici bir monoartrittir. Mono/oligoartiküler, gezici olmayan, asimetrik tipte artrit görülür. Artrit ani başlangıçlıdır, ilk 24 saat içinde yüksek ateşle birlikte olan artrit 24-48 saat içinde kendiliğinden sekel bırakmadan düzelir³⁷. Hastaların küçük bir bölümünde kalça veya dizlerde uzamış artrit gelişebilir ve genellikle immünosüpresif tedaviler, sinovektomi veya nadiren eklem replasman cerrahilerine ihtiyaç duyulur. Nükslere rağmen, genellikle kalıcı bir hasar yoktur^{38,39}. FMF hastalarının %5 kadarında sakroiliit dahil olmak üzere kronik eklem hastalıkları gelişebilir⁴⁰.

Erizipel benzeri eritem: AAA'da cilt ile ilgili lezyonların sıklığı %12-41 arasında bildirilmiştir. En sık görülen cilt lezyonu erizipel benzeri eritem olup AAA için spesifik sayılmaktadır. Genelde kırmızı yama şeklinde, sıcak, ağrılı, diz ile ayak bileği arasında, bazen de ayak sırtında olabilen bir lezyon olup artrite eşlik edebilir⁴¹. Erizipel benzeri eritem olan hastalarda, hastalığın daha ağır seyrettiği, amiloidoz riskinin ve M694V mutasyon sıklığının arttığı düşünülmektedir⁴².

Uzamış febril myalji: Alt ekstremitelerde özellikle baldır, bazen kol ve karın kaslarında görülen kas ağrısı ve hassasiyeti ile karakterizedir. Nadir görülür, tedavi edilmezse 4-6 hafta sürebilir. Ateş, halsizlik, akut faz reaktanlarının yüksekliği eşlik eder; nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) etkisiz olup steroid tedavisine iyi

yanıt verir. EMG’de inflamatuvar myopati bulguları verir ve kreatin kinaz düzeyleri normaldir⁴³.

Diğer bulgular: Fiziksel egzersizi takiben sıklıkla alt ekstremitelerde olan, dinlenme ile hafifleyen, çoğunlukla akşamları ortaya çıkan, birkaç saat- birkaç gün süren, hafif-orta şiddette kas ağrıları hastaların %20’sinde rastlanır⁴⁴. Santral sinir sistemi ve meninkslerin tutulumu nadirdir. Aseptik menenjit çok nadir olarak gelişebilir⁴⁵. AAA’lı hastaların %30-50’sinde dalak büyümesi tanımlanmış olup amiloidoz olmadan da gelişebilmektedir. Karaciğer tutulumu genellikle amiloidoza ikincildir⁴⁶. Skrotal tutulum özellikle çocuk ve genç erişkin AAA’lı hastaların %5-7’sinde görülebilir. Tunica vaginalisin inflamasyonuna bağlı ortaya çıkar. Genellikle tek taraflı ağrı, şişlik, kızarıklık oluşur. Şikâyetler saatler içinde giderek şiddetlenir ve nadiren testis torsiyonuna kadar gidebilir⁴⁷. Tekrarlayan orşit vakalarında etyolojide AAA araştırılmalıdır⁴⁸.

AAA’lı hastalarda; Henoch-Schönlein purpurası, poliarteritis nodoza, Behçet hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bozukluklara normal toplumdan daha yüksek oranda rastlanır⁴⁹.

2.1.6.Laboratuvar

AAA hastalığı için henüz kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Atak sırasında lökositoz, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Serum Amiloid A (SAA), fibrinojen, beta-2 mikroglobulin, C3 ve C4 artışı görülebilir⁵⁰. Atak döneminde IL-1, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interferon seviyeleri de yükselir⁵¹. Aktif inflamasyon sırasında, özellikle AAA atakları sırasında SAA seviyelerinde önemli bir artış vardır. Ataksız dönemlerde, SAA seviyeleri genellikle normale döner. Bununla birlikte, AAA’lı hastaların yaklaşık %30’unda SAA dahil inflamasyonun laboratuvar belirteçleri normal seviyelere dönmez ve subklinik inflamasyon devam eder. Bu durumu amiloidoz gelişme riski ile ilişkilidir⁵². AAA’da, en önemli komplikasyon olan amiloidoz açısından proteinüri tespiti önemli ve bu yüzden düzenli aralıklarla idrar analizi de yapılması gereklidir⁵³.

2.1.7.Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı tanısı tipik klinik bulgular, diğer nedenlerin dışlanması, kolşisin tedavisine olumlu yanıt ve genetik test sonuçlarının kombinasyonu ile konulur⁵⁴. Laboratuvar ve radyografik bulgular tanıyı desteklemekte ve ayırıcı tanıda faydalı olabilir.

Tanı için birkaç kriter olmakla birlikte Tel-Hashomer kriterleri, AAA teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %97'den fazladır. Tel Hashomer kriterlerine göre 2 majör veya 1 majör ve 2 minör bulgusu olan hastalar kesin AAA; 1 majör ve 1 minör bulgusu olan hastalar ise olası AAA olarak kabul edilir.⁵⁵

Tablo 1.Tel-Hashomer Ailevi Akdeniz Ateşi tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Tekrarlayan ateş atakları ile birlikte artrit ve /veya serozit (plevrit, peritonit, sinovit)	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Predispozan bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz	2. Erizipel benzeri döküntü
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt	3. Birinci derece yakında AAA hikayesi

Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter

Olası tanı: 1 majör ve 1 minör kriter

Çocuklar ağrının şiddetini ve lokalizasyonunu belirtmede yetersiz olabileceğinden çocuklarda bu kriterlerin uygulanmasında kısıtlılık vardır. Bu nedenle 2009 yılında oluşturulan Ankara kriterleri, çocukluk çağında AAA tanısı konulması için yeni pediatrik kriterler belirlenmiştir⁵⁶.

Tablo 2. Ankara Kriterleri

Kriterler	Tanım
Ateş	≥ 3 kez, 6-72 saat süren aksiller $>38^{\circ}\text{C}$ ölçülen ateş atağı
Karın ağrısı	≥ 3 kez, 6-72 saat süren atak
Göğüs ağrısı	≥ 3 kez, 6-72 saat süren atak
Artrit	≥ 3 kez, 6-72 saat süren atak, oligoartrit
AAA için aile hikayesi	

Kesin tanı; AAA klinik tanısı için yukarıda belirtilen 5 kriterden en az 2'sinin olması gerekmektedir.

2.1.8. Ayırıcı tanı

AAA hastalığı klinik ve laboratuvar benzerliği nedeniyle birçok hastalığın ayırıcı tanısına girmesine rağmen, iyi bir klinisyen için atakların tanınması ile tanı kolaylıkla konulabilir. AAA hastalığı ayırıcı tanısı esas olarak periyodik ateş sendromları dikkate alınarak yapılır. Periyodik ateş sendromları; tekrarlayan ateş ve inflamatuvar ataklarla karakterize, otoantikorların ve antijene spesifik T hücrelerinin olmadığı bir grup otoinflamatuvar hastalıktır. Ülkemizde periyodik ateş sendromlarına yaklaşırken AAA mutlaka dışlanmalıdır^{57,58}.

AAA klinik tanısı konmadan önce diğer karın ağrısı yapan nedenler de dışlanmalıdır. Bunlar; cerrahi aciller (akut apandisit, invajinasyon, peptik ülser perforasyonu), Vaskülitler, sistemik lupus eritematozus, abdominal migren, epilepsi, akut intermittan porfiria, herediter anjioödem, tekrarlayan pankreatit, hipertrigliseridemi gibi hastalıklardır⁵⁹.

2.1.9. Amiloidoz

Amiloidoz, AAA'de mortalitenin en önemli nedenidir. Atak sırasında ve bazen de ataklar arasında yüksek olan SAA amiloidoza neden olan fibrillerin temel kaynağıdır. Dokuların ekstrasellüler matriks ve perivasküler bölge gibi hücre dışı alanlarında birikerek sistemik amiloidoza yol açar. Amiloid birikimi sıklıkla böbrek,

dalak, gastrointestinal sistem, sürrenal bezlerde görülür, nadiren periferik sinirler ve kalp etkilenir^{20,60}.

Amiolidoz sinsice başlayıp, hematüri ve hipertansiyonun eşlik etmediği proteinüriye neden olur. Sonrasında semptomatik nefrotik sendroma ilerler. Nefrotik sendrom, proteinüri (esas olarak albüminüri) ve diüretiklere dirençli ödem ile ilişkili hipoalbüminemi ile renal amiloidozun tipik bir sunumudur. Böbrek yetmezliği, glomerüler yerine tubulointerstisyel birikim baskın olduğunda daha yavaş ilerleme eğilimindedir⁶¹.

AAA hastalarında amiloidoz; MEFV geni mutasyonu tipi, yaşanan bölge, etnik köken, kolşisin tedavisine başlanma zamanı, tedaviye uyum ve atak kontrolüne göre değişik sıklıklarda bildirilmiştir. M694V mutasyonunda diğer mutasyonlara göre daha sık amiolidoz geliştiği gözlenmiştir. Amioidoz aile hikayesi olan hastalarda, etnik grup olarak; Türkler, Ermeniler ve Sefardik Yahudilerde daha fazla görülür⁶².

2.1.10.Tedavi

AAA tedavisinin hedefleri; akut atakları önlemek, ataklar arasında subklinik inflamasyonu en aza indirmek ve amiloidozun gelişmesini ve ilerlemesini önlemektir⁶³. AAA'nin standart tedavisi kolşisindir. Kolşisin hücre içi mikrotübül sistemini etkiler; hücre içi granüllerin hareketini bozar, nötrofil membranı üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak, nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü ve endotel ile olan ilişkisini bozar⁶⁴. Kolşisin ateşli atakları tamamen engelleyemesede, kullanımı amiloidozun ilerlemesini durdurabilir, geri dönüşümsüz glomerüler hasar olmadığında proteinüriyi tersine çevirebilir⁶⁵.

Kolşisin önerilen başlangıç dozları <5 yaşta 0.5 mg/gün; 5-10 yaş arası 1 mg/gün ve 10 yaş üstünde 1.5 mg/gündür. Tek doz veya bölünmüş dozlar halinde verilebilir. Çocuklarda toplam günlük doz 2mg'ı aşmamalıdır. Kolşisin dozunun tedrici artırılması ishal sıklığını azaltır^{66,67}.

Kolşisinin gastrointestinal sistemle ilgili sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, abdominal distansiyondur. Sekonder laktoz intoleransına bağlı malabsorbsiyona neden olabilir ve karaciğer enzimlerinin yükselmesine yol açabilir. Nadiren kemik iliğini baskılayarak lökopeni, trombositopeni, aplastik anemi

yapar. Miyopati, proksimal kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz yapabilir⁶⁸. Kolşisin karaciğerde CYP3A4 enzimi ile etkileşen eritromisin, klaritromisin, telitromisin, statinler, steroidler, nifedipin, midozolam, itrakonazol, ketokonazol gibi ilaçlarla birlikte alınırsa metabolizması bozulur ve intoksikasyon görülebilir⁶⁹.

Kolşisin AAA için etkili olmasına rağmen, kolşisin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte biri kısmi remisyona sahiptir ve yaklaşık %5-10'u yanıtıdır; diğer bir %2-5'i ise esas olarak gastrointestinal semptomlar nedeniyle ilacı tolere etmez⁷⁰. Barut ve ark. M694V homozigot olmanın kolşisine yanıt vermeme ile ilişkili olabileceğini göstermiştir¹¹. AAA hastalarında önemli ölçüde yüksek serum TNF, IL-1, IL-6 ve IL-8 seviyeleri gösterdiğinden, bu sitokinleri hedef alan yeni biyolojik ilaçlar, kolşisine yanıt vermeyen veya dirençli olanlarda kullanılmaktadır⁷¹. Maksimum tolere edilen dozu ≥ 3 ay boyunca almasına rağmen ayda ≥ 1 atak geçirmeye devam eden hastalar, kolşisine yanıt vermeyen veya dirençli olarak kabul edilir ve bu hastalarda maksimum tolere edilen kolşisin dozu ve biyolojik ilaç kombinasyonu önerilir⁷².

IL-1 inhibisyonu, kolşisin dirençli hastalar için tercih edilen ikinci basamak tedavidir. IL-1 inhibitörleri atakların sayısını önemli derecede azaltarak yaşam kalitesini artırır. Bu grupta yaygın kullanılan ilaçlar: anakinra, rilonasept ve kanakinumabtır⁷³. Etanercept, infliximab veya adalimumab ile TNF blokajı özellikle AAA hastalarında incelenmiştir. Anti-TNF tedavisi, özellikle eklem tutulumu ile giden (sakroiliit benzeri) AAA'da atakları kontrol etmek için yararlı etkilere sahiptir⁷⁴. Tosilizumab IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikoru olup kolşisine dirençli AAA hastalarında kullanımı araştırılan bir diğer biyolojik ajandır⁷⁵.

2.1.11.Prognoz ve Hastalık Şiddet Skoru

Hastalık prognozu temel olarak atakların sıklığına ve komplikasyonların gelişimine bağlıdır. AAA, komplikasyonlar gelişmeden erken teşhis edilir ve tedavi edilirse iyi prognoz gösterir⁷⁶. Amiloidoz, AAA'da morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Amiloidoz tanısı konulduktan sonra ortalama beş yıl içinde son dönem böbrek hastalığı gelişir ve 5 yıllık sağkalım oranı %50 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, bu risk faktörlerine sahip hastalar daha yakın takip edilmelidir⁷⁷. M694V homozigot olması, kolşisin direnci, kas-iskelet sistemi tutulumu, tanıda gecikme ve

uzun hastalık süresi; renal amiloidoz ve sık atak geçirmek gibi daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir⁷⁸. Kolşisinden önce AAA hastalarının çoğunda kırk yaşından önce amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişmekteydi. Kolşisin kullanılmaya başladıktan sonra amiloidoz görülme sıklığı belirgin olarak azalmıştır, ancak muhtemelen tanıda gecikme ve kötü tedavi uyumuna bağlı Türk ve Ermeni hastalarda hala önemini koruyan bir komplikasyondur⁷⁹.

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan bazı skorlar vardır. Bunlardan en yaygın kullanılan Pras. skorudur. Başlangıç yaşı, eklem tutulumu, erizipel benzeri döküntü olması, atak sıklığı, atakları kontrol eden kolşisin dozu, amiloidoz varlığına göre puanlanır. 2-5 puan arası alanlar hafif, 6-10 puan arası alanlar orta, 10 puan üstünde alanlar ise ağır hastalık olarak sınıflanır⁸⁰.

Tablo 3. Pras ve ark. tarafından belirlenen hastalık ağırlık skorlaması

Ağırlık derecesi	Başlangıç yaşı (yıl)	Aylık atak sayısı	Artrit	Erizipel benzeri eritem	Amiloidoz	Kolşisin dozu (mg/G)
0	>31					
1	21-31	< 1				1
2	11-20	1-2	Akut	+		1.5
3	6-10	> 2	Kronik		+	2
4	< 6					>2

2-5 puan: hafif, 6-10 puan: orta, 10 puan üstü: ağır hastalık

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan bir diğer skorlama ise “uluslararası AAA için şiddet skorlama sistemi” (ISSF) olarak adlandırılan skorlama sistemidir. ISSF araştırma ve klinik uygulama için kolayca uygulanabilir ve yaygın olarak kabul edilebilir bir puanlama sistemidir⁸¹.

Tablo 4. FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi (ISSF)

1)Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegaliyi içerir)	1 puan
2)Organ disfonksiyonu (FMF’le ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri)	1 puan
3)Organ yetersizliği (FMF’le ilişkili olarak kalp, böbrek vb)	1 puan
4-a) Atak sıklığı her ay ayda 1-2 ise	1 puan
4-b) Atak sıklığı her ay ayda 2’den fazla ise	2 puan
5) Ataksız periyot esnasında artmış akut faz reaktanları (CRP, SAA, ESR, fibrinojen’den biri)- ayda en az 2 atak olmayan son ataktan 2 hafta veya daha fazla geçmiş olmalı	1 puan
6) Kişiye özel bir akut atak esnasında 2’den fazlasının tutulması (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, myalji vb)	1 puan
7) Hastalığın seyri sırasında 2’den fazla farklı atak tipi (izole ateş, perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, myalji vb)	1 puan
8) Atağın süresi (1 yılda 72 saatten uzun en az 3 atak)	1 puan
9) Egzersizle bacak ağrısı (diğer nedenler dışlandıktan sonra- uzun süreli ayakta durma ve / veya egzersiz sonrası görülen ağrı)	1 puan

Toplam skor: 10 puan, 6 ve üstü puan: şiddetli hastalık, 3-5 puan: orta şiddetli hastalık, 2 ve altı puan: hafif şiddette hastalık

2.2.ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT

2.2.1.Tanım

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA) , 16 yaşından küçük çocukları etkileyen bir grup inflamatuvar hastalığı temsil eder. Tanı, diğer artrit kategorileri ekarte edildikten sonra konur. Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (ILAR) JİA’nın 7 alt grubunu tanımlamıştır. Entezit ilişkili artrit (EİA) ana alt gruplarından biridir⁸². Entezit ilişkili

artrit (EİA), 6 yaşın üzerindeki erkek çocuklarda ağırlıklı olarak alt ekstremitte artriti ve entezitin varlığı ile karakterize edilen bir hastalıktır. Ek olarak, bu çocuklarda inflamatuvar sırt ağrısı ve ön üveit olabilir⁸³. JİA tipleri arasında EİA görülme sıklığı Avrupa'da %6-8, Asya'da %24 iken ülkemizde %19 oranındadır⁸⁴.

EİA %60 erkeklerde daha sık görülür. Tanıdaki yaş ortalaması 12'dir. Genellikle hastada HLA-B27 pozitifdir (%60-%80) ya da anterior üveit, ankilozan spondilit, reaktif artritis, veya inflamatuvar barsak hastalığı (% 20-30) dahil olmak üzere HLA-B27 ile ilişkili bir hastalığı olan birinci derece akraba öyküsü mevcuttur⁸⁵.

2.2.2.Patogenez

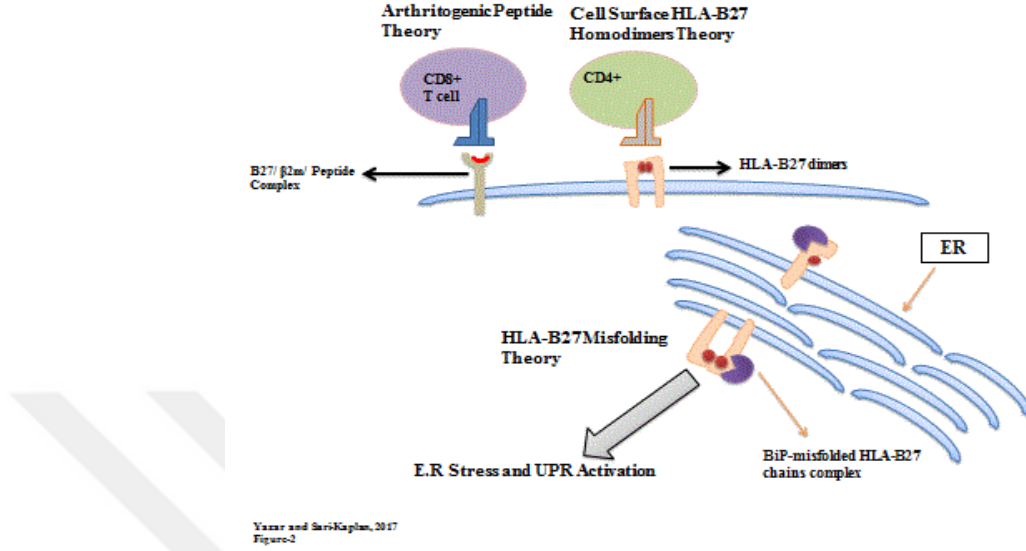
Çocukluk çağının diğer kronik artritlerine benzer şekilde, EİA'nın patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler arasında HLA B27, diğer spondiloartropatilere (SpA) benzer şekilde EİA ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. HLA B27 pozitifliği EİA'li çocukların %60-80'inde mevcuttur^{83,86}. HLA B27 bir Class 1 HLA molekülüdür ve antijen işlenmesi ve sunulmasında görev alır.

HLA B27'nin yanı sıra, endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP-1) ile bir ilişki bulunmuştur. ERAP-1, peptitleri endoplazmik retikulumda HLA sınıf I yüklemesi için kırpar, ardından ilişkili peptitlerle birlikte HLA molekülleri, T hücrelerine antijen sunumu için hücre yüzeyine taşınır. İkinci olarak, ERAP-1 proinflamatuvar sitokinleri ayırır. ERAP-1'in EİA'deki rolü için olası moleküler mekanizmalar, verimsiz peptit yüklemesine bağlı olarak HLA B27 homodimerlerinin oluşumunu veya HLA B27'de Cys62'nin varlığını, peptitlerin ERAP-1 tarafından uygun olmayan şekilde kırılmasından dolayı uygunsuz antijen sunumunu içerir⁸⁷.

HLA sınıf-I alleli, eklem ya da entez kaynaklı artritojenik peptitleri T-lenfositlere sunarak kendi dokularına karşı otoimmün reaksiyon gelişiminde rol oynar. Peptitleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozulması hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek pro-inflamatuvar sitokinleri aktive eder⁸⁸.

Yanlış katlanan HLA B27, endoplazmik retikulum stresini indükler ve IL23, IL17 sitokinlerinin salınımına ve Th17 hücre aktivasyonuna neden olur. Hücre

yüzeyinde HLA B27 homodimerleri oluşur ve bu dimerler lökositlerdeki KIRDL1/2 reseptörleri tarafından tanınarak sitokin salınımına, özellikle de IL17 salınımına neden olur⁸⁹.



Şekil 3. Entezit ilişkili artrit patogenezi⁸⁸

Çevresel faktörler arasında, çoğu kanıt gastrointestinal mikrobiotanın rolünü desteklemektedir. EİA'lı hastalarda ileal biyopsiler ve kolonoskopiler bağırsak iltihabının varlığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, hastaların neredeyse yarısı, enterik bakteri lizatlarına artmış lenfoproliferatif yanıt göstermektedir⁹⁰.

Diğer JİA formlarının aksine, hiçbir otoantikor EİA ile ilişkili değildir; doğal bağışıklık sisteminin patogeneziye rolü olduğu düşünülmektedir. IL-6 ve IL-1 gibi monosit türevli sitokinlerin yüksek konsantrasyonları sinoviyal sıvıda bulunur⁹¹. Periferik kan ve sinoviyal sıvıdan gelen monositlerin de daha yüksek seviyelerde TLR-2 ve TLR-4 ifade ettiği gösterilmiştir. Bu hücreler, sağlıklı kontrollerden alınan hücrelerle karşılaştırıldığında, TLR ligandları ile stimülasyonda daha fazla IL-6 ve MMP-3 üretir; bu, TLR'ler yoluyla aktive edilen monositlerin sinovite katkıda bulunabileceğini düşündürür⁹². EİA'nın immün patogenezi, birden fazla faktörün ve hücrenin karmaşık bir etkileşimini içerir ve sonunda sitokinlerin artan üretimine ve doku hasarına yol açar⁸³.

2.2.3.Klinik Bulgular

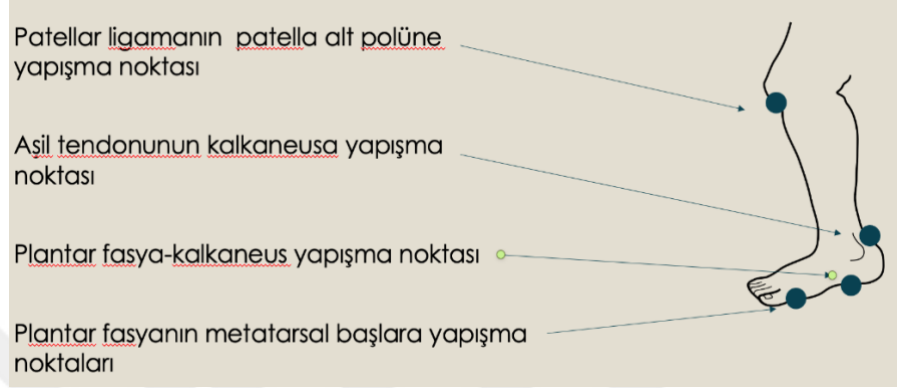
EİA, sıklıkla alt ekstremitte artrit ve entezopati bulgularıyla başlar. Hastalar sinsi başlangıçlı eklem ağrıları ya da ekstremitelerde tutukluk gibi nonspesifik şikayetlerle başvurabilir. Bel ağrısı başlangıçta nadirdir, hastalık seyrinde yaş ilerledikçe başlar⁹³.

Artrit- Periferik eklem arriti: Kalça ve sakroiliak artrit dışında, eklem tutulumu çoğunlukla periferiktir. Hastaların yaklaşık yarısında tüm süreç boyunca 4 veya daha az eklemi etkiler. Oligoartiküler JİA'dan en önemli farkı kalça eklemının çok daha sık olarak etkilenmesidir. Eklemlerde efüzyon, ağrı, hareket kısıtlılığı olur. Çoğunlukla alt ekstremitelerde, asimetrik ve oligoartiküler tutulum görülür. Hastaların %25'inde poliartiküler tutulum olabilir. En sık etkilenen eklemler diz (%45-65), ayak (%58), ayak bileği (%36-48) ve kalça eklemidir. Nadiren üst ekstremitte eklemleri, omuz (%10) tutulabilir. Tarsit (intertarsal eklem, entezis ve yumuşak doku enflamasyonu) 1/3 hastada görülür⁹⁴.

Artrit- Aksiyel tutulum: Sakroiliak eklem ve/veya vertebrada tutulum olmasıdır. Özellikle 11 yaşından büyük erkek hastalarda, HLAB27 pozitifliği, kalça artrit ve aksiyel tutulum daha sık görülür. Aksiyel tutulumun klasik özelliği inflamatuvar sırt ağrısıdır⁹⁵. EİA'lı çocukların %30-50'sinde klinik veya radyolojik olarak sakroiliit vardır⁹⁶. Sakroiliit hastalığın başlangıcında nadir görülür. Genellikle hastalığın başlangıcından 5-10 yıl sonra saptanır. Sakroiliit kalça ağrısı, kasık ağrısı, bel ağrısı şeklinde semptom gösterebilir. Çocuklarda, inflamatuvar sırt ağrısı ve/veya sakroiliak eklem hassasiyeti, sakroiliak distraksiyon manevralarında ağrı ve anormal Schober testi gibi klinik sakroiliit belirtileri olmadığında, görüntüleme ile tespit edilen inflamasyon "sessiz sakroiliit" olduğu bilinmektedir⁹⁴. Servikal vertebra tutulumu hastalığın başlangıcında nadirdir. Atlantoaksiyal subluksasyon çok geç bir komplikasyondur⁹⁷.

Entezit: Entezit, bir tendonun, bağın veya eklem kapsülünün kemiğe bağlandığı yerde iltihaplanma olarak tanımlanır ve EİA'nın belirgin bir patolojik özelliğidir. Entezit, psöriatik artrit, farklılaşmamış JİA ve uzamış (extended) oligoartiküler JİA dahil olmak üzere JİA'nın diğer kategorilerinde de görülebilir. Genel olarak, EİA'lı çocukların %45-80'inde entezit vardır. EİA'deki entezit sıklıkla simetriktir ve ağırlıklı olarak alt ekstremiteleri etkiler⁹⁸. Patellar

ligament, plantar fasya ve aşıł tendonu, en sık etkilenen bölgeler olmasının yanı sıra kalça ekstansörlerinin büyük trokanter üzerindeki tendonları, humerusun epikondillerinde ortak fleksör ve ekstansör tendonlarda da görölmektedir. Kronik entezitin belirtileri erozyonları, kalsifikasyonları, osteopeni ve yeni kemik oluşumunu içerebilir. Entezit, tedaviye periferik artrit kadar iyi yanıt vermeyebilir^{98,99}.



Şekil 4. Entezit bölgeleri

Akut ön üveit: EİA ile ilişkili üveit tipik olarak akut başlangıçlıdır ve konjonktival enjeksiyon, ağrı ve fotofobi ile karakterizedir. Bu, tipik olarak asemptomatik olan diğer JİA kategorilerinde görölen üveitin tersidir. EİA'de üveit sıklıkla tek taraflı ve tekrarlayıcıdır. EİA'li çocuklarda hastalık seyri boyunca kümülatif üveit insidansı yaklaşık %15-30 iken ölkemizde %6.7-9.4'dür. İnateü üveit, iris skarı, korneal kalsiyum birikimi, glokom, katarakt, makula ödemi ve görme kaybı gibi komplikasyonlara neden olabilir^{100,101}.

2.2.4.Laboratuvar

Tanıyı kesinleştiren laboratuvar bir test yoktur. Tanı klinik olarak koyulur. HLA-B27 kuvvetle ilişkili ama tanısal değildir. Antinökleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), anti-CCP tipik olarak negatiftir. CRP, ESH gibi inflamatuvar belirteçler artmış ya da normal olabilir¹⁰¹.

2.2.5.Görüntüleme

Spondiloartrit tanılı erişkinlerde hastalığın erken tespiti ve izlenmesi için direkt grafi, ultrasonografik görüntüleme (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) giderek daha fazla kullanılmaktadır. Power Doppler USG, USG ve MRG enteziti mekanik yaralanmalar, apofizit ve fibromiyalji gibi diğer enflamatuvar olmayan durumlardan ayırmaya yardımcı olmaktadır. En yaygın ultrasonografik anormallikleri, entezofitler, kalsifikasyonlar, tendon kalınlaşması ve hipoekojenitedir¹⁰². MRG yaygın olarak aksiyel hastalığı değerlendirmek için kullanılır¹⁰³. Sakroiliitin direkt grafi bulguları, eklem aralığında genişleme veya daralma, eklem yüzlerinde skleroz, ankiloz, destrüksiyondur. Çocuklarda sakroiliak görüntüleme için mevcut altın standart MRG'dir. MRG'deki karakteristik bulgular, sakrumda ve/veya bitişik iliumda kapsülit veya entezit ile veya tek başına kemik iliği ödemi içerir^{104,105}.

2.2.6.Tanı

EİA hastalığında tanı ağırlıklı olarak klinikle koyulur. Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri tanıyı desteklemek amacı ile kullanılır. EİA tanısı için ILAR sınıflaması ve tanı kriterleri kullanılmaktadır¹⁰⁶. ILAR tanı kriterlerinin EİA için duyarlılığı %79,6, özgüllüğü %67,1 saptanmıştır¹⁰⁷.

ILAR 2001 sınıflaması ve tanı kriterleri;

Artrit ve entezit veya aşağıdakilerden en az ikisinin varlığında artrit veya entezit:

- Sakroiliak eklem duyarlılığı ve/veya inflamatuvar bel ağrısı
- HLA B27 pozitifliği
- 6 yaşından büyük, erkek
- Akut ön üveit (genellikle ağrı, kızarıklık ve fotofobinin eşlik ettiği)
- Birinci derece akrabalarda HLA B27 ilişkili hastalıkların varlığı, ankilozan spondilit, Entezit ilişkili artrit, sakroiliitin eşlik ettiği inflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu veya akut ön üveit

Dışlama:

- Birinci veya 2. derece akrabada dermatolog tarafından tanısı konan psöriazis öyküsü
- Sistemik artrit varlığı
- RF (+)liği

2.2.7.Tedavi

EİA için birincil olarak erişkin çalışmalarına dayanan terapötik seçenekler arasında monoterapi veya nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ve biyolojik ajanlarla kombinasyon tedavisi yer alır. NSAİ ilaçlar farmakolojik tedavide 1. basamak tedavidir. İnflamasyonu azaltır, 48-72 saat içinde semptomlarda rahatlama sağlar, hastalık remisyonuna katkıda bulunurlar. NSAİİ monoterapisi, düşük hastalık aktivitesi olan ve kötü prognoz özellikleri olmayan çocuklar için uygun olabilir⁹⁸.

Kortikosteroid tedavisi sistemik veya intraartiküler olarak uygulanabilir. Ciddi hastalık durumunda kısa süreli köprü tedavi olarak tercih edilir. Topikal formları üveit tedavisinde etkindir. Oligoartiküler formda intraartiküler steroid uygulanabilir.

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlardan sülfasalazin, metotreksat ve leflunomid kullanılır. Sülfasalazin, periferik hastalık aktivitesini baskılamada etkili, erişkin hastalarda aksiyal hastalık aktivitesini baskılamada etkisizdir. İlaç etkisi birkaç haftada ortaya çıkar. Yan etki olarak kemik iliğini baskılanması, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülebilir. Metotreksat periferik artrit kontrolünde etkin sakroiliit ve entezit tedavisinde etkinliği net değildir. Leflunomid sülfasalazin ve metotreksatı tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir¹⁰⁸.

Biyolojik ajanlar aksiyal tutulumda, DMARD tedavisine yanıtız periferik eklem tutulumunda tercih edilir. Anti-TNF ilaçlar; etanercept, adalimumab, infliximab kullanılmaktadır. Son dönemde IL-17 inhibitörü olan secukinumab kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır¹⁰⁹.

Kötü prognostik faktörler;

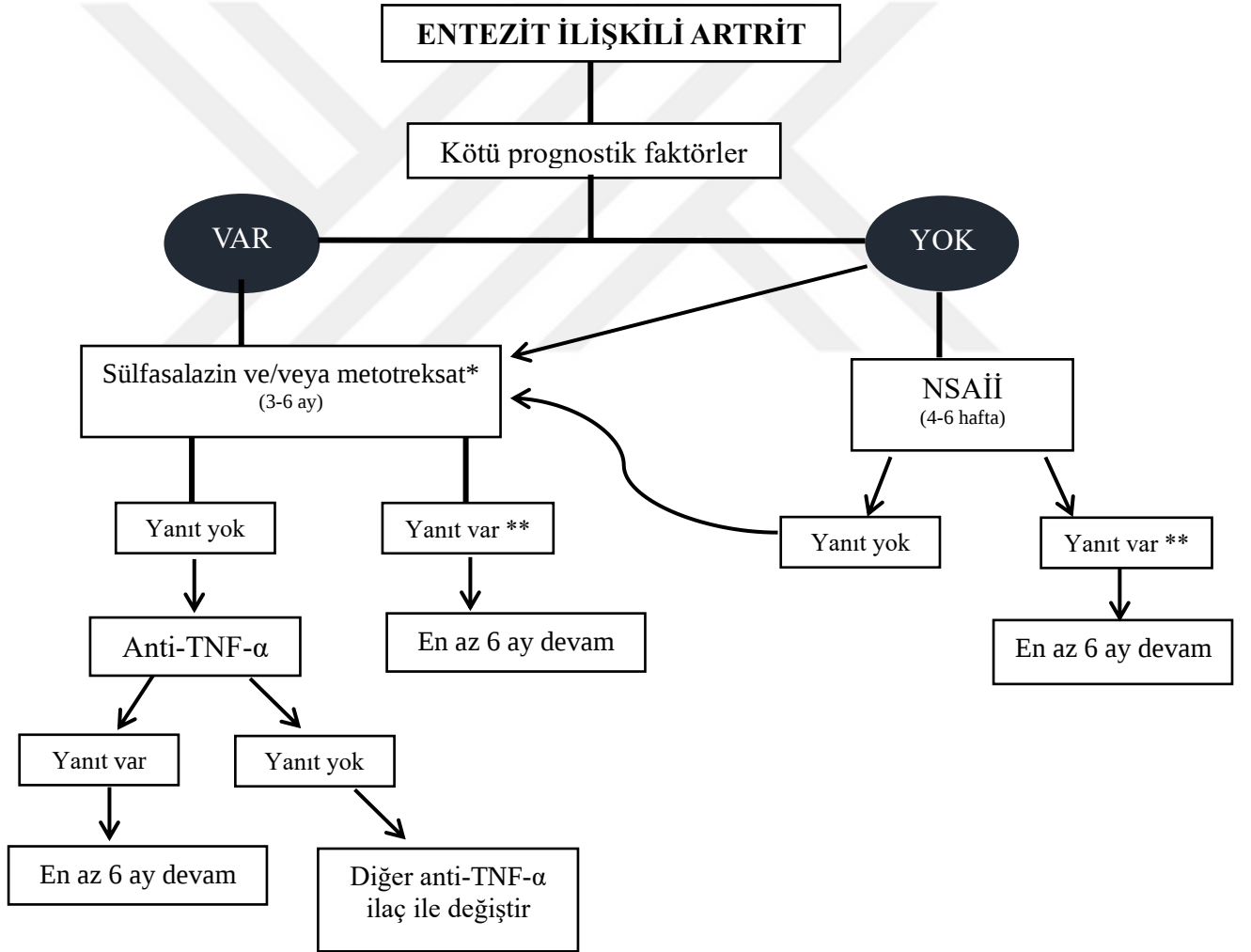
Klinik:

- ✓ Ailede ankilozan spondilit (AS) öyküsü
- ✓ Sakroiliit
- ✓ İlk 6 ayda ayak bileği/kalça tutulumu
- ✓ Poliartiküler tutulum

Laboratuvar: Yüksek ESH

Radyoloji: Eklem aralığında daralma ve erozyon

Tablo 5. EİA tedavi yaklaşımı¹¹⁰ ***



*Bu basamakta kısa dönem köprü tedavisi olarak düşük doz sistemik steroid kullanılabilir veya özellikle oligoartiküler tutulumlu hastalarda eklem içi steroid enjeksiyonu uygulanabilir.

**Yanıt var: Hekim VAS < 4 cm, şiş eklem sayısının 0 olması, inflamatuvar spinal ağrı ve sakroiliak eklem duyarlılığı olmaması, üveit ve entezit olmaması ve normal ESH düzeyi (N: 0-15 mm/saat)

NOT: Tüm tedaviler her basamakta gerektiğinde NSAİİ ile desteklenebilir. DMARD tedavisi alırken gerektiğinde İAİ uygulanabilir. Başarılı tedavilerin en az 6 ay devamı önerilir, literatürde yeterli veri olmadığı için ilacı kesme süresi hekimin inisiyatifine bırakılmıştır.

***Makay B, Sozeri B, Ozen S, Kasapcopur O. Juvenil İdyopatik Artrit Tedavi Uzlaşı Rehberi, (Editör) Deomed; 2012, Entezit ile İlişkili Artritte tedavi algoritması (Şekil 6.1.), syf 51' den alıntılanmıştır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ETİK KURUL ONAYI

Bu tez çalışması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.09.2022 tarihli 2022/30-10 no'lu Fakülte Yönetim Kurulu kararı ile onay almıştır.

3.2.HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Romatoloji polikliniğine en az 1 yıl düzenli takibe gelen ailesel Akdeniz ateşi ve entezit ilişkili artrit tanısı olan hastaların dosyaları incelenmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için hem Tel-Hashomer tanı kriterleri hem de Ankara kriterlerini karşılayan hastalar, entezit ilişkili artrit tanısı için ILAR tanı kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir.

AAA ve EİA için belirlenen tanı kriterlerini karşılamayan hastalar, AAA için MEFV gen analizi yapılmayan hastalarla beraber MEFV gen analizinde ekzon 10 dışı mutasyonu olan hastalar, takip süresi 1 yıldan az olanlar, dosyada başvuru anında hastalık bulguları yetersiz kaydedilmiş olanlar çalışmadan dışlanmıştır.

Her iki tanıya sahip belirlenen kriterlere uygun 21 hasta saptandı. Sadece AAA ve sadece EİA tanılı hasta sayısı daha fazla olduğu için ortak grubu yansıtacak şekilde basit rastgele randomizasyon ile hastalar seçildi. Sadece AAA tanılı 80 hasta, sadece EİA tanılı 76 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi işlem sistemi (Probel bilgi sistemi) aracılığı ile retrospektif olarak tarandı.

Her bir hastanın yaşı, cinsiyeti, tanısı, tanı alma yaşı, tanı gecikme süresi, takip süresi, aile öyküsü, akrabalık durumu, klinik bulguları, atak/hastalık aktivasyon dönemindeki ve remisyon dönemindeki laboratuvar sonuçları, aldıkları tedaviler belirlendi. AAA tanısı olan hastalarda atak sıklığı, kolşisin öncesi ve sonrası atak sıklığı ve AAA şiddet skoru, MEFV gen mutasyonu, kolşisin yanıtı; EİA tanısı olan hastalarda direk grafi ve MR görüntüleme sonuçları ve HLA-B27 pozitiflik durumu belirlendi.

Hem AAA hem EİA tanısı olan 21 hastanın verileri sadece AAA tanısı olan 80 hasta ve sadece EİA tanısı olan 76 hasta ile kıyaslandı.

3.3.İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz “SPSS (statistical package for the social science) 26.0 for Windows” programı kullanılarak yapıldı. Shapiro-Wilk testi yapılarak gruplar arası dağılıma bakıldı. Dağılımı normal olan verilerin özetlenmesi için ortalama $\pm$ SD; normal olmayan veriler için ise ortanca, çeyrekler arası aralık kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılımlı sayısal veriler için student t testi, diğer verileri için Mann Whitney U testi uygulandı. Nominal veriler için Chi-square testi ya da Fisher exact testi kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ SD (standart sapma) (minimum-maksimum) ve ortanca (%25-75 interkuantil aralık (İKA)) şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Araştırmada yer alan hastaların demografik özellikleri değerlendirildi (Tablo 1). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların yaşları 1,5 yıl ile 17 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama yaş $10 \pm 4,3$ yıl olarak belirlendi. Hastaların %74'ünün erkek, %26'sının kadın olduğu saptandı.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

	mean $\pm$ SD	Min - Max
Yaş (Yıl)	$10 \pm 4,33$	1,5 - 17
	n	%
Cinsiyet		
Erkek	131	74,0
Kadın	46	26,0
Tanı		
EİA	76	42,9
AAA	80	45,2
AAA + EİA	21	11,9
Toplam	177	100

	mean $\pm$ ss	min - max
AAA Tanı Yaşı (Yıl)	$7,3 \pm 3,75$	1-16
EİA Tanı Yaşı (Yıl)	$12 \pm 3,1$	3-17,5
Takip Süresi (Yıl)	$4,5 \pm 3$	1-15,5

Hastaların %45,2'sunun sadece Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), %42,9'sinin sadece Entezit İlişkili Artrit (EİA) ve %11,9'unun FMF ve EİA tanısı aldığı bulundu. AAA tanısı almış olan hastaların tanı yaşları ortalaması $7,3 \pm 3,75$ yıl, EİA tanısı almış olan hastaların tanı yaşları ortalaması $12 \pm 3,1$ yıl olarak tespit edildi. Hastaların takip sürelerinin ortalaması ise $4,5 \pm 3$ yıl olarak belirlendi.

4.1.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Araştırmada yer alan AAA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının demografik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 2). Elde edilen sonuçlara göre; AAA grubu hastalarının yaşlarının ortalaması $7 \pm 3,8$ yıl, AAA + EİA hastalarının yaşlarının ortalaması $10 \pm 3,5$ yıl olarak saptandı. AAA grubu hastalarının yaşlarının AAA + EİA grubu hastalarına göre daha düşük olduğu belirlendi ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-3,314$, $p<0,05$). AAA grubu hastalarının tanı yaşlarının ortalaması $6,9 \pm 3,8$ yıl, AAA + EİA hastalarının AAA tanı yaşlarının ortalaması $8,9 \pm 3,4$ yıl olarak saptandı. AAA grubu hastalarının tanı yaşlarının AAA + EİA grubu hastalarına göre daha düşük olduğu belirlendi ve AAA tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($t=-2,167$, $p<0,05$).

AAA grubu hastalarının tanı gecikme sürelerinin ortalaması $5,4 \pm 8,76$ ay, AAA + EİA hastalarının tanı gecikme sürelerinin ortalaması $7,83 \pm 5,84$ ay olarak saptandı. AAA grubu hastalarının tanı gecikme sürelerinin AAA + EİA grubu hastalarına göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($Z=-2,423$, $p<0,05$). AAA grubu hastalarının takip sürelerinin ortalaması $5,7 \pm 3,4$ yıl, AAA + EİA hastalarının takip sürelerinin ortalaması $4,1 \pm 2,6$ yıl olarak saptandı. AAA grubu hastalarının takip sürelerinin AAA + EİA grubu hastalarına göre daha fazla olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($t=2,048$, $p<0,05$). AAA grubunun %20'sinde akrabalık saptanmış olup AAA + EİA grubunda yer alan hastalarda akrabalık olmadığı belirlendi. AAA grubu ile AAA + EİA grubu arasında akrabalık durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=3,603$, $p<0,05$).

Tablo 2. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	AAA(80)	AAA + EİA(21)	İstatistik	p
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD		
Yaş (Yıl)	7 $\pm$ 3,8	10 $\pm$ 3,5	Z=-3,314	0,001*
	n (%)	n (%)		
Cinsiyet				
Erkek	51 (63,7)	15 (71,4)	$\Psi X^2=0,433$	0,510
Kadın	29 (36,3)	6 (28,6)		
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD		
AAA Tanı Yaşı (Yıl)	6,9 $\pm$ 3,8	8,9 $\pm$ 3,4	t=-2,167	0,033*
AAA Gecikme (Ay)	5,40 $\pm$ 8,76	7,83 $\pm$ 5,84	Z=-2,423	0,015*
Takip Süresi (Yıl)	5,7 $\pm$ 3,4	4,1 $\pm$ 2,6	t=2,048	0,043*
	n (%)	n (%)		
Aile Öyküsü				
AAA	32 (40,0)	8 (38,1)	$\Theta X^2=5,840$	0,099
Amiloidozis	3 (3,8)	0		
Ankilozan spondilit	0	2 (9,5)		
Akrabalık	16 (20,0)	0	$\phi X^2=3,603$	0,021*

t: Bağımsız Örneklem t Testi, Z: Mann Whitney U Testi, Ψ : Pearson Ki Kare, ϕ : Fisher Exact Test, Θ : Fisher Freeman Halton Exact Test, *p<0,05

4.1.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Araştırmada yer alan EİA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının demografik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 3). Elde edilen sonuçlara göre; EİA grubu hastalarının yaşlarının ortalaması 13 $\pm$ 2,5 yıl, AAA + EİA hastalarının yaşlarının ortalaması 10,3 $\pm$ 3,5 yıl olarak saptandı. EİA grubu hastalarının yaşlarının AAA + EİA grubu hastalarına göre daha yüksek olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Z=-3,222, p<0,05).

EİA grubu hastalarının tanı yaşlarının ortalaması $12,9 \pm 2,7$ yıl, AAA + EİA hastalarının tanı yaşlarının ortalaması $9,1 \pm 3,3$ yıl olarak saptandı. EİA grubu hastalarının tanı yaşlarının AAA + EİA grubu hastalarına göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($Z=-4,367$, $p<0,05$).

EİA grubu hastalarının %3,9'unun ailesinde AAA, %1,3'ünün ailesinde EİA, 1,3'ünün ailesinde İBH, %21,1'inin ailesinde ankilozan spondilit ve %2,6'sının ailesinde psöriazis öyküsü olduğu belirlendi. AAA + EİA grubu hastalarının %38,1'inin ailesinde AAA ve %9,5'inin ailesinde ankilozan spondilit öyküsü olduğu belirlendi. EİA grubu ile AAA + EİA grubu arasında bulunan aile öyküleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=15,879$, $p<0,05$).

Tablo 3. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	EİA(76)	AAA + EİA(21)	İstatistik	p
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD		
Yaş (Yıl)	13 $\pm$ 2,5	10,3 $\pm$ 3,5	Z=-3,222	0,001*
	n (%)	n (%)		
Cinsiyet				
Erkek	65 (85,5)	15 (71,4)	$\chi^2=1,392$	0,191
Kadın	11 (14,5)	6 (28,6)		
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD		
EİA Tanı Yaşı (Yıl)	12,9 $\pm$ 2,7	9,1 $\pm$ 3,3	Z=-4,367	0,000*
EİA Gecikme (Ay)	6,82 $\pm$ 12,38	4,17 $\pm$ 3,33	Z=-0,670	0,503
Takip Süresi (Yıl)	3,2 $\pm$ 2	4,1 $\pm$ 2,5	Z=-1,502	0,133
	n	%		
Aile Öyküsü				
AAA	3 (3,9)	8 (38,1)		
EİA	1 (1,3)	0	$\chi^2=15,879$	0,002*
İBH	1 (1,3)	0		
Ankilozan spondilit	16 (21,1)	2 (9,5)		
Psöriazis	2 (2,6)	0		
Akrabalık	8 (10,5)	0	$\chi^2=1,219$	0,195

4.2.KLİNİK BULGULAR

4.2.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Araştırmada yer alan AAA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarında meydana gelen klinik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 4). Elde edilen sonuçlara göre; AAA grubunun %82,5'inde, AAA + EİA grubunun %52,4'ünde ateş olduğu belirlendi. AAA grubunda ateş görülme oranının AAA + EİA grubuna göre daha fazla olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($\chi^2=6,750$, $p<0,05$). AAA grubunun %88,8'inde, AAA + EİA grubunun %57,1'inde peritonit olduğu belirlendi. AAA grubunda peritonit gelişme oranı AAA + EİA grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ve peritonit gelişme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=9,291$, $p<0,05$).

AAA grubunun %10'unda, AAA + EİA grubunun %42,9'unda kronik artrit olduğu belirlendi. AAA grubunda kronik artrit görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($\chi^2=10,588$, $p<0,05$). AAA grubunun %3,8'inde, AAA + EİA grubunun %71,4'ünde sakroiliak eklem tutulumu olduğu belirlendi. AAA grubunda sakroiliak eklem tutulum görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($\chi^2=47,503$, $p<0,05$). AAA grubunun hiçbirinde kalça eklem tutulumu yoktu. AAA + EİA grubunun %57,1'inde kalça eklemi tutulumu olduğu belirlendi. AAA grubu ile AAA + EİA grubu arasında kalça eklemi tutulumu görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=46,564$, $p<0,05$). AAA grubunun %1,3'ünde, AAA + EİA grubunun %38,1'inde inflamatuvar bel ağrısı olduğu saptandı. AAA grubunda inflamatuvar bel ağrısı görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=23,466$, $p<0,05$).

AAA grubunun %10'unda, AAA + EİA grubunun %52,4'ünde sabah tutukluğu olduğu belirlendi. AAA grubunda sabah tutukluğu görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=16,885$, $p<0,05$). AAA grubunun %7,5'inde AAA + EİA grubunun %71,4'ünde entezit olduğu belirlendi. AAA grubunda entezit görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ve entezit görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=37,487$, $p<0,05$).

AAA grubunun %5'inde, AAA + EİA grubunun %38,1'inde tarsitis olduğu belirlendi. AAA grubunda tarsitis görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=14,384$, $p<0,05$). AAA grubunun %1,2'sinde, AAA + EİA grubunun %23,8'inde plantar fasiit olduğu belirlendi. AAA grubunda plantar fasiit görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=11,382$, $p<0,05$).

Tablo 4. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

	AAA(80) n (%)	AAA + EİA(21) n (%)	İstatistik	p
Ateş	66 (82,5)	11 (52,4)	$\chi^2=6,750$	0,008*
Peritonit	71 (88,8)	12 (57,1)	$\chi^2=9,291$	0,002*
Perikardit / Plörit	24 (30,0)	4 (19,0)	$\chi^2=0,996$	0,318
Akut Artrit	24 (30,0)	6 (28,6)	$\chi^2=0,016$	0,899
Bacak Ağrısı	44 (55,0)	9 (42,9)	$\chi^2=0,983$	0,321
Erizipel benzeri eritem	9 (11,3)	3 (14,3)	$\chi^2=0,000$	0,710
Kronik Artrit	8 (10,0)	9 (42,9)	$\chi^2=10,588$	0,001*
Sakroiliak Eklem Tutulumu	3 (3,8)	15 (71,4)	$\chi^2=47,503$	0,000*

Kalça Eklemi Tutulumu	0	12 (57,1)	$\phi X^2=46,564$	0,000*
İnflamatuvar Bel Ağrısı	1 (1,3)	8 (38,1)	$\phi X^2=23,466$	0,000*
Sabah Tutukluğu	8 (10,0)	11 (52,4)	$\phi X^2=16,885$	0,000*
Entezit	6 (7,5)	15 (71,4)	$\phi X^2=37,487$	0,000*
Tarsitis	4 (5,0)	8 (38,1)	$\phi X^2=14,384$	0,000*
Plantar Fasiit	1 (1,2)	5 (23,8)	$\phi X^2=11,382$	0,001*
Üveit	0	1 (4,8)	$\phi X^2=0,523$	0,208

Ψ : Pearson Ki Kare, ϕ : Fisher Exact Test, * $p<0,05$

4.2.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Araştırmada yer alan EİA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının klinik bulguları karşılaştırıldı (Tablo 5). Elde edilen sonuçlara göre; EİA grubunun %14,5’inde, AAA + EİA grubunun %52,4’ünde ateş olduğu belirlendi. EİA grubunda ateş görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ve ateş görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\phi X^2=11,407$, $p<0,05$). EİA grubunun %7,9’unda, AAA + EİA grubunun %57,1’inde peritonit olduğu belirlendi. EİA grubunda peritonit görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\phi X^2=23,427$, $p<0,05$).

EİA grubunun %3,9’unda, AAA + EİA grubunun %19’unda perikardit / plörit olduğu belirlendi. EİA grubunda perikardit / plörit görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\phi X^2=3,575$, $p<0,05$). EİA grubunun %7,9’unda, AAA + EİA grubunun %28,6’sında akut artrit olduğu belirlendi. EİA grubunda akut artrit görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ve akut artrit görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\phi X^2=4,722$, $p<0,05$).

EİA grubunun %13,2'sinde, AAA + EİA grubunun %42,9'unda bacak ağrısı olduğu belirlendi. EİA grubunda bacak ağrısı görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($\phi X^2=7,425$, $p<0,05$). EİA grubunda hiç erizipel benzeri eritem görülmezken, AAA + EİA grubunun %14,3'ünde erizipel benzeri eritem olduğu belirlendi. EİA grubu ile AAA + EİA grubu arasında erizipel görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\phi X^2=6,944$, $p<0,05$).

EİA grubunun %71,1'inde, AAA + EİA grubunun %42,9'unda kronik artrit olduğu belirlendi. EİA grubunda kronik artrit görülme oranı AAA + EİA grubuna göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($\psi X^2=5,746$, $p<0,05$).

EİA ve AAA + EİA grupları arasında aksiyel ve periferik tutulum açısından fark bulunmadı.

Tablo 5. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

	EİA(76) n (%)	AAA + EİA(21) n (%)	İstatistik	p
Ateş	11 (14,5)	11 (52,4)	$\phi X^2=11,407$	0,001*
Peritonit	6 (7,9)	12 (57,1)	$\phi X^2=23,427$	0,000*
Perikardit / Plörit	3 (3,9)	4 (19,0)	$\phi X^2=3,575$	0,038*
Akut Artrit	6 (7,9)	6 (28,6)	$\phi X^2=4,722$	0,020*
Bacak Ağrısı	10 (13,2)	9 (42,9)	$\phi X^2=7,425$	0,005*
Erizipel benzeri eritem	0	3 (14,3)	$\phi X^2=6,944$	0,009*
Kronik Artrit	54 (71,1)	9 (42,9)	$\psi X^2=5,746$	0,017*

Sakroiliak Eklem Tutulumu	43 (56,6)	15 (71,4)	$\Psi X^2=1,509$	0,219
Kalça Eklemi Tutulumu	37 (48,7)	12 (57,1)	$\Psi X^2=0,471$	0,493
İnflamatuvar Bel Ağrısı	34 (44,7)	8 (38,1)	$\Psi X^2=0,296$	0,587
Sabah Tutukluğu	56 (73,7)	11 (52,4)	$\Psi X^2=3,495$	0,062
Entezit	54 (71,1)	15 (71,4)	$\Psi X^2=0,001$	0,973
Tarsitis	34 (44,7)	8 (38,1)	$\Psi X^2=0,296$	0,587
Plantar Fasiit	13 (17,1)	5 (23,8)	$\phi X^2=0,146$	0,530
İBH	2 (2,6)	0	$\phi X^2=0,000$	1,000
Üveit	1 (1,3)	1 (4,8)	$\phi X^2=0,014$	0,388
Aksiyel / Periferik Tutulum				
Aksiyel Tutulum	22 (28,9)	8 (38,1)	$\Psi X^2=1,049$	0,592
Periferik Tutulum	22 (28,9)	4 (19,0)		
Aksiyel ve Periferik Tutulum	32 (42,1)	9 (42,9)		

Ψ : Pearson Ki Kare, ϕ : Fisher Exact Test, $*p<0,05$

4.3.LABORATUVAR BULGULARI

4.3.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Araştırmada yer alan AAA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 6). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların atak dönemindeki CRP değerlerinin ortalaması AAA grubunda $90,96 \pm 67,03$ mg/L, AAA + EİA grubunda $42,44 \pm 27,37$ mg/L olarak belirlendi. AAA grubu ile AAA + EİA grubu arasında atak dönemi CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($t=4,921$, $p<0,05$). AAA grubunun atak dönemi CRP değerlerinin AAA + EİA grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Remisyon dönemindeki CRP

değeri AAA grubunda $1,59 \pm 2,16$ mg/L, AAA + EİA grubunda $4,07 \pm 4,19$ mg/L olarak saptandı. CRP'nin normal aralığı 0-5 mg/L olduğu için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Tablo 6. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Atak Esnasında ve Remisyonunda Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	AAA	AAA + EİA	İstatistik	p
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD		
Atak				
WBC ($10^3/uL$)	$10,10 \pm 3,78$	$9,32 \pm 3,44$	$Z=-0,831$	0,406
ANS ($10^3/uL$)	$6,45 \pm 3,34$	$5,38 \pm 2,37$	$Z=-1,177$	0,239
Lenfosit ($10^3/uL$)	$2,73 \pm 1,70$	$2,43 \pm 0,69$	$Z=-0,312$	0,755
PLT ($10^3/uL$)	$320,43 \pm 115,53$	$351,10 \pm 67,27$	$Z=-1,939$	0,053
PLT/Lenfosit	$141,94 \pm 79,49$	$149,12 \pm 59,20$	$Z=-1,206$	0,228
NLR	$3,01 \pm 2,15$	$2,33 \pm 1,26$	$Z=-0,944$	0,345
MPV (fL)	$7,93 \pm 0,88$	$7,76 \pm 0,77$	$Z=-0,687$	0,492
CRP (mg/L)	$90,96 \pm 67,03$	$42,44 \pm 27,37$	$t=4,921$	0,000*
ESR	$36,88 \pm 24,03$	$36,48 \pm 19,74$	$Z=-0,427$	0,669
Remisyon				
WBC ($10^3/uL$)	$7,18 \pm 1,91$	$6,90 \pm 1,69$	$t=0,606$	0,546
ANS ($10^3/uL$)	$3,76 \pm 1,57$	$3,46 \pm 1,26$	$Z=-0,663$	0,507
Lenfosit ($10^3/uL$)	$2,64 \pm 0,83$	$2,68 \pm 0,88$	$Z=-0,196$	0,844
PLT ($10^3/uL$)	$290,64 \pm 80,87$	$265,00 \pm 43,34$	$Z=-1,176$	0,239
PLT/Lenfosit	$128,19 \pm 103,48$	$107,56 \pm 32,32$	$Z=-1,033$	0,302
NLR	$1,63 \pm 1,13$	$1,38 \pm 0,59$	$Z=-0,449$	0,653
MPV (fL)	$8,35 \pm 0,87$	$8,64 \pm 0,67$	$Z=-1,570$	0,116
CRP (mg/L)	$1,59 \pm 2,16$	$4,07 \pm 4,19$	$Z=-3,606$	0,000*
ESR	$5,67 \pm 4,64$	$7,10 \pm 5,55$	$Z=-1,103$	0,270

t: Bağımsız Örneklem t Testi, Z: Mann Whitney U Testi, *p<0,05

4.3.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Laboratuvar Bulguları ve HLA-B27 Pozitifliğinin Karşılaştırılması

Araştırmada yer alan EİA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 7). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların

hastalık aktivasyon dönemindeki CRP değerlerinin ortalaması EİA grubunda $21,36 \pm 33,46$ mg/L, AAA + EİA grubunda $42,44 \pm 27,37$ mg/L olarak belirlendi. EİA grubunun hastalık aktivasyon dönemi CRP değerlerinin AAA + EİA grubuna göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($Z=-3,841$, $p<0,05$). Remisyon dönemindeki CRP değeri EİA grubunda $1,99 \pm 2,1$ mg/L, AAA + EİA grubunda $4,07 \pm 4,19$ mg/L olarak saptandı. CRP'nin normal aralığı 0-5 mg/L olduğu için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. EİA hastaları ve AAA + EİA grubu hastaları arasında HLA-B27 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Hastalık Aktivasyonu ve Remisyonu Sırasındaki Laboratuvar Bulguları ve HLA-B27 Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	EİA	AAA + EİA	İstatistik	p
	mean ± SD	mean ± SD		
Hastalık aktivasyonu				
WBC (10^3/uL)	8,32 ± 2,55	9,32 ± 3,44	t=-1,242	0,225
ANS (10^3/uL)	4,82 ± 1,92	5,38 ± 2,37	Z=-0,865	0,387
Lenfosit (10^3/uL)	2,51 ± 0,79	2,43 ± 0,69	t=0,421	0,675
PLT (10^3/uL)	339,19 ± 99,37	351,10 ± 67,27	Z=-1,035	0,301
PLT/Lenfosit	146,32 ± 59,61	149,12 ± 59,20	Z=-0,691	0,490
NLR	2,07 ± 1,05	2,33 ± 1,26	Z=-0,707	0,480
MPV (fL)	8,27 ± 1,08	7,76 ± 0,77	Z=-1,943	0,052
CRP (mg/L)	21,36 ± 33,46	42,44 ± 27,37	Z=-3,841	0,000*
ESR	35,15 ± 28,40	36,48 ± 19,74	Z=-0,926	0,354
Hastalık Remisyon				
WBC (10^3/uL)	7,01 ± 1,59	6,90 ± 1,69	t=0,272	0,786
ANS (10^3/uL)	3,76 ± 1,42	3,46 ± 1,26	Z=-1,020	0,308
Lenfosit (10^3/uL)	2,47 ± 0,71	2,68 ± 0,88	t=-1,075	0,285
PLT (10^3/uL)	274,16 ± 61,76	265,00 ± 43,34	t=0,622	0,535
PLT/Lenfosit	115,15 ± 31,59	107,56 ± 32,32	t=0,942	0,349
NLR	1,65 ± 0,81	1,38 ± 0,59	Z=-1,349	0,177
MPV (fL)	8,57 ± 0,93	8,64 ± 0,67	Z=-0,770	0,441
CRP (mg/L)	1,99 ± 2,10	4,07 ± 4,19	Z=-2,395	0,017*
ESR	5,58 ± 4,35	7,10 ± 5,55	Z=-1,038	0,299
	n (%)	n (%)		
HLA-B27				
Bakılmamış	25 (32,9)	8 (38,1)	ΨX^2=1,027	0,598
Pozitif	27 (35,5)	5 (23,8)		

Negatif	24 (31,6)	8 (38,1)
---------	-----------	----------

*t: Bağımsız Örneklem t Testi, Z: Mann Whitney U Testi, Ψ : Pearson Ki Kare, $*p<0,05$*

4.4.RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

4.4.1. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Görüntüleme Sonuçlarının Karşılaştırılması

Araştırmada yer alan EİA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının direkt grafi ve MRG sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 8). Elde edilen sonuçlara göre; EİA grubu ile AAA + EİA grubu arasında direkt grafi ve MRG sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 8. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Direkt Grafi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçlarının Karşılaştırılması

	EİA(76) n (%)	AAA + EİA(21) n (%)	İstatistik	p
Sakroiliit (Direkt Grafi)	9/28 (32,1)	5/10 (50,0)	$\phi X^2=0,388$	0,449
Sakroiliit (MR)	34/51 (66,7)	13/17 (76,5)	$\Psi X^2=0,574$	0,449
Kalçada Artrit (MR)	21/27 (77,8)	6/6 (100)	$\phi X^2=0,478$	0,563

Ψ : Pearson Ki Kare, ϕ : Fisher Exact Test

4.5.ATAK SIKLIĞI VE PROGNOZ

4.5.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Atak Sıklığı, Kolşisin Yanıtı ve AAA Şiddet Skorlarının Karşılaştırılması

Araştırmada yer alan AAA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının atak sıklığı, kolşisin kullanımı öncesi ve sonrası atak sıklığı, kolşisin yanıtı, kolşisin öncesi ve sonrası AAA şiddet skoru karşılaştırıldı (Tablo 9). Elde edilen sonuçlara göre; AAA grubu ile AAA + EİA grubu arasında atak sıklığı, kolşisin kullanımı öncesi ve sonrası atak sıklığı, kolşisin yanıtı, kolşisin öncesi ve sonrası AAA şiddet skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Atak Sıklığı, Kolşisin Kullanımı Öncesi ve Sonrası Atak Sıklığı, Kolşisin Yanıtı, Kolşisin Öncesi ve Sonrası AAA Şiddet Skorlarının Karşılaştırılması

	AAA	AAA + EİA	İstatistik	p
	mean ± SD	mean ± SD		
Atak Sıklığı (Yılda)	1,83 ± 2,78	1,28 ± 0,83	Z=-0,476	0,634
Kolşisin Öncesi Atak Sıklığı (Yılda)	19,80 ± 19,73	15,22 ± 7,64	Z=-0,047	0,962
Kolşisin Sonrası Atak Sıklığı (Yılda)	2,70 ± 3,97	3,67 ± 24,45	Z=-1,679	0,093
	n (%)	n (%)		
Kolşisin Yanıtı				
Var	69 (86,3)	16 (80,0)	$\phi X^2=0,123$	0,493
Yok	11 (13,7)	4 (20,0)		
Kolşisin Öncesi AAA Şiddeti				
Hafif Hastalık	27 (33,8)	3 (16,7)	$\Psi X^2=3,156$	0,226
Orta Düzey Hastalık	44 (55,0)	14 (77,8)		
Şiddetli Hastalık	9 (11,2)	1 (5,5)		
Kolşisin Sonrası AAA Şiddeti				
Hafif Hastalık	62 (77,5)	12 (66,7)	$\Theta X^2=3,919$	0,151
Orta Düzey Hastalık	18 (22,5)	5 (27,8)		
Şiddetli Hastalık	0	1 (5,5)		

Z: Mann Whitney U Testi, Ψ : Pearson Ki Kare, ϕ : Fisher Exact Test, Θ : Fisher Freeman Halton Exact Test

4.6.GENETİK SONUÇLARI

4.6.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının MEFV Mutasyonları Sonuçları

Araştırmada yer alan AAA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının MEFV mutasyon durumları karşılaştırıldı (Tablo 10). Elde edilen sonuçlara göre; AAA grubunun %40'ında, AAA + EİA grubunun %66,7'sinde homozigot mutasyon; AAA grubunun %60'ında, AAA + EİA grubunun %33,3'ünde heterozigot mutasyon olduğu belirlendi. AAA grubu ile AAA + EİA grubu arasında görülen mutasyon tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\Psi X^2=4,769$, $p<0,05$). AAA

grubunda yer alan hastaların çoğunda heterozigot mutasyon görülürken AAA + EİA grubunda yer alan hastaların çoğunda homozigot mutasyon görülmektedir.

AAA grubunun %24,2'sinde, AAA + EİA grubunun %75'inde homozigot M694V mutasyonu; AAA grubunun %75,8'inde, AAA + EİA grubunun %25'inde heterozigot M694V mutasyonu olduğu belirlendi. AAA grubu ile AAA + EİA grubu arasında görülen M694V mutasyon tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\Psi X^2=14,505$, $p<0,05$). FMF grubunda yer alan hastaların çoğunda heterozigot M694V mutasyon görülürken AAA + EİA grubunda yer alan hastaların çoğunda homozigot M694V mutasyon görülmektedir.

Tablo 10. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının MEFV Mutasyonları Sonuçları

	AAA(80)	AAA + EİA(21)	İstatistik	p
	n (%)	n (%)		
Mutasyon Tipi				
Homozigot	32 (40,0)	14 (66,7)	$\Psi X^2=4,769$	0,029*
M694V				
Homozigot	15/62 (24,2)	12/16 (75,0)	$\Psi X^2=14,505$	0,000*
Heterozigot	47 (75,8)	4 (25,0)		
V726A				
Homozigot	1 (9,1)	0	$\phi X^2=0,000$	1,000
Heterozigot	10 (90,9)	3 (100)		
Ekzon 10 Dışı Mutasyonu	43 (53,8)	10 (47,6)	$\Psi X^2=0,251$	0,617
R202Q				
Homozigot	11 (31,4)	1 (10,0)	$\phi X^2=0,895$	0,246
Heterozigot	24 (68,6)	9 (90,0)		

Ψ : Pearson Ki Kare, ϕ : Fisher Exact Test, * $p<0,05$

4.6.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının MEFV Mutasyonları Sonuçları

Araştırmada yer alan EİA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının hastalık mutasyon durumları karşılaştırıldı (Tablo 11). Elde edilen sonuçlara göre; EİA grubunun %18,4'ünde MEFV gen mutasyonu tespit edildi. AAA + EİA grubu için sadece MEFV gen mutasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildiği için MEFV gen mutasyonu görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edilmedi.

EİA grubunun %5,9'unda ekzon 10 mutasyonu tespit edildi. AAA +EİA grubu için sadece ekzon 10 mutasyonu pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildiği için ekzon 10 mutasyon görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edilmedi.

Tablo 11. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının MEFV Mutasyonları Sonuçları

	EİA	AAA + EİA	İstatistik	p
	n (%)	n (%)		
Mutasyon				
Var	14 (18,4)	21 (100)	$\Psi X^2=47,479$	0,000*
Yok	20 (26,3)	0		
Bakılmamış	42 (55,3)	0		
Ekzon 10 Mutasyonu				
Var	2/34 (5,9)	21 (100)	$\Psi X^2=47,263$	0,000*
M694V				
Homozigot	0	12 (75,0)	$\phi X^2=0,217$	0,294
Heterozigot	1 (100)	4 (25,0)		
Ekzon 10 Dışı Mutasyonu				
Var	11 (32,4)	10 (47,6)	$\Psi X^2=1,282$	0,258
Yok	23 (67,6)	11 (52,4)		
R202Q				
Homozigot	1 (16,7)	1 (10,0)	$\phi X^2=0,000$	1,000
Heterozigot	5 (83,3)	9 (90,0)		

Ψ : Pearson Ki Kare, ϕ : Fisher Exact Test, * $p<0,05$

4.7.TEDAVİ

4.7.1. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler

Araştırmada yer alan AAA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının aldıkları medikal tedaviler karşılaştırıldı (Tablo 12). AAA grubunun %11,3'ünün, AAA + EİA grubunun %42,9'unun biyolojik ajan tedavisi aldığı tespit edildi. AAA grubu ile AAA + EİA grubu arasında görülen biyolojik ajan tedavisi alma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\phi X^2=9,291$, $p<0,05$). AAA grubu hastalarının biyolojik ajan tedavisi alma oranı AAA + EİA grubu hastalarına göre daha düşük olduğu belirlendi.

Tablo 12. AAA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler

	AAA(80)	AAA + EİA(21)	İstatistik	p
	n (%)	n (%)		
IL-1 İnhibitörü	9 (11,3)	1 (4,8)	$\phi X^2=0,226$	0,683

ϕ : Fisher Exact Test, * $p<0,05$

4.7.2. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler

Araştırmada yer alan EİA grubu hastaları ile AAA + EİA grubu hastalarının aldıkları medikal tedaviler karşılaştırıldı (Tablo 13). Elde edilen sonuçlara göre; EİA grubunun %96,1'inin, AAA + EİA grubunun %81'inin NSAİ tedavisi aldığı tespit edildi. EİA grubu hastalarının NSAİ tedavisi alma oranı AAA + EİA grubu hastalarına göre daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\phi X^2=3,575$, $p<0,05$).

EİA grubunun %98,7'sinin, AAA + EİA grubunun %71,4'ünün sülfasalazin tedavisi aldığı tespit edildi. EİA grubu hastalarının sülfasalazin tedavisi alma oranı AAA + EİA grubu hastalarına göre daha yüksek olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\phi X^2=14,411$, $p<0,05$).

EİA grubunun %9,2'sinin, AAA + EİA grubunun %30'unun etanercept tedavisi aldığı tespit edildi. EİA grubu hastalarının etanercept tedavisi alma oranı AAA + EİA grubu hastalarına göre daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\phi X^2=4,204$, $p<0,05$).

Tablo 13. EİA Grubu ile AAA + EİA Grubu Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler

	EİA n (%)	AAA + EİA n (%)	İstatistik	p
NSAİİ	73 (96,1)	17 (81,0)	$\phi X^2=3,575$	0,038*
Steroid	22 (28,9)	7 (33,3)	$\Psi X^2=0,151$	0,698
Sistemik Steroid	17 (22,4)	7 (33,3)	$\Psi X^2=1,062$	0,303
İntraartiküler Steroid	10 (13,2)	2 (9,5)	$\phi X^2=0,005$	1,000
DMARD	75 (98,7)	19 (90,5)	$\phi X^2=1,467$	0,117
MTX	30 (39,5)	13 (61,9)	$\Psi X^2=3,355$	0,067
Sülfasalazin	75 (98,7)	15 (71,4)	$\phi X^2=14,411$	0,000*
Biyolojik Ajan	26 (34,2)	9 (42,9)	$\Psi X^2=0,533$	0,465
Anti-TNF	26 (34,2)	9 (42,9)	$\Psi X^2=0,533$	0,465
Etanercept	7 (9,2)	6 (30,0)	$\phi X^2=4,204$	0,026*
Adalimumab	24 (31,6)	7 (33,3)	$\Psi X^2=0,023$	0,879
İnfliximab	1 (1,3)	0	$\phi X^2=0,000$	1,000
IL-1 İnhibitörü	0	1 (4,8)	$\phi X^2=0,479$	0,216

Ψ : Pearson Ki Kare, ϕ : Fisher Exact Test, * $p<0,05$



5.TARTIŞMA

AAA tekrarlayan ateş epizodları ve poliserozit ile karakterize, kronik, otoinflamatuvar bir hastalıktır¹¹. Akut tekrarlayan monoartrit AAA'da en sık görülen kas-iskelet sistemi tutulumu iken, AAA hastalarının yaklaşık %5'inde çoğunlukla kalça veya dizlerde olmak üzere kronik artrit gelişebilir¹¹¹. Kronik artrit AAA'nın kronik sekellerinden biri olup hastalığın ağır seyrini yansıtabilir ve bu durum yaşam kalitesini kısıtlar. AAA hastalarında artmış sakroiliit sıklığı bildirilmiştir^{112,113}. AAA ve sakroiliitli hastalar genellikle tek taraflı veya iki taraflı sakroiliit, tekrarlayan entezit

ve inflamatuvar sırt veya boyun ağrısı ile başvururlar. AAA'nde sakroiliak tutulum juvenil spondiloartropatiye (JSpA) benzeyebilir^{40,114}. Daha ileri çalışmalar, bu iki hastalık arasındaki fenotipik örtüşmeyi ve periferik ve aksonel eklem paterninin kronik evrimini daha kesin olarak tanımladı. Yetişkinlerde AAA ve SpA birlikteliğinin prevalansının %0.5-7.5, çocuklarda ise %0.06–1.3 olduğu tahmin edilmektedir^{115,116}.

AAA ve EİA birlikteliğiyle ilgili literatürde az yayın olması nedeniyle bu çalışmayı yapmayı planladık. Çalışmamızda hastanemizde takip edilen AAA+EİA birlikteliği olan hastaların demografik, klinik, radyolojik, hastalık şiddeti, tedavi gibi özellikleri inceledik ve sonrasında bu özelliklerin tek başına AAA ve tek başına EİA olan hastalarla karşılaştırdık.

Çalışmamızda AAA+EİA tanılı hastalarda kadın/erkek oranı 0,4 olarak erkek baskınlığı saptandı. Türkiye’de yapılan çalışmalarda da benzer şekilde AAA+JSpA tanılı hastalarda kadın/erkek oranı 0,43-0,6 oranında erkek baskınlığı mevcuttur^{3,117}. Literatürdeki erişkin çalışmaların çoğunda AAA+ SpA birlikteliği olan hastalarda erkek baskınlığı dikkati çekmektedir^{7,118}. Yapılan bir Fransız kohort çalışmasında ise AAA+JSpA tanılı hastaların cinsiyet oranı hafif bir kız baskınlığı ile 1,6 olarak saptanmıştır⁸. Özer ve ark. yaptığı çalışmada AAA+JSpA’li hastalarda erkek cinsiyet oranı sadece AAA tanılı hastalara göre daha yüksek saptanmıştır³. Fakat bizim çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

AAA+EİA tanılı hastalar sadece AAA tanılı hastalar ile kıyaslandığında; AAA+EİA tanılı hastaların ortalama yaşı ve AAA tanı yaşı, sadece AAA tanılı hastaların ortalama yaşı ve tanı yaşına göre daha ileri, tanı gecikme süresi daha fazla, ve takip süreleri daha kısadır. Özer ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde AAA+JSpA tanılı hastaların hastalık başlangıç yaşı sadece AAA tanılı hastalara göre daha ileri olduğu saptanmıştır³. Sadece EİA tanılı hastaların ortalama yaşı ve tanı yaşı, AAA+EİA tanılı hastaların ortalama yaşı ve EİA tanı yaşına göre daha ileri olmasına karşı tanı gecikme süresi ve takip süreleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Yine benzer şekilde Kısaarslan ve ark. yaptığı AAA+JSpA ve JSpA tanılı hastaların karşılaştırıldığı çalışmada JSpA tanılı hastaların tanı yaşı daha ileri olması anlamlı saptanırken tanı gecikme süresi daha kısa saptanmıştır⁹. Bu durumun AAA’nin daha erken yaşta, EİA’nın daha geç yaşta başlaması ile ilgili olduğu düşünüldü^{30,107}.

Periferik eklem tutulumu, sakroiliak eklem tutulumu, kalça eklem tutulumu ve entezit, EİA'in en sık görülen klinik bulgularıdır⁸³. Özer ve ark. AAA+JSpA tanılı 33 hastaya yapılan çalışmada periferik eklem tutulumu %63,6, sakroiliak eklem tutulumu %6, kalça eklem tutulumu %63,6, entezit %63,6, HLA-B27 pozitifliği %31,3 saptanmıştır³. Kısaarslan ve ark. AAA+JSpA tanılı 32 hastaya yapılan çalışmada periferik eklem tutulumu %81,3, sakroiliak eklem tutulumu %76, kalça eklem tutulumu %51, entezit %65,6 HLA-B27 pozitifliği %25 saptanmıştır⁹. Bizim çalışmamızda periferik eklem tutulumu %42,9, sakroiliak eklem tutulumu %71,4, kalça eklem tutulumu %57,1, entezit %71,4, HLA-B27 pozitifliği %23,8 saptandı. Periferik eklem tutulumu daha az, entezit daha sık, HLA-B27 pozitifliği daha düşük saptandı. Çalışmamızın retrospektif dizaynı gereği AAA+EİA tanılı 21 hastanın 13 tanesinde HLA-B27 bakılabildi ve diğer çalışmalara göre düşük pozitiflik saptanmasının nedeni bu olabilir. Bu bizim çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biridir.

AAA+EİA tanılı hastalar sadece AAA tanılı hastalar ile kıyaslandığında; ateş ve peritonit AAA tanılı hastalarda daha sık görülmesi anlamlı saptandı. Perikardit/plörit, akut artrit, bacak ağrısı, erizipel benzeri eritem gibi AAA'nde görülen diğer klinik bulgular açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Kısaarslan ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde ateş ve peritonit AAA tanılı hastalarda daha fazla saptanırken, perikardit/plörit, akut artrit, bacak ağrısı, erizipel benzeri eritem gibi klinik bulgulara bir fark saptanmadı⁹. EİA'de görülen kronik artrit, kalça eklem tutulumu, sakroiliak eklem tutulumu, inflamatuvar bel ağrısı, sabah tutukluğu, entezit, tarsit, plantar fasiit gibi klinik bulguların ortak grupta daha fazla görülmesi anlamlı bulundu. Özer ve ark. yaptığı çalışmada benzer şekilde kronik artrit, kalça eklem tutulumu, sakroiliak eklem tutulumu, inflamatuvar bel ağrısı, entezit, tarsit AAA+JSpA tanılı hastalarda AAA tanılı hastalara göre daha sık izlenmektedir³.

AAA+EİA tanılı hastalar sadece EİA tanılı hastalar ile kıyaslandığında kronik artrit sadece EİA tanılı olan hastalarda daha fazla saptandı. Kalça eklem tutulumu, sakroiliak eklem tutulumu, inflamatuvar bel ağrısı, sabah tutukluğu, entezit, tarsit, plantar fasiit, üveit gibi klinik bulgular açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. EİA tanılı 118 hasta ile AAA+EİA tanılı 63 hastanın karşılaştırıldığı bir

çalışmada inflamatuvar bel ağrısının EİA tanılı hastalarda daha fazla olduğu, entezitin ise her iki grupta benzer sıklıkta olduğu gösterilmiş¹¹⁷. Literatürdeki çalışmalarda AAA+JSpA tanılı hastalarda sadece JSpA tanılı hastalara göre plantar fasiit görülme sıklığı daha yüksek saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır^{8,9}. Hastalar aksiyel ve periferik tutulum açısından incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

AAA+EİA tanılı hastalar sadece AAA tanılı hastalar ile kıyaslandığında atak dönemindeki laboratuvar değerleri (WBC, CRP, ESR) açısından yapılan çalışmalarda anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen bizim çalışmamızda yalnızca CRP değerinin sadece AAA tanılı hastalarda daha yüksek olması anlamlı saptanmıştır⁸. Kısaaraslan ve ark. yaptığı çalışmada atak döneminde her iki grup arasında akut faz reaktanları açısından fark yokken remisyon döneminde AAA+JSpA tanılı hastalarda CRP ve ESR değerleri daha yüksek bulunmuştur⁹. AAA+EİA tanılı hastalar sadece EİA tanılı hastalar ile kıyaslandığında yapılan çalışmalarda hastalık aktivasyon dönemindeki laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmazken bizim çalışmamızda yalnızca CRP değerinin AAA+EİA tanılı hastalarda daha yüksek olması anlamlı saptandı⁸. Her iki karşılaştırmada da remisyon döneminde CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmış gibi görünse de CRP'nin normal aralığının 0-5mg/L olması ve her iki grubun ortalama değerlerinin normal aralıkta olması nedeniyle anlamlı kabul edilmedi.

Çalışmamızdaki AAA+EİA tanılı 21 hastanın 14'ü (%66,7) homozigot mutasyona sahip olup, 21 hastanın 16'sında M694V mutasyonu mevcuttu. Yapılan bir Fransız kohort çalışmasında ise AAA+JSpA tanılı 16 hastanın 11'i (%68,8) iki patojenik MEFV mutasyonu; hepsi en az bir M694V varyantı taşıyordu⁸. AAA+EİA tanılı hastalarda MEFV geninde homozigot mutasyon görülme sıklığı sadece AAA tanılı hastalara göre daha yüksek saptandı. Kısaaraslan ve ark. yaptığı çalışmada MEFV gen mutasyonları açısından anlamlı fark bulunmazken özellikle M694V homozigot mutasyon saptanması AAA+EİA tanılı hastalar açısından anlamlı bulundu⁹.

Çalışmamızdaki AAA+EİA tanılı 21 hastanın 5'inde (%23,8) HLA-B27 pozitifliği mevcuttu. Yapılan bir Fransız kohort çalışmasında ise AAA+JSpA tanılı 12 hastanın 2'sinde (%16,7) HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır⁸. HLA-B27 pozitifliği Kafkas popülasyonundan (%8-10), Akdeniz popülasyonundan (%2-6) daha yüksek saptandı¹¹⁹. AAA+JSpA tanılı hastalar ile JSpA tanılı hastaların kıyaslandığı Fransız kohort çalışmasında bizim çalışmamızdakine benzer şekilde gruplar arasında HLA-B27 pozitifliği açısından bir fark saptanmadı⁸. Fakat Kısaarslan ve ark. yaptığı çalışmada AAA+JSpA tanılı hastalarda HLA-B27 pozitifliğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir⁹. Literatürde erişkin AS hastalarında HLA-B27 pozitif sıklığı %80-90 arasında verilmektedir¹²⁰. AAA-Aksiyel SpA birlikteliği ise daha düşük sıklıkta HLA-B27 ile ilişkilendirilmekte ve bu hasta grubunda çeşitli çalışmalarda sıklığı %15,4-44,4 arasında verilmiştir^{7,121}. Sakroiliitin eşlik ettiği AAA tanılı hastalar ile JSpA tanılı hastaların kıyaslandığı bir çalışmada HLA-B27 pozitifliği AAA+sakroiliiti olan hastalarda %26,7, JSpA'de %86,6 olarak anlamlı bir fark saptanmıştır⁴⁰. Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel anlamlı çıkmasa da literatür ile uyumlu bir şekilde AAA+EİA grubunda yalnızca EİA hastalarına kıyasla daha düşük sıklıkta HLA-B27 pozitifliği bulundu.

EİA tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonunun araştırıldığı bir çalışmada HLA-B27 negatif saptanan 12 hastanın 9 tanesinde MEFV gen mutasyonu saptanmıştır¹²². Cosan ve ark. yaptığı erişkin 193 AS tanılı hastada yapılan genetik incelemeler sonucunda, MEFV geninin ekzon 10 varyantının AS'li HLA B27 (-) hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir¹²³. Çalışmamızdaki 76 EİA tanılı hastanın 51 tanesinde HLA-B27 incelenmiş ve 27 tanesinde pozitif saptanmıştır. HLA-B27 negatif saptanan 24 hastanın 12 tanesinde MEFV gen mutasyonu bakılmış ve 5 tanesinde pozitif saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan 5 hastanın sadece 1 tanesinde ekzon 10 mutasyonu mevcuttur.

AAA+EİA tanılı hastalar sadece EİA tanılı hastalar ile kıyaslandığında; hastaların direk grafi, sakroiliak ve kalça MR bulguları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. AAA+JSpA tanılı hastalar ile JSpA tanılı hastaların kıyaslandığı Fransız kohort çalışmasında bizim çalışmamızdakine benzer şekilde gruplar arasında MRG'de sakroiliit ve entezit bulguları açısından bir fark saptanmamıştır⁸.

AAA+EİA tanılı hastalar ile AAA tanılı hastalar kıyaslandığında, her iki grup arasında son bir yıldaki atak sıklığı, kolşisin öncesi ve sonrası atak sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta hastaların kolşisin sonrası ISSF hastalık şiddet skoru kolşisin öncesi ISSF hastalık şiddet skoruna göre daha düşük saptandı. Kolşisin yanıtı her iki grupta benzerdi. AAA ve EİA birlikteliğinin hastalık prognozunu değiştirmediği saptandı. Kısaarslan ve ark. yaptığı çalışmada kolşisin öncesi ve sonrası ISSF skoru AAA+JSpA tanılı hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda anlamlı fark yoktu⁹. Erişkin çalışmalarında da AAA+SpA birlikteliğinin daha ağır hastalık seyriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda AAA açısından tüm MEFV gen mutasyonu olan hastalar dahil edilmiş ve her iki hastalığa sahip hastalarda en fazla ekzon 10 mutasyonu, özellikle M694V mutasyonu, olduğu gösterilmiştir^{116,124}. Ekzon 10 mutasyonuna sahip olan hastaların daha ağır hastalık seyriyle ilişkili olduğu ve kötü prognostik olduğu bilinmektedir¹²⁵. Bizim çalışmamızda sadece ekzon 10 mutasyonu olan hastalar dahil edildi ve gruplar arasında hastalık şiddeti açısından fark saptanmadı. Bu nedenle literatürdeki çalışmalardaki AAA+EİA birlikteliğinin daha kötü prognozla ilişkilendirilmesi hastalık birlikteliğinden değil ekzon 10 mutasyonunun daha sık görülmesiyle ilişkili olduğu düşünüldü.

AAA tanılı hastalarda biyolojik ajan olarak anti IL-1 tedavi tercih edilmektedir. Fakat AAA tanılı hastalarda sakroiliit görülmesi durumunda anti-IL1 tedavi yerine EİA tanılı hastalarda olduğu gibi anti-TNF tedaviler tercih edilmektedir^{126,127}. AAA+EİA tanılı 21 hastanın 9'unda biyolojik ajan kullanılmaktaydı ve bu 9 hastanın hepsinde anti-TNF tedavi kullanılmaktaydı. Yalnızca 1 hastada anti-IL-1 kullanılmıştı. Literatürdekiyle benzer şekilde AAA+EİA tanılı hastalarda biyolojik ajan seçiminde anti-TNF ilaçlar daha etkili ve iyi tolere edilmiş görünüyordu⁸.

AAA+EİA tanılı hastalar ile EİA tanılı hastaların aldıkları medikal tedaviler incelendiğinde Kısaarslan ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde sadece EİA tanılı hastalarda NSAİİ kullanımı yüksek iken steroid, metotreksat, anti-TNF tedavi kullanımı açısından fark saptanmamıştır⁹. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda sadece EİA tanılı hastaların sülfasalazin kullanımının ortak gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Steroid, metotreksat, adalimumab,

infiximab kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. AAA+EİA tanılı hastalarda etanercept kullanımı sadece EİA tanılı hastalara göre daha yüksek bulundu. Yapılan çalışmalarda Anti TNF kullanım oranı sadece EİA tanılı hastalarda daha yüksek saptanırken bizim çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmadı⁸.

Cherqaoui ve ark yaptığı çalışmada AAA+EİA tanılı hastalarda kolşisin direnci ve IL-1 inhibitörü kullanımı sadece AAA tanılı hastalara göre daha yüksek saptanmasına karşı bizim çalışmamızda tedavi açısından gruplar arasında bir fark yoktu⁸.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması ve hasta sayımızın az olmasıydı. AAA tanısına sahip sadece ekzon 10 mutasyonu olan hastaların dahil edilmesi nedeniyle hasta sayısı azalmıştır. Hasta grupları üçüncü basamak hastanede takip edilen hastalar olduğu için, çalışma tüm hastaların özelliklerini tam olarak yansıtmayabilir. Çalışmamızın sonuçlarının daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

6.SONUÇ

AAA+EİA birlikteliği olan hastalarda en sık homozigot M694V mutasyonu saptandı. Bu mutasyonu olan hastalarda daha sık kas-iskelet sistemi tutulumu olabileceği ve EİA birlikteliğinin eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

Erken yaşta EİA tanısı alan ve hastalık aktivasyon döneminde CRP değeri yüksek saptanan hastalar eşlik edebilecek olan AAA açısından öyküde periyodik ateş ve karın ağrısı ataklarının varlığı sorgulanmalıdır.

AAA tanılı hastalarda EİA'in eşlik etmesi hastalık şiddetini arttırmamaktadır. AAA+EİA birlikteliğinin daha kötü prognozla ilişkilendirilmesi hastalık

birlikteliğinden değil M694V mutasyonunun daha sık görülmesiyle ilişkili olduğu düşünüldü.

AAA'nın EİA için tetikleyici bir faktör, sakroiliitin AAA'nın bir özelliği olup olmadığı veya her iki hastalığın birliktelik şeklinde sık olarak görülebildiği halen tartışmalıdır. Bu konuda daha geniş çalışma gruplarında daha fazla sonuçlara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKÇA

1. Sönmez HE, Batu ED, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Comparison of patients with familial Mediterranean fever accompanied with sacroiliitis and patients with juvenile spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108(6):124-127.
2. Kaçmaz H, Aldemir E, Tanatar A, et al. Sacroiliitis in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Advances in Rheumatology*. 2021;61(1):29. doi:10.1186/s42358-021-00188-2

3. Ozer E, Seker D, Taner E, et al. The frequency of juvenile spondyloarthropathies in childhood familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6 Suppl 115):141-145.
4. Ozdoğan H, Kasapçopur O, Arisoy N. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1999;26(7):1638-1639.
5. Lin C, Milojevic D. Diagnosis and Treatment of Juvenile Spondyloarthropathy and Related Diseases. *Pediatr Ann*. 2012;41(11). doi:10.3928/00904481-20121022-11
6. Sen N, Yilmaz M, Mercan R, et al. Enthesitis may be one of the signs of severe disease in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1479-1485. doi:10.1007/s10067-020-05392-x
7. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):41-46. doi:10.1007/s10067-008-0980-3
8. Cherqaoui B, Rossi-Semerano L, Georgin-Lavialle S, et al. Boundaries between familial Mediterranean fever and juvenile spondyloarthritis: Analysis of three French retrospective cohorts. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):733-739. doi:10.1016/j.jbspin.2018.01.010
9. Paç Kısaarslan A, Şahin N, Özdemir Çiçek S, Gündüz Z, Poyrazoğlu H, Düşünsel R. Evaluation of familial Mediterranean fever patients concomitant with juvenile spondyloarthropathy. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):718-724. doi:10.1080/14397595.2020.1812809
10. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic)*. 2014;57(3):97-104. doi:10.14712/18059694.2014.47
11. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38:67-74.
12. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(9):853-859. doi:10.1007/s00467-003-1185-2

13. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1707-1713. doi:10.1007/s10067-017-3715-5
14. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998;25(12):2445-2449.
15. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):489-496. doi:10.1007/s00296-005-0074-3
16. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *The Lancet*. 1998;351(9103):659-664. doi:10.1016/S0140-6736(97)09408-7
17. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted Disruption of Pyrin, the FMF Protein, Causes Heightened Sensitivity to Endotoxin and a Defect in Macrophage Apoptosis. *Mol Cell*. 2003;11(3):591-604. doi:10.1016/S1097-2765(03)00056-X
18. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial Mediterranean fever in Arabs. *The Lancet*. 2006;367(9515):1016-1024. doi:10.1016/S0140-6736(06)68430-4
19. Ozen S, Sonmez H, Batu E. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*. Published online March 2016;13. doi:10.2147/JIR.S91352
20. Şimşek D, Özkeçeci CF, Demirkaya E. Ailesel Akdeniz Ateşi. In: Poyrazoğlu M. Hakan SB, ed. *Çocuk Romatoloji Kitabı*. ; 2018:261-269.
21. TUFAN A, LACHMANN HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020;50(7):1591-1610. doi:10.3906/sag-2008-11
22. Batu ED, Basaran O, Bilginer Y, Ozen S. Familial Mediterranean Fever: How to Interpret Genetic Results? How to Treat? A Quarter of a Century After the Association with the Mefv Gene. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(6):206-212. doi:10.1007/s11926-022-01073-7
23. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1599-1605. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201271

24. Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(7):553-555. doi:10.1038/sj.ejhg.5200674
25. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(7):473-483. doi:10.1038/sj.ejhg.5200658
26. Bhatt H, Cascella M. *Familial Mediterranean Fever.*; 2022. Accessed February 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809589/>
27. Lisans Öğr Onur ALBAYRAK Akif ÇÜRÜK YM. *Ailesel Akdeniz Ateşi*. Vol 18.; 2009.
28. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1089-1092.
29. Majeed HA. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM*. 1999;92(6):309-318. doi:10.1093/qjmed/92.6.309
30. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. *Am J Med*. 1967;43(2):227-253. doi:10.1016/0002-9343(67)90167-2
31. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26(3):612-627. doi:10.1016/S0049-0172(96)80012-6
32. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Mégarbané A. [Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment]. *Sante*. 2004;14(4):261-266.
33. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*. 1998;77(4):268-297. doi:10.1097/00005792-199807000-00005
34. SCHWABE AD, PETERS RS. FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN ARMENIANS. ANALYSIS OF 100 CASES. *Medicine*. 1974;53(6):453-462. doi:10.1097/00005792-197411000-00005

35. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*. 1997;90(10):643-647. doi:10.1093/qjmed/90.10.643
36. Avar-Aydın PO, Ozcakar ZB, Aydın F, Karakas HD, Cakar N, Yalcinkaya F. The expanded spectrum of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2022;41(5):1535-1541. doi:10.1007/s10067-022-06082-6
37. Alamlıh L, AL-Karaja L, Alayaseh M, Abunejma F, Al-Zeer Z, Sultan B. Familial Mediterranean fever with pseudo-septic arthritis: A case report and review of the literature. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2023;7(1):252-256. doi:10.1093/mrcr/rxac040
38. İnce E, Çakar N, Tekin M, et al. Arthritis in children with familial mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2002;21(6):213-217. doi:10.1007/s00296-001-0168-5
39. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1416-1419. doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6<1416::AID-ART236>3.0.CO;2-6
40. Sönmez HE, Batu ED, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Comparison of patients with familial Mediterranean fever accompanied with sacroiliitis and patients with juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108(6):124-127.
41. Avar Aydın PO, Birsin Ozcakar Z, Aydın F, Karakas HD, Cakar N, Yalcinkaya F. Erysipelas-Like Erythema: A Manifestation of Severe Disease Phenotype in Pediatric Patients with Familial Mediterranean Fever. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2022;57(6):599-602. doi:10.5152/TurkArchPediatri.2022.22058
42. Akar S, Solmaz D, Kasifoglu T, et al. Different disease subtypes with distinct clinical expression in familial Mediterranean fever: results of a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):343-346. doi:10.1093/rheumatology/kev315
43. Arslanoglu Aydın E, Baglan E, Bagrul I, Tuncel S, Ozdel S, Bulbul M. Protracted febrile myalgia as a first and challenging manifestation of familial

Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. Published online August 3, 2022. doi:10.1093/mr/roac087

44. Tezcan ME, Volkan O, Mercan R, Sen N, Yilmaz-Oner S. Familial mediterranean fever patients may have unmet needs for the treatments of exertional leg pain and enthesitis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2022;18(4):227-230. doi:10.1016/j.reumae.2021.02.009
45. Capron J, Grateau G, Steichen O. The missing link between familial Mediterranean fever and recurrent aseptic meningitis. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):350. doi:10.1016/j.pedneo.2019.03.007
46. Vinceneux P, Pouchot J. [Familial Mediterranean fever, clinical and laboratory findings]. *Presse Med*. 2005;34(13):938-946. doi:10.1016/s0755-4982(05)84085-0
47. Eshel G. Acute Orchitis in Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med*. 1988;109(2):164. doi:10.7326/0003-4819-109-2-164
48. Livneh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D. Recurrent Episodes of Acute Scrotum with Ischemic Testicular Necrosis in a Patient with Familial Mediterranean Fever. *Journal of Urology*. 1994;151(2):431-432. doi:10.1016/S0022-5347(17)34973-X
49. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:377. doi:10.3389/fped.2018.00377
50. Stankovic Stojanovic K, Hentgen V, Fellahi S, et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients. *Clin Biochem*. 2017;50(4-5):206-209. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.11.008
51. Vinceneux P, Pouchot J. [Familial Mediterranean fever, clinical and laboratory findings]. *Presse Med*. 2005;34(13):938-946. doi:10.1016/s0755-4982(05)84085-0
52. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al. A single testing of serum amyloid a levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(3):182-188. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.03.005

53. Peleg H, Ben-Chetrit E. The kidney in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2013;40(12):1948-1950. doi:10.3899/jrheum.131135
54. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med*. 2011;13(3):263-269. doi:10.1097/GIM.0b013e31820e27b1
55. Shohat M. *Familial Mediterranean Fever*.; 1993.
56. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-398. doi:10.1093/rheumatology/ken509
57. Ünüvar E. *ÇOCUKLARDA PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI*. Vol 24.; 2010.
58. Kastner DL. Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Hematology*. 2005;2005(1):74-81. doi:10.1182/asheducation-2005.1.74
59. AKYOL ONDER EN, ERTAN P. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. Published online April 8, 2020. doi:10.34087/cbusbed.696594
60. Metaxas P, Madias NE. Familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Kidney Int*. 1981;20(5):676-685. doi:10.1038/ki.1981.193
61. Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10). doi:10.3390/medicina57101049
62. Cakar N, Yalçinkaya F, Ozkaya N, et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5 Suppl 24):S63-7.
63. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77-86.
64. Gül A. Treatment of familial Mediterranean fever: colchicine and beyond. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(5):281-284.

65. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992;60(4):418-422. doi:10.1159/000186801
66. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-391. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.04.011
67. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-83. doi:10.1542/peds.2006-1434
68. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48-59. doi:10.1016/s0049-0172(98)80028-0
69. Hansten PD, Tan MS, Horn JR, et al. Colchicine Drug Interaction Errors and Misunderstandings: Recommendations for Improved Evidence-Based Management. *Drug Saf*. Published online December 15, 2022:1-20. doi:10.1007/s40264-022-01265-1
70. el Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):224. doi:10.1186/s13023-019-1201-7
71. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16(6):721-724.
72. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690
73. Kurt T, Aydın F, Nilüfer Tekgöz P, Sezer M, Uncu N, Çelikel Acar B. Effect of anti-interleukin-1 treatment on quality of life in children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A single-center experience. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(7):977-981. doi:10.1111/1756-185X.13891
74. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1733-1737. doi:10.1007/s00296-015-3293-2

75. Henes JC, Saur S, Kofler DM, et al. Tocilizumab for the Treatment of Familial Mediterranean Fever-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *J Clin Med*. 2022;11(18). doi:10.3390/jcm11185360
76. Giese A, Örnek A, Kilic L, et al. Disease severity in adult patients of Turkish ancestry with familial mediterranean fever living in Germany or Turkey. Does the country of residence affect the course of the disease? *J Clin Rheumatol*. 2013;19(5):246-251. doi:10.1097/RHU.0b013e31829ce005
77. Mukhin NA, Kozlovskaya L v, Bogdanova M v, Rameev V v, Moiseev S v, Simonyan AK. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257-1261. doi:10.1007/s00296-014-3205-x
78. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol*. 2003;16(3):431-434.
79. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. 1997;156(8):619-623. doi:10.1007/s004310050677
80. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):743-748. doi:10.1093/rheumatology/ker421
81. Özdemir FMA, Gülez N, Makay B. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3219-3225. doi:10.1007/s10067-021-05652-4
82. Lassoued Ferjani H, Maatallah K, Miri S, et al. Enthesitis-related arthritis: monitoring and specific tools. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(3):223-229. doi:10.1016/j.jpeds.2021.08.002
83. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1839-1846. doi:10.1007/s10067-015-3029-4
84. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish

- Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):111-116.
85. Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolesc Health Med Ther*. 2012;2012(3):67-74. doi:10.2147/AHMT.S25872
86. Oen K, Tucker L, Huber AM, et al. Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1077-1086. doi:10.1002/art.24539
87. Srivastava R, Phatak S, Aggarwal A. ERAP1 rs30187 single nucleotide polymorphism does not confer disease susceptibility in North Indian children with enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1161-1165. doi:10.1007/s10067-017-3560-6
88. Yazar M. The relation between ER stress and HLA-B27 misfolding. *Med Res Innov*. 2017;1(3). doi:10.15761/MRI.1000111
89. Gül A. The inflammatory pathway of IL-17/IL-23 in the pathogenesis of spondyloarthritis: From genetic susceptibility to enthesitis. *Ulusal Romatoloji Dergisi*. 2020;12(2):1-3. doi:10.4274/raed.galenos.2020.S101
90. Saxena N, Misra R, Aggarwal A. Is the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis a form of chronic reactive arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1129-1132. doi:10.1093/rheumatology/kei056
91. Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Elevated concentrations of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1349-1353.
92. Myles A, Aggarwal A. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 is increased in peripheral blood and synovial fluid monocytes of patients with enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(3):481-488. doi:10.1093/rheumatology/keq362
93. Yıldız M, Haşlak F, Adroviç A, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Juvenile spondyloarthropathies. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(1):42-49. doi:10.5152/eurjrheum.2021.20235

94. Srinivasalu H, Sikora KA, Colbert RA. Recent Updates in Juvenile Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2021;47(4):565-583. doi:10.1016/j.rdc.2021.07.001
95. Stoll ML, Bhore R, Dempsey-Robertson M, Punaro M. Spondyloarthritis in a pediatric population: risk factors for sacroiliitis. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2402-2408. doi:10.3899/jrheum.100014
96. Aquino MR, Tse SML, Gupta S, Rachlis AC, Stimec J. Whole-body MRI of juvenile spondyloarthritis: protocols and pictorial review of characteristic patterns. *Pediatr Radiol.* 2015;45(5):754-762. doi:10.1007/s00247-015-3319-7
97. la Tessa A, Marrani E, Maccora I, Pagnini I, Simonini G. Cervical arthritis as early manifestation of enthesitis-related arthritis complicated by uveitis. *J Paediatr Child Health.* 2021;57(9):1531-1532. doi:10.1111/jpc.15315
98. Weiss PF. Evaluation and Treatment of Enthesitis-Related Arthritis. *Curr Med Lit Rheumatol.* 2013;32(2):33-41.
99. Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. Anatomical, pathological, and radiological correlation. *Radiology.* 1983;146(1):1-9. doi:10.1148/radiology.146.1.6849029
100. Walscheid K, Glandorf K, Rothaus K, et al. Enthesitis-related Arthritis: Prevalence and Complications of Associated Uveitis in Children and Adolescents From a Population-based Nationwide Study in Germany. *J Rheumatol.* 2021;48(2):262-269. doi:10.3899/jrheum.191085
101. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1307-1312. doi:10.1002/acr.20508
102. Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):2080-2086. doi:10.1093/rheumatology/ker284
103. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: Status and perspectives. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6). doi:10.1186/ar3516

104. Weber U, Maksymowych WP, Chan SM, et al. Does evaluation of the ligamentous compartment enhance diagnostic utility of sacroiliac joint MRI in axial spondyloarthritis? *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):246. doi:10.1186/s13075-015-0729-8
105. de Rycke L, Maas M, Tak PP, Baeten D. “MRI-tis” in the early diagnosis of axial SpA: issues and limitations. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):666-669. doi:10.1038/nrrheum.2010.161
106. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
107. Adrovic A, Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(8):55. doi:10.1007/s11926-016-0603-y
108. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:19-31. doi:10.2147/OARRR.S163677
109. Naveen R, Guleria S, Aggarwal A. Recent updates in enthesitis-related arthritis. *Rheumatol Int.* 2023;43(3):409-420. doi:10.1007/s00296-023-05274-w
110. Makay Balahan, Sozeri Betül, Ozen Seza, Kasapcopur Ozgür. Jüvenil İdyopatik Artrit Tedavi Uzlaşı Rehberi. Published 2012. Accessed March 2, 2023. http://cocukromatoloji.org/wp-content/uploads/2018/11/JIA-guncel_tedavi-kilavuzu.pdf
111. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;22(3):139-150. doi:10.1016/0049-0172(92)90014-5
112. Avar-Aydın PO, Ozcakar ZB, Aydın F, Karakas HD, Cakar N, Yalcinkaya F. The expanded spectrum of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2022;41(5):1535-1541. doi:10.1007/s10067-022-06082-6
113. Konukbay D, Gattorno M, Yildiz D, et al. A novel assessment tool for clinical care of patients with autoinflammatory disease: juvenile autoinflammatory disease multidimensional assessment report. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(6 Suppl 102):129-135.

114. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;27(2):67-72. doi:10.1016/s0049-0172(97)80007-8
115. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine*. 2002;69(6):560-565. doi:10.1016/s1297-319x(02)00452-9
116. Akar S, Soysal O, Balci A, et al. High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R21. doi:10.1186/ar4154
117. Kaçmaz hülya. *Entezit İlişkili Artrit ve Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Tanısı Almış Hastalar İle Yalnızca Entezit İlişki Artrit Tanısı Alan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları Yönünden Karşılaştırılması*. İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ; 2020.
118. Merashli M, Noureldine MHA, Tfayli Y, Jawad A, Uthman I. Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(2):148-154. doi:10.2174/1871530317666171003155517
119. Sheehan NJ. The ramifications of HLA-B27. *J R Soc Med*. 2004;97(1):10-14. doi:10.1177/014107680409700102
120. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):299-302. doi:10.1016/j.jbspin.2007.06.021
121. Yazici A, Ozdemir Isik O, Temiz Karadag D, Cefle A. Are there any clinical differences between ankylosing spondylitis patients and familial Mediterranean fever patients with ankylosing spondylitis? *Int J Clin Pract*. 2021;75(1):e13645. doi:10.1111/ijcp.13645
122. Gülhan B, Akkuş A, Ozçakar L, Beşbaş N, Ozen S. Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean? *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S160-4.

123. Cosan F, Ustek D, Oku B, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3232-3236. doi:10.1002/art.27683
124. Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, Ozdamar K, Cengiz K, Akpolat T. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheumatol.* 2008;35(1):106-113.
125. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):18-22.
126. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):684-690. doi:10.1007/s10165-011-0463-2
127. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(7):358-362. doi:10.1097/RHU.0b013e31823682f5

8.EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Prof.Dr. Şevket Erbil Ünsal				
Araştırmamıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Inciraltı-İZMİR			
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
FAKS	0 232 412 22 43			
E-POSTA	goack@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7462-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailesel Akdeniz Ateşi ve Entezit İlişkili Artrit Birliğinin Hastalık Prognozuna Etkisi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof Dr. Şevket Erbil Ünsal Çocuk Romatolojisi B.D.		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

	Karar No:2022/30-10	Tarih:21.09.2022				
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr. Şevket Erbil Ünsal'ın sorumlusu olduğu "Ailesel Akdeniz Ateşi ve Entezisli Artrit Birliğinin Hastalık Prognozuna Etkisi: Retrospektif Araştırma" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Emel Çalışoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Atılsay	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aysin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Dış Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	

Ek 2: Hasta Veri Formu

Ailesel Akdeniz Ateşi ve Entezit İlişkili Artrit Birlikteliğinin Hastalık

Prognozuna Etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Veri Toplama Formu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji polikliniğinde takip edilen entezit ilişkili artrit tanılı hastalar, ailesel akdeniz ateşi tanılı hastalar ve entezit ilişkili artrit ile birlikte olan ailevi akdeniz ateşi tanılı hastaların dosyalarındaki bilgiler incelenecektir. Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerinin bu forma kaydedilmesi planlanmıştır.

1. Form Numarası:
2. Hastanın Yaşı:
3. Cinsiyet:
4. Tanı:
5. Tanı alma yaşı:
6. Ailesel akdeniz ateşi tanı gecikme süresi:
7. Entezit ilişkili artrit tanı gecikme süresi:
8. Takip süresi:
9. Aile öyküsü
 - Ailede ailesel akdeniz ateşi öyküsü
 - Ailede entezit ilişkili artrit öyküsü
 - Ailede amilidozis
 - Ailede İBH
 - Ailede üveit
 - Ailede otoimmün hastalık
 - Akrabalık
10. Klinik bulgular
 - Ateş
 - Peritonit
 - Perikardit/plörit
 - Akut artrit
 - Bacak ağrısı
 - Erizipel
 - Kronik artrit
 - Sakroiliak eklem tutuluşu
 - Kalça eklem tutuluşu
 - İnflamatuvar bel ağrısı
 - Sabah tutukluğu

- Entezit
- Tarsitis
- Plantar fasiit
- İBH
- Üveit
- Psöriazis

11. Laboratuvar (atak sırasında)

- WBC
- Nötrofil/lenfosit oranı
- Trombosit/lenfosit oranı
- MPV
- CRP
- Sedimantasyon

12. Laboratuvar (remisyonunda)

- WBC
- Nötrofil/lenfosit oranı
- Trombosit/lenfosit oranı
- MPV
- CRP
- Sedimantasyon

13. Görüntüleme

- Direk grafi (sakroiliit)
- MR (sakroiliit, entezit)

14. Ailesel akdeniz ateşi tanısı olan hastalarda

- Atak sıklığı yıllık sayı
- Kolşisin öncesi atak sıklığı/fmf şiddet skoru
- Kolşisin sonrası atak sıklığı/fmf şiddet skoru

15. Gen mutasyonu

- Ekzon 10 mutasyonu
- Ekzon 10 dışı mefv mutasyonu
- HLAB27 pozitifliği

16. Tedavi

- NSAİ
- Steroid
 - Sistemik steroid
 - İntraartiküler steroid enjeksiyonu
- DMARD
 - Metotreksat
 - Sülfasalazin

- Biyolojik ajan
 - Anti TNF-alfa
 - i. Etanercept
 - ii. Adalimumab
 - iii. İnfliximab
 - IL-1 inhibitörleri

17. Kolşisin yanıtıslığı

