



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA) VE ANKİLOZAN SPONDİLİT  
(AS)'NİN BİRLİKTE GÖRÜLDÜĞÜ HASTALAR İLE AAA VE AS'NİN  
TEK BAŞINA GÖRÜLDÜĞÜ HASTALARIN KLİNİK,  
LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME BULGULARI VE TEDAVİ  
YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Melih Filiz**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK**

**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA) VE ANKİLOZAN SPONDİLİT  
(AS)'NİN BİRLİKTE GÖRÜLDÜĞÜ HASTALAR İLE AAA VE AS'NİN  
TEK BAŞINA GÖRÜLDÜĞÜ HASTALARIN KLİNİK,  
LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME BULGULARI VE TEDAVİ  
YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Melih Filiz**

**Tez Danışmanı: Doç Dr. Selda Çelik**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım çok şey öğrendiğim, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Cemal BES, Prof. Dr. Meral MERT, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. İlkey ÇAKIR, Doç. Dr. Mehmet YÜRÜYEN, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Deniz TURAL, Doç. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR, Doç. Dr. Müge BİLGE'ye,

Asistanı olmaktan gurur duyduğum, meslek etiğini örnek aldığım tıbbi bilgisi ile her zaman yolumuzu aydınlatan tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Selda ÇELİK'e

Asistanlık sürecinde her fırsatta yardımcı olan uzmanlarımız Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. Betül ERİŞMİŞ, Uzm. Dr. Hakan KOÇOĞLU, Romatoloji Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN, Uzm. Dr. Muhammet Emin KUTU, Gastroenteroloji Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Hematoloji Uzm. Dr. Emine GÜLTÜRK ve diğer tüm uzmanlarımıza,

Kıdemlilerim Uzm. Dr. Ceren GÜMÜŞEL, Uzm. Dr. Esra KAYA, Uzm. Dr. Gizem KAYNAR ÖZÇELİK, Uzm. Dr. Gizem ERDEM, Uzm. Dr. Doğançan AKYÜREK, Uzm. Dr. Bekir DOĞAN, Uzm. Dr. Yusuf PİRDAL, Uzm. Dr. Mehmet Ömür TEKİN'e

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan eş kıdemim, kardeşlerim Dr. Fatih OKAY, Dr. Sercan KAMALI, Dr. Ecem GÜLEÇ, Dr. Elif Büşra ÖZBEN, Dr. Öznur BAYKAL'a

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma, başta Metehan AYAR olmak üzere hastanemizin tüm değerli personellerine ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca evlatları olmaktan mutluluk duyduğum zorlu zamanları beraber aştığımız Canım Aileme ve asistanlık, araştırma ve sınavlarla geçen sürecimi güzelleştiren en güzel yol arkadaşım Dr. Bahar GÜLER'e teşekkür ederim.

Dr. Melih FİLİZ

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER.....</b>	<b>vii</b>
<b>GRAFİKLER.....</b>	<b>viii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA) .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Etiyopatogenez.....	3
2.1.4 Klinik Bulgular.....	3
2.1.4.1 Tekrarlayan Ateş.....	4
2.1.4.2 Poliserozit Bulguları.....	4
2.1.4.3 Eklem Semptomları.....	5
2.1.4.4 Kas semptomları ve Uzamış Febril Miyalji Sendromu.....	6
2.1.4.5 Cilt Bulguları ve Erizipel Benzeri Eritem (EBE) .....	6
2.1.4.6 Renal Bulgular ve Amiloidoz.....	6
2.1.4.7 AAA İlişkili Vaskülitler .....	7
2.1.5 Laboratuvar Bulguları.....	8
2.1.6 Tanı ve Tedavi .....	8
2.1.6.1 Tanı Kriterleri .....	8
2.1.6.2 Ayırıcı Tanı.....	10
2.1.6.3 Tedavi .....	12
<b>2.2 SPONDİLOARTROPATİLER ve ANKİLOZAN SPONDİLİT.....</b>	<b>14</b>
2.2.1 Tanım.....	14
2.2.2 Epidemiyoloji.....	14
2.2.3 Etiyopatogenez.....	14
2.2.4 Klinik bulgular.....	15

2.2.4.1 İnflamatuvar Bel Ağrısı .....	16
2.2.4.2 Periferel Bulgular.....	16
2.2.4.3 Kas-Eklem Dışı Bulgular (Üveit-Psöriazis-İnflamatuvar Barsak Hastalığı).....	16
2.2.5 Laboratuvar Bulguları.....	17
2.2.6 Görüntüleme Bulguları.....	17
2.2.7 Tanı.....	17
2.2.8 Tedavi.....	20
2.3 AAA ve AS/SpA BİRLİKTELİĞİ .....	24
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>25</b>
3.1 Hastalar ve Yöntem.....	25
3.2 İstatistiksel Analiz .....	26
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKÇA.....</b>	<b>51</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>56</b>

## KISALTMALAR

**AAA:** Ailesel Akdeniz Ateşi

**AAA+AS:** Ailesel Akdeniz Ateşi ve Ankilozan Spondilit Birlikte Görülen Hastalar

**AFR:** Akut faz reaktanları

**Ark.:** Arkadaşları

**AS:** Ankilozan Spondilit

**ASAS:** Assesment of SpondyloArthritis International Society

**ASC:** Apoptosis associated speck like protein with a CARD- caspase activation and recruitment domain. Kaspaz-1 yolunda iflamazom oluşumundaki adaptör protein.

**ASDAS:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

**CRP:** C-Reaktif Protein

**ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**EULAR:** European League Against Rheumatism

**FCU:** Ailesel Soğuk Ürtikeri

**FMF:** Familial Mediterranean Fever (Ailesel Akdeniz Ateşi)

**HIDS:** Hiper IgD Sendromu

**HLA-B27:** İnsan Lökosit Antijeni B27

**IL-1:** İnterlökin-1

**jSpA:** Juvenil Spondiloartropati

**MEFV:** MEditerranean FeVer Gene

**mNY:** modifiye New York

**MWS:** Muckle Wells Sendromu

**NR-Aksiyel SpA:** Non-Radyografik Aksiyel Spondiloartropati

**OD:** Otozomal Dominant

**OR:** Otozomal Resesif

**PFAPA:** Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit Sendromu

**R-Aksiyel SpA:** Radyografik Aksiyel Spondiloartropati (Diğer ismi ile Ankilozan Spondilit)

**Sedim:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**SNSA:** Seronegatif Spondiloartropatiler

**SpA:** Spondiloartropati

**TRAPS:** Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Periyodik Sendrom

**bDMARD** (biologic DMARD): TNF inhibitörleri / IL-17 inhibitörleri.

**tsDMARD** (targeted synthetic DMARD): JAK inhibitörleri.

**csDMARD** (conventional synthetic DMARD): Sulfasalazin, metotreksat.

**DMARD:** Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (Hastalık modifiye eden anti romatizma ilaçlar)

## TABLULAR

Tablo 2.1. Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri.....	8
Tablo 2.2. Livneh ve ark. Sadeleştirilmiş AAA Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2.3. Periyodik Ateş Sendromları.....	11
Tablo 2.4. ASAS İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanımı .....	15
Tablo 2.5. Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri .....	18
Tablo 2.6. Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroileitin Evrelendirilmesi .....	18
Tablo 2.7. Aksiyel SpA ASAS Sınıflama Kriterleri .....	19
Tablo 2.8. Periferik SpA ASAS Sınıflama Kriterleri .....	20
Tablo 4.1. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	28
Tablo 4.2. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların incelenmesi.....	30
Tablo 4.3. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının mutasyonlarının incelenmesi .....	31
Tablo 4.4. AAA+AS ve sadece AS hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	36
Tablo 4.5. AAA+AS ve sadece AS hastalarının ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların incelenmesi .....	37
Tablo 4.6. AAA+AS hastalarının M694V mutasyonuna göre incelenmesi .....	39
Tablo 4.7. AAA+AS hastalarının EKZON10 mutasyonları varlığına göre incelenmesi .....	41
Tablo 4.8. AAA+AS hastalarının Patolojik mutasyonuna göre incelenmesi .....	43
Tablo 4.9. MEFV Geni Mutasyonları Ekzon Bölgeleri ve Patojenite Özellikleri .....	44

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Aksiyel SpA Yönetiminde ASAS-EULAR Önerileri 2022 Yılı Güncellemesi.....23



## GRAFİKLER

Grafik 4.1. AAA, AS, AAA+AS Hasta gruplarının dağılımı .....	26
Grafik 4.2. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının ateş ve periferik artrit görülme oranlarının incelenmesi .....	27
Grafik 4.3. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının Sedimentasyon ve CRP düzeylerinin incelenmesi...	28
Grafik 4.4. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının kullandıkları biyolojik ajanlarının dağılımı .....	29
Grafik 4.5. AAA+AS ve sadece AS hastalarının tanı yaşı ve yaşlarının incelenmesi .....	32
Grafik 4.6. AAA+AS ve sadece AS hastalarının semptomlarının incelenmesi .....	33
Grafik 4.7. AAA+AS ve sadece AS hastaların MR ile sakroileit görülme oranları .....	34
Grafik 4.8. AAA+AS ve sadece AS hastaların HLA B27 + görülme oranları .....	34
Grafik 4.9. AAA+AS ve sadece AS hastaların proteinüri düzeylerinin dağılımı .....	35
Grafik 4.10. AAA+AS hastalarının M694V mutasyonuna göre CRP düzeylerinin dağılımı .....	38
Grafik 4.11. AAA+AS hastalarının EKZON 10 mutasyonları varlığına göre CRP düzeyleri.....	40
Grafik 4.12. AAA+AS hastalarının Patolojik mutasyonun varlığına göre CRP düzeyleri .....	42

## ÖZET

**Giriş:** Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Doğu Akdeniz popülasyonlarında sık görülen klinik olarak tekrarlayan ateş, poliserozit, erizipel benzeri eritem ve artrit şeklinde eklem tutulumu eşlik edebilen otoinflamatuvar periyodik ateş sendromlarından bir hastalıktır. Nadiren aksiyel eklemler ve sakroiliak eklem de etkilenebilmektedir.

Ankilozan Spondilit (AS) sakroiliak ve aksiyel eklemlerin kronik inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Spondilartropatilerin (SpA)'ların prototipi olan AS'de periferik oligoartrit ve entezit AS'nin belirleyici bulgusu olarak öne çıkmaktadır. AAA ve AS aynı yaş grubunu etkileyebilmekte ve sakroiliak eklem ve büyük eklemleri tutarak benzer kas iskelet sistemi bulguları ile seyredilmektedir.

**Amaç:** Bu çalışmada hastanemizde takip ettiğimiz AAA ve AS hastalıklarının her ikisine de sahip olan hastalar ile sadece AAA ve sadece AS hastalığı olan hasta grubumuzun demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ile genetik mutasyon varlığı, amiloidoz varlığı ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniklerine 01.01.2018-01.12.2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü bireyler dahil edilmiştir. Gebe hastalar, çalışmaya katılmak için onay vermeyenler ve yukarıdaki tarih aralığı dışında başvuran hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastanemiz sisteminden E85.0-E85.9 ICD tanı kodlarına sahip ilgili kriterleri sağlayan 476 hasta AAA hasta grubuna alınmıştır. M45.0-M45.9 ICD tanı kodlarına sahip hastalardan ilgili kriterleri sağlayan 683 hasta AS hasta grubuna alınmıştır. Her iki tanı koduna da sahip ve kriterleri sağlayan 71 hasta ise AAA+AS hasta grubu olarak seçilmiştir. AAA+AS hastaları diğer iki gruptan çıkarılmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya 1230 hasta dahil edilmiştir. %5,8'inde (n=71) AAA ve AS hastalığı birlikte mevcutken %38,7'sinde (n=476) sadece AAA, %55,5'inde (n=683) sadece AS bulunmaktadır (Grafik 4.1). Tüm hastaların %53,7'si (n=660) erkek, %46,3'ü (n=570) kadındır. Hastaların yaş ortalaması  $40,9 \pm 12,4$  iken ortancası 41'dir ve yaşları 18 ile 85 arasında değişmektedir.

AAA+AS ile sadece AAA hasta grubu karşılaştırıldığında AAA+AS hastalarında, AAA hastalarına göre ateş görülme oranı anlamlı olarak düşükken, periferik artrit görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ). AAA+AS

hastalarının yaş ortalamaları AAA hastalarının yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0.003). AAA+AS hastaların erkeklerin oranı, AAA hastalarındaki erkek oranından anlamlı olarak yüksektir (%59,2 vs %42,2) (p=0.007). AAA+AS hastalarının sedimantasyon ve CRP ortalamaları, AAA hastalarının sedimantasyon ve CRP ortalamalarına göre anlamlı olarak yüksektir (p=0.003, p<0.001). AAA+AS hastaları ile AAA hastalarının kolsişin kullanma oranları arasında fark yokken, biyolojik ajan ve DMARD kullanımı AAA+AS hastalarında anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla p=0.579, p<0.001, p<0.001). AAA+AS ve AAA hastalarının tespit edilen MEFV geni mutasyonları incelendiğinde; iki grupta anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

AAA+AS ile sadece AS hasta grubu karşılaştırıldığında AAA+AS hastalarının yaş ortalaması, AS hastalarının yaş ortalamasından anlamlı olarak düşüktür (p=0.023). AAA+AS hastalarının AS tanı yaşları ortalaması, sadece AS hastalarının AS tanı yaş ortalamasından anlamlı olarak düşüktür (p=0.014). AAA+AS hastalarında inflamatuvar bel ağrısı, kalça ağrısı ve sırt ağrısı görülme oranı, AS hastalarından istatistiksel anlamlı oranda fazladır (sırasıyla p=0.049, p=0.012, p=0.042). MR ile sakroileit görülme oranı AAA+AS hastalarında daha yüksek iken, HLA B27 (+)'liği AS hastalarında daha yüksektir (sırasıyla p<0.001, p<0.001). AAA+AS grubunun biyolojik ilaç kullanma oranları, AS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.048).

AAA+AS hastalarını M694V mutasyonuna göre, EKZON10 mutasyonları varlığına göre ve patolojik mutasyon varlığına göre ikişerli gruplara ayrılıp incelendiğinde M694V+ grupta, EKZON 10 mutasyonlarına sahip grupta ve patolojik mutasyonlara sahip gruplarda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek görülmüştür (p değerleri sırası ile p=0.019, p=0.024, p=0.024).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda sadece AAA hastalarına göre AAA+AS hastalarında erkek cinsiyet baskınlığı ve AAA'nın çocukluk çağında görülmesinden farklı olarak daha ileri yaşlarda görüldüğü saptanmıştır. AAA'daki ateş ataklarının daha geri planda olduğu, periferik artrit kliniğinin öne çıktığı, daha yüksek akut fazlarla seyreden ve inflamatuvar barsak hastalığının daha yüksek oranda eşlik ettiği, DMARD ve biyolojik ajanların tedavide daha çok ihtiyaç duyulduğu bir tablo olarak karşımıza çıktığı görülmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarından biri de sadece AS hastalarına göre AAA+AS hastalarında AS tanı yaşının daha düşük olduğu, daha erken yaşlardaki hastalarda görülen muhtemelen eşlik eden AAA'nın inflamatuvar tablosuna sekonder 300 mg/gr'ın üzerindeki proteinürinin daha

fazla olduğu, HLA-B 27'nin genellikle negatif olduğu, tedavide biyolojik ajanlara daha çok ihtiyaç duyulan bir tablo olduğu görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ailesel Akdeniz Ateşi, Adalimumab, Amiloidoz, Anakinra, Ankilozan Spondilit, Biyolojik, DMARD, Etanercept, Golimumab, İnfliksimab, Kanakinumab, Kolışışın, Sakroileit, Sekukinumab, Sertolizumab.



## ABSTRACT

**Background:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory periodic fever syndrome that is frequently seen in Eastern Mediterranean populations and accompanied by recurrent fever, polyserositis, erysipelas-like erythema, and joint involvement in the form of arthritis. Rarely, the axial joints and the sacroiliac joint may also be affected.

Ankylosing Spondylitis (AS) is a disease characterized by chronic inflammation of the sacroiliac and axial joints. In AS, which is the prototype of SpA, peripheral oligoarthritis and enthesitis stand out as the AS defining findings. FMF and AS can affect the same age group and may involve the sacroiliac joint and large joints and progress with similar musculoskeletal findings.

**Aim:** In this study, the aim was to compare the demographic, clinical, laboratory findings, the presence of genetic mutations, amyloidosis rates, and treatment characteristics among three groups of patients followed at our hospital: FMF+AS patients, FMF patients only, and AS patients only.

**Methods:** Our study was supported by the University of Health Sciences - Türkiye. Individuals over the age of 18 who applied to the Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Rheumatology department between 01.01.2018 and 01.12.2022 were included. Pregnant patients, individuals who applied outside the specified date range, and those who did not provide consent to participate in the study were excluded. A total of 476 patients with ICD diagnostic codes E85.0-E85.9 who met the relevant criteria were included in the FMF patient group. Among the patients with M45.0-M45.9 ICD diagnostic codes, 683 patients who met the relevant criteria were included in the AS patient group. 71 patients with both diagnostic codes and meeting the criteria were selected as the FMF+AS patient group. FMF+AS patients were excluded from the other two groups. Our study was designed retrospectively.

**Results:** 1230 patients were included in the study. While 5.8% (n=71) had FMF and AS disease both, 38.7% (n=476) had FMF only and 55.5% (n=683) AS only. 53.7% (n=660) of all patients were male and 46.3% (n=570) female. While the mean age of the patients was  $40.9 \pm 12.4$ , the median was 41, and their ages ranged from 18 to 85.

When comparing FMF+AS patients to FMF patients only, it was observed that the rate of fever was significantly lower in FMF+AS patients, whereas the rate of peripheral arthritis was significantly higher (p=0.003, p<0.001, respectively). The mean age of FMF+AS patients

was found to be significantly higher than FMF patients only ( $p=0.003$ ). The proportion of males among FMF+AS patients was 59.2%, which was significantly higher than the proportion of males among FMF patients only, which was 42.2% ( $p=0.007$ ). Sedimentation rate and CRP levels averages of AAA+AS patients are significantly higher than FMF patients only ( $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ). While there was no difference between the use of colchicine in FMF+AS patients and FMF patients only; biologic agent use and DMARD use were significantly higher in FMF+AS patients (respectively  $p=0.579$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). When examining MEFV gene mutations in FMF+AS and FMF patients only, no significant difference was found between the two groups ( $p>0.05$ ).

When FMF+AS and AS patient only group are compared, the mean age of FMF+AS patients is significantly lower than AS patients only ( $p=0.023$ ). The mean age at diagnosis of AS in FMF+AS patients was significantly lower than AS patients only ( $p=0.014$ ). The incidence of inflammatory low back pain, hip pain and back pain in FMF+AS patients was significantly higher than AS patient only ( $p=0.049$ ,  $p=0.012$ ,  $p=0.042$ , respectively). While the incidence of MRI and sacroiliitis is higher in FMF+AS patients, HLA B27 positivity is higher in AS patient only ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively). AAA+AS group Biological drug use rates significantly higher than AS patient only ( $p=0.048$ ).

When AAA+AS patients were divided into pairs according to the M694V mutation, according to the presence of EXON10 mutations, and into pairs according to the presence of pathological mutations, CRP levels were found to be significantly higher in the M694V+ group, the group with the EXON 10 mutations, and the groups with the pathological mutations ( $p$  values respectively  $p=0.019$ ,  $p=0.024$ ,  $p=0.024$ ).

**Conclusion:** As a result of our study, it was determined that male gender predominance in FMF+AS patients compared to FMF patients only, and FMF is seen at later ages, unlike childhood. A picture is seen in which fever attacks in FMF are in the background, peripheral arthritis clinic is prominent, progressing with higher acute phases and accompanied by IBD at a higher rate, DMARDs and biologic agents are more needed in the treatment.

One of the results of our study is that the diagnosis age of AS is lower in patients with FMF+AS compared to patients with AS patients only. Proteinuria over 300 mg/gr is higher in FMF+AS group, possibly secondary to the inflammatory background of concomitant FMF seen in patients at earlier ages, A picture is seen in which the disease is generally negative for HLA-B27 and biological agents are more needed in the treatment.

**Key words:** Adalimumab, Amyloidosis, Anakinra, Ankylosing Spondylitis, Biologic, Certolizumab, Colchicine, DMARD, Etanercept, Familial Mediterranean Fever, Golimumab, Infliximab, Kanakinumab, Sacroileitis, Sekukinumab,



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) veya bilinen İngilizce kısaltması ile FMF (Familial Mediterranean Fever) tipik olarak tekrarlayan ateş, poliserozit (perikardit, plörit), erizipel benzeri eritem şeklinde deri ve monoartrit, oligoartrit şeklinde eklem tutulumunun olduğu tipik ataklarla karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. Tipik karakterdeki bu atakların başlangıcı sonrasında 24-72 saat içinde kendi kendini sınırladığı gözlenmektedir. Akdeniz bölgesinde yaşayan bazı topluluklarda daha yüksek sıklıkla saptanması nedeniyle bu adı almıştır (1).

AAA patogenezinde 16. Kromozom kısa kolundaki MEFV genindeki mutasyonların neden olduğu Pyrin proteini üretmesindeki hatalar sonucunda IL-1β'nin aracılık ettiği regülasyon mekanizmaları ile aşırı aktive olan bu yolağın otoinflamatuar bu tabloya neden olduğuna inanılmaktadır (2).

Kas iskelet sistemi tutulumu AAA kliniğinde yaygın olarak saptanmaktadır. AAA seyrinde en sık kas iskelet sistemi bulgusu olarak akut artrit gözlenmektedir. Artrit büyük eklemleri tutmakta, uzamış artrit ise %10'dan az vakada görülmektedir. AAA'nın daha nadir görülen bir eklem tutulum şekli ise spondiloartrit (3).

Ankilozan spondilit (AS) sakroiliak ve aksiyel eklemlerin kronik inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Spondiloartropatilerin prototipi olan AS'de periferik oligoartrit ve entezit AS'nin belirleyici bulgusu olarak öne çıkmaktadır. AAA ve AS aynı yaş grubunu etkileyebilmekte sakroiliak eklem ve büyük eklemleri tutarak benzer kas iskelet sistemi bulguları ile seyredebilmektedir. Bu hastalarda AS veya SpA'nın nedeni AAA olabileceği gibi bu iki hastalığın aynı anda ortaya çıkma ihtimali de tartışılmaktadır (3,4).

Literatürde ilk defa Ailesel Akdeniz Ateşi ile Ankilozan Spondilit ilişkisini Dr Nihat Dilşen 1963 yılında vaka örneği ile tanımlamıştır. AAA o dönemde klinik özelliklerinden dolayı literatürde Periyodik Hastalık olarak da geçmektedir (5).

Bu çalışmada hastanemiz romatoloji polikliniğinde takip ettiğimiz AAA ve AS hastalıklarının her ikisine de sahip olan hasta grubumuzu sadece AAA ve sadece AS olan hasta gruplarımızla demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, genetik mutasyon varlığı, amiloidoz varlığı ve tedavi özellikleri yönünden karşılaştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA)

#### 2.1.1 Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizipel benzeri eritemin de eşlik edebildiği tipik ataklarla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. 16. Kromozom kısa kolundaki MEFV genindeki bazı mutasyonlar sonucunda Pysin proteini kodlanmasındaki hatalar ile doğal immun yanıt regülasyonu bozulmaktadır. Ateşli serozit atakları ile klinik bulgu veren artmış immun yanıt ilerleyen süreçte AA amiloidoz ile sonuçlanmaktadır. Hastalığın ve komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde yaşam boyu kolşişin tedavisi önerilmekte, kolşişin yanıtızsız vakalarda ise biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (6–9).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

AAA dünyadaki en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır. Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplarda hastalığın prevalansı yüksektir. Türkiye’de AAA prevalansı yaklaşık olarak 1:400 ile 1:1000 arasında değişmekle birlikte tahmini olarak 100.000 hasta ile dünyada en çok AAA hastasına sahip ülke konumundadır. İsrail’de ise etnisite bazlı değişen çalışmalar olmakla birlikte 1:1000 prevalans ile yaklaşık 10.000 hasta olduğu tahmin edilmektedir. Ermenistan ise AAA’nın yaygın olduğu bir diğer ülke konumundadır. Doğu Akdeniz’deki diğer ülkeler Ürdün, Suriye ve Lübnan’da ise tam net bir bilgi olmamakla birlikte birçok hasta olduğu tahmin edilmektedir. Yukarıdaki ülkelere ek olarak Kuzey Afrika ülkelerinde, Avrupa ülkelerinden Yunanistan, Fransa, Almanya ve İtalya’da da önemli miktarda hasta vakası bildirilmektedir. AAA’nın nadiren görüldüğü İskandinavya bölgesindeki İsveç’te yapılan çalışmalarda 300 kadar vaka bildirim yapılmıştır. İsveç’teki vakaların birçoğunun etnik orijinleri ise Doğu Akdeniz ülkelerine uzanmaktadır. Önceki çalışmalarda AAA’nın hiç görülmediği veya rapor edilmediği düşünülen Güney Asya bölgesinden Kore’de ise ilk erişkin vaka 2012 yılında bildirilmiştir. Kore’den bildirilen vakanın etnik kökeninde Doğu Akdeniz bölgesindeki popülasyonlar ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (6,9–11).

### 2.1.3 Etiyopatogenez

MEFV geninin 1997'de 2 farklı konsoryum tarafından keşfi sonrasında AAA hastalığının genetik ve moleküler temeline yönelik bilgimiz artmıştır. MEFV geni 16. Kromozom kısa kolunda (16p 13.3) yer almakta ve 10 ekzondan oluşmaktadır. 781 aminoasitlik pyrin/marenostin proteinini kodlamaktadır. Bu protein MEFV genini keşfeden 2 konsoryum tarafından farklı adlandırılmaktadır. Uluslararası FMF konsoryumu tarafından Pyrin; Fransız konsoryumu tarafından ise marenostin olarak adlandırılmaktadır (8,12,13).

AAA ilişkili majör mutasyonlar en çok ekzon 2,3,5 ve 10'da tanımlanmıştır. En sık karşılaşılan M694V, M680I, V726A ve M694I mutasyonları Ekzon 10'da yer almakta iken E148Q ise Ekzon 2'de yer almaktadır. AAA görülen popülasyonlardaki vakaların %85'i bu 5 ekzondaki mutasyonlarla ilişkilidir (6,8,9).

M694V en sık görülen ve en patolojik varyant olarak tanımlanmaktadır. Homozigot M694V mutasyonuna sahip bireylerde AAA kliniği daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve daha yüksek doz kolşisin ihtiyacı olmakta ve daha yüksek oranla amiloidoz ile sonuçlanmaktadır. M680I Türk ve Arap popülasyonda daha sık görülmektedir. V726A Aşkenazi Yahudilerinde, M694I Araplarda daha sıktır. Ekzon 2'deki E148Q ise AAA'nın nadir olduğu Japonya gibi yerlerde daha sık görülmektedir. E148Q mutasyonu daha hafif klinik tablo ortaya çıkarmaktadır ve benign polimorfizm olarak kabul edilmektedir (6,8,14,15).

AAA bir doğal immün sistem hastalığıdır. MEFV geninin kodladığı Pyrin/Marenostin proteini Nötrofil, Monosit, Dendritik Hücreler ve Fibroblastlarda görev almaktadır. Pyrin proteininin işlevi konusunda farklı görüşler olsa da inflamasyonun regülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Doğal immün sistemin enfeksiyöz ajanları tanımlamasında yer alan mekanizmalarda görev almaktadır. İflamazom oluşumunda adaptör protein olan ASC (apoptosis associated speck like protein with a CARD- caspase activation and recruitment domain) ile etkileşime geçerek kaspaz-1 aktivasyonu için multiprotein oluşturur. Kaspaz-1 aktivasyonu sonrasında Pro-interlökin-1Beta'dan İnterlökin-1Beta aktivasyonu ve salınımı gerçekleşir. İnterlökin-1Beta ise AAA patogenezinde önemli rol oynamaktadır (8,16–20).

### 2.1.4 Klinik Bulgular

AAA kliniğinin tipik bulguları ateşin eşlik ettiği peritonit, plörit, artrit ve erizipel benzeri eritem atakları şeklindedir. Daha az sıklıkla perikardı ve tunica vaginalisi de tutabilir. AAA farklı etnik kökenlerdeki gruplarda farklı bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Aynı hastanın zaman içerisinde atak karakteristiğinin değiştiği de görülmüştür. Chetrit ve arkadaşları

tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada AAA hastalarının %90'ında ateş ve peritonit şeklinde bulgu verdiği görülmüş. Atak başlangıcı sonrasında 12 saat ile 3-4 gün arasında atağın sürdüğü ve spontan gerilediği görülmüş. Atak arası dönemde semptomun olmadığı fakat artrit ve miyaljinin atak döneminden sonra da kısmen devam edebildiği gözlenmiştir. Hastalık başlangıç yaşı %90 hastada 20 yaş altında iken; %60 hastada 10 yaşından önce hastalığın başladığı görülmüştür. Genellikle yaşamın ilk yılında ise hastalığın başlamadığı görülür (1,9,21,22).

#### **2.1.4.1 Tekrarlayan Ateş**

Ateş genellikle 38°C'nin üzerinde olmaktadır. Ateş kendiliğinden başlamakta hızlıca yükselmekte plato çizmekte ve hızlı bir düşüş izlemektedir. Tüm bu süre 1-3 gün sürmektedir. Atak öncesindeki prodromal dönemde anksiyete, rahatsızlık hissi artmış iştah ve tat bozuklukları görülebilmektedir. Ateş hastaların etnik kökenine göre değişmekle birlikte Dr. Önen'in 2006 yılında yaptığı bir derlemede %93-%100 oranında hastada bildirildiği görülmüştür (1,21-25).

#### **2.1.4.2 Poliserozit Bulguları**

##### **Peritonit**

Peritonit periton zarının akut atak döneminde inflamasyonu ile ortaya çıkmaktadır. AAA'nın sık görülen semptomu olan peritonit %90 hastada görülmektedir. Atak döneminde abdominal ağrı abdomenin herhangi bir bölgesinden başlayıp tüm abdomene hızlıca yayılmaktadır. Hasta ağrıyı hafifletmek için yatarak fleksiyon postürü alma gereği duymaktadır. Fizik muayene ile peritoneal irritasyon bulguları (hassasiyet, defans, rebound), grafide hava sıvı seviyeleri ve kanda lökositoz saptanabilmektedir. Bu tablo ile akut batını taklit edebilmektedir ve bu durum gereksiz cerrahi işlemlere neden olmaktadır. Tunca ve ark. tarafından Türkiye genelinde yapılan çok merkezli bir çalışmada her 5 hastadan 1'inde apandisit şüphesi nedeni cerrahi yapıldığı saptanmış. Abdominal ağrıdaki gerileme 6-12 saat sonra başlamakta 24-48 saatte tamamen gerilemektedir. Tekrarlayan peritonit atakları sonucunda sklerozan/enkapsüle peritonit gelişebilmektedir. Farklı bir gastrointestinal sistem tutulumu olarak da %10-20 hastada diyare de görülebilmektedir (1,22,23,26).

##### **Plörit**

Plevra zarı tutulumu %40 hastada görülmektedir. Ağrı genellikle tek taraflıdır. Nefes alma ile kötüleşir. Diğer bulgular gibi 1-4 gün sürmektedir. Atak döneminde grafide

kostovertebral ve kostofrenik açının kapandığı görülmektedir. Plevral örnekleme sonuçlarında sıvının nötrofil ağırlıklı ve eksüdatif karakterde olduğu görülmüştür. Bazı yazarlar plevra tutulumu ile plevral mezotelyoma riskinin arttığını ifade etseler de şu an için bu konudaki deliller yetersiz olduğu düşünülmektedir. Ek olarak AAA'ya eşlik eden sistemik vaskülitlerin akciğer tutulumu yapabileceği de unutulmamalıdır. Amiloidozun neden olduğu nefrotik sendrom vakalarında artmış hiperkoagülabilite ve pulmoner embolizm de akılda tutulmalıdır (1,21,22,27).

### **Perikardit**

AAA serozal tutulum paternlerinden perikardit diğer serozitlere göre daha az sıklıkla görülmektedir. Kees ve ark tarafından yapılan 4000 hastalık çalışmada insidansı %0.7 olarak belirtilmiş. Perikardit atağı 1-14 gün (ortalama 4,2 gün) arasında sürdüğü saptanmış. Tutar ve ark tarafından yapılan prospektif çalışmada AAA atağı sırasında %3,6 oranında hastada perikardiyal efüzyon görülmüş. Bu çalışmada 5mm ve üzerindeki efüzyonlar çalışmaya alınmış. Çalışmalar arasında farklı oranda perikard tutulumu gösterilse de genelde diğer serozal tutulumlara göre nadirdir. Perikardit geç dönem bulgusu olarak perikardiyal kalınlaşma da görülebilmektedir (28,29).

#### **2.1.4.3 Eklem Semptomları**

Artrit 3. En sık görülen AAA bulgusudur. Hastaların %50sinden fazlasında görülmektedir. Sefaradik Yahudilerde %75 oranında gözükmekte iken Türkler Araplar ve Ermenilerde oran %37-47 bandındadır. Ani başlangıçlı ağrılı, şişlik ve kızarıklık ile monoartrit veya oligoartrit şeklinde olmaktadır. Sıklıkla alt ekstremitede olmaktadır. Üst ekstremitte tutulumu ve poliartriküler tutulum nadirdir. Bu özellikleri ile septik artrite benzemektedir. Eklem aspirasyonunda steril inflamatuvar sıvı karakterindedir. Semptomlar 1-3 gün arasında pik yapıp 1 haftada geriler. Hastaların %5inden azında uzamış artrit görülür. Hastaların çok az bir kısmında özellikle kalça tutulumunda kalıcı eklem hasarına neden olabilir. Kronik sakroileit ise hastaların %10'unda rapor edilmektedir. Eklem bulguları M694V mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur (1,6,8,22).

#### **2.1.4.4 Kas semptomları ve Uzamış Febril Myalji (UFM)**

Kas semptomları sıklıkla egzersiz ilişkili bacak ağrısı şeklinde gastrokinemius kası bölgesinde olmaktadır. M694V mutasyonu ile sıklıkla ilişkilidir. Uzun yolculuklardaki muhtemel pasif vibrasyon mekanizması ile tetiklenmektedir.

En ciddi kas semptomu kliniği ise uzamış febril myaljidir (UFM). Yoğun kas ağrısı, ateş, 10 haftaya kadar uzamış semptomlar ile ciddi bir klinik tabloya yol açar. Kolşışine dirençli olabilir. Düzenli kolşışin tedavisi altında dahi gelişebilir. UFM bir vaskülitik durum olarak düşünülmektedir. Tedavisinde de standart atak tedavisinden farklı olarak kortikosteroidler, NSAİİ'ler ve dirençli vakalarda Anakinra kullanılmaktadır (6,30).

#### **2.1.4.5 Cilt Bulguları ve Erizipel Benzeri Eritem (EBE)**

Erizipel benzeri eritem AAA'nın tipik cilt bulgularındandır. Ayak bileğinde, bacak ön yüzde veya ayak dorsumunda yer alan 15-50 cm alanda kızarıklık, hassas, sıcak endürasyon ile karakterizedir. Sıklıkla uzun yolculuk veya yürüyüş sonrasında tetiklenmektedir. Histolojik olarak vaskülit olmadan perivasküler orta dereceli nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir. AAA'ya eşlik eden vaskülitlerin de örneğin IgA vaskülitinin palpabl purpura gibi cilt bulgularına neden olabileceği akılda tutulmalıdır (6,8,27).

#### **2.1.4.6 Renal Bulgular ve Amiloidoz**

Amiloidoz ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişimi AAA'nın prognozundaki en önemli belirleyicidir. Serum Amiloid A (SAA) proteini amiloidoz gelişiminde rol almaktadır. SAA karaciğerde pro-inflamatuar sitokinlerin stimülasyonu ile üretilen bir akut faz proteindir. Lökosit kemotaksisi, opsonizasyon ve kolesterol metabolizmasında yer aldığı düşünülse de asıl fonksiyonu tam bilinmemektedir. SAA'nın artmış üretimi ve azalmış eliminasyonu sonucunda ekstraselüler alanda birikmiş SAA amiloidoz gelişimine neden olmaktadır (1,9,31).

Kolşışin öncesi dönemde 40 yaş üzerindeki AAA hastalarında amiloidoz gelişimi %60-75'lere varmaktadır. Amiloidoz insidansı kolşışinin düzenli kullanımı ile ciddi oranda azalmıştır. AAA'nın yaygın olduğu popülasyonlarda düzenli kolşışin kullanımına rağmen amiloidoz ciddi bir komplikasyon olarak rapor edilmektedir. Türkiye'de yapılmış 2 çalışmaya göre amiloidoz insidansı %12,9 ve %8,6 olarak rapor edilmiştir (1,23,31,32).

Kaşıfoğlu ve ark. tarafından yapılan 2246 hastalık bir çalışmada 193 hastada amiloidoz saptanmış. Amiloidoz için risk faktörlerinde MEFV geninde M694V mutasyonu homozigot olanlar ile diğer mutasyonlara sahip grup arasında 6 kat fazla amiloidoz gelişim riski saptanmış. Erkek cinsiyet, amiloidoz için aile öyküsü olması amiloidoz gelişimi için diğer risk faktörlerindedir (1,32).

Amiloid birçok organda birikerek patoloji oluşturabilmektedir. Amiloidin renal yapılar arasında birikerek nefrotik sendroma neden olması en sık görülen klinik tablodur. Gastrointestinal sistemde birikerek diyare ve malabsorbsiyona da neden olabilmektedir. Amiloidin testiste birikimi sonucunda azospermi ve infertilite de görülebilmektedir. Amiloidin eklem aralığında birikmesi ile artropati ve kalp kasında birikmesi sonucunda kardiyak ileti anormallikleri ve kalp yetmezliği de gelişmektedir. Fakat AAA'nın prognozunu belirleyen organ tutulumu böbrek tutulumu ile SDBY gelişimidir (1,21,33).

AAA tanılı tüm hastalar idrar tahlili ile amiloidoz gelişimi açısından taranmalıdır. Ataklar arasındaki dönemde proteinürisi olan hastalarda doku tanısı gerekmektedir. Renal biyopsi en sensitif tanı metodudur fakat amiloide bağlı kanamaya eğilim nedeniyle kısıtlı Őartlarda yapılabilmektedir. Rektal biyopsi ise daha az sensitif olmasına rağmen daha az invaziv yöntem olması nedeni alternatif biyopsi bölgesi olarak düşünülebilir. Bazı çalışmalarda amiloidoz tanısı için sensitivite oranları renal biyopsi ile %88 ; rektal biyopsi ile %77; gingival biyopsi ile %19 olarak saptanmıştır. Diğer biyopsi bölgelerinden kemik iliği biyopsisi ise rektal biyopsi ile benzer oranda sensitiftir. Yağ doku biyopsisinin ise tanıda yeterli sensitiviteye sahip olmadığı belirtilmiştir (1,34,35).

Amiloidoza yönelik klinik bulgular genellikle 40 yaş altında görülmektedir. AAA hastalarında 'Fenotip-2' olarak tanımlanan bir grup hastada AAA klinik bulguları olmadan amiloidoz gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu hastalar biyopsi ile amiloidoz tanısı alır. Sonrasında AAA klinik bulguları gelişebilmektedir. Bu hastaların ailesinde ise AAA kliniğine sahip hastalar genellikle rapor edilmektedir (1,36).

#### **2.1.4.7 AAA İlişkili Vaskülitler**

Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodoza (PAN) ve Behçet Hastalığının (BH) AAA hastalarında normale göre daha sık görüldüğu saptanması üzerine AAA ilişkili vaskülit olabilecekleri düşünölmüştür. HSP ve PAN'a göre Behçet Hastalığının nispeten daha nadir görölmekte olduğu rapor edilmiştir (1,22,37).

### 2.1.5 Laboratuvar Bulguları

AAA için spesifik laboratuvar testi olmasa da akut faz reaktanlarının (AFR) özellikle atak dönemlerinde arttığı bilinmektedir. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Sedim), C-Reaktif Protein (CRP) fibrinojen ve SAA ataklarda artmaktadır. Albümin ise negatif akut faz reaktanı olmasına rağmen atak dönemlerinde değişmemektedir. Albümindeki bu durum atakların kısa süreli olması ile ilişkilendirilmiştir. Korkmaz ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada ataklar arası dönemlerde de %25 hastada akut faz reaktanları (AFR) yüksekliği görülmüş ve subklinik inflamasyon göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bu laboratuvar testleri tanıdan ziyade takipte ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır (1,9,38).

### 2.1.6 Tanı ve Tedavi

#### 2.1.6.1 Tanı Kriterleri

AAA tanısı için geliştirilen tanı kriterleri olsa da tanı klinik olarak konulmaktadır. Günümüzde en çok kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer Kriterleri ve Livneh ve ark tarafından geliştirilen Livneh Kriterleri kullanılmaktadır. AAA için yoğun bilimsel araştırmalar yürüten İsrail'deki Sheba Tıp Merkezindeki tıbbi kayıtlar incelendiğinde her iki kriter için de sensitivite ve spesifitenin %95'in üzerinde olduğu raporlanmıştır (1,9,39).

Tel-Hashomer Kriterlerine göre tanı için 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter gerekmektedir. 1 majör ve 1 minör kriter sağlandığında ise 'olası AAA' tanısı olarak değerlendirilmektedir (40) (Tablo-1).

<b>Tablo 2.1 Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri</b>	
<b>Major Kriterler</b>	<b>Minör Kriterler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tekrarlayan ateşli serozit atakları (peritonit, sinovit, plörit)</li><li>• Predispozan başka bir faktör olmadan AA amiloidoz gelişmesi</li><li>• Düzenli kolşişin tedavisine klinik yanıt</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Tekrarlayan febril ataklar</li><li>○ Erizipel benzeri eritem</li><li>○ Birinci derece akrabalarında AAA olması</li></ul>

**2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter gerekmektedir.**  
**1 majör ve 1 minör kriter sağlandığında ise ‘olası AAA’ tanısı olarak**  
değerlendirilmektedir.

**Livneh ve ark** tarafından önerilen Sadeleştirilmiş AAA tanı kriterlerine göre ise 1 majör veya 2 minör kriter sağlandığında AAA tanısı almaktadır (39) (Tablo-2).

**Tablo 2.2 Livneh ve ark. Sadeleştirilmiş AAA Tanı Kriterleri**

**Majör Kriterler**

1-4. kriterler tipik atak özellikleridir. Toplam 5 tane majör kriter vardır.

- 1-Generalize peritonit
- 2-Unilateral plörit veya perikardit
- 3-Monoartrit (kalça-diz-bilek)
- 4-Tek başına Ateş
- 5-Kısmi abdominal atak

**Minör Kriterler**

1-2. kriterler için 2 bölgeden en az birini içeren kısmi atak geçirmesi

- Göğüs
- Eklem
- 3-Egzersiz ilişkili bacak ağrısı
- 4-Kolşisin tedavisine yanıt vermesi

**1 majör veya 2 minör kriter sağlandığında AAA tanısı almaktadır.**

**Tipik atak tanımında**

- Tekrarlayan ( $\geq 3$  sayıda ve aynı karakterde)
- Ateşli (rektal ölçümde  $38^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde)
- Kısa süreli (12 saat ile 3 gün arasında)

### **Kısmi atak tanımında**

Tipik ataktan 1 veya 2 özellikle farklı olan ağırlı ve tekrarlayıcı vasıfta ataklardır

Ateş normal veya 38°C'nin altında olabilir.

Ataklar tipik atağa göre kısmen uzun veya kısa olabilir

(fakat 6 saatten kısa; 1 haftadan uzun olamaz)

Peritonit bulguları olmadan abdominal atak olması

Lokalize abdominal atak gelişmesi

Spesifik bölgeler dışındaki bölgelerde artrit gelişmesi tanımlanmıştır.

### **2.1.6.2 Ayırıcı Tanı**

Tıbbın tüm alanlarında olduğu gibi otoinflamatuvar hastalıkların / periyodik ateş sendromlarının tanısında ve ayırıcı tanısında öykü ve fizik muayene önemli yer tutmaktadır. İmmün yetmezlikler örneğin siklik nötropeni, okült ve tekrarlayan enfeksiyonlar, maligniteler, atipik bağ doku hastalıkları periyodik ateş sendromlarının ayırıcı tanısında yer almaktadır (41).

<b>Tablo 2.3 Periyodik Ateş Sendromları</b>					
	<b>PFAPA</b>	<b>HIDS</b>	<b>TRAPS</b>	<b>MWS/PCU</b>	<b>FMF(AAA)</b>
Kalıtım	?	OR	OD	OD	OR
Gen	?	MVK	TNFRSFIA	Pyrin	MEFV
Başlangıç yaşı	Okul öncesi	Bebeklik	Değişken	Neonatal/bebeklik	Çocukluk çağı
Atakların süresi	3-6 gün	3-5 gün	Günler-haftalar	< 24 saat	12-72 saat
Ataklar arası süre	3-6 hafta	Haftalar ile aylar	Haftalar ile aylar	Değişken	Haftalar ile aylar
Kusma	+	+			+
İshal	+	+	+		
Karın ağrısı	++	+	+		
Peritonit	++		+		
Plörit	+		++		
Döküntü		++(değişken)	++(gezici)	++(ürtiker)	Erizipel benzeri
İşitme				İşitme kaybı	
Mukozal tutulum	Aftöz ülserler, farenjit	Aftöz ülserler			
Eklem tutulumu	Artralji	Artralji, oligoartrit	Artralji	Artralji	Monoartrit
Baş ağrısı	+	+	++	+	
Myalji		nadir	++	+	nadir
Lenfadenopati	++	++	+		
Splenomegali		+	+		
Amiloidoz			+	FCU: + MWS: ++	+
Faydalı testler		Serum IgD ve IgA yüksek	Serum çözünebilir TNFSFIA		Kolşisine yanıt
PFAPA: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit,					

HIDS: Hiper IgD Sendromu

TRAPS: Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Periyodik Sendrom

FCU: Ailesel Soğuk Ürtikeri

MWS: Muckle Wells Sendromu

FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi

OR: Otozomal Resesif

OD: Otozomal Dominant

Sevgi Keleş, Cevdet Özdemir, Nerin Nadir Bahçeciler, Berat Barlan. Periyodik Ateş

Sendromları ([https://uu245-211.uludag.edu.tr/bitstream/11452/8665/1/5\\_2\\_4.PDF](https://uu245-211.uludag.edu.tr/bitstream/11452/8665/1/5_2_4.PDF))

### 2.1.6.3 Tedavi

Tedavinin amacı atakların frekansını süresini ve şiddetini azaltıp hayat kalitesini artırmak ve kronik subklinik inflamasyonu azaltıp amiloidoz gelişimini önlemektir. Hastalarda atakların şiddeti, tipi ve ciddiyeti hasta bazında değişmektedir. Bu nedenle tedavi bireyselleştirilmelidir. Tedavi takibinde inflamatuvar markerlar ve proteinüri takibi yapılmalıdır. AAA tedavisi akut atak tedavisi, AA amiloidoz gelişimi önlenmesi ve komorbid durumlar ve komplikasyonların tedavisi olarak sınıflandırılabilir (6).

1972 öncesindeki dönem ile karşılaştırıldığında kolşişin profilaksisi ile AAA atakları ve devamında AA amiloidoz gelişiminde %50'dan daha fazla düşüş olduğu görülmüştür. Fakat bu düşüşe rağmen amiloidoz halen ciddi bir problem olarak AAA hastalarını etkilemektedir. Yapılan geniş vaka çalışmalarında AA amiloidozun %10 vakada geliştiği görülmüştür (32).

Kolşisinin keşfinden bugüne on yıllar boyunca olan tecrübe ile kolşişin tedavisinin efektif ve güvenli olduğu yapılan 4 adet randomize kontrollü çalışma ile de tespit edilmiştir (42-45).

AAA hastalarında semptomdan bağımsız olarak kolşişin ciddi bir yan etki görülmedikçe yaşam boyu kullanılması önerilmektedir. Tedavide oral 1-1.5 mg/gün optimal doz olarak önerilmiştir. Tedavi yanıtına göre 2,5-3 mg /gün dozuna kadar çıkılabilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde yarılanma ömrü uzamakta ve doz revizyonu gerekebilmektedir. Gebelik döneminde de kullanımı güvenli ve etkilidir. Gebelik ve laktasyonda da kullanımına devam edilmesinde gebelik dönemindeki genel sonuçlarda olumlu etki yaptığı bildirilmiştir (6,46,47).

2016 EULAR (European League Against Rheumatism) paneli sonucunda AAA klinik tanısı sonrasında en kısa zamanda kolşışin tedavisine başlanması (kanıt düzeyi:1b); Atağın persiste etmesi veya subklinik inflamasyon durumunda kolşışin dozunun artırılması (kanıt düzeyi:3), Tolere edilen maksimum doz kolşışin ile kontrol altına alınamayan inflamasyonda biyolojik ajanların (anti-interlökin-1) tedavi planında yer alması (kanıt düzeyi:2b); Kolşışin tedavisine konsepsiyon sırasında, gebelikte ve laktasyonda devam edilmesi (kanıt düzeyi:3) ; Erkekler için genellikle kolşışin tedavisinin kesilmemesi sadece nadiren olan azospermi veya oligospermi gibi durumlarda geçici süre ile kolşışin dozunun azaltılması veya ilaca geçici süre ile ara verilmesi (kanıt düzeyi:3) önerilmektedir (48).



## 2.2 SPONDİLOARTROPATİLER ve ANKİLOZAN SPONDİLİT

### 2.2.1 Tanım

Spondiloartropati (SpA) ailesi benzer klinik ve genetik karakteristiği olan başlıca kas ve eklem ile ilgili santral iskelette ve periferik iskeletteki birçok bölgeyi tutan ek olarak iskelet dışında da göz deri ve barsak gibi organları da tutabilen birbiri ile ilişkili geniş heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır (49,50).

Baskın klinik semptomu göre SpA iki gruba ayrılabilir. Aksiyel SpA'da bel ağrısı, vertebrada sabah sertliği daha öne çıkmakta; periferik SpA'da ise artrit entezit ve daktilit gibi periferik semptomlar baskın olmaktadır (50).

Aksiyel SpA ise aynı hastalığın 2 farklı aşaması olarak düşünülen 2 form olarak tanımlanmaktadır: Non-Radyografik Aksiyel SpA (modifiye New York Kriterlerine göre belirlenen Radyografik bulgular olmaksızın Aksiyel SpA) ve Radyografik Aksiyel SpA (Ankilozan Spondilit olarak da tanımlanmaktadır). Radyografik Aksiyel SpA ile Ankilozan Spondilit (AS) birbiri yerine kullanılmaktadır (Tablo 4-5) (50).

Periferik SpA: Dominant olarak periferik kas-iskelet bulguları olan artrit, entezit, ve daktiliti kapsamaktadır. Kas-iskelet sistemi dışındaki bulgular: anterior üveit, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığı şeklinde olabilmektedir (50).

### 2.2.2 Epidemiyoloji

Spondiloartritlerin prevalansı yapılan çalışmaların dizaynına, coğrafi bölgelere ve SpA subgruplarına göre değişmekle birlikte 2015 yılında Stolwijk ve ark yaptığı bir çalışmada %0,20 ile Güney Doğu Asya'da en düşük; %1,6 ile Kuzey Buz Denizi ülkelerinde ise en yüksek oranda saptanmıştır. Kuzey Amerika'da %1,35 Avrupa'da %0,54 oranında saptandığı rapor edilmiştir (51).

SpA'ların gerçek prevalansı hasta seçimine bağlı ve popülasyon bazlı değişse de Ankilozan Spondilit için literatürde daha fazla bilgi mevcuttur. Ankilozan spondilit prevalansı aynı zamanda HLA-B27 prevalansını da yansıtmaktadır. Örneğin: Avrupa kökenlerine sahip popülasyonlarda HLA-B27 prevalansı %8 iken AS prevalansı %0,5'tir. HLA-B27 prevalansı düşük olduğu Afrika kökenli Amerikalılarda ise AS daha düşük oranda görülmektedir (52).

### 2.2.3 Etiyopatogenez

Spondiloartritlerdeki inflamasyonun karakteristik özelliği olarak inflamasyon kartilaj ile kemik yapının birleşim yüzeyleri olan sakroiliak eklem, omurga ve entesis yüzeylerinde meydana gelmektedir. İnflamasyonun eklemlerde daha çok yük binen yüzeylerde olması nedeniyle de mekanik stres en önemli başlatıcı ve muhtemelen devam ettirici ajan olarak düşünülmektedir. Aksiyel spondiloartritlerde inflamasyona ek olarak yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. Yeni kemik oluşumu önceki kemik hasarlarının tamir süreci ile stabilizasyon süreci olarak düşünülmektedir (52–54).

Ankilozan spondilit üzerinden yapılan çalışmalarda genetik eğilimin MHC (majör doku uyumluluk kompleksi) varyantlarından HLA-B27 başta olmak üzere HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2 ve HLA-DPB1 ile ilişkili olduğu saptanmıştır. HLA-B27 ye ek olarak 2 önemli genetik lokus daha hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki Endoplazmik Retikulum AminoPeptidaz (ERAP) olarak bilinen ve immün efektör hücrelere MHC sınıf 1 sunumu ile ilgili peptitlerin üretiminde görev almaktadır. Diğer bir mekanizma ise interlökin 23 reseptörleri yardımcı T hücrelerin aktivasyonu İnterlökin 17 salınımı üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir (52).

Aksiyel spondiloartritler klinik olarak inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriazis, ve reaktif artritler ile de ilişkilidir. Buradaki patogeneze ise dermal ve mukozal bariyer hasarı ile mikroorganizmalar ile immün sistem arasındaki etkileşim sonucunda patolojinin geliştiği üzerinde durulmaktadır. İntestinal mikrobiyotanın da spondiloartrit gelişiminde önemli rol aldığına ilişkin araştırmalar mevcuttur (52,55).

**Tablo 2.4 ASAS İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanımı**

3aydan daha uzun süre kronik bel ağrısı olanlarda

- 40 yaş öncesi başlangıç
- Gizli/ Sinsi başlangıçlı ağrı
- Egzersiz ile düzelmesi
- İstirahat ile rahatlama olmaması
- Gece uykudan uyandıran ağrı

ASAS uzman görüşüne göre 5 kriterden 4'ünün olması ile İBA tanımlanır.

#### **2.2.4 Klinik bulgular**

### **2.2.4.1 İnflamatuvar Bel Ağrısı**

Aksiyel SpA'lardaki en önde gelen semptom genellikle bel ağrısıdır. Periferik SpA'larda da nadiren bel ağrısı olabilmektedir. 45 yaş öncesinde başlayıp 3 ay süre ile devam etmesi, istirahat ile artması hareket ile azalması gece hareketsiz kalınan sürede özellikle gecenin ikinci yarısında ağrı ile uyanmaya neden olması, 30 dakikadan uzun sabah sertliği olması ve tam doz NSAİİ'ye klinik yanıt alınması da hastalığın karakteristik özelliklerindedir (50).

Sieper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bunlardan ASAS uzmanlarının tanımladığı kriterlerde 5'te 4 kriteri karşılması durumunda %77 sensitivite %91,7 spesifiteye ulaşıldığı gösterilmiştir (Tablo 5) (56,57).

### **2.2.4.2 Periferik bulgular (Artrit, Entezit, Daktilit)**

SpA artritleri romatoid artrit tutulum şeklinden farklı olarak daha çok alt ekstremitedeki eklemleri mono-oligoartrit şeklinde tutar. SpA artriti normalde non-erozivdir ve entezite sekonder gelişir. Periferik artrit %26-62 arasında hastada saptanmıştır. Güney Amerika popülasyonlarında Avrupa popülasyonuna göre daha yaygındır. Kalça eklemi tutulumu (koksitis) diğer periferik eklem tutulumundan farklı olarak daha hasar bırakıcı şekilde seyrederek, daha genç yaşta görülür ve daha ileri dereceli aksiyel tutulumla eşlik eder. (50).

Kasların eklem ile birleştiği entezis bölgelerindeki inflamasyon olarak tanımlanan entezit, aksiyel veya periferik herhangi bir bölgede gerçekleşebilir. Fakat SpA tanısında/sınıflandırmasında bahsedilen entezit ise daha çok periferik bölgedekileri ifade etmektedir. Entezitin klinik tanısı bazen zorlu olabilmekte ultrason veya MRG faydalı olabilmektedir (50).

Daktilit (sosis parmak) ise SpA'nın tipik bulgusu olarak parmak eklemi ile tendonun da inflamasyonu ile karakterizedir. Ayak başparmağı dahil tüm parmaklarda olabilmektedir (50).

### **2.2.4.3 Kas-Eklem Dışı Bulgular (Üveit-Psöriazis-İnflamatuvar Barsak Hastalığı)**

SpA'ya en sık eşlik eden %20 hastada gözükten kas-iskelet sistemi dışı bulgu akut anterior üveittir. Genellikle tek taraflı olur ve lokal tedaviye iyi yanıt verir. Buna rağmen ciddi seyreden tedavi dirençli vakalar da mevcuttur. Psöriazis % 10 vakada görülebilmektedir. %2-%7 vakada ise inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn, ülseratif kolit) görülebilmektedir (50).

## **2.2.5 Laboratuvar bulguları**

### **HLA-B27**

Kafkas (beyaz) ırktaki yüksek sensitivitesi nedeni halen en önemli tanı ve sınıflama aracı olarak kullanılmaktadır. Aksiyel SpA'da sensitivitesi %80'den fazladır. Periferik SpA'da ise nispeten daha düşüktür. Spesifitesi ise Avrupa merkez popülasyonunda 90'larda olduğu saptanmıştır. Bu popülasyonlardaki arka planda HLA-B27 pozitifliği %9 civarında tahmin edilmektedir (50).

### **ESH VE CRP**

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serumdaki CRP düzeyi sistemik inflamasyon markerı olarak SpA gibi inflamatuvar hastalıklardaki tanısal yaklaşımlarda rutin kullanılmaktadır. Bu markerların özellikle CRP'nin spesifitesi görece daha yüksek sensitivitesi ise düşüktür. Radyografik Aksiyel SpA'da CRP %50-60 hastada yüksek iken; Non-Radyografik Aksiyel SpA'da ise %30-40 hastada yüksektir (50).

## **2.2.6 Görüntüleme Bulguları**

Görüntüleme ilk tercih olarak ulaşılabilirlik ve maliyet açısından X-Ray (Radyografi) tercih edilmelidir. Radyografik sakroileit bulguları olması halinde (modifiye New York kriterlerine göre bilateral grade 2 veya unilateral grade 3 ve üzeri olması) aksiyel SpA için sensitivitesi düşük olsa da %90 üzerinde spesifiteye sahiptir (50).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ise X-Ray'e göre yapısal anormalliklere ilişkin daha detaylı bilgi sunmaktadır. Fakat yüksek radyasyon maruziyetinin yanı sıra, bir diğer negatif özellik olarak aktif enflamasyonu gösteremediği için erken SpA bulgularının tanısı için elverişli değildir (50).

Aksiyel SpA klinik şüphesinde konvansiyonel radyografilerde sakroileit lehine bulgu yok ise MRG (MR Görüntüleme) sakroiliak eklemler ve vertebralar için tercih edilmelidir. Pozitron Emisyon Tomografi (PET), iskelet sintigrafisi ve Ultrason (USG)'nin ise tanısal kesinliği düşük olması nedeni rutin kullanımda önerilmemektedir (50).

## **2.2.7 Tanı**

SpA tanısı klinik olmakla birlikte tanı süreci sonrasındaki çalışmalarda hasta seçimi için sınıflandırma kriterlerinden faydalanılmaktadır (50). Güncel sınıflandırma kriterlerinden 1984 modifiye New York kriterleri halen ankilozan spondilit tanısı için kullanılmaktadır.

Bunu takiben 1991’de Amor kriterleri ve sonrasında ESSG (Avrupa SpA Çalışma Grubu) kriterleri ve sonrasında ASAS kriterleri geliştirilmiştir (57).

<b>Tablo 2.5 Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri</b>	
<b>Klinik Kriterler:</b>	<b>Radyolojik Kriterler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- 3 aydan uzun süren egzersiz ile azalan bel ağrısı ve sabah sertliği</li><li>- Sagittal ve frontal planda lumbal vertebra hareketlerinde kısıtlılık</li><li>- Göğüs kafesi hareketlerinde hareket kısıtlılığı olması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bilateral Grade 2 ve üzerinde sakroileit</li><li>- Unilateral Grade 3 ve üzerinde sakroileit</li></ul>
En az 1 klinik kriter ve 1 radyolojik kriter sağlanarak AS tanımı alır (58).	

<b>Tablo 2.6 Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroileitin Evrelendirilmesi</b>	
Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli değişiklikler
Evre 2	Eklem yüzeyinde minimal erozyonlar ve skleroz
Evre 3	Eklem aralığında daralma veya genişleme, ileri derece skleroz, yaygın erozyon, sınırlı ankiloz
Evre 4	Total ankiloz

ASAS sınıflandırma kriterlerinde aksiyel SpA tanımı için 45 yaş altında başlayan 3 aydan uzun süreli kronik bel ağrısı ile gelen hastada en az 1 SpA bulgusuna ek olarak görüntülemelerde sakroileit var ise veya 2 SpA bulgusu ile HLA-B27 pozitifliği varsa SpA olarak sınıflandırılır (57).

Periferik SpA sınıflamasında ise artrit entezit veya daktilite eşlik eden en az 1 veya 2 SpA bulgusunun olması gerekmektedir (Tablo 6 ve 7) (57).

--

<b>Tablo 2.7 Aksiyel SpA ASAS Sınıflama Kriterleri</b>		
45 yaş öncesinde başlayan ve $\geq 3$ ay uzun süren Bel ağrısı olması durumunda		
Görüntülemelerde Sakroileit Bulgusu # ve $1 \geq \text{SpA}^*$ bulgusu	Veya	HLA-B27 pozitifliği Ve $2 \geq \text{SpA}^*$ bulgusu
#Görüntülemelerde Sakroileit Bulguları - MRG ile SpA ilişkili Sakroileit lehine Aktif /Akut inflamasyon bulguları olması (Kemik iliği ödemi / Osteitis) - Modifiye New York Kriterlerine göre Radyolojik Sakroileit Bulguları olması		*SpA Bulguları: - İnflamatuvar Bel Ağrısı - Artrit - Entezit (Topuk) - Üveit - Daktilit - Psöriazis - Crohn /Ülseratif Kolit - NSAİİ ye iyi cevap vermesi - SpA aile öyküsü olması - HLA B27 pozitifliği - CRP yüksekliği

<b>Tablo 2.8 Periferik SpA ASAS Sınıflama Kriterleri</b>		
Artrit veya entezit veya daktilit (sosis parmak)		
$1 \geq \text{SpA}$ bulgusu	Veya	$\geq 2$ diğer SpA bulgusu
• Üveit		• Periferik artrit

<ul style="list-style-type: none"><li>• Psöriazis</li><li>• Crohn veya ülseratif kolit</li><li>• Geçirilmiş enfeksiyon</li><li>• HLA-B27 pozitifliği</li><li>• Görüntülemelerde sakroileit # bulgusu</li></ul> <p>#Görüntülemelerde Sakroileit Bulguları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- MRG ile SpA ilişkili Sakroileit lehine aktif /akut inflamasyon bulguları olması (Kemik iliği ödemi / Osteitis)</li><li>- Modifiye New York Kriterlerine göre Radyolojik Sakroileit Bulguları olması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Entezit</li><li>• Daktilit</li><li>• İnflamatuvar bel ağrısı</li><li>• SpA aile öyküsü</li></ul>
--	--

## 2.2.8 Tedavi

Aksiyel SpA'lar çeşitli şekillerde bulguları olan ve potansiyel olarak ciddi sonuçlar verebilen hastalıklardır bu nedenle de hastalığın yönetimi için romatoloji uzmanı koordinesindeki multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Aksiyel SpA'ya sahip hastaların yönetiminde temel amaç semptomların kontrolü, progresif hastalığa gidişin önlenmesi, işlevsel fonksiyonların korunması ve hastanın sosyal hayatta yer almaya devam edebilmesi ile hastanın sağlık ilişkili hayat kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır. Aksiyel SpA'ların tedavi sürecinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi modalitelerini birlikte olması gerekmektedir. Tedavinin en iyi şekilde planlanabilmesi için tedavi kararları alınmasında hasta ile hekimin bu süreci birlikte yürütmesi önerilir (59).

Aksiyel SpA yönetiminde ASAS-EULAR önerileri 2022 yılı güncellemesi şu şekildedir: (59)

1. Aksiyel SpA tedavisinde semptom ve bulguların özelliklerine göre (aksiyel, periferik, kas eklem dışı hastalık bulguları) ve hastanın karakteristiğine göre (komorbiditeler ve psikososyal durumu vs.) bireyselleştirilmelidir.

2. Aksiyel SpA'ya sahip hastaların takibinde hastanın kendi raporu, klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını içermeli, hasta takip frekansında hastalık semptomları ciddiyetine göre hasta bazlı karar verilmelidir.
3. Hastalar Aksiyel SpA hakkında eğitilmeli ve düzenli egzersiz yapılması, sigaranın bırakılması ve psikoterapi için teşvik edilmelidir.
4. Ağrı ve katılıktan rahatsız olan hastalar için ilk seçenek ilaç olarak NSAİİ'ler tercih edilmelidir; ilaç kullanımında kâr zarar dengesi de gözetilerek hastalığı kontrol edebilen doz ayarı yapılmalıdır. Semptomları kontrol edebilmeyi sağlıyor ise sürekli kullanım tercih edilebilir.
5. Parasetamol ve opioid türevi ağrı kesiciler daha önceki tedavileri tolere edemeyen, bu tedavilere rağmen ağrıları devam eden hastalarda veya daha önceki tedavilerle ilişkili kontrendikasyon durumunda tercih edilmelidir.
6. Glukokortikoid enjeksiyonları lokal kas iskelet sisteminde inflamasyon durumlarında tercih edilmelidir. Aksiyel hastalığı olan hastalarda uzun süreli sistemik glukokortikoid türevi ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.
7. Pür aksiyel hastalığı olan hastalar normalde csDMARD (konvansiyonel sentetik DMARD) ile tedavi edilmemeli. Sulfasalazin periferal artritli olan hastaların tedavisinde düşünülmelidir.
8. Konvansiyonel tedavilere rağmen yüksek hastalık aktivitesi olan vakalarda TNF inhibitörleri, IL-17inhibitörleri, JAK inhibitörleri kullanımı değerlendirilmelidir.
9. Aktif inflamatuvar barsak hastalığı veya tekrarlayan üveit öykülü hastalarda TNF'e yönelik monoklonal antikor tedavisi; ciddi psöriazis olan vakalarda ise IL-17 inhibitör tedavisi tercih edilmelidir.
10. Tedaviye yanıtın olmadığı durumlarda tanı tekrar gözden geçirilmeli ve eşlik eden komorbiditeler değerlendirilmelidir.
11. TNF inhibitörleri / IL-17 inhibitörleri gibi bDMARD (biyolojik DMARD) veya JAK inhibitörleri gibi tsDMARD (targeted syntetic DMARD) tedavilerinden herhangi birinden tedavi yanıtı alınmadığında diğer bDMARD veya tsDMARD tedavisine geçilmelidir.
12. Sürekli remisyonadaki hastalarda bDMARD tedavisinde doz azaltımı yapılabilir.

13. Kalça tutulumu sonucunda radyografik değişikliklerle kalıcı kalça ağrısı veya kalça eklemde engel durumu olanlarda kalça artroplastisi düşünölebilir. Engellilik oluşturan ciddi durumlarda spinal düzeltici cerrahi seçenekleri düşünölebilir.
14. Hastalığın gidişatında belirgin bir değişiklik meydana gelirse inflamasyon dışı nedenler (spinal fraktür gibi) düşünölmeli ve görüntöleme dahil gerekli değerlendirme yapılmalıdır

\*JAK inhibitörleri reçete edilirken özellikle 65 yaş üstü hastalarda, sigara içme öyküsü olanlarda kardiyovasküler olay, tromboembolizm ve malignite için risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

\*Aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerde IL-17 inhibitörü tedavisi kontrendikedir (59).

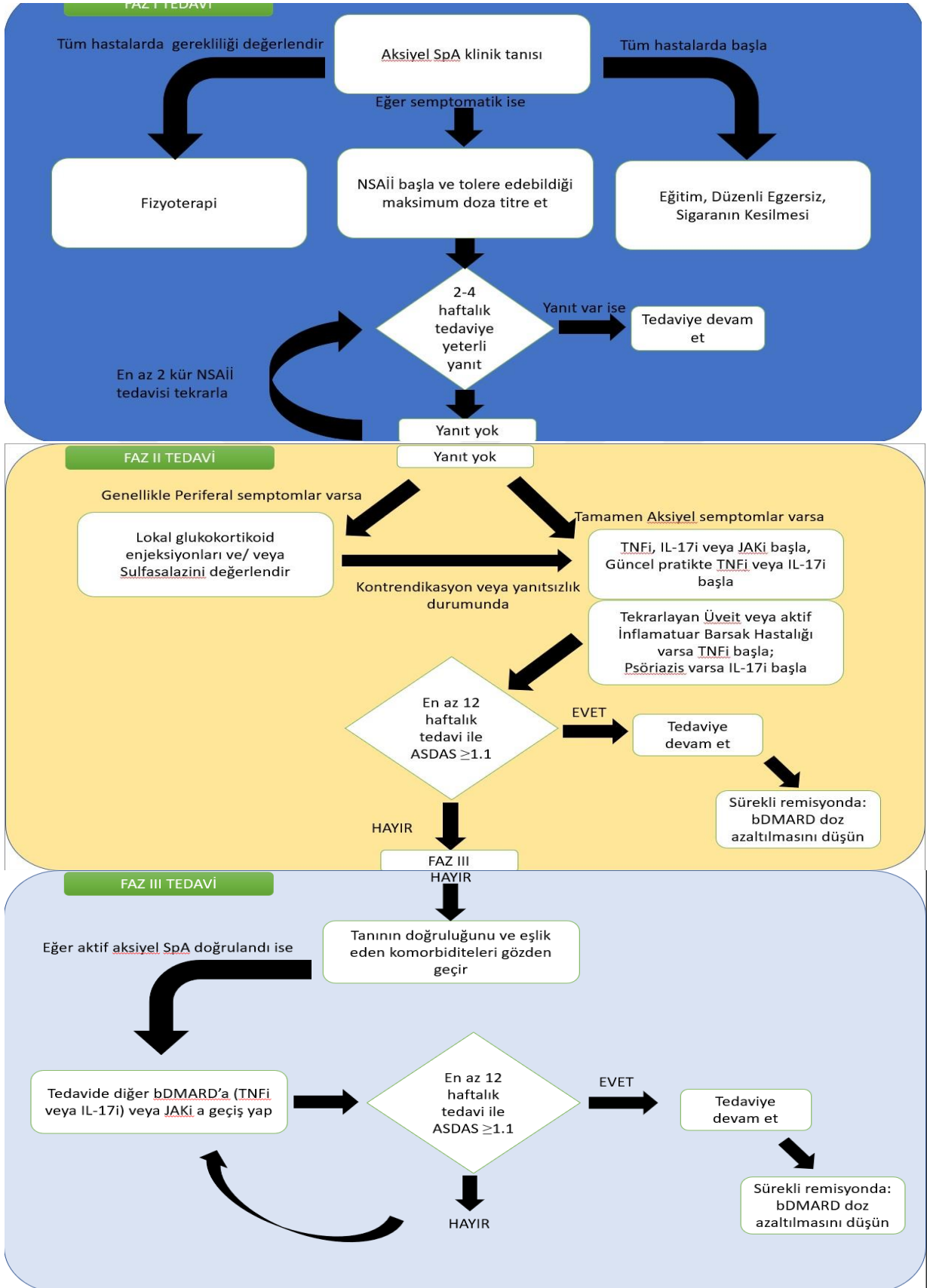
Non-farmakolojik tedavi bileşenleri eğitim, egzersiz, fizyoterapi ve sigaranın kesilmesi şeklindedir. Tüm hastalar hastalığı hakkında eğitim almalı ve tedavide kendisinin de aktif yer alması için cesaretlendirilmelidir (59).

Aksiyel SpA tedavisinde egzersizin hastalığın seyrindeki faydalarından dolayı tedavide köşe taşı olarak yer almaktadır. Egzersiz tedavisi farmakolojik tedaviden bağımsız olarak hastalığın sonuçlarına olumlu katkı yapmaktadır (59).

Fizyoterapi özellikle denetimli egzersizlerin ev egzersizlerinden daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Hasta bazlı karar verilmekle birlikte özellikle hastanın kendi başına egzersiz yapmadığı durumlarda fizyoterapi düşünölmelidir (59).

Sigara kullanımı spinal inflamasyon ve hastalık progresyonu için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Sigara kullanımı ilişkili iyi bilinen sağlık riskleri de göz önünde bulundurularak sigaranın kesilmesi tavsiye edilmektedir (59).

Şekil 2.2 Aksiyel SpA Yönetiminde ASAS-EULAR Önerileri 2022 Yılı Güncellemesi (58)



ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, TNF $\alpha$ i: Tümör Nekrozis Faktör inhibitörleri, IL-17i: İnterlökin 17 inhibitörleri, JAKi: Janus Kinaz inhibitörleri, DMARD: Hastalık Modifiye Eden Anti Romatizma İlaçlar, NSAİi: Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar.(58)

### 2.3 AAA ve AS/SpA BİRLİKTELİĞİ

AAA kliniğinde en sık gözlenen bulgulardan biri sinovittir. Artrit birkaç farklı türde oluşabilmektedir: asimetrik non-destrüktif artrit, sakroiliak eklemi tutan kronik destrüktif artrit, migratuvar poliartrit. Eklem semptomları sıklıkla diğer klinik bulgular olan ateş ve karın ağrısıyla birlikte ortaya çıkmasına rağmen bazen tek başına da bulgu verebilir. Artrit genellikle kendini sınırlar ve deformasyona neden olmaz. Sıklıkla da diz ve kalça eklemine tutmaktadır. Nadiren aksiyel eklemler ve sakroiliak eklem etkilenebilmektedir (60).

Ankilozan spondilit sakroiliak ve aksiyel eklemlerin kronik inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. SpA'ların prototipi olan AS'de periferik oligoartrit ve entezit AS'nin belirleyici bulgusu olarak öne çıkmaktadır. AAA ve AS aynı yaş grubunu etkileyebilmekte ve sakroiliak eklem ve büyük eklemleri tutarak benzer kas iskelet sistemi bulguları seyredebilmektedir. Bu hastalarda AS veya SpA'nın nedeni AAA olabileceği gibi bu iki hastalığın aynı anda ortaya çıkma ihtimali de tartışılmaktadır (3,4).

Literatürde ilk AAA ile AS ilişkisi 1963 yılında Türkiye'den bir vaka ile bildirilmiştir. (5) Sonrasında vakalar ve hasta serileri rapor edilmeye başlanmıştır. 1997 yılında Langevitz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 3000 AAA hastasında kronik artrit geliştiren 160 hasta ileri incelemeye alınarak 11 hastada Ankilozan Spondilit saptanmıştır. Bu hastaların hepsinde HLA-B27 negatif olarak görülmüştür. Bu 11 hastaya dahil edilmeyen 7 hasta da seronegatif spondiloartrit olarak değerlendirilmiş fakat bu hastalarda HLA-B27 pozitifliği olması, bambu kamışı ve bilateral sakroileit olması nedeniyle bu hastalar AAA ilişkili SNSA olarak değerlendirilmeyip AAA ile AS'nin aynı anda varlığı (coincidence) olarak değerlendirmiştir. O dönemdeki literatürde Brodey, Knockaert ve Lehman'ın vaka sunumlarındaki AAA ilişkili SNSA vakalarının hepsinde HLA-B27 negatif saptanmış ve lumbal vertebralarda radyolojik tutulumun olmadığı görülmüştür. Langevitz'in çalışmasında genetik mutasyon analizine yönelik bilgiler bulunmamaktadır (61–64).

Takip eden yıllarda Kaşifoğlu ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında sakroileit gelişiminde MEFV gen mutasyonlarının rolü olduğuna yönelik veriler elde edilmiştir. Bu çalışmada 256 AAA hastasının 18'inde %32 hastada sakroileit görülmüştür. Sakroileit olan hastaların %93,7'sinde ise M694V mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (65).

Akar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 201 AAA hastası ile 319 birinci derece yakını karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da benzer oranlarda bel ağrısı saptanmıştır.

AAA grubunda 15 hastada ve birinci derece yakını grubunda 9 hastada SpA ve AS saptanmıştır. AAA hastalarından sakroileit saptanan ve AS tanısı alan hastaların hiçbirinde HLA-B27 pozitifliği görülmemiştir. AAA hastalarında sakroileit olanlarda M694V mutasyonu sakroileiti olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (66).

AAA sıklıkla çocuk yaş grubunu etkilemektedir. Bazen hayatın ileri dönemlerinde de bulgu verebilmektedir. Ankilozan spondilit ise genellikle genç erişkinleri nadiren de genç yaş grubunu etkilemektedir. Bu iki hastalığın aynı yaş grubunda birlikte ortaya çıkabilmesi iki hastalığın birbirinden farklılıklarının anlaşılmasını zorlaştırabilmektedir (60).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastalar ve Yöntem

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniklerine 01.01.2018-01.12.2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü bireyler dahil edilmiştir. Gebe hastalar, çalışmaya katılmak için onay vermeyenler ve yukarıdaki tarih aralığı dışında başvuran hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastanemiz sisteminden ICD-10 kriterleri ile E85.0-E85.9 tanı kodlarına sahip ve Tel-Hashomer kriterlerini sağlayan 476 hasta AAA hasta grubuna alınmıştır. M45.0-M45.9 tanı kodlarına sahip hastalardan modifiye New York kriterlerini sağlayan ve/veya ASAS kriterlerine göre MR görüntüleme ile aktif sakroileit olan 683 hasta AS hasta grubuna alınmıştır. Her iki tanı koduna da sahip ve ilgili kriterleri sağlayan 71 hasta ise AAA-AS hasta grubu olarak seçilmiştir. Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışma için hastanemizden 09.01.2023 tarihinde 2023-01-02 karar no ile Etik Kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

İlgili kriterleri sağlayan ve çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikayetleri ve klinik bulgularından ateş, karın ağrısı, serozit geçirme öyküsü, 1 yıl içerisindeki atak geçirme sıklığı, erizipel benzeri eritem, periferik artrit varlığı, inflamatuvar bel ağrısı, sırt ağrısı, kalça ağrısı, topuk ağrısı, üveit geçirme öyküsü, ek hastalık varlığı, ailede romatolojik hastalık varlığı, hastanın takibindeki laboratuvar değerlerinden sedimentasyon ve CRP değeri, spot ve/veya 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarı, HLA-B27 pozitifliği, MEFV gen mutasyon varlığı, pelvis grafisinde/MR görüntülemesinde sakroileit varlığı, torakal vertebral grafisinde sindesmofit varlığı, amiloidoz varlığı, hastalık tanı süresi, tanıdaki

gecikmeleri, AS veya AAA'dan hangisinin önce tanı aldığı, medikal tedavileri ve bu tedavilere yanıt durumu incelenmiştir.

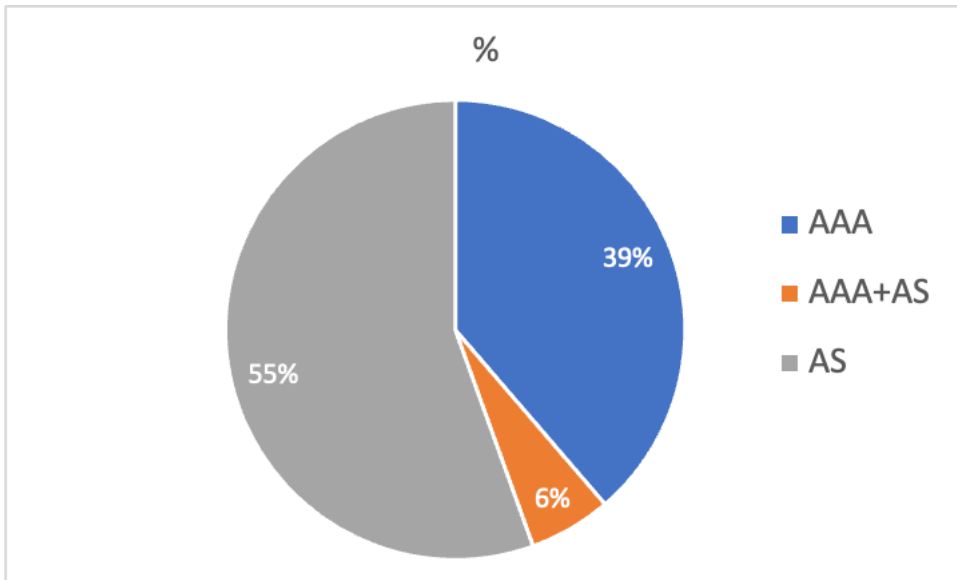
### 3.2 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21 paket programı ve Microsoft Excel programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin normalliği Kolmogrov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi, histogram ve Q-Q plot grafikleri ile incelendi. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde n (%) ile gösterildi. Sürekli verilerin bağımsız iki grup karşılaştırılmasında veriler normal dağılmadığı için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi ve Fisher exact testi kullanıldı. Tüm testler çift yönlüydü ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 AAA+AS ile AAA HASTALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya 1230 hasta dahil edildi. %5,8'inde (n=71) AAA ve AS hastalığı birlikte mevcuttu (bu grup ileride AAA+AS olarak ifade edilecektir), %38,7'sinde (n=476) sadece AAA, %55,5'inde (n=683) sadece AS bulunmaktaydı (Grafik 4.1). Tüm hastaların %53,7'si (n=660) erkek, %46,3'ü (n=570) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $40,9 \pm 12,4$  iken ortancası 41'di ve yaşları 18 ile 85 arasında değişmekteydi.

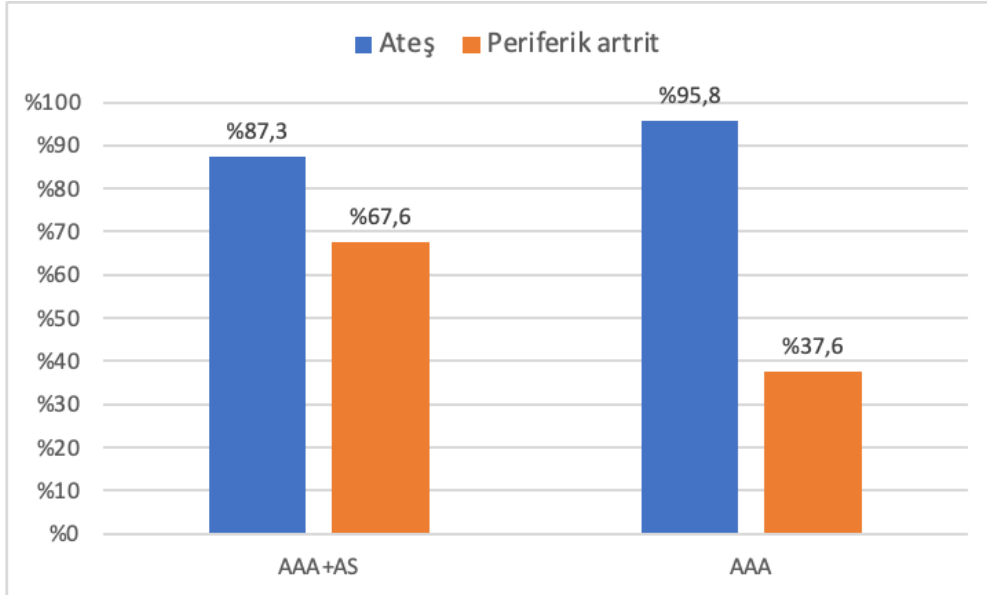


Grafik 4.1. AAA, AS, AAA+AS Hasta gruplarının dağılımı

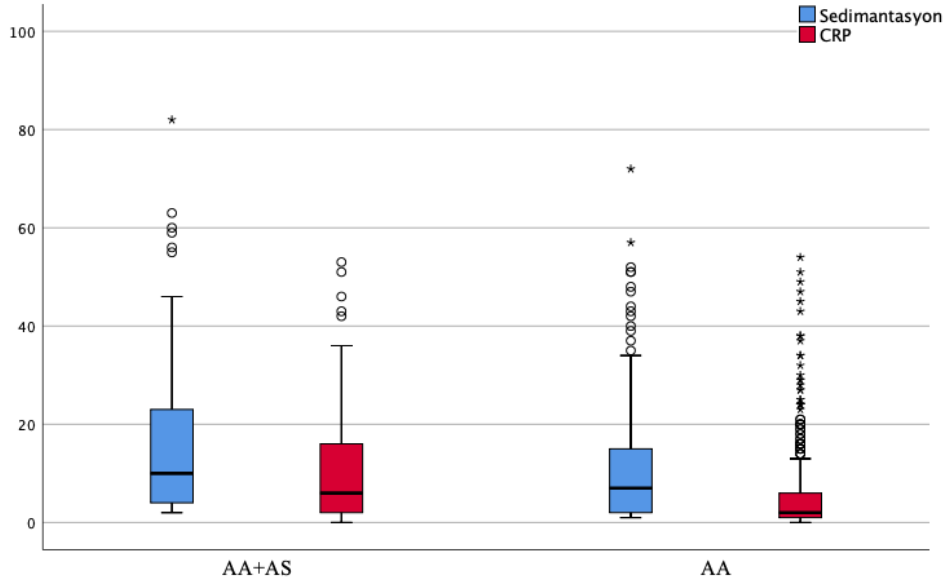
AAA+AS hastalarının yaş ortalamaları ( $40,8 \pm 11,5$ ), AAA hastalarının yaş ortalamasından ( $36,4 \pm 12,3$ ) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.003$ ). AAA+AS hastalarında erkeklerin oranı (%59,2), sadece AAA hastalarındaki erkeklerin oranından (%42,2) anlamlı olarak fazlaydı ( $p=0.007$ ).

AAA+AS ve sadece AAA hastalarının karşılaştırılmasında AAA tanı yaşı, hastalık süresi ve tanıda gecikme süreleri ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla  $p=0.379$ ,  $p=0.149$ ,  $p=0.370$ ). AAA+AS hastalarında, AAA hastalarına göre ateş görülme oranı anlamlı olarak düşükken, periferik artrit görülme oranı anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ) (Grafik 4.2). İki grubun karın ağrısı, serozit, erizipel benzeri eritem görülme oranları, son 12 aydaki atak sayısı, ailede AAA hikayesi, proteinüri ve amiloidoz görülme oranları arasında fark yoktu (sırasıyla  $p=0.072$ ,  $p=0.124$ ,  $p=0.505$ ,  $p=0.854$ ,  $p=0.109$ ,  $p=0.929$ ,  $p=0.502$ ).

AAA+AS hastalarının sedimantasyon ve CRP ortalamaları, sadece AAA hastalarının sedimantasyon ve CRP ortalamalarına göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ) (Grafik 4.3). AAA+AS ve sadece AAA hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.1’de verilmiştir.



Grafik 4.2. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının ateş ve periferik artrit görülme oranlarının incelenmesi



Grafik 4.3. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının Sedimentasyon ve CRP düzeylerinin incelenmesi

Tablo 4.1. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Kategoriler	AAA+AS	AAA	p
	(n=71)	(n=476)	
<b>Yaş*</b>	<b>40,8 ± 11,5</b>	<b>36,4 ± 12,3</b>	<b>0.003<sup>1</sup></b>
Cinsiyet			
Kadın	29 (40,8)	275 (57,8)	0.007 <sup>2</sup>
Erkek	42 (59,2)	201 (42,2)	
AAA tanı yaşı *	27,7 ± 12,4	26,3 ± 13	0.379 <sup>1</sup>
AAA hastalık süresi*	24,1 ± 12,2	21,9 ± 11,2	0.149 <sup>1</sup>
AAA tanıda gecikme*	10,9 ± 9,2	11,8 ± 9,2	0.370 <sup>1</sup>
<b>Ateş</b>	<b>62 (87,3)</b>	<b>456 (95,8)</b>	<b>0.003<sup>2</sup></b>
Karın ağrısı	63 (88,7)	449 (94,3)	0.072 <sup>2</sup>
Serozit	11 (15,5)	112 (23,7)	0.124 <sup>2</sup>
Erizipel benzeri eritem	9 (12,7)	48 (10,1)	0.505 <sup>2</sup>
<b>Periferik artrit</b>	<b>48 (67,6)</b>	<b>179 (37,6)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Son 12 aydaki atak sayısı *	4,7 ± 2,4	4,8 ± 2,9	0.854 <sup>1</sup>
Ailede AAA hikayesi	34 (47,9)	276 (58)	0.109 <sup>2</sup>
<b>Sedimentasyon*</b>	<b>16,8 ± 17,5</b>	<b>10,5 ± 10,6</b>	<b>0.003<sup>1</sup></b>

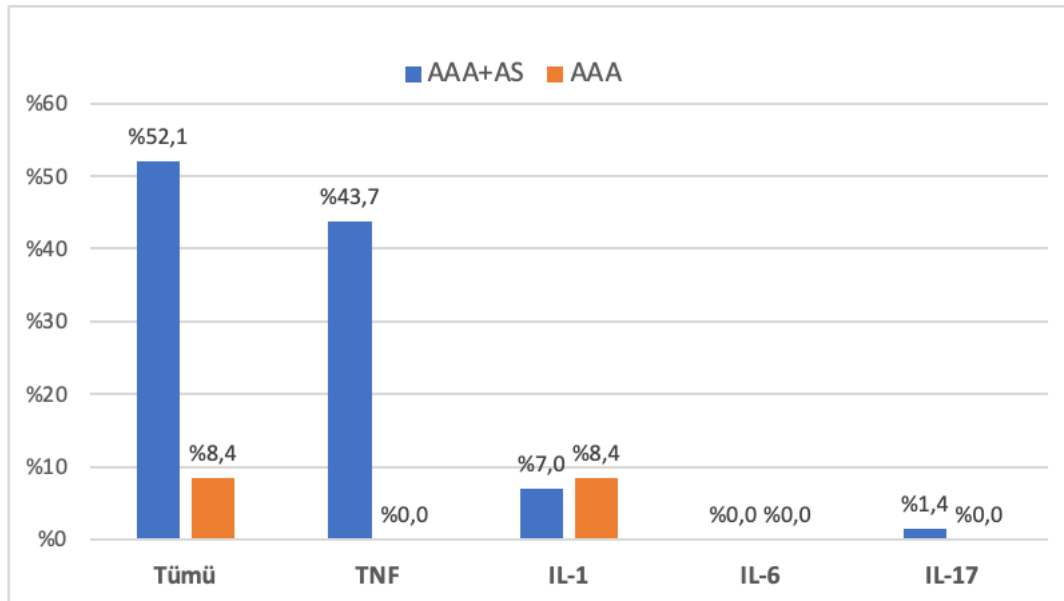
<b>CRP *</b>	<b>11,1 ± 12,9</b>	<b>5,5 ± 8,3</b>	<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
Proteinüri			
0-30 mg	63 (88,7)	416 (87,4)	0.929 <sup>2</sup>
31-300 mg	5 (7)	35 (7,4)	
>300 mg	3 (4,2)	25 (5,2)	
Amiloidoz	1 (1,4)	20 (4,2)	0.502 <sup>3</sup>

\*Ortalama ± standart sapma diğerleri n (%) ile gösterilmiştir.

<sup>1</sup>Mann Whitney U test, <sup>2</sup>Ki kare test, <sup>3</sup>Fisher exact test

AAA+AS hastalarının %7'sinde, sadece AAA hastalarının %2,9'unda ek hastalıklar vardı. İki grubun ek hastalık görülme oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.078). İki grupta romatolojik hastalık görülme oranları arasında fark yokken, AAA+AS hastalarında inflamatuvar barsak hastalığı görülme oranı, sadece AAA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı (sırasıyla p=0.427, p=0.046).

AAA+AS hastalarının ve sadece AAA hastalarının kolsişin kullanma oranları arasında fark yokken, biyolojik ajan kullanımı ve DMARD kullanımı AAA+AS hastalarında anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0.579, p<0.001, p<0.001) (Grafik 4.4). AAA+AS ve sadece AAA hastalarının ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların incelenmesi Tablo 4.2'de verilmiştir.



Grafik 4.4. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının kullandıkları biyolojik ajanlarının dağılımı

Tablo 4.2. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların incelenmesi

Kategoriler	AAA+AS	AAA	p
	(n=71)	(n=476)	
Ek hastalık varlığı	5 (7)	14 (2,9)	0.078 <sup>1</sup>
Sjögren	-	3 (0,6)	
RA	-	5 (1,1)	
Behçet	1 (1,4)	2 (0,4)	
Psöriazis	1 (1,4)	1 (0,2)	
İgA	1 (1,4)	1 (0,2)	
Crohn/ÜK	2 (2,8)	1 (0,2)	
Mezotelyoma	-	1 (0,2)	
Romatolojik hastalık	3 (4,2)	12 (2,5)	0.427 <sup>2</sup>
<b>İBH</b>	<b>2 (2,8)</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>0.046<sup>2</sup></b>
Kullanılan ilaçlar			
Kolşisin	52 (73,2)	363 (76,3)	0.579 <sup>1</sup>
<b>Biyolojik Ajan</b>	<b>37 (52,1)</b>	<b>40 (8,4)</b>	<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
TNF	31 (43,7)	-	
IL-1	5 (7)	40 (8,4)	0.821 <sup>1</sup>
IL-6	-	-	
IL-17	1 (1,4)	-	
<b>DMARD</b>			
<b>MTX</b>	<b>4 (5,7)</b>	<b>2 (0,4)</b>	<b>&lt;0.001<sup>2</sup></b>
SZ	15 (21,4)	-	

*n (%) ile gösterilmiştir. <sup>1</sup>Ki kare test, <sup>2</sup> Fisher exact test*

AAA+AS ve sadece AAA hastalarının tespit edilen mutasyonları incelendiğinde; iki grupta anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). AAA+AS ve sadece AAA hastalarının mutasyonlarının incelenmesi Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. AAA+AS ve sadece AAA hastalarının mutasyonlarının incelenmesi

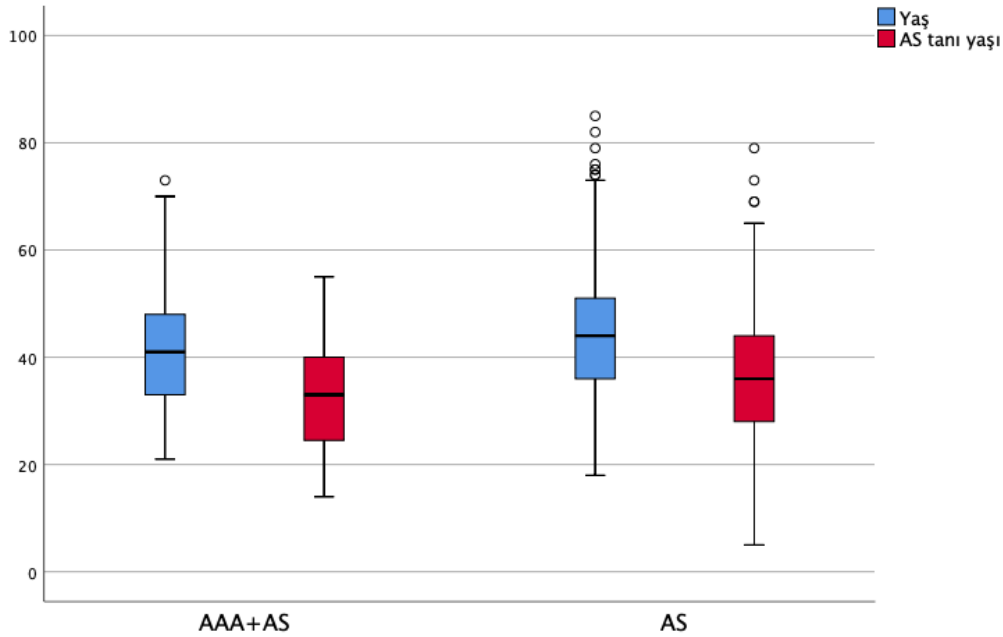
Kategoriler	AAA+AS	AAA	p
	(n=71)	(n=476)	
<b>M694V mutasyon</b>			
Heterozigot	16 (22,5)	126 (26,5)	0.719 <sup>1</sup>
Homozigot	9 (12,7)	65 (13,7)	
<b>R202Q</b>			
Heterozigot	8 (11,3)	58 (12,2)	0.660 <sup>1</sup>
Homozigot	3 (4,2)	33 (6,9)	
<b>M680I</b>			
Heterozigot	7 (9,9)	48 (10,1)	0.965 <sup>1</sup>
Homozigot	2 (2,8)	11 (2,3)	
<b>E148Q</b>			
Heterozigot	3 (4,2)	25 (5,3)	1.00 <sup>2</sup>
Homozigot	-	1 (0,2)	
<b>V726A</b>			
Heterozigot	3 (4,2)	49 (10,3)	0.264 <sup>2</sup>
Homozigot	-	2 (0,4)	
<b>E167D</b>			
Heterozigot	-	-	-
Homozigot	-	1 (0,2)	
<b>F479L</b>			
Heterozigot	-	-	-
Homozigot	-	1 (0,2)	
<b>M694I</b>			
Heterozigot	-	1 (0,2)	-
Homozigot	-	-	
<b>R761H</b>			
Heterozigot	-	1 (0,2)	-
Homozigot	-	-	
<b>T267I</b>			
Heterozigot	-	1 (0,2)	-

Homozigot	-	-	
Ekzon10 mutasyon	31 (43,7)	243 (51,1)	0.245 <sup>1</sup>
Ekzon5 mutasyon	-	1 (0,2)	
Ekzon2 mutasyon	14 (19,7)	112 (23,5)	0.477 <sup>1</sup>
Patojenik mutasyon oranı	31 (43,7)	245 (51,5)	0.220 <sup>1</sup>

*n (%) ile gösterilmiştir. <sup>1</sup>Ki kare test, <sup>2</sup> Fisher exact test*

#### 4.2 AAA+AS ile AS HASTALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

AAA+AS yaşları ortalaması, sadece AS hastalarının yaş ortalamasından anlamlı olarak düşüktü ( $p=0.023$ ). İki grubun cinsiyet oranları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.755$ ). AAA+AS hastalarının AS tanı yaşları ortalaması, sadece AS hastalarının AS tanı yaş ortalamasından anlamlı olarak düşüktü ( $p=0.014$ ) (Grafik 4.5). İki grubun AS hastalık süresi ve AS tanısında gecikme süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0.599$ ,  $p=0.754$ ).



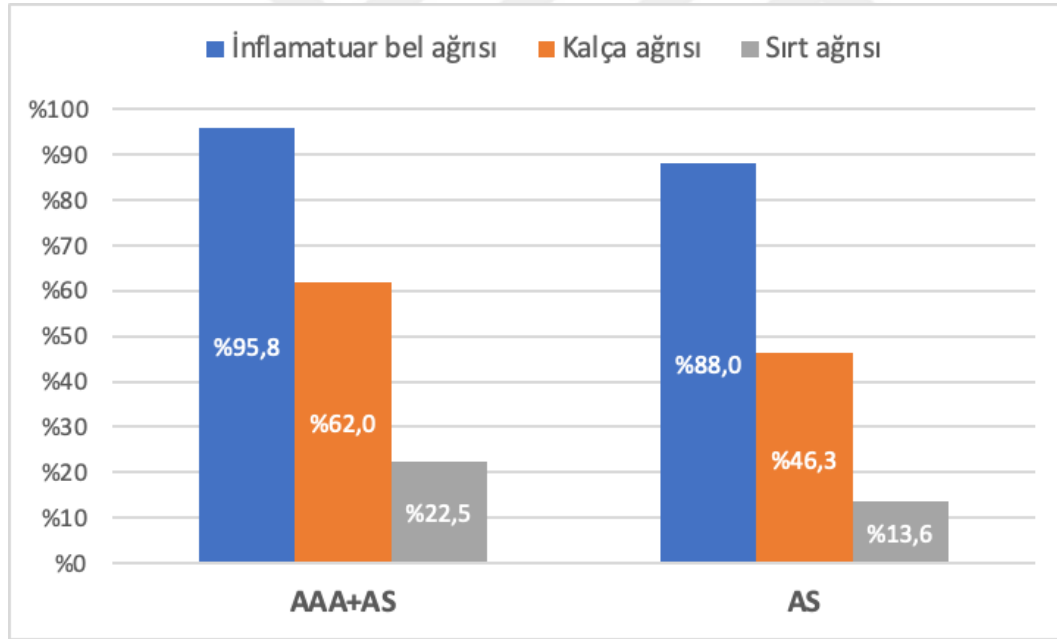
Grafik 4.5. AAA+AS ve sadece AS hastalarının tanı yaşı ve yaşlarının incelenmesi

AAA+AS hastalarında inflamatuvar bel ağrısı, kalça ağrısı ve sırt ağrısı görülme oranı, sadece AS hastalarından istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla  $p=0.049$ ,  $p=0.012$ ,  $p=0.042$ ) (Grafik 4.6). İki grupta topuk ağrısı, üveit, koksartroz, torakal lumbal grafilerde

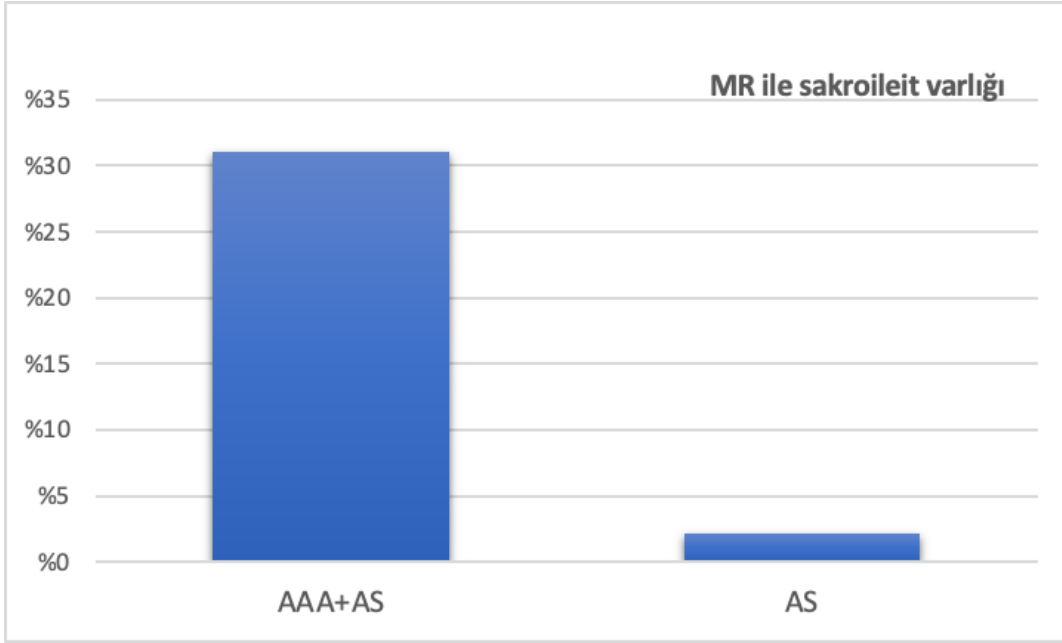
sindesmofit görölme oranları ve pelvis grafi sakroileit grade ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0.085$ ,  $p=0.505$ ,  $p=0.866$ ,  $p=0.667$ ,  $p=0.106$ ).

MR ile sakroileit görölme oranı AAA+AS hastalarında daha yüksek iken, HLA B27 (+) liği sadece AS hastalarında daha yüksekti (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) (Grafik 4.7 ve 4.8).

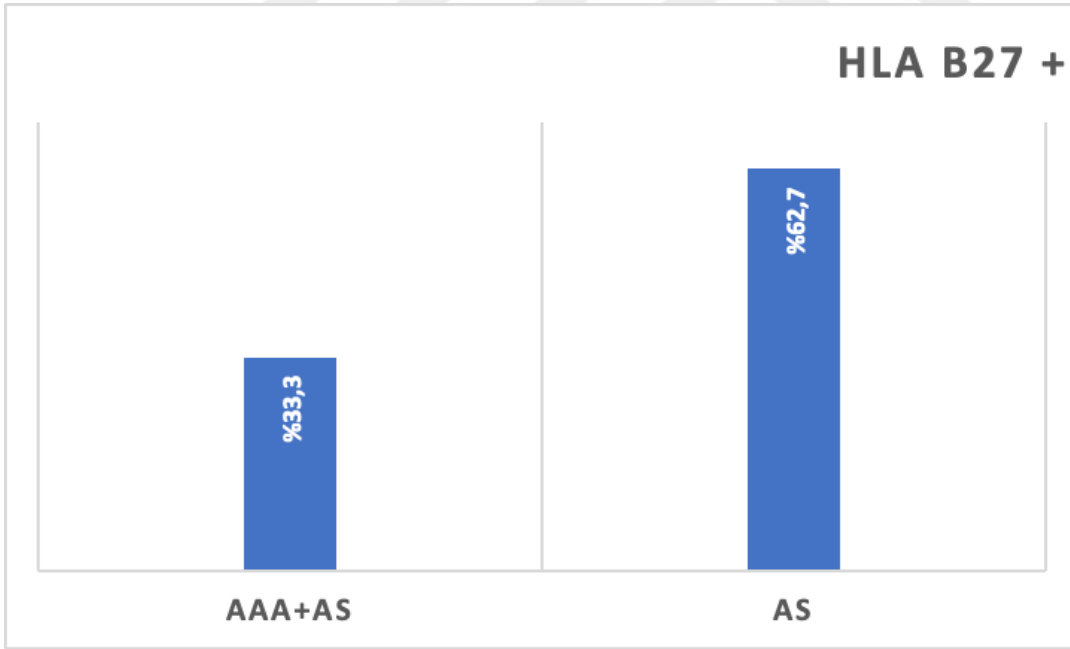
İki grup arasında ailede AS hikayesi, sedimentasyon ve CRP düzeyleri, amiloidoz görölme oranları bakımından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0.641$ ,  $p=0.509$ ,  $p=0.108$ ). AAA+AS hastalarında 300 mg/gram'ın üstünde proteinüri saptanması AS hastalarından anlamlı olarak fazlaydı ( $p=0.014$ ) (Grafik 4.9). AAA+AS ve sadece AS hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.



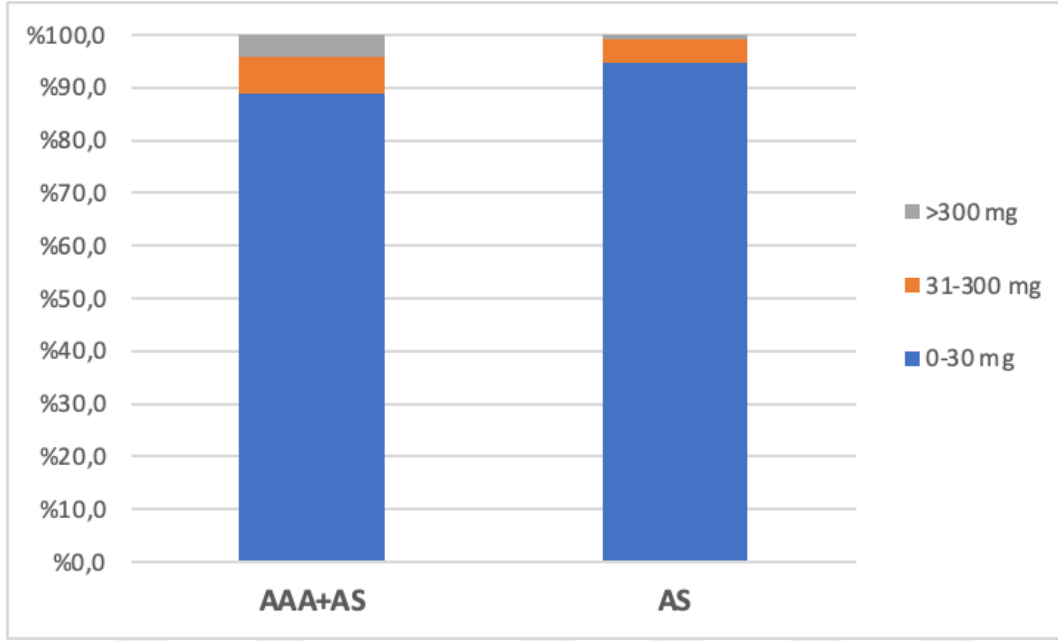
Grafik 4.6. AAA+AS ve sadece AS hastalarının semptomlarının incelenmesi



Grafik 4.7. AAA+AS ve sadece AS hastaların MR ile sakroileit görülme oranları



Grafik 4.8. AAA+AS ve sadece AS hastaların HLA B27 + görülme oranları



Grafik 4.9. AAA+AS ve sadece AS hastaların proteinüri düzeylerinin dağılımı

Tablo 4.4. AAA+AS ve sadece AS hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Kategoriler	AAA+AS (n=71)	AS (n=683)	p
<b>Yaş*</b>	<b>40,8 ± 11,5</b>	<b>44,1± 116</b>	<b>0.023<sup>1</sup></b>
Cinsiyet			
Kadın	29 (40,8)	266 (38,9)	0.755 <sup>2</sup>
Erkek	42 (59,2)	417 (61,1)	
<b>AS tanı yaşı *</b>	<b>32,7 ± 10,1</b>	<b>36,4 ± 10,9</b>	<b>0.014<sup>1</sup></b>
AS hastalık süresi*	13 ± 7,1	13,1 ± 8,7	0.599 <sup>1</sup>
AS tanıda gecikme*	4,9 ± 4	5,3 ± 4,9	0.754 <sup>1</sup>
<b>İnflamatuvar bel ağrısı</b>	<b>68 (95,8)</b>	<b>601 (88)</b>	<b>0.049<sup>2</sup></b>
<b>Kalça ağrısı</b>	<b>44 (62)</b>	<b>316 (46,3)</b>	<b>0.012<sup>2</sup></b>
<b>Sırt ağrısı</b>	<b>16 (22,5)</b>	<b>93 (13,6)</b>	<b>0.042<sup>2</sup></b>
Topuk ağrısı	14 (19,7)	201 (29,4)	0.085 <sup>2</sup>
Üveit	4 (5,6)	100 (14,7)	0.505 <sup>2</sup>
Koksartroz	16 (22,5)	160 (23,4)	0.866 <sup>2</sup>
Torakal lumbal grafilerde sindesmofit	19 (26,8)	167 (24,5)	0.667 <sup>2</sup>
Pelvis grafi Sakroileit Grade*	2,9 ± 0,7	2,7 ± 0,8	0.106 <sup>1</sup>
<b>MR ile sakroileit</b>	<b>22 (31)</b>	<b>15 (2,2)</b>	<b>&lt;0.001<sup>2</sup></b>
<b>HLA B27 +</b>	<b>21 (33,3)</b>	<b>400 (62,7)</b>	<b>&lt;0.001<sup>2</sup></b>
Ailede AS hikayesi	9 (12,9)	102 (14,9)	0.641 <sup>2</sup>
Sedimentasyon*	16,8 ± 17,5	16,9 ± 15,7	0.509 <sup>1</sup>
CRP *	11,1 ± 12,9	9,3 ± 12,6	0.261 <sup>1</sup>
Proteinüri			
0-30 mg/gram	63 (88,7)	648 (94,8)	<b>0.014<sup>3</sup></b>
31-300 mg/gram	5 (7)	31 (4,5)	
<b>&gt;300 mg/gram</b>	<b>3 (4,2)</b>	<b>4 (0,6)</b>	
Amiloidoz	1 (1,4)	1 (0,1)	0.180 <sup>3</sup>

\*Ortalama ± standart sapma diğerleri n (%) ile gösterilmiştir.

<sup>1</sup>Mann Whitney U test, <sup>2</sup>Ki kare test, <sup>3</sup>Fisher exact test

AAA+AS ve sadece AS hastalarının ek hastalıkları varlığı incelendiğinde arada anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.688).

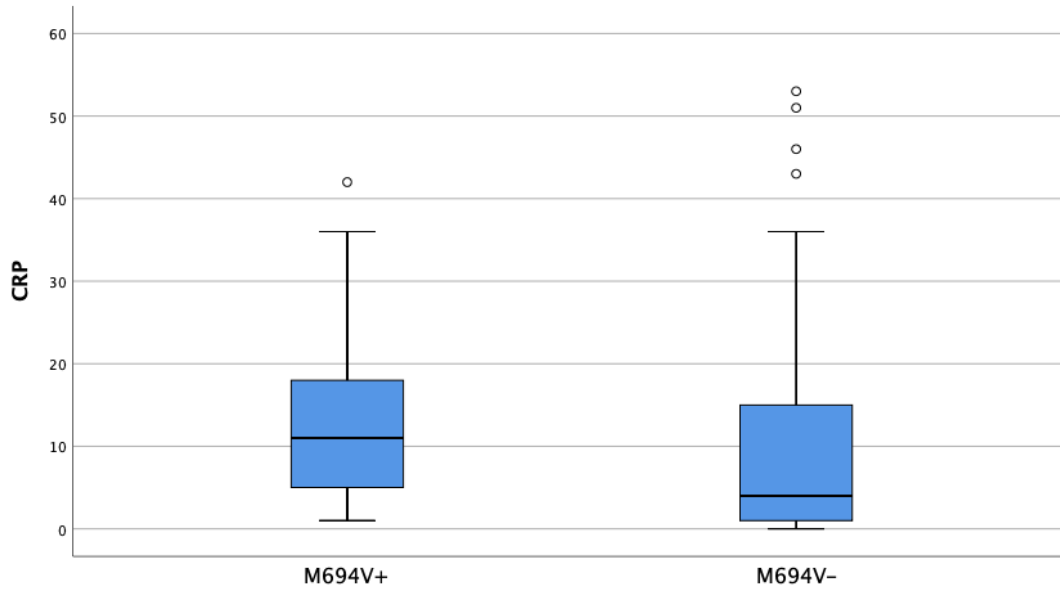
AAA+AS ve sadece AS hastalarının kullandıkları ilaçlar incelendiğinde; AAA+AS grubunun biyolojik ilaç kullanma oranları, AS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.048). AAA+AS ve sadece AS hastalarının ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların incelenmesi Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. AAA+AS ve sadece AS hastalarının ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların incelenmesi

Kategoriler	AAA+AS	AS	p
	(n=71)	(n=683)	
Ek hastalık varlığı	5 (7)	40 (5,9)	0.688 <sup>1</sup>
Sjögren	-	1 (0,1)	
RA	-	8 (1,2)	
Behçet	1 (1,4)	8 (1,2)	
Psöriazis	1 (1,4)	3 (0,4)	
İgA	1 (1,4)	-	
Crohn/ÜK	2 (2,8)	19 (2,8)	
Mezoltelyoma	-	1 (0,1)	
Romatolojik hastalık	3 (4,2)	22 (3,2)	0.723 <sup>2</sup>
İBH	2 (2,8)	18 (2,6)	1.00 <sup>2</sup>
<b>Biyolojik Ajan</b>	<b>37 (52,1)</b>	<b>273 (40)</b>	<b>0.048<sup>1</sup></b>
TNF	31 (43,7)	263 (38,5)	0.397 <sup>1</sup>
IL-1	5 (7)	-	
IL-6	-	1 (0,1)	
IL-17	1 (1,4)	8 (1,2)	0.591 <sup>2</sup>
<b>DMARD</b>			
MTX	4 (5,7)	-	
SZ	15 (21,4)	-	

n (%) ile gösterilmiştir. <sup>1</sup>Ki kare test, <sup>2</sup>Fisher exact test

AAA+AS hastalarının M694V mutasyonuna göre M694V+ ve M694V- olarak iki gruba ayrılıp gruplar incelendi. İki grubun biyolojik ajan kullanım oranları, sedimentasyon düzeylerinin ortalaması, proteinüri düzeylerinin oranları, periferik artrit, üveit ve koksartroz görülme oranları ve HLA-B27+'liği karşılaştırılığında arada anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0.629$ ,  $p=0.646$ ,  $p=1.00$ ,  $p=0.100$ ,  $p=0.290$ ,  $p=0.417$ ,  $p=0.062$ ). M694V+ olan grubun CRP düzeylerinin ortalaması, M694V- olan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.019$ ) (Grafik 4.10). AAA+AS hastalarının M694V mutasyonuna göre incelenmesi Tablo 4.6'da verilmiştir.



Grafik 4.10. AAA+AS hastalarının M694V mutasyonuna göre CRP düzeylerinin dağılımı

Tablo 4.6. AAA+AS hastalarının M694V mutasyonuna göre incelenmesi

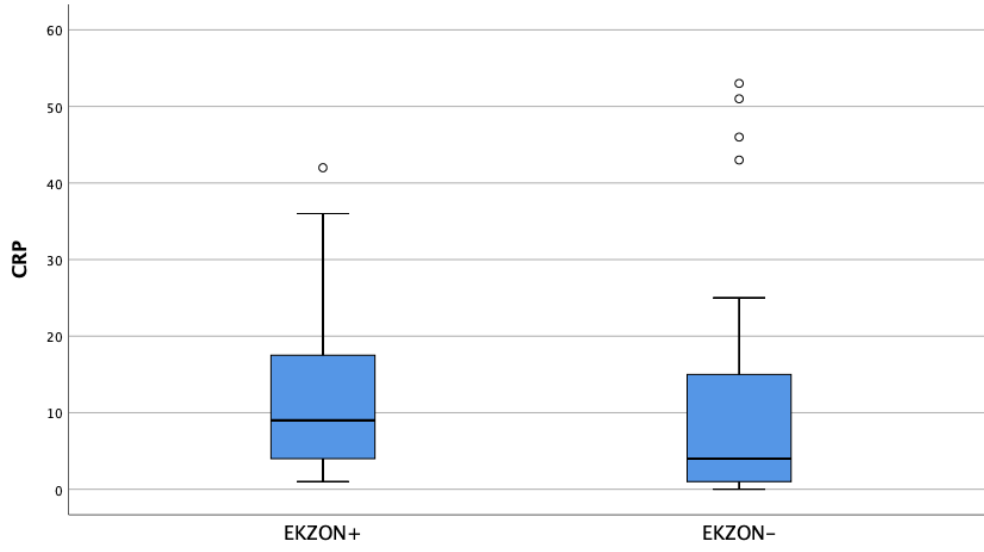
Kategoriler	M694V+	M694V-	p
	(n=25)	(n=46)	
Biyolojik Ajan	14 (56)	23 (50)	0.629 <sup>1</sup>
TNF	12 (48)	19 (41,3)	0.587 <sup>1</sup>
IL-1	1 (4)	-	
IL-6	-	-	
IL-17	1 (4)	4 (8,7)	0.650 <sup>2</sup>
Amiloidoz	1 (4)	-	-
Sedimantasyon*	14,8 ± 14,1	17,9 ± 19,1	0.646 <sup>3</sup>
<b>CRP*</b>	<b>13 ± 10,4</b>	<b>10,1 ± 14,2</b>	<b>0.019<sup>3</sup></b>
Proteinüri			
0-30 mg	22 (88)	41 (89,1)	1.00 <sup>2</sup>
31-300 mg	2 (8)	3 (6,5)	
>300 mg	1 (4)	2 (4,3)	
Periferik artrit	20 (80)	28 (60,9)	0.100 <sup>1</sup>
Üveit	-	4 (8,7)	0.290 <sup>2</sup>
Koksartroz	7 (28)	9 (19,6)	0.417 <sup>1</sup>
HLA B27+	4 (18,2)	17 (41,5)	0.062 <sup>1</sup>

\*Ortalama ± standart sapma değerleri n (%) ile gösterilmiştir.

<sup>1</sup>Ki kare test, <sup>2</sup>Fisher exact test, <sup>3</sup>Mann Whitney U test

AAA+AS hastalarının EKZON10 mutasyonları varlığına göre EKZON10 + ve EKZON10- olarak iki gruba ayrılıp gruplar incelendi. İki grubun biyolojik ajan kullanım oranları, sedimantasyon düzeylerinin ortalaması, proteinüri düzeylerinin oranları, periferik artrit, üveit ve koksartroz görülme oranları ve HLA B27 +'liği karşılaştırılığında arada anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0.377, p=0.940, p=0.530, p=0.120, p=0.627, p=0.249, p=0.069). EKZON10 + olan grubun CRP düzeylerinin ortalaması, EKZON10- olan gruba göre

anlamli olarak yuaksekti ( $p=0.024$ ) (Grafik 4.11). AAA+AS hastalarinin M694V mutasyonuna gore incelenmesi Tablo 4.7’da verilmiştir.



Grafik 4.11. AAA+AS hastalarinin EKZON10 mutasyonlari varligina gore CRP duzeyleri

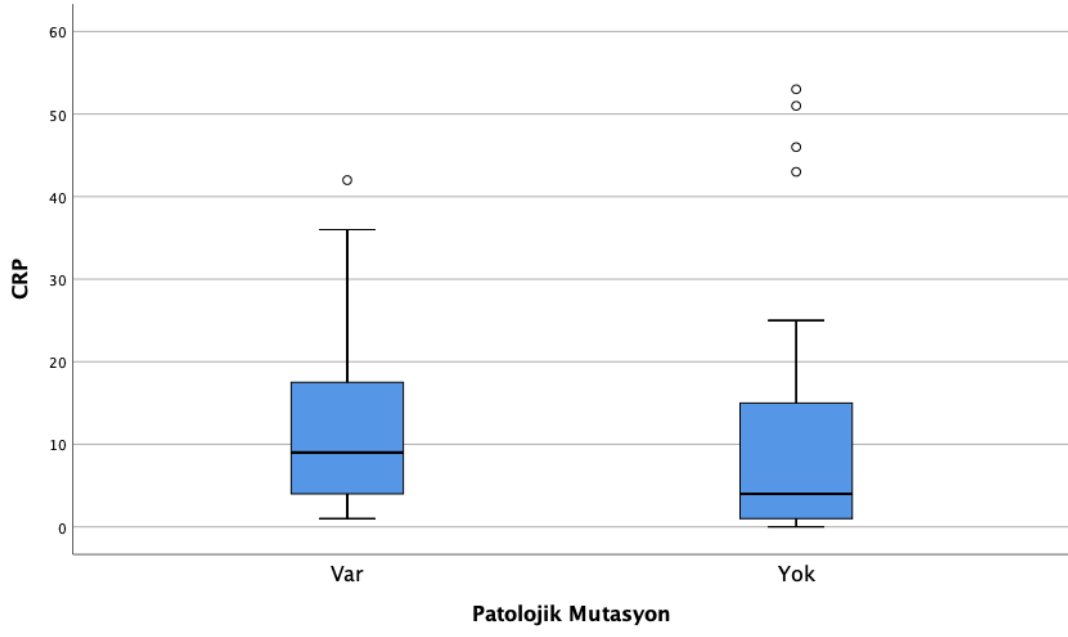
Tablo 4.7. AAA+AS hastalarının EKZON10 mutasyonları varlığına göre incelenmesi

Kategoriler	EKZON10+	EKZON10-	p
	(n=31)	(n=40)	
Biyolojik Ajan	18 (58,1)	19 (47,5)	0.377 <sup>1</sup>
TNF	16 (51,6)	15 (37,5)	0.234 <sup>1</sup>
IL-1	1 (3,2)	-	
IL-6	-	-	
IL-17	1 (3,2)	4 (10)	0.378 <sup>2</sup>
Amiloidoz	1 (3,2)	-	-
Sedimentasyon*	15,9 ± 15,2	17,4 ± 19,2	0.940 <sup>3</sup>
<b>CRP*</b>	<b>12,4 ± 10,8</b>	<b>10,2 ± 14,5</b>	<b>0.024<sup>3</sup></b>
Proteinüri			
0-30 mg	26 (83,6)	37 (92,5)	0.530 <sup>2</sup>
31-300 mg	3 (9,7)	2 (5)	
>300 mg	2 (6,5)	1 (2,5)	
Periferik artrit	24 (77,4)	24 (60)	0.120 <sup>1</sup>
Üveit	1 (3,2)	3 (7,5)	0.627 <sup>2</sup>
Koksartroz	9 (29)	7 (17,5)	0.249 <sup>1</sup>
HLA B27+	5 (20)	16 (42,1)	0.069 <sup>1</sup>

\*Ortalama ± standart sapma diğerleri n (%) ile gösterilmiştir.

<sup>1</sup>Ki kare test, <sup>2</sup>Fisher exact test, <sup>3</sup>Mann Whitney U test

AAA+AS hastalarının Patolojik mutasyon varlığına göre iki gruba ayrılıp gruplar incelendi. İki grubun biyolojik ajan kullanım oranları, sedimentasyon düzeylerinin ortalaması, proteinüri düzeylerinin oranları, periferik artrit, üveit ve koksartroz görülme oranları ve HLA B27 +’liği karşılaştırılığında arada anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0.377, p=0.940, p=0.530, p=0.120, p=0.627, p=0.249, p=0.069). Patolojik mutasyon olan grubun CRP düzeylerinin ortalaması, olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.024) (Grafik 4.12). AAA+AS hastalarının patolojik mutasyon varlığına göre incelenmesi Tablo 4.8’da verilmiştir.



Grafik 4.12. AAA+AS hastalarının Patolojik mutasyonun varlığına göre CRP düzeyleri

Tablo 4.8. AAA+AS hastalarının Patolojik mutasyonuna göre incelenmesi

Kategoriler	Patolojik mutasyon		p
	Var	Yok	
	(n=31)	(n=40)	
Biyolojik Ajan	18 (58,1)	19 (47,5)	0.377 <sup>1</sup>
TNF	16 (51,6)	15 (37,5)	0.234 <sup>1</sup>
IL-1	1 (3,2)	-	
IL-6	-	-	
IL-17	1 (3,2)	4 (10)	0.378 <sup>2</sup>
Amiloidoz	1 (3,2)	-	-
Sedimentasyon*	15,9 ± 15,2	17,4 ± 19,2	0.940 <sup>3</sup>
<b>CRP*</b>	<b>12,4 ± 10,8</b>	<b>10,2 ± 14,5</b>	<b>0.024<sup>3</sup></b>
Proteinüri			
0-30 mg	26 (83,6)	37 (92,5)	0.530 <sup>2</sup>
31-300 mg	3 (9,7)	2 (5)	
>300 mg	2 (6,5)	1 (2,5)	
Periferik artrit	24 (77,4)	24 (60)	0.120 <sup>1</sup>
Üveit	1 (3,2)	3 (7,5)	0.627 <sup>2</sup>
Koksartroz	9 (29)	7 (17,5)	0.249 <sup>1</sup>
HLA B27+	5 (20)	16 (42,1)	0.069 <sup>1</sup>

\*Ortalama ± standart sapma değerleri n (%) ile gösterilmiştir.

<sup>1</sup>Ki kare test, <sup>2</sup>Fisher exact test, <sup>3</sup>Mann Whitney U test

---

**Tablo 4.9.** MEFV Geni Mutasyonları Ekzon Bölgeleri ve Patojenite Özellikleri

---

**EKZON 10**

---

**M694V** PATOLOJİK

---

**M680I** PATOLOJİK

---

**V726A** PATOLOJİK

---

**M694I** PATOLOJİK

---

**R761H** PATOLOJİK

---

**EKZON 2**

---

**R202Q** BENİGN

---

**E148Q** ÖNEMİ BELİRSİZ

---

**E167D** PATOLOJİK

---

**T267I** MUHTEMELEN PATOLOJİK

---

**EKZON 5**

---

**F479L** MUHTEMELEN PATOLOJİK

---

(<https://infevers.umai-montpellier.fr>)

---

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AAA ve AS hastalıkları birlikte olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları, sahip oldukları genetik mutasyonları, tedavileri, eşlik eden romatolojik hastalıkları, aile öyküleri incelenmiş olup bu veriler ile sadece AAA hastaları ve sadece AS hastaları ayrı ayrı karşılaştırılıp değerlendirilmiştir

Çalışmamızın sonucunda AAA ve AS birlikteliğinin klinik özelliklerini tanımlanmasında ve tedavi modalitelerini belirlenmesinde literatürdeki diğer çalışmaların ürettiği bilgi birikimine katkı sağlanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak AAA ve AS hastalıklarına birlikte sahip olan hastalar M694V mutasyonu, EKZON 10 mutasyonları, patolojik mutasyonların varlığına göre gruplandırılarak değerlendirilmiş ve bu birlikteliğin altta yatan nedenleri araştırılmıştır.

### 5.1 AAA+AS İLE AAA KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızın sonucunda AAA+AS hastalarında erkeklerin oranı AAA hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti. Literatürde AAA'ya eşlik eden AS/SNSA hastalarında erkek cinsiyetin ağırlıkta olduğu görülmektedir. Langevitz ve ark yaptığı çalışmada da AAA+SNSA hastalarının 9'unu erkek 2'sini kadın saptamışlardı. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının saptadığı AAA hastalarından sakroileiti olan 18 hastanın 13'ü erkek 5'i kadındı. AAA+AS hastalarının erkek ağırlıkta olması literatürdeki verilerin geneli ile uyumludur. Ancak farklı çalışmalarda örneğin Akar ve ark yaptığı çalışmada AAA+ SpA olan hastalarda kadın ağırlığı görülmüştür (61,65,66).

Çalışmamızın sonucunda AAA+AS hastalarının yaş ortalamaları sadece AAA hastalarının yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksekti. Acer Kasman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer olarak SpA'sı olan AAA grubunda yaş ortalaması AAA grubuna göre yüksek saptanmıştır (67). Bu sonuçları açıklayıcı neden olarak AS'nin erkek hastalarda daha fazla görülmesi ve AAA'ya göre daha ileri yaşta ortaya çıkması düşünülebilir.

Çalışmamızda AAA+AS hastalarında, sadece AAA hastalarına göre ateş görülme oranı anlamlı olarak düşük bulundu. Çalışmamız sonuçları ile benzer olarak Fransız juvenil AAA kohortunda Cherqaoui ve ark tarafından yapılan çalışmada da AAA+jSpA grubunda AAA grubuna göre ateş anlamlı olarak düşük bulunmuştur (68). Literatür verileri ile birlikte

değerlendirildiğinde AAA+AS/SpA hastalarında AAA'nın klasik semptomu olan ateş semptomu daha geri planda olabilir.

Hasta semptomlarından karın ağrısı, serozit, erizipel benzeri eritem görülme oranları, son 12 aydaki atak sayısı, ailede AAA hikayesi oranları arasında da anlamlı fark saptanmadı. AAA tanı yaşı, hastalık süresi ve tanıda gecikme süreleri ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamız verileri ile Cherqaoui ve ark. yaptığı çalışmanın verileri karşılaştırıldığında peritonit, serozit, cilt bulguları, AAA tanı yaşı, AAA hastalık süresi için benzer sonuçlar görülmektedir. Cherqaoui ve ark. çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak jSpA+AAA hastalarında AAA aile hikayesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (68).

Çalışmamız AAA+AS grubunda periferik artrit görülme oranı ise anlamlı olarak yüksekti; Langevitz'in çalışmasında AAA+AS grubunda %100 oranında periferik artrit görülmüş fakat çalışmada hasta seçiminde AAA grubundan kronik artritleri olan 160 hastanın seçilerek ileri araştırmaya gidilmesinin bu sonuca neden olduğu düşünülmüştür. Akar ve ark.nın yaptığı AAA ve 1. derece akrabalarındaki AS sıklığını saptadığı bir çalışmada ise AAA+AS tanılı 15 hastadan 10'unda (%66,6) periferik artrit saptanmıştır; bizim çalışmamızda ise bu oran literatür ile uyumlu olarak %67,6 oranında görülmüştür (61,66).

Çalışmamızda AAA+AS hastalarının sedimantasyon ve CRP ortalamaları, sadece AAA hastalarının sedimantasyon ve CRP ortalamalarına göre anlamlı olarak yüksekti. Fakat proteinüri ve amiloidoz görülme oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Cherqaoui ve ark.nın çalışmasında da akut faz reaktanları jSpA+AAA grubunda yüksek bulunmuştur; fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Paç ve ark yaptığı çalışmada AAA+jSpA grubunda AAA grubuna göre remisyon döneminde akut faz reaktanlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır; fakat akut atak döneminde ise anlamlı fark bulmamışlardır. Çalışmamızda ise poliklinikte rutin takipte olan remisyon dönemindeki hastaların akut faz reaktanlarını incelediğimizi belirtmek isteriz. Paç ve arkadaşları yaptığı çalışmada çalışmamız ile benzer şekilde jSpA+AAA ile AAA grubu arasında proteinüri ve amiloidoz görülmesinde anlamlı fark saptamamışlardır (68,69).

AAA hastalarında remisyon dönemindeki hafif orta yükseklikteki akut faz reaktanları subklinik inflamasyonu göstermektedir ve kronik inflamasyon zemininde amiloidoz gelişiminde risk faktörü oluşturmaktadır (8,38,70).

Bizim çalışmamızda AAA+AS hastalarında AAA hastalarına göre akut faz reaktanları artmış olmasına rağmen amiloidoz ve proteinürde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızın sonucunda iki grupta romatolojik ek hastalık görülme oranları arasında fark saptanmamıştır; AAA+AS hastalarında İBH görülme oranı, sadece AAA hastalarına göre yüksek görülmüştür. SpA grubunda yer alan hastalıklarda İBH eşlik etmesi beklenen bir bulgudur ve bu sonuç literatürdeki verilerle uyumludur (52,68).

AAA+AS hastaları ile sadece AAA hastalarının kolsişin kullanma oranları arasında fark saptanmamış iken, biyolojik ajan kullanımı ve DMARD kullanımı AAA+AS hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamız verilerinde biyolojik ajan olarak IL-1 inhibitörü kullanma oranları iki grup arasında benzer iken tüm biyolojik ajanlar katıldığında (TNF, IL-1, IL-6, IL-17) AAA+AS grubunda anlamlı oranda biyolojik kullanımı olduğu görülmüştür. Bu konuda literatürde farklı veriler mevcuttur. Cherqaoui ve ark yaptığı çalışmada Fransız AAA kohortunda IL-1 ajanların kullanımında anlamlı fark bulurken kolsişin kullanımında anlamlı fark bulmamışlardır fakat bu çalışmada IL-1 dışındaki biyolojik kullanımı değerlendirilmemiştir (68). Acer Kasman ve ark.nın yaptığı çalışmada ise çalışmamız verileri ile benzer şekilde AAA+SpA grubunda biyolojik kullanımı anlamlı bulunurken DMARD kullanımında anlamlı fark bulunmamıştır (67).

Çalışmamızdaki tespit edilen MEFV geni mutasyonları (M694V, R202Q, M680I, E148Q, V726, E167D, F479L, M694I, R761H, T267I) incelendiğinde; iki grupta anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürdeki çoğu yayında AAA hastalarında M694V mutasyonu SpA/AS gelişiminde şüpheli allel olarak değerlendirilmiştir (2). Çalışmamızda literatürün genelinden farklı olarak iki grupta da çok yakın oranlarda M694V mutasyonu saptanmıştır. Literatürde bizim verilerimiz ile uyumlu yayınlar da mevcuttur. Cherqaoui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MEFV genotip dağılımında anlamlı bulgu saptanmamıştır (68). Paç ve ark.nın yaptığı çalışmada da AAA ile AAA+jSpA grubu arasında MEFV geni varyantlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (69). Literatürün geneline bakıldığında ise AAA+AS/SpA grubunda MEFV geninin özellikle M694V mutasyonunun ağırlıkla mevcut olduğu görülmektedir (2). Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sakroileiti olan AAA hastalarının %93,4'ünde M694V mutasyonunun olduğu saptanmıştır (65).

## **5.2 AAA+AS İLE AS KARŞILAŞTIRILMASI**

Çalışmamızın sonucunda AAA+AS ile sadece AS hasta grubu karşılaştırıldığında sadece AS hasta grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sakroileiti olan AAA hastaları HLA-B27 pozitifliğine göre iki gruba ayrılmış ve bu iki gruptan HLA-B27 pozitif AAA+AS grubu ile kontrol AS grubu

ile karşılaştırıldığında AS grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (65). Bu veriler yorumlandığında AAA'nın çocukluk çağında başlaması AS'nin ise daha erişkin çağa doğru ortaya çıkmasının buna neden olduğu düşünülebilir.

Çalışmamız sonucunda iki grubun cinsiyet oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde hem Fransız AAA kohortunda hem de Paç ve ark.nın yaptığı çalışmada cinsiyet ile ilgili iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür (68,69).

Çalışmamız sonucunda AAA+AS hastalarında inflamatuvar bel ağrısı, kalça ağrısı ve sırt ağrısı görülme oranı, sadece AS hastalarından anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır. İki grupta topuk ağrısı, üveit, koksartroz, torakal lumbal grafilerde sindesmofit görülme oranları ve pelvis grafi sakroileit grade ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. MR ile sakroileit görülme oranı AAA+AS grubunda daha yüksek görülmüştür. Yazıcı ve ark yaptığı AAA'ya eşlik eden AS'nin klinik farklılıklarını araştırmayı amaçladığı çalışmasında ise AAA+AS grubunda topuk ağrısı, periferik artrit ve entezit anlamlı olarak yüksek saptanmıştır; inflamatuvar bel ağrısı kalça ağrısında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Aynı çalışmada AAA+AS grubunda sayısal olarak daha az hastada üveit saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (3).

AAA+AS hastalarının AS tanı yaşları ortalamasının, sadece AS hastalarının AS tanı yaş ortalamasından anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Literatürdeki veriler ile karşılaştırdığımızda Paç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AS tanı yaşı jSpA+AAA grubunda jSpA grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. AAA ile izlenen hastaların poliklinik takip sürecinde AS gelişimi açısından daha yakın takip edilme avantajının buna neden olduğu düşünülebilir. Bir başka hipotez de AAA+AS hastalarının daha erken yaşta AS kliniği geliştiriyor olmasıdır.

Çalışmamız sonucunda iki grup arasında AS hastalık süresi, AS tanısında gecikme süreleri, ailede AS hikayesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Literatürde çalışmamız sonucu ile benzer şekilde Yazıcı ve ark.nın yaptığı çalışmada da iki grup arasında AS hastalık süresi bakımından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (3). Fransız AAA kohortunda, Paç ve ark.nın yaptığı çalışmada da ailede AS hikayesi anlamlı bulunmamıştır (68,69).

Çalışmamızda HLA-B27'nin AAA+AS hastalarında AS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif olduğu görülmüştür. Literatürdeki çoğu çalışmada AAA+AS/SpA gruplarında HLA-B27'nin negatif ağırlıkta olduğu saptanmıştır (2,65,69,71). Langevitz gibi bazı yazarlar HLA-B27 pozitifliğini AAA ile eş zamanlı saptanan AS olarak değerlendirip AAA ilişkili AS'den ayrı olarak değerlendirmiştir (61). Bizim çalışmamızın verileri de AAA+AS hastalarında HLA-B27'nin çoğunlukla negatif görülmesi açısından literatür ile uyumlu saptanmıştır. Merashi ve ark yaptığı derlemede AAA ilişkili Spondiloartropati ile AS'in benzer ve farklı yanlarını tanımlamışlardır. AAA ilişkili SpA'da kliniğin ataklar şeklinde olduğunu; AS'de ise daha çok agresif artritler sonucunda deformiteler geliştiğini ifade etmişlerdir (72). Merashi'nin çalışmasından farklı olarak çalışmamız sonucunda iki grup arasında deformite gelişimine ilişkin bulgulardan koksartroz gelişimi, sindesmofit varlığı, pelvis grafideki ankiloz derecesinde anlamlı fark saptanmamıştır.

İki grubun sedimantasyon ve CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde ise çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak Kaçmaz ve ark.nın yaptığı çalışmada jSpA+AAA grubunda jSpA grubuna göre sedim ve CRP anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (73).

Çalışmamız sonucunda her iki grup arasında amiloidoz görülme oranında anlamlı fark saptanmamıştır; fakat 300 mg/gram üzerinde proteinüri AAA+AS grubunda AS grubuna göre anlamlı olarak fazla sayıda hastada görülmüştür. Yazıcı ve ark yaptığı çalışmada amiloidoz görülme oranı AAA+SpA grubunda anlamlı olarak yüksek görülmüştür (3). Bizim çalışmamızda proteinürinin AAA+AS grubunda anlamlı olarak yüksek görülmesinin eşlik eden AAA'ya bağlı olduğu düşünülmüştür. Fakat amiloidoz gelişimi açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır.

AAA+AS grubunun biyolojik ilaç kullanma oranlarının, AS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde Fransız AAA kohortunda da AAA+jSpA grubunda TNF inhibitörü ajan kullanma oranı jSpA grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Paç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TNF inhibitörlerinden İnfliximab'ın anlamlı olarak jSpA+AAA grubunda daha fazla kullanıldığı saptanmıştır (68,69). Kaçmaz ve ark yaptığı çalışmada ise iki grup arasında biyolojik kullanımında anlamlı farklılık saptanmamışlardır (73).

### **5.3 AAA+AS HASTALARININ M694V, EKZON 10 MUTASYONLARI, PATOLOJİK GEN MUTASYONLARININ VARLIĞINA GÖRE GRUPLARA AYRILMASI**

AAA+AS hastaları M694V mutasyonu, EKZON10 mutasyonu ve patolojik mutasyon varlığına göre ikişerli gruplara ayrılıp incelendiğinde, M694V+ grupta, EKZON 10 mutasyonlarına sahip grupta ve patolojik mutasyonlara sahip gruplarda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatürdeki birçok yayında AAA+AS/SpA hastalarında AAA hastalarına göre M694V mutasyon sıklığını anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (2,65). Bizim çalışmamızdaki farklılık ise AAA+AS hastalarını M694V mutasyonu varlığı, Ekzon 10 mutasyonları varlığı, patolojik mutasyon varlığına göre gruplayarak bu hastalardaki özellikleri tanımlamak olmuştur. CRP düzeyinin AAA+AS hastalarının M694V mutasyonuna sahip, Ekzon 10 mutasyonlarına sahip ve patolojik mutasyonlara sahip gruplarda anlamlı olarak yüksek olması subklinik inflamasyonun göstergesi olarak düşünülebilir.

## **6. SONUÇ**

Çalışmamızın sonucunda sadece AAA hastalarına göre AAA+AS hastalarında erkek cinsiyet baskınlığı saptanmıştır ve AAA'nın çocukluk çağında görülmesinden farklı olarak AAA+AS'nin daha ileri yaşlarda görüldüğü saptanmıştır. Bu hastaların kliniğinde AAA'nın ateş ataklarının daha geri planda olduğu, periferik artrit kliniğinin öne çıktığı, daha yüksek akut fazlarla seyreden ve İBH'nin daha yüksek oranda eşlik ettiği, DMARD ve biyolojik ajanların tedavide daha çok ihtiyaç duyulduğu bir tablo olarak karşımıza çıktığı görülmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarından biri de sadece AS hastalarına göre AAA+AS hastalarındaki AS tanı yaşının daha düşük olduğu, daha erken yaşlardaki hastalarda görülen muhtemelen eşlik eden AAA'nın inflamatuvar tablosuna sekonder 300 mg/gr'ın üzerindeki proteinürinin daha fazla olduğu, HLA-B27'nin genellikle negatif olduğu, tedavide biyolojik ajanlara daha çok ihtiyaç duyulan bir tablo görülmektedir.

AAA+AS hastaları M694V mutasyonu varlığı, Ekzon 10 mutasyonu varlığı ve Patolojik mutasyon varlığına göre gruplandığında M694V mutasyonuna sahip olan, Ekzon 10 mutasyonlarına sahip grupta ve Patolojik mutasyonlara sahip olan hastalarda artmış akut faz reaktanı olarak CRP düzeyi subklinik inflamasyonun göstergesi olarak düşünülmüştür.

## 7. KAYNAKÇA

1. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *European Journal of Rheumatology*. 2014 Mar 7;1(1):21–33.
2. Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Oct;13(5):388–94.
3. 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 Jan 1;75(1).
4. Balaban B, Yasar E, Ozgul A, Dincer K, Kalyon TA. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthropathy: Importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int*. 2005 Oct;25(8):641–4.
5. Dilsen N. Familial Mediterranean fever (periodic disease) associated with ankylopoietic spondylitis. (Apropos of a case). *Turk Tip Cemiy Mecm*. 196 29160 7.
6. Tufan A, Lachmann HJ. Familial mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: A contemporary review. Vol. 50, *Turkish Journal of Medical Sciences*. *Turkiye Klinikleri*; 2020. p. 1591–610.
7. Van Gorp H, Van Gorp H, Huang L, Huang L, Huang L, Saavedra P, et al. Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul 1;79(7):960–8.
8. Ozdogan H, Ugurlu S. *Familial Mediterranean Fever*. *Presse Med*. (2019)
9. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. Vol. 61, *Arthritis Care and Research*. 2009. p. 1447–53.
10. Lim AL, Jang HJ, Han JW, Song YK, Song WJ, Woo HJ, et al. Familial Mediterranean fever: The first adult case in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11):1424–7.
11. Wekell P, Friman V, Balci-Peynircioglu B, Yilmaz E, Fasth A, Berg S. Familial mediterranean fever - An increasingly important childhood disease in Sweden. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2013 Feb;102(2):193–8.
12. French FMFC. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nat Genet* 1997;1725– 31.
13. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow JE, Wood G, et al. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever The International FMF Consortium\* Introduction Group 4. Vol. 90, *Cell*. 1997.
14. Topaloglu, R., Batu, E. D., Yıldız, Ç., Korkmaz, E., Özen, S., Beşbaş, N., & Özaltın, F. (2016). Familial Mediterranean fever patients homozygous for E148Q variant. *International Journal of Rheumatic Diseases*.
15. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, et al. Familial mediterranean fever in Japan. *Medicine (United States)*. 2012 Nov;91(6):337–43.
16. Liston A, Masters SL. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation. Vol. 17, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 208–14.

17. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016 Jul 19;17(8):914–21.
18. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. Vol. 48, *European Journal of Immunology.* Wiley-VCH Verlag; 2018. p. 230–8.
19. Yang JL, Xu H, Shao F. The immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin. Vol. 57, *Science China Life Sciences.* Science Press (China); 2014. p. 1156–61.
20. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. Vol. 12, *Nature Reviews Immunology.* 2012. p. 570–80.
21. Sohar E, Gafni J, Heller H. Reviews Familial Mediterranean Fever\* A Survey of 470 Cases and Review of the Literature.
22. Onen F. Familial Mediterranean fever. Vol. 26, *Rheumatology International.* 2006. p. 489–96.
23. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine.* 2005 Jan 1;84(1):1–11.
24. Schwabe AD, Peters RS (1974) Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 53: 453–462
25. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. Vol. 155, *Eur J Pediatr.* Springer-Verlag; 1996.
26. Dabak, R. (2005). Encapsulating peritonitis and familial Mediterranean fever. *World Journal of Gastroenterology*, 11(18), 2844.
27. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF).
28. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). Vol. 90, *QJ.* 1997.
29. Tutar, E. (2003). Incidence of pericardial effusion during attacks of familial Mediterranean fever. *Heart*, 89(10), 1257–1258.
30. Yildirim DG, Bakkaloglu SA, Buyan N. Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review. Vol. 39, *Rheumatology International.* Springer Verlag; 2019. p. 147–52.
31. Van Der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Vol. 5, *Clinical and Experimental Medicine.* 2005. p. 87–98.
32. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in turkish patients with familial mediterranean fever: A multicentre study. *Rheumatology (United Kingdom).* 2014 Apr;53(4):741–5.
33. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The Changing Face of Familial Mediterranean Fever. 1996.
34. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. Vol. 44, *Kidney International.* 1993.

35. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 268-97.
36. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. 2012. p. 31–7.
37. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. SCHONLEIN-HENOCH SYNDROME IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER. Vol. 25, *Arthritis and Rheumatism*. 1982.
38. Korkmaz, C. (2002). Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(1), 79–81.
39. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER. Vol. 40, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1997.
40. Pras M. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene.
41. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. Vol. 31, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2017. p. 596–609.
42. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *New England Journal of Medicine* 1974; 291 (18): 932-934.
43. Levy M, Eliakim M. Long-term colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever. *British Medical Journal* 1977; 2 (6090): 808.
44. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study. *Annals of Internal Medicine* 1974; 81 (6): 792-794.
45. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever: a doubleblind trial. *New England Journal of Medicine* 1974; 291 (18): 934-937.
46. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement. Vol. 119, *Pediatrics*. 2007.
47. Herscovici T, Merlob P, Stahl B, Laron-Kenet T, Klinger G. Colchicine use during breastfeeding. *Breastfeeding Medicine*. 2015 Mar 1;10(2):92–5.
48. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 1;75(4):644–51.
49. Sepriano A, Ramiro S, Van Der Heijde D, Van Gaalen F, Hoonhout P, Molto A, et al. What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2020;
50. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: The challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020 Oct 1;59:IV6–17.

51. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Sep 1;68(9):1320–31.
52. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Vol. 390, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 73–84.
53. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: Enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):437–45.
54. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. Vol. 7, *Nature Reviews Rheumatology*. 2011. p. 700–7.
55. Nagalingam NA, Lynch S V. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. Vol. 18, *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p. 968–84.
56. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784–8.
57. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(SUPPL. 2).
58. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48–49:128–33.
59. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct 21;82(1):19–34.
60. Merashli M, Noureldine MHA, Tfayli Y, Jawad A, Uthman I. Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018 Feb 14;18(2):148–54.
61. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative Spondyloarthropathy in Familial Mediterranean Fever. Vol. 27, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1997.
62. Brodey PA, Wolff SM. Radiographic Changes in the Sacroiliac Joints in Familial Mediterranean Fever 1.
63. Knockaert DC, Malysse IG, Peetermans WE. Ankylosing spondylitis. An unusual manifestation of familial Mediterranean fever. Report of a case complicated by amyloidosis and polyneuropathy. Vol. 8, *Clinical rheumatology*. 1989.
64. Lehman TJA, Hanson V, Kornreich H, Peters RS, Schwabe AD. HLA-B27 negative sacroiliitis: a manifestation of familial Mediterranean fever in childhood. *Pediatrics* 1978;61:423-6.
65. 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):41–6.
66. Akar, S., Soysal, O., Balci, A., Solmaz, D., Gerdan, V., Onen, F., Akkoc, N. (2013). High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever

- patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Research & Therapy*, 15(1), R21.
67. Acer Kasman S, Duruöz MT. Spondyloarthritis in familial Mediterranean fever: a cohort study. *Rheumatol Int*. 2022 Oct 1;42(10):1729–39.
  68. Cherqaoui B, Rossi-Semerano L, Georgin-Lavialle S, Dusser P, Galeotti C, Piram M, et al. Boundaries between familial Mediterranean fever and juvenile spondyloarthritis: Analysis of three French retrospective cohorts. *Joint Bone Spine*. 2018 Dec 1;85(6):733–9.
  69. 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):718–24.
  70. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*. 2006 Jun;45(6):746–50.
  71. Aydın F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Çelikel Acar B, et al. Sacroiliitis in Children with Familial Mediterranean Fever. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2019 Mar 1;25(2):69–73.
  72. Merashli M, Noureldine MHA, Tfayli Y, Jawad A, Uthman I. Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018 Feb 14;18(2):148–54.
  73. Kaçmaz H, Aldemir E, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Sönmez HE, et al. Sacroiliitis in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Advances in Rheumatology*. 2021 Dec 1;61(1).