

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEFV MUTASYONLARININ ANKİLOZAN SPONDİLİT
HASTALARINDAKİ SIKLIĞI, KLİNİK VE
RADYOLOJİK ŞİDDETLE İLİŞKİSİ**

Dr. Zeynep IRMAK KAYA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEFV MUTASYONLARININ ANKİLOZAN SPONDİLİT
HASTALARINDAKİ SIKLIĞI, KLİNİK VE
RADYOLOJİK ŞİDDETLE İLİŞKİSİ**

Dr. Zeynep IRMAK KAYA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Timuçin KAŞIFOĞLU

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr. Zeynep IRMAK KAYA'ya ait "MEFV Mutasyonlarının Ankilozan Spondilit Hastalarındaki Sıklığı, Klinik Ve Radyolojik Şiddetle İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ediz DALKILIÇ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/..../.....
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince hekim olmanın inceliklerini öğreten, bana yol gösteren ve emek veren tüm hocalarıma teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince bana rehberlik eden, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU'na, disiplini ve çalışkanlığı ile her zaman örnek aldığım hocalarım Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ ve Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya ve grafileri büyük bir sabırla yorumlayan Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Cüneyt ÇALIŞIR'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Irmak Kaya, Z. MEFV gen Mutasyonlarının Ankilozan Spondilit Hastalarındaki Sıklığı, Klinik ve Radyolojik Şiddetle İlişkisi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile ilişkili MEFV gen mutasyonlarının Behçet hastalığı, romatoid artrit (RA) ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda da sıklığının arttığı ve bazı klinik bulgularla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Literatürde MEFV mutasyonlarının ankilozan spondilite (AS) de arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada MEFV mutasyonlarının AS hastalarındaki sıklığı, klinik ve radyolojik şiddetle ilişkisi değerlendirildi. Kendisinde ya da 1. derece yakınlarında FMF öyküsü olmayan Modifiye New York kriterlerine göre tanı almış 129 AS hastası (erkek/kadın 85/44) seçildi. Hastalıklı kontrol grubu olarak 51 RA hastası ve sağlıklı kontrol (SK) grubu olarak 58 sağlıklı gönüllü alındı. AS hastalarının demografik özellikleri, klinik aktiviteleri değerlendirildi ve radyolojik hasar şiddeti Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (BASRI) kullanılarak belirlendi. Alınan kan örneklerinin tümüne FMF Pyrosequencing Testi kullanılarak MEFV gen mutasyon analizi yapıldı. Ayrıca AS grubunda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi çalışılarak hastalığın klinik şiddeti belirlenmeye çalışıldı. Klinik bulgular ve ESH, CRP değerleri ile MEFV taşıyıcılığı açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). AS hastalarının 38'i (%29,5) MEFV mutasyonu taşıyıcısıydı. RA grubunda 51 hastanın 15'inin (%29,4) ve SK grubunda 58 kişinin 13'ünün (%22,4) MEFV mutasyonu pozitif. AS ve RA grubunda SK'e göre MEFV taşıyıcılığı sayısal olarak yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak gruplar arası farklılık yoktu ($p=0,582$). Mutasyon varlığı ile radyolojik hasarın ilişkili olmadığı görüldü ($p=0,78$). Çalışmamızda AS hastalarında MEFV mutasyonu sıklığında artış saptanmamıştır. Daha önce MEFV mutasyonlarının varlığı hastalık şiddeti ile ilişkili olarak bildirilmesine rağmen, çalışmamızda AS hastalarında MEFV mutasyon varlığı ile klinik ve radyolojik şiddet arasında ilişki belirlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Spondilit, Ankilozan, Ailesel Akdeniz Ateşi

ABSTRACT

Irmak Kaya, Z. Frequency Of MEFV Mutations in Ankylosing Spondylitis Patients And Relationship of Clinical And Radiological Severity. Department of Internal Disease of Medicine Faculty of Eskişehir Osmangazi University, Thesis in Medical Specialty, Eskişehir, 2016. An increase in Familial Mediterranean Fever (FMF) and gene mutations associated with MEFV has been reported also in some systemic inflammatory diseases such as Behcet's disease, rheumatoid arthritis (RA) and a relationship with some clinical findings has been observed. There are previous reports that show an increase of MEFV mutations also in ankylosing spondylitis (AS) in literature. In this study, frequency of MEFV mutations in patients with AS and their relations with clinical and radiological severities were investigated. A total of 129 patients (men/women 85/44) who were diagnosed AS according to Modified New York Criteria, whom or their first degree relatives had no FMF history, have been chosen. 51 patients diagnosed RA were determined as diseased control group and 58 healthy volunteers were determined as healthy control group. Demographics, clinical activities and radiographic damage that assessed by using Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) were recorded. MEFV gene mutation resolved to those all taken of peripheral blood specimens by using FMF Pyrosequencing test. Additionally, disease severity was determined by measuring erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels in AS group. There was no significant difference between the clinical findings, ESR, CRP levels and MEFV carriers ($p > 0.05$). In AS group, 38 (%29,5) patients were MEFV carriers. MEFV mutation was positive in 15 (%29,4) of 51 RA patients and 13 (%22,4) of 58 healthy volunteers. Although number of MEFV mutation carriers were high in AS and RA group than healthy control group, difference was not statistically significant between study groups ($p = 0,582$). Presence of mutation was not associated with radiographic damage ($p = 0,78$). Although presence of MEFV mutations were reported to correlate with disease severity in previous reports, we found no relationship between presence of MEFV mutation and clinical and radiographic severity in AS group of our study.

Key Words: Spondylitis, Ankylosing, Familial Mediterranean Fever

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ankilozan Spondilit	4
2.2. Tarihçe	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Etyopatogene	5
2.4.1. Çevresel Faktörler	7
2.4.2. İmmünolojik Faktörler	8
2.5. Klinik Özellikler	8
2.5.1. Artiküler Bulgular	8
2.5.2. Ekstra-artiküler Bulgular	10
2.6. Laboratuvar	12
2.7. Görüntüleme	12
2.7.1.Direkt Radyografi	12
2.7.2. Manyetin Rezonans Görüntüleme	16
2.7.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri	16
2.8. Tanı	16
2.9. MEFV Gen Mutasyonları	17
2.9.1. Mutasyonların Fenotiple İlişkisi	20
2.9.2.MEFV Mutasyonları ve Diğer İnflamatuar Hastalıklar	20
2.9.3.MEFV ve AS	22

	Sayfa
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu	24
4.BULGULAR	27
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARA	Akut romatizmal ateş
AS	Ankilozan spondilit
ASAS	Assesment of spondyloarthritis international society
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein
BASDAI	AS hastalık aktivite indeksi
BASFI	AS fonksiyonel indeksi
BASRI	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks
BASRI-k	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks kalça
BASRI-s	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks spine (vertebra+sakroiliak)
BASRI-Sİ	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks sakroiliak
BASRI-v	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks vertebra (lomber+servikal)
BASRI-t	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks total (kalça+spine)
BH	Behçet hastalığı
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
FMF	Ailevi Akdeniz ateşi
GA	Güven aralığı
HLA	İnsan lökosit antijenleri

Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
JIA	Juvenil idiopatik artrit
MEFV	MEditerranean FeVer
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MR	Manyetik rezonans
MS	Multiple skleroz
mSASSS	Modifiye sokes ankilozan spondilit skor sistemi
NK	Doğal katil hücreler
NSAII	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OR	Odds oranı
PSA	Psöriatik artrit
PYD	Pirin
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RA	Romatoid artrit
RFLP	Restriksiyon fragman uzunluk poliorfizmi
SASSS	Stokes ankilozan spondilit skor sistemi
SD	Standart deviasyon
SİE	Sakro iliak eklem
SK	Sağlıklı kontrol
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SpA	Sınıflandırılmayan spondiloartropati
TNF	Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

2.1. MEFV gen mutasyonlarının gen bölgesindeki dağılımları

19

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
2.1. ASAS Kriterleri	9
2.2. Sakroiliit'in Evrelemesi	13
2.3. BASRI Skorlama Sistemi	15
2.4. Modifiye New York Kriterleri	17
4.1. AS Hastalarının Demografik ve Bazı Laboratuvar Bilgileri	27
4.2. İlk Klinik Bulgular ve Sıklığı	28
4.3. Klinik Özelliklerin Sıklığı	29
4.4. MEFV Mutasyonu ve Klinik Bulgularla İlişkisi	30
4.5. MEFV Mutasyonu Pozitif ve Negatiflerin Yaş, Semptom Yaşı ve Tanı Yaşı Açısından Karşılaştırılması	31
4.6. HLA-B27 Pozitif ve Negatif Grupta SpA ve Psöriazis Yönünden Aile Öyküsü	32
4.7. MEFV Mutasyon Taşıyan ve Taşımayanların SSA ve Psöriazis Yönünden Aile Öyküsü	32
4.8. AS Hastalarında MEFV Mutasyon Dağılımı	33
4.9. Sağlıklı gönüllülerde MEFV mutasyon dağılımı (tek veya çift alel)	34
4.10. RA Hastalarında MEFV mutasyon dağılımı (tek veya çift alel)	35
4.11. AS, RA ve Sağlıklı Gruptaki En Sık Görülen MEFV Mutasyonları	36
4.12. AS Hastalarında ESH, CRP, BASRI Total İle MEFV Mutasyonları Arasındaki İlişki	39
4.13. BASRI Total, HLA-B27, Cinsiyet ile İlişkisi	40
4.14. ESH, CRP ile Cinsiyet Arasındaki İlişki	41

4.15. Renal Taş İle BASRI Total, Ortalama Hastalık Süresi, Tanı yaşı, Tanıda Gecikme Süresi Arasındaki İlişki	42
4.16. Cinsiyet ile Ortalama Hastalık Süresi, Tanı Yaşı, Tanıda Gecikme Süresi Arasındaki İlişki	42
4.17. Cinsiyet ve BASRI İlişkisi	43

1.GİRİŞ

Spondiloartropatiler (SpA) kendine has fizyopatolojik, klinik, radyografik ve genetik özellikleri olan bir grup kronik yangısal romatizmal hastalıklardır. Periferik eklem artritleri ile birlikte sistemik tutulum da olabilir. SpA'lerin prototipi olan ankilozan spondilit (AS) ile birlikte reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları artropatileri, psöriatik artrit (PsA) ve ayrımı yapılamayan spondiloartropatiler bu grubu oluştururlar(1).

İlk tanımlandığı dönemde romatoid artrit (RA) farklı bir hastalık grubu olduğuna işaret etmek için, romatoid faktör (RF) negatifliğini belirtmek amacıyla seronegatiflik kavramına vurgu yapılmıştır. Bugün için biliyoruz ki, bu hastalıklar RF negatifliği dışında pek çok ortak özelliğe sahiptir. Hastaların büyük kısmının erkek olması, tendon ve ligamanların yapıştığı entezis bölgelerinde inflamasyon (entezitis) olması, sakroiliak eklem tutulumunu gösteren radyolojik ve klinik kanıtların varlığı, alt ekstremitelerde ağırlıklı asimetric oligoartrit bulunması ve insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) ile güçlü beraberlik bu ortak özelliklerin belli başlılarıdır(1).

AS güçlü genetik yatkınlığı gösterilmiş olmasına rağmen etyolojisi halen bilinmeyen, karakteristik olarak sakroiliak eklemlerde inflamasyona neden olan ve periferik eklemleri etkileyen kronik, sistemik romatizmal bir hastalıktır. İnflamatuvar bel ağrısı ile beraber akut anterior üveit, aort yetersizliği, kardiyak ileti bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, nörolojik tutulum veya renal amiloidozis gibi iskelet dışı bulgular da eşlik edebilir(2).

AS genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda 6. kromozom üzerinde yer alan Major Histocompatibility Complex (MHC) ögesi olan HLA-B27'nin AS ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. Ancak HLA-B27 pozitif olan insanlarda AS'nin ortaya çıkma riski %1,3 olarak saptanmıştır(3). Bu durum AS gelişiminde HLA-B27 dışında genlerin ve çevresel faktörlerin de katkısının olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu şekilde düşünüldüğünde ilgi çekici bir başka bulgu HLA-B27'nin AS hastalarında görülme oranının toplumsal farklılıklar göstermesidir. Örneğin Kuzey Avrupa ülkelerinde AS'li bir hastada HLA-B27'nin pozitif bulunma olasılığı % 90

civarında olmasına rağmen(4), ülkemizde HLA-B27 pozitifliği %70 civarındadır(5). Bu veriler, AS patogeneğinde HLA-B27 dışı ve bölgesel farklılıklar gösteren genetik faktörlerin katkısının olabileceğini göstermektedir.

AS patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalarda MHC ve MHC dışı genlerin katkıları araştırılmış, fakat bu gen bölgelerindeki polimorfizmlerin katkısının oldukça sınırlı olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmalarda İnterlökin (IL) 1 gen ailesi ile AS arasında genetik ilişki saptanmıştır(6). Bu ilişki AS patogeneğinde, IL-1 β aracılı inflamasyonun rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Aynı şekilde Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) patogeneğinde MEFV gen mutasyonlarının artmış IL-1 β uyarısına yol açması görüşü ve FMF'deki inflamasyonun IL-1 β aracılı olması bu iki hastalık patogenezi arasında ilişki olabileceği düşüncesini kuvvetlendirmektedir(7,8).

FMF hastalığına neden olduğu düşünülen ve 16. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan MEFV genindeki mutasyonların toplumumuzda taşıyıcılık oranı %20'lere varmaktadır(9). Dikkat çekici başka bir bulgu da HLA-B27'nin spondilit ve FMF birlikteliği olan hastalarda genellikle negatif bulunmasıdır(10). Bu veriler AS ve FMF patogeneğinde ortak noktaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir(11). Bu açıdan bakıldığında MEFV gen mutasyonlarını taşımanın AS ve diğer SpA'ların patogeneğine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

MEFV gen mutasyonlarını heterozigot olarak taşımanın kronik inflamatuvar hastalıkların ortaya çıkışında ya da hastalığın seyrinde inflamatuvar yanıtın daha şiddetli olması şeklinde hastalığı modifiye ederek etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Yakın zamanda RA'da MEFV mutasyonlarının varlığının daha ağır ve eroziv bir RA kliniği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(12). Benzer şekilde, MEFV geni mutasyonu taşıyan juvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarında da, bu geni taşımayanlara oranla daha ağır bir klinik seyir olduğu bildirilmiştir(13). Yine Behçet hastalığında (BH) MEFV mutasyonu taşıyıcılığının hastalık şiddet skorunu yükselttiği ve kadın Behçet hastalarında vasküler tutulum ile ilişkili olduğu belirlenmiştir(14). BH'da MEFV geni mutasyonları sıklığının normal popülasyondan yüksek olduğu, benzer bir diğer çalışma ile de desteklenmiştir(15). İsrail'de 2003 yılında yapılan bir araştırma sonucunda MEFV geni mutasyonu, özellikle M694V taşıyan multiple skleroz (MS) hastalarında daha şiddetli bir hastalık seyri bulunduğu ve morbiditenin daha hızlı geliştiği bildirilmiştir(16). Benzer şekilde yine İsrail'de

yapılan bir çalışmada, E148Q mutasyonunu bir kopya olarak taşıyan Crohn hastalarında ekstra-intestinal belirtilerin daha sık bulunduğu ve daha şiddetli bir hastalık kliniği olduğu bildirilmiştir(17).

Biz bu çalışmada AS hasta grubundaki MEFV gen mutasyon sıklığını ve MEFV mutasyon varlığının hastalığın klinik ve radyolojik şiddeti üzerine olan etkilerini araştırılmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

AS spondiloartropatiler grubunda yer alan, sakroiliak eklem ve omurgayı tutarak ankiloza yol açan kronik, sistemik yangısal bir hastalıktır. “Ankylosing spondylitis” terimi bugün genellikle füzyon ve yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca anklyos “eğilmiş” ve spondylos “vertebral disk” sözcüklerinden türemiştir(18).

SpA’ler kendine has fizyopatolojik, klinik, radyografik ve genetik özellikleri olan bir grup kronik yangısal romatizmal hastalıklardır. Periferik eklem artrit ile birlikte sistemik tutulum da olabilir. SpA’lerin prototipi olan AS ile birlikte reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları artropatileri, psöriatik artrit ve ayrımı yapılamayan spondiloartropatiler bu grubu oluştururlar(1).

Semptomlar sıklıkla geç adolesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi nadirdir. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulum olup, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90’ında radyografik sakroiliit görülür(19). Radyografik olarak sakroiliitin saptanması bazı hastalarda yıllar almakta ve böylelikle hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmasına ve hatta ilerlemesine rağmen tanı gecikmektedir. Hastalığın gidişi kişiler arasında farklılık gösterebilir, remisyon ve alevlenmeler görülebilir. Ancak hastalık aktivitesi genellikle sürekli olup, uzun süreli remisyonlar nadirdir. Tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar(20,21).

2.2. Tarihçe

AS’nin ilk klinik tanımlaması İrlandalı bir klinisyen olan Bernard Conner (1666-1698) tarafından yapılmıştır. 1850’de Brodie 31 yaşında omurga ankilozu gelişmiş ve arasıra şiddetli göz inflamasyonu geçiren bir erkek hastanın klinik özelliklerini tanımlamıştır(22). 20. yüzyılda AS’nin patogenezi, tanı ve tedavisinde çok önemli ilerlemeler görülmüş ve bu dönemde SpA kavramının oluşmasına katkıda bulunan önemli klinik ve patolojik gelişmeler olmuştur. Radyolojinin klinik olarak AS bulguları ve tedavisinde kullanımı, 1920’li yılların erken dönemlerine

rastlamaktadır. Radyolojik olarak, 1930'lerde, değişik yazarlar sakroiliit ve spondilit tanımlamalarını kullanmışlardır(23). 1961'de Roma AS kriterleri, 1966'da New York kriterleri ve 1984'de Modifiye New York kriterleri yayınlanmıştır.

2.3. Epidemiyoloji

AS, sıklıkla 2. ve 3. dekada başlar ve erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür. AS sıklığı genellikle toplumdaki HLA-B27 sıklığı ile korelidir. AS dünyanın tüm bölgelerinde görülür. Ancak prevalansında ırk ile ilişkili değişiklikler vardır. Beyaz Amerika yerlilerinde en yüksek prevalans görülür, Afrikalı Amerikalılarda ve Asyalılarda prevalans daha düşüktür(24,25). AS'de hastalık paterni cinsiyet ile varyasyon göstermektedir. Bu durum hastalığın kadınlarda daha zor tanınmasına yol açabilir. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda hastalığın daha geç başladığı, daha hafif seyrettiği bildirilmiştir. Genel olarak hastalık erkeklerde daha ağır olma eğilimi göstermektedir(26).

2.4. Etyopatogenez

SpA grubu hastalıkların patogenezi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hastalığı başlatan veya devam ettiren faktörler araştırılmaya devam edilmektedir. Patogenezde genetik faktörler, enfeksiyonlar ve inflamasyon rol oynar. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin katkıları ile hastalığın geliştiği düşünülmektedir(27).

AS etyopatogenezine genetik etkilerin katkısı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve RA gibi oto-immüniteden kaynaklandığı düşünülen diğer hastalıklarda olduğundan daha fazladır(28). AS'de en önemli genetik ilişki MHC gen bölgesi ve HLA-B27 ile tanımlanmıştır. AS'li olgularda HLA-B27 sıklığı %90 iken, HLA-B27 pozitif olan bir kişide hastalık ortaya çıkma riski %1,3'tür. Hastalarda HLA-B27 ile bu kadar güçlü bir ilişki varken, HLA-B27 pozitif olanlarda hastalık ortaya çıkma olasılığının bu kadar düşük olması, başka genetik ve/veya çevresel faktörlerin de patogeneze etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca diğer SpA'larda HLA-B27 ile olan ilişkinin değişik oranlarda görülmesi de AS patogeneze katkısının tek başına olmadığına işaret etmektedir(4).

AS'li ikizlerde yapılan iki çalışmada monozigotik ikizlerde konkordans %63, dizigotik ikizlerde %24 bulunmuştur. Monozigot ve dizigotlardaki sıklığın bu kadar farklı olması hastalıkta genetik faktörlerin çok önemli olduğunu göstermekle beraber, bu genetik yatkınlıkta HLA-B27'nin çok önemli bir yeri olmakla birlikte tek başına rol oynamadığını düşündürmektedir(28).

AS'nin birden fazla aile bireyinde görülme sıklığı artmıştır. Bu ailesel birikim SpA şeklinde de olabilir. Ailede SpA görülme oranı HLA-B27 pozitif olan kişilerde daha fazladır. HLA-B27 (+) bireyin birinci derece yakınında AS varsa, AS görülme riski %15-21'e çıkmaktadır. Aynı oranlar HLA-B27 (-) olan bireylerde geçerli değildir. HLA-B27 (-) hastaların ailelerinde AS görülme sıklığı artmakla beraber oran %12-16 civarındadır(3). Birinci derece akrabalık dışındaki akrabalık ilişkilerinde risk genel toplumla benzer bulunmuştur(3,29).

Aile çalışmaları çok sayıda olmamakla birlikte SpA kabul edilen, ancak AS kriterlerini doldurmayan hastaların aile öykülerinde sıklıkla AS ve reaktif artrit olduğu saptanmış; yine bu grup hastalarda HLA-B27'nin artrit ve üveit ile ilişkili olduğu bulunmuştur(29). Aileler içinde ekstraaksiyel tutulum bulgularının çeşitlilik gösterdiği, ancak aksiyal tutulumun aynı paternde olduğu izlenmiştir. Dolayısıyla bu da genetik yatkınlığın belirli bir bulguyla ilişkili olmasından çok, belirli bir spondilit fenotipi ile ilişkili olabileceği düşüncesini getirmiştir ki, bir ailede belirli bir spondilit fenotipinin yoğunlaşması yine fenotipi belirleyici sekonder genetik faktörlerin katkısını gösterebilir. Erken yaşta spondilit gelişen, entezit, artrit ve psöriazis bulguları olan hasta grubunun daha ağır seyrettiği gösterilmiş ve AS'nin klinik şiddetinin büyük olasılıkla genetik faktörler ile belirlendiği düşünülmüştür. Bu bulgular hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha etkili olduğunu göstermektedir(27).

HLA-B27 ile AS arasında çok güçlü bir ilişkinin varlığının bilinmesine karşın, bunun fonksiyona katkısı bugün için tam olarak açıklanamamıştır(5). HLA-B27 bir klas I antijenidir. Yapısında 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan MHC tarafından kodlanan bir alfa zinciri ile nonkovalan bağ ile bağlanmış beta 2 mikroglobulin vardır. Tüm çekirdekli hücrelerin membranlarında bulunan klas I moleküllerinin işlevi sitoplazmik proteinlerden proteolizle oluşmuş peptidleri bağlamak ve bu peptidleri CD8+ T hücrelere sunmaktır. Bu bölgeye sadece peptid

yapısında olan ve bölgeye uyumlu aminoasit dizilerini içeren antijenler bağlanabilir ve sunum sırasında immün yanıt oluşmaz. AS patogenezindeki genetik katkının %50'sinin MHC lokusu tarafından sağlandığı düşünülmektedir.

HLA-B27'nin 25 alt tipi bulunmaktadır ve 23 farklı protein kodlamaktadır. En sık bulunan alt tip HLA-B2705'tir. B*2705'in gerçek alel olduğu ve diğerlerinin bunun mutasyonu sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. HLA-B27'nin alellerindeki farklılığın antijenik peptidleri tanımda değişiklik yarattığı ve T hücre reseptörleri ile ilişkide bulunan değişken bölgeyi etkilediği düşünülmektedir. AS ile ilişkili HLA-B27 molekülünde ise ya sunulan peptidin yapısı değiştiği için immün yanıtı açılmaktadır, ya HLA-B27 ile bağlanan T hücresi HLA-B27'yi self antijen sunan bir MHC molekülü gibi algılamamaktadır ya da farklı bir mekanizma ile hücre içinde inflamatuvar yolaklar aktive olmaktadır (30,31).

HLA-B27'nin AS patogenezindeki rolüne dair üç mekanizma öne sürülmüştür. Bu olasılıkların ikisi patogenezi otoimmünite ile açıklarken, bir tanesi hücre içi değişiklikler sonrasında inflamatuvar yolların aktive edilmesi ile açıklamaktadır (32).

2.4.1. Çevresel Faktörler

AS patogenezinde çok sayıda gastrointestinal ya da genitoüriner infeksiyon nedeni olan mikroorganizma inflamatuvar yanıtı tetikleyici etken olarak suçlanmışsa da kesin bir ilişki kurulamamıştır. Gastrointestinal patojenler aracılığıyla uyarılan immün yanıt sonucu gelişen subklinik ya da klinik inflamasyonun bu hastalığın patogenezinde tetikleyici rol oynuyor olabileceği düşünülmüş; HLA-B27 transgenik sıçanlarda probiyotik verilmesinden sonra kolit ve artrit bulgularının ortaya çıkması gastrointestinal sistemde *bacteroides fragilis* miktarındaki artışın inflamasyon gelişime yol açtığı yönünde yorumlanmıştır. Ortaya çıkan kolitle birlikte, IFN, IL-1, IL-2, MIP2 düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir(33). Bu araştırmalar neticesinde *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonlarının reaktif artriti tetikleyici rol oynadığını göstermiştir.

2.4.2. İmmünolojik Faktörler

Viral antijenlere karşı immün yanıtın seronegatif artropatilere yol açabileceği bilinmektedir(34). AS'li hastalarda G1 domainine karşı oluşan CD4 T hücre yanıtı daha önce bildirilmiştir. CD8 hücrelerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, G1 peptid spesifik CD8 T hücre yanıtının AS'de artmış olduğu ve bunun patogenezele ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada CD8 yanıtı romatoid artritte de yüksek bulunmuştur, bu da AS'lerde gözlenen yanıtın HLA-B27 dışındaki bir mekanizma ile açıklanması gerekliliğini ortaya koymaktadır(35).

AS'li hastalarda değişik aktivite dönemlerinde sitokin salınımını araştıran bir çalışmada yüksek hastalık aktivitesi (BASDAI) skorlarında TNF α ve IL-1 salınımının arttığı gösterilmiş ve AS aktivitesinde sitokinlerin rol aldığı ileri sürülmüştür(36). Sitokinlerle yapılan başka bir çalışmada AS'li hastalarda dolaşan IL-2 reseptörünün, IL-6'nın, TNF'nin arttığı gösterilmiştir. IL-1 düzeylerinin ise sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir. Yüksek sedimentasyon hızı ile IL-2 seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır(37).

2.5. Klinik Özellikler

2.5.1. Artiküler Bulgular

İnflamatuvar Bel Ağrısı

AS'nin en karakteristik ve en sık ortaya çıkan belirtisi, sinsi başlangıçlı ve künt vasıflı kronik omurga ağrısı ve tutukluktur. İnflamatuvar bel ağrısı hastaların %75'inde ilk bulgudur (38). Hastalar genellikle semptomların ne zaman başladığını kesin olarak söyleyemez ve ağrıyı lokalize edemezler. Birkaç ay içinde bilateral ve sürekli olmaya başlayan ağrı gece artış gösterir. Ardından kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir. İnflamatuvar bel ağrısı, başlangıcının 40 yaşın altında olması, sinsi başlangıç göstermesi, en az 3 ay sürmesi, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ve non-steriod anti inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar ile düzelmesi gibi özellikler taşır. Gecenin ikinci yarısında uykudan uyandıran ağrı ve yer değiştiren gluteal ağrı inflamatuvar bel ağrısının özelliklerine dahil edilmektedir. Sabah tutukluğu 30 dakikadan uzun sürer(39).

2006 ve 2009'da ASAS inflamatuvar bel ağrısı kriterleri oluşturularak inflamatuvar ve mekanik bel ağrısının ayırt edilmesi amaçlanmıştır. Tablo 2.1'de ASAS kriterleri yer almaktadır.

Tablo 2.1. ASAS Kriterleri

İnflamatuvar bel ağrısı için “Assesment of Spondyloarthritis International Society” (ASAS) kriterleri	
5 kriterden 4 kriterin bulunması gerekiyor.	1. Egzersiz ile düzelme
	2. Gece ağrısı
	3. Sinsi başlangıç
	4. 40 yaşında veya daha önce hastalık başlangıcı
	5. İstirahatle düzelme olmaması

Ankiloz

Ligamanlarda, kostovertebral ve sternokostal eklemlerde kemikleşme sonucu ankiloz gelişir. Anormal postürün ilk göstergesi lomber lordozda kayıptır, daha sonra torasik kifoz ve ciddi vakalarda boyun hareketlerinde kısıtlılık gelişir. Spinal hareketler tüm düzlemlerde kısıtlanır(27).

Kırık

SpA'larda inflamasyon bölgelerinde yeni kemik oluşumu görülmesine karşın uzun süreli SpA'larda omurgada osteoporoz görülür ve bu da artmış kırık riskine sebep olur. SpA'lı bir hastada ani başlangıçlı bel ve boyun ağrısında özellikle de travma öyküsü varsa kırık mutlaka düşünülmelidir(40).

Periferik Artrit

Alt ekstremiteleri etkileyen tipik olarak asimetrik, oligoartiküler periferik artrit görülür. Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşir. Özellikle alt ekstremitelerde ve oligoartrit şeklinde ortaya çıkan periferik artrit, erozyon izlenmemesi ve RF negatifliği ile RA'dan ayrılır.

Aksiyel Eklem Tutulumu

Kalça ve omuz artriti hastalığın ilk 10 yılında görülür ve hastaların üçte birinde vardır. Kalça tutulumu bilateraldir. Kalça tutulumu ciddi destruksiyon ve hareket kısıtlılığına sebep olur. Spinal hareketlerde kısıtlılık gelişirse, öne eğilme kısıtlanırsa, AS'nin erken evresinde total kalça replasmanı gerekebilir(27).

Entezit

Entezis AS'ye özgü bir bulgu olup ligamentlerin ve tendonların yapışma bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu ile karakterizedir. Özellikle sabahları ilk kalkışta ortaya çıkan topuk ağrısı ve ayakların üstüne basamama entezit sonucunda gelişebilen önemli bir yakınmadır. Entezit topuğun arka kısmında, diz, dirsek, el bileği, kalça eklemlerinin çevresinde veya vücudun diğer bölgelerinde de ağrı ve şişliğe yol açabilir. İlk dönemlerde ağrı ve şişliğin olduğu inflamasyon bölgelerinde daha sonra yeni kemik oluşumlar ortaya çıkabilir. Topuk dikenine buna iyi bir örnektir. Kostokondral bileşkelerdeki ağrılar da yine entezite bağlı görülebilecek diğer yakınmalardır. Hem entezit hem de sinovit AS'de gözlenen aksiyel ve periferik artrite büyük oranda katkıda bulunur(41).

2.5.2. Ekstra-artiküler Bulgular

Üveit (İritis veya iridosiklitis)

Akut anterior üveit AS'nin en yaygın ekstra-artiküler tutulumu olup hastaların %15-33'ünde hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir. Bazı hastalarda üveit hastalığın ilk buğusu olabilir(42). Göz inflamasyonu başlangıcı tipik olarak tek taraflı, ani başlangıçlı, belirgin kızarıklık, fotofobi ve ağrının eşlik ettiği, non granülatöz, ön kamarada yoğun hücre, protein ve fibrinin olduğu, bazen hipopiyonun da eşlik ettiği bir üveit tipidir. Tekrarlayıcı özelliğe sahiptir ve her yeni atak farklı bir gözde gelişebilir. Ataklar 4-6 hafta sürer, atak araları ise değişkendir(43). Akut anterior üveit, HLA-B27 pozitif olan AS hastalarında HLA-B27 negatif olanlara göre daha sıktır(42).

Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum nadirdir fakat ciddi olabilir. En sık kalp blokları görülür. AS'de kardiyak tutulum; assendan aortitis, aort yetersizliği ve miyokardiyal hastalık şeklinde özetlenebilir. Ancak hastaların %9'undan azında bu bulgulara rastlanmaktadır. Kardiyak tutulumlarda HLA-B27 pozitifliği önemli bir genetik risk faktörü sayılmaktadır(44).

Akciğer Tutulumu

İlerlemiş hastalıkta kostavertebral ve kostasternal füzyon, kısıtlanmış göğüs ekspansiyonu sonucu restriktif akciğer hastalığı ortaya çıkar(27). Plevrapulmoner tutulum AS'de %1'in altındadır. En tipik bulguları üst lob fibrozisi, plevral kalınlaşma ve miçetoma oluşumudur. Bazı çalışmalarda yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinin pulmoner anormallikleri göstermede radyografiye göre daha üstün olduğu gösterilmiş ve pulmoner tutulumun aslında düşünülenenden daha fazla olduğu ileri sürülmüştür(45).

Gastrointestinal Tutulum

AS'li hastalarda barsaklarda inflamatuvar lezyonlar sık görülür. Klinik olarak inflamatuvar barsak hastalığı olmayan ve gastrointestinal şikayetleri olmayan AS'li hastalarda kolonoskopik mukozal biyopsi yapıldığında hastaların %20-70'inde subklinik inflamatuvar lezyonlar gösterilmiştir (27).

Böbrek Tutulumu

AS'li hastalarda renal tutulum biçimleri sekonder AA tipi amiloidoz, NSAİİ kullanımına bağlı nefropati, glomerulonefrit ve nefrolitiazistir. Prevelansı tam olarak bilinmese de IgA nefropatisi de rapor edilmiştir(27).

AS'li hastalarda renal taş üzerine yapılan çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmektedir. Buna rağmen az sayıdaki çalışmada renal taş prevelansının arttığı görülmektedir. Ayrıca AS'nin dahil olduğu spondiloartropatilerin de nefrolitiazis için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bizim merkezimizde yapılan bir çalışmada AS'li hastaların %25'inde renal taş varlığı gösterilmiştir(46).

2.6. Laboratuvar

AS'de tanıyı sağlayan spesifik bir belirteç yoktur. Hastaların %40'ında C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselir. Orta düzeyde normokrom, normositik anemi hastaların %15'inde bulunmaktadır. Bu inflamatuvar hadisenin şiddetine bağlıdır. Alkalen fosfataz yükselebilir fakat hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Serolojik incelemede RF negatiftir.

AS'li hastaların %90'ninde HLA-B27 pozitifdir. AS ve diğer SpA'ler HLA-B27 yokluğunda da oluşabileceği için HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir. HLA-B27'nin klinik değerlendirmede yeri olmamasına karşın görüntülemenin negatif olduğu hastalarda hastalığı sınıflandırmak için faydalı olabilir. Aksiyel SpA'yı sınıflandırma kriterleri olan yeni ASAS kriterlerine göre 45 yaşın altında üç aylık bel ağrısı öyküsü olan hastada HLA-B27 pozitif ve SpA için diğer iki önemli bulgu varsa SpA olarak sınıflandırılabilir. Negatif görüntülemesi olan ve HLA-B27'si negatif hastada SpA tanısı olası değildir(27).

AS'li hastaların %50-60'ında serum IgA konsantrasyonunda artış vardır. Serum IgA düzeylerinin akut faz reaktanları gibi hastalık aktivitesi, renal taş ve periferik artrit ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(47).

2.7. Görüntüleme

Görüntüleme; suprapubik sakroiliak eklem grafisi, sakroiliak bilgisayarlı tomografi (BT) ya da sakroiliak manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile sakroiliitin gösterilmesi amaçlanır. Ayrıca dorsolomber grafiler ile aksiyal sistem, lateral ayak grafisi ile entezit bulguları, toraks grafisi ile kostalardaki entezitik bulgular değerlendirilebilir(48).

2.7.1.Direkt Radyografi

Direkt radyografi vertebralar, sakroiliyak eklem ve periferik eklemlerdeki çeşitli yapısal hasarlar ile ilgili bilgi verir. Fakat erken non-radyografik hastalık hakkında bilgi vermez. Direkt radyografide görülen değişiklikler uzun süreli hastalık sonucu ortaya çıkan hasarlardır ve aktif inflamasyonu göstermez. AS'nin temel bulgularından biri radyografik sakroiliitin gösterilmesidir. Direkt grafide sakroiliitin

tespit edilmesi için yıllar gerekir. Erken dönemdeki duyarlılığı düşük olmalarına karşın direkt grafiler her zaman ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır. Direkt grafide görülen değişiklikler subkondral kemiğin kortikal kenarında silikleşme, erozyonlar ve sklerozdur. Erozyon ilerlerse eklem aralığı genişler, daha sonra fibröz doku oluşur ve eklemden ankiloz gelişir. Hastalık sırasında genellikle sakroiliyak eklem simetrik olarak etkilenir.

Radyografik sakroiliit New York evreleme sistemine göre sınıflandırılabilir. Buna göre evre 1 şüpheli tutulumu, evre 2 erozyon ve skleroz olduğunu, evre 3 erozyon, skleroz ve erken ankilozu, evre 4 total ankilozu gösterir. Tablo 2.2'de sakroiliitin radyolojik evrelemesi görülmektedir.

Tablo 2.2. Sakroiliit'in Evrelemesi

Radyolojik Tutulum Şekli	Evre
Normal radyogram	0
Eklem yüzeyinde dejenerasyon	1
Eklem aralığında erozyon ve skleroz	2
Eklem aralığında erozyon, skleroz ve ankiloz başlangıcı	3
Eklem aralıklarında tam füzyon (ankiloz)	4

Bu evreleme sistemi sık kullanılmasına rağmen sakroiliiti tanımlamada yetersizdir. Sakroiliit sakroiliyak eklemlerdeki inflamatuvar durumu ifade etmek için kullanılan bir terim olmasına rağmen, X-ray değerlendirmesi ile sadece destrüktif hasar gösterilebilir. AS'de simetrik sakroiliit ve sürekli spondilit görülür, enteropatik artiritteki tutulum da AS'ye benzerdir ancak reaktif artrit ve psöriatik artritte asimetrik sakroiliit, atlama alanlı spondilit olur (27).

Yapısal Değişikliklerin Radyografik Skorlanması (Hasarın derecelendirilmesi)

Sakroiliyak eklem (SİE) değişiklikleri AS tanısının temelini oluşturur. Ancak radyografik ilerleme genellikle yavaştır. Spinal bölge ise SİE'den sonra en sık

etkilenen bölgedir. Spinal değişikliklerin belirlenmesi ve izlemi için farklı skorlama yöntemleri geliştirilmiştir.

Temelde kullanılan 2 metod vardır:

1. Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI) (49, 51).
2. Modifiye Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi (mSASSS) (50).

Her ikisi de AS'li hastaların günlük pratikte ve klinik çalışmalarda spinal yapısal değişikliklerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleridir.

Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI)

BASRI bileşik bir skorlama sistemi olup BASRI-spine (BASRI-s) ve BASRI-kalça (BASRI-k) skorlarının toplamından oluşur. BASRI için sakroiliak, kalça grafileri ile servikal ve lomber ön-arka ve lateral grafileri gereklidir. SİE'ler 0-4 puan üzerinden derecelendirilir (BASRI-Sİ). Servikal ve lomber grafiler de 0-4 puan üzerinden değerlendirilir. Her iki puan toplanarak BASRI-v elde edilir. Her vertebral segment için skor 0'dan 4'e kadar yapılır. Servikal omurga için C1'in üst sınırından C7'nin altına kadar, lomber omurga için T12'den S1'in üstüne kadar skorlama yapılır. Servikal omurga lateral grafiden lomber omurga ise hem lateral hem AP'den incelenir. BASRI-spine (BASRI-s) SİE, servikal ve lomber skorun ortalamasının toplanmasından elde edilir. Bu skor 2-12 arasında değişir. BASRI-k ise 0-4 puan üzerinden değerlendirilir, sağ ve sol kalçanın ortalaması alınarak kalça skoru bulunur. Sonuç olarak total BASRI skoru (BASRI-t) BASRI-s ve BASRI-k toplamından oluşur. Kalçanın ağır etkilendiği durumlarda skor maksimum 16'ya ulaşır (51).

Tablo 2.3. BASRI Skorlama Sistemi

<p>BASRI-Sİ: (Toplam skor: 2-12)</p> <p>1- Sakroiliak eklemler (2-4) için derecelendirme:</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Şüpheli değişiklikler</p> <p>2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme</p> <p>3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp</p> <p>4. Tam ankiloz</p> <p>2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme (BASRI-V):</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Şüpheli</p> <p>2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindezmozit var ya da yok)</p> <p>3. Orta (≥ 3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)</p> <p>4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon)</p> <p>(BASRI-Sİ+BASRI-v=BASRI-s)</p>
<p>BASRI-k: (Toplam skor: 0-4)</p> <p>4- Kalça eklemleri</p> <p>0: Normal</p> <p>1: Şüpheli</p> <p>2: Hafif</p> <p>3: Orta</p> <p>4: Şiddetli</p>
<p>BASRI-t =4 skor toplamı (2-16)</p>

Modifiye Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi (mSASSS)

Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi=SASSS yönteminde lomber vertebral kolon lateral planda çekilen grafi ile ayrıntılı değerlendirilir. Vertebra korpuslarının anterior posterior köşeleri değerlendirilerek yapılır. mSASSS SASSS'ın modifiye edilmiş şeklidir. Servikal ve lomber lateral grafileri gereklidir. Vertebraların ön bölgeleri incelenerek 0'dan 3'e kadar skorlanır. Servikal vertebra

C2 vertebranın alt kenarından başlanıp T1'in üst kenarına kadar skorlanır. Lomber vertebra ise T12'nin alt köşesinden S1'in üst köşesine kadar skorlanır. mSASSS toplamda 24 vertebra incelenir ve skorlanır ve toplam skor 0 ile 72 arasında değişir(50).

2.7.2. Manyetin Rezonans Görüntüleme

SİE ve vertebranın MR incelemesi AS'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde artan sıklıkla kullanılmaktadır. Konvansiyonel radyografi, vertebra ve SİE'lerin kronik yapısal değişikliklerinin primer olarak saptanmasında kullanılır iken MR diğer görüntüleme teknikleri ile açık olarak gösterilemeyen aktif aksiyel inflamasyon, sakroiliit, spondilit ve spondilodiskitin saptanmasında kullanılmalıdır(52). Direkt radyografide lezyonlar tanımlanamadan önce MR'da inflamatuvar lezyonlar tespit edilir. Aksiyel SpA için oluşturulan ASAS kriterlerinde MR'da sakroiliit olması major kriterlerden biridir. Erken SpA'dan şüphelenilen hastada standart radyografi normal veya şüpheli ise sakroiliitin veya entezitin gösterilmesi için MR çok iyi bir yöntemdir, üstelik hasta radyasyon da almamış olur.

2.7.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Yapılan çalışmalarda akut sakroiliit için kemik sintigrafisinin sensitivitesi %50-55 ve spesifitesi %80'den az bulunmuştur. Sakroiliyak tomografinin kullanımı sınırlıdır, hasar ortaya çıktıktan sonra görülür hale gelir (27).

2.8. Tanı

AS'nin klinik bulguları genellikle geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde nadiren 40 yaşından sonra başlar. Hastalığın erken evresinde AS tanısı başlıca dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye dayandırılır. Öyküde inflamatuvar bel ağrısı ve tutukluğunun olması ile aile öyküsünde AS olması çok önemlidir.

Aslında kriterler tanı değil sınıflandırma kriterleridir ve AS sınıflandırması için radyolojik sakroiliit gerektirdiğinden tanının gecikmesine yol açmaktadırlar. AS için sınıflama kriterleri ilk defa 1961'de Roma konferansı sırasında önerilmiştir.

Ardından 1966'da New York kriterleri belirlenmiş, 1984 yılında Modifiye New York kriterleri belirlenmiştir. Günümüzde AS tanısı Modifiye New York kriterlerine göre konmaktadır. Modifiye New York kriterlerinin duyarlılığı %80 ve özgülüğü %81'dir. Yine de bu kriterler duyarlı olmasına rağmen sınıflandırılmayan, hafif veya erken formları tanımada yetersiz kalmaktadır.

Tablo 2.4. Modifiye New York Kriterleri

AS için Modifiye NewYork (1984) Sınıflandırma Kriterleri
A. Klinik Kriterler
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lomber omurga hareketlerinde, sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık
3. Göğüs ekspansiyonunun yas ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
B. Radyolojik Kriterler
1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

2.9. MEFV Gen Mutasyonları

FMF tekrarlayan ateş plörit peritonit atakları ile seyreden otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hastalıkla ilişkili genlerin ilk kez 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda yer aldığı gösterilmiştir(53).

Bu gen 10 ekzondan oluşmuş olup mutasyonların çoğu ekson 10'da yer alır (M680I, M694V, M694I ve V726A gibi). Bunun dışında ekson 2'de (E148Q) ve

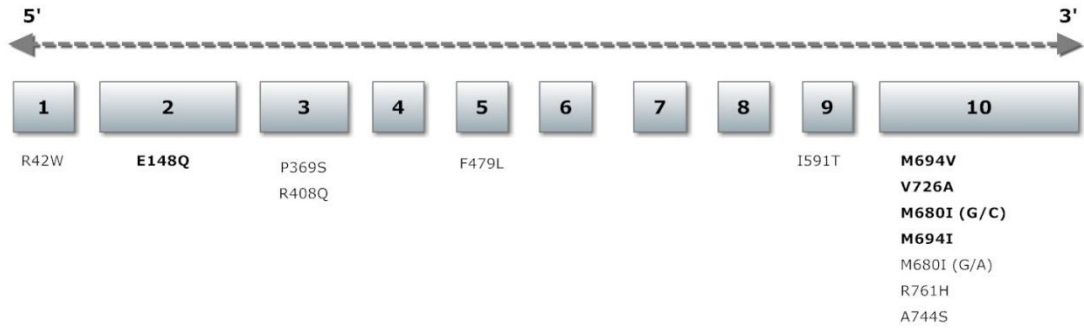
diğer eksonlarda da mutasyonlar tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu missense mutasyonu diye bilinen nokta mutasyonu şeklinde olup tek nükleotid değişimleri ile karakterizedir. Günümüzde otoinflamatuvar hastalıklarda rolü olan mutasyonlar için bir online veritabanı olan Infevers'da (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>) 304 adet mutasyon tanımlanmıştır. MEFV geni pirin veya marenostin olarak adlandırılan protein üretimini kodlamaktadır. Pirinin temel görevi kaspaz adı verilen proteinazların aktivasyonunu düzenlemektir, ancak bu düzenlemenin ne şekilde olduğu tam olarak bilinmemektedir. Kaspazlar ise vücutta sitokinlerin aktivasyonundan, dolayısıyla inflamasyondan ve programlanmış hücre ölümünden sorumlu moleküllerdir. İnflamatuvar kaspazların aktivasyonu intrasellüler bir protein kompleksi aracılığıyla gerçekleşir. Kaspazlar hücre içinde inaktif monomerler şeklinde bulunurlar. Monomerik inaktif prekürsörler dimerizasyon (oligomerizasyon) ile aktif hale geçer. Kaspazları aktive eden bu moleküllere inflamazom adı verilir. İnflamazomlar; kaspaz 1, kaspaz 5, Pycard/ASC ve NALP 1'dir. İnflamazomlar tarafından aktif hale getirilen kaspazlar, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve IL 18'in aktivasyonunu gerçekleştirir. İnflamazom yapısında gerçekleşecek bir mutasyon, inflamazomun inflamatuvar kaspaz aktivasyonu regulasyonundaki önemine göre otoinflamatuvar hastalıklara yol açar.

Özetle, MEFV geni pirini kodlar. Pirin, kaspaz 1 üzerinde düzenleyici etki göstererek, kaspaz 1'in, pro-IL-1 β 'dan inflamasyonun primer medyatörlerinden biri olan aktif IL-1 β 'nın sentezlenmesindeki etkinliğini kontrol eder. MEFV geninde mutasyon olduğunda, pirin fonksiyonundaki aksama sonucu kaspaz 1 aktivasyonu aracılığıyla kontrolsüz olarak IL-1 β sentezi ve sürekli bir inflamasyon durumu olacaktır (54).

FMF en sık Ortadoğu bölgesindeki halkları etkiler. Türkler dışında, Ermeniler, Kuzey Afrika ve Irak Yahudileri (Seferad Yahudileri) ve Araplar hastalığın yaygın görüldüğü topluluklardır. Son dönemlerde İtalya ve Japonya gibi ülkelerde de hastalığın görüldüğünü bildiren raporlar bildirilmiştir. Taşıyıcılık sıklığı Ermenilerde 1:7, Seferad Yahudilerde 1:8-1:16 oranında rapor edilmektedir(55,56). Türkiye'de FMF hastalığının görülme sıklığı % 0,1 ve MEFV gen taşıyıcılık oranı % 20 olarak saptanmıştır(57,58). Türkiye'deki FMF hastalarında yapılan MEFV mutasyonları taramasında en sık M694V mutasyonu (%51,55) görülürken, ikinci

sırada M680I (%9,22), üçüncü sıklıkta E148Q (%3,55), dördüncü sıklıkta V726A (%2,88) ve en seyrek olarak da M694I (%0,44) saptanmıştır(9). E148Q'nun yüksek taşıyıcılık oranına (%12) karşılık, hastalardaki sıklığının az olması (%3,55) düşük penetrans ile ilişkili olabilir ya da E148Q homozigot ya da kompleks alel (aynı haplotipte E148Q ve 2. mutasyonun birlikte bulunması) olarak taşındığında klinik bulgunun ortaya çıkmaması yönünde yorumlanabilir.

Ekson 10'da bulunan mutasyonlar; kodon 680'de (M680I) metionin yerine izolözin, pozisyon 694'de (M694V) metionin yerine valinin, kodon 694'de (M694I) metionin yerine izolözin ve pozisyon 726 yani (V726A)'da valin yerine alaninin yer alması iki geniş aile grubunda hastalıkla mutlak ilişkili bulunmuştur. Üstelik iki değişik ortak atadan gelen iki mutasyonun günümüz taşıyıcılarını gösteren her biri tek haplotip ile ilişkili M694V ve V726A değişik topluluklarda saptanmıştır.



Şekil 2.1. MEFV gen mutasyonlarının gen bölgesindeki dağılımları

MEFV geni 10 ekzondan oluşur. Bu gen üzerindeki mutasyonların çoğu ekzon 10' da yer alır. Buna karşın diğer ekzonlarda da mutasyonlar gözlenebilmektedir. Koyu ile yazılmış olan mutasyonlar şu an için FMF'de en sık tespit edilen; açık yazılanlar ise nispeten daha az rastlanan mutasyonlardır. Öte yandan tanımlanmış olan mutasyonların pek çoğu bu figür üzerinde yer almamaktadır.

2.9.1. Mutasyonların Fenotiple İlişkisi

FMF hastalığında klinik heterojenite sıklıkla gözlenmektedir ve bu olayda kısmen genetik heterojeniteye dayanmaktadır. MEFV mutasyonlarının neden oldukları klinik tablo; semptomların yokluğundan, amiloidozis gibi ciddi bir komplikasyonun gelişimini içeren geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda fenotip genotip ilişkisi ile ilgili veriler en çok M694V ile ilgilidir. M694V homozigot varlığı hastalık ciddiyeti ve amiloidoz gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. M694V homozigot mutasyon varlığının amiloidoz dışında erken hastalık başlangıcı, artrit, ağır hastalık seyri ve daha az sıklıkla da erizipel benzeri döküntü, torasik ağrı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(9,58).

Kodon 694'de yer alan diğer mutasyonlar ve M680I diğer önemli mutasyonlardır. Bu mutasyonların homozigot veya heterozigot birleşik halde taşınmaları yine hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir. Sıklıkla saptanan bir diğer mutasyon olan E148Q tüm yapılan çalışmalarda hastalık ciddiyetinde orta düzeyde etkin olarak değerlendirilmiştir(59). Bu mutasyonu homozigot taşıyan bireylerin %55'inin asemptomatik olduğu ve bu hastaların hiçbirinde amiloidoz gelişimi gösterilememiştir. E148Q bir kompleks alelin bir parçası olduğunda; hastalık seyrini ağırlaştırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. E148Q; M694I ile birlikte bulunduğu otozomal dominant formda geçişe, V726A ile birlikteliği amiloidoz gelişme riskinin artmasına neden olmaktadır. V726A'da genel popülasyonda orta düzeyde hastalık şiddeti ile ilişkili olup; bu mutasyonu içeren genotiplerde amiloidozlu hastalar bulunabilmektedir(60).

2.9.2.MEFV Mutasyonları ve Diğer İnflamatuvar Hastalıklar

MEFV mutasyonlarının diğer birçok inflamatuvar hastalığın etyopatogenezinde de rol oynadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların dayanağı olarak MEFV mutasyonlarının nonspesifik artmış bir inflamatuvar yanıtı yol açtığı ileri sürülmüştür. MEFV mutasyonlarını heterozigot taşıyan asemptomatik kişilerde akut faz reaktanları düzeyleri yüksek bulunmuştur ve hastalarda asemptomatik dönemde bile inflamasyonun devam ettiği düşünülmektedir.

İnflamasyon üzerindeki etkileri daha önce bildirilen MEFV gen mutasyonlarının patogeneizde nötrofillerin rolünün daha sınırlı olduğu bir inflamatuvar hastalık olan RA'da varlığı araştırılmıştır. Rabinovich ve arkadaşları tarafından 98 RA'lı hastada E148Q, M694V, V726A mutasyonlarının sıklığı araştırılmış, mutasyon sıklığı sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (RA lı grup mutasyon + 19/98; Sağlıklı Kontrol mutasyon + 12/100; p=0.13) fakat hastalık şiddeti açısından özellikle E148Q mutasyon taşıyıcılarında hastalığın daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir(12). Benzer şekilde, MEFV geni mutasyonu taşıyan JIA hastalarında da, bu geni taşımayanlara oranla daha ağır bir klinik seyir olduğu bildirilmiştir(13). Atagündüz ve arkadaşlarının 57 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada MEFV mutasyon taşıyıcılığını %26 saptamışlar ve görülen mutasyonlar ise M694V (biri homozigot olmak üzere 12 hastada) ve V726A (3 heterozigot) olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada BH'de MEFV mutasyonu taşıyıcılığının hastalık şiddet skorunu yükselttiği ve kadın Behçet hastalarında vasküler tutulum ile ilişkili olduğu belirlenmiştir(14). Farklı etnik kökenli 38 BH'li hasta üzerinde Touitou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir tanesi birleşik mutasyon olmak üzere 13 hastada 4 farklı mutasyon (5'i M694V, 4'ü E148Q, 3'ü V726A, 1'i L110P, bir tanesi de L110P/P706) ve 4 hastada da P706 polimorfizmi saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada BH'de MEFV geni mutasyonları sıklığının normal popülasyondan yüksek olduğu saptanmıştır(15). İsrail'de 2003 yılında yapılan bir araştırma sonucunda MEFV geni mutasyonu, özellikle M694V taşıyan MS hastalarında daha şiddetli bir hastalık seyri bulunduğu ve morbiditenin daha hızlı geliştiği bildirilmiştir(16). Yine İsrail'de yapılan başka çalışmada, E148Q mutasyonunu taşıyan Crohn hastalarında ekstra-intestinal belirtilerin daha sık bulunduğu ve daha şiddetli bir hastalık kliniği olduğu bildirilmiştir(17). 2013 yılında Balkarlı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Gut hastalarında MEFV mutasyonunun sıklığı ve klinik bulgularla ilişkisi araştırılmış, 71 Gut hastasının %33,8'inde, 50 sağlıklı gönüllünün %26'sında MEFV mutasyon taşıyıcılığı saptanmış, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş. MEFV mutasyon taşıyan hastaların ilk iki atak süresinin daha kısa, tofus sıklığının artmış ve yıllık atak sayılarının artmış olduğu görülmüş ve bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmış. Balkarlı ve arkadaşları çalışmalarında Gut hastalarında MEFV mutasyon sıklığının artmadığını ancak

MEFV mutasyon varlığında Gut hastalarının klinik seyrinin etkilendiğini belirtmişlerdir(61). Yine 2015 yılında tamamlanmış Akut Romatizmal Ateşli (ARA) 60 çocuk ve 4-16 yaş arası 60 sağlıklı çocukta MEFV 2. Ve 10. bölge mutasyonları taranmış. MEFV geni 2. ekson E148Q mutasyonu haricinde, MEFV 2. Ve 10. ekson mutasyonlarının görülme sıklığı açısından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel fark saptanmamış. ARA'lı hastalarda en sık görülen mutasyon 13 hastada ve toplam 21 alelde %17,5 sıklıkla E148Q mutasyonu olarak saptanmış. E148Q mutasyonu kontrol grubunda 6 hastada 8 alelde %6,6 sıklıkta saptanmış. E148Q mutasyonu taşıyıcılığı Tan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada ARA'lı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(62).

2.9.3.MEFV ve AS

Literatürde AS ve MEFV mutasyonu üzerine yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Pek çok çalışma MEFV mutasyon varlığının AS hastalarındaki sıklığı ve mutasyon taşımanın AS hastalığının kliniğine yansımaları araştırılmıştır. Coşan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 193 AS ve 103 sağlıklı gönüllü karşılaştırıldığında M694V mutasyonu anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmalarında amiloidoz olan 11 hasta tespit edilmiş ve bu hastaların 3'ünde M694V mutasyonu tespit edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(63). Akkoç ve arkadaşlarının 62 AS, 46 RA ve 50 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada MEFV gen mutasyonu AS'li hastalarda RA + sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir (%15,3 ve %6) ve M694V mutasyonu, AS grubunda RA ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p = 0.026$)(64). Ancak bu iki çalışmada MEFV mutasyon taşıyan ve taşımayan grupların klinik belirteçlerinin farklı olmadığı saptanmıştır(63,64). Durmuş ve arkadaşları tarafından yapılmış olan başka bir çalışmada 80 AS hastasında MEFV mutasyon sıklığı ve klinik şiddet üzerine olan etkisini değerlendirmiş ve iki grup arasında mutasyon sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir (AS grubu mutasyon pozitif 24/80; SK mutasyon pozitif 17/85, $p=0,13$). Bu çalışmada MEFV mutasyonu taşıyan AS hastalarının BASDAI/BASFI skorlarının daha yüksek olduğu ve kalça replasmanı oranının daha fazla olduğu saptanmıştır(65). Çınar ve arkadaşlarının 95 AS hastası üzerinde yaptığı çalışmada M694V, V726A, E148Q, M680I,

M694I,P369S, F479L ve R761H mutasyon sıklıkları ve bunların hastalık şiddetine etkileri değerlendirilmiştir. AS hastalarının %30,5'inde MEFV mutasyonu tespit edilmiştir. MEFV mutasyonu olan ve olmayan AS'li hastaların NSAİİ yanıtı değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. MEFV mutasyonu olanlar ve olmayanlar arasında klinik özellik ve laboratuvar olarak fark saptanmamıştır(66).

Tufan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 97 AS hastası ile 186 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, AS'de MEFV mutasyonu sıklığı kontrol grubuna yakın sıklıkta bulunmuş (AS %19,51, SK %19,91). MEFV pozitif AS hastalarının BASDAI ile değerlendirilen hastalık aktivitesi daha yüksek olduğu ve bu MEFV pozitifliğinin hastalık patogenezinden çok klinik belirtileri arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada AS hastalarında MEFV varlığının radyolojik hasarla ilişkisi araştırılmış ve mutasyon varlığının radyolojik hasarla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır(67). MEFV geni üzerinde tanımlanan nokta mutasyonları, pirin proteinin normal fonksiyonunu bozarak daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Olasılıkla pirin, direkt veya indirekt olarak inflamasyonun down-regulasyonunda rol oynamaktadır. MEFV mutasyonlarının AS patogenezine doğrudan katılmaması, pirin üzerindeki etkisinin dolaşımdaki nötrofilleri ve ağırlıklı olarak doğal immunité mekanizmalarını etkilemesi olarak açıklanmaktadır(68).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Çalışma için ESOGÜTF Etik Kurulu'ndan alınan izin (03.02.2015/42 sayılı karar) ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı Romatoloji Bilim Dalı'nda Modifiye Newyork Kriterlerine göre AS tanısı almış ve en az 1 yıldır takip edilmekte olan 129 AS hastası alındı. Hastalıklı kontrol grubu olarak ESOGÜTF Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli uygun tanı kriterlerine göre tanı almış 51 RA hastası ve sağlıklı kontrol (SK) grubu olarak ESOGÜTF İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran herhangi bir kronik hastalık ya da inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan 58 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubuna gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Dahil Edilme Kriterleri

AS Grubu; yeniden düzenlenen New York kriterlerine göre AS tanısı almış olmak:

1. En az 3 aydır süren, egzersiz ile azalıp, istirahate yanıt vermeyen bel ağrısı,
2. Lomber vertebraların sagittal ve frontal düzlemde hareketlerinin kısıtlanması,
3. Göğüs duvar ekspansiyonunda azalma,
4. Bilateral sakroiliit-grade 2-4,
5. Unilateral sakroiliit-grade 3-4.

Kesin AS tanısı, 5. kriter veya 4. kriter (+) ilk 3 kriterden birisi ile konulur.

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

1. 18 yaş altı hastalar,
2. Araştırma onayı vermeyenler,
3. Kendisinde ya da 1. derece yakınlarında FMF öyküsü olan ya da FMF açısından şüpheli klinik bulguları olanlar.

Çalışmaya alınan AS tanısı olan hastalar ve kontrol grubundaki kişiler FMF tanısı için yeniden düzenlenen Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre değerlendirildi ve kriterleri dolduran hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma başlangıcında hastalardan gönüllü onam formu alındıktan sonra DNA izolasyonu için AS hastaları, hastalıklı kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların ön kolundan 5 cc kan alındı. Tüm kan örneklerine FMF Pyrosequencing Testi kullanılarak MEFV gen mutasyon analizi yapıldı.

FMF Pyrosequencing Testi ile örnek başına bir 8'li PCR stribi kullanılarak PCR yapılır. PCR reaksiyonundan sonra örnek başına sekiz pyrosequencing reaksiyonu uygulanır. Okunan dizilimler karşılaştırılarak mutasyonlar saptanır.

Kan Örneklerinden DNA Elde Edilmesi

Periferik kan örneklerinden DNA elde edilmesinde robotik DNA ekstraksiyon sistemi MagNA Pure Compact ekstraksiyon robotu ve MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit'leri kullanılarak ilgili firmanın protokolü aynen uygulanır. Periferik kan örneği doğrudan robotik sisteme yüklenir. Sample volume 400 µl, Elution volume 200 µl ve DNA isolatio blood protokolü seçilerek, robotik sisteme kartuş ve pipet uçları yerleştirilip örnek ve elüsyon tüpleri koyulduktan 25 dakika sonrasında elde edilen DNA örnekleri kullanılıncaya kadar -20°C'de saklanır. Daha sonra PCR Miks ve Primer Miks -20°C'de saklandığı dolaptan çıkarılarak oda ısısında erimesi sağlanır. Vortex ve spin atılarak malzemelerin tam olarak karışması sağlanır. PCR Miks, distile su, DMSO, ABL 1 Primer Miks, Taq DNA Polimeraz ve DNA örnekleri PCR tüplerine konularak vorteklenir, spin atılır ve ürünlerin homojenizasyonu sağlanır.

Pyrosequencing İçin Örnek Hazırlama

24 kuyucuklu PCR plate'i veya strip kullanarak her bir kuyucuğa 70 µl mastermix koyulur. Run dosyasında tanımlandığı şekilde her bir kuyucuğa 10 µl ilgili PCR ürünü eklenir. Plate veya stripleri birkaç kere ters yüz ettikten sonra çalkalayıcıya koyup, oda sıcaklığında 1400 rpm'de 5-10 dakika çalkalanır. Q24

Plate'in her bir kuyucuğuna run dosyasında hazırlandığı şekilde 2,5 µl sekans primeri ve 22,5 µl annealing buffer koyulur. PCR örneklerini pirifikasyondan geçirmek için sırasıyla %70'lik etanol, denatürasyon buffer'ı ve baş buffer'dan geçirilir. Daha sonra vakum pompasıyla örnekler çektilir. Sonrasında pompa kapatılarak örneklerle primerlerin karışması sağlanır. Örnekler 80 °C'de hibridizasyona konularak 2 dakikada primerlerle örneklerin hibridize olması sağlanır. 10 dakika oda ısında örnekler bekletilir ve Pyromark Q24 cihazına yüklenir. 45 dakika cihazda okunduktan sonra bilgisayarda Pyromark Q24 Software yazılım programında sonuçların analizi yapılır.

SK grubu ve RA hastalarından ve AS hastalarının tamamından ESOGÜ Tıp Fakültesi Hematoloji BD' da EDTA'lı tam kandan akış hücre metre tetkiki ile hücre yüzeyindeki antijene monoklonal BD antikorları bağlanarak BDFACScalibur cihazı ile HLA-B27 çalışıldı. AS hastalarından vakuette ESR 120 otomatik analizörlerde sitratlı kan kullanılarak tam kandan eritrositlerin 1 saatte çökme hızı hesaplanarak sedimentasyon hızı çalışıldı. Yine AS hastalarından Siemens BN II cihazı ile nefelometrik yöntem ile serum ayrıştırılarak CRP ve IgA düzeyleri çalışıldı.

AS hastalarından ESOGÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalında IDC marka 1590 model çift dedektörlü dijital röntgen cihazı kullanılarak 80 kv 20 mas dozu ile lomber, 78 kv 20 mas dozu ile pelvis ve sakroiliak, 66 kv 16 mas dozu ile servikal grafileri çekilerek, BASRI skorlaması yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler; n, ortalama standart sapma olarak, nitel veriler ise n (%), ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli iki kategorili veriler, t testi ile analiz edilmiş olup, normal dağılım göstermeyen grup sayısı iki kategorili verilere Mann-Whitney U, grup sayısı üç ve üzeri kategorideki verilere Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Kategorik yapıdaki veri setleri ise Chi-square (Pearson, Yates ve Fisher) testleri ile analiz edilmiştir. P<0.05 olasılık değerleri önemlilik düzeyi olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri SPSS 21.0 paket programı ile yapılmıştır.

4.BULGULAR

AS hasta grubuna Modifiye New York Kriterlerine uygun olarak AS tanısı alan ve kendisinde ya da 1. derece yakınlarında FMF kliniği olmayan toplam 129 hasta alındı. Hastaların 85'i (%65,9) erkek, 44'ü (%34,1) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı $40,4 \pm 10,9$ (min:21,max:78) olarak hesaplandı. Hastaların ilk semptom yaşı ortalama $25,30 \pm 7,13$ olup, ilk tanı yaşı 16 ila 63 arasında değişmekteydi. Ortalama tanı yaşı ise $30,93 \pm 9,09$ (min:16, max:63) yıl idi. Tanıda gecikme süresi ise $5,64 \pm 6,42$ (min:0,max:32) yıl olarak hesaplandı. Hastaların ortalama hastalık süreleri ise $15,14 \pm 9,85$ yıl olarak hesaplandı. Tablo 4.1 hastaların demografik ve bazı laboratuvar özelliklerini göstermektedir.

Tablo 4.1. AS Hastalarının Demografik ve Bazı Laboratuvar Bilgileri

Cinsiyet	Kadın (N)	44
	Erkek (N)	85
Yaş (Ortalama \pm SD)		$40,4 \pm 10,9$ (min:21,max:78)
Tanı yaşı (Ortalama \pm SD)		$30,93 \pm 9,09$ (min:16, max:63)
Tanıda gecikme (Ortalama \pm SD)		$5,64 \pm 6,42$ (min:0,max:32)
Hastalık süresi (Ortalama \pm SD)		$15,14 \pm 9,85$
Ailede SpA öyküsü olan (%)		38 (%29,5)
Ailede psöriazis öyküsü (%)		3 (%2,3)
HLA-B27	Pozitif	105 (%81,4)
	Negatif	24 (%18,6)
BASRI total (Ortalama \pm SD)		$6,59 \pm 4,20$ (min:0,max:16)
MEFV	Pozitif (%)	38 (%29,5)
	Negatif (%)	91 (%70,5)
Sedim (Ortalama \pm SD)		$15,98 \pm 12,0$ (min:1, max:68)
CRP (Ortalama \pm SD)		$1,16 \pm 1,9$ (min:0,30, max:18)

38 hastanın(%29,5) ailesinde SpA öyküsü varken, 91 hastanın (% 70,5) aile öyküsü yoktu. 3 hastanın (%2,3) ailesinde psöriazis öyküsü olduğu öğrenildi.

Hastaların ortalama ESH $15,98 \pm 12,0$, CRP değeri $1,16 \pm 1,9$ idi. 75 hastanın IgA düzeyi çalışıldı ve ortalaması 283 ± 117 olarak bulundu. Hastaların 112'sinin BASRI değeri çalışıldı ve BASRI total ortalama $6,59 \pm 4,20$ (min:0, max:16) hesaplandı.

Hastaların % 42,6 'sının ilk klinik bulgusu bel ağrısı, %27,9'nun kalça ağrısı, %4,7'sinin bel ve kalça ağrısı olduğu öğrenildi. En sık 3. ilk klinik bulgu hastaların %9,3'ünde bacak ağrısı şeklinde idi. %5,4 artrit, %3,9 uveit, %2,3 diz ağrısı, %2,3 boyun ağrısı ve en az sıklıkta ise %1,6'sında sırt ağrısı şeklinde olduğu öğrenildi. İlk klinik bulgular açısından kadın ve erkekler ayrı ayrı incelendiğinde erkeklerin en sık ilk klinik bulgusunun %48,2 ile bel ağrısı, 2. sıklıkta %25,9 ile kalça ağrısı olduğu, kadınların ise %31,8 ile bel ağrısı ve yine %31,8 ile kalça ağrısı olduğu görüldü. Cinsiyet ile ilk klinik bulgu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,695$). Tablo 4.2 hastaların ilk klinik bulguları ve sıklığı hakkında bilgi vermektedir.

Tablo 4.2. İlk Klinik Bulgular ve Sıklığı

İlk Klinik Bulgu	Sıklık (N)
Bel Ağrısı	%42,6 (55)
Kalça Ağrısı	%27,9 (36)
Bacak Ağrısı-Tutukluk	%9,3 (12)
Artrit	%5,4 (7)
Bel- Kalça Ağrısı ve Tutukluk	%4,7 (6)
Uveit	%3,9 (5)
Diz Ağrısı	%2,3 (3)
Boyun Ağrısı	%2,3 (3)
Sırt Ağrısı	%1,6 (2)

31 hastanın (%24) entesopati ile uyumlu şikayetleri mevcuttu. 30 hastanın (%23,3) en az 1 kere renal taş öyküsü olduğu, yine 30 hastanın (%23,3) en az 1 kere periferik artrit geçirdiği öğrenildi. 24 hastanın (%18,6) uveit, 8 hastanın (%6,2) eklem replasmanı ve 9 hastanın (%7) kanlı ishal, karın ağrısı gibi inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili yakınmaları olduğu öğrenildi. Amiloidozisi olan ve akciğer fibrozisi olan olgu sayısı 1'er (%0,8) taneydi. Tablo 4.3 hastaların klinik özelliklerini göstermektedir.

Tablo 4.3. Klinik Özelliklerin Sıklığı

Klinik Özellikler	Sıklık (N)
Entesopati	%24 (31)
Periferik Artrit Atağı	%23,3 (30)
Renal Taş	%23,3 (30)
Üveit	%18,6 (24)
Eklem Replasmanı	%6,2 (8)
Inflamatuvar Barsak Hastalığı ile ilişkili yakınmalar	%7 (9)
Amiloidoz	%0,8 (1)
Akciğer Fibrozisi	%0,8 (1)

Renal taşı olanların %26,7'sinde, entesopati olanların %38,7'sinde, uveit geçirenlerin %33,3'ünde, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili yakınması olanların %33,3'ünde MEFV pozitifliği saptandı. Ancak klinik bulguların hiç birinin MEFV pozitifliği ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$). Akciğer fibrozisli ve amiloidozlu olgu sayısı az olması nedeniyle bunlarla MEFV pozitifliğinin anlamlı bir ilişkisi bulunamadı ancak akciğer fibrozisi olan bir olgunun M680I(G>A) + K695M + G678E heterozigot birleşik mutasyonu olduğu görüldü.

MEFV mutasyon taşıyanların klinik bulgularına baktığımızda MEFV pozitiflerde en sık klinik bulgu %31,6 ile entesopati ve 2. sıklıkta %23,7 ile periferik artrit olduğu görüldü. Renal taş ve uveit eşit olarak 3. sıklıkta %21,1 olarak saptandı.

Tablo 4.4’de MEFV mutasyonu ile klinik bulgular arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tablodan da görüleceği üzere MEFV mutasyon varlığının klinik bulgularla olan ilişkisi istatistiksel olarak anlam taşımıyordu. En sık klinik bulgu olarak karşımıza çıkan entesopati, periferik artrit ve renal taşı olanlarda MEFV taşıyıcılığı oranı da aynı sıralamayı takip etmekteydi. Entesopatisi olanların %31,6’sı, periferik artriti olanların %23,7’si ve renal taşı olanların da %21,1’inde MEFV mutasyon taşıyıcılığı söz konusuydu.

Tablo 4.4. MEFV Mutasyonu ve Klinik Bulgularla İlişkisi

		MEFV Mutasyonu Pozitif N (%)	MEFV Mutasyonu Negatif N (%)	P*
Renal taş	Var	8 (%21,1)	22 (%24,2)	P=0,877
	Yok	30 (%78,9)	69 (%75,8)	
Periferik artrit	Var	9 (%23,7)	21 (%23,1)	P=1
	Yok	29 (%76,3)	70 (%76,9)	
Entesopati	Var	12 (%31,6)	19 (%20,9)	P=0,284
	Yok	26 (%68,4)	72 (%79,1)	
Üveit	Var	8 (%21,1)	16 (%17,6)	P=0,831
	Yok	30(%78,9)	75 (%82,4)	
Eklem replasmanı	Var	4(%10,5)	4 (%4,4)	P=0,233
	Yok	34 (%89,5)	87 (%95)	
Amiloidoz	Var	0 (%0)	1 (%1,1)	P=1
	Yok	38 (%100)	90(%98,9)	
İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili yakınmalar	Var	3 (%7,9)	6 (%6,6)	P=0,722
	Yok	35 (%92,1)	85 (%93,4)	

P* chi-square test

Hastaların yaşı, ilk semptom yaşı ve tanı konulan yaş açısından MEFV pozitif olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında hastaların ortalama yaşları birbirine yakın ve bu hastaların da ilk semptom başlama yaşı ile tanı alma yaşlarının da benzer olduğu görüldü. Bu iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Tablo 4.5 MEFV mutasyonu taşıyan ve taşımayanların yaş, semptom yaşı ve tanı yaşı açısından karşılaştırılmasını içermektedir.

Tablo 4.5. MEFV Mutasyonu Pozitif ve Negatiflerin Yaş, Semptom Yaşı ve Tanı Yaşı Açısından Karşılaştırılması

	MEFV Pozitif (N=38)	MEFV Negatif (N=91)	P*
Yaş Ortalama ±SD median (%25-%75)	40,2 ±11,0 39 (32-48,25)	40,5 ±11,0 42 (37-47)	P=0,909
Semptom yaşı Ortalama ±SD median (%25-%75)	24,5±5,8 24(20-30)	25,6±7,6 24(20-28)	P=0,826
Tanı yaşı Ortalama ±SD median (%25-%75)	31,±9,8 31(25-36)	30,5±8,7 30(25-36)	P=0,623

P* Man Whitney U

Hastaların %81,4'ünde HLA-B27 pozitif saptanırken, %18,6'sının HLA-B27'si negatif idi. HLA-B27 negatiflerin %21,1'inin MEFV taşıyıcısı olduğu saptandı. AS hastalarında HLA-B27 ile MEFV mutasyonu arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Sağlıklı kontrol grubunun %86,2'sinin HLA-B27'si negatifti ve HLA-B27 negatiflerin MEFV mutasyonu taşıyıp taşımadığına bakıldığında HLA-B27 negatif olanların %84'ünün MEFV mutasyonu taşımadığı görüldü. Sağlıklı kontrol grubunda HLA-B27 negatif gelenlerin MEFV mutasyonu yönünden negatif olması istatistiksel açıdan anlam taşıyordu(p=0,010).

Aile öyküsü olanların %92,1'nin HLA-B27 değeri pozitif saptandı. Ayrıca HLA-B27 pozitif olanların %33,3'ünün ailesinde SpA öyküsü varken, %66,7'sinin aile öyküsünün olmadığı görüldü. Ailede psöriazisi olan olgu sayısı 3 olup bunların 1'inde HLA-B27 pozitif bulunurken, 2'sinin HLA-B27'si negatif geldi. Ancak pozitif olgu sayısı az olduğu için de bunun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Aile öyküsü pozitif olanların %23,7'sinde MEFV pozitifliği saptandı(p=0,473). Her iki bulgu da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tablo 4.6 HLA-B27 pozitif ve negatif grubun, tablo 4.7 ise MEFV mutasyon taşıyan ve taşımayanların SpA ve psöriazis yönünden aile öyküsünü içermektedir.

Tablo 4.6. HLA-B27 Pozitif ve Negatif Grupta SpA ve Psöriazis Yönünden Aile Öyküsü

		HLA-B27 Pozitif N (%)	HLA-B27 Negatif N (%)	P*
Ailede Spa Öyküsü	Var	35 (%33,3)	3 (%12,5)	P=0,076
	Yok	70 (%66,7)	21 (%87,5)	
Ailede Psöriazis Öyküsü	Var	1 (%1)	2 (%8,3)	P=0,89
	Yok	104 (%99)	22 (%91,7)	

P* chi-square

Tablo 4.7. MEFV Mutasyon Taşıyan ve Taşımayanların SSA ve Psöriazis Yönünden Aile Öyküsü

		MEFV Pozitif N (%)	MEFV Negatif N (%)	P*
Ailede SpA öyküsü	Var	9 (%23,7)	29 (%31,9)	P=0,473
	Yok	29 (%76,3)	62 (%68,1)	
Ailede psöriazis öyküsü	Var	1 (%2,6)	2 (%2,2)	P=1,0
	Yok	37 (%97,4)	89 (%97,8)	

P* chi-square

38 hastada (%29,5) MEFV mutasyonu pozitif saptanırken, 91 hastanın (%70,5) MEFV mutasyonu taşımadığı görüldü. Homozigot mutasyona sahip olan hasta yoktu. En sık mutasyon M694V idi. 13 hastanın (%10,1) M694V +/- , 5 hastanın (%3,9) E148Q +/- , 4 hastanın (%3,1) M680I(G>C) +/- , 4 hastanın (%3,1) A744S +/- ve 3 hastanın (%2,3) R761H +/- taşıdığı görüldü. P369S +/- , K695R +/- , V726A +/- 1'er hastada saptanırken, 3 kişinin birleşik heterozigot mutasyona (E148Q + A744S, E148Q + P369S, P369S + V726A) sahip olduğu görüldü. 15 kişi (%11,6) tek alelde M694V +/- mutasyona sahipken, 9 kişi (%7) tek alelde E148Q +/- ve 3 kişi (%1,3) tek alelde P369S +/- mutasyonunu taşımaktaydı. E148Q + M694V birleşik heterozigot mutasyona sahip olan hasta sayısı 2 idi. AS hastalarının %18,6'sı en az bir alelde M694V ya da E148Q mutasyonunu taşımaktaydı. Ayrıca bir hasta K695M+ G678E+ M680I(G>A) şeklinde 3 mutasyonu da heterozigot olarak taşımaktaydı. Tablo 4.8 AS hastalarının MEFV mutasyon dağılımını içermektedir.

Tablo 4.8. AS Hastalarında MEFV Mutasyon Dağılımı

Heterozigot MEFV Mutasyonu Olan Hastalar	N	Birden Fazla Alelde MEFV Mutasyonu Olan Hastalar	N
M694V +/-	13	E148Q+/- + M694V +/-	2
E148Q +/-	5	E148Q+/- + P369S +/-	1
M680I(G>C) +/-	4	E148Q+/- + A744S +/-	1
A744S +/-	4	P369S+/- + V726A +/-	1
R761H +/-	3	K695M+/- + G678E+/- + M680I(G>A) +/-	1
P369S +/-	1		
K695R +/-	1		
V726A +/-	1		

Kontrol grubuna toplam 58 sağlıklı gönüllü alındı. %63,8'i (37 kişi) kadın, %36,2'si (21 kişi) erkek cinsiyetteydi. Yaş ortalaması 32,8±13,0 (min:21, max:69) olarak hesaplandı. 8 kişi (%13,8) HLA-B27 pozitifken, 50 kişinin (%86,2) HLA-

B27'si negatif saptandı. 13 kişinin (%22,4) MEFV mutasyon taşıyıcısı olduğu görüldü. 2 kişi (%3,4) E148Q ++ homozigot pozitif idi. En sık mutasyon olan E148Q'yu en az bir alelde taşıyan kişi sayısı 6 (%10,3) idi. İkinci en sık mutasyon olan P369S'i 3 kişi (%5,2) en az bir alelde taşıırken ve 2 kişi de (%3,4) M694V taşıyıcısıydı. Bir kişi E148Q+P369S birleşik heterozigot mutasyona sahipti. Bir kişi 3 alelde (M680I(G>C)+R761H+V722M) heterozigot mutasyona sahipti. Sağlıklı gönüllülerde MEFV mutasyon dağılımı Tablo 4.9'da gösterilmektedir

Tablo 4.9. Sağlıklı Gönüllülerde MEFV Mutasyon Dağılımı (Tek veya Çift Alel)

Heterozigot MEFV Mutasyonu Olan Hastalar	N	Birden Fazla Alelde MEFV Mutasyonu Olan Hastalar	N
E148Q +/-	3	E148Q ++	2
M694V +/-	2	E148Q +/- + P369S +/-	1
P369S +/-	2		
M680I(G>C) +/-	1		
R761H +/-	1		
V722M +/-	1		

Hastalıklı kontrol grubuna toplam 51 RA hastası alındı. %58,8 'i (30 kişi) kadın, %41,2'si (21 kişi) erkek idi. Ortalama yaş 55,08±11,3 (min: 25, max:82) olarak hesaplandı. 44 hastanın (%86,3) HLA-B27'si negatif, 7 hastanın (%13,7) HLA-B27'si pozitif idi. RA'lı hastaların %70,6'sında (36 kişi) MEFV mutasyonu negatif, %29,4'ünde (15 kişi) MEFV mutasyonu pozitif olarak saptandı. 2 hastada P369S ++ homozigot ve bu hastaların birinde bu mutasyon yanında M680I(G>C) +/- pozitifliği mevcuttu. En sık mutasyon olan M694V ve P369S'i 4'er kişi %7,8 oranıyla en az bir alelde taşımaktaydı. P369S bir kişide homozigot pozitif iken, 2 kişide birleşik mutasyon şeklindeydi. 3 hastada E148Q +/- , 2 hastada G678E +/- mutasyonu saptanırken, bir kişi K695R +/- , A744S +/- , V726A +/- mutasyonu taşımaktaydı. Bir kişi ise G678E+ P369S birleşik heterozigot mutasyon birlikteliğine sahipti. Tablo 5.10'da RA hastalarında MEFV mutasyon dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.10. RA Hastalarında MEFV Mutasyon Dağılımı (Tek veya Çift Alel)

Heterozigot MEFV Mutasyonu Olan Hastalar	N	Birden Fazla Alelde MEFV Mutasyonu Olan Hastalar	N
M694V +/-	4	P369S +/+	1
E148Q +/-	3	P369S +/+ + M680I(G>C) +/-	1
P369S +/-	1	P369S +/- + G678E +/-	1
A744S +/-	1		
V726A +/-	1		
K695R +/-	1		
G678E +/-	1		

AS hastalarının %29,5'inin, hastalıklı kontrol grubunda yer alan RA hastalarının %29,4'ünün ve diğer bir kontrol grubu olan sağlıklı grupta yer alanların %22,4'ünün en az bir alelde MEFV mutasyonu taşıyıcısı olduğu görüldü. AS ve RA hasta gruplarında MEFV mutasyon sıklığı SK grubuna göre sayısal olarak yüksek olsa da gruplar arasında MEFV mutasyon sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,582$). Yine gruplar arasında mutasyonlar tek tek incelendiğinde anlamlı farklılığın olmadığı görüldü ($p=0,511$). AS, RA ve Sağlıklı gruptaki en sık görülen MEFV mutasyonları tablo 4.11'de gösterilmektedir.

Tablo 4.11. AS, RA ve Sağlıklı Gruptaki En Sık Görülen MEFV Mutasyonları

	Ankilozan Spondilit N (%)	Romatoid Artrit N (%)	Sağlıklı Kontrol N (%)
Negatif	91 (%70,5)	36 (%70,6)	45(%77,6)
Pozitif	38 (%29,5)	15 (%29,4)	13(%22,4)
Homozigot	0	2 (P369S)	2 (E148Q)
M694V	15 (%11,6)	4 (%7,8)	2(%3,4)
E148Q	9 (%7)	3 (%5,9)	6(%10,3)
P369S	3(%2,3)	4 (%7,8)	3(%5,2)
A744S	5(%3,9)	1(%2)	0

Tablo 4.11'den de anlaşılacağı üzere AS grubunda en sık mutasyon olarak bildirilen M694V'nin RA hasta grubunda P369S ile benzer sıklıkta (%7,8) en sık mutasyon olduğu, ancak SK grubunda 3. sıklıktaki mutasyon olarak yer aldığı görülmektedir. Ancak her 3 grupta da E148Q en fazla görülen mutasyonlardan biridir. E148Q bazı otörlerce MEFV mutasyonu olarak görülmemekte, ılımlı bir seyirle ilişkilendirilmektedir. E148Q pozitif hastaları göz önüne almadan analiz yaptığımızda AS grubunda MEFV taşıyıcılık oranının %25,6 olduğu görüldü ve en sık mutasyonun %11,6 ile M694V, 2. sıklıkta %3,9 ile A744S ve 3. Sıklıkta ise %3,1 ile M680I(G>C) olacağı bulundu. Hastalıklı kontrol grubu olan RA hastalarında ise E148Q'yu göz önüne almadığımızda taşıyıcılık oranı %23,5 olarak hesaplandı. RA hastalarının en sık taşıyıcılığı %7,8 oranıyla M694V ve 2. Sıklıkta da %7,8 oranıyla P369S olduğu ve sıklıklarının değişmediği görüldü. SK grubundan en sık pozitiflik %10,3 oranıyla E148Q idi ve 2 kişi bu mutasyonun homozigot taşıyıcısıydı. SK grubunda da E148Q'yu göz önüne almadığımızda MEFV taşıyıcılığının %13,8'e düştüğü görüldü. %5,2 oranıyla en sık mutasyonun P369S, 2. Sıklıkta da %3,4 oranıyla M694V olduğunu bulduk. Ancak bu açıdan da bakıldığında MEFV taşıyıcılık oranları değişmiş olsa da bu farklılığın anlamlı olmadığı, mutasyonlar tek tek incelendiğinde de bunun değişmediği görüldü (p=0,289).

AS hastaları radyolojik tutulumun şiddet açısından değerlendirildiğinde BASRI total skoru ile MEFV pozitif ve negatif olanlar karşılaştırıldığında BASRI

total skoru hesaplanan 112 hastanın 29'u MEFV mutasyonu taşıyıcısıyken, 83'ünün MEFV mutasyonu negatif idi. MEFV pozitiflerin ortalama BASRI total skoru $7,55 \pm 3,99$, MEFV negatiflerin ise $6,25 \pm 4,25$ olarak hesaplandı. MEFV pozitiflerde BASRI total değeri sayısal olarak yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,078$). Sadece M694V'yi heterozigot taşıyan 10 hastanın ortalama BASRI total değeri $9,8 \pm 3,76$ hesaplandı ve bu, mutasyon negatif ve diğer mutasyon taşıyıcılarına göre sayısal olarak yüksek bir değerd, ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,84$).

Hastaların ortalama ESH $15,98 \pm 12,0$ (min:1, max:68), CRP değeri $1,16 \pm 1,9$ (min:0,30, max:18) idi. Hastaların akut faz yanıt oranları ile MEFV pozitifliği açısından anlamlı ilişki saptanmadı (sedim için $p=0,11$, CRP için $p=0,93$). Yine mutasyonlar tek tek incelendiğinde M694V +/- heterozigot taşıyıcılarında ESH ortalamasının $17 \pm 16,7$, CRP ortalamasının $1,54 \pm 2,70$ ve BASRI total ortalamasının $9,8 \pm 3,76$ olduğu görüldü. Yine benzer şekilde E148Q + M694V birleşik mutasyona sahip 2 hastanın da ESH ortalaması $21 \pm 16,97$, CRP ortalaması $1,05 \pm 0,82$ olarak hesaplandı. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı değilse de bu 2 hastanın ESH değeri diğer mutasyon taşıyıcılarına ya da mutasyon taşımayanlara göre yüksekti. Tablo 4.12 bize MEFV mutasyonları ile akut faz yanıtı ve BASRI total ilişkisini göstermektedir.

AS hastalarında E148Q'yu değerlendirme dışı bıraktığımızda BASRI totali hesaplanan 112 kişinin 87'sinin MEFV negatif olduğu ve MEFV negatiflerin ortalama BASRI total değerinin $6,14 \pm 4,19$ olduğu görüldü. BASRI totali hesaplananların 11'inin M694V +/- olduğu ve ortalama BASRI total değerinin $9,72 \pm 3,58$, 2'sinin P369S +/- olduğu ve ortalama BASRI total değerinin $11 \pm 7,07$, yine 2'sinin R761H olduğu ve ortalama BASRI total değerinin $8,50 \pm 2,12$ olduğu görüldü. Diğer gruplara göre bu 3 grubun ortalama BASRI total değeri yüksekti ve istatistiksel açıdan anlam taşımaktaydı ($p=0,030$).

Yine AS hasta grubunda E148Q'yu değerlendirme dışı bıraktığımızda ESH ve CRP açısından mutasyonlar tek tek incelendiğinde en yüksek CRP değeri ve ESH P369S taşıyıcılarındaydı ve ortalama ESH'nin $21,50 \pm 0,70$ ve CRP değerinin de $2,14 \pm 1,73$ olduğu görüldü. En sık mutasyon olarak bulunan M694V'nin ortalama ESH hızı $17,53 \pm 16,23$ ve CRP değerinin de $1,47 \pm 2,52$ olduğu görüldü. ESH ve

CRP değeri açısından bulunan bu değerler istatistiksel açıdan anlam taşımamaktaydı ancak sayısal olarak bakıldığında en yüksek BASRI total değeri, en yüksek ESH ve CRP değerini taşıyan mutasyonun P369S olduğu görüldü.

Bulgularımız bize hastalık süresi ve yaş arttıķa BASRI totalin de arttığını göstermiştir ($p < 0,001$). Bu açıdan baktığımızda yine E148Q'yu göz önüne almadığımızda hastalık süresi açısından gruplar arasında herhangi istatistiksel fark görülmemiştir. Ancak P369S +/- olanların ortalama tanı da gecikme süresi $20 \pm 15,55$ yıl olarak bulundu ve diğer mutasyon taşıyıcıları ve mutasyon taşımayanlara göre sayısal olarak oldukça yüksek bir değerdi ve istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p=0,035$).

Tablo 4.12. AS Hastalarında ESH, CRP, BASRI Total İle MEFV Mutasyonları Arasındaki İlişki

	MEFV Mutasyon Grupları	N	Ortalama ± SD	P
ESH mm/saat	Negatif	91	16,97±12,23	P*=0,33
	M694V	13	17±16,76	
	E148Q	5	10,20±5,26	
	M680I(G>C)	4	7,75±3,59	
	A744S	4	15,25±6,84	
	E148Q+ M694V	2	21±16,97	
CRP mg/dl	Negatif	91	1,17±2,01	P*=0,24
	M694V	13	1,54±2,70	
	E148Q	5	0,64±0,30	
	M680I(G>C)	4	0,38±0,13	
	A744S	4	0,75±0,35	
	E148Q+ M694V	2	1,05±0,82	
BASRI Total	Negatif	83	6,25±4,25	P*=0,84
	M694V	10	9,8±3,76	
	E148Q	4	3,75±0,95	
	M680I(G>C)	4	3,75±1,70	
	A744S	3	8±4,35	
ESH mm/saat	MEFV negatif	91	17,12±12,41	P**=0,11
	MEFV pozitif	38	12,03±6,72	
CRP mg/dl	MEFV negatif	91	1,20±2,08	P**=0,93
	MEFV pozitif	38	0,85±0,58	
BASRI Total	MEFV negatif	83	6,25±4,25	P**=0,78
	MEFV pozitif	29	7,55±3,99	

P** Mann Witney u, P* krus kalvalıs

HLA-B27 ile BASRI total arasında anlamlı ilişki saptandı. HLA-B27 pozitif olanların BASRI total değeri $6,92 \pm 4,10$, HLA-B27 negatiflerin ise $5,10 \pm 4,44$ olarak hesaplandı ($p=0,023$). Erkeklerin ortalama BASRI total değeri $7,32 \pm 4,42$, kadınların $5,18 \pm 3,38$ olarak hesaplandı. Erkeklerin BASRI total değerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,009$). BASRI totalin cinsiyet ve HLA-B27 ile olan ilişkisi tablo 4.13'da görülmektedir.

Tablo 4.13. BASRI Total, HLA-B27, Cinsiyet ile İlişkisi

		N	Ortalama \pm SD Median (%25-%75)	P*
BASRI Total	Erkek	74	7,32 \pm 4,42 6 (3,75-11,25)	p=0,009
	Kadın	38	5,18 \pm 3,38 4(3-6,25)	
BASRI Total	HLA-B27 pozitif	92	6,92 \pm 4,10 5(4-10)	p=0,023
	HLA-B27 negatif	20	5,10 \pm 4,44 3(2-8,25)	

P* Mann Whitney U

Erkek ve kadınların ESH ve CRP değerlerine bakıldığında kadınların ESH erkeklere göre daha yüksek olduğu ancak CRP değerleri arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Kadınların ortalama ESH $20,22 \pm 11,88$, erkeklerin ise $13,77 \pm 11,64$ olarak hesaplandı. Tablo 4.14'de cinsiyet ile akut faz yanıtı arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.14. ESH, CRP ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

		N	Ortalama ± SD Median (%25-%75)	P*
ESH	Erkek	85	13,77±11,64 10 (6-17)	p<0,001
	Kadın	44	20,22±11,88 18(11,25-26,5)	
CRP	Erkek	85	1,17±1,43 0,696(0,319-1,370)	p=0,349
	Kadın	44	1,13±2,65 0,506(0,319-1,215)	

P* Mann Whitney U

Cinsiyet ile klinik bulgular ilişkisi araştırıldığında tek anlamlı ilişki renal taş ile bulundu. Renal taşı olanların %83,3'ü erkek, %16,7'si kadındı (p=0,037). BASRI total hesaplanan 112 kişinin 28'inde renal taş öyküsü varken, 84'ünde renal taş öyküsü yoktu. Renal taşı olanların ortalama BASRI total değeri $7,42 \pm 4,60$ iken, renal taş öyküsü olmayanların $6,32 \pm 4,06$ idi. Renal taş ile BASRI total arasında anlamlı fark yoktu (p=0,298). Renal taşı olmayanların ortalama hastalık süresi $14,76 \pm 10,51$, renal taşı olanların ise $16,96 \pm 8,6$ idi. Renal taş ile ortalama hastalık süresi, ortalama tanı yaşı ve tanıda gecikme açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Renal taş ile BASRI total, ortalama tanı yaşı, hastalık süresi, tanıda gecikme süresi arasındaki bulgular tablo 4.15'de görülmektedir.

Tablo 4.15. Renal Taş İle BASRI Total, Ortalama Hastalık Süresi, Tanı yaşı, Tanıda Gecikme Süresi Arasındaki İlişki

	Renal Taş + Ortalama ± SD	Renal Taş - Ortalama ± SD	P*
Ort. Tanı Yaşı	30,10 ±8,38	31,21±9,19	p=0,569
Ort. Tanıda Gecikme	5±6,89	5,57±6,24	p=0,483
Ort. Hastalık Süresi	16,96±8,6	14,76±10,51	p=0,249
BASRI Total	7,42±4,60	6,32 ±4,06	p=0,298

P* Mann Whitney U

Erkek ve kadınların ortalama tanı yaşı açısından bakıldığında erkeklerin 30,09 ± 8,89, kadınların 32,54 ± 9,36 yıl olarak hesaplanırken ortalama tanıda gecikme süresi erkeklerde 5,50 ± 6,76, kadınlarda 5,59 ± 5,79 yıl idi. Ortalama hastalık süresi açısından da erkeklerin 15,16 ± 10,30 iken, kadınların 15,11 ± 9,03 yıl olduğu görüldü. Bu bulguların hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Cinsiyet ile tanı yaşı, tanıda gecikme ve hastalık süreleri arasındaki ilişki tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Cinsiyet ile Ortalama Hastalık Süresi, Tanı Yaşı, Tanıda Gecikme Süresi Arasındaki İlişki

	Erkek Ortalama ±SD median (%25-%75)	Kadın Ortalama ±SD median (%25-%75)	P*
Ortalama Tanı Yaşı	30,09±8,89 29(24,5-34,5)	32,54±9,36 33(25-38)	p=0,105
Ortalama Tanıda Gecikme	5,50±6,76 3(1-8,5)	5,59±5,79 3,5(1-10,75)	p=0,456
Ortalama Hastalık Süresi	15,16±10,30 13(7-20)	15,11±9,03 14(10-17)	p=0,798

P* Mann Whitney U

Erkek ve kadınların BASRI total değerleri arasında anlamlı bir farklılık söz konusuydu. BASRI skorlaması sakroiliak, kalça, lomber ve servikal olarak tek tek incelenip, burada bulunan skorların toplamı BASRI total olarak bildirilir. Bu açıdan skorlamalar tek tek incelendiğinde erkeklerin BASRI sakroiliak ve BASRI lomber değerlerinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu ve aradaki farkın da istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptadık. Tablo 4.17’te cinsiyet ile BASRI ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.17. Cinsiyet ve BASRI İlişkisi

	Erkek Ortalama ±SD median (%25-%75)	Kadın Ortalama ±SD median (%25-%75)	P*
BASRI servikal	1,59±1,60 1(0-3,25)	1,05±1,20 1 (0-1,25)	p=0,158
BASRI lomber	2,17 ±1,47 2 (1-4)	1,52 ± 1,20 1 (1-2)	p=0,029
BASRI sakroiliak	2,70± 1,15 3 (2-4)	1,81± 1,18 2 (1-3)	p<0,001
BASRI kalça	0,85± 1,18 0 (0-2)	0,71± 1,16 0 (0-1)	p=0,526
BASRI total	7,32± 4,42 6 (3,75-11,25)	5,18± 3,38 4 (3-6,25)	p=0,009

P* Mann Whitney U

IgA düzeyi çalışılan 75 hastanın 17’sinde renal taş varken, 58’inde renal taş saptanmadı. Renal taşı olan hastaların ortalama IgA düzeyinin 309 ± 140 , renal taşı olmayanların ise 275 ± 110 olduğu görüldü. Bu da istatistiki açıdan anlamlı değildi.

5.TARTIŞMA

AS, spondilartropati grubu hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. HLA-B27 ve AS arasındaki kuvvetli genetik ilişki iyi bilinmektedir. Çalışmamıza Modifiye Newyork Kriterlerine göre AS tanısı alan, kendisinde ya da 1. derece yakınlarında FMF aile öyküsü ile şüpheli semptomu olmayan 129 AS hastasının %81,4'ünde HLA-B27 pozitifliği saptadık ve bu, literatürde Türkiye'de AS'li hastalarda %70 olarak bildirilen sıklığın biraz üzerinde idi. Çalışmamızda kontrol grubu olan RA ve SK grubunun ikisinde de benzer sıklıkta HLA-B27 pozitifliği söz konusu idi (RA için %13,7, SK için %13,8). Coşan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özellikle HLA-B27 negatif hastalarda MEFV mutasyon varlığının arttığı saptanmış ve M694V gen mutasyonunun öne çıktığı belirtilmiştir (OR=4,73,%95 GA 1,39-16,12). Bu durumu FMF görülme sıklığı yüksek olan toplumlardaki AS hastalarında mutasyon sıklığının da artması beklenmektedir diyerek yorumlamışlar ve daha geniş sayı içeren hasta gruplarında çalışılması gerektiği bildirilmiştir(63). Yine benzer şekilde Maraş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MEFV mutasyon sıklığı HLA-B27 negatif olan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür(69). HLA-B27'nin spondilit ve FMF birlikteliği olan hastalarda genellikle negatif bulunması da dikkat çeken bir bulgudur(10). Bu veriler AS ve FMF patogenezinde ortak noktaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir(11). Bu bilgilerden yola çıkarak yapmış olduğumuz çalışmamızda AS hastalarında HLA-B27 ile MEFV taşıyıcılığı ilişkisini araştırdık. AS hastalarının %18,6'sının HLA-B27 negatif olduğu, HLA-B27'si negatif olanların %21,1'inin MEFV taşıyıcısı olduğunu saptadık ve bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ancak sağlıklı kontrol grubunun %86,2'sinin HLA-B27'si negatifti ve HLA-B27 negatiflerin MEFV mutasyonu taşıyıp taşımadığına bakıldığında HLA-B27 negatif olanların %84'ünün MEFV mutasyonu taşımadığı görüldü. Sağlıklı kontrol grubunda HLA-B27 negatif gelenlerin MEFV mutasyonu yönünden negatif olması istatistiksel açıdan anlam taşıyordu(p=0,010) Belki de bu grupta hastalığın oluşmamış olması hem HLA-B27 hem de MEFV mutasyon taşıyıcılığının olmamasından kaynaklanmaktadır.

AS'nin birden fazla aile bireyinde görülme sıklığı artmıştır. Bu ailesel birikim SpA şeklinde de olabilir. Ailede SpA görülme oranı HLA-B27 pozitif olan kişilerde

daha fazladır. Bireyin birinci derece yakınında AS varsa, AS görülme riski %15-21'e çıkmaktadır(1). Çalışmamızda hastaların %29,5'inin ailesinde SpA öyküsü olduğunu ve ailesinde SpA öyküsü olanların %92,1'nin HLA-B27 değerinin pozitif olduğunu saptadık. Bu veri de literatürle uyumlu olarak aile öyküsü olanlarda HLA-B27 pozitifliğinin yüksek olduğu bilgisini doğruladı. Aile öyküsü pozitif olanların %23,7'sinin MEFV pozitifliği mevcuttu. Bu ise bize MEFV mutasyonun aile öyküsü olan AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği kadar hastalığa katkısının olmadığını düşündürdü.

FMF otozomal resesif geçiş gösteren, entezit ve periferik artrit gibi klinik özellikleri ile AS'yi klinik olarak taklit edebilen, AS ile de birlikteliği olabilen ve ülkemizde sık görülen bir oto-inflamatuar hastalıktır. Türkiye'de FMF hastalığının görülme sıklığı % 0,1 ve MEFV gen taşıyıcılık oranı % 20 olarak saptanmıştır(57,58). Çeşitli çalışmalarda AS hastalarında MEFV mutasyon sıklığı %22 ila %30 arasında bildirilmiştir ve çalışmamızda %29,5 olarak bulduğumuz AS hastalarında MEFV mutasyon sıklığı literatürle uyumludur(63-67,69). Yine çalışmamızda MEFV gen mutasyonu ile ilişkilendirilen diğer bir hastalık olan hastalıklı kontrol grubunda yer alan RA'lı 51 hastanın %29,4'ünde MEFV mutasyonunu pozitif saptadık. RA hastalarında AS grubuna yakın oranda MEFV taşıyıcılığının saptanması, bu iki inflamatuvar yönü olduğu bilinen hastalığın etyopatogenezine ve hastalık üzerine olan etkilerine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. SK grubunda yer alan 58 kişinin %22,4'ünde MEFV mutasyon pozitifliği saptanmasıyla birlikte sonuçlarımızın literatürde yer alan toplumda %20 oranında bildirilen MEFV gen mutasyon pozitifliğinin çalışmamızla uyumlu olduğunu göstermektedir. Akkoç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MEFV gen mutasyonu AS'li hastalarda RA + SK grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir (%15,3 ve %6)(64). Çalışmamızda AS ve RA hasta gruplarında taşıyıcılık oranı sayısal olarak SK grubundan yüksek görünse de, MEFV mutasyon taşıyıcılığı sıklığı açısından AS, RA ve SK grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildi. MEFV geni üzerinde tanımlanan nokta mutasyonları, pirin proteinin normal fonksiyonunu bozarak daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Olasılıkla pirin, direkt veya indirekt olarak inflamasyonun down-regulasyonunda rol oynamaktadır. AS hastalarındaki MEFV pozitiflik oranı ile SK grubunun benzer olmasının nedeni,

MEFV mutasyonlarının pirin üzerindeki etkisinin dolaşımdaki nötrofilleri ve ağırlıklı olarak doğal immunité mekanizmalarını etkilemesi ve doğrudan AS patogeneziné katılmaması olarak açıklanabilir(68). Biz bu veriler ışığında hasta sayısı arttırılarak yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

AS karakteristik olarak sakroiliak eklemlerde inflamasyona neden olan ve periferik eklemleri etkileyen kronik, sistemik romatizmal bir hastalıktır. İnflamatuar bel ağrısı ile beraber akut anterior üveit, aort kapak yetersizliği, kardiyak ileti bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, nörolojik tutulum veya renal taş gibi iskelet dışı bulgular da eşlik edebilir(2). Çalışmamızda hastaların % 42,6 'sında ilk klinik bulgu bel ağrısı, %27,9'nda kalça ağrısı, %9,3'ünde ise bacak ağrısı ve tutukluğu şeklinde hastalığın başladığı öğrenildi. Çalışmamızda hastaların %24'ünde entesopati şikayeti ve %23,3'ünün en az bir kere renal taş, yine %23,3'ünün en az bir kere periferik artrit geçirme öyküsüne sahip olduğu görüldü. Hastaların ilk klinik bulguları ve klinik öyküleri açısından bakıldığında MEFV mutasyon taşıyan ve taşımayan grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Renal taş olanların %26,7'sinin, entesopati tarifleyenlerin %38,7'sinin, üveit öyküsü olanların %33,3'ünün, eklem replasmanı geçirenlerin %50'sinin ve inflamatuvar barsak hastalık düşündüren yakınmaları olanların %33,3'ü MEFV mutasyon taşıyıcısıydı. Akciğer fibrozisi ve amiloidozlu olgu sayısı az olması nedeniyle bunlarla MEFV pozitifliğinin anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Ancak akciğer fibrozisi olan olgunun M680I(G>A), K695M, G678E heterozigot birleşik mutasyonu olduğu görüldü. MEFV mutasyon taşıyanların klinik bulgularına baktığımızda MEFV pozitiflerde en sık klinik bulgu %31,6 ile entesopati ve 2. sıklıkta %23,7 ile periferik artrit olduğu görüldü. Renal taş ve uveit eşit olarak 3. sıklıkta %21,1 olarak saptandı. Ancak tüm hastaların en sık klinik bulguları da bu sıraya benzer olduğu için bu da bize MEFV taşıyıcılarında en sık klinik bulgu entesopati ve periferik artrit dedirtmemektedir. Ayrıca MEFV pozitif ve negatif olanlar ayrı ayrı incelendiğinde de klinik açısından da anlamlı farklılığın olmadığı görüldü. 2010 yılında yayınlanan 2 çalışmada Coşan ve arkadaşları ile Akkoç ve arkadaşları AS hastalarında MEFV mutasyonlarının klinik bulgular üzerine etkisini araştırmış, ancak MEFV mutasyonu taşıyan ve taşımayanlar arasında klinik bulgular açısından herhangi bir fark saptamamıştır(63,64). Yine benzer şekilde Maraş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MEFV mutasyonu taşıyan ve taşımayanlar

arasında klinik ve laboratuvar farklılık saptanmamıştır(69). Çınar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 95 AS hastasının %30,5'inde MEFV mutasyonu tespit edilmiştir. MEFV mutasyonu olan ve olmayan AS'li hastaların NSAİİ yanıtı ile klinik ve laboratuvar farklılığı araştırılmış ve benzer şekilde bu çalışmada da istatistiksel farklılık bulunmamıştır(66). Durmuş ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise MEFV pozitif olan grupta BASDAI/BASFI skoru ve kalça replasmanının daha fazla olduğu bildirilmiştir (65). Tufan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MEFV pozitif AS hastalarının BASDAI ile değerlendirilen hastalık aktivitesi daha yüksek bulmuşlar ve bunu MEFV pozitifliğinin hastalık patogenezinin çok klinik belirtileri arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır(67). Biz çalışmamızda AS hastaları üzerinde BASDAI ve BASFI skoruna bakmadık ancak çalışmamızda MEFV mutasyon taşıyıcılığının klinik bulgular üzerine olan etkisi açısından istatistiksel bir farklılık olmadığını literatüre benzer olarak saptadık.

FMF periferik artrit ve sakroiliit gibi iskelet kas sistemini ilgilendiren bulgularla karşımıza çıkabilir. Birçok otör seronegatif artritler içinde FMF'in de yer alabileceğini söylemektedir(15). Bir tanesi de merkezimizde 2009 yılında yapılmış yayın olmak üzere, yapılan 2 yayında da Türk FMF hastalarında sakroiliit sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir ve iki çalışmada da baskın mutasyon M694V olarak bulunmuştur(57,70). M694V mutasyonu tüm toplumlarda en sık görülen mutasyondur. M694V mutasyonunun değişik toplumlarda FMF hastalarındaki sıklığı %40-90 arasında değişmektedir. Türk FMF hastalarında M694V mutasyon varlığı yaklaşık %51,5'dir. Toplumun diğer bireylerinde ise %3 oranında bulunmaktadır(9,58). AS ve FMF birlikteliği de bilinmektedir. Her iki inflamatuvar hastalığın da ülkemizdeki prevalansları yüksek olduğundan, birlikte görülme olasılıkları da yüksektir. FMF ve AS hastalığına sahip hastaların daha fazla periferik eklem şikayeti, total kalça replasmanı, akut faz reaktanlarının ve proteinürilerinin yüksek olduğu ve hastalıklarının daha şiddetli seyrettiği bilinmektedir(55). Brik ve arkadaşlarının FMF'li Yahudi ve Arap çocuklarını değerlendirdikleri çalışmada, Askenazi kökenli olmayan Yahudilerde M694V %92 gibi çok yüksek bir oranda saptanırken Arap'larda ise bu oran sadece %30 olup diğer mutasyonlardan farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada M694V mutasyonu, daha şiddetli hastalık, erken başlangıç ve artrit ile ilişkili bulunmuştur(71). Yine Tunca ve arkadaşları M694V

varlığını, erken başlangıç, artrit ve artraljinin artmış sıklığı ile ilişkili bulmuşlardır(57). FMF'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise M694V mutasyona sahip hastaların daha fazla entesopatiye sahip olduğu bildirilmiş(56), yine başka çalışmalarda da M694V'nin FMF hastalarında daha fazla artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(72,73). FMF hastalarında M694V çeşitli toplumlarda amiloidoz ile ilişkili bulunmuştur(57,58,60). Biz çalışmamızda FMF'i bir dışlama kriteri olarak aldık, hastalarımızın 1. derece akrabalarında dahi şüpheli FMF kliniği olanları çalışma dışı bıraktık. O nedenle FMF ve AS birlikteliğinin klinik bulgulara olan etkisini bilmiyoruz ancak bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak AS hastalarında en sık mutasyon M694V (%11,6) idi.

Akkoç ve arkadaşları tarafından yapılan ve 62 AS hastasının, 50 SK ve 46 RA hastasıyla MEFV mutasyonları açısından karşılaştırıldığı çalışmanın sonucunda, AS grubunda sadece M694V mutasyon taşıyıcılığında diğer iki gruba göre artış saptanmıştır ($p=0,026$ AS'li hastalara karşı SK, $p=0,046$ AS'li hastalara karşı RA'lı hastalar, ve $p=0,008$ AS'li hastalara karşı SK ve RA'lı hastalar)(64). Son çalışmalardan olan Maraş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS hastalarında M694V mutasyon sıklığı %30 olarak bulunmuş ve M694V mutasyonunun AS'nin gelişiminde katkısı olduğu bildirilmiştir(69). Çalışmamızda hastaların klinik bulguları ile MEFV mutasyonlarının her birini tek tek karşılaştırdığımızda M694V ya da diğer mutasyon taşıyıcılarının klinikleri arasında fark saptamadık. Ancak kliniğinde uveit, renal taş, periferik artrit ve entesopati tarifleyenlerde daha fazla M694V taşıyıcılığı mevcuttu ve istatistiksel önemi olmayan bu bulgu, AS hasta populasyonunda en sık görülen mutasyonun M694V olması ile ilişkili olabilir ya da bu dört klinik bulgunun AS'de en sık klinik prezentasyon şekli olmasıyla da ilişkili olabilir. AS hastalarında M694V'nin hastalık üzerine etkilerini ve böyle bir ilişkinin söylenebilmesi için bu konuda çeşitli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Son yapılan yayınlarda MEFV mutasyonunun birçok inflamatuvar hastalıkla olan ilişkisi tanımlanmaktadır. FMF ile klinik benzerliği nedeniyle değerlendirilen bir diğer hastalık olan Crohn hastalığının patogeneğinde, mukozal nötrofil fonksiyon değişikliği öne sürülmüştür. Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarında Fidder ve arkadaşları Crohn hastaları ve normal populasyon arasında MEFV gen mutasyonlarının sıklığı arasında fark olmadığını, ancak hastalık ve barsak dışı

bulguların MEFV geni taşıyıcılarında daha sık olduğunu bildirmişlerdir(17). Benzer şekilde Karban ve arkadaşları 209 Crohn hastasında MEFV gen mutasyonu sıklığı ve hastalık şiddetine ilişkisini araştırmış ve MEFV gen mutasyonu sıklığının kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir(74). Bu bulgular da, AS'de olduğu gibi MEFV geninin Crohn hastalığı için önemli ve primer bir gen olmadığını göstermektedir. Biz de çalışmamızda AS hastalarının inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili olabilecek yakınmalarının MEFV ile olan ilişkisine baktığımızda MEFV taşıyıcısı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığını saptadık. Patogenezinde nötrofillerin rolünün daha sınırlı olduğu bir inflamatuvar hastalık olan RA'da MEFV sıklığı son yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Biz çalışmamızda RA'lı hastalarda MEFV taşıyıcılığını %29,4 olarak bulduk ve bu SK grubunun taşıyıcılığından yüksek bir değeri ancak istatistiksel önemi yoktu. Rabinovich ve arkadaşları tarafından 98 RA'lı hastada E148Q, M694V ve V726A mutasyonlarının sıklığı araştırılmış, mutasyon sıklığı SK grubundan farklı bulunmamış, fakat hastalık şiddeti açısından özellikle E148Q mutasyon taşıyıcılarında hastalığın daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (12). Bu bulgu da MEFV mutasyonlarının doğrudan patogenezde yer almadığı düşünülen hastalıklarda, hastalığın ortaya çıkışında etkili olmasalar da genel olarak pro-inflamatuvar bir etki yaratarak kronik inflamatuvar hastalıkların şiddetini arttırabileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda RA hasta grubunda en sık mutasyon %7,8 ile M694V ve %7,8 P369S mutasyonu idi. 2 kişide P369S +/- homozigot pozitif saptanması yanında bu hastaların birinde bu mutasyon yanında M680I(G>C) +/- heterozigot pozitifliği mevcuttu. Bu iki homozigot pozitifliği olan hastanın geriye dönük sorgulamasında FMF yönünden anlamlı bir bulgusu ya da aile öyküsü yoktu. Literatürde M694V ve RA birlikteliği açısından bu mutasyonu taşıyanların hastalıklarının daha şiddetli seyrettiği bildirilmektedir. Çalışmamızın amacı olmaması nedeni ile biz kontrol grubunda yer alan RA hastalarının hastalıklarının şiddetini araştırmadığımız için bu konuda yorum yapamadık.

Çalışmamızda SK grubunda ise en sık mutasyon 6 kişide (%10,3) E148Q, daha sonra 3 kişide (%5,2) P369S ve 2 kişide (%3,4) M694V mutasyonu idi. 2 kişide homozigot E148Q pozitifliği saptandı. Bu iki kişi yeniden sorgulandığında FMF'e yönelik aile öyküsü ya da şüpheli klinik bulgusunun olmadığı görüldü. E148Q 2.

ekzonda görülen bir mutasyon olup, sağlıklı toplumda görülme sıklığı yüksektir. E148Q tüm yapılan çalışmalarda FMF’te hastalık ciddiyetinde orta düzeyde etkin olarak değerlendirilmiştir(60). E148Q mutasyonu düşük penetrans ve ılımlı seyir ile ilişkilidir. Bu mutasyonu homozigot taşıyan bireylerin %55’inin asemptomatik olduğu ve bu hastaların hiçbirinde amiloidoz gelişimi gösterilememiştir. E148Q bir kompleks alelin bir parçası olduğunda hastalık seyrini ağırlaştırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. E148Q, M694I ile birlikte bulunduğu otozomal dominant formda geçişe, V726A ile birlikteliği amiloidoz gelişme riskinin artmasına neden olmaktadır(59). Bizim araştırmamızda AS’li hastalarda bu mutasyon 2. sıklıkta saptanırken, akut faz yanıtı ve BASRI total değerleri karşılaştırıldığında ESH, CRP gibi akut faz yanıtında artışa neden olmadığı ve bu mutasyona sahip hastaların BASRI total değerinin artmadığını saptadık. Bu da beklenen bir sonuçtur; çünkü bugüne kadar bu mutasyonun ağır seyirle ilgili bir bulguya katkıda bulunduğu gösterilememiştir.

Çalışmamızda BASRI total ile MEFV pozitif ve negatif olanlar karşılaştırıldığında BASRI total değeri hesaplanan 112 hastanın 29’unun MEFV mutasyonu pozitif, 83’ünün MEFV mutasyonu negatif idi. MEFV pozitiflerin ortalama BASRI total skoru $7,55 \pm 3,99$, MEFV negatiflerin ise $6,25 \pm 4,25$ olarak hesaplandı. MEFV pozitiflerde BASRI total değeri sayısal olarak yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. AS hastalarında ılımlı seyirinden dolayı E148Q’yu değerlendirme dışı bıraktığımızda BASRI totali hesaplanan 112 kişinin 87’sinin MEFV negatif olduğu ve MEFV negatiflerin ortalama BASRI total değerinin $6,14 \pm 4,19$ olduğu görüldü. BASRI totali hesaplanarlardan 11’inin en az bir alelde M694V +/- taşıyıcısı olduğu ve ortalama BASRI total değerinin $9,72 \pm 3,58$, 2’sinin P369S +/- olduğu ve ortalama BASRI total değerinin $11 \pm 7,07$, yine 2’sinin R761H olduğu ve ortalama BASRI total değerinin $8,50 \pm 2,12$ olduğu görüldü. Diğer gruplara göre bu 3 grubun ortalama BASRI total değerlerinin yüksek olduğunu saptadık ve bu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,030$). Çalışmamızda M694V +/- heterozigot taşıyıcılarında ESH ortalaması $17 \pm 16,76$, CRP ortalaması $1,54 \pm 2,70$ idi. Yine benzer şekilde E148Q + M694V birleşik mutasyona sahip 2 hastanın da ESH ortalaması $21 \pm 16,97$, CRP ortalaması $1,05 \pm 0,82$ olarak hesaplandı. En az bir alelinde M694V’yi taşıyan hastalarda diğer

mutasyon taşıyıcılarına göre bu değerler yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aslında literatürde daha önce tartışılan M694V'nin hastalık şiddetini arttırdığına dair bilgiler ile çalışmamızda akut faz yanıtlarının ve radyolojik şiddetin bir göstergesi kabul edilen BASRI skorlamalarının M694V taşıyıcılarında yüksek oluşu ile örtüşmektedir. Çalışmamızda E148Q'yu ılımlı seyrinden dolayı göz ardı ettiğimizde AS hasta grubunda ESH ve CRP açısından mutasyonlar tek tek incelendiğinde en yüksek CRP değeri ile ESH ve BASRI total skoru P369S taşıyıcılarındaydı. Bulgularımız bize hastalık süresi ve yaş arttıkça BASRI totalin de arttığını göstermiştir. Her ne kadar yorum yapabilecek yeterli sayıda P369S +/- taşıyıcı olan hasta sayısı olmasa da yine E148Q'yu göz ardı ettiğimizde hastalık süresi açısından gruplar arasında herhangi istatistiki fark görülmemekle birlikte P369S +/- olanların ortalama tanı da gecikme süresi $20 \pm 15,55$ yıl olarak bulundu ve diğer mutasyon taşıyıcıları ve mutasyon taşımayanlara göre sayısal olarak oldukça yüksek bir değeri ve istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p=0,035$). Belki de BASRI totalin P369S taşıyıcılarında bu kadar yüksek olması da tanı da gecikme süresinin bu grupta fazla olmasıyla açıklanabilir.

AS'nin doğal seyrini tanımlamak hastalığın heterojen olması, yavaş seyretmesi ve uzun takip süresi gerektirmesi nedeni ile zordur. Ayrıca hastalık seyrinde bireysel farklılıklar olmaktadır. Özellikle hastalığın ilk 10 yılı da çok önemlidir ve bu süre belirleyici rol oynar. Doğru bir şekilde hasarı veya prognozu belirlemek için bu süreç geçmelidir. Literatürde hastalığın daha çok erkeklerde görüldüğü ve semptomların 20'li yaşlarda başladığı ve tanı konma yaşı da 30'lu yaşlar olarak bildirilmektedir(75,76). Çalışmamızda benzer şekilde hastalık daha çok erkeklerde görülürken semptom başlama zamanı ($25,30 \pm 7,13$) ve tanı yaşı ($30,93 \pm 9,09$) da benzer şekilde idi. Bizim hastalarımızın ortalama hastalık süreleri $15,14 \pm 9,85$ yıl idi ve bu süre de prognozu belirleyebilmek için yeterli görünmektedir. Çalışmamızda AS hastalarının hastalık süresi ve yaş ile BASRI total arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişkinin olduğu yani hastalık süresi ve yaş arttıkça BASRI totalin de arttığını saptadık ($p < 0,001$). Erkeklerin ortalama BASRI total değeri $7,32 \pm 4,42$, kadınların $5,18 \pm 3,38$ olarak hesaplandı. Erkeklerin BASRI total değerinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu ve bunun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptadık ($p=0,009$). Bu veriler bize hastalığın radyolojik şiddetinin toplam

hastalık süresi arttıkça arttığını ve erkeklerin radyolojik olarak hastalığı daha şiddetli geçirdiğini göstermektedir. Hastalığın erkeklerde daha ağır seyrettiği bilgisi çalışmamızda radyolojik olarak doğrulandı. Erkeklerde AS'nin daha ağır seyrettiği bilgisi hastalık başlangıç yaşı ile ilişkilendirilmekte, cinsiyet ve hastalık başlangıç yaşı net prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Erkek cinsiyet ve erken yaşta başlangıç kötü prognozla ilişkilendirilmektedir(77-79). Yine erken hastalık başlangıcı olanlarda radyolojik hasarın daha ağır olduğunu gördük. Hastalığın erken dönemdeki objektif bulguların az olması ve sakroiliitin erken dönemde tanınmaması nedeniyle tanıda gecikmeler olmaktadır. Bu süre cinsler arası da farklılıklar göstermekte ve ortalama 8-9 yıl olarak bildirilmektedir(75). Hastalarımızda literatürden biraz daha az olarak tanıda gecikme süresi $5,64 \pm 6,42$ yıl idi. Özellikle sakroiliitin erken evrelerinde direkt radyografi ile inflamasyonun kanıtlarını görmek mümkün olmayabilir. Sakroiliit, klinik bulguları baskın olan hastalarda şüpheli veya normal sakroiliak eklem direkt radyografi bulguları olsa da MRI gecikmeden kullanılmalıdır. Ayrıca tanıda gecikmeler olmaması için daha objektif tanı kriterleri geliştirilmelidir. Hastalık süresi arttıkça doğal olarak hasarın artması beklenmektedir ve bu da BASRI total skoru yüksek olan hastalarımızın hastalık sürelerinin daha uzun olmasıyla doğrulanmaktadır.

Cinsiyet hastalıkta farklılıklar yaratmaktadır. Kadınlarda AS genelde daha hafif seyretmekle birlikte, daha geç yaşlarda başlamakta ve daha geç tanı almaktadırlar(80). Çalışmamızda erkek ve kadınların ortalama tanı yaşı açısından bakıldığında erkeklerin $30,09 \pm 8,89$, kadınların $32,54 \pm 9,36$ yıl olarak hesaplanırken ortalama tanıda gecikme süresi erkeklerde $5,50 \pm 6,76$, kadınlarda $5,59 \pm 5,79$ yıl idi. Ortalama hastalık süresi açısından da erkeklerin $15,16 \pm 0,30$ iken, kadınların $15,11 \pm 9,03$ yıl olduğu görüldü. Bu veriler sayısal olarak da birbirine çok yakındı ve istatistiksel olarak önemi yoktu. Çalışmamızda erkeklerin kadınlara göre BASRI total değerlerinin daha yüksek oluşu, hastalık süresi ve tanıda gecikme süresi ile ilişkili görünmemektedir. Literatürde hastalık seyrinin cinsler arasında farklı seyrettiği bildirilmektedir. Kadınlarda servikal tutulum ve periferik artrit daha sık görülür. Kadınlarda radyografik spinal hasar daha düşük bulunurken fonksiyonel kısıtlılık daha fazla saptanmıştır(80). Literatüre benzer şekilde kadın hastalarımızda BASRI total değeri daha düşük bulunmuştur. BASRI total skorlaması bilindiği üzere

sakroiliak, kalça, lomber ve servikal olarak tek tek hesaplanıp, burada bulunan skorların toplamı şeklindedir. Bu açıdan skorlamalar tek tek incelendiğinde erkeklerin BASRI sakroiliak ve BASRI lomber değerlerinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu ve aradaki farkın da istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptadık (BASRI Lomber $p=0,029$, BASRI SİE $p<0,001$, BASRI total $p=0,009$). Çalışmamızda erkek ve kadınlar arasında akut faz yanıtları açısından bakıldığında kadınların ESH'nin erkeklere göre daha yüksek olduğu ancak CRP değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadık. Kadınların ortalama ESH $20,22 \pm 11,88$, erkeklerin ise $13,77 \pm 11,64$ olarak hesaplandı ($p<0,001$). Bilindiği üzere genel olarak kadınların ESH'ı erkeklere göre daha yüksektir. Çalışmamızda hastalığın subjektif olarak değerlendirmesini içeren BASDAI, BASFI gibi indeksler kullanmadığımız için hastalığın radyolojik şiddetini yansıtan BASRI skorlamasına göre şiddeti belirledik. Bu da çalışmamızda hastalığın fonksiyonel derecelendirmesini belirlemeyi kısıtlamaktadır. İnflamasyon göstergelerinden ESH ve CRP diğer inflamatuvar artritlerde olduğu gibi kullanılabilir, ancak RA'da olduğu gibi çok kullanışlı belirteçler olarak kabul edilmezler. ASAS tarafından hastalık izleminde kullanılması önerilen akut faz reaktanı ESH'dır. Amor ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da ESH önemli bir belirteç olarak saptanmıştır(81). Üsküdar ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada hem fonksiyonel hem de radyolojik kötü sonlanımla CRP arasında ilişki bulmuşken, ESH'yi sadece fonksiyonel sonlanımla ilişkili olarak bulmuşlardır. Çoklu regresyon analizine göre CRP yüksekliğini radyolojik hasar veya kötü prognozla ilişkisi olan en önemli ikinci bağımsız belirteç olarak bulmuşlardır. Türk AS hastalarında CRP de ESH kadar değerli olabilir olarak yorumlamışlar ve CRP'nin kötü prognoz belirleyicisi olduğunu daha rahat söyleyebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgusunu yapmışlardır(82). Biz ise çalışmamızda kötü prognoz ya da hastalığın fonksiyonel şiddetini gösterebilecek bir değerlendirme yöntemi kullanmadığımız için bu konuda yorum yapamadık.

Çalışmamızda MEFV pozitifliği ile BASRI total arasında anlamlı bir ilişki yoktu ancak HLA-B27 ile BASRI total arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu gördük. HLA-B27 pozitiflerde negatiflere göre BASRI totalin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,023$). Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu FMF'li hastalar

üzerinde yapılan çalışmada FMF ve AS birlikteliği olan hastaların HLA-B27 pozitiflerde BASRI totalin daha yüksek olduğu saptanmış, bu da HLA-B27 pozitifliği sakroiliit derecesi ile ilişkili olabilir şeklinde yorumlanmıştır(70). AS'ye duyarlılıkta genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinen bir gerçektir ve AS ile HLA-B27 arasında kuvvetli bir ilişki vardır. HLA-B27 sadece tanıda kullanılabilir, hastalık şiddetini belirlemede yeri yoktur. Ancak bu verilerden yola çıkarak HLA-B27 taşıyıcılarında hastalığın radyolojik şiddetinin artmış olduğunu söyleyebiliriz.

AS'li hastalarda böbrek taşı hastalığı konusunun yeterli ve detaylı biçimde çalışılmamış olduğu görülmektedir. Yine de bu konu ile ilgili az sayıdaki çalışmalarda renal taş prevalansının arttığı bildirilmiştir. Bizim merkezimizde yapılan bir çalışmada AS'li hastaların %25'inde renal taş varlığı gösterilmiştir(46). Ayrıca SpA'lerin de nefrolitiazis için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(83). Yine merkezimizde Üsküdar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada böbrek taşı olanlarda radyolojik hasar daha ağır saptanmış, ancak iki grup arasında yapılan analizde yaş, tanı yaşı ve tanıda gecikme arasında bir fark saptamazken böbrek taşı olanlarda hastalık süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Renal taş varlığını hastalık süresinin daha uzun olmasıyla açıklamışlardır(82). Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS'de böbrek taşı sıklığının artması hareketsizlik ve artmış yangısal sitokinlerin neden olduğu hiperkalsiüriye bağlı olabileceği belirtilmiştir(46). Merkezimizde yeni tamamlanmış Gönüllü ve arkadaşları tarafından yürütülmüş bir çalışmada renal taşı olanların hastalık sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir(84). Fallahi ve arkadaşları tarafından ürolitiazisli AS'li hastalar üzerinde yapılmış olan bir çalışmada AS ve ürolitiazis ilişkisi daha çok erkek cinsiyetle ilişkilendirilmiştir(85). Biz de Korkmaz ve arkadaşları tarafından AS'de artmış böbrek taşı varlığı çalışması ile Fallahi ve arkadaşlarının cinsiyet ile renal taş ilişkisinden yola çıkarak renal taş ile cinsiyet arasında ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmamızda cinsiyet ile klinik bulgular arasındaki ilişki araştırıldığında tek anlamlı ilişki cinsiyet ile renal taş arasındaydı. Çalışmamızda AS hastalarının %23,3'ünün renal taş öyküsü vardı ve renal taşı olanlarda erkek cinsiyet üstünlüğü söz konusuydu (renal taşı olanların %83,3'ü erkek, %16,7'si ise kadındı(p=0,037)) ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ancak çalışmamızda AS'li hastaların %65,9'u erkekti. Ancak erkeklerin %29,4'ünde

renal taş varken kadınların yalnızca %11,4'ünün renal taş öyküsü olduğu öğrenildi. BASRI total hesaplanan 112 kişinin 28'inin renal taş öyküsü varken, 84'ünün renal taş öyküsü yoktu. Renal taşı olanların ortalama BASRI total değeri $7,42 \pm 4,60$ iken, renal taşı olmayanların $6,32 \pm 4,06$ idi. Renal taş ile BASRI total arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Renal taşı olmayanların ortalama hastalık süresi $14,76 \pm 10,51$, renal taşı olanların ise $16,96 \pm 8,6$ idi. Renal taş ile hastalık süresi gibi tanı yaşı ve tanıda gecikme açısından da 2 grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Ancak renal taş ile cinsiyet arasında bulunan bu anlamlı farklılığın nedeni hastalık süresi, tanı yaşı ya da tanıda gecikme olmadığına göre, bu bulgular bize erkeklerde renal taş sıklığını arttıran başka bir faktör olduğunu düşündürmekte ve bunun da ayrı bir araştırma konusu olacağını düşünmekteyiz.

AS'li hastalarda IgA içeren immün kompleksler ve IgA nefropatisi görülebilmektedir. Lee ve ekibi AS'li hastalarda IgA seviyelerinin, renal hastalıkları öngörmeye kullanılabileceğini önermişlerdir(83). Bizim çalışmamızda IgA düzeyi çalışılabilen 75 hastanın 17'sinde renal taş varken, 58'inde renal taş saptanmadı. Renal taşı olan hastaların ortalama IgA düzeyinin 309 ± 140 , renal taşı olmayanların ise 275 ± 110 olduğu görüldü. Gönüllü ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, taş öyküsü olan hastalarda, taşsız gruba kıyasla IgA seviyelerinin hep yüksek seyrettiği gösterilmiş. Yine çalışmalarında taş öyküsü olan grubu taşsız gruba eklediklerinde IgA seviyeleri arasındaki fark kalkmış, aktif taş hastalığı olmasa bile taş düşürme öyküsü olan AS'li hastaların devamlı bir IgA yüksekliğine sahip olduğu belirtilmiştir ve bu verilerden yola çıkarak renal hastalıkları öngörmeye IgA değerinin kullanılmasını önermişlerdir(84). Çalışmamızda renal taşı olan grupta IgA seviyeleri yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. IgA'nın renal hastalıkları öngörmeye kullanımı için bu konu üzerinde yapılan çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastaların 85 'i (%65,9) erkek, 44'ü (%34,1) kadın idi.
2. Hastaların ortalama yaşı $40,4 \pm 10,9$ olarak hesaplandı. Hastaların ilk semptom yaşı $25,30 \pm 7,13$ olup, ilk tanı yaşı 16 ila 63 arasında değişmekteydi. Ortalama tanı yaşı ise $30,93 \pm 9,09$ (min:16, max:63) yıl idi. Tanıda gecikme süresi ise $5,64 \pm 6,42$ (min:0,max:32) yıl olarak hesaplandı. Hastaların ortalama hastalık süreleri ise $15,14 \pm 9,85$ yıl olarak hesaplandı.
3. Hastaların ilk klinik bulgusu en sık bel ağrısı, kalça ağrısı, bacak ağrısı ve tutukluğu şeklinde idi.
4. Entesopati, renal taş ve periferik artrit en sık klinik bulguları.
5. Hastaların %81,4'ünde HLA-B27 pozitif, %18,6'sında HLA-B27 negatif idi.
6. 38 hastanın(%29,5) ailesinde SpA öyküsü varken, 91 hastanın (%70,5) aile öyküsü yoktu. Aile öyküsü olanların %92,1'inde HLA-B27 pozitifliği saptandı. Ayrıca HLA-B27 pozitif olanların %33,3'ünün ailesinde SpA öyküsü varken, %66,7'sinin aile öyküsünün olmadığı görüldü.
7. 38 hastada (%29,5) MEFV mutasyonu pozitif saptanırken, 91 hastanın (%70,5) MEFV mutasyonu taşımadığı görüldü. Homozigot mutasyona sahip olan hasta yoktu. En sık mutasyon M694V idi. 13 hastanın (%10,1) M694V +/-, 5 hastanın (%3,9) E148Q +/-, 4 hastanın (%3,1) M680I(G>C) +/-, 4 hastanın (%3,1) A744S +/- ve 3 hastanın (%2,3) R761H +/- taşıdığı görüldü. P369S +/- , K695R +/- ,V726A +/- 1'er hastada saptanırken, 3 kişinin E148Q + A744S, E148Q + P369S ya da P369S + V726A birleşik heterozigot olduğu görüldü. Bir alelde M694V +/- sahip toplam hasta sayısı 15 (%11,6), E148Q +/- sahip hasta sayısı 9 (%7) idi. Bu iki mutasyon toplam sıklığı %18,6 idi. E148Q + M694V birleşik heterozigot mutasyona sahip olan hasta sayısı 2 idi. Ayrıca 1 hasta K695M + G678E + M680I(G>A) şeklinde 3 mutasyonu da heterozigot olarak taşımaktaydı.
8. Kontrol hasta grubuna toplam 51 RA hastası alındı. %58,8 'i (30 kişi) kadın, %41,2'si (21 kişi) erkek idi. Ortalama yaş $55,08 \pm 11,3$ (min: 25, max:82) olarak hesaplandı. 44 hastanın (%86,3) HLA-B27'si negatif, 7 hastanın (%13,7) HLA-B27'si pozitif idi. RA'lı hastaların %70,6'sında (36 kişi) MEFV mutasyonu

negatif, %29,4'ünde (15 kişi) MEFV mutasyonu pozitif olarak saptandı. 2 hastada P369S+/+ homozigot ve bu hastaların birinde bu mutasyon yanında M680I(G>C) +/- pozitifliği mevcuttu. En sık mutasyon %7,8 ile (4 kişi) M694V ve %7,8 (4 kişi) P369S mutasyonu idi. 3 hastada E148Q +/- , 2 hastada G678E +/- mutasyonu saptanırken, 1 er tane K695R +/- , A744S +/- , V726A +/- mutasyonu mevcuttu. 1 kişi ise G678E + P369S birleşik heterozigot mutasyon birlikteliğine sahipti.

9. Kontrol grubuna toplam 58 sağlıklı gönüllü alındı. %63,8'i (37 kişi) kadın, %36,2'si (21 kişi) erkek cinsiyetteydi. Yaş ortalaması $32,8 \pm 13,0$ (min:21, max:69) olarak hesaplandı. 8 kişide (%13,8) HLA-B27 pozitifken, 50 kişinin (%86,2) HLA-B27'si negatif saptandı. 13 kişinin (%22,4) MEFV mutasyon taşıyıcısı olduğu görüldü. 2 kişi (%3,4) E148Q ++ homozigot pozitif idi. En sık mutasyon olan E148Q'yu en az bir alele taşıyan kişi sayısı 6 (%10,3) idi. 3 kişi (%5,2) P369S'i ve 2 kişi de (%3,4) M694V'yi en az bir alele taşımaktaydı. 1 kişi E148Q+P369S birleşik heterozigot mutasyona sahipti. 1 kişi de M680I(G>C)+ R761H+V722M mutasyonuna sahipti.
10. AS hastalarının %29,5'inin, hastalıklı kontrol grubunda yer alan RA hastalarının %29,4'ünün ve diğer bir kontrol grubu olan sağlıklı grupta yer alanların %22,4'ünün en az bir alele MEFV mutasyonu taşıyıcısı olduğu görüldü. AS ve RA hasta gruplarında MEFV mutasyon sıklığı sayısal olarak yüksek saptanmış olsa da gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık yoktu ($p=0,582$). Yine gruplar arasında mutasyonlar tek tek incelendiğinde anlamlı farklılığın olmadığı görüldü ($p=0,511$).
11. BASRI total ile MEFV pozitif ve negatif olanlar karşılaştırıldığında BASRI total değeri hesaplanan 112 hastanın 29'u MEFV mutasyonu taşıyıcısıyken, 83'ünün MEFV mutasyonu negatif idi. MEFV pozitiflerin ortalama BASRI total skoru $7,55 \pm 3,99$, MEFV negatiflerin ise $6,25 \pm 4,25$ olarak hesaplandı. MEFV taşıyan ve taşımayan gruplarda BASRI total skoru açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu($p=0,78$).
12. HLA-B27 ile BASRI total arasındaki ilişkiye bakıldığında HLA-B27 pozitif olanların BASRI total değerlerinin yüksek olduğu saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,023$).

13. Hastalık süresi ve yaş arttıkça BASRI totalin arttığını saptadık ($p<0,001$).
14. Cinsiyet ile klinik bulgular ilişkisi araştırıldığında renal taş ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Renal taşı olanların %83,3'ü erkek, %16,7'si kadındı($p=0,037$).
15. Erkeklerin ortalama BASRI total değeri $7,32 \pm 4,42$, kadınların $5,18 \pm 3,38$ olarak hesaplandı. Erkeklerin BASRI total değerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu ve bunun istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,009$). Erkeklerin BASRI sakroiliak ve BASRI lomber değerlerinin kadınlara göre daha yüksek idi (BASRI SİE $p<0,001$, BASRI Lomber $p=0,009$).
16. IgA düzeyi çalışılabilen 75 hastanın 17'sinde renal taş varken, 58'inde renal taş saptanmadı. Renal taşı olan hastaların ortalama IgA düzeyinin 309 ± 140 , renal taşı olmayanların ise 275 ± 110 olduğu görüldü. Bu da istatistiki açıdan anlamlı değildi ($p=0,2$).

KAYNAKLAR

1. Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Classification of sponyloarthropathies. In: Hochberg M et al., eds. Rheumatology. Section. 9: Sponyloarthropathies. Elsevier 2003;1149-1151.
2. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006; 78:12-23.
3. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis and Rheumatism 1984;27: 361–368 ,727-728.
4. Khan MA. HLA-B27 and Its Pathogenic Role. Rheumatology Grand Rounds at Rush
5. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, Konice M, Aral O, Ocal L. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. Joint Bone Spine 2008;75:299-302.
6. Maksymowych WP, Rahman P, Reeve JP, Gladman DD, Peddle L, Inman RD. Association of the IL1 Gene Cluster With Susceptibility to Ankylosing Spondylitis An Analysis of Three Canadian Populations Arthritis Rheumatism 2006; 54: 974–985.
7. Martinon F, Burnsand K, Tschopp J. The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of pro IL1B. Molecular Cell 2002;10:417–426.
8. Martinon F and Tschopp J. Inflammatory Caspases: Linking an Intracellular Innate Immune System to Autoinflammatory Diseases. Cell, 2004;117: 561–574.
9. Yilmaz E, Ozen S, Balco B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population European Journal of Human Genetics 2001; 9: 553-555.
10. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. J Rheumatol. 2001;44:1416-9.

11. Dilsen N. Familial Mediterranean fever (periodic disease) associated with ankylopoietic spondylitis. (Apropos of a case) Turk Tip Cemiy Mecm. 1963;29:160-7.
12. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Brezniak N, Shinar E, Pras M, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1009-14.
13. Rozenbaum M, Rosner I. Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated with familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S75-8.
14. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:35-7.
15. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quillet AL, Picco P, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat* 2000;16:271-2.
16. Shinar Y, Livneh A, Villa Y, Pinhasov A, Zeitoun I, Kogan A, et al. Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun* 2003;4:197-203.
17. Fidler H, Chowers Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A, et al. The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:338-43.
18. Arnett F. Seronegative spondyloarthropathies. *Bull Rheum Dis* 1987;37:1.
19. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
20. Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol* 1981;8: 86-90.
21. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52: 174-6.
22. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Med Hist* 1980; 24: 60-69.
23. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with

magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1046-1055.

24. Khan M, Braun WE, Kushner I, Grecek DE, Muir WA, Steinberg AG. HLA-B27 in ankylosing spondylitis: differences in frequency and relative risk in American Blacks and Caucasians. *J Rheumatol Suppl* 1977;3: 39-43.
25. Akkoç N, Khan M. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In: Weisman MH, Reveille JD, van de Heijde D, eds. *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. London: Mosby; 2005:p 117-131.
26. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol* 1993;20: 2069–72.
27. Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1 st ed. London: BMJ Group, 2012; p 255-275.
28. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA-B27, and the environment. *Arthritis Rheum*, 1997;40: 1823-28.
29. Breban M, Said-Nahal R, Hugot JP, Miceli-Richard C. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy. *Rheum Dis Clin North Am*;2003; 29: 575–94.
30. Breban M. Genetics of spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006;20: 593–599
31. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 18: 332–341
32. José A. López de Castro. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies *Immunology Letters* 108 27–33 subtypes *Autoimmunity Reviews* 2007; 6: 183–189.
33. Rath HC, Wilson KH, Sartor RB. Differential induction of colitis and gastritis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*; 1999;67: 2969–2974.

34. Maksymowych WP, Adlam N, Lind D, Russell AS. Polymorphism of the LMP2 gene and disease phenotype in ankylosing spondylitis: no association with disease severity. *Clin Rheumatol*; 1997; 16: 461–465.
35. Zou J, Appel H, Rudwaleit M, Thiel A, Sieper J. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*;2005; 64:722–729.
36. Chou CT, Huo AP, Chang HN, Tsai CY, Chen WS, Wanga HP. Cytokine Production from Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Ankylosing Spondylitis and Their First- Degree Relatives *Archives of Medical Research* 2007; 38:190-195.
37. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosin spondylitis *Clin Rheumatol* 2007;26: 211–215.
38. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: An overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61:8-18.
39. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54: 569-78.
40. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman JL. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosingspondylitis. *J Rheumatol* 1995;22: 2120-5.
41. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11: 244-50.
42. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bertolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2006;26: 1143-1146.
43. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondylarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67: 955-959.
44. Bergfelt L. HLA-B27 associated cardiac disease. *Ann Intern Med.* 1997 15;621-9
45. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with

- ankylosingspondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol*. 2004;23: 123-8.
46. Korkmaz C, Ozcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal Stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23: 389-92.
 47. Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL ve ark. Serum IgA and acute phase proteins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 99-103.
 48. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology Fourth Ed*
 49. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: Application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol* 1999;26: 988-92.
 50. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
 51. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-2270. ition 2008
 52. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients *Arthritis Rheum* 1994;37:1039-45.
 53. Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L ve ark. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326:1509-1513.
 54. Gratacos J, Collado A, Filella X et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *British Journal of Rheumatology*;1994; 33: 927-931.
 55. Rogers DB, Shohat M, Peterson GM, Bickal J, Congleton J, Schawabe AD, Rotter JJ. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34: 168-72.

56. Yuval H, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with Familial Mediterranean fever. *Am j Med Genet* 1995;57: 455-7.
57. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, Booth SE, Sengül B, Yavuzsen TU, Öktem S, Soytürk M, Akkoç N, Booth DR. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10: 786-9.
58. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84: 1-11.
59. Bernot A, da Silva C, Petit JL ve ark. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1317-1325.
60. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, Pras E. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6:1-6.
61. Balkarlı A. "Gut hastalarında MEFV gen mutasyon sıklığı ve klinik bulgularla ilişkisi". Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı (Tıpta Uzmanlık Tezi), Pamukkale,2013.
62. Tan M. "ARA kliniğinin MEFV geni 2. Ve 10.ekzon mutasyonları ile ilişkisi". Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı (Tıpta Uzmanlık Tezi), Pamukkale, 2015.
63. Cosan F, Üstek D, Oku B, Duymaz-Tozgir J, Cakiris A, Abaci N, Ocal L, Aral O, Gül A. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3232–3236.
64. Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, Birlik M, Savran Y, Onen F, Bradman N et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3059–3063.
65. Durmus D, Alayli G, Cengiz K, Yigit S, Canturk F, Bagci H. Clinical significance of MEFV mutations in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 260–264.

66. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, Tunca Y, Kilic S, Gul D. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int* 2008; 29: 37–42.
67. Tufan A, Aydın S, Eren F, Atagunduz P, et al. Frequency and Disease Severity of Familial Mediterranean Fever Related MEFV Gene Mutations Among Ankylosing Spondylitis Patients. *Turkish J. Medical Sciences*. 2014;34: 223-230.
68. Bertin J, DiS te fa no PS. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000;7: 1273-4.
69. Maraş Y, Akdoğan A, Kısacık B, Kılıç L, Yılmaz E, Tufan A, et al. MEFV mutation frequency and effect on disease severity in ankylosing spondylitis. *Turkish J medical sciences*. 2014;44: 203-207.
70. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu D, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 41–46.
71. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arabic patients. *Pediatrics*. 1999;103:1-4.
72. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473–483.
73. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 255–259.
74. Karban A, Dagan E, Eliakim R, Herman A, Neshet S, Weiss B, et al. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in patients with Crohn's disease. *Genes Immun* 2005;6: 134-9.
75. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36: 766-71.
76. Calabro J, Amante CM. Prognosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1969; 8: 471.

77. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30: 316-20.
78. Marks SH, Barnett M, Calin A. A case-control study of juvenile and adult onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1982;9: 739-41.
79. Roussou E, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Socioeconomic status in ankylosing spondylitis: relationship between occupation and disease activity. *J Rheumatol* 1997;24: 908-11
80. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;59: 449-454.
81. Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, Listrat V, Doudados M. Predictive factors of the long term outcome of spondylarthropathies. *Journal of Rheumatology* 1994;21: 1883-1887.
82. Cansu DU, Çalışır C, Savaş Yavaş U, Kasifoglu T, Korkmaz C. Predictors of radiographic severity and functional disability in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011;30: 557-62
83. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lee SH, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF alfa blocker. *Rheumatol Int.* 2013;33: 1689-92.
84. Gonullu E. ‘‘Böbrek taşı olan ankilozan spondilitli hastalarda taş a yol açabilecek risk faktörlerinin seri incelenmesi’’. ESOGÜ Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı (Yandal Uzmanlık Tezi), Eskişehir,2013.
85. Fallahi S, Jamshidi AR, Gharibdoost F, Mahmoudi M, Paragomi P, Nicknam MH et al. Urolitiazis in ankylosing spondilitis: Correlation with BASDAI, BASFI and BASMI. *Caspain J Intern Med* 2012;3: 508-513

