

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), en sık Ortadoğu ve Akdeniz kökenli toplumlarda görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ile birlikte karın ağrısı, plörit ve artrit atakları ile karakterize bir hastalıktır (1,2). Hastalık 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

AAA'de kas iskelet sistemi ile ilişkili bulgular artrit, artralji, uzamış febril myalji, sakroiliit şeklinde olabilir. Artiküler hastalık karın ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen klinik bulgudur, sıklığı etnik kökene bağlı olarak % 40-70 arasındadır (3). AAA, seronegatif spondiloartrit (SNSA) kliniğinin beraberliği az oranda görülür. Sıklıkla tek taraflı ve çift taraflı sakroiliit, tekrarlayan entesit, inflamatuvar bel ağrısı ile beraberdir. Klinik bulgu veren sakroilet nadirdir ve spinal tutulum eşlik etmeyebilir (4). AAA ile ilişkili 3000 hastalık bir seride sakroiliitin radyolojik kanıtları sadece onbir hastada gösterilmiştir ve hastaların hiçbirisinde vertebral tutulumun radyolojik kanıtı saptanmamıştır (4). Sakroiliak eklem grafilerinin değerlendirildiği üç farklı çalışma bulunmaktadır. Sırasıyla 40 olgunun birinde (%2.5), 34 olgunun ikisinde (%6) ve 43 olgunun altısında (%14) sakroiliit saptanmıştır (5-7). Periferik artrit ve sakroiliit hem AAA'nin hem de ankilozan spondilitin (AS) birlikte görülebilir. Bununla beraber AAA ve AS arasında bilinen ortak bir patojenik bağlantı bulunmamaktadır. Genel görüş AAA'e eşlik eden sakroiliiti olan hastalarda HLA-B27'nin negatif olduğu yönündedir (8). Ancak, literatürde AAA ile ilgili çok az sayıda HLA-B27 pozitif sakroiliitli hastalar da vardır ve HLA-B27 varlığının AAA ile ilişkili spondiloartrit için predispozisyon yaratabileceği öne sürülmektedir (9). İskelet sistemi ile ilişkili bulgular bazı etnik topluluklarda daha fazladır. Bunda belirleyici faktörün Marenostriin-encoding fever (MEFV) gen mutasyonu olduğu düşünülür. Homozigot M694V mutasyonu ile artrit arasında ilişki farklı çalışmalarda gösterilmiştir (10). Ancak sakroiliit sıklığı ile birliktelik gösteren bir MEFV gen mutasyonu bilinmemektedir. AAA'li hastalarda sakroiliit sıklığının ırklar arası farklılık olduğunu gösteren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Dolayısıyla AAA hastalarında sakroiliitin sıklığı ve sakroiliit şiddeti üzerinde etkili faktörlerin tanımlanması ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bu çalışmada SNSA kliniği olan AAA hastalarında sakroiliit sıklığı ve sakroiliit varlığı üzerine etkili faktörler, araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalığı

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ile birlikte, serozit (karın ağrısı, plevrit, artrit) ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize otozomal resesif olarak aktarılan herediter bir hastalıktır (1,2,11).

1.1. AAA Hastalığı Tarihçesi

AAA ile uyumlu ilk vaka sunumu 1908 tarihinde New York’lu iki hekimin 16 yaşındaki Yahudi bir genç kızdaki bulguları tanımlaması ile yapılmıştır (12). Hastalık binlerce yıldır Ortadoğu bölgesindeki halklar arasında var olmasına rağmen, bağımsız bir klinik antite olarak tanımlanması 1945 yılına kadar gerçekleşmemiştir. Siegel tarafından beş olgu ‘Benign Paroksizmal Peritonit’ olarak tanımlanmıştır (13). Yıllar boyunca, Ermeni hastalığı, Periyodik hastalık, Benign paroksizmal peritonit gibi farklı isimler ile adlandırılan hastalık daha sonra, şu an kabul gören Ailesel Akdeniz ateşi ismine kavuşmuştur. Türkiye’de ise 1946 yılında Marmaralı tarafından ‘Garip Bir Karın Sendromu’ adı altında ilk olgu Tıp Cemiyeti Mecmuasında rapor edilmiştir (14). Hastalık açısından dönüm noktalarından birisi kolşisinin tedavide etkinliğinin kanıtlanması olmuştur. İlk olarak bir Türk hekimi olan Emir Özkan ve takiben Goldfinger kolşisin ile AAA hastalarının klinik bulgularının kontrol edilebileceğini ortaya koymuşlardır (15,16). Kolşisinin AAA ataklarını önlemesinin yanı sıra amiloidoz gelişmesini engellediği, duraklattığı ve hatta geriletmediğini gösteren gözlemler ve çalışmalar kolşisini AAA tedavisinin en önemli silahı haline getirmiştir (17). 1992 yılında, AAA geninin 16. kromozom üzerinde olduğu tanımlanmıştır (18). Birbirinden bağımsız çalışan iki ayrı grup tarafından hemen hemen aynı dönemlerde genin tam lokalizasyonunu ve kodladığı aminoasit sıralaması yapılmıştır (19,20). Pyrin veya marenostin olarak adlandırılan bir proteinin hastalık gelişiminde anahtar rolü böylece ortaya konmuştur.

1.2. AAA Hastalığı Epidemiyolojisi ve Prevelansı

AAA, 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 görülmektedir. Türkiye’de AAA hastalığının görülme sıklığı % 0.1 ve gen taşıyıcılık oranı % 20 olarak saptanmıştır (21,22). Taşıyıcılık sıklığı Ermenilerde 1:7, Seferad Yahudilerde 1:8-1:16 oranında rapor edilmektedir (23,24). İlginç olarak Anadolu Türklerinde bu kadar sık görülen hastalığın Kafkasya ve orta Asya Türklerinde neredeyse hiç görülmemesidir. Anadolu halkları arasında en az bin yıl süren genetik aktarımın tahmin edilenin ötesinde olması çelişki gibi gözükse de bu durumu açıklayabilir. Hastalığın bu kadar yaygın görülmesi toplum sağlığı açısından tanısının erken konulmasını gerektirmektedir.

1.3. AAA Hastalığı Klinik Özellikleri

Hastalığın temel bulgusu, periton, plevra, sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ateş ve serozit bulgularıdır. Fenotip I olarak bilinen bu grupta, ataklar tekrarlayan epizodlar şeklindedir olup ataklar arasındaki sürelerinin düzensiz oluşu tipiktir. Hep aynı klinik bulgu ile atak geçirilebilir iken, farklı klinik bulguların ön plana çıktığı ataklarda olabilir. Atak süreleri ortalama 12-72 saat arasındadır. Stres, mensturasyon, gebelik, zorlu egzersiz gibi faktörler atakların tetikleyicisi olabilir. Fenotip II olarak bilinen grup ise esas olarak kendini AA tipi amiloidoza bağlı nefropati ile gösterir.

Hastalık sıklıkla genç erişkinlik döneminde bulgu verir. Olguların % 60’da 10 yaşından önce, % 80-90’da ise 20 yaşından önce klinik bulgular ortaya çıkar (25). Atakların 40 yaşından sonra başlaması düşük olasılıktır. Hastalık her iki cinsi de benzer oranlarda etkiler (14). Bizim 256 hastalık AAA serimizde kadın erkek oranı 1’di. Ancak hafif bir erkek üstünlüğünü bildiren yayınlarda bulunmaktadır (25).

Ateş, atak esnasında 38° C’nin üzerine çıkar. Hastalığın en sık görülen bulgusudur. Hastaların % 2’de tek klinik bulgu ateştir. Sık görülen ve tanı koydurucu atak bulgusu tekrarlayan karın ağrısıdır. Ağrı başlangıçta belirli bir bölgeye lokalize olsa bile kısa sürede tüm batını etkiler. Karın muayenesinde hassas olup, irritasyon bulguları eşlik eder. 1-3 gün içinde kendiliğinden düzelir. Altı saatten kısa, 5 günden uzun sürmesi akla karın ağrısı yapabilecek başka nedenleri getirmelidir. AAA’in karın ağrısı sıklıkla akut apandisit ile karışır. Bu nedenle

apendektomi yapılan hasta sayısı hiç de az değildir. Elektif apendektomi öneren merkezler vardır. Ancak rutin kullanımda olabilecek intestinal yapışıklık ve adezyon riski nedeniyle yapılmamaktadır (26). Bizim 256 olgumuzun AAA tanısı öncesinde büyük kısmı apendektomi olmak üzere 93 adet laparotomi öyküsü vardır. İki hastamız ilk operasyonu takiben dört kez daha intestinal obstruksiyon nedeniyle yeniden laparotomiye maruz kalmıştır. Atak sırasında sıklıkla kabızlık var iken, atak bitimine yakın ishal görülebilir. Artrit atağı olguların %40-70'de vardır. Aynı bir başlık altında daha geniş olarak ele alınacaktır. Plevral atağa bağlı göğüs ağrısı vakaların yaklaşık %40'da vardır (25). Sıklıkla tek taraflı, nefes alıp vermekle artan ağrı şeklinde kendini belli eder. Atak esnasında plevral sıvı gelişebilir ve atak bitimi ile hızlı bir şekilde rezorbe olur. Perikardit çok nadir gözlenen bir klinik bulgudur. Tekrarlayan perikarditin tek bulgu olduğu vakalarda olabilir. Perikardial atağa bağlı olarak perikardial tamponad gelişimi olabilir (26). Erizipel benzeri eritem (EBE) hastalığın deri bulgusudur. Ayak bileği etrafında veya ayak sırtında yaklaşık 10 cm çapında ödemli, ağrılı kızarıklık şeklinde olup sıklıkla 24-48 saat içinde kendiliğinden geçer. Uzun süren seyahatler sonrası görülmesi tipiktir. Uzamış febril myalji hastalığın seyri sırasında görülebilir. Bazen altı haftayı bile bulabilen, kolşisine yanıtız myalji şeklindedir (27). Çoğu zaman alt ekstremitelerde kendini belli eder. Sık görülen klinik bulgular etnik gruplar arasında farklılık gösterebilir (28). Tablo 1'de farklı popülasyonlardaki klinik bulguların prevalansları özetlenmiştir

Tablo 1. Farklı etnik gruplardaki AAA en sık görülen klinik bulguların prevalansı-Tablonun ESOGÜ Romatoloji bilim dalı verileri dışındakiler Önen'den (28) alınmıştır.

Klinik	Türk	Yahudi	Arap	Ermeni	ESOGÜ
Ateş	93	100	100	100	97.6
Peritonit	94	95	82	96	98
Artrit	43	77	37	37	28.9
Plörit	31	40	43	87	44.9
EBE	21	46	3	8	33.2

Hastalığın daha az görülen klinik bulguları arasında tunika vaginalis tutulumuna bağlı oluşan febril skrotal ataklar, orşit ya da poliarteritis nodosa veya Henoch-Schönlein purpurası gibi vaskülitler olabilir. Splenomegali olguların %30'da vardır ve amiloidoz ile ilişkisizdir. Hastalığın en korkulan bulgusu, AA tipi amiloid birikimine bağlı gelişen böbrek amiloidozudur. Nefrotik sendromun klinik özelliklerini gösterir. Kolşisinin tedavide kullanılmasından önceki yıllarda risk çok yüksek iken, kolşisin sonrası görülme sıklığında belirgin azalma olmuştur (17,29).

1.3.1. AAA Hastalığı ve Artrit

Eklem tutuluşu ile seyreden atak tipi, olguların %50-70'de vardır. Bazı olgularda yıllar boyu tek bulgu olabildiği için, özellikle çocukluk döneminde ayırıcı tanıda sorun oluşturabilir (30). Hastaların üçte birinde ise ilk bulgu artrit olabilir (31). Artrit olguların %75'de alt ekstremitelerde ve monoartrit şeklindedir. ayak bileği, omuz, temporomandibular eklemler çok nadir etkilenirler. Çoğunlukla kronikleşmeden ve sekel bırakmadan iyileşir. Olguların %5'de ise diz ve kalça eklemi ilgilendiren uzamış ve kalıcı eklem hasarına yol açabilen artrit atakları olabilir (4,8). Özellikle kalça eklemi artriti eklem replasmanı gerektirebilir. Kalça eklem artritinin daha ağır seyretmesi, femur başı arteriyel kan akımının sinovyal sıvı basısı nedeniyle azalması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Eklem sıvısındaki lökosit sayısı 100 000'ni bile geçebilir. Bu nedenle özellikle ilk atak esnasında septik artrit ve osteomyelit ekarte edilmelidir (32). AAA seyrinde artrit sık görülmesi, bazen hastaların spondiloartropati şeklinde tedavi edilmeleri sonucunu doğurabilir ve kolşisin tedavisinde gecikmeye yol açabilir. Bu nedenle özellikle çocukluk yaş grubunda olabilecek alt ekstremitte oligoartritinde ayrıntılı bir anamnez ve aile öyküsü AAA hastalığını göstermek açısından önem taşır. Kuşku duyulan hastalarda genetik mutasyon incelemesi tanıda yardımcı olacaktır.

1.3.2. AAA Hastalığında Spondiloartrit ve Sakroiliit Varlığı

AAA ile beraber spondiloartropati bulguları veya sakroiliitin varlığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Ancak gerçek spondiloartrit ve sakroiliit sıklığı bilinmemektedir. İsraili 3000 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tüm

hastalar kas-iskelet sistemi bulguları açısından incelenmişlerdir. Kronik artriti olan 160 hasta saptanmış ve bunların sadece 11’de sakroiliit ile beraber inflamatuvar bel ağrısı tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda AAA ile ilişkili spondiloartrit tanısı %0.4 gibi düşük bir düzeyde tespit edilmiştir (4). Yine bu çalışmada AAA ile ilişkili spondiloartrit dışında üçer hastada primer ankilozan spondilit ve psöriatik artrit bir hastada ise Crohn hastalığı tespit edilmiştir. Türk AAA Çalışma Grubu’nun verileri dikkate alındığında ise bu oran 2838 hasta içinde 64 (%2.3) olarak tespit edilmiştir (22). Literatür incelemesinde AAA hastalığına eşlik eden olgu bildirimleri şeklinde sakroiliitli vakalar bulunmaktadır (31, 33-35). Olguların çok büyük kısmı HLA-B27 negatif oldukları için, kesin bir kanıtı dayanmamakla beraber, AAA ve sakroiliit varlığında HLA-B27 pozitif ise primer ankilozan spondilit gibi değerlendirme eğilimi doğmuştur. Bu sadece gözlemsel bir bilgidir. Olgu bildirimleri dışında, sakroiliak eklem grafilerinin değerlendirildiği üç farklı çalışma bulunmaktadır. Sırasıyla 40 olgunun birinde (%2.5), 34 olgunun ikisinde (%6) ve 43 olgunun altısında (%14) sakroiliit saptanmıştır (5-7). Ancak çalışmalar arasındaki yöntem farklılıkları ve spondiloartrit tanımı ile ilgili farklılıklar, bunun yanı sıra sakroiliak eklem değerlendirilmesindeki kişisel yorum değişiklikleri gerçek sakroiliit ve spondiloartrit sıklığını anlamamızı kısıtlayıcı faktörlerdir. Dolayısıyla AAA hastalığının seyrinde spondiloartropati ve sakroiliit varlığının arttığını söyleyebiliriz. Ancak sıklığı net olarak ifade edebilecek şekilde düzenlemiş bir çalışma olmadığı da aşikardır.

1.3.3. AAA Hastalığında Tanı

AAA tanısı klinik bulguların varlığına dayanarak konur. Hastalığa özgül bir laboratuvar kriteri yoktur. Ataklar esnasında fibrinojen, C-reaktif protein, serum amiloid A, beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı yükselebilir (36). Atağın bitimiyle bu değerler normale dönerler. Ataklar arası dönemde de akut faz proteinlerinin bir miktar yüksek seyrettiğine dair yayınlar mevcuttur (37). Uygun klinik bulguların olduğu hastalarda, uygun etnik gruptan olma, kolşisin tedavisine yanıt, başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz kuvvetle muhtemel AAA tanısı düşündürmelidir. Hastalığın tanısı için farklı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Tel-Hashomer, Sheba Medical Center (Livneh), Dilşen tarafından

geliştirilen kriterlerin ortak noktası klinik bulgu ağırlıklı olmasıdır (2, 38,39). Tüm tanı kriterleri içerisinde aile öyküsü veya uygun etnik kökenden olmaya atıfta bulunmaktadır. En sık kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer ve Livneh tarafından geliştirilenlerdir.

AAA tanısında Tel-Hashomer kriterleri;

Major Kriterler

- Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar
- Yatkınlaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz
- Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

Minör Kriterler

- Tekrarlayan ateşli ataklar
- Erizipel benzeri eritem
- Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Bu kriterlere göre kesin tanı için, 2 major veya 1 major 2 minör kriter gereklidir. Olası tanı için ise 1 major kritere ilave 1 minör kritere ihtiyaç vardır. Livneh tanı kriterleri gereç ve yöntemler içerisinde daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Livneh tanı kriterlerinde, Tel-Hoshomerden farklı olarak ataklar tipik ve atipik olarak gruplanmıştır. Buna göre tipik ataklar, üç veya daha fazla, ateşli, 12-72 saat süren atakların olmasıdır. Arada kalınan hastalarda genetik analiz yapılmalıdır. Ailesel Akdeniz ateşi geninin (MEFV) tanımlanması ve hastalığa yol açabilecek mutasyonların ortaya konması, AAA için dönüm noktası olmuştur. Hastalığın kalıtımı ve ilgili gen mutasyonlarının klinik ile bağlantısı ayrı bir başlık altında ele alınacaktır. AAA ayırıcı tanısında diğer herediter periyodik ateş sendromları düşünülmelidir. Hiperimmünoglobulinemi D ve periyodik ateş sendromunda temel patoloji, mevalonat kinaz enzimindeki orta dercede yetersizliktir. Yaşamın ilk yıllarından itibaren başlayan tipik olarak 7 gün süren, 4-8 haftada bir gelen inflamatuvar atakların varlığı ile karakterizedir. Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendromunda temel patoloji, tümör nekroz faktör reseptör ailesinden Tip 1A'nın mutasyonudur. İnflamatuvar ataklar 5 gün ile 3 hafta arasında olabilir. Sıklıkla ürtikeryal raş ve eritem gibi cilt bulguları eşlik edebilir. Pyojenik artrit ile birlikte pyoderma gangreosum ve akne hastalığında temel patoloji, 15. kromozomda yer alan CD2BP1/PSTPIP1

genindeki mutasyondur. Tekrarlayıcı pyojenik artrit atakları ile karakterizedir (40).

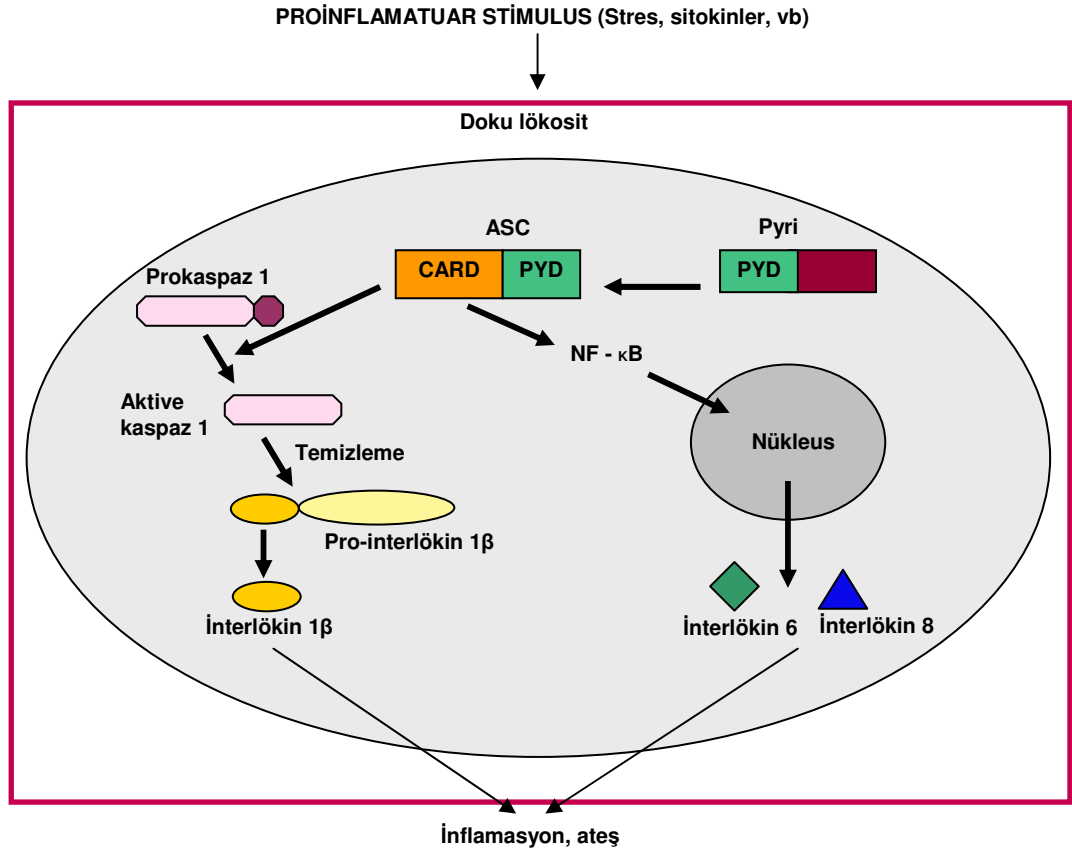
1.4 AAA Hastalığında Kalıtım ve İlgili Gen Mutasyonları

Hastalık otozomal resesif geçiş göstermektedir. Hastalık geninin 16. kromozomun kısa kolu üzerinde olduğunun gösterilmesi ve takiben bu genin kodladığı 781 aminoasitlik proteinin hastalık ile ilgisinin kesin olarak gösterilmesi, AAA için en önemli dönüm noktalarından birisi olmuştur. Bu proteinin hastalık üzerindeki etkisi etyopatogenez kısmında daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır. MEFV geninde bilinen 114 mutasyon bulunmaktadır ve bu sayı yeni mutasyonların bulunması ile artmaktadır (41). Mevcut mutasyonların büyük çoğunluğu onuncu ekzonda ve ikinci ekzondadır. En sık görülen ve hastalık seyriinde en önemli mutasyonlar onuncu ekzon üzerinde olanlardır. 694. aminoasiti etkileyen iki mutasyon M694V ve M694I'dir. Sırasıyla 694. aminoasitte methionin yerine valin ve izolösin değişimi olmaktadır. Onuncu ekzon üzerindeki diğer önemli iki mutasyon ise, 680. aminoasitte methionin yerine izolösinin geçtiği M680I ile, 726. aminoasitte valin yerine alaninin geçtiği V726A mutasyonlarıdır. Bu dört mutasyon toplamda görülen mutasyonların %85'ine karşılık gelmektedir. Diğer etnik gruplardakine benzer şekilde, Türk AAA hastalarında M694V en sık görülen mutasyondur (22, 42). Türk AAA hastalarında M694V mutasyon varlığı yaklaşık %51.5'dir. Toplumun diğer bireylerinde ise %3 oranında bulunmaktadır. İsrail'de yapılan bir çalışmada, AAA hastalarında M694V varlığı %62 oranında saptanmıştır (43). İkinci ekzon üzerinde yer alan 148. aminoasitteki glutami asit yerine glutaminin geçtiği mutasyon E148Q'dur. Akdeniz bölgesindeki halklarda yaygın bir mutasyondur. Türk toplumunda %12 oranında iken AAA'li hastalarda % 3.5 oranındadır. Düşük penetrans ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (42). Ancak homozigot E148Q taşıyıcılarında hastalık bulgusu gözükmemektedir. En sık görülen M694V mutasyonunun, homozigot varlığının Yahudi, Arap, Ermeni popülasyonunda amiloidoz ile ilişkisi iyi bilinmektedir (44). İlginç olarak Türk hastalar üzerindeki çalışmalarda M694V homozigot varlığı ile amiloidoz gelişmesi arasında bağlantı gösterilememiştir (45). M694V homozigotluğunun erken başlangıç, atak sıklığı, artrit ve erizipel benzeri eritem ile ilişkisi bilinmektedir. Türk toplumundaki

sağlıklı bireylerde MEFV gen mutasyonu taşıyıcılık hızı %20'dir (42). Kesin kanıt olmamakla beraber bu mutasyonların varlığının daha iyi bir inflamatuvar yanıt sağlayarak bazı hastalıklara karşı selektif avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir (46).

1.5 AAA Hastalığında Etyopatogenez

AAA'dan sorumlu genin tanımlanmış olmasına rağmen hastalığın etyopatogenezinin tam olarak bilindiğini söylemek güçtür. MEFV geninin ürünü olan pyrin/marenostrin proteininin 92 aminoasitlik N-terminal parçasının, normal pyrin fonksiyonunda ve AAA ataklarında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Pyrin nötrofil aktivasyonunun inhibe ederek etkili olan bir düzenleyicidir. MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak pyrin molekülünde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşmaktadır. Mutasyonların çoğu iki aminoasitin yer değiştirdiği noktasal mutasyonlar olmasına rağmen, etkileri büyük olmaktadır. Pyrin proteini doku spesifiktir ve sadece myeloid/monositik hücrelerde saptanmıştır. Pyrin hücre iskeletindeki aktin ve mikrotubuller üzerine lokalizedir ve dört farklı domain içerir (PYD, B30.2, B-Box ve coiled coin). En sık mutasyonlar B30.2 domainindedir. Pyrinin 'pyrin' domaini ASC (apoptoz ile ilişkili benek şeklinde speck benzeri protein) denilen bir adaptör proteinin pyrin domaini ile spesifik etkileşime girer. Pyrin ile ASC etkileşimi interlökin-1 beta (IL-1 β) sekresyonu, nükleer faktör kappa B aktivasyonu ve apoptoz regülasyonunda rol oynar (Şekil 1). IL-1 β ise ateş ve inflamasyonda rol oynar. Pyrin proteinin etkilerinin yanı sıra etyopatogenez ile ilgili başka hipotezlerde bulunmaktadır (30). Bunlar arasında, C5a inhibitör protein eksikliğine bağlı olarak, C5a'nın nötrofiller üzerindeki güçlü kemotaktik etkisinin baskılanamaması, yağ metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak, oksidan maddelerin üretilmesi ve bunlarında hücre membran harabiyetine yol açarak AAA ataklarına neden olabildiği, fosfolipidleri araşidonik asite çeviren fosfolipaz-A2 enziminin inhibisyonunda rol oynayan lipokortinin yetersizliği, katekolamin metabolizmasında olabilecek bir bozukluğun AAA ataklarını tetiklediğini ileri süren hipotezler yer almaktadır.



Şekil 1. AAA etyopatogenezi

2. Seronegatif Spondiloartropatiler

Seonegatif spondiloartropatiler (SNSA), ortak klinik, genetik ve epidemiyolojik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Bu grubun belli başlı üyeleri arasında ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit, psöriyatik artrit ve enteropatik artrit yer alır. İlk tanımlandığı dönemde romatoid artrit farklı bir hastalık grubu olduğuna işaret etmek için, romatoid faktör negatifliğine vurgu yapmak amacıyla seronegatiflik kavramına vurgu yapılmıştır. Bugün için biliyoruz ki, romatoid faktör negatifliği dışında pek çok ortak özelliğe sahiptirler. Hastaların büyük kısmının erkek olması, tendon ve ligamanların yapıştığı entezis bölgelerinde inflamasyon (entesitis) olması, sakroiliak eklem tutuluşunu gösteren radyolojik ve klinik kanıtların varlığı, alt ekstremitte ağırlıklı oligoartritin bulunması ve HLA-B27 ile güçlü beraberlik bu ortak özelliklerin belli başlılarıdır

(47). SNSA başlığı farklı klinik bulguları olan bir hastalıktan ziyade, birbiri ile ilişkili ve benzer özellikleri olan geniş bir hastalık ailesini tariflemektedir.

Hastalığın etyopatogenezinin tam olarak bilindiğini söyleyemeyiz. Ancak genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesi ile hastalığın geliştiği düşünülmektedir. Birinci derece akrabalarda hastalığın varlığı önemli bir risk faktörü olarak gözükmektedir. SNSA ile HLA-B27 arasında sıkı bir bağlantı bulunmaktadır. Bu bağlantı AS'de en belirgindir. Diğer SNSA grubu hastalıklarda ise azalan sıklıkta da olsa HLA-B27 bağlantısı mevcuttur.

2.1. Seronegatif Spondiloartropatilerin Klinik Bulguları

SNSA grubu hastalıkların ortak klinik özellikleri şu şekildedir;

1. Entezitis: Tendon, ligaman veya eklem kapsülünün yapıştığı alanlardaki inflamasyonu tanımlamaktadır. Entezitis gelişiminde spesifik T hücre aracılıklı immünite rol oynar, inflamasyonun temelinde CD8+ T hücreleri yer almaktadır (48). Entezitis klinikte kendini aşil tendiniti ve plantar fasit şeklinde belli eder. Hasta topuk veya ayak tabanında ağrı, şişlik ve yürüme zorluğundan yakınır. Diskovertebral bileşkedeki entezitis sindesmofitlerin oluşumu ile sonuçlanır.
2. Periferik eklem tutulumu: SNSA periferik eklem tutulumu alt ekstremitelerde ağırlıklı olarak oligoartrit şeklindedir. Genellikle deformite bırakmadan iyileşir. Kalça eklem tutulumu ise bu genellemenin aksine sinsi ve deformite yapıcı özelliكتedir.
3. Sakroiliit ve spondilit: SNSA'larda görülen sakroiliit ve spondilit kendini kronik inflamatuvar bel ağrısı şeklinde belli eder. Kronik inflamatuvar bel ağrısı, sıklıkla 40 yaş altında başlayan, istirahat ile artıp, egzersizle azalan, 1 saati aşkın sabah tutukluğunun eşlik ettiği, sinsi seyirlidir. Hastalar tarafından genelde iyi lokalize edilemez. Spondilite bağlı omurga hareketleri zaman içerisinde kısıtlanır. Omurga hareketlerindeki bu kısıtlanma, Schoeber testinde öne doğru fleksiyonun 5cm'den daha az olması ile kendini belli eder.
4. Akut anterior üveit: Tek taraflı, ani başlangıçlı göz kızarıklığı ve fotofobi ile kendini belli eder. HLA-B27 ile çok sıkı bir ilişkisi vardır. Genellikle sekel bırakmadan iyileşmekle beraber tekrarlama eğilimindedir.

5. Mukokutanöz bulgular: Reaktif artrit ve enteropatik artritte daha sıktır. Eriteme nodosum, keratoderma blenorajikum, sirsinata balanitis, pyoderma gangreosum en sık görülen cilt bulgularıdır (49).

2.2. Seronegatif Spondiloartropatiler ve HLA B 27 İlişkisi

SNSA grubu hastalıklarda ailesel ve genetik bağlantı başlangıçtan beri bilinmesine karşın, HLA-B27 ile olan bağlantı ancak 1973 yılında tanımlanmıştır (50). Tüm hayvanlarda bulunan MHC lokusunun insandaki karşılığı insan lökosit antijenleri (HLA) adını alır. HLA kompleksi 6. kromozom üzerinde yer alır ve antijenin tanımlanmasında rol oynar. Tüm türlerde MHC lokusu iki set olarak birçok polimorfik gen barındırır. Bunlar sınıf I ve sınıf II MHC genleri olarak anılır (51). HLA-B27, MHC sınıf I antijenidir ve en az 25 farklı allelden oluşan bir doku grubu ailesidir (HLA B 2701-.HLA B 21725). Alt tipler birkaç aminoasitin dizilim farklılığı ile birbirinden ayrılırlar. En sık görülen ve SNSA ile ilişkisi en kuvvetli olan alt tip HLA-B2705'dir. Beyaz ırkta HLA-B27 varlığı %8'dir (52). SNSA'lardaki oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. HLA-B27 ve SNSA beraberliği. Şentürk'den (52) alınmıştır.

Hastalık	HLA-B27 %
Sağlıklı beyaz ırk	8
AS	92
Reaktif artrit	80
Enteropatik artrit	60
Psöriyatik artrit	60
Belirlenemeyen SNSA	20-25

SNSA'ların eyopatojenizdeki rolü tam olarak bilinmemekle beraber, bazı hipotezler bulunmaktadır. Bunlardan ilki, HLA-B27 ile bakteriyel peptidler arasındaki yapısal benzerlik nedeniyle, otoantijenlere karşı otoimmün yanıt gelişebileceğidir. HLA-B27'nin kendisi antijenik bir yapı olarak algılanır ve sürekli CD8+ T hücrelerini uyarır (53). İkinci olası hipotez, HLA-B27'nin antijenik peptidi bağlayarak sitotoksik bit T hücre yanıtı oluşturmasıdır. Üçüncü

olasılık ise, β_2 mikroglobulin içermeyen HLA-B27 molekülüne bağlanmış olan eksojen bakteriyel peptidlerin T hücrelerine sunulmasıdır.

HLA-B27'nin klinik kullanımı ise sadece tanıya yardımcı bir faktör olabilir. HLA-B27 pozitif her bireyde hastalık gelişmeyecektir. HLA-B27 pozitif bireylerde bu risk sadece %10'dur. Eğer ailede birinci derece yakınında SNSA var ise bu oran %30'a çıkar (54). Sonuçta SNSA'lar HLA-B27 tarafından oluşturulan genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel bazı faktörlerin tetiklemesi ile ortaya çıkmaktadır.

3. Sakroiliit Tanısında ve Ankilozan Spondilitin Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri

SNSA'larda ve daha az oranda Behçet, AAA gibi hastalıklarda sakroiliak eklem tutulabilir. Sakroiliitin tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri, direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve ultrasonografidir. Bu yöntemler arasında en çok tercih edilenler ise direkt grafiler ve MRI'dır. Direkt grafiler düşük maliyetleri, kolay ulaşılabilir olmaları gibi nedenlerle ilk tercih edilmelidir. Ancak erken dönemdeki sakroiliitin gösterilmesinde yeterli değildir. Erken dönem sakroiliitin gösterilmesinde MRI tartışılmaz üstünlüğe sahiptir (55).

3.1. Direkt Radyografi

Sakroiliak eklem S şeklinde yapısı dıştan içeri doğru seyir gösterdiği için, sakrum ve ileum birbirinin üzerini örter. Bu nedenle oblik grafiler daha iyi bir görüntü sağlar. Bunun için hasta supin pozisyonda ve kalça fleksiyonda iken röntgen tüpünün başa doğru 15° açı verilerek çekilen grafiler ile eklem en iyi şekilde görüntülenebilir. Genel olarak iki yönlü başlayan sakroiliitte radyolojik özellikler üç evrede tanımlanabilir. Birinci evrede eklem sinovya içermeyen 1/3 alt kısmında subkondral osteoporoza bağlı bir genişleme oluşur. Buna 'yalancı genişleme' denir. Aynı evrede sakral ve iliak kanat tarafında kemik yüzeylerinde netlik bozulurken kenarlarda düzensiz konturlu çentikler ortaya çıkar. İkinci evrede sakroiliak eklem açıklığında silinme ve kenarlarda bant tarzında skleroz görülür. Üçüncü ve son evrede eklem aralığı ortadan kalkar, parsiyel sinositoz ve gerçek ankiloz oluşur (56). Sakroiliak eklem direkt radyografideki görünümüne

göre 0 ila 4 arasında skorlama yapılarak sakroiliitin derecesi değerlendirilir. Buna göre evre 0=normal, evre 1=şüpheli değişiklikler, evre 2=minimum anormallik, evre 3=kesin anormallik, evre 4=şiddetli değişiklik (total ankiloz) olarak gruplanır. Şekil 2’de direkt grafide evre 2-3 sakroiliit gösterilmektedir.



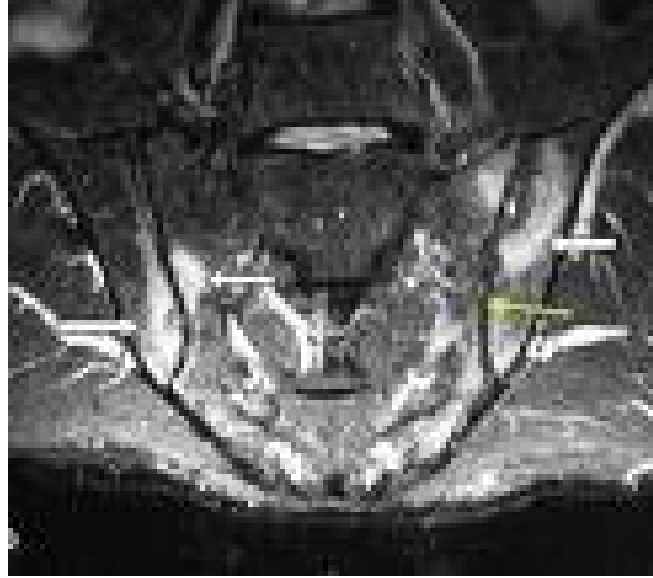
Şekil 2. Evre 2-3 sakroiliitin direkt radyografik görüntüsü.

Direkt grafilerde belirgin sakroiliitin görünmesi zaman alabilir. Erken dönemdeki duyarlılığı düşük olmalarına karşın direkt grafiler her zaman ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır (57). Sakroiliitte görülebilecek lezyonlar; subkondral kemiğin bulanıklaşması, sakroiliak eklem kenarlarında irregüler erezyon, skleroz ve füzyondur.

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Sakroiliitin değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografi vazgeçilmez ilk tanı yöntemidir. Ancak hastalığın erken bulgularının ve aktivasyon decesini saptamada dinamik MRI faydalıdır. MRI eklem kesitsel görüntülerini alarak, çevre dokulardan bağımsız olarak değerlendirmeye olanak sağlar. Klinik bulguları sakroiliit düşündüren hastalarda normal veya şüpheli sakroilik direkt grafiler mutlaka MRI ile yeniden değerlendirilmelidir. MRI, erken ve geç dönem sakroiliitin değerlendirilmesinde çok duyarlı bir yöntemdir (55). Erken dönem sakroiliitin MRI bulgusu, sinovit ve komşu kemik iliğinde inflamasyondur. Kontraslı MRI ile düz grafilerin normal olduğu erken dönem olguların 2/3’de akut sakroiliit dedirtecek şekilde subkondral kemik iliği ve sinovyal değişiklikler gösterilebilir (58). Günümüzde önerilen protokol; semikoronar T1 ağırlıklı ve

semiaksiyel STIR (short tau inversion recovery) sekanslarıdır. Şekil 3’de Sakroiliitli bir hastanın MRI görüntüsü görülmektedir



Şekil 3. MRI sakroiliit görünümü

3.3. Ankilozan Spondilitte Omurganın Radyolojik Değişiklikleri ve Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (BASRI)

Ankilozan spondiloartritlerin vertebral değişiklikleri genelde yıkım ve yapımdan oluşur. İlerlemiş olgularda vertebralarda yaygın bir dansite azalması görülür. Korpusların ön-üst ve bazen alt köşelerinde juxta-diskal erezyon görülür (Romanus belirtisi).bu erezyon kısa süre içinde yeni kemik yapıları ile kapatılır. Buna bağlı korpusta ‘kare vertebra’ denilen görünüm oluşur. Vertebralardaki diğer önemli değişiklik sindesmofitlerdir. İntersomatik ossifikasyon olan sindesmofitler anulus fibrozusun çeper kısmının kalsifikasyonu sonucu oluşur. Öncelikle dorsolomber segmentte başlayan bu çıkıntılar başlangıçta küçük bir spikül şeklindedir. Zamanla vertebra korpuslarının birinden diğerine köprü oluşturacak tarzda uzanır. Vertebra köşelerindeki erezyon sonucu anulus ayrılır ve erezyon yerinde sindesmofit gelişir. Bunların vertebra korpuslarını lateralden yaygın biçimde tutması ve ondüle bir görünüm alması sonucu ‘bambu kamışı’ görünümü ortaya çıkar. Bazen lateral radyografide ön longitudinal ligaman boyunca adeta ince bir kemik akıntısı şeklinde ligaman ossifikasyonu görülür. Apofizer eklem değişiklikleri başlangıçta osteoporoz, daralma ve erezyonların varlığı tarzında iken daha sonra çevre kondanzasyonu ve ankiloz gelişir, eklem açıklığı tümü ile kapanır. Ön-arka radyografide sağ ve sol lateral longitudinal

ligamanların kalsifikasyonu, her iki yönlü apofizer eklemlerdeki kondanzasyon ve ortadaki spinöz ligaman kalsifikasyonu tümü birden ‘beşli yay’ veya ‘tren rayı’ denilen görünümün oluşmasına yol açar (55).

Ankilozan spondilit gibi kronik ve dalgalı seyir gösteren hastalıkların takibinde standardize edilmiş radyolojik ve fonksiyonel indekslere ihtiyaç vardır. Radyolojik skalalar hastalığın tanısının yanı sıra, verilen tedavilerin etkinliği konusunda da yardımcı olurlar. Bu amaçla geliştirilmiş olan indeksler içerisinde, Bath ankilozan spondilit radyolojik indeksi (BASRI) en sık kullanılanlarındandır. BASRI pek çok farklı çalışmada kullanılan ve güvenilirliği ispatlanmış bir indekstir (59). BASRI içerisinde şu değerlendirme birimleri yer alır.

BASRI-s: (Toplam skor 2-12)

1. Sakroiliak eklemler (2-4) için derecelendirme:

0. Normal
1. Şüpheli değişiklikler
2. Skleroz, bir miktar erezyon, eklem aralığında genişleme
3. Belirgin erezyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp
4. Tam ankiloz

2. Servikal (0-4) ve

3. Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme:

0. Normal
1. Şüpheli
2. Hafif (< 2 vertebrada erezyonlar, kareleşme, sindesmofitler var ya da yok)
3. Orta (>3 vertebrada sindesmofit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)
4. Şiddetli (>3 vertebrada füzyon)

BASRI-h: (Toplam skor: 0-4)

4. Kalça eklemleri

0. Normal
1. Şüpheli
2. Hafif
3. Orta

4. Şiddetli

BASRI-t= 4 skor toplamı (2-16).

GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalında izlenen ve AAA hastalığı için Livneh tanı kriterlerini dolduran 256 hastanın (128 erkek, 128 kadın ve ortalama yaş 27.2 ± 6.3) dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. İnflamatuvar bel ağrısı, tekrarlayan artrit, entesitis öyküsü ve ya klinik bulgularına sahip olan hastalar belirlendi ve çalışma kriterlerine uygunluk açısından değerlendirmek üzere çağrıldılar.

1. Livneh Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri

Major

Tipik ataklar

1. Peritonit (yaygın)
2. Plörit (tek taraflı) ve ya perikardit
3. Monoartit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Sadece ateş
5. Tam olmayan abdominal atak

Minör

Tam olmayan ataklar iki ya da tek bölgeyi tutabilen

İnkomplet ataklar

1. Göğüs
2. Eklem
3. Bacak (egzersiz ağrısı)
4. Kolşisine iyi yanıt

Destekleyici ölçütler

1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Hastalığın 20 yaşından önce başlaması

Atak özellikleri

4. Ağır veya yatak istirahati gerektiren ataklar
5. Kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arasında bulgusuz dönem
7. Aşağıdaki testlerden bir veya daha fazlasında oluşan geçici yangısal yanıt

Lökosit, sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen

8. Aralıklı proteinüri ve hematüri
9. Apendektomi ya da tanılandırıcı laparotomi öyküsü
10. Ailede akrabalık

AAA tanısı için bir major iki minör kriter varlığı arandı. Tipik ataklar tekrarlayan (3'den fazla), ateş (rektal ölçümde $>38^{\circ}$ C) ve 12 saat ile günler arasında seyir gösterir.

2. Çalışmaya Alınma Kriterleri;

Aşağıda belirtilen klinik bulgulara ve ya öyküye sahip olan hastalar çalışmaya kabul edildi.

1. En az üç aydır olan istirahatle artan ve egzersizle düzelen inflamatuvar bel ağrısı öyküsünün varlığı
2. Alt bel hareket kısıtlılığının değerlendirilmesi için yapılan Schoeber testininin 5cm'den az olması
3. Entesitis öyküsü varlığı (aşil tendonu üzerinde ve ya topukta ağrı, hassasiyet veya şişlik bulguları)
4. Dördüncü interkostal aralıktan yapılan ölçümde derin ekspirasyon ve inspirasyon esnasında ölçülen göğüs çevresi farkının 5 cm'den az olması veya
5. Mono ya da oligoartiküler periferik artrit öyküsünün varlığı
6. Sakroiliak eklem muayenesinde
 - *Lateral konumda sakroiliak eklemlerin ağrılı olması
 - *Patrik Fabere testinde sakroiliak eklemlerin ağrılı olması
 - *Gaenslen testinde sakroiliak eklemlerin ağrılı olması

Yukarıda belirtilen kriterlerden bir ve ya daha fazlasını taşıyan hastalara direkt sakroiliak eklem grafisi çekildi. Direkt sakroiliak eklem grafileri, aynı klinisyen tarafından değerlendirildi. Sakroiliitin radyolojik derecelemesi ankilozan spondilit 1996 New York kriterlerine uygun olarak yapıldı. Buna göre;

Evre 0 Normal

Evre 1 Şüpheli değişiklikler

Evre 2 Minimum anormallik

Evre 3 Kesin anormallik

Evre 4 Şiddetli değişiklik (total ankiloz) olarak değerlendirildi.

İskelet sisteminin direkt radyografileri, Phillips Bucky Compact (Phillips Medical Systems, Hamburg, Germany) cihazı ile 60 KpV ve 300 maS ışın verilerek çekilmiştir. Direkt sakroiliak eklem grafisi evre 0, 1, 2 sakroiliit olarak kabul edilen ancak klinik olarak sakroiliitin olduğu düşünülen hastalara, sakroiliak eklem manyetik rezonans incelemesi yapıldı. Sakroiliak eklem grafisi evre 3, 4 sakroiliit olarak değerlendirilen hastalarda sakroiliitin varlığı kesin olarak kabul edildiği için sakroiliak MR incelemesi yapılmadı. Sakroiliak eklem MR tetkikleri hastaların klinik özelliklerini, öyküsünü ve sakroiliak eklem grafisini bilmeyen radyoloji uzmanınca sakroiliit varlığı açısından değerlendirildi. SI eklemlerin MR görüntüleri 1.5 T unit (Vision Plus, VB 330, Siemens) ile alındı. İncelemeler vücut array coil ile yapıldı ve şu sekanslardan oluştu: T1, T2 ve STIR. Sekanslar, sakroiliak eklem uzun eksenine paralel olarak yatırılarak koronal planda alındı. Görüntüler klinik durumdan bağımsız olarak değerlendirildi. MRI incelemelerin değerlendirilmeleri şu bulguları içerdi: 1) kemiksi skleroz ; 2) erozyon; 3) kemik iliği ödemi (subkondral kemik iliğinde anormal sinyal yoğunluğu); ve 4) sinovit sinovit (kartilagenöz ve ligamentöz eklem yüzeylerinde anormal sinyal yoğunluğu). MRI'da tanı koydurucu bulgular erozyon, subkondral kemik ödemi ve sinovitti.

AAA-sakroiliit beraberliği olan hastalardaki radyolojik tutulumun derecelendirilmesi için Bath ankilozan spondilit radyolojik indeksinden yararlanıldı. Bu amaçla çekilen sakroiliak, kalça grafileri ile servikal ve lomber ön-arka ve lateral grafileri hastaların klinik durumlarından habersiz radyolog tarafından değerlendirildi. Ayrıntısı genel bilgilerin içerisinde yer alan Bath radyoloji indeksine göre, sakroiliak, kalça, servikal ve lomber omurga grafileri 0-4 puan üzerinden değerlendirildi. Buna göre hastaların total skoru 2-16 puan arasında, BASRI-s skorları 2-12 arasında değerlendirildi. Hastaların omurga grafilerinin puanlaması, ön-arka veya lateral grafilerin hangisinde daha fazla değişiklik varsa buna göre yapıldı. AAA-sakroiliiti olan hastaların Bath ankilozan spondilit radyolojik indekslerinden elde edilen sonuçları ve klinik bulguları bölümümüzde izlenen 41 AS hastası ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda romatoid faktör testi, tüm AAA'li hastalarda HLA B 27 antijeni çalışıldı. HLA-B27 antijen ekspresyonu, eritrosit-lize tam kanda,

BD FACSCalibur™ akış sitometrisi cihazında, kalitatif iki-renkli direkt immunofloresan yöntemle çalışıldı.

Direkt sakroiliak eklem grafisi veya sakroiliak MR incelemesinde sakroiliit tespit edilen hastalarda

1. AAA gen mutasyonu (2. ve 10. eksondaki mutasyonlar) çalışıldı.
2. Ailede AAA öyküsü sorgulandı
3. AAA hastalık şiddeti Tel Hashomer kriterleri ile değerlendirildi.
4. Bath ankilozan spondilit radyolojik indeksine göre, direkt radyografileri puanlandı.

Hastaların periferik kan örneğinden total genomik DNA'ları izole edilerek MEFV geninin 2., 3., 5. ve 10. ekzonları multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye edildi. PCR ürünleri reverse hibridizasyon yöntemi kullanılarak 12 mutasyon açısından araştırıldı.

3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri;

1. Hastanın çalışmaya alınmayı kabul etmemesi
2. Sedef, reaktif artrit, Behçet ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi sakroiliit ve ya artrit yapabilecek başka bir hastalığın varlığı.

Sedef, reaktif artrit, Behçet ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıkların dışlanması için tüm hastalar üveit, üretrit, kronik ishal, tekrarlayan oral aft ve genital ülser, eritema nodosum, osteofolikülit, sedef cilt bulguları açısından sorgulandı ve klinik bulgular arandı. Hiçbir hastada sorgulanan klinik bulguların öyküsü ve ya klinik bulgusu mevcut değildi.

4. AAA için Tel Hashomer Şiddet Skoru

1. Başlangıç yaşı

* < 5 yaş	3 puan
* 5-10 yaş	2 puan
* 10-20 yaş	1 puan
* > 20 yaş	0 puan
2. Atak sıklığı

* Ayda ikiden fazla	3 puan
---------------------	--------

* Ayda 1-2	2 puan
* Ayda 1'den az	1 puan
3. Atak kontrolü için kolşisin dozu	
* Yanıtsız	4 puan
* 2 mg/gün	3 puan
* 1.5 mg/gün	2 puan
* 1 mg/gün	1 puan
4. Artrit	
* Uzamış atak	3 puan
* Akut atak varlığı	2 puan
5. Erizipel benzeri eritem	
* Var ise	2 puan
6. Amiloidoz	
* Var ise	3 puan
* Fenotip II	4 puan
Hafif hastalık	2-5 puan
Orta şiddette hastalık	6-10 puan
Şiddetli hastalık	10 puan üstü

5. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmanın istatistikleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik bölümü tarafından yapıldı.

1. Analizlerde SPSS for windows 15.0, Sigmatat 3.1 kullanıldı
2. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Shapiro wilk testi ile test edildi.
3. Normal dağılım gösteren değişkenlere parametrik testler, normal dağılım göstermeyen verilere ise parametrik olmayan testler uygulandı
4. Gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde (3 ve daha fazla) normal dağılım gösteren verilerde ANOVA kullanıldı. Gruplar arası farklılığın belirlenmesinde ise POSTHOC testlerden Tukey HSD testi kullanıldı
5. AAA başlama yaşı'nın 2 grupta (1 ve 3) karşılaştırılmasında t testi kullanıldı

6. Schoeber, göğüs ekspansiyonu , BASRI total ve spinal değişkenlerinin gruplar arasındaki farklılıklarının belirlenmesinde ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde ise Posthoc testlerden Dunn testi kullanıldı.
7. Gruplardaki amiloid, kalça, protez, üveit, B27 değerlerinin analizlerinde X^2 (chi square) testi kullanıldı
8. Değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak özetlendi
9. $P < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

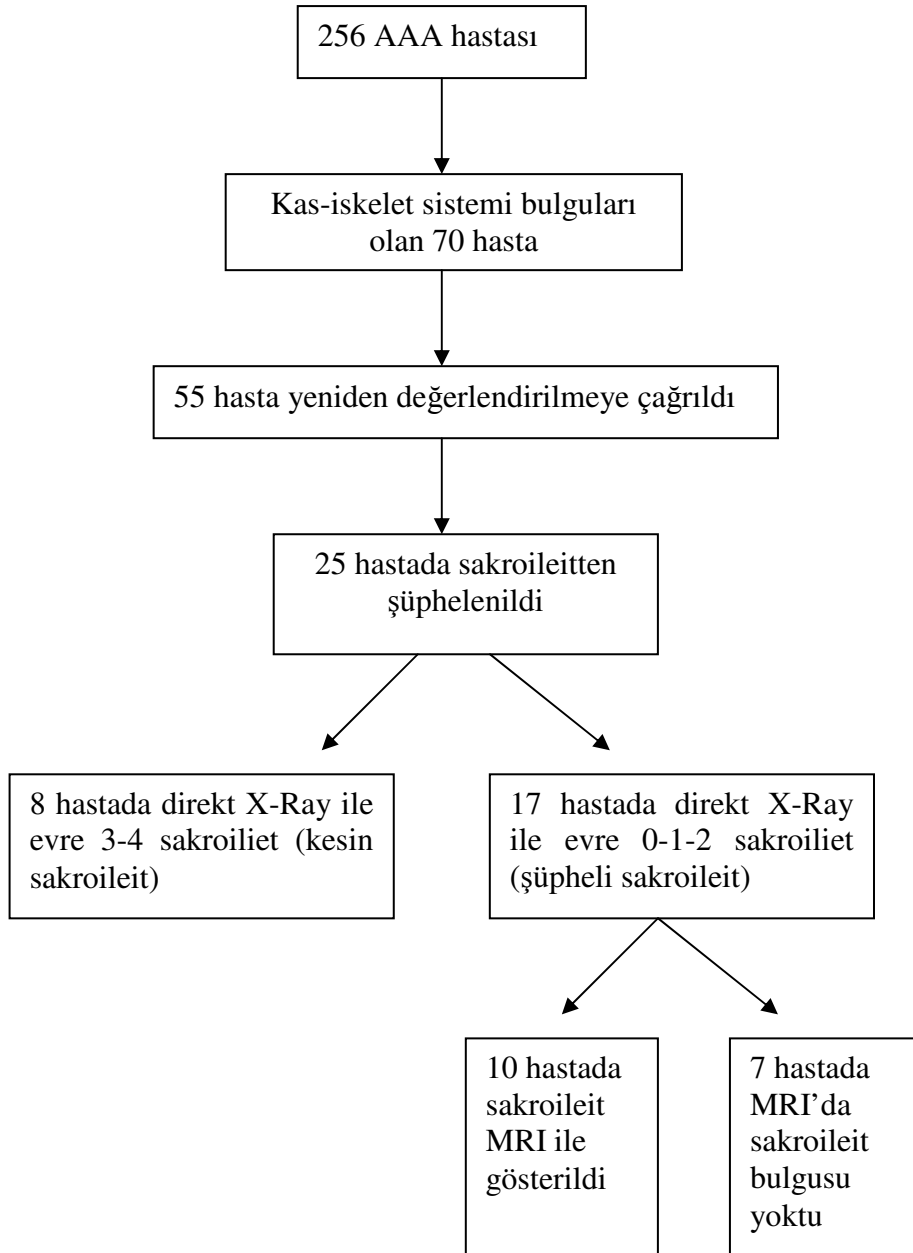
Etik kurul onayı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22. Ağustos 2006 tarihinde ve 2006/498 no ile verildi.

BULGULAR

Değerlendirilen 256 hasta (128 erkek, 128 kadın ve ortalama yaş 27.2 ± 6.3) içinde SNSA kliniği olan toplam 70 (43 erkek, 27 kadın ve ortalama yaş 29.1 ± 5.7) hasta vardı. Ulaşılabilen 55 hasta, çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilmek üzere çağrıldı. Direkt grafi ya da sakroiliak MR ile toplam 18 hastada sakroiliit saptandı. Sakroiliiti olan hastalarımızın oranı 256 AAA hastası içerisinde %7, SNSA kliniği olan ve sakroiliak eklemi görüntüleme yöntemi ile araştırılmış olan 55 hastada ise %32.7'ye karşılık gelmektedir. Hastaların değerlendirilmesi Şekil 4'de verilmiştir. Tablo 3'de sakroiliit saptanan hastaların özellikleri gösterilmektedir. Sakroiliit tespit edilen hastalar HLA-B27 varlığına göre iki grup olarak değerlendirildi.

HLA-B27 pozitif olan sekiz hastada saptandı ve hepsinde AAA için pozitif aile öyküsü vardı (8 hasta da erkekti ve ortalama yaş 29.38 ± 10.02). Sakroiletin derecesi direkt radyografide evre 3-4 olarak değerlendirildiği için, bu hastalara sakroiliak MR çekilmedi. Tümünde periferik artrit öyküsü vardı. Sadece iki hastada entesit öyküsü veriyordu. Hastaların hiçbirisinde sindesmofit, 'bambu kamışı', 'tren rayı' gibi vertebral kolonun anterior ve lateral elemanlarının tutulumunu düşündürecek işaretler yoktu. Bir ve iki nolu hastalar kardeşti. Bir nolu hastanın kızı da AAA hastasıydı ancak kızında sakroiliit ve periferik artrit öyküsü yoktu. Diğer hastalarda dönem dönem olan, alt ekstremitelerde akut seyirli mono veya oligoartrit ile Aşil tendonu veya plantar fascia üzerinde spontan ağrı ve duyarlılık vardı. Bir, iki, dört, sekiz nolu hastalar AAA tanısından önce ankilozan spondilit tanısı almışlardı ve sülfosalazin, methotrexate gibi hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ve indometazin kullanıyorlardı. Tekrarlayan febril peritonit bulguları nedeniyle romatoloji bölümüne başvurmuşlardı. Dört nolu hastada, her iki dizde kronik destrüktif artrit mevcuttu ve her iki diz eklemine çok sayıda eklem içi steroid uygulanmış ve sol diz eklemine yitrium ile sinovektomi yapılmıştı. Beş nolu hastada her iki kalça eklemine destrüktif artrit vardı. Sekiz nolu hastada nefrotik sınıırı aşan proteinüri ve rektal biyopsi ile gösterilmiş amiloidoz vardı. Diğer yedi hastada idrar incelemesinde amiloidozu düşündürecek proteinüri yoktu.

HLA-B27 negatif toplam 17 hastanın direkt grafisi evre 0, 1, 2 sakroiliit olabileceği düşünöldü ve tüm hastalara sakroiliit varlığını doğrulamak için sakroiliak MR çekildi. Yedi hastada MR'da sakroiliit bulgusu yoktu. On hastada ise MR'da sakroiliit varlığı gösterildi (5 erkek, 5 kadın ve ortalama yaş 26.8±6.94). Beş hastada, daha önceye ait alt ekstremitelerde akut mono veya oligoartrit ile bir hastada aşil tendiniti öyküsü vardı. Beş hastada AAA için pozitif aile öyküsü vardı.



Şekil 4. 256 AAA hastasının sakroiliit açısından değerlendirilmesi

Tablo 3. Sakroiliiti olan AAA'lı hastaların özellikleri

Olgu	Yaş	Cins	İnflamatuvar bel ağrısı	Periferik artrit	Entesit	HLA-B27	Bilateral Sakroiliit Xray - MR		MEFV Mutasyonu
1	46	E	+	+	-	+	+		M694V/-
2	39	E	+	+	-	+	+		M694V/-
3	34	E	+	+	-	+	+		M694V/-
4	24	E	+	+	-	+	+		M694V/-
5	32	E	+	+	-	+	+		M694V/-
6	17	E	+	+	+	+	+		?
7	21	E	+	+	-	+	+		M694V/ M694V
8	22	E	+	+	+	+	+		M694V/ M694V
9	19	K	+	-	-	-		+	M694V/-
10	18	E	+	+	-	-		+	M694V/ M694V
11	23	E	+	-	-	-		+	M694V/ M694V
12	39	K	+	-	-	-		+	V726A/ M680I
13	27	E	+	-	-	-		+	M694V/-
14	27	E	+	-	+	-		+	M694V/-
15	22	K	+	+	-	-		+	M694V/-
16	35	K	+	+	-	-		+	?
17	33	K	+	+	-	-		+	M694V/ M680I
18	25	E	+	+	-	-		+	M694V/ M694V

Onsekiz nolu hastada, nefrotik sınırı aşan proteinüri ve renal biyopside gösterilmiş amiloidoz vardı. Diğer dokuz hastada idrar incelemesinde amiloidozu düşündürecek proteinüri yoktu. İki gruptaki hastaların tümünde inflamatuvar bel ağrısı vardı. Periferik artrit HLA-B27 pozitif olgularda daha baskın özellik olarak görüldü (HLA-B27 pozitif olgularda %100, negatif olgularda %50).

Hastaların hiçbirisinde üveit, üretrit, ishal, tekrarlayan oral aft ve genital ülser, eritema nodosum, osteofolikülit, sedef öyküsü yoktu. Tüm AAA'lileri içeren hasta popülasyonunda, HLA-B27 pozitiflik oranı % 9 olarak saptandı. MEFV mutasyonu incelemesinde, beş hasta M694V için homozigot, dokuz hasta heterozigot, bir hasta V726A/M680I compound heterozigot, bir hasta M694V/M680I compound heterozigot pozitifliği. İki hastada ise MEFV gen mutasyonu çalışılmadı. Tüm hastalarda RF negatif bulundu. 256 AAA hastasının 108'de MEFV gen mutasyonu çalışıldı. Sakroiliiti olmayan toplam 92 hastada M694V homozigot (%26) ve heterozigot (%18.5) pozitifliği toplam % 44.5 ile en sık görülen mutasyon tiptiydi. Sakroileti olan 16 hasta da, sakroiliiti olmayan 92 hasta ile kıyaslandığında M694V homozigot veya heterozigot varlığı belirgin fazlaydı ($p < 0.001$, Two proportions T test). Tablo 4 mutasyon analizlerinin toplam dağılımını göstermektedir. Tablo 5 Sakroiliit ve M694V mutasyonun varlığına göre hastaların dağılımını göstermektedir.

Tablo 4. Sakroiliiti olmayan 92 AAA hastasının MEFV mutasyon analizi

MEFV Mutasyon Tipi	Hasta Sayısı	%
M694V homozigot	24	26
M694V heterozigot	17	18.4
M694V/V726A	10	10.8
M694V/M680I	3	3.26
M680I/V726A	3	3.26
M680I homozigot	2	2.17
M680I heterozigot	2	2.17
E148Q/P396S	1	1.08
V726A homozigot	1	1.08

Tablo 4. Sakroiliiti olmayan 92 AAA hastasının MEFV mutasyon analizi

M680I heterozigot	1	1.08
K695R heterozigot	1	1.08
E148Q/M680I	1	1.08
M694V/R761H	1	1.08
R761H homozigot	1	1.08
Negatif	24	26.08
Toplam	92	100

Tablo 5. Sakroiliit ve M694V mutasyonun varlığına göre hastaların dağılımı

	M694V homozigot veya heterozigot pozitif	M694V dışı mutasyonları olanlar veya mutasyon tespit edilemeyenler
Sakroiliitli olgular	14 (%87.5)	2 (%12.5)
Sakroiliiti olmayan olgular	41 (%44.4)	51 (%55.4)

AAA açısından ortalama hastalık süresi, HLA-B27 pozitif olan hastalarda 16.8 ± 12.8 yıl iken, negatif olgularda 15.4 ± 7.3 yıldır. İki grup arasında hastalık süresi açısından fark yoktu ($p > 0.05$, Yates chi-square test). Tel Hashomer AAA hastalık şiddet skalası B27 pozitif olgularda ortalama 7.25 ± 1.03 iken, negatif olgularda ortalama 5.4 ± 1.5 olarak bulundu. Hastalık aktivitesi HLA-B27 pozitif grupta daha fazlaydı ($p < 0.01$ * Yates chi-square test)

AAA-sakroiliit beraberliği olan HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar ile sadece AS olan 41 hasta (22 erkek, 19 kadın ve ortalama yaş 39.95 ± 8.9) yaş, cinsiyet, inflamatuvar bel ağrısının süresi, AAA bulgularının başlama yaşı, periferik artrit, amiloidoz, kalça tutulumu, üveit, protez varlığı, Schoeber, göğüs ekspansiyonu ve Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks (total ve spinal) bulguları açısından karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar ve istatistiksel açıdan anlam taşıyıp taşımadığı Tablo 6 ile gösterildi. Buna göre Schoeber açısından üç

grup arasında farklılık vardı ($p < 0,001$) ve bu farklılık AAA-HLA-B27 negatif hastalar ile AS'li hastalardan kaynaklanıyordu ($p < 0,05$). Göğüs ekspansiyonu açısından üç grup arasında farklılık vardı ($p < 0,001$) AS'li hastalar ile AAA-HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar arasındaki farktan kaynaklanıyordu ($p < 0,05$). BASRI total ve BASRI spinal açısından üç grup arasında farklılık vardı ($p < 0,001$) ve bu farklılık AAA-HLA-B27 negatif hastalar ile AS'li ve AAA-HLA-B27 pozitif hastalar arasındaki farktan kaynaklanıyordu ($p < 0,05$).

Tablo 6. AS'li ve AAA-sakroiliitli hasta gruplarının karşılaştırılması

	Grup 1 AAA- SAKROİLEİ T HLA-B27 (+) (n=8)	Grup 2 AAA- SAKROİLEİ T HLA-B27 (-) (n=10)	Grup 3 Ankilozan Spondilit (n=41)	P
Yaş (Yıl)	29.38±10.02	26.8±6.94	39.95±8.99	<0.01** b <0.001*** c
Cins (E/K)	8/0	5/5	22/19	
İnflamatuvar bel ağrısının süresi (Yıl)	15±8.81	6.3±4.73	16.49±9.51	<0.01** c
AAA bulgularının başlama yaşı (Yıl)	11.63±7.927	10.9±5.23	-	>0.05 ^{ns}
Periferik artrit (%)	8/8 (%100)	5/10 (%50)	20/41 (%48.7)	<0.05*a,c
Amiloidoz	1/8 (%12.5)	1/10 (%10)	1/41 (%2.43)	>0.05 ^{ns}
Kalça tutulumu	1/8 (%12.5)	0/10	29/41 (%70.7)	<0.001***b,c
Protez	0/8	0/10	3/41 (%7.31)	>0.05 ^{ns}
Schoeber (cm)	3.25±0.65	4.9±0.87	2.9±1.91	<0.01** c
Göğüs ekspansiyonu (cm)	4.31±0.7	5.2±0.75	2.24±1.09	<0.001***b,c
Üveit	0/8	0/10	13/41 (%31.7)	>0.05 ^{ns}
BASRI total	8.8±1.55	2.8±0.78	9.49±4.16	<0.001***a,c
BASRI spinal	4	1±0.78	4.88±2.56	<0.001***a,c

a Grup 1 ile grup 2 arasında

b Grup 1 ile grup 3 arasında

c Grup 2 ile grup 3 arasında

TARTIŞMA

AAA hastalarında kas-iskelet sistemine ait belirtiler görülebilir. Artrit % 50-70 gibi bir oranda görülür ve en sık izlenen klinik bulgular arasında yer alır. Ancak AAA ile sakroiliitin varlığı arasında bilinen sıkı bir ilişki yoktur. Literatürde vaka bildirimleri şeklinde, sakroiliiti olan 20'ye yakın AAA hastası bulunmaktadır (4,9,24,31,33,35,60,61-64). AAA hastalarında sakroiliitin araştırıldığı bazı çalışmalarda ise farklı oranlar bildirilmektedir. Sırasıyla 40 olgunun birinde (%2.5), 34 olgunun ikisinde (%6) ve 43 olgunun altısında (%14) sakroiliit saptanmıştır (5-7). Bizim AAA hastalarında bulduğumuz sakroiliit oranı ise %7 olarak saptandı. Ancak çalışmanın başta düzenlenme şekline göre, tüm hastalara sakroiliak eklem ile ilişkili görüntüleme yöntemi kullanılmadı. Bu 256 hasta içerisinde SNSA kliniği olan 55 hastanın 25'de sakroiliit varlığı direkt grafi veya MRI ile aranmış olduğu için, gerçekte sakroiliiti olan ancak klinik bulgusu olmayan bazı hastaları görmemiş olabiliriz. SNSA kliniği olan 55 hastamızdaki sakroiliit oranı ise %32.7'e karşılık gelmektedir. Bu nedenle AAA ile ilişkili sakroiliitin bizim bulduğumuz oranın daha üstünde olması olasıdır. Gerçekten de, Yıldız ve arkadaşlarının, AAA hastalarında Tc 99m-MDP kemik sintigrafisi ile eklemlerin tarandığı bir çalışmada, 36 AAA hastasının 13'de (%36.1) sakroiliit tespit edilmiştir (65). Artriti olan hastalarda ise sakroiliitin oranı bu oran %50'ye karşılık gelmektedir. Bu oran literatürde bildirilen en yüksek sakroiliit oranıdır ve bizim serimizde bildirilen oranlara en yakın değerlerdir. Ancak bu çalışmada kullanılan Tc 99m-MDP kemik sintigrafisi, sakroiliak eklem değerlendirilmesinde altın standart değildir. MRI sakroiliak eklem değerlendirilmesinde şu an için en üstün yöntemdir. Biz direkt radyografide evre 0, 1, 2 sakroiliiti olan, yani sakroileti şüpheli olarak değerlendirilen hastalarımızda, sakroiliak eklemleri MRI ile değerlendirdiğimiz için 17 hastanın sadece 10'u sakroiliit tanısı aldı. Bu açıdan bizim çalışmamız daha üstün gözükmektedir. Langevitz ve arkadaşlarının 3000 hastadaki SNSA kliniğinin araştırıldığı bir çalışmada sadece 11 hastada sakroiliit tespit edilmiştir (4). Bu çalışmada 3 hasta HLA-B27 pozitif ve spinal tutulum bulgusu olarak bambu kamışı görünümü olduğu için AS olarak kabul edilmiş ve değerlendirme dışı bırakılmışlardır. Ancak bu çalışmada görüntüleme yöntemi olarak sadece direkt radyografiden yararlanılmış olup, bu nedenle gerçek sakroiliit oranını yansıtmıyor olabilir. Literatürde AAA ile

beraberliği bildirilmiş olan sakroiliitli olguların büyük kısmı HLA-B27 negatif olgulardır. HLA-B27 pozitif olan az sayıda olgu ise çoğu zaman AS ile AAA'nin tesadüfi beraberliği olarak kabul etme eğilimi oluşmuştur. Gerçekten de anterior ve lateral omurga tutulumunun sindemofit, bambu kamışı, tren rayı gibi ifade edilen radyolojik kanıtları olan hastaları AS kabul etmek mantıklı gözükmektedir. Ancak omurga tutulumu olmayan HLA-B27 pozitif hastaların hangi tarafa konulacağı tam olarak aydınlatılamamıştır. HLA-B27 ile AS arasında güçlü bir bağlantı vardır. AS hastalarındaki HLA-B27 pozitifliği %90 civarındadır. AAA'de HLA-B27'de dahil, benzer ilişkisi olan bir doku grubu bilinmemektedir. Garcia ve Weisman literatür derlemesinde AAA, AS beraberliği olan 14 hasta rapor etmişleridir Bu hastaların hiçbirisinde HLA-B27 pozitifliği yoktu (66). Bizim tüm AAA hastalarımızdaki HLA-B27 pozitiflik oranı sağlıklı beyaz ırktaki bireylere benzer şekilde %9 olarak bulundu. Dolayısıyla AAA hastalarında artmış HLA-B27 pozitifliğinden söz edemeyiz. Ancak bizim HLA-B27 pozitif sakroiliitli olgularımızın sakroiliit derecesi evre 3 veya 4 iken, HLA-B27 negatif sakroiliitli olgularımızın sakroiliit derecesi evre 0, 1 veya 2'di. Bunun yanı sıra, Tel Hashomer AAA hastalık şiddet skalası HLA-B27 pozitif hastalarda daha fazlaydı ($p < 0.01^{**}$). Tel Hashomer AAA hastalık şiddet skalası içerisinde yer alan parametrelerden biri, artrit ve uzamış artrit varlığıdır. Artrit varlığı 2 puan, uzamış artrit varlığı ise 3 puan getirmektedir. HLA-B27 pozitif hastalardaki artrit ve uzamış artrit sayısı daha fazla olması, hastalık şiddet skalası üzerindeki bu farkı yaratmaktadır. Bu sonuçtan yola çıkararak, HLA-B27'nin, AAA hastalarında sakroiliitin derecesini arttırdığı, spondiloartrit kliniğinin daha ağır seyretmesine yol açtığını ancak hastalığın diğer klinik bulguları üzerine etkisi olmadığını ileri sürebiliriz. Tüm sakroiliitli olgularımızın 8'de HLA-B27 pozitifliği (%44.4). Bu oran toplam AAA hastalarımızdaki HLA-B27 pozitifliğinden çok yüksekti. HLA-B27'nin SNSA etyopatogenezindeki rolünü düşünecek olursak, HLA-B27'nin *Klebsiella pneumonia* gibi bazı mikroorganizmalar ile ortak aminoasit dizilimine sahip olmasına bağlı olarak moleküler benzerliğin veya artrojenik bakteriyel peptidlerin HLA-B27'ye bağlanmasından kaynaklanan immün yanıtı bağlı olarak hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır. Belki de, diğer SNSA'lardakine benzer şekilde HLA-B27 varlığı sakroiliit kliniğinin ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir

faktör olarak rol oynamaktadır. Bu etkisini bazı mikroorganizmalara karşı verilen immün yanıtın artması ile yapıyor olabilir.

AAA hastalarının %90'da klinik bulgular 20 yaş öncesinde ortaya çıkmaktadır. Artrit klinik bulguların önde gelenlerindedir. Türk AAA çalışma grubunun 2838 hastayı içeren verilerinde artrit prevalansı %47.4, bizim serimizde ise %28.9 olarak saptanmıştır (22). hastaların üçte birinde artrit hastalığının başlangıç bulgusu olabilirken %5 hastada ise uzamış artrit atakları görülebilir. Langevitz ve arkadaşlarının serisinde kronik artrit varlığı 3000 hastada %5 olarak saptanmıştı (4). Artrit kliniğinin baskın veya öncül bulgu olduğu durumlarda hastalar genç başlangıçlı AS veya spondiloartrit gibi kabul edilip, sadece artrit tedavisi almaktadırlar. Çocuk yaş grubundaki hastalarda AAA'nin diğer artrit sebeplerinden daha sık olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır (30). AAA'ne bağlı artrit tablosunda da artrit tedavisinde benzer ilaçlar kullanılmaktadır. Burada önemli olan nokta bu hastaların kolşisin tedavisinden mahrum kalmalarıdır. Kolşisinin atakları engelleyici etkisinin yanı sıra amiloidozu da engellediği hatta var olan amiloidozu geriletebildiğini biliyoruz. Bu nedenle spondiloartrit kliniği olan çocuklarda mutlaka AAA açısından sorgulama yapılmalı, kuşku duyulan hastalarda ise genetik mutasyon incelemesi tanıya yardımcı olarak düşünülmelidir. Uzamış artriti olan hastalarda özellikle kalça eklemi daha fazla etkilenebilmektedir. Uzun süre eklem içi artmış sıvı ve inflamasyonun varlığı, femur başı beslenmesini bozarak aseptik nekroz gelişimine ve uzun dönemde protez gereksinimine yol açabilir. Bu nedenle tedavide gecikmemesi, gerekli olduğu takdirde ise boşaltıcı eklem aspirasyonlarının yapılması femur başı aseptik nekrozu ve kalıcı sakatlıkları engelleyici olacaktır.

Bazı ırklarda AAA hastalığında var olan genetik mutasyonların, klinik bulgular üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Hastalıkta en sık görülen mutasyon olan M694V'nin, Yahudi, Arap, Ermeni populasyonlarında sistemik amiloidoz ile ilişkisini gösteren yayınlar vardır. Ancak Türkler'de bu ilişki gösterilememiştir (22). Bizim AAA hastalarımızda sakroiliiti olanlar ayrı tutulmadan bakıldığında M694V'nin homozigot veya heterozigot pozitifliğinin %50.92 olduğu, sakroiliiti olan hastalar çıkarıldığında ise bu oranın %44.4' e indiğini tespit ettik. Her iki durumda da M694V en baskın mutasyon tipini oluşturuyordu ve Türkiye'deki diğer çalışmalar ile benzer oranlardaydı (45). Sakroiliiti olan hastalarımız da ise

M694V'nin homozigot veya heterozigot varlığı %87.5'a ulaşıyordu ve bu oran sakroiliiti olmayan hastalardakinden (%44.5) belirgin derecede daha yüksekti. M694V mutasyonunun AAA hastalarında artmış kas-iskelet sistemi bulguları ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (43). Brik ve arkadaşlarının, AAA'lı 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 değildi. Bu çalışmada M694V mutasyonu, daha şiddetli hastalık, erken başlangıç ve artrit ile ilişkili bulunmuştur. Yine Tunca ve arkadaşları M694V varlığını, erken başlangıç, artrit ve artraljinin artmış sıklığı ile ilişkili bulmuşlardır. Yine Gershoni-Baruch ve arkadaşları, M694V homozigot varlığını daha sık eklem şikayetleri, böbrekle ilişkili problemler ve atakların kontrolü için daha yüksek doz kolşisin tedavisine ihtiyaç ile ilişkili bulmuşlardır. Mevcut kanıtlar eşliğinde artrit ve M694V mutasyonu arasındaki ilişki açık olarak gözükmemektedir. Ancak bu güne kadar sakroiliit varlığı ve MEFV mutasyonu arasında ilişkiyi gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Sakroiliitin AAA hastalarında sık gözükmeyen bir klinik özellik olduğu düşüncesi ve karşılaştırma yapmaya yetecek sayıda sakroiliitli hastanın bulunmaması rol oynamış olabilir. Bizim çalışmamızda tespit edilen 18 sakroiliit vakası AAA hastalarında tek seride bildirilen en yüksek sayıdır. Neredeyse literatürdeki toplam hasta sayısına karşılık gelmektedir. Bu nedenle sakroiliit varlığı ile MEFV mutasyonu arasında ilişkinin gösterilebileceği sayıya ulaştığımızı düşünebiliriz. Bizim çalışmamızın göstermiştir ki, AAA hastalarındaki sakroiliit varlığında M694V varlığı önem taşımaktadır. AAA hastalarında klinik bulguların ırksal farklılıklar gösterebildiğini biliyoruz. Mesela artrit atakları Seferadik Yahudilerin %75'de ortaya çıkar (67). Bu oran Türkler, Araplar ve Ermenilerden daha düşüktür. Türk AAA çalışma grubu sonuçlarına göre, 2538 hastada artrit oranı %47, uzamış artrit oranı ise %2.6'dır (22). Bizim çalışmamızdaki sakroiliit oranı diğer ırklarda yapılmış olan çalışmalardan daha fazlaydı. Türkiye'de yapılmış olan diğer bir çalışmada sakroiliit oranı yine oldukça yüksek olarak bildirilmiştir (65). Yine AS-AAA koinsidansı veya sakroiliit-AAA olarak İngilizce literatürdeki vakaların yanı sıra Türkiye yayınlanan ve SCI'da taranmayan dergilerde de benzer olgu bildirimleri olduğunu görmekteyiz (34). Bu

verilerden yola çıkarak Türk AAA hastalarında sakroiliitin, hastalığın sık görüldüğü diğer topluluklardan fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Sakroiliiti olan HLA-B27 pozitif ve negatif hastaları kliniğimizde takip edilen 41 AS hastası ile klinik ve radyolojik açıdan kıyasladığımızda, HLA-B27 pozitif olan hastaların AS grubu ile klinik ve Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks puanı açısından benzer oldukları görüldü. Ancak, AAA'li HLA-B27 pozitif hastaların hepsinde omurganın posterior kesimindeki yapılarda tutulum vardı ve eğer bu hastalar sadece ön-arka omurga grafileri ile değerlendirilmiş olsalar mevcut puanları çok daha düşük olacaktı. Bu gözlemden yola çıkarak AAA'li HLA-B27 pozitif hastalarda omurganın posterior elemanlarındaki etkilenimin, anterior elemanlarındaki etkilenimden fazla olduğunu söyleyebiliriz. HLA-B27 negatif hastalarımızdaki Bath ankilozan spondilit radyolojik indeksi puanı hem AS'li hastalardan hem de AAA-sakroiliiti olan HLA-B27 pozitif hastalardan daha düşüktü. Bu şu anlama gelmektedir ki, HLA-B27 negatif sakroiliitli hastaların omurga tutulumu AS ve HLA-B27 pozitif AAA'lı hastalardan daha azdır. Ancak HLA-B27 negatif hastaların hem ortalama yaşları hem de hastalık süreleri AS'li hastalardan daha kısaydı. Schoeber ve göğüs ekspansiyonu bu grupta daha iyi korunmuştu. Bun da hasta yaşlarının ve hastalık süresinin daha kısa olması rol oynuyor olabilir. Ancak hastalık süresi açısından HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olmamasına rağmen, HLA-B27 pozitif hastaların radyolojik tutulum dereceleri anlamlı olarak daha yüksek puanlıydı. HLA-B27 hastalık şiddetini arttırıcı bir faktör olarak gözükmektedir. İkinci bir olasılık ise AAA hastalarında sakroiliit özgün bir bulgudur ve omurga tutulumun kanıtları eşlik etmez. Dolayısıyla bu hastalar AAA'ne bağlı sakroiliitin bir parçasıdır. Bilinmektedir ki AS olan hastalar için ilk 10 yıl çok önemlidir. Bu 10 yıllık süreçte fonksiyonel kaybın büyük bölümü oluşur. Periferik artrit, spinal radyografik değişiklikler ve 'bambu omurga' oluşumu bu dönemde büyük oranda kendini belli eder (68). HLA-B27 negatif olan hastalarımızın ortalama hastalık süresi 6.3 ± 4.73 yıldır. Spinal tutulumun kanıtlarını görmemiz için gerekli olan süre geçmiş olmasına rağmen, spinal tutulumunun çok daha az olması, bu hastalardaki sakroiliitin AS'den ziyade AAA ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. AAA ile ilişkili SNSA kliniğinde periferik artrit,

sakroiliit, entesitis gibi spondiloartritlerin temel klinik bulgularının varlığına rağmen spinal tutulumun daha az olması HLA-B27'nin yokluğu ile ilişkilendirilebilir.

HLA-B27 pozitif hastaları hangi gruba yerleştireceğimiz çok açık değildir. Bu hastalar AAA ile AS'in koincidansı olabilirler ya da HLA-B27'nin varlığı AAA'lı hastalarda omurga tutulumunun şiddeti ile ilişkili bir faktör olabilir. Üçüncü bir olasılık ise, bu hastalar aslında AS hastasıdır ve bazı çalışmalarda bildirildiği üzere MEFV gen mutasyonu varlığı nedeniyle daha ağır bir klinik görünümde seyretmektedirler. Sakroiliit kliniği olan hastalarımızda sayısal olarak erkek üstünlüğü belirgindi. Erkek kadın oranı 2.6 olarak bulundu. AAA hastalarımızın tamamındaki kadın erkek oranı ise 1'di. AAA hastalarımızda cinsiyet farkı yok iken sakroiliiti olan hastalarımızda sayısal olarak erkek üstünlüğü diğer spondiloartritlerdeki erkek çoğunluğu ile uyum gösteriyordu. AS ve diğer spondiloartropatilerin erkeklerde daha sık görüldüğü ve daha ağır seyrettiği, hastalığın kadınlarda seyri esnasında aksiyel hastalığın daha hafif, periferik eklem tutulumunun daha sık olduğu düşünülmektedir (71). Erkek kadın oranı yaklaşık 2:1 ile 3:1'dir. Buna karşı, HLA-B27 genetik marker'i kullanılarak yapılan çalışmalardan çıkan sonuç, sakroiliyak eklem grafileri temel alındığında prevalans oranlarının her iki cinsten hemen hemen eşit olduğunu bildiren çalışmalar vardır (69). Ancak hastalık görünümünün kadın ve erkeklerde farklı olduğu kabul edilmektedir. Bir olgu-kontrol çalışmasında, 35 kadın hasta ile kontrol grubu olarak 70 erkek hastanın karşılaştırılması, spinal belirtiler, göğüs ekspansiyonu, periferik artrit, iskelet dışı bulgular, veya fonksiyonel sonuçlar açısından hiçbir fark olmadığını göstermiştir. AS'li erkeklerde, kadınlara göre daha sık radyolojik spinal değişiklikler ve kalça tutulumu olduğu bulunmuştur. Hala, bazı tartışmalar olsa da, genel olarak AS'li kadınlar ile erkekler arasında önemli bir klinik ve radyolojik farklılık yoktur. Buna karşın ortalama olarak hastalık erkeklerde kadınlardan daha şiddetlidir (70). AAA için ise belirgin bir erkek üstünlüğü bulunmamaktadır. Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre erkek kadın oranı 1.2'dir. Bizim çalışmamızda AAA'nın kadın ve erkekteki görülme sıklığı açısından elde edilen sonuçlar, genel beklenti ile uyumludur. Erkek üstünlüğü HLA-B27 pozitif hastalarımızda daha belirgin hale geliyordu. Erkek kadın oranı 8'di. Ancak HLA-B27 negatif hastalarımız için kadın

erkek oranı 1'dir. Sakroiliit erkek hastalarda daha sık ve daha ağır seyirli olarak görülmektedir.

Spondiloartropati grubu hastalıkların tanısı genelde geç konulmaktadır. Ankilozan spondilit tanısındaki gecikme süresi ortalama 5-6 yıldır (71). Hastalığın erken dönemindeki objektif klinik bulguların az olması, her zaman akut faz yanıtının hastalıkla korele olmaması, sakroiliitin radyolojik bulguların erken dönemde tanınmaması bunda rol oynayabilir. Sakroileti olan hastalar başlangıçta ağrılarını tam olarak lokalize edemezler. Gluteal bölgede bazen yer değiştirici olabilen ağrı ve duyarlılıktan yakınır. Doktorlar ise direkt grafide sakroiliak eklem tutulumunun kanıtlarını göremez iseler spondiloartrit tanısını koymakta isteksiz olabilirler. Hele bir de bu hastalar AAA ise, klasik bilgiler nedeniyle sakroiletin AAA beraberliği çok fazla akla gelmeyebilir. Bazen sakroiliiti gösterebilmek için diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Sakroiliitten şüphelendiğimiz 25 hastanın 8'de direkt radyografi sakroiliit tanısını koymamazı sağladı. Çünkü bu sekiz hastada sakroiliit derecesi evre 3-4 gibi yüksek derecedeydi ve direkt grafi şüpheye yer bırakmamıştı. Ancak tanıda esas problem teşkil, direkt grafide evre 0-1-2 sakroiliit olarak değerlendirilen 17 hastanın gerçekten sakroiliitinin olup olmadığıydı. Bu noktada ise sakroiliak eklemlerin MRI görüntülemesinden yararlandı. Gerçekten 7 hastada MRI'da sakroiliit bulgusu yoktu. İnanç ve arkadaşlarının sakroiliak eklem değerlendirmesinde farklı görüntüleme yöntemlerini kıyasladıkları bir çalışmada 54 hastanın direkt grafi ile değerlendirilmesinde hastaların 33'de (%61) sakroiliitin radyolojik kanıtları saptanmıştı. Bu çalışmada direkt radyografide, tek taraflı veya iki taraflı evre sakroiliiti olanlar grup A, evre 1 sakroiliiti geçmeyenler ise grup B olarak ayrılmıştır. Sırasıyla grup A'da MRI hastaların %97'de, sintigrafi ise hastaların ancak %49'da, grup B'de ise MRI hastaların %76'da, sintigrafi ise hastaların ancak %56'da sakroiliitin kanıtlarını göstermek konusunda başarılı olmuştur. Yüksek kemik dönüşümünün olduğu sakroiliak eklem değerlendirilmesinde yüksek sensitivite ve düşük spesifiteye sahip olduğu belirtilen sintigrafi bu nedenle önerilmemektedir. Erken ve geç dönem sakroiliitin üstünlüğüne işaret eden başka çalışmalar da vardır (55,72). MRI ve diğer farklı görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı üç büyük çalışma vardır. Battafarano ve arkadaşları MRI'ı %100 tanı koydurucu ve aktif sakroiliitin tanısında en iyi test olduğunu

bildirmişlerdir (73). Blum ve arkadaşları ise direkt radyografi, sintigrafi, ve MRI aktif sakroiliitin değerlendirmesinde karşılaştırmışlar ve MRI bu çalışmada da yüksek duyarlılık ve özgüllükte bulunmuştur (74). Yu ve arkadaşları ise AS'li hastalarda radyografi, bilgisayarlı tomografi ve MRI'ı sakroiliitin değerlendirilmesinde karşılaştırmışlar ve MRI sakroiliitin erken bulgularının gösterilmesinde diğer metodlardan daha üstün bulunmuştur (75,76). Sonuç olarak sakroiliak eklem değerlendirilmesinde MRI hem akut hem de kronik değişikliklerin değerlendirilmesinde en iyi yöntem olarak gözükmektedir. 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 varsa MRI gecikmeden kullanılmalıdır. Hastanın mevcut şikayetlerinin nedenini belirlemenin yanı sıra geç dönemde ortaya çıkabilecek yapısal hasarın önüne geçilmesini sağlayacak tedavilerin gecikilmeden başlanmasını sağlayacaktır. Bizim çalışmamızın verileri ışığında sakroiliitin AAA hastalarında görülebilen bir bulgu olduğu, bu nedenle SNSA kliniği olan hastalarda görüntüleme yöntemleri ile sakroiliit varlığının araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. AAA hastalarında sakroiliit beklenenden daha sıktır.
2. Bizim çalışmamızda sadece SNSA kliniği olan hastalarda sakroiliit varlığı aranmıştır. Bu nedenle SNSA kliniği olmayan semptomsuz hastalaradaki sakroiliiti gösterememiş olabiliriz. Dolayısıyla AAA hastalarında sakroiliit bizim bulduğumuz oranın da üstünde olabilir.
3. AAA hastalarında M694V homozigot veya heterozigot varlığı sakroiliit varlığı ile ilişkili gözükmemektedir.
4. Sakroiliiti olan HLA-B27 negatif hastalarda spinal tutulumun derecesi daha düşüktü. Bu da hastaların AS ile AAA'nın beraber varlığından daha çok, AAA'ya bağlı sakroiliit olabileceğini düşündürmektedir.
5. AAA'lı hastalar içinde sakroiliiti olan HLA-B27 pozitif hastaların klinik ve radyolojik bulguları AS'li hastalar ile benzerdi. Bu hastalar AAA-AS beraber varlığı olabileceği gibi HLA-B27 varlığı nedeniyle klinik bulguları daha ağır seyreden AAA'lı hastalar olabilirler.
6. HLA-B27 pozitif olan olguların sakroiliit derecesi daha yüksekti. HLA-B27 pozitifliği sakroiliit derecesi ile ilişkili olabilir.
7. Literatürdeki genel bilginin aksine AAA hastalarında sakroiliit varlığında HLA-B27 pozitif olabilir.
8. Sakroiliiti olan HLA-B27 pozitif hastalarda hastalık aktivite derecesi, HLA-B27 negatif olan hastalara göre daha yüksekti.
9. AAA hastalarında bazı klinik bulgular ırksal farklılık gösterebilir (artrit, amiloidoz). Sakroiliit Türk AAA hastalarında daha fazla görülebilen bir bulgu olabilir.
10. Diğer SNSA'larda olduğu gibi AAA ile ilişkili sakroiliitte de erkek üstünlüğü vardır.
11. AAA ile spondiloartrit grubu diğer hastalıklar arasında bilinmeyen ortak etyopatogenetik mekanizmalar olabilir.
12. Düşük dereceli sakroiliitin gösterilmesinde MRI direkt grafiye göre çok daha üstündür ve şüpheli sakroiliit varlığında doğrulama amacıyla güvenle kullanılabilir.
13. AAA'nın sık görüldüğü topluluklarda, SNSA kliniği veya sakroiliit varlığında ayırıcı tanıda AAA'da düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
2. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85.
3. Yalçinkaya F, Ozkaya N, Tumer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheumatol* 1997;36(11):1228-30.
4. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer Y, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27(2):67-72.
5. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, Karten I, Sokoloff L. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis Rheum* 1966;9(1):1-17.
6. Shahin N, Sohar E, Dalith F. Roentgenologic findings in familial Mediterranean fever. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1960;84:269-74.
7. Brodey PA, Wolff SM. Radiographic changes in the sacroiliac joints in familial Mediterranean fever. *Radiology*. 1975;114(2):331-3.
8. 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(6):1416-9.
9. Duman I, Balaban B, Tugcu I, Dincer K. Familial Mediterranean fever unusually coexisted in an ankylosing spondylitis patient. MEFV mutation has any role. *Rheumatol Int* 2007;27(7):689-90.

10. 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(4):255-59.
11. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial mediterranean fever at the Millenium. Clinical spectrum ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National institutes of Health. *Medicine* 1988;77(4):268-97.
12. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndorme, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assos Am Physicans* 1980;23:504-18.
13. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21.
14. Marmaralı A. Garip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*. 1946;12:436-43.
15. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tağ T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull İstanbul* 1972;5:44-9.
16. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302.
17. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan B, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314(16):1001-5.
18. Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L, Balow JE Jr, Prosen L, Dean M, Steinberg AD, Pras M, Kastner DL. Mapping of gene causing familial

- Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326(23):1509-13.
19. International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797-807.
 20. French FMF consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
 21. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, Booth SE, Şengül B, Yavuzşen 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(12):786-9.
 22. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
 23. Rogers DB, Shohat M, Peterson GM, Bickal J, Congleton J, Schawabe AD, Rotter JI. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34(2):168-72.
 24. 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(3):455-7.
 25. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heler H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
 26. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Pras M. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26(3):612-27.

27. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: Clinical and ultrastructural aspects. *Ann Rheum Dis* 1988;47(1):80-3.
28. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26(6):489-96.
29. Düzova A, Özen S. Ailesel Akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):12-20.
30. Doğanavşargil E , Keser G. Ailesel Akdeniz ateşi. İç: Gümüşiş G, Doğanavşargil E, editör. *Klinik romatoloji*. İstanbul:Deniz Matbaası;1999.s.467-74.
31. Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthritis of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003;23(1):41-43.
32. Önen F. Ailesel Akdeniz ateşi artriti. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):21-26
33. Balaban B, Yasar E, Ozgul A, Dincer K, Kalyon TA. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int* 2005;25(8):641-4.
34. Avcı SK, Dogan N, Koçyiğit H, ve ark. Ankilozan spondilit ile birliktelik gösteren bir ailesel Akdeniz ateşi olgusu. *Romatizma* 2005;20(1):43-47.
35. Lehman TJ, Hanson V, Kornreich H, Peters RS, Schwabe AD. HLA-B27 negative sacroiliitis: a manifestation of familial Mediterranean fever in childhood. *Pediatrics*. 1978;61(3):423-6.

36. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1999;353(9161):1415
37. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61(1):79-81.
38. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical difference between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75(2):216-9.
39. Dilşen N, Koniçe M, Aral O. Our diagnostic criteria for FMF. The first international symposium on recurrent hereditary polyserositis. 1990;Abstract book pp:50.
40. Erken E. Herediter periyodik ateş sendromları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):1-3.
41. Touitou I, Lesage s, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, Shoham N, Aganna E, Hugot JP, Wise C, Waterham H, Pugnere D, Demaille J, Sarrauste de Menthiere C. Infevers: an evolving mutation database for autoinflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004;24(3):194-8.
42. Yilmaz E, Ozen S, Balci 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 Turkish population. *Eur j Hum Genet* 2001;9(7):553-5.
43. 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(5):1-4.

44. 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):1-6.
45. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, Tastan H, Kocak H, Ozkaya N, Elhan AH. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(1):67-72.
46. Erken E. Ailesel Akdeniz ateşi genetiği ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):9-11.
47. Keser G. Spondiloartritlerin sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji*. 2004;4(1):1-12.
48. Francois RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(4):255-64.
49. Haznedaroğlu Ş. Spondiloartropatiler ortak klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri immünoloji Romatoloji*. 2004;4(1):13-8.
50. Stafford L, Youssef PP. Spondyloarthropaties: an overview. *Intern Med J* 2002;32(1-2): 40-6.
51. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. Antigen processing and presentation to T lymphocytes. In: Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, editors. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2003. 5th edition. P.81-104.

52. Şentürk T.. Spondiloartropatilerde etiyopatogenez. Türkiye klinikleri immünoloji Romatoloji. 2004;4(1):19-22.
53. Breathnazch SM. Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. In:Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. Second edition, Ipswich; UK, Harcourt Publisher Limited, 2000;6.22.1-6.22.4.
54. Khan MA. Thouts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. Clin Exp Rheumatol 2002;20(6 Suppl. 28):S6-10.
55. Inanc N, Atagunduz P, Sen F, Biren T, Turoğlu HT, Direskeneli H. The investigation of sacroiliitis with different imaging techniques in spondyloarthropathies. Rheumatol Int. 2005;25(8):591-4.
56. Esin Emin Üstün. İskelet Sistemi Radyolojisi. İzmir. Güven kitabevi. 2003.
57. Işıklar B. Spondiloartropatilerde radyolojik özellikler. Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji. 2004;4(1):23-28.
58. Bennett DL, Ohashi K, El-Khoury GY. Spondyloarthropathies:ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Radiol Clin North Am. 2004;42(1):121-34.
59. 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(12):2263-70.
60. Birlik M, Tunca M, Hizli N, Soyturk M, Yenicierioglu Y, Ozcan MA, El O. Coexistence of familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behcet's disease:A rare occurrence. Clin Rheumatol. 1998;17(5):397-9.
61. Connemann BJ, Steinhoff J, Benstein R, Sack K. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever. Dtsch Med Wochenschr. 1991;116(47):1783-7.

62. Keles I, Aydin G, Tosun A, İnal E, Keles I, Orkun S. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenil idiopathic arthritis:a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2006;26(9):846-51.
63. Knockoert DC, Malysse IG, Peetermans WE. Ankylosing spondylitis: An unusual manifestation of familial Mediterranean fever. Report of a case complicated by amyloidosis and polyneuropathy. *Clin Rheumatol.* 1989;8(3):408-12.
64. Kaushik P, el-Sobkie NI, Shehab D, Malaviya AN. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(3):387-8.
65. Yildiz M, Tunc SE, Sahin M, Okudan B, Aydin O, Suslu O, Ozbek M. Evaluation of joints using Tc 99m-MDP bone scintigraphy in patients with familial Mediterranean fever: should bone scans be used for diagnosis and follow-up? *Rheumatol Int.* 2006;26(3):220-3.
66. Garcia-Gonzales A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;22(3):139-150.
67. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heler H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43(2):227-53.
68. Gran TJ, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: A study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):766-71.
69. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comprasion of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27(3):241-9.

70. Sjeff Van Der Linden, Desiree Van Der Heijde, Juergen Braun. Ankylosing spondylitis. In:Edward D Harris Jr, Ralph C. Budd, Gary S. Firestein, Mark C. Genovese, John S. Sergent, Clement B. Sledge, editors. Kelley Rheumatology. Elsevier Saunders. 2006.p.1125-39.
71. Çalgüneri M. Ankilozan spondilit. T Klin j Immunol Rheumatol 2004;4:29-37.
72. Bollow M, Biedermann T, Kannenberg J, Paris S, Schauer-Petrowski C, Minden K, Schountube M, Hamm , Sieper J,Braun J. Use of dynamic magnetic resonance imaging to detect sacroiliitis in HLA-B27 positive and negative children with juvenile arthritides. J Rheumatol. 2000;27(10):2295-301.
73. Battafarano DF, West SG, Rak KM, Fortenbery EJ, Chantelois AE. Comparison of bone scan, computed tomography, and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. Semin Arthritis Rheum. 1993;23(3):161-76.
74. Blum U, Buitrago-Tellez C, Munding A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, Peter HH, Langer M. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis--a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. J Rheumatol. 1996;23(12):2107-15.
75. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. Skeletal Radiol. 1998;27(6):311-20.

76. Feng F, Yu W, Han J, Jiang M. Comparison of radiographs and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 1997;19(3):185-91.