

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE AKSİYEL SPONDİLOARTRİT BİRLİKTELİĞİ OLAN  
HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN TEK BAŞINA  
AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE TEK BAŞINA AKSİYEL SPONDİLOARTRİT OLAN  
HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

**Araş. Grv. Dr. Murat KİRACI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA 2021**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE AKSİYEL SPONDİLOARTRİT BİRLİKTELİĞİ OLAN  
HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN TEK BAŞINA  
AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE TEK BAŞINA AKSİYEL SPONDİLOARTRİT OLAN  
HASTALARLA KARŞILAŞTIIRLMASI**

**Araş. Grv. Dr. Murat KİRACI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Levent Kılıç**

**Prof. Dr. Umut Kalyoncu**

**ANKARA 2021**

## TEŞEKKÜR

Zorlu tez yazım sürecinde ve hayatımın her alanında yardımlarını esirgemeyen, sabrı ve anlayışı ile her zaman yanımda olan eşim Zeynep'e;

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilimsel bilgi ve becerilerini büyük bir özveri ile aktaran tez danışmanım Doç. Dr. Levent Kılıç'a ve Prof. Dr. Umut Kalyoncu'ya;

Tez yazım sürecinde deneyimiyle yanımda olan Dr. Emre Bilgin'e;

Romatoloji Bilim Dalında çalıştığım tüm kıymetli hocalarıma ve çalışanlarına;

İç Hastalıkları Anabilim Dalında birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma ve personellerine teşekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

**Kiracı, M. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Aksiyel Spondiloartrit birlikteliği olan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin tek başına Ailesel Akdeniz Ateşi ve tek başına Aksiyel Spondiloartrit olan hastalarla karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021.** Bu çalışmanın amacı Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) ile Aksiyel Spondiloartrit (SpA) birlikteliği olan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin ortaya konulması ve bu özelliklerin tek başına AAA ile tek başına Aksiyel SpA olan hastalarla karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya kliniğimize 01.01.2014 ile 31.07.2019 arası başvuran AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan 136 hasta; tek başına Aksiyel SpA tanısı olan 102 hasta ve tek başına AAA tanısı olan 136 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda önceden belirlenmiş klinik ve laboratuvar veriler kaydedilmiştir. Retrospektif olarak toplanan veriler uygun istatistik yöntemlerle değerlendirildi. Analizler sonucunda AAA-Aksiyel SpA hastalarında medyan servikal mSASSS 0 (0-7), lomber mSASSS 3 (0-7), 33 (%27) hastada sindesmofit ve 5 (%4,1) hastada total ankiloz saptandı. Hastaların 26'sında (%19,1) orta-ileri derece kalça tutulumu ve 12'sinde (%8,8) kalça protezi vardı. M694V pozitif AAA-Aksiyel SpA hastalarında M694V negatif olanlara göre AAA ve Aksiyel SpA semptom başlangıç ve tanı yaşları daha erkendi ( $p<0,05$ ). AAA-Aksiyel SpA hastalarında AAA grubuna kıyasla ateş daha sık, plevrit daha az, AAA tanı yaşı daha geç, semptom ve tanı sonrası hastalık süresi daha uzundu ( $p<0,05$ ). Her iki grupta da en sık M694V mutasyonu görüldü ve AAA-Aksiyel SpA hastalarında M694V allel ve homozigot M694V mutasyon sıklığı daha fazlaydı. Ancak fark istatistiksel anlamlı değildi. AAA-Aksiyel SpA hastalarında tek başına Aksiyel SpA olan hastalara göre aksiyel hastalık semptom başlangıç ve tanı yaşı daha erken, hastalık süresi daha uzundu ( $p<0,05$ ). Radyografik olarak ileri evre sakroiliit, lomber sindesmofit, orta-ileri derece kalça tutulumu, kalça protez ve amiloidoz sıklığı AAA-Aksiyel SpA grubunda daha fazlaydı ( $p<0,05$ ). AAA'nın SpA için tetikleyici bir faktör, sakroiliitin AAA'nın bir özelliği olup olmadığı veya iki hastalığın birlikteliği halen tartışmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Spondiloartrit, aksiyel spondiloartrit, ailesel akdeniz ateşi

## ABSTRACT

**Kiraci, M. Comparison of Demographic, Clinical and Radiological Features of Patients with Axial Spondyloarthritis Accompanying Familial Mediterranean Fever and Patients with Familial Mediterranean Fever and Patients with Axial Spondyloarthritis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2021.** The aim of this study is to reveal the demographic, clinical and radiological characteristics of patients with Axial Spondyloarthritis (SpA) accompanying Familial Mediterranean Fever (FMF) and to compare of these features patients with FMF and patients with axial SpA. Patients who were diagnosed with axial SpA accompanying FMF (n=136), axial SpA (n=102) and FMF (n=136) admitted to our clinic between 01.01.2014 and 31.07.2019 were included in the study. Clinical and laboratory data which were already available before were recorded for all patients. Data collected retrospectively were evaluated with appropriate statistical methods. As a result of analysis, in FMF-Axial SpA group; median cervical mSASSS was 0 (Q1-Q3, 0-36), median lumbar mSASSS was 3 (Q1-Q3, 0-7), 33 (27%) patients had cervical or lumbar syndesmophyte and 5 (%4,1) patients had total ankylosis. Twenty-six (19,1%) of these patients had radiologically documented inflammatory hip disease, twelve (8,8%) of these patients underwent total hip replacement. Age at FMF and axial SpA symptom onset and diagnosis were earlier in M694V positive AAA-Axial SpA patients compared to M694V negative patients ( $p<0,05$ ). In FMF-Axial SpA patients, compared to the FMF group, fever was more frequent, pleuritis was lower, FMF diagnosis age was later, and duration of disease after diagnosis and symptoms were longer ( $p<0,05$ ). The most common M694V mutation was seen in both groups, and the frequency of M694V allele and homozygous M694V mutations was higher in FMF-Axial SpA patients. However, the difference was not statistically significant. Axial disease onset and diagnosis age were earlier and the duration of the disease was longer in patients with FMF-Axial SpA compared to patients with axial SpA ( $p<0,05$ ). Radiographically, the frequency of advanced stage sacroiliitis, lumbar syndesmophyte, moderate to severe hip involvement, hip prosthesis and amyloidosis was higher in the FMF-Axial SpA group ( $p <0.05$ ). Whether FMF is a triggering factor for SpA, sacroiliitis is a feature of FMF or co-existence of this two disease is still controversial.

**Key words:** Spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, familial mediterranean fever

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar .....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi .....	3
2.1.1 Tanım .....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Genetik.....	3
2.1.4 Genotip-Fenotip İlişkisi .....	4
2.1.5 Etiyopatogenez.....	5
2.1.6 Klinik Bulgular .....	6
2.1.7 Laboratuvar Bulguları.....	8
2.1.8 Tanı .....	9
2.1.9 Tedavi .....	10
2.1.10 Prognoz .....	11
2.2 Spondiloartritler .....	12
2.2.1 Tanım .....	12
2.2.2 Spondiloartrit Formları .....	12
2.2.3 Epidemiyoloji.....	12
2.2.4 Etiyopatogenez.....	13



2.2.5	Klinik Bulgular .....	13
2.2.6	Laboratuvar Bulguları.....	14
2.2.7	Görüntüleme .....	14
2.2.8	Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri .....	15
2.2.9	Tedavi .....	17
2.3	Aksiyel Spondiloartrit.....	17
2.3.1	Tanım.....	17
2.3.2	Epidemiyoloji.....	19
2.3.3	Etiyopatogenez.....	19
2.3.4	Klinik Bulgular .....	20
2.3.5	Hastalık Değerlendirme ve Ölçekleri .....	23
2.3.6	Laboratuvar Bulguları.....	23
2.3.7	Tanı .....	24
2.3.8	Tedavi .....	26
2.4	AAA-Aksiyel SpA Birlikteliği .....	31
3.	HASTALAR VE YÖNTEM.....	34
3.1	Hastaların Seçimi.....	34
3.1.1	Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	35
3.1.2	Araştırmadan Dışlanma Kriterleri .....	35
3.2	Bakılan Parametreler: Demografik, Klinik, Radyolojik Bulgular ve Hastalık Aktivitesi .....	35
3.2.1	Demografik ve Klinik Bulgular .....	35
3.2.2	Radyolojik Bulgular.....	36
3.2.3	Hastalık Aktivitesi ile İlgili Parametreler .....	36
3.3	İstatiksel Analiz ve Etik Onay .....	37
4.	BULGULAR.....	38

4.1	Hasta Gruplarının Oluşturulması .....	38
4.1.1	AAA-Aksiyel SpA Hasta Grubu Oluşumu.....	38
4.1.2	Kontrol AAA Hasta Grubunun Oluşumu .....	39
4.1.3	Kontrol Aksiyel SpA Hasta Grubunun Oluşumu .....	40
4.2	AAA-Aksiyel SpA Hastalarının Demografik, Klinik ve Radyolojik Özellikleri .....	41
4.2.1	AAA-Aksiyel SpA Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri 41	
4.2.2	AAA-Aksiyel SpA Hastalarının Radyolojik Özellikleri .....	43
4.2.3	AAA-Aksiyel SpA Hastalarının MEFV Gen Varyasyonları.....	45
4.2.4	AAA-Aksiyel SpA Hastalarının M694V Mutasyonuna Göre Demografik, Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	46
4.2.5	AAA-Aksiyel SpA Hastalarının Homozigot M694V Mutasyonuna Göre Demografik, Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması... 48	
4.3	AAA-Aksiyel SpA Hastaları ile AAA Hastalarının Karşılaştırılması.....	52
4.3.1	AAA-Aksiyel Spa Birlikteliği Olan Hastalar ile AAA Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	52
4.3.2	AAA Hastalarının MEFV Gen Varyasyonları.....	54
4.3.3	AAA-Aksiyel Spa Hastaları ile AAA Hastalarının MEFV Gen Varyasyonlarının Karşılaştırması.....	55
4.4	Biyolojik İlaç Kullanan/Kullanmış AAA-Aksiyel SpA Hastaları ile Biyolojik ilaç Kullanan/Kullanmış Aksiyel SpA Hastalarının Karşılaştırılması	56
4.4.1	AAA-Aksiyel Spa Birlikteliği Olan Hastalar ile Tek Başına Aksiyel Spa Tanısı Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	56
4.4.2	AAA-Aksiyel Spa Hastaları ile Aksiyel Spa Hastalarının Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	58

4.4.3	AAA-Aksiyel Spa Hastaları ile Aksiyel Spa Hastaları Arasında Hastalık Aktivitesi ile İlgili Verilerin Karşılaştırılması.....	60
5.	TARTIŞMA .....	62
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	69
7.	KAYNAKÇA.....	71

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AA:	Amiloid A
AAA:	Ailesel Akdeniz Ateşi
AS:	Ankilozan Spondilit
ASA:	Amino salisilik asit
ASAS:	Assessment in Spondyloarthritis International Society
BASDAI:	Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI:	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI:	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BASRI:	Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
bDMARD:	Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CD:	Cluster of Differentiation
CRP:	C- Reaktif Protein
EKG:	Elektrokardiyografi
EMG:	Elektromiyografi
ESH:	Eritrosit Sedimantasyon Hızı

ESSG:	the European Spondyloarthritides Study Group
EULAR:	Annual European Congress of Rheumatology
HAQ:	Sağlık Değerlendirme Anketi
HLA:	İnsan Lökosit Antijen
IG:	İmmünoglobulin
IL:	İnterlökin
kDMARD:	Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
MEFV:	MEditerranean FeVer
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
mNY:	Modifiye New York
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mSASSS:	Modifiye Stoke AS Spine Score
MTX:	Metotreksat
NSAİİ:	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
SLZ:	Sülfasalazin
SPA:	Spondiloartrit

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1.5.1. Pýrin proteinin yapısı ve moleküler etkileşimler .....	5
Şekil 2.2.8.1. ASAS SpA sınıflandırma kriterleri .....	17
Şekil 2.3.7.1. ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri (<45 yaş başlangıç ve $\geq 3$ ay süren bel ağrısı olan hastalarda) .....	26
Şekil 4.1.1.1. AAA-Aksiyel SpA hasta grubu oluşumu.....	39
Şekil 4.1.2.1. Kontrol AAA hasta grubunun oluşumu .....	40
Şekil 4.1.3.1. Kontrol Aksiyel SpA hasta grubunun oluşumu .....	41
Şekil 4.2.5.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre AAA semptom ve tanı yaşları arasındaki zamansal ilişki .....	51
Şekil 4.2.5.2. AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre aksiyel SpA semptom ve tanı yaşları arasındaki zamansal ilişki .....	52

## TABLOLAR

Tablo 2.1.8.1. AAA için Tel-Hashomer tanı kriterleri.....	10
Tablo 2.3.7.1. mNY kriterlerine göre sakroiliitin direk radyografik evrelendirilmesi .....	24
Tablo 2.3.7.2. AS tanısı için mNY kriterleri.....	25
Tablo 4.2.1.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının demografik ve klinik özellikleri .....	42
Tablo 4.2.2.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının radyolojik özellikleri.....	44
Tablo 4.2.3.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının MEFV gen varyasyonları .....	45
Tablo 4.2.4.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması .....	47
Tablo 4.2.5.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının homozigot M694V mutasyonuna göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.3.1.1. AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile AAA hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	53
Tablo 4.3.2.1. AAA hastalarının MEFV gen varyasyonları .....	54
Tablo 4.3.3.1. AAA-Aksiyel SpA hastaları ile AAA hastalarının MEFV gen varyasyonlarının karşılaştırılması .....	55
Tablo 4.4.1.1. AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile tek başına aksiyel SpA tanısı olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.4.2.1. AAA-Aksiyel SpA hastaları ile aksiyel SpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.4.3.1. AAA-Aksiyel SpA hastaları ile aksiyel SpA hastaları arasında hastalık aktivitesi ile ilgili verilerin karşılaştırılması .....	61

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla seyreden, otozomal resesif olarak kalıtılan, otoinflamatuvar bir hastalıktır. 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEditerranean FeVer (MEFV) geninde görülen mutasyonlar hastalık patogeneğinde rol oynamaktadır. AAA'nın Türk toplumundaki prevalansı 1/400-1/1000'dir (1). AAA hastalarında eklem tutulumu sık olup popülasyonlar arasında farklılıklar gösterir. Eklem tutulumu ülkemizde ateş ve peritonitten sonraki en sık hastalık belirtisidir ve AAA'lı hastaların hemen hemen yarısında artrit gözlenmektedir. Eklem tutulumu genelde alt ekstremitelerde kısa süreli (atak şeklinde), kendini sınırlayan, deformite bırakmayan akut monoartrit veya kronik mono-oligoartrit şeklinde görülebilmektedir. Buna ek olarak; son yıllarda radyolojik sakroiliitin de eşlik ettiği spondiloartrit şeklindeki tutulumun özellikle bizim popülasyonumuzda beklenenden daha fazla olduğu da ortaya konmuştur (2, 3).

Spondiloartrit (SpA) terimi patofizyolojik, genetik, klinik ve radyolojik ortak özelliklere sahip olan bir grup kronik, inflamatuvar romatizmal hastalığı tanımlamak için kullanılır. Bu gruptaki hastalıklar aksiyel ve periferik eklem tutulumu yapabilmekte olup daktilit, entezit, üveit, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte görülebilmektedir. İnsan lökosit antijen B27 (HLA-B27) ile ilişkileri olduğu saptanmıştır (4). SpA'nın prevalansı yaklaşık %0,5 olarak tahmin edilmektedir (5).

2009'da, Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) SpA'ları aksiyel ve periferik olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Aksiyel SpA; Ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik aksiyel spondilartropati (nr-aksiyel SpA) olarak kabul edilmiştir. ASAS'a göre; 45 yaşından önce başlayan ve en az 3 aydır devam etmekte olan bel ağrısı olan hastalar modifiye New York (mNY) Kriterleri'ne göre sakroiliak eklem direk grafi bulgularını (bilateral en az grade 2 veya tek tarafta en az grade 3-4 sakroiliit) sağlıyorsa AS olarak kabul edilir. Ancak direkt radyografik değişiklikler olmadan, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kemik iliği ödemiyle birlikte aktif inflamatuvar bulgular varsa nr-aksiyel SpA olarak değerlendirilmektedir (6).



Literatürde AAA ve SpA birlikteliğinin tanımlandığı, eklem tutulumu ve sakroiliit varlığının değerlendirildiği çeşitli gözlemsel çalışmalar vardır. AAA ilişkili SpA'da HLA-B27 negatifliği ve spinal tutulum olmaması temel özelliklerden biridir. AAA ve sakroiliit olan bir hastada spinal tutulum ve HLA-B27 pozitifliği varsa AAA-AS birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. AAA-SpA birlikteliğinin prevalansı yetişkinlerde %0,5-7,5 olarak bildirilmiştir. SpA'ya kıyasla, AAA-SpA birlikteliği daha sık bir periferik patern gösterir ve daha erken yaşta başlama eğilimindedir ancak benzer şekilde psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili olabilir. AAA'lı ailelerde SpA riski 3,3 kat artmış gibi gözükmektedir. AAA-SpA birlikteliğinin HLA-B27 ve MEFV gen mutasyonları ile ilişkisi literatürde vaka raporları ve gözlemsel çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu ilişkinin HLA-B27'den ziyade daha çok MEFV gen mutasyonları üzerinden olduğu gözükmektedir (2).

Bu çalışma ile; AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin; tek başına AAA ve tek başına Aksiyel SpA olan hastalarla karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi

#### 2.1.1 Tanım

AAA; tekrarlayan ateş ile karın, göğüs ve eklemlerde ciddi ağrıya yol açan inflamatuvar ataklarla seyreden, otozomal resesif geçişli genetik otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA, 'Periyodik peritonit', 'Ailesel paroksizmal poliserozit', 'Periyodik hastalık', 'Siegal-Cattan-Mamou hastalığı', 'Wolff periyodik hastalığı' veya 'Reimann sendromu' olarak da adlandırılmaktadır ve periyodik ateş sendromlarının en sık görülenidir (7). 16. kromozomda bulunan MEFV geninde görülen mutasyonlar hastalık patogenezinde rol oynamaktadır. Hastalık genç yaşta başlar ve hastaların %90'ında ilk atak 20 yaşından önce görülür. Ataklar aniden başlar, ortalama 12 ila 72 saat içinde kendiliğinden düzelir (8). Ataklar kendiliğinden düzelme eğiliminde olsa da, tekrarlayan ataklar kontrol altına alınmadığında; AAA, özellikle böbreklerde sekonder amiloidoza neden olup böbrek yetmezliğine yol açabilir (7).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

AAA; Ermeniler, Yahudiler, Türkler ve Araplar gibi Doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan veya oradan gelen etnik gruplarda daha yaygın görülmektedir (8). Hastalık tüm dünyada 1:150 ile 1:10.000 arasında değişen prevalansta (1, 9-13) görülmekte olup Türkiye'de yapılan bir çalışmada AAA prevalansının 1000 çocukta 1 civarında olduğu bulunmuştur (1). Hastalık prevalansı Ermenistan'da 1:500 (14), Sefarad Yahudilerinde 1:250 ila 1:1000 arasında (15), İsrail'de etnik gruba göre değişmekle birlikte 1:1000 civarında olduğu gösterilmiştir (16). Ortadoğu ve Doğu Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada 19 yaş altındaki bireylerde AAA insidansı yaklaşık olarak 2:1.000.000 olarak bildirilmiştir (17). Cinsiyetler arasında AAA insidansında önemli bir fark yoktur, hastalık oranı Türkiye'de yapılmış bir çalışmada erkek/kadın oranı 1,2/1 şeklinde bulunmuştur (18).

#### 2.1.3 Genetik

AAA, monogenik kalıtım ile otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu gen, 16. kromozomun kısa kolunda yer alan 10 ekzondan oluşan MEFV genidir. MEFV gen bölgesinde yaklaşık 310 sekans varyasyonu tanımlanmıştır. Fakat

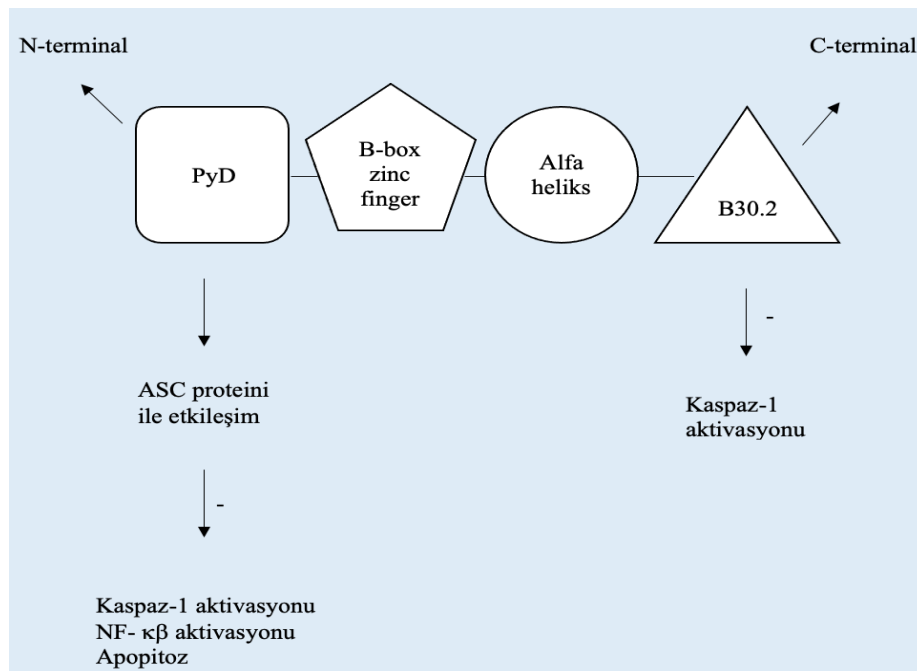
bu varyantların tamamı hastalık ile ilişkili değildir. On dört MEFV varyant bölgesinin taranmasının yeterli ve bunlardan dokuz tanesinin (M694V, M694I, M608I, V726A, A744S, I692del, R761H, T267I ve E167D) patojen bölgeler olduğu kabul edilmektedir. Diğer beş varyant bölgesinin (E148Q, P369S, K695R, F479L ve I59IT) ise önemi belirsizdir. Bu mutasyonlardan; M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonları vakaların yaklaşık yüzde 70 ila 80'inden sorumludur (19, 20). AAA'lı hastalarda en sık M694V, ikinci en sık ise M680I mutasyonu bulunmaktadır. M694V mutasyonu sık AAA atakları ile atakları kontrol altında tutabilmek için daha yüksek doz kolşisin kullanma gerekliliği ve daha sık amiloidoz gibi yüksek komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir. AAA'lı hastalar genellikle homozigot veya karma homozigot (2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan "compound" heterozigot) olarak görülmektedir. Ancak klinik olarak AAA tanısı konan hastaların yaklaşık yüzde 10'unda MEFV geninde mutasyon yoktur (7, 19).

#### 2.1.4 Genotip-Fenotip İlişkisi

AAA hastalarında etnik ve çevresel faktörler nedeni ile genotip-fenotip ilişkisi tam olarak netleştirilememiştir. Fakat yapılan çalışmalarda, M694V homozigot olan hastalarda renal amiloidoz gelişme riskinin daha fazla olduğu, bu hastaların daha sık atak geçirdikleri ve hastalığa daha erken yaşta yakalandıkları bildirilmiştir (21). Ayrıca hem M694V homozigot hem de bileşik heterozigot olan hastaların, hastalık şiddeti açısından M694V mutasyonu olmayan ve tek mutant alleli olan hastalarla kıyaslandığında daha fazla risk altında oldukları düşünülmektedir (22, 23). Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler ve Irak Yahudilerinde V726A mutasyonu sık görülmekte olup bu etnik gruptaki hastalarda renal amiloidoz daha az tespit edilmiştir. Bu veriler ile V726A mutasyonunun amiloidoz riskini azalttığı, M694V mutasyonunun ise artırdığı bildirilmektedir. Fakat V726A mutasyonu olan hastalarda da amiloidoz görülmektedir (24). Ayrıca; Tekin ve arkadaşları ile Yalçınkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda herhangi bir mutasyonu homozigot veya birleşik heterozigot taşımak hastalık şiddetinde ve amiloidoz gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir (25, 26). Sonuçta AAA'lı hastalarda tek başına genetik mutasyonun fenotipte etkili olmadığı, birlikte henüz tanımlanmamış genetik, çevresel ve etnik faktörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir (19).

### 2.1.5 Etiyopatogenez

AAA hastalığının etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Otoinflamatuvar hastalıkların bir üyesi olan AAA'da öncelikle doğuştan gelen bağışıklık sistemi etkilenir. Hastalıktan sorumlu gen, MEFV genidir ve 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. MEFV geni *pyrin* adlı proteini kodlar. AAA hastalığında patofizyolojiden esas olarak 781 aminoasitten oluşan *pyrin* adlı protein sorumlu tutulmaktadır. Yapısal olarak *pyrin* proteini şu bölgeleri içermektedir (Şekil 2.1.5.1): (i) N-terminal uçta bulunan *pyrin* alanı (PyD, PAAD veya DAPIN), (ii) B-box zinc finger, (iii) alfa heliks, (iv) B30.2 bölgeleri. Bu alanların her birinin kendine özgü protein-protein etkileşimleri vardır. PyD bölgesi ASC (*apoptosis-associated speck like protein with a CARD- caspase activation and recruitment domain*) proteini ile etkileşerek normal koşullar altında nükleer faktör kapa beta (NF- $\kappa$  $\beta$ ) ve pro-kaspaz-1'i inhibe ederek interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) üretimini baskılar. Ayrıca birçok AAA mutasyonunun ilişkili olduğu B30.2 bölgesi doğrudan kaspaz-1'i inhibe ederek IL-1 $\beta$  üretimini baskılamaktadır. Sonuç olarak, böylece IL-1 $\beta$  inhibe edilir ve inflamatuvar yolların aktivasyonu durdurulur. Ancak MEFV genlerinin mutasyonu, *pyrin* protein işlevini bozar, bu da IL-1 $\beta$ 'nin kontrolsüz salınımına ve ardından tüm inflamatuvar yolun aktivasyonuna neden olur (7, 27, 28).



Şekil 2.1.5.1. *Pyrin* proteinin yapısı ve moleküler etkileşimler

### 2.1.6 Klinik Bulgular

AAA'da ilk atak çoğunlukla erken çocukluk çağında ortaya çıkar ve genelde ateş, karın, göğüs veya eklem ağrısı şeklinde kendini gösterir. Semptomlar birkaç saat içinde gelişir ve yaklaşık 12 ila 72 saat sürerek kendiliğinden düzelir. Hastalar ataklar arasında kendilerini normal hissederler. Atakların şiddeti her seferinde aynı olmayabilir. İki atak arasında bir haftadan birkaç yıla kadar süre olabilmektedir. Yaşlandıkça atakların sıklığı ve şiddeti azalır (29). Hastalarda diğer bulgular olarak erizipel benzeri lezyon, skrotal şişlik, miyalji ve uzamış ateşli miyalji de görülebilmektedir (7).

#### Ateş

AAA'da en sık görülen klinik bulgu 1-3 gün süren ateş ataklarıdır. Tek başına ateş olabileceği gibi sıklıkla hastalığın diğer karakteristik bulgularıyla birlikte bulunur. Özellikle erken çocukluk döneminde, AAA ataklarında klinik bulgu olarak sadece ateş görülüp, hastalığın diğer semptomları eşlik etmeyebilir. Bu nedenle bu yaş grubunda tonsilit veya viral farenjit gibi enfeksiyona bağlı ateşten ayırıcı tanısını yapmak zor olabilmektedir (30).

#### Karın Ağrısı

AAA'lı hastalarda ateşle beraber en sık görülen bulgu karın ağrısıdır. Ayrıca hastaların %68'inde ilk bulgu olarak karın ağrısı görülebilmektedir. Kendisini hafif bir ağrıdan akut batına kadar şiddetli olabilecek farklı tablolarla gösterebilir. Ağrı lokal olarak başlayıp tüm karına yayılabilir. Lokalize ağrılar akut apandisit veya akut kolesistit gibi tanılarla karışarak AAA tanısının gecikmesine ve gereksiz apandektomi veya kolesistektomiye neden olabilir. Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya ameliyat sonrasında tekrarlaması AAA hastalığını düşündürmektedir. Ayrıca peritonit peristaltizmi baskıladığından hastalar konstipasyondan şikâyet edebilirler (15, 31).

#### Plörit

Plörit, hastaların %20-45'inde görülmekte olup %5 olguda AAA'da ilk klinik bulgu olabilir. Hastalarda tek taraflı veya bilateral göğüs ağrısı şeklinde kendini gösterir. 48 saat içinde gerilemekle birlikte bazen 7 güne kadar uzayabilir (32). Akciğer filminde plevral efüzyon tespit edilebilir (33).

### **Artrit**

Eklem bulguları AAA'lı hastaların yaklaşık %50'sinde bulunmaktadır. Artrit sıklığı erişkin yaşta başlayan AAA'lı hastalarda, çocuklukta başlayanlara göre çok daha azdır. Bazen tek başına artrit atakları hastalığın tek klinik bulgusu olabilir (34). Türk AAA çalışma grubu sonuçlarına göre artrit görülme sıklığı %47,4'tür. Artralji ve myalji gibi diğer belirtilerle birlikte hastaların %72'sinde kas-iskelet sistemi bulgularının ortaya çıktığı görülmektedir (35). AAA'da genelde tek eklem ve en sık alt ekstremitte eklemleri tutulur. AAA artritini ani başlar, ilk 24 saatte ateş eşlik eder ve genelde ayak bileği, diz ve kalça gibi alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutar. 1-2 gün içinde şiddetlenip iz bırakmadan hızla düzelme eğilimindedir. Ancak kronik artrit olguları da bildirilmiştir. Sternoklavikular, omuz ve temporomandibular eklemler de nadiren etkilenebilmektedir (34-36).

Artrit genotip ile ilişkilendirilmekte olup; M694V homozigotlarda diğer mutasyonları taşıyanlardan daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. M694V mutasyonu olan Türk çocuklarında %44 oranında artrit ortaya çıkarken M680I mutasyonu taşıyan çocuklarda ise artrit bulgusu %4 oranında bulunmuştur (18, 34).

AAA'lı hastalarda kas-iskelet sistemi tutulumunun daha nadir bir formu SpA benzeri sakroiliit ve entezit gelişimidir. AAA ilişkili SpA daha çok erkeklerde ve çocukluk veya erişkin dönemlerinde görülebilmektedir. Bu birliktelikte ana yakınma inflamatuvar bel ağrısı veya sırt ağrısıdır. Radyolojik olarak önemli derecede omurga tutulumu görülmez. Tek taraflı veya bilateral sakroiliit eşlik edebilir (2).

### **Perikardit**

AAA'lı hastaların %1'inden azında klinik olarak perikardit görülür. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı ve EKG'de ST elevasyonu görülebilir. Bazı hastalarda ekokardiyografide perikardial efüzyon bulunabilir. Asemptomatik vakaların %25'inde perikardiyal efüzyon belirlenebilir. Atakların sıklığı etnik kökenler arasında farklılık göstermektedir (34, 37).

### **Cilt Lezyonları**

Cilt ile ilgili lezyonların sıklığı %12-41 arasında bildirilmiştir (38). En sık görülen cilt lezyonu erizipel benzeri eritem olup AAA için spesifik sayılmaktadır. AAA'lı hastalarda Türklerde %11, Araplarda %16 ve Ermenilerde ise yaklaşık %8

oranlarında bildirilmiştir (7). Genelde kırmızı yama şeklinde, sıcak, ağrılı, diz ile ayak bileği arasında, bazen de ayak sırtında olabilen bir lezyon olup artrite eşlik edebilir. Erizipel benzeri eritem olan hastalarda, hastalığın daha ağır seyrettiği, amiloidoz riskinin ve M694V mutasyon sıklığının arttığı düşünülmektedir (39-41).

### **Febril Miyalji**

Miyalji, AAA'lı hastalarda sık görülen bulgulardandır. Atak sırasında kendiliğinden veya egzersizle başlayan, çoğunlukla alt ekstremitenin etkilendiği miyaljiler görülebilir. Birkaç saatten birkaç güne kadar uzayabilir. Dinlenme veya non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) ile düzelir. AAA'lı hastalarının küçük bir kısmında uzamış febril miyalji de tanımlanmıştır. Bu hastalarda M694V mutasyonu varlığı ile birlikte artrit, karın ağrısı veya ishal de görülebilmektedir. Kas enzimlerinde artış yoktur ve EMG'de spesifik bulgu görülmez. Tedavide kolşisin yeterli olmayıp, glukokortikoid tedavi ihtiyacı olabilmektedir (42, 43).

### **Diğer Bulgular**

Skrotal tutulum nadir olmakla birlikte daha çok çocuk yaş grubunda görülür. Akut skrotum çocuklarda %2-8 arasında teşhis edilebilmektedir (44).

Santral sinir sistemi ve meninkslerin tutulumu nadirdir. Aseptik menenjit çok nadir olarak gelişebilir. AAA'lı hastaların %30-50'sinde dalak büyümesi tanımlanmış olup amiloidoz olmadan da gelişebilmektedir. Karaciğer tutulumu genellikle amiloidoza ikincildir (38).

Amiloidoz AAA'nın artmış mortalite ile ilişkili en önemli komplikasyonudur. Kolşisin tedavisi ile amiloidoz prevalansı önemli derecede azalmıştır. AAA ilişkili amiloidoz amilod A (AA) tipinde görülür. Esas olarak böbrekleri ve gastrointestinal sistemi etkilemekle birlikte karaciğer, kalp, tiroid, dalak ve testis de tutulabilir. Renal amiloidoz başlangıçta asemptomatik proteinüri ile kendini gösterir ve zamanla böbrek yetmezliğine ilerler. Türklerde, Ermenilerde ve Kuzey Afrikalı Yahudilerde daha yaygın; Araplarda, Iraklı ve Aşkenazi Yahudilerinde ise daha az görülür. Erkek cinsiyet, artrit, ailede amiloidoz öyküsü ve M694V mutasyonu amiloidoz için ana risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (45).

### **2.1.7 Laboratuvar Bulguları**

AAA hastalığı için henüz kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Atak sırasında lökositoz, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum AA, fibrinojen, C3 ve C4 artışı görülebilir (46). AAA'nın asemptomatik döneminde akut faz reaktanlarında subklinik inflamasyona bağlı artış tespit edilebilmektedir. Serum AA'nın subklinik inflamasyonu göstermede en iyi laboratuvar tetkiki olduğu düşünülmektedir (47, 48). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda atak sırasında solubl IL-2 reseptör düzeyi ölçümünün hastalığın aktivitesini belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (49). AAA tanısında kullanılabilecek hastalığa spesifik görüntüleme yöntemi veya bulgu yoktur.

### 2.1.8 Tanı

AAA tanısı genellikle klinik bulgularla konulur. Etnik köken ve aile öyküsü ile tanı desteklenir. Genetik test, klinik kriterleri karşılayan hastalarda tanıyı desteklemek ve ailenin diğer bireylerine danışmanlık yapmak için kullanılır (50). Bununla birlikte, klinik tabloya dayalı tanı kriterlerini karşılayan hastaların yaklaşık %10'unda herhangi bir mutasyon yoktur (7). AAA için klinik kriterleri karşılayan ancak genetik testin tanısal olmadığı bireylerde, AAA tanısı, altı aylık kolşisin tedavisi altında atakların ve nüksün azalmasıyla konulabilir (51). Laboratuvar ve radyografik bulgular tanıyı desteklemekte ve ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Laboratuvar analizinde, nötrofil baskınlığı olan lökositoz görülebilir. Yaygın olarak fibrinojen, serum AA proteini, ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları yüksek bulunur, ancak spesifik değildir. Tedaviye yanıtı izlemek için hasta takibinde kullanılabılırler. EKG, perikardit durumunda diffüz ST-segment yükselmesini ortaya çıkarabilir. Akut karın dahil olmak üzere diğer karın ağrısı nedenlerini dışlamak için genellikle karın bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılır (7).

Tanı için birkaç kriter seti yayınlanmış olmakla birlikte Tel-Hashomer kriterleri, AAA teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %97'den fazladır (Tablo 2.1.8.1). Tel Hashomer kriterlerine göre 2 majör veya 1 majör ve 2 minör bulgusu olan hastalar kesin AAA; 1 majör ve 1 minör bulgusu olan hastalar ise olası AAA olarak kabul edilir (52).



**Tablo 2.1.8.1. AAA için Tel-Hashomer tanı kriterleri**

<b>Majör kriterler</b>	<b>Minör kriterler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tekrarlayan ateş atakları ile birlikte serozit (plevrit, peritonit, sinovit)</li> <li>• Predispozan bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz</li> <li>• Kolşisin tedavisine iyi yanıt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tekrarlayan ateş atakları</li> <li>• Erizipel benzeri döküntü</li> <li>• Birinci derece yakında AAA hikayesi</li> </ul>
<p><b>Kesin tanı:</b> 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter</p> <p><b>Olası tanı:</b> 1 majör ve 1 minör kriter</p>	

Birçok hastalık AAA ile ilişkili belirti ve semptomları taklit edebilir. Akut karın, juvenil idiopatik artrit, sistemik lupus eritematozus ve diğer ailesel periyodik ateş sendromları AAA ile karıştırılabilir. Bu nedenle hastaların ayrıntılı öyküsü ve fizik muayeneleri ayırıcı tanıda çok önemlidir (7).

### 2.1.9 Tedavi

AAA tedavisinin hedefleri; akut atakları önlemek, ataklar arasında subklinik inflamasyonu en aza indirmek ve amiloidozun gelişmesini ve ilerlemesini önlemektir (53). AAA tanısı alan tüm hastalarda başlangıç tedavisi kolşisindir. Kolşisin, gut tedavisinde yıllardır kullanılan eski bir ajandır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, mikrotübül polimerizasyonu, adhezyon molekülleri ve nötrofil kemotaksisi üzerinde inhibe edici fonksiyonlara sahiptir. Günlük oral 1-1,5 mg dozda kolşisin, çoğu hastada atakları ve amiloidoz gelişimini önlemede yeterlidir. Önerilen maksimum günlük doz 12 yaşın altındaki çocuklar için 2 mg ve yetişkinler için 3 mg'dır (54, 55). Doz, tek seferde alınabilir veya gastrointestinal toleransa göre bölünebilir. Kolşisin güvenli bir ilaç olup hamilelik sırasında ve emzirme döneminde de kullanılabilir. Kolşisin başlanan hastalar, ilacın atak sıklığı ve şiddeti üzerindeki terapötik etkisini gözlemek için 3-6 ay aralıklarla yakından izlenmelidir. Tedavinin en sık görülen yan etkileri ishal ve kusmadır. Bu yan etkiler doza bağlıdır ve yüksek dozlarda daha yaygındır. Diğer nadir yan etkiler; miyelosupresyon, hepatotoksisite, nefrotoksisite, miyopati, nöropati ve aşırı duyarlılık reaksiyonudur (7). Kolşisin toksisitesi açısından lökopeniyi değerlendirmek için tam kan sayımı takibi yapılır.

Hastalık yanıtını izlemek için ESH, CRP ve serum AA bakılmalıdır. Renal amiloidoz açısından tam idrar tetkiki ile proteinüri takibi yapılır. Yıllık karaciğer ve böbrek fonksiyon testi istenir (7, 54, 55).

Yanıta göre titre edilen 1-2 mg / gün dozlarında kolşisin uzun vadede %64 tam ve %31 kısmi yanıt sağlamaktadır. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %5-10'u kolşisine iyi yanıt vermez ve ek tedavi gerektirir. Homozigot M694V mutasyonu, şiddetli hastalığı, kas-iskelet sistemi ve deri belirtileri olan hastalarda kolşisine yanıt daha azdır. Kolşisine dirençli veya kolşisini tolere edemeyen hastaların tedavisi tam olarak net olmasa da bu hasta grubunda biyolojik tedavi tercih edilir. IL-1 inhibisyonu, bu hastalar için tercih edilen ikinci basamak tedavidir. IL-1 inhibitörleri atakların sayısını önemli derecede azaltarak yaşam kalitesini artırır. Ancak IL-1 antagonistlerinin kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar azdır ve kanıtların çoğu vaka raporları veya vaka serilerinden elde edilmiştir. Bu grupta yaygın kullanılan ilaçlar: anakinra ve kanakinumabtır. Uzun vadede etkinlik ve güvenlikleri bilinmemekle birlikte kısa vadede proteinüri gibi AAA komplikasyonlarının tedavisinde etkilidirler. Bu nedenle IL-1 inhibitörlerinin uzun dönem etkileri gösterilinceye kadar eş zamanlı kolşisine devam edilmelidir (7, 55, 56).

Tosilizumab IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikoru olup kolşisine dirençli AAA hastalarında kullanımı araştırılan bir diğer biyolojik ajandır. Bu hasta grubunda proteinüriyi ve atak sıklığını azaltabileceği düşünülmekte ve çalışmalar halen devam etmektedir (55).

### **2.1.10 Prognoz**

Hastalık prognozu temel olarak atakların sıklığına ve komplikasyonların gelişimine bağlıdır. AAA, komplikasyonlar gelişmeden erken teşhis edilir ve tedavi edilirse iyi prognoz gösterir. Genellikle tedavi ile ataklar iyileşirken yaşla birlikte atak sıklığı da azalır. M694V homozigotluğu, kolşisin direnci, kas-iskelet sistemi tutulumu, tanıda gecikme ve uzun hastalık süresi; renal amiloidoz ve sık atak geçirmek gibi daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkilendirilmişlerdir. Amiloidoz, AAA'da morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Amiloidoz tanısı konulduktan sonra ortalama beş yıl içinde son dönem böbrek hastalığı gelişir ve 5 yıllık sağkalım oranı %50 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, bu risk faktörlerine sahip hastalar daha yakın takip edilmelidir (55, 57).

## 2.2 Spondiloartritler

### 2.2.1 Tanım

SpA terimi; patofizyolojik, genetik, klinik ve radyolojik ortak özelliklere sahip olan bir grup kronik, inflamatuvar romatizmal hastalık ailesi için kullanılır. SpA'nın farklı formları aksiyel eklemlerin iltihaplanması (özellikle sakroiliak eklemler), daktilit (sosis parmak), asimetrik oligoartrit (özellikle alt ekstremitelerde) ve entezit (tendon, ligaman, fasya ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma bölgelerinde inflamasyon) gibi ortak özellikler gösterir (58, 59). Kronik bel ağrısı, HLA-B27 pozitifliği ve MRG'de veya radyografide sakroiliit düşündürülen bulgular SpA'nın temel taşlarını oluşturur (60). Ek olarak göz ve barsak inflamasyonu, deride ve genital bölgelerde lezyonlar, geçirilmiş veya halen devam eden infeksiyöz hastalıklar, aile öyküsü ve akut faz reaktanlarında yükselme görülebilir (58, 60, 61).

### 2.2.2 Spondiloartrit Formları

SpA ailesi, eklem tutulumunun dağılımına göre aksiyel SpA veya periferik SpA olarak sınıflandırılabilen aşağıdaki formlardan oluşur (62):

- 1- AS (radyografik aksiyel SpA)
- 2- Nr-aksiyel SpA
- 3- Periferik SpA
- 4- Reaktif artrit
- 5- Psöriatik artrit ile ilişkili SpA
- 6- Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkili SpA
- 7- Juvenil başlangıçlı SpA

Radyografik sakroiliti kesin olarak gösterilen aksiyel SpA hastalarına AS tanısı konulurken, radyografik sakroiliti olmayan veya çok hafif düzeyde olan aksiyel SpA hastaları nr-aksiyel SpA olarak sınıflandırılır (63).

### 2.2.3 Epidemiyoloji

SpA prevalansı, incelen ülke veya bölgedeki genetik geçmişe ve araştırmacılar tarafından kullanılan kriterlere bağlı olarak dünya çapında farklılık gösterir. Arka planda HLA-B27 prevalansına da bağlı olarak; AS prevalansı Avrupa'da %0,12-1 arasında, ABD'de %0,35, Latin Amerika'da %0,1, Asya'da %0,17 ve Afrika'da %0,07 olarak bulunmuştur (64). Tüm aksiyel SpA grubu için yaygınlığın, tek başına AS'den

iki ila üç kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (64, 65). Türkiye’de yapılan küçük ölçekli bir çalışmada aksiyel SpA prevalansı %1,3, AS prevalansı ise %0,5 bulunmuştur (66). AS ve nr-aksiyel SpA en sık görülen SpA tipleridir. Diğer SpA tipleri ise çok daha az sıklıkta görülmektedir (67).

#### **2.2.4 Etiyopatogenez**

Etiyopatogenez hala tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen; SpA genetik faktörler ve çevresel tetikleyiciler arasındaki etkileşim neticesinde otoinflamasyon ve otoimmünitinin aktivasyonu sonucunda oluşur (68).

#### **Genetik Risk Faktörleri**

Hastalık patogenezinde çeşitli genetik faktörler yer alır ve kalıtım şekli poligeniktir. AS’de kalıtım oranı tahmini olarak >%90’dır (69).

AS’de en önemli genetik faktör HLA-B27’dir ve AS’li hastaların %85-95’inde bulunur. Ancak genel popülasyonda ise HLA-B27 taşıyıcılarının %7-8’inde AS gelişir. Diğer SpA formları HLA-B27 ile daha az ilişkilidir. HLA-B27, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I HLA-B bölgesinin bir alleli tarafından kodlanır ve bu gruptaki tüm moleküller, antijenik peptitlerin CD8 + T lenfositlerin hücre reseptörlerine sunulmasına izin veren ortak bir kanonik yapıyı paylaşır (70).

Endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP) 1 ve 2 genlerindeki polimorfizmler, TNF reseptör gen ailesi, CD4 + veya CD8 + T lenfositlerin aktivasyonunu ve farklılaşmasını modüle eden çeşitli genler, IL-23 reseptör yolunda yer alan tirozin kinaz 2 (TYK2) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) genleri SpA ile ilişkilendirilmektedir (71, 72).

#### **Çevresel Tetikleyiciler**

SpA’da, anormal barsak mikrobiyotasının ve enfeksiyonların eklem hastalığının gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca mekanik stresin SpA patogenezi ile ilişkisi literatürde geniş çapta tartışılmıştır (72, 73).

#### **2.2.5 Klinik Bulgular**

SpA’ yı diğer artrit formlarından ayıran başlıca klinik özellikler; kas-iskelet sistemi belirtilerinin dağılımı, tipi ve bazı eklem dışı özellikleridir. Aksiyel SpA hastalarında karakteristik olarak kronik bel ağrısı vardır. Aksiyel veya periferik SpA’lı

hastalarda hem periferik kas-iskelet sistemi hem de kas-iskelet sistemi dışı klinik bulgular görülebilir. Reaktif artritler genital lezyonlarla ilişkilendirilebilmektedir (58, 74). Ayrıca SpA hastalarında güçlü bir aile öyküsü de mevcuttur (75).

Başlıca kas-iskelet sistemi bulguları:

- ✓ İnflamatuar bel ağrısı
- ✓ Periferik artrit
- ✓ Daktilit
- ✓ Entezit

SpA hastalarında bazen ancak her zaman görülmeyen, spesifik olmayan; göğüs ön duvarında veya göğüs kafesinde ağrı, dorsal kifoz, boyun ağrısı, başın öne doğru postürü, lomber ve servikal hareketler ile göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması, aort yetmezliği, iletim anormallikleri, atlantoaksiyal subluksasyona ikincil nörolojik belirtiler, amiloidoz ve osteoporoz gibi ek bulgular görülebilir. Omurga hareketlerinde sınırlılık hastalık aktivitesine, hastalığın şiddetine, süresine veya hasta yaşına bağlıdır (76-80).

Başlıca kas-iskelet sistemi dışı bulgular (81-83):

- ✓ Üveit
- ✓ İnflamatuar barsak hastalığı
- ✓ Psöriazis

### 2.2.6 Laboratuvar Bulguları

SpA için kesin olarak spesifik olmasalar da HLA-B27, CRP ve ESH klinik uygulamada en sık kullanılan belirteçlerdir. AS'li hastaların %85-95'i ve diğer SpA formlarına sahip hastaların ise %75-85'i HLA-B27 pozitifdir (84). Ancak, tek başına HLA-B27 pozitifliği tanı koydurucu değildir, çünkü normal popülasyonda da pozitif görülebilir (85). ESH ve CRP seviyeleri, aksiyel SpA hastalarının %35-50'sinde artmıştır (86, 87).

### 2.2.7 Görüntüleme

Görüntülemenin SpA tanısında önemi büyüktür. Direk grafide sakroiliit SpA tanısında oldukça spesifiktir. Uzun süreli hastalıkta görülen, hastalığın erken dönemlerinde genellikle görülmeyen omurgada sindesmofit ve spondilit değişiklikleri SpA için nispeten spesifik sayılabilirler. Entezit ve eroziv eklem hastalığı gibi diğer özgün olmayan bulgular da görülebilir (88).

Sakroiliak eklemlerin MRG'si, düz radyografide anormallik olmaksızın hastalığın erken evrelerindeki hastalarda erken tanıya imkan veren önemli bir araç haline gelmiştir (89).

Ultrasonografi entezit tanısı için kullanılmaktadır (90).

### 2.2.8 Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

SpA sınıflandırmasında kullanılan kriterler genel olarak epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş olduklarından, klinik pratikte tek tanı aracı olarak kullanım için yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip değildirler (91). 2011 yılında yayınlanan ve ASAS tarafından geliştirilen sınıflandırma kriteri en çok kullanılan, geniş, kapsayıcı ve baskın olan bulgulara göre aksiyel SpA ile periferik SpA ayrımı yapan kriterdir (Şekil 2.2.8.1). ASAS kriterleri aksiyel SpA'da %82,95 duyarlılığa ve %84,4 özgüllüğe sahiptir. Periferik SpA için, ASAS kriterlerinin tahmini duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %82,2'dir (68). AS tanısında the European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) ve Amor gibi diğer sınıflandırma kriterleri daha az kullanılmaktadır (91, 92).

#### Aksiyel Spondiloartrit

ASAS kriterlerine göre 45 yaş altında kronik bel ağrısı olan bir hastada; direk grafide veya sakroiliak eklem MRG'de sakroilit bulgusuna ek bir SpA bulgusu var ise; ya da HLA-B27 pozitif ve ek olarak iki SpA bulgusunun var olması aksiyel SpA sınıflandırması için yeterlidir. Aksiyel SpA tanısında hastada en az üç aydır olan herhangi bir tür bel ağrısı ve başlangıç yaşının 45 yaşın altında olması esastır (80).

Aksiyel SpA için sınıflandırma kriterlerinde yer alan SpA bulguları (80, 93):

- İnflamatuvar bel ağrısı
- Artrit - Doktor tarafından tanı konulmuş
- Daktilit - Doktor tarafından tanı konulmuş
- Psöriazis - Doktor tarafından tanı konulmuş
- Topukta entezit - Aşil tendonu veya plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde hassasiyet veya ağrı olması
- Üveit - Göz doktoru tarafından tanı konulmuş
- İnflamatuvar barsak hastalığı - Doktor tarafından tanı konulan ülseratif kolit veya crohn hastalığı

- NSAİİ ile 24-48 saat içinde iyi cevap alınması
- Artmış CRP
- SpA aile öyküsü - Birinci veya ikinci derece akrabalarda psöriazis, üveit, AS veya inflamatuvar barsak hastalığı varlığı

### **Periferik Spondiloartrit**

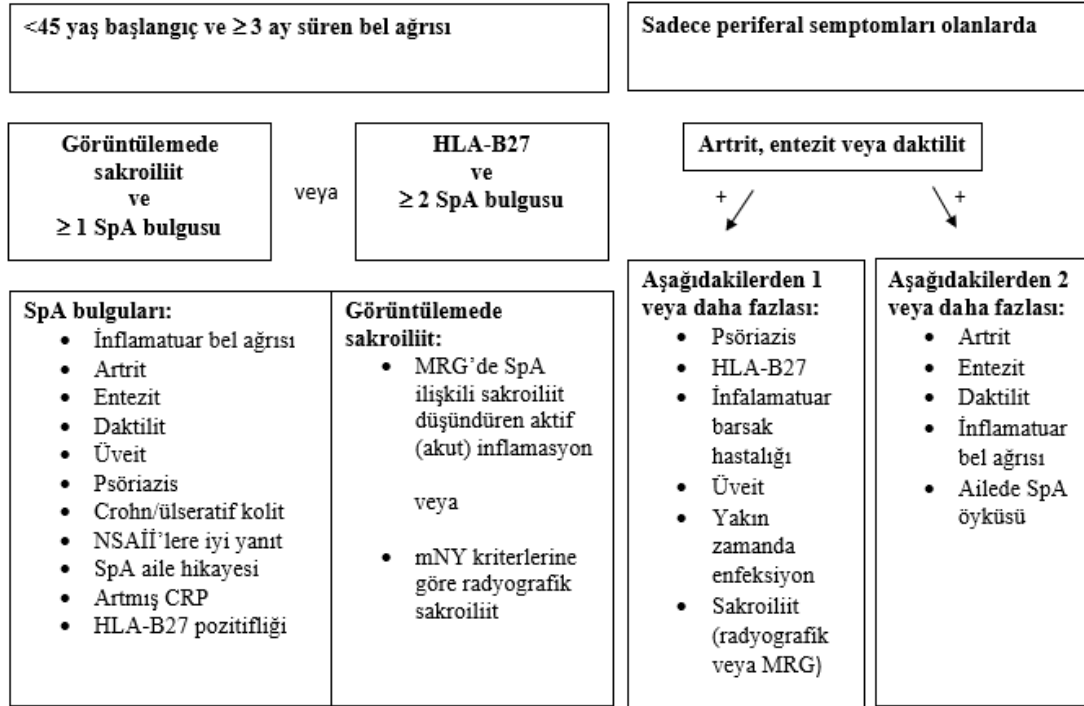
Periferik SpA tanısı için; hastanın görüldüğü sırada artrit, daktilit ve entezit bulgularından en az birine ve aşağıdaki grup 1 SpA özelliklerinden en az bir tanesine veya grup 2 SpA özelliklerinden en az iki tanesine sahip olmalıdır (68):

Grup 1 SpA özellikleri:

- Psöriazis
- Üveit
- Görüntülemeye sakroiliit
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Enfeksiyon öyküsü
- HLA-B27 pozitifliği

Grup 2 SpA özellikleri:

- Artrit
- Daktilit
- Entezit
- İnflamatuvar bel ağrısı öyküsü
- SpA aile öyküsü



**Şekil 2.2.8.1. ASAS SpA sınıflandırma kriterleri**

## 2.2.9 Tedavi

SpA yönetiminin temel amacı, hastalık aktivitesini azaltmak, eklem hasarını kontrol etmek, yaşam kalitesini artırmak, hastaların fonksiyonel yeteneklerini ve psiko-sosyal işlevlerini korumaktır. Farmakolojik tedavi açısından aksiyel SpA'nın yönetimi, periferik SpA'dan farklıdır. NSAİİ'ler ve anti-TNF ajanlar, aksiyel SpA'nın tedavisinde çok önemli bir yere sahiptir. Bu tedaviler periferik SpA'da da etkili olsalar da, konvansiyonel hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (kDMARD) periferik SpA'da daha önemli bir yere sahiptir (68). AS tedavisi ASAS/Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) önerileri doğrultusunda farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi kombinasyonundan oluşmaktadır. Mevcut klinik bulgular, hastanın genel durumu, tedaviden beklentiler, prognoz, hastalık aktivitesi göz önünde bulundurularak tedavi hasta bazında bireyselleştirilmelidir (90, 94).

## 2.3 Aksiyel Spondiloartrit

### 2.3.1 Tanım



Aksiyel tutulumla giden SpA'ların prototipik hastalığı olan ve en sık görülen şekli AS'dir. AS ve diğer spondiloartrit hastalık grubu benzer klinik özellikleri paylaşır ve HLA-B27 ile ilişkilidirler (68, 95). Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenme eğilimindedir, ancak yıllar boyu yapılan çalışmalar sonucunda bu cinsiyet farkının düşünüldüğü kadar çok olmadığı gösterilmiştir. Esas olarak AS'de inflamasyon görülen bölge sakroiliak eklemlerdir. Hastalık 45 yaşından küçük genç yetişkinleri daha çok etkiler. Hastalık ilerledikçe, aksiyel iskeletin tamamen kaynaşmasına ve omurga hareketliliğinin fonksiyon kaybına neden olabilir. İlerleyen hastalıkta veya yetersiz tedavi edilen hastalarda bambu omurga denilen tam spinal füzyon görülebilir. Kronik ağrıya sebep olabilir ve ayrıca solunum yetmezliğine yol açan restriktif akciğer hastalığı gelişebilir. AS'de periferik eklemler ile birlikte kalp, göz ve akciğer gibi organ tutulumu da görülebilir. Osteoporoz ve vertebra kırık riski artmıştır (95, 96).

Bazı hastalarda radyografik değişikliklerin ortaya çıkması on yıla kadar sürebilmektedir. Sakroiliitin radyografik değişiklikleri hastalık sürecinde geç dönemlerde ortaya çıktığı için kesin tanı gecikebilir. Hastaların bir kısmında da radyografik değişiklikler hiçbir zaman gelişmez. Henüz radyografik sakroiliit gelişmeyen ve bu nedenle mNY kriterlerini karşılamayan ancak SpA semptom ve bulgularına sahip olan hastalar nr-aksiyel SpA tanımı altında toplanmıştır. Sınıflandırma kriterleri nr-aksiyel SpA tanısını kapsayacak şekilde güncellenmiştir (96).

Radyografik sakroiliitin gelişmesi için belli bir sürenin geçmiş olması ve MRG ile inflamatuvar lezyonların radyografik sakroiliit gelişmeden önce gösterilebilmesi nedeniyle bu hasta grubuna radyografi öncesi evre de denilmektedir (61). Özellikle nr-aksiyel SpA teriminin tanımlanmasından sonra bu hastaların prognozunun ve AS ile ilişkisinin nasıl olduğu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. AS ile nr-aksiyel SpA arasındaki ilişki için çeşitli görüşler mevcuttur: Bir grup nr-aksiyel SpA'nın AS'nin öncül bir formu olduğunu ileri sürmüştür. Zamanla nr-aksiyel SpA hastalarının AS'ye dönüşebilmeleri ve daha kısa hastalık süresine sahip olmaları kanıt olarak gösterilmiştir. Bir başka görüşte akut faz reaktanlarının nr-aksiyel SpA hastalarında daha düşük olması sebebiyle, nr-aksiyel SpA'nın AS'nin daha hafif bir varyantı olduğu savunulmuştur. Bazıları da her iki hastalıkta cinsiyetler arasında farklılık olması sebebiyle nr-aksiyel SpA ile AS'nin ayrı hastalık olduğunu kabul etmektedir (97).

Daha önce yapılan çalışmalarda nr-aksiyel SpA hastalarının AS'ye ilerleyebildiği gösterilmiştir. Radyografik olarak sakroiliiti olmayan ancak SpA semptom ve bulgularına sahip 54 hasta ile yapılan bir çalışmada 10 yıllık takip sonunda hastaların %59'unda radyografik sakroiliit geliştiği gözlenmiştir (98). Poddubnyy ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada nr-aksiyel SpA ile izlenen 95 hastanın %11,6'sında 2 yıl sonunda AS geliştiği ve CRP düzeyinin yüksek oluşu AS'ye progresyonda en güçlü belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir (99).

### 2.3.2 Epidemiyoloji

AS insidansı coğrafi bölge ve etnik gruplara göre farklılık göstermekte olup; her 10.000 kişide Avrupa'da 23,8, Kuzey Amerika'da 31,9, Asya'da 16,7, Latin Amerika'da 10,2, Afrika'da 7,4'tür (100). Prevalansı ise dünyada ortalama %0,9 civarındadır (101). Türkiye'de İzmir'de 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada AS prevalansı %0,49 olarak bulunmuştur (66). Hastalık genellikle yaşamın 2. ve 3. dekatlarında başlar. Fakat, hastaların %5'inde ise 45 yaşından sonra başlayabilmektedir. Erkek/kadın oranı 3/1 dir (65, 100).

### 2.3.3 Etiyopatogenez

Hastalığın etiopatogenezini henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son bilgilere göre 6. kromozomun kısa kolundaki MHC'nin HLA-B27 antijeni ile güçlü ilişkisi vardır (102). HLA-B27, aksiyel SpA hastalarının  $\leq$ %89'unda pozitif olabilir. HLA-B27,  $\beta$ 2 mikroglobulin ile hücre yıkımı sonucu oluşan peptidleri bağlayarak sitotoksik T hücrelerine sunar ve inflamatuvar kaskadı aktive eder (96). HLA-B27 polimorfik özellik gösterir. Bazı HLA-B27 tipleri hastalık için risk faktörü iken, bazıları hastalıktan koruyucu olabilir (103). HLA-B27 pozitif hastalarda negatif olanlara kıyasla üveit ve kalça tutulumu daha sıktır ve hastalık daha erken yaşlarda başlar (104). AS hastalarının HLA-B27 pozitif akrabalarında hastalık gelişme riski 16 kat artmaktadır.

Son yıllarda hastalığın patogenezinde non-HLA MHC (MHC class 1 polypeptide related sequence a [MICA], TNF, peptide transporter complex associated with antigen presentation [TAP1], TAP2, low molecular weight polypeptide 2 [LMP2]) genleri de ilişkilendirilmiştir (105). Ayrıca etiyolojide IL-23/IL-17 sitokin yolu önemli bir rol oynamaktadır. IL-23, IL-12 $\beta$ , TYK2, phosphotriesterase related 4

(PTER4), caspase recruitment domain family 9 (CARD9) gibi genler bu yolda AS ile ilişkilendirilmiştir (106). AS hastalarında serum IL-23, IL-17 ve TNF-alfa düzeyi yüksek bulunmuştur (96, 107).

Yapılan bazı çalışmalarda *Yersinia*, *Escherichia coli* ve *Salmonella*'nın hastalık patogeneğinde tetikleyici olabileceği gösterilmiştir. Mikrobiyata araştırmalarında, AS hastalarında Rikenellaceae, Porphyromonadaceae, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidaceae sayısının sağlıklı gruba göre daha fazla ve Veillonellaceae ile Prevotellaceae'nin ise daha az olduğu bulunmuştur (108).

AS'de hastalık sürecinde kas iskelet sisteminde sakroiliak ve apofizer eklemler gibi sinoviyal eklemler, intervertebral diskler ve simfisis pubis gibi kartilajinöz eklemler, eklem kapsülleri ve ligamanlardaki entezis bölgeleri etkilenir (109). İnflamasyonlarda makrofajların, CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin infiltrasyonu mevcuttur. T hücreler, CD68 + makrofajlar ve nötrofiller; fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona neden olur. Sonuç olarak eklem bölgelerinde TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış görülür Aktif inflamasyon ileri dönemlerde kısmen azalır. AS'nin erken dönemlerinden itibaren sakroiliit görülebilmekle birlikte; ilerleyen dönemlerde eklem yüzeylerinde erozyon, subkondral skleroz, eklem aralığında genişleme, son dönemde de sindesmofit ve ankiloz oluşumu izlenir. Patofizyolojik süreç tüm omurga boyunca yayıldıkça 'bambu kamışı omurga' görünümü oluşur (110, 111).

### **2.3.4 Klinik Bulgular**

Klinik bulgular, tipik olarak hastaların çoğunda genellikle 30 yaşına kadar görülürken, çok az bir kısmında 45 yaşından sonra ortaya çıkabilmektedir (95, 107). Aksiyel SpA, kas iskelet sistemi ve kas iskelet sistemi dışı bulgularıyla kendini gösterebilir. İnflamatuvar bel ağrısı en tipik başvuru bulgusudur (112). Semptomlar sinsi başlangıçlıdır ve erken dönemlerde hafif olabilir. İnflamatuvar bel ağrısı, sabahları veya uzun süre hareketsiz kaldıktan sonra şiddeti artan ve egzersizle düzelen sertlik ve ağrı ile karakterizedir (113). İnflamatuvar bel ağrısını tanımlayan 3 farklı kriter mevcuttur: Calin, ASAS ve Berlin kriterleri (114).

#### Calin kriterleri:

1. Başlama yaşı <40 yaş
2. Sinsi başlangıç
3. Sabah tutukluluğu/sertliği
4. 3 aydan daha uzun süredir olan bel ağrısı
5. Egzersiz ile düzelme

Bu 5 bulgudan en az 4'ü mevcutsa infalamatuar bel ağrısı kabul edilir ve sensitivitesi %90, spesifitesi %53'tür. Çalışmamızda da Calin kriterleri kullanılmıştır.

ASAS kriterleri:

1. Başlama yaşı <40 yaş
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersiz ile düzelme
4. İstirahat ile ağrının azalmaması
5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)

Bu 5 bulgudan en az 4'ü mevcutsa inflamatuvar bel ağrısı kabul edilir.

Berlin kriterleri:

1. 30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğu olması
2. Egzersizle düzelme
3. Gecenin ikinci yarısında ağrı nedeniyle uyanma
4. Gezici gluteal ağrının olması

Bu 4 bulgudan en az 2 tanesi mevcutsa inflamatuvar bel ağrısı kabul edilir.

AS'li hastaların yaklaşık %70'inde boyun ağrısı görülür. 571 AS hastasının katıldığı bir çalışmada, hastaların yarısından fazlasında radyografik olarak servikal omurga tutulumu görülmüştür. Hastalık süresi arttıkça servikal omurga tutulum oranı artmaktadır (115).

AS hastalarının önemli bir kısmında periferik artrit en erken semptom olabilir. Hastaların yaklaşık %60'ında hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Genellikle asimetrik mono-oligoartiküler tutulum görülür. Kalça, omuz, dirsek, el ve el bileği eklemi tutulumu görülebilmekle birlikte, en sık alt ekstremitelerin büyük eklemleri tutulur (116). Etkilenen eklemlerde radyografi veya MRG'de eklem boşluğunda daralma, yeni kemik oluşumu, erozyonlar ve sinovit görülür. Periferik

eklem tutulumu, artmış hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (117). Uzun dönem takipli AS hastalarının yaklaşık %8-15'i zamanla total eklem artroplastisine ihtiyaç duyar (118).

Entezit, AS'nin ayırt edici bir özelliğidir. Ligamanların kemiğe yapışma noktalarındaki tendonların iltihabı olarak tanımlanırlar. Sinoviyal eklemleri, kartilajinöz eklemleri, sindesmosis ve eklem dışı entezisleri de içerebilmektedir. Alt ekstremitte entezisleri üst ekstremitelere göre daha sık görülür ve entezitin en yaygın yeri topuktur. Topuk entezitinin plantar fasyanın bağlanma yerinde iltihaplanmayı içerdiği ve bunun sonucunda kalkaneus erozyonuna ve ardından kemik mahmuzlarının oluşumu ile periosteal reaksiyona neden olduğu düşünülmektedir (112, 119). Topuk enteziti ağrı ve harekette azalma ile kendini gösterir. Entezit tanısı ultrasonografi ve MRG ile konur (120).

AS hastaların yaklaşık %10'unda psöriazis görülebilmektedir (121). Psöriazis bulgusunun eşlik ettiği AS hastalarının prognozu, tek başına AS olan hastalardan daha kötü seyredir. Ayrıca psöriazisli AS hastalarında periferik artrit daha yaygın görülür (83).

Daktilit veya sosis parmak AS'de ayırıcı bulgulardan biridir ve parmağın tendon kılıflarının inflamasyonu ile oluşur. Prevalansının %6-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (122).

AS'li hastalarda osteoporoz ve vertebra kırıkları da görülebilmektedir (123, 124).

Aksiyel SpA'da herhangi bir zamanda ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi hastalığa özgü olmayan belirti ve semptomlar ortaya çıkabilir. Üveit en sık görülen eklem dışı bulgudur. Daha az sıklıkla hastalık seyri sırasında kardiyak, pulmoner, gastrointestinal sistem ve renal tutulum olabilir ancak çoğu zaman ileriki aşamalarda ortaya çıkar (118, 125, 126).

Akut anterior üveit gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi ve gözyaşı artışı ile kendini gösteren gözün ön kısmının iltihaplanmasıdır. AS'li hastaların yaklaşık %40'ında görülür ve HLA-B27 pozitiflerde negatif hastalara göre daha yaygındır. Üveit AS'li hastalarda ilk bulgu olarak da görülebilir. Uygun tedavi yapılmazsa katarak ve sineşi gibi ağır komplikasyonlara yol açabilir (126, 127).

Hastaların %10-40'ında kardiyovasküler hastalık görülebilmekte ve hastalık süresi arttıkça insidansı artmaktadır. Aortit, aort yetmezliği ve kalpte ileti bozuklukları görülebilir (128).

AS'li hastalarda hem mekanik hem de fibrozis zemininde pulmoner tutulum olur. Kifoz ve göğüs ekspansiyonunda azalma total akciğer kapasitesinin azalmasına neden olur. Hastalarda hava yolu hastalığı, interstisyel anormallikler ve amfizem de görülebilmektedir (129).

Böbrek tutulumu AS'de nispeten nadir olmakla birlikte sekonder renal amiloidoz, Ig A nefropatisi, analjezik nefropatisi, mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit ve membranöz nefropati gibi ciddi durumlar görülebilir. En sık sekonder renal amiloidoz görülür ve AS'li hastaların %1-2'sinde gelişebilmektedir (125).

AS'li hastaların %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı gözlenir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanların ise %4-10'unda beraberinde AS bulguları vardır. Crohn hastalığı daha sık gözlenir (82).

### **2.3.5 Hastalık Değerlendirme ve Ölçekleri**

AS hastalarında hastalık aktivitesini, hastalık şiddetini, spinal mobilitayı ve tedaviye cevabı değerlendirmek için çeşitli ölçekler oluşturulmuştur. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skalası (ASDAS); hastanın işlevselliğini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI); yaşam kalitesini değerlendirmek için Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçek (ASQoL) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ); spinal mobilitayı değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) (130), hastalığın radyolojik değerlendirmesi için Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI) ve modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spine Skoru (mSASSS) kullanılır (131).

### **2.3.6 Laboratuvar Bulguları**

Tanısal rutin biyokimyasal test olmayıp; bu testler tanıyı desteklemek ya da hastalık aktivitesinin takip edilmesinde kullanılır. CRP, ESH ve HLA-B27 çok önemli bir yer teşkil etmektedir (132). Aktif hastalıkta CRP ve ESH genellikle yükselir, ancak

normal düzeyde olmaları aktif hastalığı dışlamaz. Aksiyel SpA'lı hastaların %80-90'ında HLA-B27 pozitif bulunmaktadır (133). Laboratuvar bulgularında hafif anemi, serum Ig A ve alkalen fosfatazda artış görülebilir. Romatoid faktör ve antinükleer antikor genellikle negatiftir. Renal tutulum olmayan hastalarda, böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tetkikleri normal aralıkta bulunur (134-136).

### 2.3.7 Tanı

Direkt radyografiler maliyet düşüklüğü, yaygın ulaşılabilirlik ve basit olması sebebiyle AS'den şüphe edilen hastalarda aksiyel ve sakroiliak tutulumu göstermek amacıyla ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Direkt radyografide sakroiliak bulgular mNY kriterleri kullanılarak 0-4 arası evrelendirilmektedir (Tablo 2.3.7.1). AS tanısında kullanılmak üzere ilk olarak 1961 yılında Roma sınıflama kriterleri kabul edilmiştir. Ardından 1966 yılında New York sınıflama kriterleri geliştirilmiş olup, sensitivite ve spesifitesinin artırılması amacıyla 1984 yılında güncelleme yapılarak mNY sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 2.3.7.2). Klinik ve radyolojik kriterlerden oluşan mNY kriterlerine göre; klinik kriterlerden herhangi birinin varlığı ile birlikte unilateral 3-4. derece sakroiliit veya bilateral 2-4. derece sakroiliit olması kesin AS tanısı koydurur. Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter ise olası AS olarak değerlendirilir (137).

Son dönemlerde, radyografik değişiklik göstermeyen ancak SpA semptom ve bulgularına sahip hastalar nr-aksiyal SpA olarak sınıflandırılmaktadır. Nr-aksiyal SpA hastalarının yaklaşık %50'sinin 5 yıl içinde AS'ye dönüştüğü gösterilmiştir. Bu yüzden AS şüphesi yüksek olan hastada direk radyografiler normal veya şüpheli ise sakroiliak MRG yapılmalıdır. MRG diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstün olup akut ve kronik omurga değişikliklerini en iyi gösteren görüntüleme yöntemidir (74, 138, 139).

**Tablo 2.3.7.1. mNY kriterlerine göre sakroiliitin direk radyografik evrelendirilmesi**

Evre	Değerlendirme
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler
2	Eklem yüzlerinde minimal erozyonlar ve skleroz

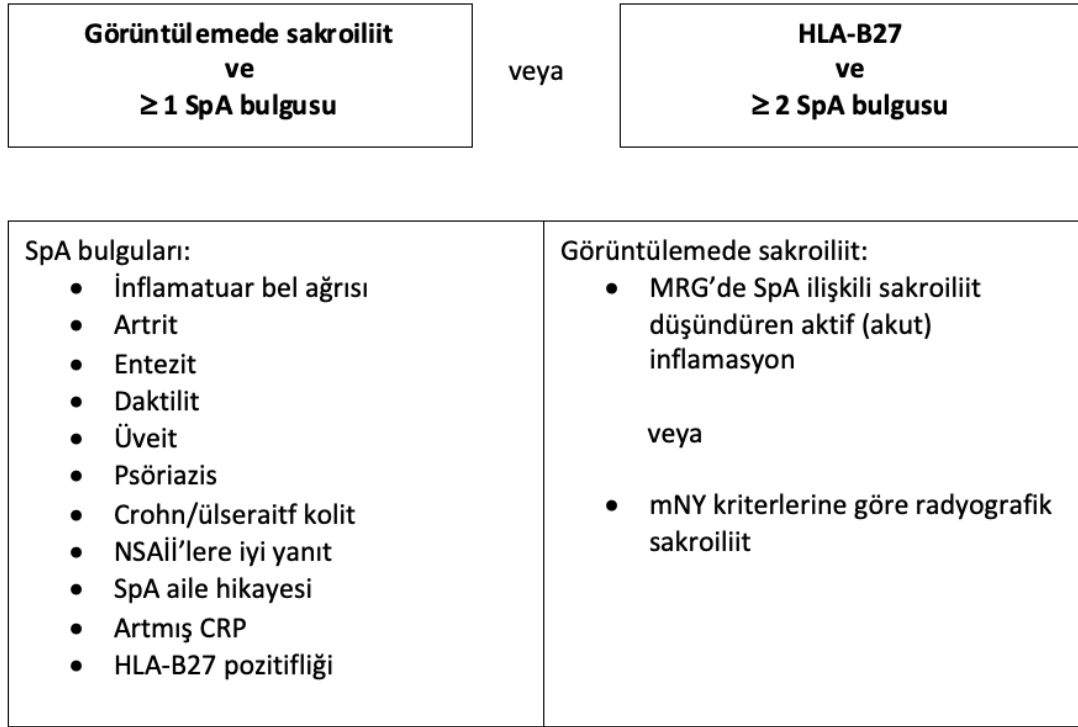
3	Eklem aralığında daralma veya genişleme, ileri derecede skleroz, yaygın erozyon, sınırlı ankiloz
4	Total ankiloz

**Tablo 2.3.7.2. AS tanısı için mNY kriterleri**

<b>Klinik kriterler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Egzersizle azalan, dinlenmeyle düzelmeyen, en az 3 aydır var olan bel ağrısı</li> <li>• Sagittal ve frontal planda lomber omurgada hareket kısıtlılığı</li> <li>• Yaş ve cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunun normalin altında olması</li> </ul>
<b>Radyolojik kriterler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unilateral 3-4. derece sakroiliit varlığı</li> <li>• Bilateral 2-4. derece sakroiliit varlığı</li> </ul>
<b>Kesin Tanı:</b> Klinik kriterlerden herhangi birinin varlığı ile birlikte unilateral 3-4. derece sakroiliit veya bilateral 2-4. derece sakroiliit.
<b>Olası Tanı:</b> Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

AS tanısında kullanılan mNY, ESSG ve Amor (91, 92) gibi mevcut çeşitli sınıflama kriterlerinin erken hastalıkları yakalamada başarısız olmaları sebebiyle ASAS tarafından aksiyel SpA tanısında kullanılmak üzere tanı kriterleri oluşturulması amacıyla çalışma başlatılmış ve 2009 yılında aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (Şekil 2.3.7.1). ASAS kriterleri aksiyel SpA'da %82,95 duyarlılığa ve %84,4 özgüllüğe sahiptir. Şekil 2.3.7.1'de de belirtildiği üzere 45 yaş altında kronik bel ağrısı olan bir hastada; direk grafide veya sakroiliak eklem MRG'de sakroiliit bulgusuna ek bir SpA bulgusu var ise; ya da HLA-B27 pozitif ve ek olarak iki SpA bulgusunun var olması aksiyel SpA olarak sınıflandırılır (6).





**Şekil 2.3.7.1. ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri (<45 yaş başlangıç ve ≥3 ay süren bel ağrısı olan hastalarda)**

### 2.3.8 Tedavi

Aksiyel SpA'da tedavide birincil amaç; ağrı, sertlik ve yorgunluk gibi semptomları gidermek veya mümkün olan en düşük düzeye indirmek, en iyi işlevsel kapasiteyi korumak, omurga hastalığı komplikasyonlarının gelişmesini önlemek, ekstrapinal, ekstraartiküler belirtilerin ve komorbiditelerin en aza indirilmesini sağlamak, sosyal katılımı korumak, iş kaybını önlemek ve sağlık durumunu iyileştirmektir.

2006 yılında AS tedavisi için ASAS ve EULAR tarafından öneriler belirlenmiştir. Tedavi önerilerinde 2010 ve 2016 yılında güncellenme yapılarak son öneriler yayınlanmıştır. Aksiyel SpA hastalarının tedavisi farmakolojik ve nonfarmakolojik müdahalelerden oluşur. Çoğunlukla ilk adım farmakolojik olmayan önlemleri ve NSAİİ tedavisini içerir (Tablo 2.3.8.1) (140).

Aksiyel SpA tedavisinde ASAS/EULAR tarafından 2016 yılında güncellenen öneriler:

1- Aksiyel SpA'lı hastaların tedavisi; hastalığın güncel belirtilerine (aksiyel, periferik, eklem dışı semptom ve belirtiler), mevcut semptomların, klinik bulguların ve prognostik göstergelerin düzeyine, hastanın yaşına, cinsiyetine, komorbiditelerine, eşzamanlı kullandığı diğer ilaçlara ve psikososyal faktörlere bağlı olarak kişiselleştirilmelidir.

2- Hastaların ASAS çekirdek setine göre hastanın öyküsü (anket gibi), klinik parametreler, laboratuvar testleri ve görüntülemeleriyle takibi sağlanmalıdır ve bu parametrelere göre izlem sıklığı bireysel olarak kararlaştırılmalıdır.

3- Tedavi, önceden tanımlanmış bir tedavi hedefine göre yönlendirilmelidir. Bu, hedefe göre tedavi konseptinin önemli bir yönüdür ve tavsiyelere yeni eklenmiştir. Hastalık aktivitesi aksiyel SpA hastalarında yeni sindesmofitlere yol açtığı için 'hastalık aktivitesini hedeflemenin' değerini öneren kanıtlar toplanmıştır. Tedavi hedefi, ilgili tüm faktörler ele alınarak hasta ve romatolog tarafından belirlenmelidir. Tedavi hedefine ulaşıp ulaşılmadığı tedavi başladıktan sonra izlenmelidir.

4- Hastalar aksiyel SpA hakkında eğitilmeli, sigarayı bırakma ve düzenli egzersiz yapılması konusunda teşvik edilmelidir. Gerekirse fizik tedavi düşünülmelidir.

5- Ağrı ve sertliği olan aksiyel SpA hastaları için birinci basamak ilaç tedavisi olarak risk ve faydaları dikkate alınarak maksimum doza kadar NSAİİ'ler önerilmektedir. Aktif ve semptomatik hastalığı devam eden hastalarda NSAİİ ile tedaviye sürekli devam edilmelidir.

6- Parasetamol ve opioid gibi analjezikler, NSAİİ'ler ile tedavi başarısızlığı veya NSAİİ kontrendike ve tolere edilemiyorsa ağrı kontrolünde düşünülebilir.

7- Kas iskelet sistemi iltihabının olduğu bölgelere lokal kortikosteroid enjeksiyonları yapılabilir. Aksiyel tutulumlu hastalar sistemik glukokortikoidler ile uzun süreli tedavi edilmemelidir.

8- Periferik artritli hastalarda sülfasalazin kullanılabilmeyle birlikte, aksiyel hastalığın tedavisi için sülfasalazin ve metotreksat dahil kDMARD'ın faydalı olduğuna dair kanıt yoktur.

9- Geleneksel tedavilere rağmen sürekli olarak yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda biyolojik DMARD (bDMARD) düşünülmelidir; mevcut uygulama anti-TNF ile başlamaktır.

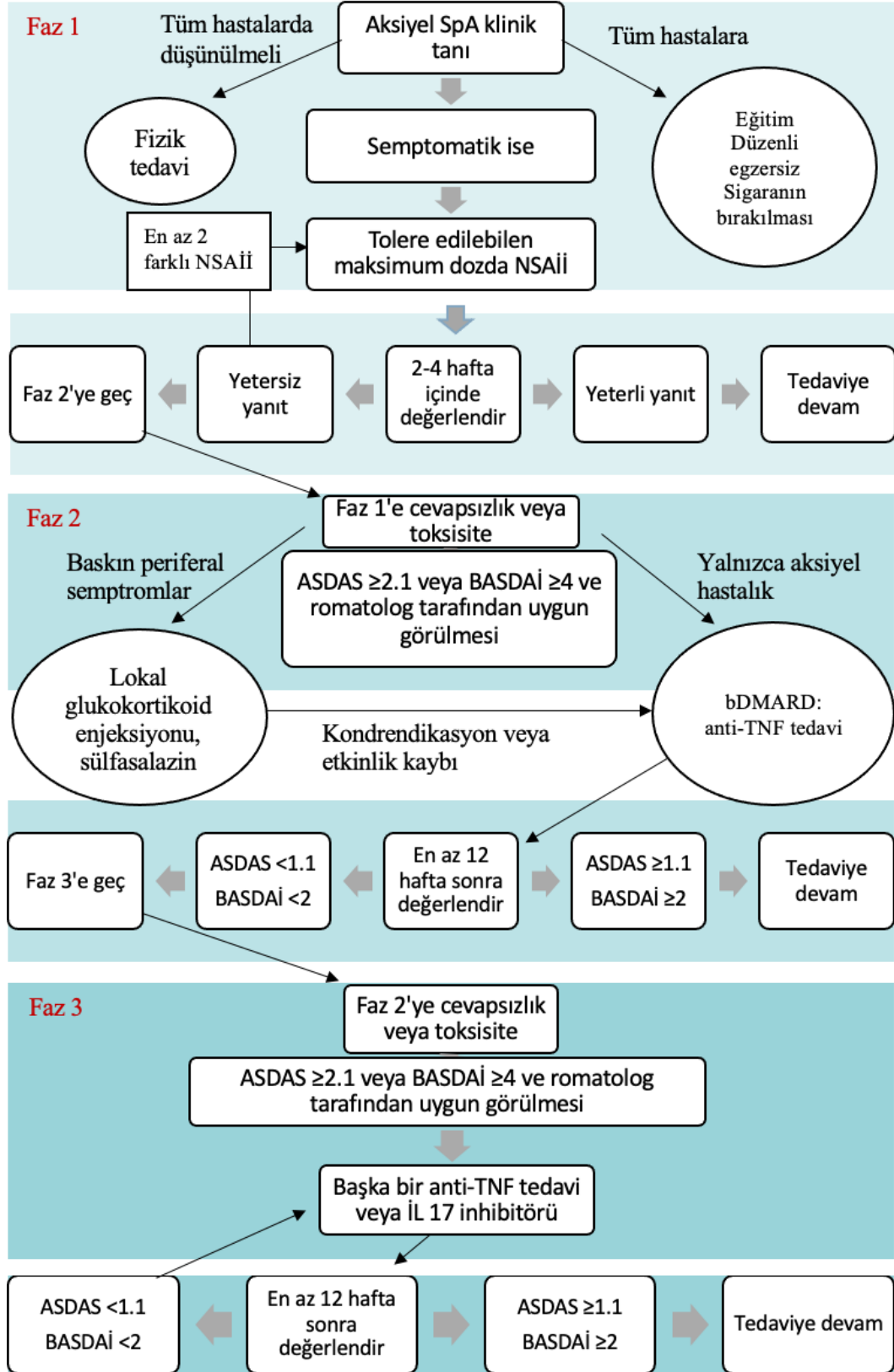
10- Anti-TNF ile tedavi başarısız olursa başka bir anti-TNF ajan veya anti-IL-17 tedavisi düşünölmelidir.

11- Hasta sürekli remisyonda ise uzun vadeli bDMARD kullanımının yüksek maliyetleri göz önüne alındığında bDMARD'ların azaltılması düşünölebilir.

12- Tedaviye yanıtıız ağrısı veya sakatlığı olan ve yaştan bağımsız olarak yapısal hasarın radyografik kanıtı olan hastalarda total kalça artroplastisi düşünölmelidir. Ağır sakatlık durumunda spinal düzeltici osteotomi düşünölebilir.

13- Hastalığın seyrinde önemli bir değişiklik olursa, görüntöleme de dahil uygun değerlendirmeler yapılmalıdır.

**Tablo 2.3.8.1. Aksiyel SpA için 2016 ASAS-EULAR tedavi önerileri**



### **Nonfarmakolojik Tedavi**

Aksiyel SpA'da ilaç dışı müdahaleler; hastanın eğitimi, sigara bırakma, depresyon taraması ve psikososyal destek, egzersiz ve fizik tedavi programlarından oluşur (141-143).

### **Farmakolojik Tedavi**

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):

Semptomatik aksiyel SpA'lı hastaların çoğunda, başlangıç tedavisi olarak NSAİİ kullanılır. Bu ajanlar kullanılırken gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. AS hastalarının yaklaşık %70-80'inde NSAİİ'ler ile sırt ağrısı ve sabah sertliği de dahil olmak üzere semptomlarda önemli bir rahatlama görülür (144). Ayrıca NSAİİ'lerin periferik artrit semptomlarını azalttığı da gösterilmiştir (145).

Glukokortikoidler:

Kas-iskelet sistemi iltihabına yönelik lokal kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalık için sistemik glukokortikoidlerin faydasına dair yeterli kanıt yoktur (140).

Konvansiyonel DMARD (kDMARD):

Sülfasalazin (SLZ), 5-amino salisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin bir azo bağıyla bağlanması sonucu oluşan sentetik bir ilaçtır. SLZ kalın barsakta bakteriler tarafından parçalanır ve 5-ASA ile sülfapiridin meydana gelir. Sülfapiridin antiromatizmal etki ortaya çıkarırken, 5-ASA antiinflamatuvar etkiden sorumludur (146, 147). SLZ'yi plasebo ile karşılaştıran randomize çalışmalarda, periferik eklem hastalığı için etkinlik az da olsa gösterilmişken, aksiyel tutulumlu hastalarda çok az veya hiç fayda gösterilememiştir (148). Periferik eklem hastalığında ve anterior üveiti önlemede 2-3 g/gün kullanımı önerilmektedir (149).

Metotreksat (MTX) reversibl olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asidin tetrafolik aside dönüşümünü engeller. AS'li hastalarda MTX kullanımını destekleyen veriler çok sınırlıdır, ancak bazı çalışmalarda haftalık 7,5 mg oral MTX uygulamasıyla periferik eklem belirtilerinde azalma görülmüştür (150).

Leflunomid ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır ve AS'li hastalarda çok az yararı olduğu veya hiç olmadığı düşünülmektedir (151).

Biyolojik DMARD (bDMARD):

Aksiyel SpA tedavisinde biyolojik ajanlardan TNF-alfayı hedef alan anti-TNF grubu, ilk sıra ilaçlardır. Aktif AS nedeniyle semptomları olan ve her biri iki ila dört hafta süreyle yeterli dozda iki farklı NSAİİ tedavisine yanıtı olmayan hastalarda anti-TNF grubu ilaç önerilir. TNF inhibitörlerinden her biri benzer etkinliğe sahiptir ve anti-TNF ajanlar arasında seçim; uygulama yolu ve sıklığı, doktor tercihi ve deneyimi, maliyet, hasta tercihi ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birlikte var olan diğer koşullara dayanmaktadır (152-154).

Etanercept: TNF-alfaya bağlanan ve onu inaktive eden Ig G1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir dimerik füzyon proteinidir. Haftada bir kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg subkutan enjeksiyon olarak uygulanır.

İnfliksımab: TNF-alfaya bağlanan bir anti-TNF kimerik (fare-insan) monoklonal antikordur. Sıfır, iki ve altıncı haftada intravenöz infüzyon yoluyla 5 mg/kg, sonrasında her altı ila sekiz haftada bir 5 mg/kg idame dozu şeklinde uygulanır.

Adalimumab: İnsan monoklonal antikordur. İki haftada bir subkutan 40 mg kullanılır.

Golimumab: TNF-alfanın hem çözünür hem de transmembran formlarına bağlanan insan monoklonal antikordur. Dört haftada bir subkutan 50 mg kullanılır.

Sertolizumab pegol: Tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF-alfa antikorumun Fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilen sertolizumab diğer monoklonal anti-TNF antikorumlarından farklı olarak Ig G1 Fc parçası içermemektedir. Sıfır, iki ve dördüncü haftada subkutan enjeksiyonla 400 mg, sonrasında iki haftada bir 200 mg veya dört haftada bir 400 mg kullanılır.

TNF inhibitörleriyle %20-30 hastada tedaviye yanıtın az veya hiç olmaması, %10-20 hastada ise yan etki nedeniyle tedavi süresi tamamlanamamaktadır (155). Anti-TNF ajanlardan biri ile yeterli cevap alınamazsa başka bir anti-TNF ajana değiştirmek yararlı olabilir (140).

İxekizumab ve sekukinumab gibi IL-17 inhibitörleri AS hastalarında anti-TNF'lere alternatif olarak kullanılan etkin ajanlardır (156).

## 2.4 AAA-Aksiyel SpA Birlikteliği

AAA seyrinde artrit, artralji, entezit ve sakroiliit görülebilir. Akut artrit en sık kas-iskelet sistemi bulgusudur. Genellikle büyük eklemleri etkiler ve hastaların

yaklaşık %5'inde kalça veya dizlerde uzamış artrit gelişir (8, 157). Entezit gelişmesi, daha şiddetli AAA fenotipinin bir işareti olabilir. Ayrıca AAA'da eklem tutulumu olarak sakroiliit de görülebilmektedir. AAA bu yönüyle SpA'ya benzer (158, 159). Literatürde AAA ilişkili SpA veya AAA-SpA birlikteliği tartışma konusudur (160). AAA'nın bazı eklem bulgularının SpA ile benzer olması ve AAA hastalarında SpA (AS dahil) görülme sıklığında artış olması, iki hastalık arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (8).

Literatürde AAA ve SpA birlikteliğinin tanımlandığı ve eklem tutulumu ile sakroiliit varlığının değerlendirildiği çeşitli gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır. HLA-B27 negatifliği ve spinal tutulum olmaması AAA ilişkili SpA'nın önemli bir özelliğidir. AAA'lı hastalarda sakroiliit ile birlikte spinal tutulum ve HLA-B27 pozitifliği bulunduğu AAA-AS birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. AAA ve SpA birlikteliğinin prevalansı yetişkinlerde %0,4-7,5 olarak bildirilmektedir. AAA'lı ailelerde SpA riskinin yaklaşık 3,3 kat arttığı tahmin edilmektedir. SpA'ya kıyasla; AAA-SpA birlikteliğinde daha sık periferik eklem tutulumu görülür. Ayrıca semptomlar daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir. AAA-SpA birlikteliğinin HLA-B27 ve MEFV gen mutasyonları ile ilişkisi literatürde olgu raporları ve gözlemsel çalışmalarda değerlendirilmiş olup; iki hastalık arasındaki ilişkinin HLA-B27'den ziyade daha çok MEFV gen mutasyonları üzerinden olduğu görülmektedir. AAA-SpA birlikteliğinde en sık M694V mutasyonu bulunmakta ve bu yönüyle AAA ile benzerlik göstermektedir. Dahası M694V mutasyonu AAA-SpA birlikteliğinde daha şiddetli bir hastalık ile ilişkilendirilmektedir (2, 161). Ayrıca, AAA ile ilişkili en güçlü varyasyon olan M694V'nin AS ile ilişkisi, IL-1 yolağının her iki hastalıkta da önemli bir inflamatuvar mekanizma olabileceği fikrini desteklemektedir (8).

Kolşisin AAA'lı hastalarda ateş ve serozit ataklarının tedavisinde oldukça etkili bir tedavi seçeneği iken AAA'ya bağlı kronik eklem tutulumunda veya SpA birlikteliğinde etkisi azalmaktadır. Bu hastalarda sülfasalazin ve/veya metotreksat gibi ajanlar kullanılarak eklem bulguları büyük ölçüde kontrol altına alınabilir. Bu ajanlar ile eklem bulguları kontrol altına alınamayan hastalarda ise anti-TNF ve anti-IL-1 tedaviler kullanılır. Anti-TNF grubu ajanların başta AS olmak üzere SpA'daki etkinliği kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca anti-TNF ajanların hem

kolşisine dirençli AAA ataklarının hem de AAA'ya ikincil amiloidoz tedavisinde etkili olduğu son yıllarda dikkat çekmektedir (162, 163).



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastaların Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2014 yılından itibaren başvuran ve AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan, sadece AAA tanısı ve sadece Aksiyel SpA tanısı olan hastalar 3 farklı çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Çalışma; tek merkezli, geriye dönük, kesitsel, tedavi müdahalesiz, tanımlayıcı olup 01.01.2014 ile 31.07.2019 tarihleri arasında AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan, sadece AAA tanısı ve sadece Aksiyel SpA tanısı olan hastalar ile gerçekleştirildi.

AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hasta grubu şöyle oluşturuldu: Hasta listesi ICD-10 tanı kriterleri, E85.0 tanı koduna göre HÜTF bilgi işlem merkezi tarafından taranarak AAA hasta grubu olarak listelendi. Hasta grubu içinden ICD-10 tanı kriterleri, M45 tanı koduna göre aksiyel SpA birlikteliği olan AAA hastaları tespit edildi. Tanı doğruluğu açısından dosya ve nukleus kayıtları incelendi. AAA tanısı Tel-Hashomer kriterleri ile doğrulandı. Aksiyel SpA tanısı, mNY kriterlerine göre sakroiliak radyografide sakroiliit varlığı ile veya MRG'de ASAS kriterlerine göre aktif sakroiliit varlığı ile doğrulandı. Ayrıca AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar daha öncesinden kullanıp bırakmaları veya halen kullanmalarına göre biyolojik ilaç tedavileri açısından tarandı.

Kontrol AAA grubu için çok merkezli, erişilebilir web tabanlı bir kohort olan FMF in Central Anatolia (FiCA) veritabanına kaydedilen (FiCA kohortu, Türkiye'nin merkezi üç üniversite hastanesinin romatoloji polikliniklerinde takip edilen yetişkin AAA hastalarından oluşmaktadır), merkezimizde takip edilen, aksiyel SpA birlikteliği olmayan AAA tanılı hastalar tarandı. AAA-Aksiyel SpA grubuyla aynı sayıda olacak şekilde, rastgele ve cinsiyet eşleştirilmiş hastalar listelendi.

Kontrol aksiyel SpA grubu ise Türkiye'nin farklı bölgelerinden 15 merkezde SpA hastalarının web tabanlı kaydını yapan Treasure veritabanına kaydedilen ve merkezimizde takip edilen, biyolojik tedavi alan veya daha öncesinde kullanıp bırakan, AAA birlikteliği olmayan, AAA-Aksiyel SpA hastalarıyla rastgele, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş tek başına aksiyel SpA tanılı hasta listesi taranarak oluşturuldu. Tanı doğruluğu açısından dosya ve nukleus kayıtları incelendi. Aksiyel SpA tanısı

mNY kriterlerine göre sakroiliak radyografide sakroiliit varlığı ile veya MRG'de ASAS kriterlerine göre aktif sakroiliit varlığı ile doğrulandı.

Değerlendirmeden sonra her gruptaki hastaların verileri dosyalarından, çalışma süresi içerisinde poliklinik kontrolüne gelenlerin kendilerinden, koronavirüs pandemisi nedeniyle gelemeyenlere telefon ile ulaşılarak, sağlık bakanlığı medulla hekim ve hastane sisteminden toplandı. Çalışma sürecinde hiçbir hastaya ek tetkik yapılmadı ve ek maliyet çıkarılmadı.

### **3.1.1 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. AAA veya Aksiyel SpA veya AAA-Aksiyel SpA birlikteliği tanısı alan/almış olan

2. Yaş >18 olması

### **3.1.2 Araştırmadan Dışlanma Kriterleri**

1. Çalışmaya katılmayı onaylamayan ve giriş kriterlerini karşılamayan hastalar

## **3.2 Bakılan Parametreler: Demografik, Klinik, Radyolojik Bulgular ve Hastalık Aktivitesi**

### **3.2.1 Demografik ve Klinik Bulgular**

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, AAA ilk şikayet yaşı, AAA tanı yaşı, AAA semptom ve bulgular (ateş, karın ağrısı, plevrit, perikardit, periferik artrit, erizipel benzeri döküntü, febril miyalji), amiloidoz, son 1 yıl içinde AAA atak sayısı, aksiyel SpA ilk şikayet yaşı, aksiyel SpA tanı yaşı, SpA semptom ve bulgular (inflamatuvar bel ağrısı, entezit, daktilit, üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis), hastalık süresi, son vizit tarihi, AAA ve SpA için aile hikayesi, kalça protez ve fizik muayene verileri toplandı. Laboratuvar bulguları olarak tıbbi kayıtlarda mevcut ise HLA-B27, MEFV gen analizi, tanı anında ve en son CRP-ESH değerleri alındı.

Tüm hastaların semptom ve bulguları; hastaların dosyasından, nükleus sistemindeki hikayesinden, muayeneye çalışma sırasında gelen hastaların kendilerinden ve koronavirüs pandemisi nedeniyle gelemeyenlere telefondan sorgulanarak tanı öncesi veya sonrasında herhangi bir zamanda olup olmamasına göre var/yok şeklinde kaydedildi. İnflamatuvar bel ağrısı için Calin kriterleri referans alındı (114). Calin kriterleri beş maddeden oluşur (başlangıç yaşı <40 yaş, sinsi başlangıç,

sabah tutukluluğu, 3 aydan daha uzun süren bel ağrısı ve egzersiz ile düzelme) ve en az dört tanesi pozitif ise inflamatuvar bel ağrısı olarak kabul edilir.

Hastaların halen kullandıkları ve daha önceden kullanıp bıraktıkları her bir ilaç için başlama tarihi, kesilme tarihi, son vizitinde ilaca devam edip etmediği (etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab, sertolizumab, anakinra, kanakinumab, sekukinumab, methotreksat, leflunomid, steroid, sülfasalazin, hidroksiklorokin, kolşisin) kaydedildi.

### 3.2.2 Radyolojik Bulgular

Nukleus sisteminden hastaların varsa sakroiliak eklem MRG raporu incelendi ve sakroiliak eklem, pelvis, servikal ve lomber direk grafileri deneyimli bir romatoloji uzmanı tarafından okundu. mNY evreleme, mSASSS (164) ve BASRI (165) sistemine göre sakroiliak eklem, servikal, lomber ve pelvis direk grafileri değerlendirildi. Ayrıca grafiler eklem ankilozu veya spinal sindesmofit olup olmadığına göre skorlandı. Radyolojik skora yapan hekim, hastaların klinik değerlendirme sonuçlarını bilmeden radyografileri değerlendirdi.

### 3.2.3 Hastalık Aktivitesi ile İlgili Parametreler

Hastaların hastalık aktivitesi; BASDAI, fonksiyonel işlevleri; BASFI kullanılarak skorlandı. Hastalığın aktivitesini, progresyonunu ve prognozunu tanımlada kullanılan BASDAI; 6 sorudan oluşan (halsizlik, spinal ağrı, omurga ve kalça dışı eklemlerde ağrı/şişlik, lokalize dokunmaya veya basıya hassas bölgeler, sabah tutukluğu şiddeti ve sabah tutukluluğu süresi) bir ankettir. Varsa tanı anındaki değerleri kaydedildi. Son takip vizitlerinde, hastalardan son 1 hafta içindeki semptomlarının şiddetini skorlamaları istendi. İlk 4 sorunun toplam puanına, son 2 sorunun ortalama puanı ilave edilerek bulunan sonuç 5'e bölündü. 0-10 arasında bulunan değerler kaydedilerek BASDAI $\geq$ 5 olması aktivasyon olarak kabul edildi (166). Hastaların fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesi ve izlemi amacıyla geliştirilen BASFI skorası günlük yaşam aktivitelerini içeren ve günlük yaşam ile mücadelelerini değerlendiren toplam 10 maddeden oluşan, hastaların vizüel analog skala üzerinde bu aktiviteyi gerçekleştirirken ne kadar zorlandıklarını puanlandırmaları istenen, kolay uygulanabilen fonksiyonel bir indekstir. Varsa tanı anındaki değerler alındı. Son takip vizitlerinde, hastalardan bu indeksi

puanlandırmaları istendi. Elde edilen skorlar toplanıp ortalamaları alındı ve BASFI skoru olarak kaydedildi (167).

### **3.3 İstatiksel Analiz ve Etik Onay**

İstatiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24 for Windows programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı histogram ve olasılık grafikleri ile ve Shapiro-Wilkins, Kolmogorov-Smirnov, varyasyon katsayısı gibi analitik yöntemlerle incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için merkezi eğilim ölçütleri ortalama ve yayılım ölçütleri standart sapmalar kullanılarak verildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için merkezi eğilim ölçütleri ortanca-oran ve yayılım ölçütleri çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Normal dağılıma uyan verilerin farklılığına student t testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler arasındaki fark için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ki-kare ve Fisher testleriyle, gruplar arasında kesikli değişkenlerin dağılımı incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. P değeri  $<0,05$  olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.11.2019 tarihli, 16969557-2142 sayı ve 2019/27-43 karar numaralı onay alınmıştır.

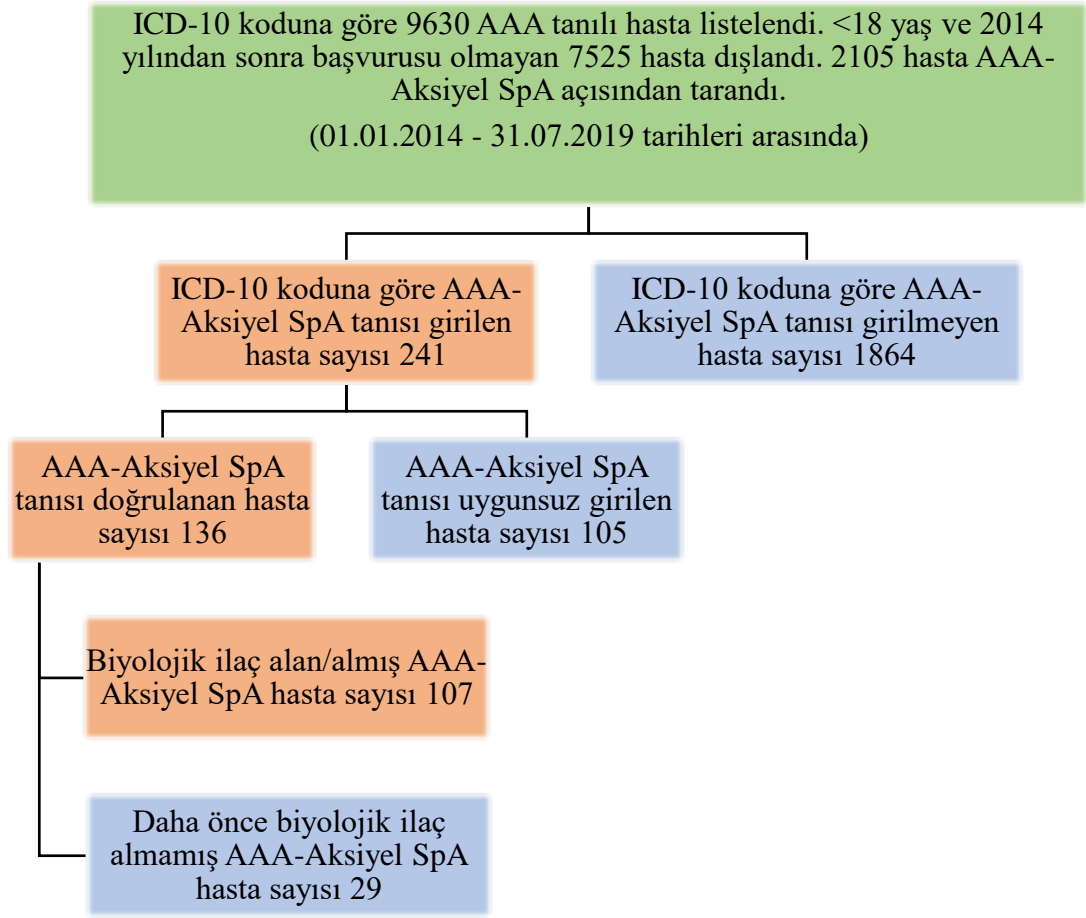
## 4. BULGULAR

### 4.1 Hasta Gruplarının Oluşturulması

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2014-31.07.2019 tarihleri arasında en az bir kez başvuran, AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan, sadece AAA tanısı olan ve sadece Aksiyel SpA tanısı olan 18 yaşından büyük hastalardan 3 farklı çalışma grubu oluşturuldu.

#### 4.1.1 AAA-Aksiyel SpA Hasta Grubu Oluşumu

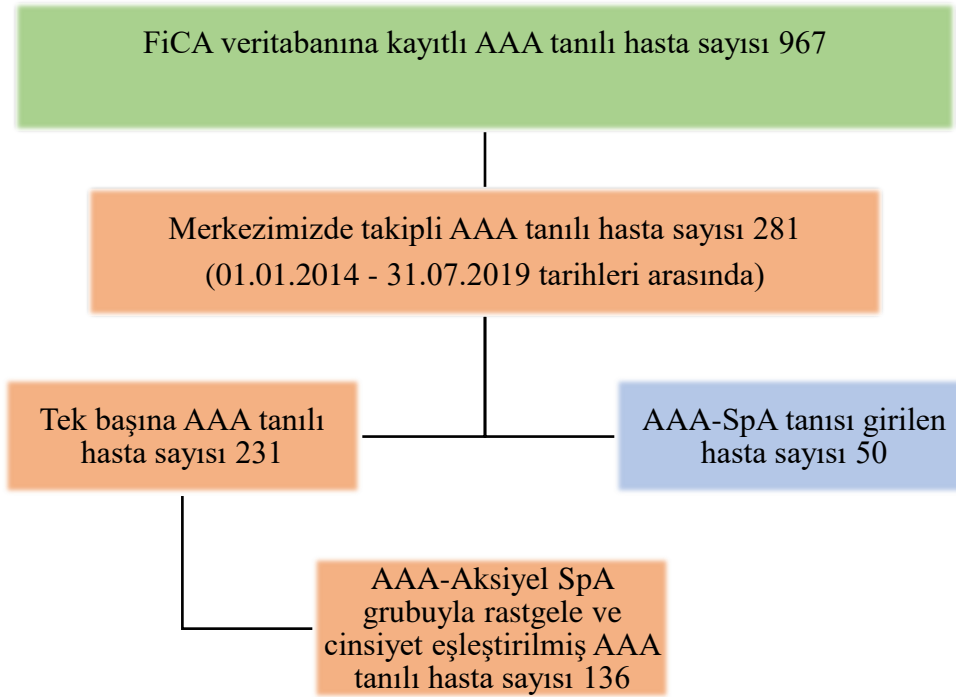
Öncelikle ICD-10 tanı kriterleri, E85.0 tanı koduna göre hastane veri tabanı taranarak, toplam 9630 hastaya AAA tanısı girildiği görüldü. <18 yaş olan 3930 ve 01.01.2014 tarihinden sonra başvurusu olmayan 3595 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kalan 2105 kişilik hasta listesine ICD-10 tanı kriterlerine göre, M45 tanı koduyla tarama yapıldığında 241 hastada AAA ile birlikte aksiyel SpA tanısı girildiği tespit edildi. 1864 hastaya ise tek başına AAA tanısı girildiği görüldü ve çalışma dışı bırakıldı. Tanı doğruluğu açısından dosya ve nukleus kayıtları incelendi. AAA tanısı Tel-Hashomer kriterleri ile; aksiyel SpA tanısı ise mNY kriterlerine göre sakroiliak radyografide sakroiliit varlığı ile veya MRG'de ASAS kriterlerine göre aktif sakroiliit varlığı ile doktor kararıyla doğrulandı. AAA için 241 hastanın 25'i Tel-Hashomer kriterlerini sağlamıyordu. Kalan 216 hastanın 186'sının Tel-Hashomer'e göre kesin AAA, 30'unun olası AAA olduğu belirlendi. 216 hastada aksiyel SpA için belirtilmiş olan kriterler ile tanı doğrulaması yapıldı. 80 hastanın kriterleri karşılamadığı görüldü. Sonuç olarak doğrulama sonrası 241 hastanın 136'sında AAA-Aksiyel SpA tanısının doğru, kalan 105 hastanın tanılarının uygunsuz girildiği belirlendi. Bu kriterlere göre 136 hasta AAA-Aksiyel SpA grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hasta grubu içinden 107 hasta hayatının bir döneminde biyolojik tedavi kullanıp bırakmış veya halen kullanmaktaydı. Bu 107 hasta, biyolojik tedavi alan/almış AAA-Aksiyel SpA grubu olarak çalışmaya dahil edildi (Şekil 4.1.1.1). Çalışma dışı kalan 1864 hasta zaman ve işgücü kısıtlılığı nedeniyle tek tek incelenemese de AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hasta grubumuzun verisi baz alındığında bu grupta da %10,37 hatada AAA tanısının doğru girildiği varsayılır ise başlangıçta yaklaşık 1887 hastanın AAA olduğu öngörüldü.



**Şekil 4.1.1.1. AAA-Aksiyel SpA hasta grubu oluşumu**

#### 4.1.2 Kontrol AAA Hasta Grubunun Oluşumu

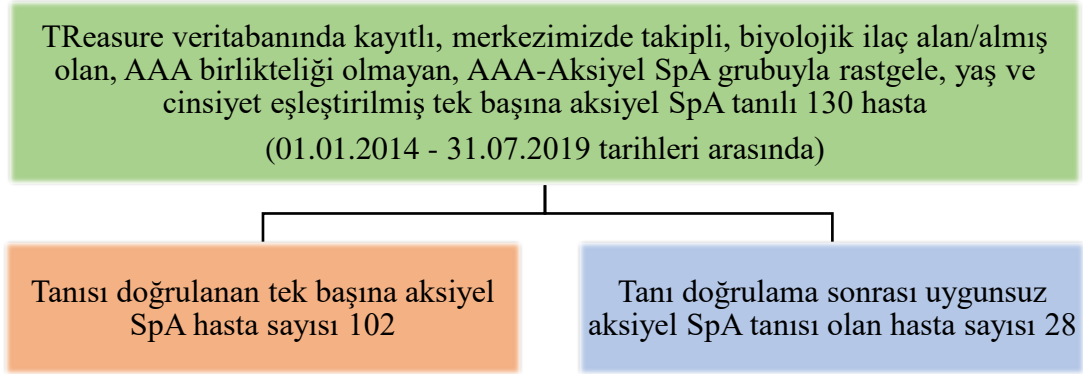
Kontrol AAA grubu oluşturulurken Türkiye'nin farklı merkezlerinden AAA hastalarının web tabanlı kaydını yapan FiCA veritabanına kayıtlı 967 AAA tanılı hastadan merkezimizde takipli, 01.01.2014 ile 31.07.2019 tarihleri arasında en az bir kez merkezimize başvuran 281 hasta listelendi. FiCA veritabanında 281 hastanın 50'sinde AAA ile birlikte SpA'nın komorbid hastalık olarak girildiği görüldü ve çalışmadan dışlandı. AAA tanılı 231 hastadan AAA-Aksiyel SpA grubuyla aynı sayıda, cinsiyet eşleştirilmiş olacak şekilde ve rastgele 136 hasta seçilerek kontrol AAA grubu oluşturuldu (Şekil 4.1.2.1).



**Şekil 4.1.2.1. Kontrol AAA hasta grubunun oluşumu**

### 4.1.3 Kontrol Aksiyel SpA Hasta Grubunun Oluşumu

Kontrol Aksiyel SpA grubu oluşturulurken Türkiye'nin farklı bölgelerinden 15 merkezde SpA hastalarının web tabanlı kaydını yapan Treasure veritabanına kaydedilen ve merkezimizde takip edilen aksiyel SpA tanılı hastalar tarandı. Biyolojik tedavi alan veya daha öncesinde kullanıp bırakan, 01.01.2014 ile 31.07.2019 tarihleri arasında en az bir kez merkezimize başvuran, AAA birlikteliği olmayan, AAA-Aksiyel SpA hastalarıyla rastgele, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş tek başına aksiyel SpA tanılı 130 hasta tespit edildi. Tanı doğrulama açısından dosya ve nukleus kayıtları incelendiğinde ve mNY kriterlerine göre sakroiliak radyografide sakroiliit varlığı ile veya MRG'de ASAS kriterlerine göre aktif sakroiliit varlığı ile tanı doğrulaması yapıldığında 28 hastaya uygunsuz aksiyel SpA tanısı girildiği görüldü. 102 hasta ise kontrol Aksiyel SpA grubu olarak çalışmaya dahil edildi (Şekil 4.1.3.1).



**Şekil 4.1.3.1. Kontrol Aksiyel SpA hasta grubunun oluşumu**

## 4.2 AAA-Aksiyel SpA Hastalarının Demografik, Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Bu bölümde AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.2.1.1’de, radyolojik özellikleri Tablo 4.2.2.1’de, MEFV gen varyasyonları Tablo 4.2.3.1’de, M694V mutasyonuna göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.4.1’de ve homozigot M694V mutasyonuna göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.5.1’de gösterilmiştir.

Veriler retrospektif olarak rutin pratiği yansıtacak şekilde toplandığından bu grupta bazı eksik datalar vardır. Eksik olan verilerin dağılımı şu şekildedir: 72 (%52,9) hastanın HLA-B27 sonucu, 84 (%61,7) hastanın sakroiliak MRG’si, 87 (%63,9) hastanın servikal direk grafisi, 15 (%11) hastanın lomber direk grafisi, 23 (%16,9) hastanın MEFV gen sonucu.

### 4.2.1 AAA-Aksiyel SpA Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 4.2.1.1’de AAA-Aksiyel SpA hastalarının demografik ve klinik özellikleri verilmiştir. Çalışmaya katılan 136 hastanın yaş medyan 39 (32-48) yıl, 73’ü (%53,7) kadın, 63’ü (%46,3) erkekti. AAA için; ilk şikayet başlama yaşı medyan 13 (6-30), tanı yaşı medyan 23 (13-33) yıl olarak saptandı. Aksiyel SpA için; ilk şikayet



başlangıç yaşı medyan 21 (17-30), tanı yaşı medyan 23 (21-28) ve tanı sonrasında aksiyel hastalık süresi medyan 10 (6-15) yıl olarak bulundu.

Semptom ve bulgulardan en sık ateş (128 hasta, %94,1), ikinci en sık karın ağrısı (123 hasta, %90,4) ve üçüncü en sık inflamatuvar bel ağrısı (92 hasta, %67,6) görüldü. Hastaların 66'sında (%48,5) AAA aile hikayesi, 33'ünde (%24,3) SpA aile hikayesi mevcuttu. 136 hastanın 64'ünde HLA-B27 sonucuna ulaşıldı; 17 (%26,6) hastada pozitif, 47 (%73,4) hastada ise negatif bulundu.

Hastaların halen kullandıkları veya daha önceden kullanıp bıraktıkları medikal tedavilere bakıldığında; 136 hastanın 133'ünün (%97,8) kolşisin, 116'sının (%85,3) kDMARD, 101'inin (%74,3) anti-TNF, 21'inin (%16,2) anti-IL-1 ve 12'sinin (%8,8) ise anti-IL-17 kullandıkları görüldü.

**Tablo 4.2.1.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının demografik ve klinik özellikleri**

<b>Demografik ve Klinik Özellikler</b>	<b>Sayı (n= 136)</b>
<b>Yaş [yıl, medyan] (25-75)</b>	39 (32-48)
<b>Cinsiyet (kadın) n (%)</b>	73 (53,7)
<b>AAA semptom başlangıç yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	13 (6-30)
<b>AAA tanı yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	23 (13-33)
<b>AAA semptom ve bulgular n (%)</b>	
Ateş	128 (94,1)
Karın ağrısı	123 (90,4)
Plevrit	31 (22,8)
Perikardit	3 (2,2)
Periferik artrit	64 (47,1)
Erizipel benzeri döküntü	24 (17,6)
Febril miyalji	9 (6,6)
<b>Amiloidoz n (%)</b>	9 (6,6)
<b>Aksiyel SpA semptom başlangıç yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	21 (17-30)
<b>Aksiyel SpA tanı yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	23 (21-38)
<b>Aksiyel SpA semptom süresi [yıl, medyan (25-75)]</b>	14 (10-20)
<b>Aksiyel SpA hastalık süresi (tanı sonrası) [yıl, medyan (25-75)]</b>	10 (6-15)

<b>SpA semptom ve bulgular n (%)</b>	
İnflamatuvar bel ağrısı	92 (67,6)
Entezit	33 (24,3)
Daktilit	5 (3,7)
Üveit	18 (13,2)
İnflamatuvar barsak hastalığı	6 (4,4)
Psöriazis	7 (5,1)
<b>AAA aile hikayesi n (%)</b>	66 (48,5)
1.Derece	48 (35,3)
2.Derece	25 (18,4)
<b>Aksiyel SpA aile hikayesi n (%)</b>	33 (24,3)
1.Derece	19 (14,0)
2.Derece	15 (11,0)
<b>HLA-B27 (+) n (%) (n=64)</b>	17 (26,6)
<b>Medikal tedaviler n (%)</b>	
Kolşisin	133 (97,8)
kDMARD (herhangi bir zamanda)	116 (85,3)
Anti-TNF (herhangi bir zamanda)	101 (74,3)
Anti-IL-1 (herhangi bir zamanda)	21 (16,2)
Anti-IL-17 (herhangi bir zamanda)	12 (8,8)

#### 4.2.2 AAA-Aksiyel SpA Hastalarının Radyolojik Özellikleri

Tablo 4.2.2.1’de AAA-Aksiyel SpA hastalarının radyolojik özellikleri gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların tamamının sakroiliak eklem direk grafisi mevcuttu. mNY kriterlerine göre 114 (%83,8) hastada sakroiliak eklem grafisi pozitif bulundu. Bu hastalarda radyografik olarak en sık bilateral evre 3 ve ikinci sıklıkta ise bilateral evre 4 sakroiliit görüldü (28 hasta, %20,6; 27 hasta, %19,8). 136 hastanın 64 (%47)’ünde bilateral evre 3 ve üzeri (3-3, 3-4, 4-4) sakroiliit bulunmaktaydı. Toplam grade medyan 5 (4-7) olarak saptandı.

52 (%38,2) hastada sakroiliak MRG yapılmıştı. ASAS kriterlerine göre en sık aktif ve kronik sakroiliit birlikteliği görüldü (23 hasta, %44,2). Hastaların %28,8’inde aktif ve %26,9’unda kronik sakroiliit vardı.

136 hastanın 49’unda servikal, 122’sinde ise lomber direk grafilerine ulaşıldı. Servikal mSASS skoru medyan 0 (0-7) ve lomber mSASS skoru medyan 3 (0-6) olarak saptandı. Değerlendirilebilen 122 hastadan 33 (%27)’ünde sindesmofit bulunmaktaydı. Servikal sindesmofit 22 (%44,9), lomber sindesmofit ise 22 (%18) hastada vardı. Bu grupta BASRI-kalça skoru medyan 0 (0-2)’di. Hastaların 26 (%19,1)’sında radyolojik olarak orta-ileri derece kalça tutulumu, 10 (%7,4)’unda kalça protezi mevcuttu. 20 (%16,4) hastada omurgada köprüleşme, 5 (%4,1) hastada total ankiloz saptandı. 13 (%10,7) hastanın ise BASRI-omurga skoru  $\geq 4$ ’tü.

**Tablo 4.2.2.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının radyolojik özellikleri**

<b>Radyolojik Özellikler</b>	<b>Sayı (n=136)</b>
<b>Sakroiliak direk grafi n (%)</b>	
Evre 1-Evre 3	13 (9,5)
Bilateral Evre 2	15 (11)
Evre 2-Evre 3	22 (16,2)
Evre 2-Evre 4	0 (0)
Bilateral Evre 3	28 (20,6)
Evre 3-Evre 4	9 (6,6)
Bilateral Evre 4	27 (19,8)
Bilateral Evre 3 ve üzeri (3-3, 3-4, 4-4)	64 (47)
mNY kriterlerine göre pozitif	114 (83,8)
Toplam grade medyan (25-75)	5 (4-7)
<b>Sakroiliak MR n (%) (n=52)</b>	
Aktif	15 (28,8)
Kronik	14 (26,9)
Aktif ve Kronik	23 (44,2)
<b>mSASS skoru [medyan (25-75)] (n=27)</b>	6 (2-21)
Servikal (n=49)	0 (0-7)
Lomber (n=122)	3 (0-6)

<b>Sindesmofit n (%)</b>	
Servikal (n=49)	22 (44,9)
Lomber (n=122)	22 (18)
Toplam (n=122)	33 (27)
<b>Köprüleşme n (%) (n=122)</b>	20 (16,4)
<b>BASRI-o <math>\geq</math>4 n (%) (n=122)</b>	13 (10,7)
<b>Total ankiloz n (%) (n=122)</b>	5 (4,1)
<b>BASRI-k [medyan (25-75)]</b>	0 (0-2)
<b>Kalça tutulumu* n (%)</b>	26 (19,1)
<b>Kalça protez n (%)</b>	10 (7,4)

BASRI-o : BASRI-omurga, BASRI-k : BASRI-kalça

\* Herhangi bir tarafta BASRI-k skoru  $\geq$ 3

#### 4.2.3 AAA-Aksiyel SpA Hastalarının MEFV Gen Varyasyonları

Tablo 4.2.3.1’de AAA-Aksiyel SpA hastalarının MEFV gen varyasyonları gösterilmiştir. 136 hastanın 113’ünde (%83) MEFV gen sonucu mevcuttu. Hastaların 80’inde (%70,7) homozigot veya bileşik heterozigot, 19’unda (%16,8) heterozigot MEFV varyantı bulunmaktaydı. 14 (%12,3) hastanın ise genetik testi negatifti. MEFV varyantlarından en sık homozigot M694V (45 hasta, %39,8), ikinci en sık M694V/- (21 hasta, %18,6) ve üçüncü en sık M694V/M680I (14 hasta, %12,3) mutasyonu görüldü.

**Tablo 4.2.3.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının MEFV gen varyasyonları**

<b>Homozigot veya bileşik heterozigot MEFV varyantına sahip hasta sayısı n (%)</b>	<b>AAA-Aksiyel SpA (n=113)</b>
M694V/M694V	<b>45 (39,8)</b>
M694V/M680I	<b>14 (12,3)</b>
M694V/V726A	8 (7)
M694V/E148Q	3 (2,6)
V726A/V726A	1 (0,8)
M680I/V726A	3 (2,6)

V726A/E148Q	1 (0,8)
M680I/M680I	0 (0)
E148Q/E148Q	0 (0)
M680I/E148Q	0 (0)
<b>Heterozigot MEFV varyantına sahip hasta sayısı n (%)</b>	
M694V	<b>21(18,6)</b>
M680I	1 (0,8)
E148Q	2 (1,7)
V726A	0 (0)
<b>MEFV varyantı (-) hasta sayısı n (%)</b>	<b>14 (12,3)</b>

#### 4.2.4 AAA-Aksiyel SpA Hastalarının M694V Mutasyonuna Göre Demografik, Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.4.1’de AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. MEFV gen sonucu bilinen 113 hastadan 91’i (%80,5) homozigot, bileşik heterozigot veya heterozigot M694V (+), 22’ si (%19,5) ise M694V (-) idi. M694V (+) grubunda M694V (-) gruba kıyasla kadın cinsiyet oranı daha düşüktü ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (%46,2; %77,3 p=0,009).

M694V (+) hastaların hem AAA hem de aksiyel SpA semptom ve bulgularını M694V (-) hastalara göre daha erken yaşlarda gösterdiği ve her iki hastalık için de daha erken yaşta tanı aldıkları tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Her iki grupta AAA semptom ve bulgular (ateş, karın ağrısı, plevrit, perikardit, periferik artrit, erizipel benzeri döküntü, febril miyalji), aksiyel SpA semptom ve bulgular (inflamatuar bel ağrısı, entezit, daktilit, üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis), HLA-B27 pozitifliği, amiloidoz ve aksiyel SpA aile hikayesi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. M694V (+) hastalarda AAA aile hikayesi daha fazla bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (%59,3; %31,8 p=0,02)

Her iki grubun radyolojik özelliklerine bakıldığında; M694V (+) 91 hastanın 30’unda servikal ve 82’sinde lomber direk grafi; M694V (-) 22 hastanın ise 8’inde

servikal ve 19'unda lomber direk grafi mevcuttu. M694V (-) grupta sindesmofit sıklığı daha fazla olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,52$ ). Servikal ve lomber mSASS skoru açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,36$ ;  $p=0,71$ ). BASRI-kalça skoru M694V (+) grupta daha yüksekti ve istatistiksel anlamlı fark vardı ( $p=0,015$ ). M694V (+) hastalarda radyolojik olarak gösterilmiş ortaları derece kalça tutulumu (%24,2; %9,1) ve kalça protezi (%11; %4,5) sıklığı daha fazlaydı. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,12$ ;  $p=0,36$ ).

**Tablo 4.2.4.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması**

	<b>M694V (+)</b> <b>(n=91)</b>	<b>M694V (-)</b> <b>(n=22)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Cinsiyet (kadın) n (%)</b>	42 (46,2)	17 (77,3)	<b>0,009</b>
<b>AAA semptom başlangıç yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	11 (5-18)	21 (8-30)	<b>0,005</b>
<b>AAA tanı yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	18 (10-27)	33 (27-38)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Aksiyel SpA semptom başlangıç yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	20 (15-25)	29 (24-38)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Aksiyel SpA tanı yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	24 (19-33)	37 (28-44)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ateş n (%)</b>	84 (92,3)	21 (95,5)	0,60
<b>Karın ağrısı n (%)</b>	80 (87,9)	20 (90,9)	0,70
<b>Plevrit n (%)</b>	21 (23,1)	4 (18,2)	0,62
<b>Perikardit n (%)</b>	2 (2,2)	1 (4,5)	0,54
<b>Periferik artrit n (%)</b>	45 (49,5)	7 (31,8)	0,13
<b>Erizipel benzeri döküntü n (%)</b>	19 (20,9)	2 (9,1)	20,2
<b>Febril miyalji n (%)</b>	4 (4,4)	1 (4,5)	0,97
<b>İnflamatuvar bel ağrısı n (%)</b>	62 (68,1)	15 (68,2)	0,99
<b>Entezit n (%)</b>	21 (23,1)	4 (18,2)	0,62
<b>Daktilit n (%)</b>	2 (2,2)	0 (0)	0,48
<b>Üveit n (%)</b>	11 (12,1)	4 (18,2)	0,45

<b>İnflamatuar barsak hastalığı n (%)</b>	5 (5,5)	1 (4,5)	0,86
<b>Psöriazis n (%)</b>	6 (6,6)	1 (4,5)	0,72
<b>Amiloidoz n (%)</b>	6 (6,6)	1 (4,5)	0,72
<b>HLA-B27 (+) n (%)</b>	25 (27,3)	4 (18,2)	0,54
<b>AAA aile hikayesi n (%)</b>	54 (59,3)	7 (31,8)	<b>0,02</b>
<b>Aksiyel SpA aile hikayesi n (%)</b>	20 (22,0)	6 (27,3)	0,60
<b>Servikal sindesmofit n (%)</b>	11/30 (36,7)	5/8 (62,5)	0,19
<b>Lomber sindesmofit n (%)</b>	12/82 (14,6)	6/19 (31,6)	0,08
<b>Toplam sindesmofit n (%)</b>	20/82 (24,4)	6/19 (31,6)	0,52
<b>Servikal mSASSS medyan (25-75) (n=38)</b>	0 (0-6)	7 (0-9)	0,36
<b>Lomber mSASSS medyan (25-75) (n=101)</b>	3 (0-6)	2 (0-12)	0,71
<b>Köprüleşme n (%)</b>	13/83 (15,7)	3/19 (15,8)	0,99
<b>BASRI-o <math>\geq</math>4</b>	9/83 (10,8)	2/19 (10,5)	0,97
<b>Total ankiloz n (%)</b>	4/83 (4,8)	1/19 (5,3)	0,94
<b>BASRI-k medyan (25-75) (n=113)</b>	0 (0-3)	0 (0-0)	<b>0,015</b>
<b>Kalça tutulumu* n (%)</b>	22 (24,2)	2 (9,1)	0,12
<b>Kalça protez n (%)</b>	10 (11,0)	1 (4,5)	0,36

BASRI-o : BASRI-omurga, BASRI-k : BASRI-kalça

\* Herhangi bir tarafta BASRI-k skoru  $\geq$ 3

#### 4.2.5 AAA-Aksiyel SpA Hastalarının Homozigot M694V Mutasyonuna Göre Demografik, Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.5.1'de AAA-Aksiyel SpA hastalarının homozigot M694V mutasyonuna göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması verilmiştir. Homozigot M694V pozitif grubun yaş ortalaması homozigot M694V mutasyonu olmayan AAA-Aksiyel SpA grubuna kıyasla daha gençti [medyan 34 (20-62) yıl, 40 (21-68) yıl] ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,006$ ). Homozigot M694V hastalarda kadın cinsiyet sıklığı daha azdı (%46,7; %55,9). Ancak cinsiyetler arası anlamlı fark yoktu ( $p=0,34$ ). Homozigot M694V mutasyonlu hastaların hem AAA hem de aksiyel SpA tanısını diğer gruba göre daha erken yaşta

aldıkları görüldü ve fark anlamlıydı ( $p < 0,001$ ; 0,039). Yine bu grupta AAA semptom başlangıç yaşı daha erken [7 (1-42) yıl, 18 (3-53) yıl  $p < 0,001$ ] semptom süresi daha uzun [24 (4-54) yıl, 20 (3-48) yıl  $p = 0,035$ ] ve hastalık süresi daha kısa saptandı [20 (3-51) yıl, 22 (5-58) yıl  $p < 0,001$ ]. Homozigot M694V pozitif hastalarda erizipel benzeri döküntü daha sıklıkla (%28,9; %11,8  $p = 0,02$ ). Diğer semptom ve bulgularda istatistiksel fark yoktu. HLA-B27 pozitif sıklığı homozigot M694V mutasyonlu hastalarda daha az olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi (%13,3; %30  $p = 0,30$ ). Homozigot M694V pozitif hastalarda sindesmojit, vertebralarda köprüleşme ve total ankiloz daha az sıklıkla görüldü ancak istatistiksel anlamlı bulunamadı. Ayrıca bu grupta daha fazla kalça tutulumu (%26,7; %17,6  $p = 0,25$ ) görülmesine rağmen kalça protez sıklığı daha azdı (%8,9; %10,3  $p = 0,80$ ).

**Tablo 4.2.5.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının homozigot M694V mutasyonuna göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması**

	<b>M694V homozigot (n=45)</b>	<b>Non-M694V homozigot (n=68)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş [yıl, medyan] (25-75)</b>	34 (20-62)	40 (21-68)	<b>0,006</b>
<b>Cinsiyet (kadın) n (%)</b>	21 (46,7)	38 (55,9)	0,34
<b>AAA semptom başlangıç yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	7 (1-42)	18 (3-53)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AAA tanı yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	12 (1-42)	28 (3-59)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AAA semptom süresi [yıl, medyan (25-75)]</b>	24 (4-54)	20 (3-48)	<b>0,035</b>
<b>AAA hastalık süresi [yıl, medyan (25-75)]</b>	20 (3-51)	22 (5-58)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Aksiyel SpA semptom başlangıç yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	20 (5-50)	22 (5-58)	0,43
<b>Aksiyel SpA tanı yaşı [yıl, medyan (25-75)]</b>	23 (11-51)	29 (7-59)	<b>0,039</b>
<b>Aksiyel SpA semptom süresi [yıl, medyan (25-75)]</b>	12 (1-40)	16 (1-51)	0,61

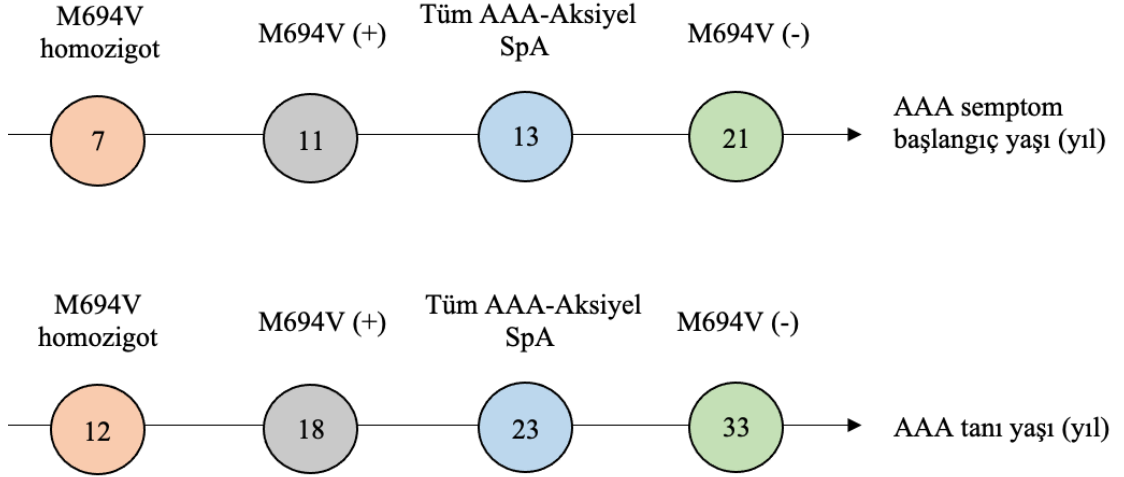


Aksiyel SpA hastalık süresi [yıl, medyan (25-75)]	9 (1-28)	10 (1-35)	0,40
Ateş n (%)	44 (97,8)	61 (89,7)	0,10
Karın ağrısı n (%)	43 (95,6)	57 (83,8)	0,056
Plevrit n (%)	12 (26,7)	13 (19,1)	0,34
Perikardit n (%)	1 (2,2)	2 (2,9)	0,95
Periferik artrit n (%)	24 (53,3)	28 (41,2)	0,20
Erizipel benzeri döküntü n (%)	13 (28,9)	8 (11,8)	<b>0,02</b>
Febril miyalji n (%)	3 (6,7)	5 (7,4)	0,90
İnflamatuvar bel ağrısı n (%)	28 (62,2)	49 (72,1)	0,27
Entezit n (%)	11 (24,4)	14 (20,6)	0,63
Daktilit n (%)	1 (2,2)	1 (1,5)	0,90
Üveit n (%)	4 (8,9)	11 (16,2)	0,26
İnflamatuvar barsak hastalığı n (%)	2 (4,4)	4 (5,9)	0,85
Psöriazis n (%)	2 (4,4)	5 (7,4)	0,82
HLA B27 (+) n (%)	2/15 (13,3)	12/40 (30)	0,30
Amiloidoz n (%)	2 (4,4)	5 (7,4)	0,70
AAA aile hikayesi n (%)	26 (57,8)	35 (51,5)	0,51
Aksiyel SpA aile hikayesi n (%)	11/45 (24,4)	15/68 (22,1)	0,77
Servikal sindesmofit n (%)	4/13 (30,8)	12/25 (48)	0,30
Lomber sindesmofit n (%)	4/43 (9,3)	14/59 (23,7)	0,054
Toplam sindesmofit n (%)	7/43 (16,3)	19/59 (32,2)	0,07
Servikal mSASSS medyan (25-75)	0 (0-2)	1 (0-8)	0,49
Lomber mSASSS medyan (25-75)	3 (0-5)	3 (0-8)	0,24
Köprüleşme n (%)	4/43 (9,3)	12/59 (20,3)	0,13
BASRI-o $\geq 4$ n (%)	3/43 (7)	8/59 (13,6)	0,29
Total ankiloz n (%)	1/43 (2,3)	4/59 (6,8)	0,39
BASRI-k medyan (25-75)	0 (0-3)	0 (0-2)	0,57
Kalça tutulumu* n (%)	12/45 (26,7)	12 (17,6)	0,25
Kalça protez n (%)	4 (8,9)	7 (10,3)	0,80

BASRI-o : BASRI-omurga, BASRI-k : BASRI-kalça

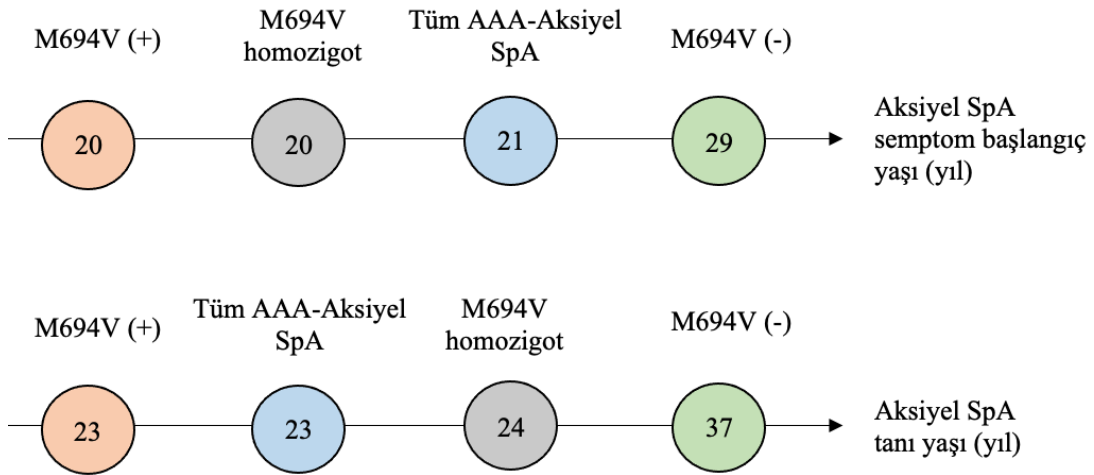
\* Herhangi bir tarafta BASRI-k skoru  $\geq 3$

Şekil 4.2.5.1’de AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre AAA semptom başlangıç ve tanı yaşları arasındaki zamansal ilişki gösterilmiştir. M694V mutasyonu olan hastalarda AAA semptom ve tanı yaşlarının daha erken olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.2.5.1. AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre AAA semptom ve tanı yaşları arasındaki zamansal ilişki**

Şekil 4.2.5.2’de AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre aksiyel SpA semptom başlangıç ve tanı yaşları arasındaki zamansal ilişki verilmiştir. M694V mutasyonu olanlarda aksiyel SpA semptom ve tanı yaşlarının daha erken olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.2.5.2. AAA-Aksiyel SpA hastalarının M694V mutasyonuna göre aksiyel SpA semptom ve tanı yaşları arasındaki zamansal ilişki**

### 4.3 AAA-Aksiyel SpA Hastaları ile AAA Hastalarının Karşılaştırılması

Bu bölümde AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile AAA hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.3.1.1’de, AAA hastalarının MEFV gen varyasyonları Tablo 4.3.2.1’de ve AAA-Aksiyel SpA hastaları ile AAA hastalarının MEFV gen varyasyonlarının karşılaştırılması Tablo 4.3.3.1’de verilmiştir.

#### 4.3.1 AAA-Aksiyel SpA Birlikteliği Olan Hastalar ile AAA Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.3.1.1’de AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile AAA hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Her iki grupta da 136 hasta vardı. AAA-Aksiyel SpA hastalarının yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksekti [39 (32-48), 32 (24-43)  $p < 0.001$ ]. AAA-Aksiyel SpA grubunda diğer gruba kıyasla AAA şikayetlerinin başlama ile tanı yaşının daha erken olduğu saptandı ve bu farklar anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Yine bu grupta semptom ve hastalık süresi istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha uzundu ( $p < 0,05$ ).

İki grup arasında AAA semptom ve bulguların sıklığına bakıldığında, AAA-Aksiyel SpA hastalarında sırasıyla ateş %94,1, karın ağrısı %90,4 ve periferik artrit %47,1 sıklıkta görüldü. AAA hastalarında ise sırasıyla karın ağrısı %94,1, ateş %86,8 ve periferik artrit %41,2 sıklıktaydı. Ateş AAA-Aksiyel SpA hastalarında AAA

hastalarına göre daha fazla sıklıkta görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,04$ ). Plevrit AAA hastalarında daha fazla oranda ve istatistiksel anlamlı saptandı (%33,8; %22,8  $p=0,043$ ). Diğer semptom ve bulgular açısından anlamlı fark yoktu. İnflamatuvar bel ağrısı beklenildiği gibi AAA-Aksiyel SpA grubunda daha fazla sıklıkta idi (%67,6; %10,3  $p<0,001$ ). İki grup arasında son 1 yıl içindeki AAA atak sayıları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,16$ ). Amiloidoz AAA-Aksiyel SpA hastalarında tek başına AAA olan hastalara göre daha yüksek oranda görülürken (%6,6; %2,2) bu fark istatistiksel anlamlı bulunamadı ( $p=0,076$ ). AAA-Aksiyel SpA hastalarında AAA aile öyküsü daha az sıklıkta idi (%48,5; %77,2  $p=0,036$ ) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

**Tablo 4.3.1.1. AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile AAA hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

Demografik ve Klinik Özellikler	AAA-Aksiyel SpA (n=136)	AAA (n=136)	p değeri
Yaş [yıl, medyan (25-75)]	39 (32-48)	32 (24-43)	<b>&lt;0,001</b>
Cinsiyet (kadın) n (%)	73 (53,7)	73 (53,7)	1
AAA semptom başlangıç yaşı [yıl, medyan (25-75)]	13 (6-20)	11 (5-18)	0,057
AAA tanı yaşı [yıl, medyan (25-75)]	23 (13-33)	18 (10-31)	<b>0,033</b>
AAA semptom süresi [yıl, medyan (25-75)]	24 (18-32)	20 (13-27)	<b>0,007</b>
AAA hastalık süresi (tanı sonrası) [yıl, medyan (25-75)]	16 (10-22)	13 (8-19)	<b>0,012</b>
AAA semptom ve bulgular n (%)			
Ateş	128 (94,1)	118 (86,8)	<b>0,04</b>
Karın ağrısı	123 (90,4)	128 (94,1)	0,26
Plevrit	31 (22,8)	46 (33,8)	<b>0,043</b>
Perikardit	3 (2,2)	0 (0)	0,25
Periferik artrit	64 (47,1)	56 (41,2)	0,33
Erizipel benzeri döküntü	24 (17,6)	24 (17,6)	1

Febril miyalji	9 (6,6)	7 (5,1)	0,60
<b>Amiloidoz n (%)</b>	9 (6,6)	3 (2,2)	0,076
<b>İnflamatuvar bel ağrısı n (%)</b>	92 (67,6)	14 (10,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>İnflamatuvar barsak hastalığı n (%)</b>	6 (4,4)	3 (2,2)	0,50
<b>AAA aile öyküsü n (%)</b>	66 (48,5)	105 (77,2)	<b>&lt;0,001</b>
1.Derece	48 (35,3)	66 (48,5)	<b>0,035</b>
2.Derece	25 (18,4)	71 (52,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Son 1 yıl içinde AAA atak sayısı n (min.-maks.)</b>	1 (0-15)	1 (0-25)	0,16

### 4.3.2 AAA Hastalarının MEFV Gen Varyasyonları

Tablo 4.3.2.1’de AAA hastalarının MEFV gen varyasyonları verilmiştir. 136 hastanın 98’inde MEFV gen sonucuna ulaşılabilmektedir. Hastaların 90 (%91,8)’ında MEFV mutasyonu vardı. 61 (%70,4) hastada homozigot veya bileşik heterozigot MEFV varyantı bulunurken, 29 (%29,6) hastada heterozigot MEFV varyantı saptandı. MEFV varyantlarından en sık homozigot M694V (29 hasta, %29,6) ve ikinci en sık heterozigot M694V (21 hasta, %21,4) mutasyonu görüldü.

**Tablo 4.3.2.1. AAA hastalarının MEFV gen varyasyonları**

<b>Homozigot veya bileşik heterozigot MEFV varyantına sahip hasta sayısı n (%)</b>	<b>AAA (n=98)</b>
M694V/M694V	<b>29 (29,6)</b>
M694V/M680I	11 (11,2)
M694V/V726A	6 (6,1)
M680I/M680I	5 (5,1)
M694V/E148Q	5 (5,1)
M680I/V726A	2 (2)
M680I/E148Q	2 (2)
E148Q/E148Q	1 (1)
<b>Heterozigot MEFV varyantına sahip hasta sayısı n (%)</b>	
M694V	<b>21 (21,4)</b>

E148Q	5 (5,1)
V726A	3 (3,1)
<b>MEFV Varyantı (-) hasta sayısı n (%)</b>	<b>8 (8,2)</b>

### 4.3.3 AAA-Aksiyel SpA Hastaları ile AAA Hastalarının MEFV Gen Varyasyonlarının Karşılaştırması

Tablo 4.3.3.1’de AAA-Aksiyel SpA hastaları ile AAA hastalarının MEFV gen varyasyonlarının karşılaştırması gösterilmiştir. Her iki grupta da en sık allel M694V olup AAA-Aksiyel SpA grubunda sıklık daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (%60,2; 51,6 p=0,074). MEFV varyantlarının taşıyıcılık oranlarına bakıldığında ise her iki grupta da en sık M694V taşıyıcılığı görüldü. AAA-Aksiyel SpA grubunda M694V taşıyıcılık oranı diğer gruba göre daha fazlaydı ancak fark anlamlı değildi (%80,5; %73,5 p=0,22). Her iki grupta en sık görülen homozigot M694V mutasyonunun sıklığı, AAA-Aksiyel SpA hastalarında AAA hastalarına kıyasla daha fazlaydı (%39,8; %29,6 p=0,12). Ancak istatistiksel anlamlı saptanmadı.

**Tablo 4.3.3.1. AAA-Aksiyel SpA hastaları ile AAA hastalarının MEFV gen varyasyonlarının karşılaştırması**

Allel sıklığı (%)	AAA-Aksiyel SpA (n=113)	AAA (n=98)	p değeri
M694V	60,2	51,6	0.074
M680I	8	12,8	0.105
V726A	6,2	5,6	0.80
Diğer MEFV varyantları	4,8	7,1	0.32
<b>Taşıyıcılık oranı (%)</b>			
M694V	80,5	73,5	0.22
M680I	15,9	20,4	0.40
V726A	11,5	11,2	0.95
Herhangi bir MEFV varyantları	87,6	91,9	0.32
<b>Homozigot M694V sıklığı (%)</b>	<b>39,8</b>	<b>29,6</b>	<b>0.12</b>

#### **4.4 Biyolojik İlaç Kullanan/Kullanmış AAA-Aksiyel SpA Hastaları ile Biyolojik ilaç Kullanan/Kullanmış Aksiyel SpA Hastalarının Karşılaştırılması**

Bu bölümde halen biyolojik ilaç kullanan veya daha önce kullanıp bırakmış AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile halen biyolojik ilaç kullanan veya daha önce kullanıp bırakmış Aksiyel SpA hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.4.1.1'de, radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.4.2.1'de, hastalık aktivitesi ile ilgili verilerin karşılaştırılması Tablo 4.4.3.1'de verilmiştir.

##### **4.4.1 AAA-Aksiyel Spa Birlikteliği Olan Hastalar ile Tek Başına Aksiyel Spa Tanısı Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Tablo 4.4.1.1'de AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile tek başına aksiyel SpA tanısı olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. AAA-Aksiyel SpA grubundaki 136 hastanın 29'u (%21,3) daha önce herhangi bir biyolojik ilaç kullanmamış, 107'si (%78,7) ise halen biyolojik ilaç kullanan veya daha öncesinde kullanıp bırakan hastaydı. Bu 107 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, biyolojik tedavi kullanan/kullanmış tek başına aksiyel SpA olan 102 hasta karşılaştırıldı. Veriler retrospektif olarak rutin pratiği yansıtacak şekilde toplandığından her iki gruptaki hastalarda bazı eksik datalar vardır. AAA-Aksiyel SpA grubunda 51 hastanın HLA-B27, 65 hastanın servikal ve 11 hastanın lomber direk grafi; Aksiyel SpA grubunda 36 hastanın entezit, 11 hastanın daktilit, 3 hastanın inflamatuvar barsak hastalığı, 1 hastanın aksiyel SpA aile hikayesi, 9 hastanın HLA-B27, 83 hastanın servikal ve 25 hastanın lomber direk grafi verileri eksikti.

AAA-Aksiyel SpA hastalarında tek başına aksiyel SpA olan hastalara göre semptom başlangıç ve tanı yaşı daha erken, hastalık süresi ise daha uzun bulundu (sırasıyla p değeri= $<0,001$ ,  $0,001$ ,  $<0,001$ ). Aksiyel SpA semptom ve bulgularından entezit, daktilit, üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis ile ailede aksiyel SpA sıklığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. AAA-Aksiyel SpA hastalarında amiloidoz görülme oranı aksiyel SpA hastalarına kıyasla daha fazla bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (8 hasta, %7,5; 1 hasta, %1  $p=0,04$ ).

AAA-Aksiyel SpA hastalarında HLBA-27 pozitifliği aksiyel SpA hastalarına göre daha az görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ( $p=0,09$ ).

AAA-Aksiyel SpA grubundaki hastaların 101'i (%94,4) anti-TNF, 91'i (%85) kDMARD, 22'si (%20,6) anti-IL-1, 12'si (%11,2) anti-IL-17 tedavisi alırken; diğer gruptaki hastaların tamamı (%100) anti-TNF, 70'i (%68,6) kDMARD, 9'u (%8,8) anti-IL-17 tedavisi almıştı. Beklenildiği gibi tek başına aksiyel SpA tanısı olan hastaların hiçbiri anti-IL-1 kullanmamıştı. Tedavi açısından her iki grup karşılaştırıldığında; her iki grupta da en sık kullanılan biyolojik ilacın anti-TNF ajanların olduğu ve aksiyel SpA grubunda daha fazla tercih edildiği (%94,4, %100  $p=0,015$ ), kDMARD ilaçların ise AAA-Aksiyel SpA grubunda daha fazla kullanıldığı (%85, %68,6  $p=0,005$ ) görüldü.

**Tablo 4.4.1.1. AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile tek başına aksiyel SpA tanısı olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

Demografik ve Klinik Özellikler	AAA-Aksiyel SpA (n=107)	Aksiyel SpA (n=102)	p değeri
Yaş [yıl, medyan (25-75)]	38 (32-48)	39 (32-48)	0,98
Cinsiyet (kadın) n (%)	54 (50,5)	50 (49,0)	0,84
Aksiyel SpA semptom başlangıç yaşı [yıl, medyan (25-75)]	21 (16-29)	27 (21-37)	<b>&lt;0,001</b>
Aksiyel SpA tanı yaşı [yıl, medyan (25-75)]	27 (21-36)	32 (24-43)	<b>0,001</b>
Aksiyel SpA hastalık süresi (semptom sonrası) [yıl, medyan (25-75)]	15 (10-21)	9 (5-14)	<b>&lt;0,001</b>
Aksiyel SpA semptom ve bulgular n (%)			
Entezit	30/107 (28,0)	16/66 (24,2)	0,58
Daktilit	5/107 (4,7)	9/91 (9,9)	0,15
Üveit	15/107 (14,0)	8/102 (7,8)	0,15
İnflamatuvar barsak hastalığı	6/107 (5,6)	3/99 (2,9)	0,34



Psöriazis	7/107 (6,5)	15/102 (14,7)	0,055
<b>Amiloidoz n (%)</b>	8 (7,5)	1 (1,0)	<b>0,04</b>
<b>Aksiyel SpA aile öyküsü n (%)</b>	24/107 (22,4)	27/101 (26,7)	0,47
<b>HLA B27 (+) n (%)</b>	17/56 (30,4)	41/93 (44,1)	0,09
<b>Tedaviler n (%)</b>			
kDMARD	91 (85,0)	70 (68,6)	<b>0,005</b>
Anti-TNF	101 (94,4)	102 (100)	<b>0,015</b>
Anti-IL-1	22 (20,6)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
Anti-IL-17	12 (11,2)	9 (8,8)	0,56

#### 4.4.2 AAA-Aksiyel SpA Hastaları ile Aksiyel SpA Hastalarının Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.4.2.1’de AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalar ile Aksiyel SpA hastaları arasındaki radyolojik özelliklerin karşılaştırılması verilmiştir. AAA-Aksiyel SpA grubunda 94 (%87,9) hasta, aksiyel SpA grubunda ise 98 (%96,1) hasta mNY kriterini karşılıyordu. mNY kriterlerine göre radyografik olarak tanı konulan hasta oranı aksiyel SpA grubunda daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,03$ ). AAA-Aksiyel SpA hastalarında diğer gruptaki hastalara göre radyografik olarak ileri evre sakroiliit (bilateral evre 3, evre 3-evre 4, bilateral evre 4) daha sık görüldü ( $p=<0,001$ ). Toplam sakroiliit grade yine AAA-Aksiyel SpA grubunda diğer gruba göre daha fazlaydı [6 (4-7), 4 (4-6)  $p=<0,001$ ].

AAA-Aksiyel SpA grubunda 33 hastanın, Aksiyel SpA grubunda ise 19 hastanın sakroiliak MRG’sine ulaşıldı. ASAS kriterlerine göre ilk grupta 10 (%30,3) hastada aktif, 9 (%27,3) hastada kronik ve 14 (%42,4) hastada aktif ve kronik sakroiliit görülürken; ikinci grupta 8 (%42,1) hastada aktif, 3 (%15,8) hastada kronik, 6 (%31,6) hastada aktif ve kronik sakroiliit görülmüştür. Yine ikinci grupta 2 (%10,5) hastanın sakroiliak MRG’si normal olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da AAA-Aksiyel SpA grubundaki hastalarda sakroiliak MRG’de aktif ve kronik sakroiliit bulguları Aksiyel SpA hastalarına kıyasla daha sık görülmüştür ( $p=0,17$ ).

AAA-Aksiyel SpA hastalarında servikal ve lomber mSASS skor medyan değerleri Aksiyel SpA hastalarına kıyasla daha fazlaydı. Ancak sadece lomber mSASS skoru arasındaki fark istatistiksel anlamlıydı [lomber mSASS 3 (0-7), 0 (0-4) p=0,01]. Hem servikal hem de lomber sindesmofit AAA-Aksiyel SpA hastalarında daha sık görülmekle birlikte sadece lomber sindesmofit açısından istatistiksel anlamlı fark vardı (%20,8, %9,1 p=0,03). AAA-Aksiyel SpA hastalarında radyolojik olarak gösterilmiş orta-ileri derece kalça tutulumu ve kalça protez sıklığı Aksiyel SpA hastalarına kıyasla daha fazla görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

**Tablo 4.4.2.1. AAA-Aksiyel SpA hastaları ile aksiyel SpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması**

<b>Radyolojik Özellikler</b>	<b>AAA-Aksiyel SpA (n=107)</b>	<b>Aksiyel SpA (n=102)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sakroiliak direk grafi n (%)</b> mNY kriterlerine göre pozitif	94 (87,9)	98 (96,1)	<b>0,03</b>
<b>Sakroiliak direk grafi n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Bilateral Evre 0	4 (3,7)	0 (0)	
Evre 0–Evre 1	3 (2,8)	0 (0)	
Bilateral Evre 1	4 (3,7)	1 (1,0)	
Evre 1-Evre 2	2 (1,9)	3 (2,9)	
Evre 1-Evre 3	9 (8,4)	1 (1,0)	
Bilateral Evre 2	12 (11,2)	62 (60,8)	
Evre 2-Evre 3	18 (16,8)	7 (6,9)	
Bilateral Evre 3	22 (20,6)	16 (15,7)	
Evre 3–Evre 4	9 (8,4)	1 (1,0)	
Bilateral Evre 4	24 (22,4)	11 (10,8)	
Bilateral Evre 3 ve üzeri (3-3, 3-4, 4-4)	55 (51,9)	28 (27,5)	
Toplam grade medyan (25-75)	6 (4-7)	4 (4-6)	
<b>Sakroiliak MR n (%)</b>			0,17
Normal	0/33 (0)	2/19 (10,5)	
Aktif	10/33 (30,3)	8/19 (42,1)	

Kronik	9/33 (27,3)	3/19 (15,8)	
Aktif yada kronik	14/33 (42,4)	6/19 (31,6)	
<b>mSASSS medyan (25-75)</b>	6 (2-20) (n=22)	0 (0-9) (n=16)	0,15
Servikal	1 (0-8) (n=42)	0 (0) (n=19)	0,13
Lomber	3 (0-7) (n=97)	0 (0-4) (n=77)	<b>0,01</b>
<b>Sindesmofit n (%)</b>			
Servikal	19/42 (45,2)	4/19 (21,1)	0,07
Lomber	20/96 (20,8)	7/77 (9,1)	<b>0,03</b>
<b>Köprüleşme n (%)</b>	18/97 (18,6)	17/92 (18,5)	0,99
<b>BASRI-o <math>\geq 4</math> n (%)</b>	11/97 (11,3)	9/92 (9,8)	0,73
<b>Total ankiloz n (%)</b>	5/97 (5,2)	3/92 (3,3)	0,52
<b>BASRI-k medyan (25-75)]</b>	0 (0-3)	0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalça tutulumu* n (%)</b>	25 (23,4)	5 (4,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalça protez n (%)</b>	12 (11,2)	3 (2,8)	<b>0,016</b>

BASRI-o : BASRI-omurga, BASRI-k : BASRI-kalça

\* Herhangi bir tarafta BASRI-k skoru  $\geq 3$

#### 4.4.3 AAA-Aksiyel Spa Hastaları ile Aksiyel Spa Hastaları Arasında Hastalık Aktivitesi ile İlgili Verilerin Karşılaştırılması

Tablo 4.4.3.1'de AAA-Aksiyel SpA hastaları ile aksiyel SpA hastaları arasındaki hastalık aktivitesi ile ilgili verilerin karşılaştırılması gösterilmiştir. AAA-Aksiyel SpA hastalarında biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi sonrasındaki son kontrol BASDAI ve BASFI değerlerinin dağılımı aksiyel SpA hastalarına kıyasla benzer bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hem biyolojik tedavi öncesi hem de sonrasındaki son kontrol CRP ile ESH değerlerinin AAA-Aksiyel SpA grubunda daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark anlamlı bulundu ( $p \leq 0,001$ )

**Tablo 4.4.3.1. AAA-Aksiyel SpA hastaları ile aksiyel SpA hastaları arasında hastalık aktivitesi ile ilgili verilerin karşılaştırılması**

Hastalık aktivitesi ile ilgili veriler	AAA-Aksiyel SpA (n=107)	Aksiyel SpA (n=102)	p değeri
<b>Biyolojik tedavi öncesi BASDAI medyan (25-75)</b>	5,9 (3,8-7,1)	5,7 (4,2-7,1)	0,38
<b>Biyolojik tedavi öncesi BASFI medyan (25-75)</b>	4,5 (2,2-6,3)	4,2 (2,6-6,6)	0,77
<b>Biyolojik tedavi öncesi CRP medyan (25-75) (mg/dl)</b>	2,4 (0,9-5,9)	1 (0,4-1,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Biyolojik tedavi öncesi ESH medyan (25-75) (mm/h)</b>	29,0 (16-47)	17 (8-35)	<b>0,001</b>
<b>Biyolojik tedavi sonrası BASDAI medyan (25-75)</b>	2,6 (1-5,4)	3 (1,2-4,8)	0,58
<b>Biyolojik tedavi sonrası BASFI medyan (25-75)</b>	1,6 (0,2-4)	1,6 (0,2-4,1)	0,72
<b>Biyolojik tedavi sonrası CRP medyan (25-75) (mg/dl)</b>	0,7 (0,3-1,6)	0,3 (0,2-0,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Biyolojik tedavi sonrası ESH medyan (25-75) (mm/h)</b>	19 (11-30)	9,0 (4-19)	<b>&lt;0,001</b>

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri incelenmiş ve sonrasında bu özelliklerin tek başına AAA ve tek başına aksiyel SpA olan hastalarla karşılaştırılması yapılmıştır. 2014-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Romatoloji bölümünde takipli AAA hastalarının yaklaşık %7,2'sinde AAA-Aksiyel SpA birlikteliği vardır. AAA-Aksiyel SpA birlikteliğinde en sık homozigot M694V mutasyonu saptanmıştır. M694V pozitif hastalarda semptomlar daha erken yaşlarda başlamış ve daha erken yaşlarda tanı almışlardır. AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda tek başına aksiyel SpA olan hastalara göre SpA semptomlarının daha erken yaşta başladığı ve SpA tanısını daha erken yaşta aldıkları saptanmıştır. AAA-Aksiyel SpA hastalarında amiloidoz, radyografik olarak ileri evre sakroiliit, lomber sindesmofit ve orta-ileri derece kalça tutulumunun tek başına aksiyel SpA olan hastalara göre daha sık olduğu görülmüştür.

Literatürde AAA-SpA birlikteliğinin prevalansı yetişkinlerde %0,4-7,5 olarak bildirilmiştir (2). AAA'lı hastalarda SpA prevalansı Langevitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %0,4 bulunmuştur. Ancak bu çalışmada yalnızca kronik artritli AAA'lı hastalar konvansiyonel radyografi ile sakroiliit varlığı açısından değerlendirilmiştir (168). Akar ve arkadaşları AAA'lı hastalarda aksiyel SpA prevalansını %8,9 saptamışlardır (161). Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda ise prevalans %7-10,5 arasında bildirilmiştir (2, 39). Çalışmamızda tahmini prevalans %7,2 bulunmuş olup ülkemizdeki veriler ile uyumludur. Literatürde AAA-SpA birlikteliğinde prevalans genişliğinin nedeni; etnik grupların, seçilen hasta gruplarının ve tanı için kullanılan metotların farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamıza sakroiliak eklem direk grafisinde ve/veya MRG ile radyolojik olarak sakroiliiti konfirme edilmiş hastalar dahil edilmiştir. HLA-B27 bakılan hasta sayısının düşük olması ve retrospektif çalışma dizaynı nedeniyle radyolojik sakroiliiti konfirme edilmeyen hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Çalışmamızın bu kısıtlılıkları göz önüne alındığında; AAA hastalarında prospektif ve kapsamlı bir SpA sorgulaması yapıldığında bu birlikteliğin daha yüksek oranlarda olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda kadın cinsiyet sıklığı erkeklere göre daha fazlaydı (%53,7; %46,3). Literatürdeki çalışmaların çoğunda AAA-AS birlikteliği olan hastalarda erkek baskınlığı dikkati çekmekle

birlikte (2, 168) bizim sonuçlarımıza benzer kadın baskınlığı olan veriler de göze çarpmaktadır. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA-AS birlikteliği olan hastalarda kadın sıklığı %55,2 bulunmuştur (158). Ayrıca Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın sıklığı %53 olarak bildirilmiştir (161).

Periferik artrit, entezit ve üveit spondiloartritlerin önemli ve sık görülen belirtilerindedir. Akar ve arkadaşlarının 15 hasta ile Kaşifoğlu ve arkadaşlarının 18 hasta ile yapmış oldukları çalışmalarda AAA'lı spondiloartrit hastalarında periferik artrit sıklığı %66,7-72,2 arasında, entezit sıklığı ise %16,7-53,4 arasında verilmiştir (2, 161). Yazıcı ve arkadaşlarının 44 AAA-AS'li hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise periferik artrit %43,2 sıklıkta, entezit ise %40,9 sıklıkta bulunmuştur (169). Akar ve arkadaşlarının çalışmasında hiçbir hastada üveit görülmezken (161), Yazıcı ve arkadaşlarının çalışmasında üveit %4,5 sıklıkta verilmiştir (169). Bizim çalışmamızda periferik artrit %47,1, entezit %24,3 ve üveit %13,2 sıklıkta görüldü. Literatür ile kıyasla entezit oranı daha önceki çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, periferik artrit sıklığının daha az, üveit sıklığının ise daha fazla bulunması çalışmamızın radyolojik olarak konfirme edilmiş AAA-Aksiyel SpA hastalarını içermesi ve yukarıda belirtilen diğer çalışmalara göre HLA-B27 oranının göreceli olarak daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan 64 hastanın HLA-B27 sonucuna ulaşılmış ve %26,6 hastada HLA-B27 pozitifliği görülmüştür. Akar ve arkadaşları çalışmalarında bu grupta hiçbir hastada HLA-B27 pozitifliği bildirmemişlerdir. Kaşifoğlu ve arkadaşları %44,4 sıklıkta, Yazıcı ve arkadaşları ise %15,4 sıklıkta HLA-B27 pozitifliği bildirmişlerdir (2, 161, 169). Çalışmamızın retrospektif dizaynı gereği bazı hastalarda hem AAA hem de Aksiyel SpA semptom ve bulgularının varlığı, başlangıç ve takip özellikleri hasta beyanına göre yapılmıştır. Ayrıca, HLA-B27 hastalarımızın ancak yarısında bakılabilmektedir. Bu bizim çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biridir.

Çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan ve MEFV gen sonucuna ulaşılan 113 hastanın %80,5'inde M694V mutasyonu vardı. M694V homozigot (%39,8) en sık görülen mutasyondur. Literatürde AAA-Aksiyel SpA birlikteliğinde MEFV varyantlarından en sık M694V mutasyonunun olduğu belirtilmektedir (161, 170). Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada M694V mutasyonu %93,7, homozigot M694V mutasyonu ise %31 sıklıkta bildirilmiştir (2).

Çalışmamızda M694V pozitif AAA-Aksiyel SpA hastalarında negatif olanlara göre erkek/kadın oranının daha yüksek olduğu, hem AAA hem de aksiyel SpA'nın daha erken yaşlarda bulgu verdiği, her iki hastalık için de daha erken yaşta tanı aldıkları ve AAA aile hikayesinin daha fazla olduğu görüldü. Benzer şekilde homozigot M694V pozitif AAA-Aksiyel SpA hastalarında negatif olanlara göre hem AAA hem de aksiyel SpA için semptom başlangıç ve tanı yaşının daha düşük olduğu saptandı. Literatüre bakıldığında bu konuda kısıtlı veriler olsa da AAA-Aksiyel SpA birlikteliğinde M694V mutasyonunun diğer MEFV varyantlarına göre çok daha sık olduğu belirtilmektedir. M694V mutasyonunun kronik inflamatuvar durumu destekleyebileceği veya şiddetlendirebileceği bilinmektedir. Ayrıca M694V mutasyonu çok daha şiddetli bir hastalıkla ve erken yaşta hastalık başlangıcıyla ilişkilendirilmektedir (2, 161, 170). AS hastalarında da MEFV varyantlarının varlığı ve sıklığı ülkemizde farklı bölgelerdeki kliniklerden yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Akkoç ve arkadaşları AS hastalarında M694V allel frekansı ve taşıyıcılık oranını sırasıyla %7,3 ve %12,9 olarak bildirmişlerdir (3). AS hastalarında; Çınar ve arkadaşları M694V taşıyıcılık oranını %23 olarak (171), Cosan ve arkadaşları ise M694V prevalansını sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (172). AS ile HLA-B27 arasındaki güçlü ilişki uzun süredir bilinmektedir ancak hastalık patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. IL-1 yolağının, AS'de yer alan patogenetik mekanizmalardan biri olabileceği genom çalışmalarında bildirilmektedir. Penetransı yüksek MEFV varyasyonlarının inflammasom aracılı IL-1'in aşırı salınımına ve AS patogenezi katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (8). Bizim çalışmamızdaki AAA-aksiyel SpA hastalarındaki M694V varyantının sıklığı bu düşüncenin indirekt bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastaların tek başına aksiyel SpA tanısı olan hastalara göre daha erken yaşta aksiyel SpA semptomlarını gösterdikleri ve tanı aldıkları, aksiyel hastalık sürelerinin daha uzun olduğu bulundu. Semptom ve bulgu sıklıklarında her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Fakat kontrol aksiyel SpA grubumuzun periferik artrit sıklığı çalışmamızın retrospektif doğasından kaynaklanan dosya ve nukleustaki eksik bilgilerden dolayı verilememiştir ve çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biridir. Literatüre bakıldığında AAA-SpA birlikteliğinde SpA'ya kıyasla periferik eklem bulguları daha sık görülür ve

semptomlar daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir. Ayrıca AAA-SpA hastalarında M694V mutasyonu çok daha sık görülmekte ve erken yaşta başlayan ve agresif seyreden hastalıkla ilişkilendirilmektedir (2, 161). Sonmez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AAA ve sakroiliit birlikteliği olan hastaların spondiloartrit hastalarından daha genç olduklarını gözlemlemiştir (173). Cherqaoui ve arkadaşlarının pediatrik yaştaki hasta popülasyonu ile yaptıkları çalışmalarında da benzer bulgular görülmüştür (174). Ozdel ve arkadaşları AAA-Sakroiliit birlikteliği olan 18 hasta ve juvenil SpA'lı 38 hasta ile yaptıkları pediatrik çalışmada AAA-Sakroiliit hasta grubunda semptom başlangıç ve tanı yaşını daha genç buldular ancak istatistiksel anlamlı değildi (175).

Araştırmamızda aksiyel SpA hastalarında HLA-B27 pozitifliği AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalara göre daha fazla sıklıkta görülmekle birlikte anlamlı fark bulunamamıştır (%44,1; %30,4 p=0,09). Literatürde AS hastalarında HLA-B27 pozitif sıklığı %80-90 arasında verilmektedir (133). AAA-Aksiyel SpA birlikteliği ise daha düşük sıklıkta HLA-B27 ile ilişkilendirilmekte ve bu hasta grubunda çeşitli çalışmalarda sıklığı %15,4-44,4 arasında verilmiştir (2, 169). Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel anlamlı çıkmasa da literatür ile uyumlu bir şekilde AAA-Aksiyel SpA grubunda tek başına aksiyel SpA hastalarına kıyasla daha düşük sıklıkta HLA-B27 pozitifliği bulundu. Aksiyel SpA hastalarında beklenenden daha düşük HLA-B27 pozitifliği bulmamız kontrol aksiyel SpA grubumuzun sadece biyolojik ilaç kullanan hasta popülasyonundan seçilmiş bir hasta grubuyla oluşturulmasından ve radyolojik olarak aksiyel SpA tanısı konfirme edilmiş hastaları içermesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmamızın önemli bir diğer kısıtlılığıdır.

Çalışmamızda amiloidoz sıklığı AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda tek başına aksiyel SpA ve tek başına AAA olan hastalara kıyasla daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %7,5; %1, p=0,04 - %6,6; %2,2, p=0,076). Romatoid artrit ve seronegatif SpA'ya bağlı kronik artrit amiloidoz vakalarının %8'inde altta yatan neden olsa da AAA halen Türkiye'de sekonder amiloidozun en önemli nedenidir (176). Aksiyel SpA'ya AAA eşlik etmesi ve bu birliktelikte M694V mutasyon sıklığının artması tek başına aksiyel SpA olan hastalara göre artmış amiloidoz sıklığını açıklamaktadır. Literatüre bakıldığında Yazıcı ve arkadaşlarının çalışmasında AAA-AS birlikteliği olan hastalarda amiloidoz tek başına AS hastalarına göre daha fazla



sıklıkta verilmiştir (%4,5; %0,6 p=0,012) ve çalışmamızdaki sonuçlara benzemektedir (169).

Araştırmamızda AAA-Aksiyel SpA hastalarında tek başına aksiyel SpA olan hastalara göre radyografik olarak ileri evre sakroiliit (bilateral evre 3, evre 3-evre 4, bilateral evre 4) daha sık görüldü (%51,9; %25,5 p<0,001). Literatürde iki grup arasında bu konudaki veriler sınırlı iken; Langevitz ve arkadaşlarının AAA-SpA birlikteliği olan 11 hastayla yaptıkları çalışmada radyografik olarak ileri evre sakroiliit sıklığı %64 verilmiştir (168). Çalışmamızda servikal ve lomber sindesmofit, vertebralarda köprüleşme ve total ankiloz AAA-Aksiyel SpA grubunda tek başına aksiyel SpA hastalarına kıyasla daha sıktı. Ancak gruplar arasında yalnızca lomber sindesmofit için anlamlı fark vardı. Yazıcı ve arkadaşları sindesmofit sıklığını tek başına AS olan hastalarda AAA-AS birlikteliği olan hastalara göre daha fazla bulmuşlardır (169). Sonmez ve arkadaşlarının çocuklarda yaptıkları çalışmada AAA-Sakroiliit birlikteliği olan hastalarda juvenil SpA hastalarına kıyasla daha az oranda omurga tutulumu görülmüştür (173). Kaşifoğlu ve arkadaşları ise HLA-B27 pozitif AAA-Sakroiliit birlikteliği olan hastaların bazılarında AS hastalarının aksine bambu omurga ve vertebral kareleşme olmadan sadece apofizeal eklem tutulumu olduğunu göstermişlerdir. Literatürdeki tanımlamalarda HLA-B27 negatifliği ve spinal tutulum olmaması AAA ilişkili SpA'nın temel özelliklerinden biridir. AAA ile birlikte sakroiliit olan bir hastada spinal tutulum ve HLA-B27 pozitifliği varsa AAA-AS birlikteliği olarak tanımlanmaktadır (2). Çalışmamızdaki AAA-Aksiyel SpA grubunda HLA-B27 pozitifliği ve spinal tutulumun literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek olması; AAA ilişkili SpA'dan ziyade, daha ön planda iki hastalığın AAA-Aksiyel SpA şeklinde birlikte olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızdaki AAA-Aksiyel SpA hastalarındaki spinal tutulumun aksiyel SpA hastalarına göre daha fazla olması, AAA-Aksiyel SpA grubunda semptom başlangıç ve tanı yaşının daha erken ve hastalık süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamız da AAA-Aksiyel SpA'nın radyolojik özelliklerinin aksiyel SpA hastalarıyla karşılaştırılması açısından literatüre ek katkıda bulunmuştur.

Çalışmamızda radyolojik olarak gösterilmiş orta-ileri derece kalça tutulumu ve kalça protez sıklığı AAA-Aksiyel SpA grubunda aksiyel SpA grubuna kıyasla daha fazla bulunmuştur (p<0,05). Literatürde kalça tutulumlu AS hastalarının, kalça

tutulumu olmayan AS hastalarına göre daha yüksek hastalık aktivite skorlarına özellikle de daha yüksek BASFI değerine sahip oldukları belirtilmektedir. Ayrıca hastalığın erken yaşta başlaması kalça tutulumuyla ilişkilendirilmiş ve ileride daha fazla kalça protezine ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (177, 178). Gensler ve arkadaşları yetişkin yaşta başlangıçlı 323 AS hastası ile 79 juvenil AS hastasını karşılaştırdıkları çalışmada juvenil AS hastalarının daha sık kalça protezine sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada erken yaşta hastalığa yakalananlarda hastalık süresi daha fazla bulunmuştur (179). Bizim çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastaların tek başına aksiyel SpA olan hastalara göre daha erken yaşta aksiyel hastalık semptomlarını gösterdikleri ve hastalık sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiş olup bu grupta kalça protezi sıklığının daha fazla olması literatürle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca aksiyel SpA'ya AAA'nın eşlik etmesi ikinci bir inflamatuvar yük ile kalça tutulumu üzerine ek risk getirmiştir. Bununla birlikte AAA-Aksiyel SpA grubumuzda hastalık aktivitesiyle ilişkili parametrelerden CRP ve ESH medyan değerleri tanı anında ve tedavi öncesinde aksiyel SpA grubuna kıyasla daha yüksekti. Sonmez ve arkadaşları da yapmış oldukları çalışmada AAA-Sakroiliit birlikteliğini tek başına spondiloartrit hastalarına göre daha yüksek CRP ve ESH ile ilişkili bulmuşlardır (173).

Çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda tek başına AAA olan hastalara göre AAA için ilk şikayet başlangıç ve tanı yaşını daha geç, semptom ve hastalık süresini daha uzun bulduk. Literatürde AAA-Aksiyel SpA hastalarıyla AAA hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar daha çok pediatrik yaş grubunda yapılmıştır ve sınırlı veriler bulunmaktadır. Kısaarslan ve arkadaşları 64 AAA ile 32 AAA-Jüvenil SpA birlikteliği olan hastalarla yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AAA-Jüvenil SpA hastalarında AAA tanı yaşının daha geç olduğunu bildirmişlerdir (180). Cherqaoui ve arkadaşları yine pediatrik hasta grubuyla yaptıkları çalışmada AAA-Jüvenil SpA birlikteliği olanlarda istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da AAA ilk şikayet başlangıç yaşını daha geç bulmuşlardır. (174). Bulgularımız bu konuda literatüre ek katkıda bulunmuş olup yetişkin hasta popülasyonlarıyla daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Araştırmamızda M694V taşıyıcılık oranı, homozigot M694V sıklığı ile M694V allel sıklığı AAA-Aksiyel SpA grubunda AAA hastalarına kıyasla daha fazla

saptandı. Literatüre baktığımızda; Akar ve arkadaşları hem M694V allel hem de homozigot M694V mutasyon sıklığının AAA-AS hastalarında AAA hastalarına göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde arttığını bulmuşlardır. Ancak M694V taşıyıcılık oranında ise AAA-AS hastalarında daha fazla olmakla birlikte anlamlı fark yoktu (174). Kaşifoğlu ve arkadaşları AAA'lı sakroiliitli hastalarda sakroiliiti olmayan AAA'lı hastalara göre M694V homozigot mutasyon sıklığını (%31; %26  $p<0,001$ ) ve taşıyıcılık oranını (%93,7; %44,5  $p<0,001$ ) belirgin daha fazla bulmuşlardır (2). Yine daha önce yapılan diğer bir çalışmada M694V mutasyonunun Türk hastalarda sıklığının daha fazla ve daha şiddetli bir hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmektedir (170). Sakroiliit sıklığının M694V mutasyonu olan AAA hastalarında artabileceği düşünülmektedir. Yapılan genetik çalışmalar AS'nin patogenezinde IL-1 $\beta$  yolağının rolünü desteklemektedir. Penetran MEFV gen varyasyonlarının IL-1 $\beta$  aktivasyonuna sebep oldukları ve özellikle M694V varyantının IL-1 $\beta$  aracılı inflamatuvar yolla AS riskini artırdığı düşünülmektedir (8). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu olmakla birlikte AAA-Aksiyel SpA hastalarıyla AAA hastaları arasında M694V sıklığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif karakterde olmasıdır. Bazı parametrelerde eksik verilerin fazla olması, kontrol AAA grubumuzun AAA-Aksiyel SpA grubuyla cinsiyet eşleştirilmiş hastalardan, kontrol aksiyel SpA grubumuzun biyolojik ilaç kullanan/daha önce kullanıp bırakmış AAA-Aksiyel SpA hastalarıyla yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş biyolojik ilaç kullanan veya kullanıp bırakan hastalardan oluşturulması çalışmamızın diğer kısıtlılıkları olarak sıralanabilir. Aynı zamanda belirli bir kontrol periyodu tüm hastalara eşit şekilde uygulanamamıştır. Çalışmamızın sonuçlarının daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Bunlara rağmen önemli bir hasta sayısına ulaşılmış ve AAA-Aksiyel SpA hastalarının demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ortaya konularak tek başına AAA ve tek başına aksiyel SpA hastalarıyla bu özelliklerin karşılaştırılması yapılmıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Hacettepe Üniversitesi Romatoloji bilim dalına 2014-2019 yılları arasında başvuran AAA hastalarının yaklaşık %7,2'sinde AAA-Aksiyel SpA birlikteliği tespit edilmiştir. Literatürde AAA'lı hastalarda AAA-Aksiyel SpA birlikteliğinin prevalansı hakkında farklı oranlar verilmektedir. Çalışmamızda sadece radyolojik olarak konfirme olan aksiyel SpA hastaları dahil edilmesi sebebiyle bu birlikteliğin daha sık olabileceğini düşündürmektedir.

2- Çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda kadın cinsiyet sıklığı erkeklere göre daha fazladır. Erkek cinsiyet hem AAA hem de SpA hastaları için kötü prognostik faktör olarak kabul edilse de; AAA-Aksiyel SpA hastalarında kadın cinsiyetin daha sık olabileceği, amiloidoz ve spinal tutulum gibi daha ağır hastalık tablosunun eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

3- Çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda HLA-B27 pozitifliği ve üveit sıklığı literatürdeki çalışmalara kıyasla daha fazla bulunmuştur. AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda eşlik eden HLA-B27 pozitifliği üveit gelişimi açısından risk oluşturabilir.

4- AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda; AAA şikayetlerinin aksiyel hastalık şikayetlerinden daha önce başladığı, en sık görülen semptom ve bulguların sırasıyla ateş, karın ağrısı ve inflamatuvar bel ağrısı; en az görülen semptom ve bulguların sırasıyla perikardit, daktilit ve inflamatuvar barsak hastalığı olduğu görüldü. Özellikle ülkemizde her AAA hastası eşlik eden inflamatuvar bel ağrısı ve diğer SpA semptomları açısından izlemlerinde sorgulanmalıdır.

5- AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda en sık homozigot M694V mutasyonu saptandı. M694V pozitif hastalarda negatif olanlara göre hem AAA hem de aksiyel SpA'nın daha erken yaşlarda bulgu verdiği, daha erken yaşta tanı aldıkları ve ailede AAA hikayesinin daha fazla olduğu görülmüştür. M694V penetransı en yüksek MEFV mutasyonudur. Bu mutasyonu olan hastaların daha ağır seyredebileceği ve SpA birlikteliğinin eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

6- AAA-Aksiyel SpA birlikteliği olan hastalarda tek başına aksiyel SpA olan hastalara göre aksiyel SpA semptomlarının daha erken yaşta başladığı, bu hastaların daha erken yaşta tanı aldıkları ve hastalık sürelerinin daha uzun olduğu bulundu.

Özellikle ülkemizde erken başlangıçlı SpA hastalarında eşlik edebilecek AAA açısından öyküde periyodik ateş ve karın ağrısı ataklarının varlığı sorgulanmalıdır.

7- AAA-Aksiyel SpA birlikteliğinde aksiyel SpA hastalarına göre; amiloidoz, kDMARD kullanım, radyografik olarak ileri evre sakroiliit ve lomber sindesmotit sıklığının daha fazla olduğu, lomber mSASS skoru, orta-ileri derece kalça tutulumu ile hem biyolojik tedavi öncesinde hem de sonrasında CRP ve ESH değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. AAA-Aksiyel SpA birlikteliği ağır hastalık seyri ile ilişkili gözükmemektedir. Bu hastaların hem AAA hem de SpA komplikasyonları açısından yakın takip edilmesi ve uygun bir şekilde tedavilerinin yönetimi yapılmalıdır.

8- Çalışmamızda AAA-Aksiyel SpA hastalarında literatüre kıyasla HLA-B27 ve spinal tutulumun daha sık olması, AAA ilişkili SpA'dan ziyade, iki hastalığın birlikte olabileceğini düşündürmektedir.

9- Çalışmamızda radyolojik olarak gösterilmiş orta-ileri derece kalça tutulumu ve kalça protez sıklığı AAA-Aksiyel SpA grubunda aksiyel SpA grubuna kıyasla daha fazla bulunmuştur. Kalça tutulumu hem AAA hem de SpA'larda önemli bir eklem tutulumu ve morbidite nedenidir. AAA-Aksiyel SpA hastalarında kalça tutulumunun daha sık olabileceği akılda tutulmalı ve hastalar izlemlerinde bu açıdan mutlaka değerlendirilmelidir.

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

## 7. KAYNAKÇA

1. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998;25(12):2445-9.
2. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):41-6.
3. Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):3059-63.
4. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-37.
5. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
7. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
8. Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):388-94.
9. Cakır N, Pamuk Ö N, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):895-908.
10. Cobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):S27-30.
11. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuce S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int*. 2009;29(11):1307-9.
12. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):S31-3.
13. Ozdogan H, Ugurlu S, Hatemi G, Demirel Y, Calli S, editors. Prevalence of FMF and Chronic Renal Failure due to Amyloidosis and Frequency of MEFV Mutations in Zara, Turkey 2011.
14. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008(156):105-11.
15. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(4):268-97.
16. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447-53.

17. Toplak N, Dolezalová P, Constantin T, Sedivà A, Pašić S, Čiznar P, et al. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:29.
18. Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
19. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473-83.
20. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(10):1599-605.
21. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet*. 2006;49(6):481-6.
22. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet*. 2007;71(5):458-67.
23. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoglu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol*. 2012;31(3):493-501.
24. Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz ateşi ve amiloidoz. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(8):33-9.
25. Yalçinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Qjm*. 2000;93(10):681-4.
26. Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*. 2003;12(1):1-7.
27. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982-7.
28. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(1):21-33.
29. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1089-92.
30. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jéru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1654-62.
31. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever--a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(2):199-213.
32. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klinik Romatoloji*. 1999:467-74.
33. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(6):453-62.

34. Önen F. Ailevi Akdeniz Ateşi Artriti. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı. 2006(8):21-6.
35. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;22(3):139-50.
36. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr.* 1989;148(7):636-41.
37. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *Qjm.* 1997;90(10):643-7.
38. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1998;351(9103):659-64.
39. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):442-6.
40. Delibaş A, Oner A, Balci B, Demircin G, Bulbul M, Bek K, et al. Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. *Am J Nephrol.* 2005;25(5):434-40.
41. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1703-7.
42. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y, et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4 Suppl 45):S114-7.
43. Simsek I, Yilmaz S, Sanal H, Cinar M, Erdem H, Pay S. THU0463 Protracted Febrile Myalgia of Familial Mediterranean Fever can be Reliably Detected by Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Analysis of 20 Cases. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;72(Suppl 3):A321-A.
44. Kallinich T, Aktay N, Ozen S. Special Aspects of Familial Mediterranean Fever in Childhood. *Familial Mediterranean Fever: Springer; 2015.* p. 31-45.
45. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
46. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(1):79-81.
47. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(6):721-4.
48. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(9):853-9.
49. Erken E, Güneşçar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(11):852-5.
50. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene--cloned at last. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1548-9.
51. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1851-61.
52. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.



53. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302.
54. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-51.
55. Tufan A, LACHMANN H. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-2):1591-610.
56. Erden A, Batu ED, Sarı A, Sönmez HE, Armagan B, Demir S, et al. Which definition should be used to determine colchicine resistance among patients with familial Mediterranean fever? *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6 Suppl 115):97-102.
57. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):246-8.
58. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, van Gaalen F, Hoonhout P, Molto A, et al. What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):324-31.
59. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-76.
60. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(4):395-9.
61. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):543-51.
62. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv6-iv17.
63. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1415-22.
64. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(9):351.
65. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):650-7.
66. Akkoc N, Khan MA. Is Axial Spondyloarthritis More Common Than Rheumatoid Arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(9):54.
67. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1299-306.
68. Pilar S. Spondyloarthritis: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *European Medical Journal*. 2016;1(3):96-102.
69. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):162-80.
70. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):883-6.
71. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and

pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1672-7.

72. Giovannini L, Orlandi M, Lodato C, Cioffi E, Tenti S, Bardelli M, et al. One year in review 2015: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6):769-78.

73. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):703-10.

74. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535-43.

75. Ez-Zaitouni Z, Hilken A, Gossec L, Berg IJ, Landewé R, Ramonda R, et al. Is the current ASAS expert definition of a positive family history useful in identifying axial spondyloarthritis? Results from the SPACE and DESIR cohorts. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):118.

76. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis.* 1972;31(1):1-8.

77. Einkauf DK, Gohdes ML, Jensen GM, Jewell MJ. Changes in spinal mobility with increasing age in women. *Phys Ther.* 1987;67(3):370-5.

78. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, van der Heijde D, Royston P, Landewé R. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1218-24.

79. López-Medina C, Moltó A, Dougados M. Peripheral Manifestations in Spondyloarthritis and their Effect: An Ancillary Analysis of the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol.* 2020;47(2):211-7.

80. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-27.

81. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1989;16(6):792-6.

82. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73.

83. Edmunds L, Elswood J, Kennedy LG, Calin A. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondylarthropathy: a controlled analysis. *J Rheumatol.* 1991;18(5):696-8.

84. Hayward RJ, Machado PM. Classification Criteria in Axial Spondyloarthritis: What Have We Learned; Where Are We Going? *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46(2):259-74.

85. Díaz-Peña R, Castro-Santos P, Durán J, Santiago C, Lucia A. The Genetics of Spondyloarthritis. *J Pers Med.* 2020;10(4).

86. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritits: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.

87. Maksymowych WP. Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy. *Front Immunol.* 2019;10:305.

88. Maksymowych WP. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(11):657-72.

89. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
90. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.
91. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Muñoz E, Muñoz MC, Ciscal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine*. 2000;67(6):516-20.
92. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(5-6):129-39.
93. van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, Robinson PC, Khan MA. The ASAS Criteria for Axial Spondyloarthritis: Strengths, Weaknesses, and Proposals for a Way Forward. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(9):62.
94. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1388-96.
95. Ryall NH, Helliwell P. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine*. 1998;10(3).
96. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-74.
97. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol*. 2013;40(12):2038-41.
98. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988;15(7):1109-14.
99. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369-74.
100. Chen HH, Chen TJ, Chen YM, Ying-Ming C, Chen DY. Gender differences in ankylosing spondylitis-associated cumulative healthcare utilization: a population-based cohort study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(2):251-4.
101. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies: Elsevier*; 2006. p. 117-31.
102. Fan X, Qi B, Ma L, Ma F. Screening of underlying genetic biomarkers for ankylosing spondylitis. *Mol Med Rep*. 2019;19(6):5263-74.
103. Yang T, Duan Z, Wu S, Liu S, Zeng Z, Li G, et al. Association of HLA-B27 genetic polymorphisms with ankylosing spondylitis susceptibility worldwide: a meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):150-61.
104. Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1267-80.

105. Costantino F, Breban M, Garchon HJ. Genetics and Functional Genomics of Spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2018;9:2933.
106. Taurog D. CD. *Harrison's Rheumatology 4 th Edition* 2017. 140-1 p.
107. Brown MA. Progress in spondylarthritis. Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):254.
108. Zhang L, Hu Y, Xu Y, Li P, Ma H, Li X, et al. The correlation between intestinal dysbiosis and the development of ankylosing spondylitis. *Microb Pathog*. 2019;132:188-92.
109. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. *Rheumatology Mosby, Barcelona*. 2003:1205-10.
110. Bollow M, Fischer T, Reissbauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):135-40.
111. Khan M, Lipsky P. Ankylosing spondylitis, clinical features, etiology and pathogenesis. *Textbook of Rheumatology St Louis: Mosby*. 1994:1-26.
112. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001;28(3):560-5.
113. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(4):663-76, vii.
114. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8.
115. El Maghraoui A, Bensabbah R, Bahiri R, Bezza A, Guedira N, Hajjaj-Hassouni N. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):94-8.
116. Baek HJ, Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Lee EB, Yoo CD, et al. Clinical features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: patients with peripheral joint disease (PJD) have less severe spinal disease course than those without PJD. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(12):1526-31.
117. Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barça N. Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(3):121-6.
118. Robertson LP, Davis MJ. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(12):1565-8.
119. Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12(4):665-81.
120. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):222.
121. Goupille P. Psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005;72(6):466-70.
122. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):196.

123. Toussiroot E, Wendling D. Bone mass in ankylosing spondylitis. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY*. 2000;18(5; SUPP/21):S-16.
124. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):509-16.
125. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36(7):766-71.
126. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):61-6.
127. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):554-60.
128. Sukenik S, Pras A, Buskila D, Katz A, Snir Y, Horowitz J. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 1987;6(4):588-92.
129. Souza AS, Jr., Müller NL, Marchiori E, Soares-Souza LV, de Souza Rocha M. Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients. *J Thorac Imaging*. 2004;19(4):259-63.
130. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-58.
131. Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(8):2622-32.
132. Reveille JD. HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*. 1998;316(4):239-49.
133. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):299-302.
134. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 3(Suppl 3):iii8-18.
135. Kang KY, Hong YS, Park SH, Ju JH. Increased serum alkaline phosphatase levels correlate with high disease activity and low bone mineral density in patients with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):202-7.
136. Laurent MR, Panayi GS. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):524-8.
137. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
138. Gran J, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology* 3rd ed London: Mosby. 2003:1153-9.

139. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):377-83.
140. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.
141. Wendling D, Prati C. Smoking and spondyloarthritis: a bad connection. *Rheumatol Int*. 2015;35(12):1951-3.
142. Bech B, Primdahl J, van Tubergen A, Voshaar M, Zangi HA, Barbosa L, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):61-8.
143. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, Provan SA, Rollefstad S, Semb AG, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med*. 2020;54(5):292-7.
144. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):929-38.
145. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):423-32.
146. Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972;181(3):555-62.
147. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005;65(13):1825-49.
148. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995;38(5):618-27.
149. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(6):413-22.
150. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JJ. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1568-74.
151. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1761-4.
152. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2199-213.
153. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1241-8.

154. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):Cd005468.
155. Benucci M, Damiani A, Bandinelli F, Grossi V, Infantino M, Manfredi M, et al. Ankylosing Spondylitis Treatment after First Anti-TNF Drug Failure. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(2):119-22.
156. Yin Y, Wang M, Liu M, Zhou E, Ren T, Chang X, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):111.
157. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1416-9.
158. Yilmaz Ö, Kısacık B, Ozkan F, Güven G, Unlü EN, Pehlivan Y, et al. Does enthesopathy relate to M694V gene mutation in patients with Familial Mediterranean fever? *Clin Rheumatol.* 2013;32(11):1593-8.
159. Sen N, Yilmaz M, Mercan R, Volkan O, Yilmaz-Oner S, Tukel E, et al. Enthesitis may be one of the signs of severe disease in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1479-85.
160. Merashli M, Noureldine MHA, Tfayli Y, Jawad A, Uthman I. Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(2):148-54.
161. Akar S, Soysal O, Balci A, Solmaz D, Gerdan V, Onen F, et al. High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R21.
162. Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, Shimojima Y, Ikeda S. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2007;46(15):1247-9.
163. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(7):358-62.
164. 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(1):127-9.
165. 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.
166. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):280-4.
167. Yanik B, Gürsel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol.* 2005;24(1):41-7.
168. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27(2):67-72.

169. Yazici A, Ozdemir Isik O, Temiz Karadag D, Cefle A. Are there any clinical differences between ankylosing spondylitis patients and familial Mediterranean fever patients with ankylosing spondylitis? *Int J Clin Pract.* 2021;75(1):e13645.
170. Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, Ozdamar K, Cengiz K, Akpolat T. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheumatol.* 2008;35(1):106-13.
171. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatology international.* 2008;29(1):37-42.
172. Cosan F, Üstek D, Oku B, Duymaz-Tozgir J, Cakiris A, Abaci N, et al. Association of familial Mediterranean fever–related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62(11):3232-6.
173. Sönmez HE, Batu ED, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Comparison of patients with familial Mediterranean fever accompanied with sacroiliitis and patients with juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 108(6):124-7.
174. Cherqaoui B, Rossi-Semerano L, Georgin-Lavialle S, Dusser P, Galeotti C, Piram M, et al. Boundaries between familial Mediterranean fever and juvenile spondyloarthritis: Analysis of three French retrospective cohorts. *Joint Bone Spine.* 2018;85(6):733-9.
175. Özdel S, Bağlan E, Çakıcı EK, Yazılıtas F, Gür G, Çelikkaya E, et al. Similarities between pediatric FMF patients with sacroiliitis and pediatric juvenile spondyloarthritis patients with sacroiliitis: a preliminary study. *Acta Clin Belg.* 2020:1-6.
176. Tuğlular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioğlu S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):2003-5.
177. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol.* 2002;29(6):1236-43.
178. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(3):445-51.
179. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Leach TJ, Weisman MH, Davis JC, Jr. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):233-7.
180. Paç Kısaarslan A, Şahin N, Özdemir Çiçek S, Gündüz Z, Poyrazoğlu H, Düşünsel R. Evaluation of familial Mediterranean fever patients concomitant with juvenile spondyloarthritis. *Mod Rheumatol.* 2020:1-7.