



T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE EŞLİK EDEN
SPONDİLOARTRİTTE ENFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sena BOCUTCU ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2022



T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE EŞLİK EDEN
SPONDİLOARTRİTTE ENFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sena BOCUTCU ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Seza ÖZEN

ANKARA

2022

ÖZET

Bocutcu Çetin S. Çocukluk çağında ailesel Akdeniz ateşi ve eşlik eden spondiloartritte enflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan, kendini sınırlayan enflamasyon atakları ile karakterize, kalıtsal bir hastalıktır. Ülkemizde sık görülen bu hastalığın, pyrin inflamazomu kompleksinin bileşeni olan pyrin proteinini kodlayan MEFV (MEditerranean-FeVer) genindeki mutasyon sonucunda IL-1 β sentezinde artış ve kontrolsüz enflamasyon nedeniyle oluştuğu, patogeneze IL-1 β , IL-6, IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Doğal bağışıklık sisteminin AAA'da ataklar ve kronik enflamasyon süreçlerinden tek başına sorumlu olduğu düşünülmekte iken yeni çalışmalarla edinsel bağışıklık sisteminin de patogeneze ve kronik enflamasyon sürecine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Ailesel Akdeniz ateşi ile birlikteliği sık olan spondiloartropatiler (SpA); enflamatuvar artrit, spondilit, entezit ve eklem dışı bulguların görüldüğü, çocuklarda entezit ilişkili artrit (EİA) şemsiyesi altında ele alınan bir hastalık grubudur. Kronik enflamasyon zemininde antijen-spesifik bir immün yanıtla ikincil geliştiği düşünülmektedir. Bu çalışmada seçilmiş enflamatuvar belirteçler değerlendirilerek AAA ve spondiloartropati gelişimini etkileyen süreçler hakkında bilgi edinmek planlanmıştır. Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Romatoloji Polikliniğinde izlemde olan hastalar ile AAA-SpA, EİA, AAA Atak ve AAA Atak sonrası grupları oluşturulmuş, bu gruplardaki 16 hastadan elde edilen toplam 20 örneğin enflamatuvar belirteç düzeyleri açısından kendi aralarında ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmıştır. IL-18, AAA-SpA grubunda diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olarak şekilde yüksek bulunmuş, bu nedenle AAA hastalarında spondiloartropati için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. TNF- α tüm hasta gruplarında sağlıklı bireylerden yüksek saptanmış, bu da TNF- α 'nın tedavideki yerini göstermiştir. IFN- α 2 düzeyi aktif hastaların hiçbirinde ölçülememiş iken, atak sonrası AAA ve sağlıklı kontrol grubunda ölçüm alınabilmiş olması da enflamasyon sürecinde tip 1 IFN yolağının aktive olmadığını düşündürmektedir. Son olarak, MCP-1 düzeyi tüm hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağlıklı kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında yalnızca AAA-SpA grubunda yüksek olan IL-18'in AAA-SpA için bir biyobelirteç olma olasılığının anlaşılması gerekmektedir. Bu çalışma ile bu hastalıkları birbirinden ayırmak için yeterli veri elde edilememiş olmasına karşın, AAA ve SpA'nın sitokin imzalarının benzer olduğu görülmüştür. Bu sitokinlerin hastalık patogenezindeki yerinin anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), juvenil idiyopatik artrit, sakroiliyit, kalıtsal otoenflamatuvar hastalık, edinsel bağışıklık

ABSTRACT

Bocutcu Çetin S. Investigation of inflammatory markers in pediatric familial Mediterranean fever and accompanying spondyloarthritis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara 2022. Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary disease characterized by recurring, self-limited inflammatory episodes. The disease is caused by a gain-of-function mutation in MEFV (MEditerranean FeVer) gene, encoding pyrin protein, the key element of the pyrin inflammasome, resulting in excessive production of proinflammatory cytokines, namely IL-1 β , IL-6 and IL-18. Innate immunity was thought to be the sole perpetrator in the chronic inflammation, however, contemporary research provided evidence of the role of adaptive immunity in inflammatory process. Spondyloarthropathies accompanying FMF consist of inflammatory arthritides, sacroiliitis, spondylitis, enthesitis and extraskeletal manifestations, in children classified as enthesitis related arthritis (ERA). The pathogenesis of these conditions is unclear, however the common perception is that antigen-specific immune response with underlying chronic inflammation is the causative mechanism. In this study, chosen inflammatory marker levels are evaluated in order to gain further knowledge on the pathogenetic mechanisms of FMF and accompanying spondyloarthritis (SpA). Thus, we recruited the patients whose routine examinations were in between December 2020 and June 2021, creating four groups with FMF-SpA with high disease activity, ERA with high disease activity, FMF during attack period and FMF remission period. Having collected 20 samples, the inflammatory marker levels of these groups are compared with each disease group and the healthy donors. IL-18 levels are statistically significantly increased in FMF-SpA group, suggesting the chance to be an inflammatory biomarker for ERA/spondyloarthritides in the FMF group. TNF- α levels are increased in all the disease groups compared to healthy controls are statistically significant. This increment is validating the anti-TNF- α agents in the treatment of both FMF and ERA. The fact that IFN- α 2 levels were unmeasurably low in the high disease activity groups in contrast to the healthy donors and FMF remission groups strengthens the theory of no type 1 IFN activity in these inflammatory pathways. Lastly, MCP-1 levels are significantly low in all the patient groups compared with the healthy controls. This study is the first to investigate the inflammatory pathogenesis of FMF and accompanying SpA in children and the fact that most of the inflammatory marker levels are comparable among the disease groups indicates that these entities share a common inflammatory pathway. Corroboratory studies are needed to further evaluate the role of these cytokines and their incorporation into personalized medicine.

Key words: Familial Mediterranean fever (FMF), juvenile idiopathic arthritis, sacroiliitis, hereditary autoinflammatory disease, adaptive immunity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Genetik.....	4
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	9
2.1.4. Klinik Bulgular	16
2.1.5. Komplikasyonlar	19
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	20
2.1.7. Tanı	20
2.1.8. Tedavi.....	23
2.1.9. Prognoz	28
2.1.10. Komorbiditeler	28
2.2. Entezit ilişkili Artrit.....	30
2.2.1. Tanım	30
2.2.2. Epidemiyoloji	31

2.2.3.	Etiyoloji-Patogenez	32
2.2.4.	Klinik Bulgular	34
2.2.5.	Patoloji	37
2.2.6.	Tanı	37
2.2.7.	Tedavi.....	39
2.2.8.	Prognoz	41
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1.	Çalışma Grubunun Özellikleri.....	43
3.2.	Laboratuvar Teknikleri	45
4.	BULGULAR	49
4.1.	Çalışma Grubuna Ait Özellikler.....	49
4.2.	Enflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi.....	53
4.3.	Enflamatuvar Belirteçlerin Grup İçi Analizi	59
5.	TARTIŞMA	60
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7.	KAYNAKLAR.....	67
8.	EKLER	80
Ek 1.	Etik Kurul Onayı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek 2.	Etik Kurul Onayı Uzatma Belgesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek 2.	Etik Kurul Onayı Uzatma Belgesi (<i>devamı</i>)	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek 3.	Hastalık Değerlendirme Formu	80
Ek 4.	Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu	81
Ek 5.	Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu	84

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: ailesel Akdeniz ateşi
AS	: ankilozan spondilit
ASC	: <i>apoptosis associated speck-like domain</i>
BASDAI	: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
ÇAA	: çeyrekler arası aralık
CARD	: <i>caspase activation and recruitment domain</i>
CD	: <i>cluster of differentiation</i>
CRP	: C Reaktif Protein
CXCR	: <i>chemokine receptor</i>
CYP	: <i>cytochrome protein</i>
DAMP	: <i>disease associated molecular pattern</i>
EDTA	: etilendiamin tetraasetik asit
EİA	: entezit ilişkili artrit
ESH	: eritrosit sedimantasyon hızı
Eurofever	: PRINTO grubunun otoenflamatuvar hastalıklar için oluşturduğu veri tabanı
GTPaz	: guanozin trifosfataz
HAMP	: <i>homeostasis altering molecular process</i>
HLA-B27	: <i>Human Leucocyte Antigen-B27</i>
IFN	: İnterferon
IgA	: İmmüoglobulin A
IL	: İnterlökin
ILAR	: <i>the International League Against Rheumatism</i>
INFEVERS	: <i>Internet Fevers, the Registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations</i>
JİA	: juvenile idiyopatik artrit

MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MEFV	: <i>Mediterranean Fever gene</i>
MMP-3	: matrix metalloproteinaz-3
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: <i>messenger ribonükleik asit</i>
MRP8/14	: <i>myeloid related protein 8/14</i>
NLRP	: <i>nucleotide binding oligomerization domain</i>
NSAEİ	: non-steroidal antienflamatuvar ilaç
PMNL	: polimorfonükleer lökosit
PRINTO	: <i>Pediatric Rheumatology International Trials Organisation</i>
PRR	: <i>pattern recognition receptor</i>
PTPN	: <i>protein tyrosine phosphatase non-receptor</i>
rpm	: <i>revolutions per minute</i>
SpA	: spondiloartrit
SS	: standart sapma
Th	: <i>T helper</i> hücre
TLR	: <i>Toll-like</i> reseptör
TNC	: tenascin C
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
Treg	: regülatuvar T hücre
VOUS	: <i>variant of uncertain significance</i>
Yop	: <i>Yersinia outer</i> protein
α	: alfa
β	: beta
κ	: kappa
γ	: gamma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ailesel Akdeniz ateşinden sorumlu iki temel mutasyonun olası göç haritası.....	3
Şekil 2.2. Pysin proteininin yapısı.....	5
Şekil 2.3. MEFV geni ve kodladığı pyrin proteininin şematik çizimi.....	6
Şekil 2.4: Apoptozis ile pyroptosis arasındaki farklar.....	11
Şekil 2.5. Pysin inflamazomunun düzenlenmesinde yer aldığı düşünülen mekanizmalar.....	13
Şekil 2.6. Kolşisinin etki mekanizması.....	24
Şekil 2.7. Entezit ilişkili artritte en sık etkilenen entezis bölgeleri.....	35
Şekil 3.1. 96 kuyucuklu V tabanlı plaka ile multipleks sitometrik boncuk dizileme prosedür özeti.....	48
Şekil 4.1. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun enflamatuvar belirteç düzeylerinin analizi.....	57
Şekil 4.2. Hastalar ile kontrol grubunun enflamatuvar belirteç düzeylerinin karşılaştırılması.....	58

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ailesel Akdeniz ateşinde etkili olan sitokinler, görevleri ve literatür çalışmalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili saptanan serum düzeylerinin özeti.....	14
Tablo 2.2. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için kullanılan önemli sınıflama kriterleri.....	21
Tablo 2.3. ILAR sınıflama kriterlerine göre entezit ilişkili artrit kriterleri.....	38
Tablo 4.1. Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri.....	50
Tablo 4.2. AAA-SPA ve EİA grubunun laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.3. Aktif hastalık gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama enflamatuvar belirteç düzeylerinin analizi.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan, kendini sınırlayan ateş ve sıklıkla periton, plevra, eklemler ya da ciltte lokalize enflamasyon atakları ile karakterize, otozomal resesif, kalıtsal bir otoenflamatuvar hastalıktır. Hastaların çoğu 10 ile 20 yaşlar arasında ilk atağını geçirir. AAA'ya özgü laboratuvar testi olmadığı için tanı 2019 yılında Eurofever/PRINTO tarafından önerilen ve tanıyı destekleyecek genotip varlığına göre iki gruptan oluşan kriterlerle tanı konur (1). Tanı ve tedavi hedefleri en kısa sürede tecrübeli bir hekim tarafından tanı konarak doğru ve uygun tedavinin başlanması, atak sayısının ve ataklar arasındaki subklinik enflamasyonun kontrol altına alınmasıdır.

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının çoğunda 16. Kromozomda bulunan ve pyrin proteinini kodlayan MEditerranean FeVer (MEFV) geninde mutasyon saptanır(2). Başlıca nötrofil, eozinofil ve monositlerde eksprese edilen pyrin proteini, kaspaz-1 aktivasyonu ve proenflamatuvar interlökin(IL) üretimini sağlayan pyrin inflamazom kompleksinin önemli bir yapı taşıdır. İnflamazom aktivasyonu ile IL-1 β , IL-6 ve tümör nekrozis faktörü- α (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokinler aracılığıyla enflamatuvar yanıt düzenlenir. Patojenik MEFV mutasyonu varlığında pyrin inflamazomu kontrolsüz bir şekilde aktive olur ve sistemik aşırı enflamasyon yanıtı ve klinik yansıması olarak ise hastalık atakları oluşur (3). Ailesel Akdeniz ateşi bu nedenle bir inflamazomopati olarak değerlendirilir(4).

Otoenflamatuvar hastalıkların prototipi olan AAA'da yalnızca doğal bağışıklık sistemi bileşenlerinin etkili olduğu düşüncesi son çalışmalarla etkisini yitirmektedir. Doğal ve edinsel bağışıklık sistemlerinin birbiriyle etkileşiminin çözülmesi ile otoenflamatuvar-otoimmün hastalık ayrımının da ortadan kalkacağı öngörülmektedir. AAA'da görülen CD4+ T hücrelerin Th1 lehine proliferasyonu, T hücre aktivasyon sürecinde görev alan sitokinlerin düzeylerinin artışı gibi kanıtlar edinsel bağışıklığın patogeneze katkısını desteklemektedir (5, 6).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının çoğu ataklar arasında asemptomatik olsa da enflamasyon belirteçlerindeki artış ile kronik enflamasyon saptanabilir. Kronik enflamasyon nedeniyle yorgunluk, büyüme geriliği, anemi gibi özgül olmayan bulgular görülebilir (7). AAA ile oluşan artmış enflamatuvar cevabın bu hastalığı olanlarda daha sık rasladığımız, IgA vaskülit, poliarteritis nodosa, enflamatuvar bağırsak hastalığı, sakroiliit ve spondiloartrit(SpA) gibi hastalıkların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (8). Spondiloartrit bulguları ve özellikle sakroiliit, juvenil idiyopatik artrit yanısıra birçok otoenflamatuvar hastalıkta da karşımıza çıkar. Ancak AAA ve spondiloartrit birlikteliğinin mekanizması ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada AAA ile birlikte SpA tanısı olan, yalnızca AAA ya da EİA tanısı olan hastalar ve sağlıklı kontroller plazma enflamatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Enflamatuvar sitokinlerin plazma düzey tayini için multipleks sitometrik boncuk dizileme yöntemi kullanılmıştır.

Bu çalışma ile ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan ve spondiloartropati (entezit ilişkili artrit ve sakroiliit) geliştiren hastalarda seçilmiş sitokinlerden oluşan bir panel çalışılarak AAA'nın patogenezinde yer alan ve entezit ilişkili artrit bulgularını tetikleyen enflamasyon bileşenleri hakkında bilgi sahibi olmak amaçlanmaktadır.

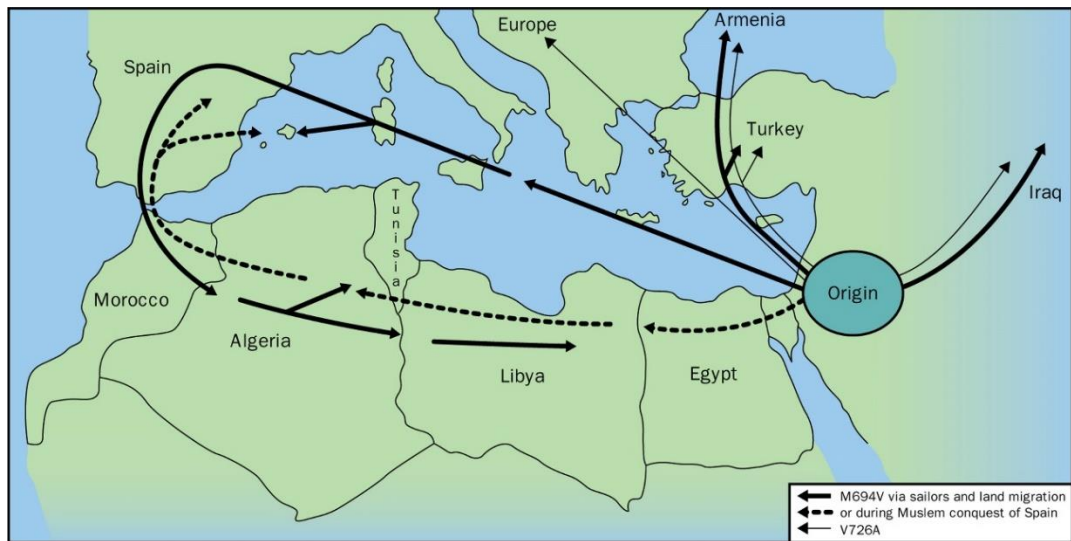
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

Ailesel Akdeniz ateşi ülkemizde sık görülen, otozomal resesif olarak kalıtılan otoenflamatuvar bir hastalıktır. Kendini sınırlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterize olan bu hastalık, dünyadaki en sık periyodik ateş sendromudur.

2.1.1. Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz ateşi, dünyada en sık görülen periyodik ateş sendromudur. Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalık en çok Sefarad Yahudileri, Türkler, Araplar ve Ermeniler gibi Akdeniz toplumlarında görülmektedir (9). Yirminci yüzyılda uluslararası göçlerle dünyanın diğer bölgelerindeki sıklığı artmış, MEFV geninin tanımlanmasından sonra tanı konan hasta sayısında artış görülmüştür. Avrupa'da Türkiye'den batıya doğru gidildiğinde MEFV mutasyonu taşıyıcılığı azalır (10). Hastalığın başlangıcının yaklaşık 3000 yıl önce Mezopotamya'da olduğu, o dönemde hastalığın Türkiye ve Ermenistan bölgelerine yayıldığı, modern çağın getirdiği olanaklar ile ulaşımın kolaylaşması sonrası tüm dünyaya yayıldığı düşünülmektedir(11) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Ailesel Akdeniz ateşinden sorumlu iki temel mutasyonun olası göç haritası. (12) numaralı kaynaktan alınmıştır.

Ülkemizde sıklığının 1/400 ila 1/1000 arasında olduğu düşünülmektedir(13-15). AAA sıklığı İsrail’de 1/1000, Ermenistan’da ise 1/500 civarındadır(16). MEFV mutasyon taşıyıcı sıklığı Türklerde 1/5, Sefarad Yahudilerinde 1/5, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6 ila 1/7, Ermenilerde 1/7, Araplarda 1/16 ve Aşkenazi Yahudilerinde 1/165’tir (15, 17-19).

Taşıyıcı sıklığının yüksek olması evrimsel bir avantaj ile doğal seçilime katkı olasılığını düşündürmüştür. Patojenik MEFV mutasyonuna sahip olmanın endemik bir patojene karşı koruyucu olabileceği, böylece evrimsel olarak taşıyıcıların seçildiğini destekleyen veriler bulunmaktadır. Birçok patojen Rho guanozin trifosfaz (GTPaz) inaktivasyonu yoluyla hücre iskeleti işlevini bozarak kemotaksis ve fagositoz gibi temel immün işlevlerden kaçır. Hücre içinde cAMP gibi moleküllerin konsantrasyonunu etkileyerek hücre içi dengeyi etkileyen *homeostatis altering molecular processes* (HAMP) adı verilen süreçler de görülebilir. Bu da pyrin inflamazomunun indirekt olarak hücre içindeki değişiklikleri algıladığı düşüncesini destekler. Son olarak *Yersinia* türlerinin patojenite faktörü olan *Yersinia outer protein* (Yop) adlı moleküllerin RhoA aktivitesini artırarak immün sistemden kaçabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle MEFV mutasyonu taşıyıcılarının ölümcül *Yersinia* enfeksiyonlarına karşı dirençli olabileceği düşünülmüştür(20).

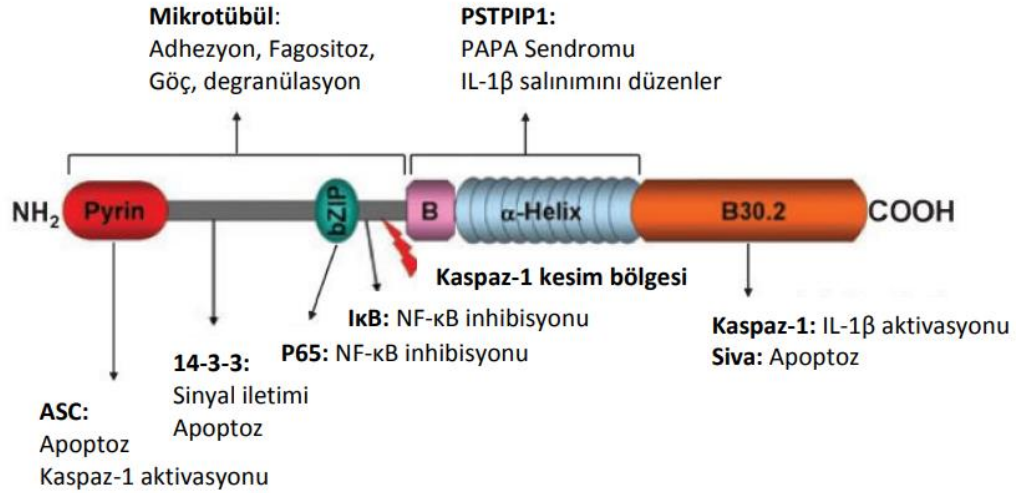
2.1.2. Genetik

Ailesel Akdeniz ateşine neden olan ve pyrin proteinini kodlayan MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda bulunur ve 10 ekzondan oluşur (Şekil 2.2).

Pyrin proteini, 781 aminoasitten oluşan ve yaklaşık 95 kDa ağırlığında bir proteindir. Çoğunlukla granülosit, eozinofil, monosit, dendritik hücreler ile serozal ve sinoviyal fibroblastların sitoplazmasında eksprese edilir (21). Beş farklı bölümden oluşur.

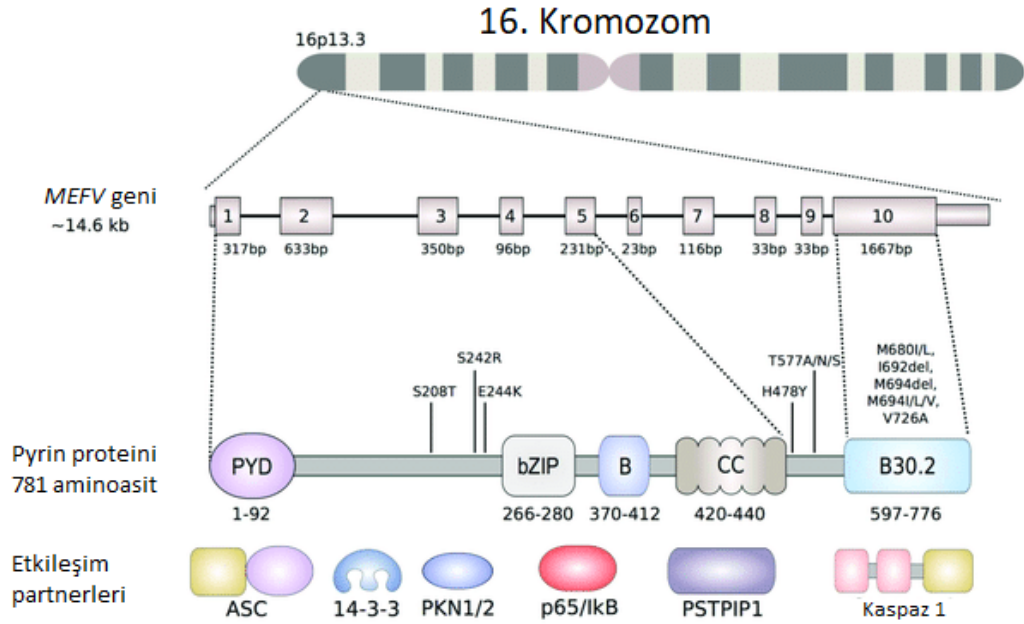
Proteine adını veren ve N terminalde bulunan PYD kısmı 20’den fazla insan proteininde bulunur ve genelde enflamatuvar süreçlerle ilişkilidir. N-terminal ucunun

mikrotübüller ve aktin hücre iskeleti ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir(22). B-box ve α -heliksli çift kıvrımlı kısmı, pyrin proteininin oligomerizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (23). C-terminal B30.2/SPRY kısmı AAA ilişkili mutasyonların çoğunun görüldüğü bölgedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Pyrin proteininin yapısı. Proteinin bölümleri farklı renklerle ifade edilmiş olup kırmızı şimşek işareti kaspaz-1 tarafından kesilme bölgesini gösterir. (24) numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Pyrin proteininin C-terminal bölgesinde ve Ekzon 10 üzerinde yer alan B30.2/SPRY bölümünde 680 ve 726'nci aminoasitler arasında mutasyona yatkın bir bölge bulunur (4). Hastaların birçoğunda ekzon 10 bölgesindeki dört kurucu mutasyon (M680I, M694V, M694I, V726A) saptanır (Şekil 2.3). Tanı amaçlı genetik inceleme için gen sekans analizi öncesinde en sık görülen 14 MEFV varyantının (9 patojenik: M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, 1692del, E167D, T267I ve 5 VOUS: E148Q, K695R, P369S, F479L, I591T) test edilmesi önerilir (25).



Şekil 2.3. MEFV geni ve kodladığı pyrin proteininin şematik çizimi. MEFV geninde tanımlanan 300'ün üzerindeki nükleotid varyantından yalnızca şekilde gösterilenler hastalık fenotipiyle ilişkilendirilmiştir. En sık görülen AAA-ilişkili mutasyonlar B30.2 bölgesini kodlayan Ekzon 10 üzerinde yer alır. Bu mutasyonlar otozomal resesif olarak aktarılırken, Ekzon 2, 3 ve 5 üzerindeki mutasyonlar genelde otozomal dominant olarak kalıtılır. Pyrin proteininin etkileşimde bulunduğu proteinler şekildeki gibidir: ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD), 14-3-3 proteini, PKN1/2 (serin-threonin kinaz 1 ve 2), p65 (transkripsiyon faktörü p65), IκB (NFκB inhibitörü), PSTPIP (prolin serin threonin fosfatase protein). (26) numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

Günümüzde INFEVERS veri tabanında (<https://infevers.umai-montpellier.fr/>) 388'den fazla varyant bildirilmiştir. Bu varyantların bir kısmı patojenik olsa da hastalık fenotipi ile ilişkisi kesin olmayan çoğu varyant önemi belirsiz varyant (*variant of uncertain significance-VOUS*) sınıfına dahildir. Genetik incelemede bir ya da iki allelde yalnızca VOUS saptanması hastalık açısından yönlendirici değildir.

MEFV mutasyonunun fonksiyon kaybı mutasyonu olduğu düşünülmüş, ancak fare ve insan çalışmaları ile fonksiyon kazanımı mutasyonu savını destekleyen veriler elde edilmiştir (9, 27, 28). AAA tanısı olan hastaların yaklaşık üçte birinde yalnız bir

mutasyon gösterilmesi ve asemptomatik MEFV mutasyonu taşıyıcılarında enflamasyon belirteçleri düzeyinde artış olması bu savı desteklemektedir (29, 30).

Mutasyonlar varyant üzerindeki yerleşim yeri ve protein işlevi üzerindeki etkisine göre çekinik ya da baskın olarak kalıtılabilir. C terminal B30.2 bölgesindeki mutasyonlar genelde çekinik kalıtım gösterse de, heterozigot mutasyon ile klinik fenotip görülebilir. Bu varyantlar intramoleküler etkileşimler üzerindeki etkilerine göre hipomorfik mutasyonlar olsa da pyrin aktivitesini artırır. Diğer bölgelerdeki heterozigot mutasyonlar inhibisyon ya da oligomerizasyon için gerekli olan bölgeleri etkileyerek inflamazomun sürekli aktivasyonuna neden olur. Subklinik enflamasyon fenotipinin sağlıklı taşıyıcılarında ise endemik enfeksiyonlara karşı tarihsel bir avantaj sağladığı düşünülmektedir. Bu düşünceyi birçok toplumda taşıyıcılık sıklığının yüksek olması da desteklemektedir.

Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi toplumlarında M694V mutasyonu sıklıkla tespit edilir. Homozigot M694V mutasyonunun penetransı %99'dur (31). Heterozigot fenotipe kıyasla homozigot ya da birleşik heterozigot M694V mutasyonu daha ağır hastalıkla ilişkili bulunmuştur(32). Aynı zamanda bu mutasyon erken hastalık başlangıcı, sık ve uzun süreli ataklar, büyük eklem ve böbrek tutulumu ile ilişkilidir (33). Bu mutasyona sahip hastaların atak kontrolü için daha yüksek kolşisin dozu gerekebilir (34).

M694I mutasyonu kadim bir mutasyon olmasına karşın AAA hastalarında sık değildir (15). Bu mutasyon böbrek tutulumu, erizipel benzeri eritem gibi bulgular ve ağır klinik tabloyla ilişkilidir(35).

Araplarda daha sık görülen M680I mutasyonu homozigot ve birleşik heterozigot durumda orta şiddette hastalık fenotipi ile ilişkilidir(36). M694V/M680I birleşik heterozigot mutasyon durumunda ise renal amiloidoz olasılığı artar(37).

V726A mutasyonunun sıklığı coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterir. Türk toplumunda M694V ve M680I'dan sonra üçüncü en sık görülen ekzon 10

mutasyonudur(15). Homozigot ve birleşik heterozigot (V726A/E148Q) genotip ile perikardit ve amiloidoz görülme olasılığı olabilir, M680I kliniğinden daha ağır klinik bulgular görülebilir(38). Bu nedenle kompleks allel taşıyıcısı bireylere kolşisin tedavisi başlanması önerilmektedir(37).

Ekzon 2’de yer alan E148Q mutasyonunun Türk toplumunda sık saptandığı gösterilmiştir (15). E148Q’nun hastalık nedeni olan mutasyon olup olmadığı halen tartışma konusudur. Yalnızca bir allelde E148Q mutasyonu saptanması AAA tanısını desteklemezken, homozigot mutasyon varlığında geç başlangıçlı ve seyrek ataklar ile seyreden fenotip görülebilir (39). Nedeni bilinmeyen periyodik ateş ya da amiloidoz tanısı olan bireylerde E148Q varyant sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (40). Klinik bulgular bir ya da iki E148Q alleli varlığında hafif olsa da, bir ekzon 10 mutasyonu ile birleşik mutasyon varlığında patojenik mutasyonun etkisini artırabildiği öne sürülmüştür (37, 41). E148Q fenotipinin gen rekombinasyonu (mikrosatellit mutasyonlar) ya da rekürren mutasyonlar sonucu olduğu ve çevresel ya da epigenetik faktörlerle etkileşim ile doğal seçimde avantaj yarattığı düşünülmekte ancak destekleyici verilere ihtiyaç duyulmaktadır (37).

Genotip-fenotip ilişkisinin belirlenmesi için birçok araştırma yapılmasına rağmen ortak bir kanıya varılamamıştır(42). Klinik bulguları bulunan bireyde teorik olarak iki allelde mutasyon saptanması gerekirken hastaların yaklaşık üçte birinde iki mutasyon saptanmamakta, mutasyon saptanan bireylerde ise AAA ile uyumlu klinik bulguların eşlik etmeme olasılığı görülmektedir (43). Aynı mutasyonu taşıyan bireylerde, aynı aileden olsalar dahi klinik farklar görülmektedir. Ancak patojenik mutasyon sayısı arttığında klinik fenotipin ağırlaşması gen dozaj etkisini düşündürmektedir(44).

Biallelik patojenik mutasyon bulunmayan genetik sonuç varlığında diğer otoenflamatuvar hastalıklar dışlanmalıdır. Hastalık patogeneğinde epigenetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, coğrafi ve etnik özellikler de göz önünde bulundurularak

klirik farkların görüldüğü düşünölmektedir(45, 46). Bu nedenle klinik tanı kriterleri ve genetik analiz sonucu, tüm değişkenler hesaba katılarak hasta bazında değerlendirilmelidir.

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Otoenflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon ya da otoimmünite olmaksızın oluşan periyodik ateş ve enflamasyon atakları ile karakterize hastalıklardır(47).

Enflamasyon doğal bağışıklığın endojen ya da ekzojen kaynaklı zararlı uyarana karşı oluşan koruyucu yanıtıdır (48). Tipik enflamasyon yanıtının enflamasyonun tetikleyicisi, tetikleyiciyi algılayan sensörler, sensörlerin aracılığıyla artan enflamatuvar araçlar ve bu araçların etkilediğı hedef organlar olmak üzere dört bileşeni vardır(49).

İnflamazomlar doğal ve edinsel bağışıklığın birçok basamağını kontrol eden, kritik öneme sahip multiprotein kompleksleridir. Endojen ya da ekzojen tehlike sinyallerinin tespiti sonucunda inflamazomlar oluşur. AAA'nın da dahil olduğı birçok otoenflamatuvar hastalık inflamazom ile ilişkili monogenik hastalıklardır. Dolayısıyla AAA bir inflamazomopati olarak adlandırılabilir. İnflamazomlar ayrıca kronik enflamatuvar hastalıklar, dejeneratif süreçler, fibrozis ya da metabolik hastalıkların da patogenezinde rol oynar (50).

İnflamazom yapısının anlaşılması, spontan enflamasyon oluşumunun anlaşılmasında önemli bir basamaktır. İnflamazom aktivasyonu fizyolojik değişikliklerden etkilenir, böylece homeostazideki dalgalanmalar bölgesel ya da sistemik enflamatuvar yanıt oluşumunu etkiler(48). Doku hasarı ve fizyolojik değişiklikler sonucunda (sıcaklık, osmolarite, oksijen, pH gibi) hücrelerden inflamazomu aktive eden tehlike sinyalleri yani "*disease associated molecular patterns*" (DAMP) salınır (51).

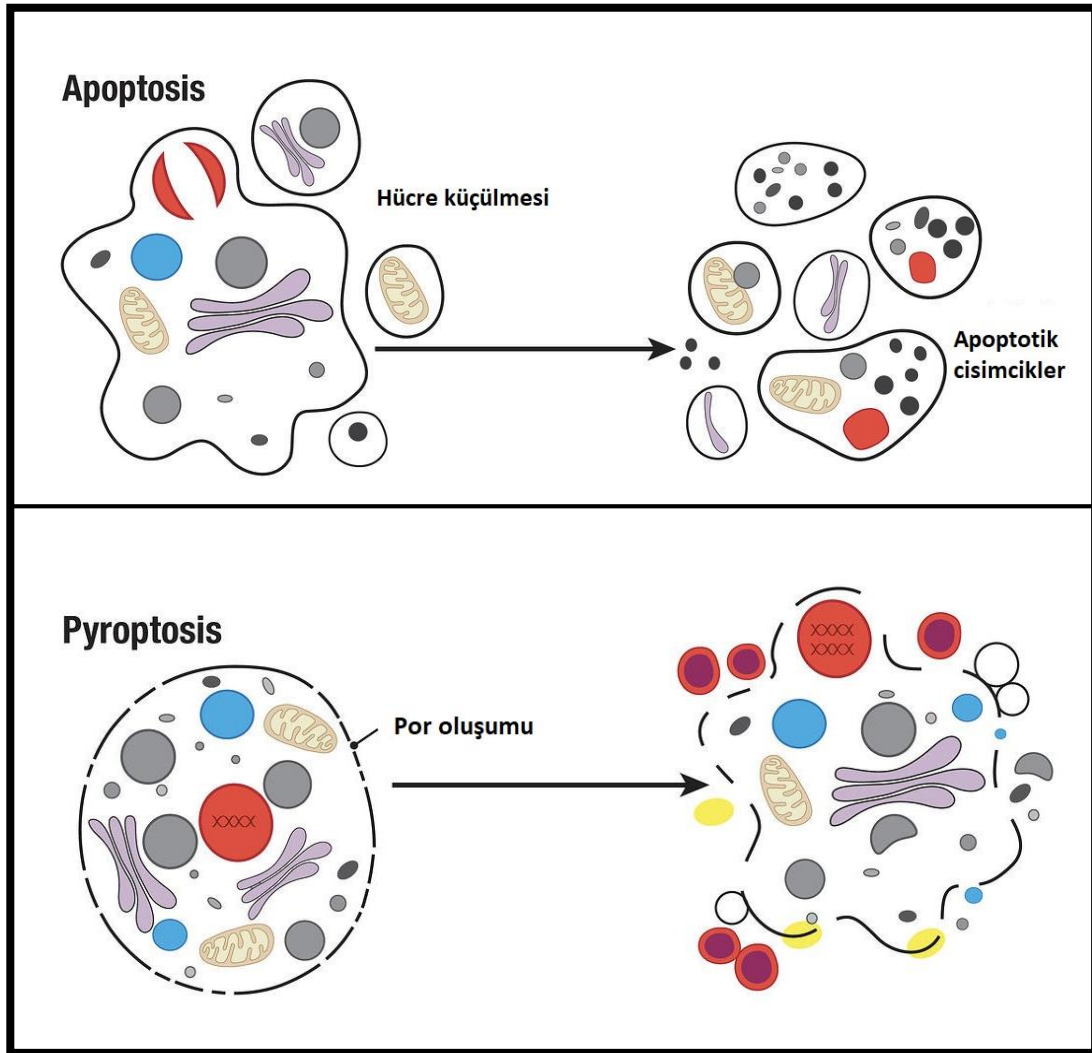
Doğal bağışıklık sistemi patojen bakteri bileşenlerini konaktan ayırmak için çeşitli moleküler yapılar oluşturur. Patojen bakterilere karşı ilk savunma

mekanizmasını oluşturan makrofajlar, monositler, dendritik hücreler ve nötrofiller, patojen ilişkili moloküler kalıpları tanımak için kalıp tanıma reseptörlerini ("*pattern recognition receptors*", PRR) eksprese ederler. PIRin proteini PRR ailesinin bir üyesidir (52). PIRin sıklıkla immün hücrelerde eksprese edilir ve ekspresyonu IFN- γ , lipopolisakkaridler, TNF- α , IL-4 ve IL-10 etkisi ile artar.

PRR'ler "*pathogen associated molecular pattern*" (PAMP) ve DAMP'leri tanıyarak multimerik inflamazom kompleksleri oluşturarak enflamasyonu uyaran hücre içi sinyal iletimini başlatır (53). Çoğu inflamazomda kaspaz-1 aktivasyonunun pekiştirilmesi için adaptör protein gerekir. "*Apoptosis associated speck like domain*" (ASC) proteini inflamazomun ubikütilleyici adaptörüdür, aktif PRR ile etkileşimi sonucu oligomerizasyon başlar (54). ASC proteini iki ölüm katlantı motifi, N-terminal PYD ve C-terminal kaspaz etkileşim bölgesi ("*caspase associated recruitment domain*", CARD) bölümlerinden oluşur(55). PIRin ve ASC'nin PYD-PYD homotipik etkileşimi ile oligomerizasyon oluşur. Bu da büyük protein agregatlarını oluşturan filamentöz yapıların oluşumunu tetikler ve PIRin inflamazom kompleksi meydana gelir (56).

PIRin inflamazomu bakteriyel toksin ile uyarılan RhoA guanozin trifosfataz (Rho-A GTPaz) inaktivasyonunu algılamak üzere evrimleşmiş bir doğal bağışıklık sensörüdür (4). PIRin inflamazomu hayvanların doğal bağışıklık sistemindeki indirekt "koruma" mekanizmasının ilk kanıtlı örneklerinden biridir (20, 57, 58).

Pro-kaspaz-1 ile ASC'nin CARD kısımlarının etkileşimi ile kaspazın otoproteolitik aktivitesi devreye girer. Aktive kaspaz-1 p10/p20 tetrameri pro-IL-1 β ve pro-IL-18 sitokinlerini proteoliz ile aktive eder. Kaspaz-1 tarafından aktive edilen gasdermin D'nin por oluşturan N-terminal birimi hücre zarına yerleşerek pyroptozisi başlatır. Pyroptozisin apoptotik hücre ölümünden temel farkı hücre şişmesi ve lizis ile meydana gelmesidir. Pyroptozis koruyucu immün yanıtın güçlendirilmesinde temel göreve sahiptir (4) (Şekil 2.4).



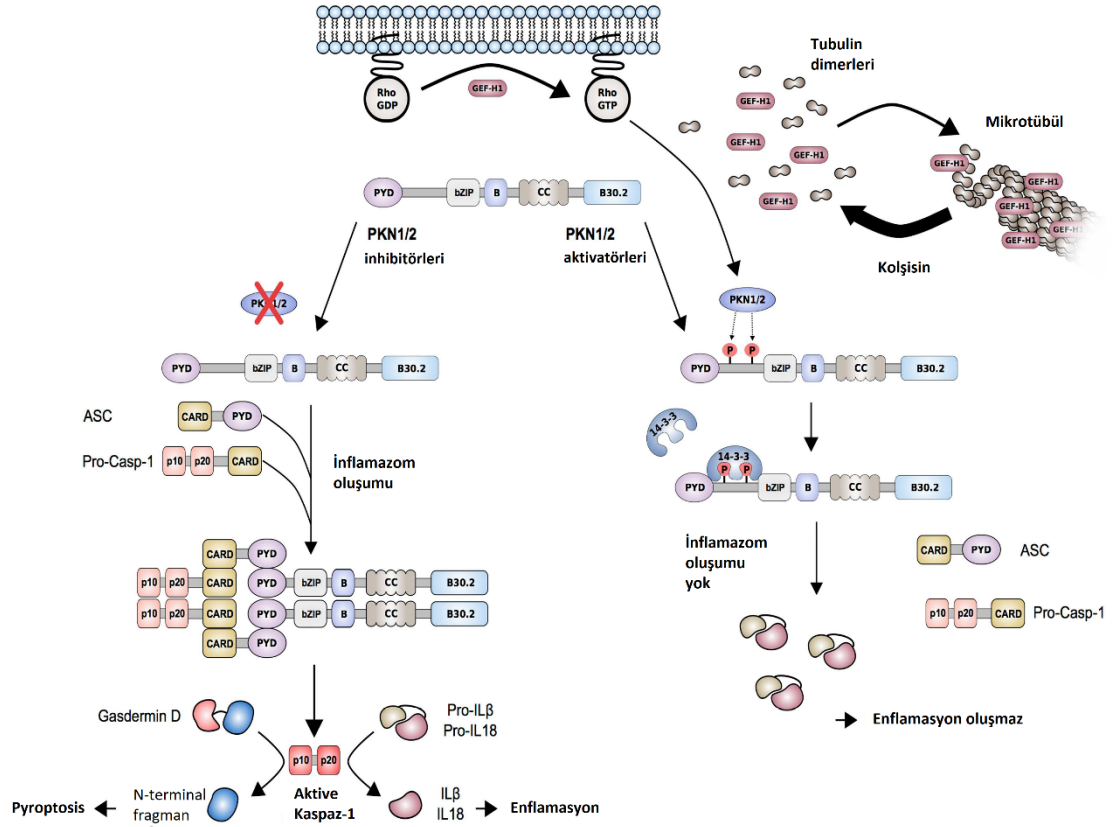
Şekil 2.4: Apoptozis ile pyroptozis arasındaki farklar. Apoptozis planlanmış hücre ölümdür, hücre bileşenleri degradasyon sonrasında hücre membrane ile çevrili küçük apoptotik cisimcikler oluşturur ve bu cisimler immün sistem aracılığıyla temizlenir. Pyroptoziste ise enflamasyon durumunda hücre membranında por oluşturan moleküller ile hücre şişer ve lizise uğrar.

Hücre zarında por oluşumu ve pyroptozis sonucunda matür IL-1 β ve IL-18 başta olmak üzere birçok sitokin ekstraselüler ortama salınır (4, 59). Bu sitokinler doğal bağışıklık yanıtını başlatır ve ateş, hematopoez, lenfosit aktivasyonu, lökosit kemotaksisi ve antikör sentezi gibi savunma süreçlerini uyarır. Pyroptozis ile ayrıca ASC oligomerleri de ekstraselüler alana salınır ve prion benzeri özelliği ile enflamatuvar yanıtı güçlendirir (4).

Pyrin inflamazomunu aktive eden patojen uyarının etkisiyle Rho GTPaz aktivitesinde meydana gelen değişiklikler olduğu gösterilmiştir(57). Lökosit hücre iskeleti oluşumunda görevli bir GTPaz olan RhoA çeşitli bakteriyel proteinler ile inhibe edilir(57). Pyrin ile RhoA arasında direkt etkileşim gösterilememiştir. RhoA serin-treonin protein kinazlar olan PKN1 ve PKN2 ve aktin bağlayıcı proteinler gibi birçok efektör proteine bağlanır. Pyrin proteini PKN tarafından 208 ve 242 serin kalıntılarından fosforile edildiğinde inhibitör 14-3-3 proteinleri pyrine bağlanarak inflamazom oluşumunu engeller (60).

RhoA inhibisyonu pyrin defosforilasyonuna, 14-3-3 proteinlerinin bağlanmasının engellenmesine ve pyrin inflamazomunun aktivasyonuna neden olur. Özellikle B30.2 bölgesinde bulunan MEFV mutasyonları 14-3-3 proteininin pyrine olan afinitesini azaltarak aktif pyrin formuna yatkınlık yaratır, proenflamatuvar sitokin salınımı ve pyroptosis başlar (şekil 2.5).

İnflamazom ve kaspaz-1'in stres ile aktivasyonu proenflamatuvar sitokinlerdeki artışın yanı sıra doku onarımı ve hücre korunmasını da düzenler. Böylece enflamasyon ile koruyucu ve rejeneratif süreçler birbirine bağlanır(61).



Şekil 2.5. Pyrin inflamazomunun düzenlenmesinde yer aldığı düşünülen mekanizmalar. RhoA efektör kinazlar PKN1 ve PKN2 pyrini fosforile ederek inhibitör 14-3-3 proteine bağlanmasına neden olur. Pyrin fosforilasyonunda azalma pyrin aktivasyonuna ve inflamazom aktivitesinde artışa neden olur. Sonuç olarak IL-1 ve IL-18 salınımı görülür. (26) numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan hastaların hem ataklar arasında hem de atak sırasında birçok sitokin düzeyi sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuştur. AAA hastalarının serum IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 ve çözünür IL-2 reseptörü düzeyleri atak durumundan bağımsız olarak sağlıklı kontrollerden yüksek saptanmış, bunun da patogeneze katkısı olabileceği öne sürülmüştür(62, 63). Özellikle IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-17 ve IL-22 düzeyleri homozigot M694V mutasyonu olanlarda diğer genotiplere göre daha yüksek bulunduğu için sitokin düzeylerinin mutasyonun penetransı ile korele olduğu düşünülmüştür(64). Ailesel Akdeniz ateşi patogenezinde yeri olan ve literatür çalışmalarında bulunan birçok sitokin bulunmaktadır. Bu

sitokinlerin isimleri, görevleri ve literatürdeki yeri özet olarak aşağıda verilmiştir (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Ailesel Akdeniz ateşinde etkili olan sitokinler, görevleri ve literatür çalışmalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili saptanan serum düzeylerinin özeti. ((65 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

SİTOKİN	FONKSİYON	SİTOKİN İLE AAA HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
PROENFLAMATUVAR		
IL-1β	Enflamasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde görevlidir	Atak sırasında ya da remisyonda düzeyi değişmez
IL-6	Akut faz proteinlerinin salınımını artırır	Atak sırasında ve remisyonda serum düzeyi artmış, atakta en yüksek, kolşisin tedavisi ile düşer
IL-8	Nötrofiller üzerinde kemotaktik etkisi vardır	Serum düzeyi atak ve remisyon dönemlerinde benzer, kolşisin tedavisi ile düşer
IL-12	NK hücre aktivasyonunu sağlar, fagositik aktiviteyi artırır	Atak sırasında ve remisyonda benzer düzeyde ve yüksektir
IL-17	Nötrofil proliferasyonu ve kemotaksisini artırır	Atak sırasında ve remisyonda benzer düzeyde ve yüksektir
IL-18	IFN- γ üretimini ve Th1 yanıtını artırır	Atak sırasında ve remisyonda benzer düzeyde ve yüksektir
TNF	Enflamasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde görevlidir	Serum düzeyi remisyonda da yüksek, ancak kolşisin tedavisi ile düşer
IFN-γ	NK, dendritik hücre ve nötrofilleri aktive eder, Th1 hücre yanıtı için gereklidir, MEFV gen ekspresyonunu artırır	Serum düzeyleri atakta ve remisyonda yüksek, atak sırasında en yüksek düzeyde
MIF	Makrofaj fonksiyonunu güçlendirir	Atak sırasında ve remisyonda benzer düzeyde ve yüksektir
sICAM-1	Lökosit migrasyonunu düzenler	Atak sırasında ve remisyonda benzer düzeyde ve yüksektir
LTB4	Nötrofil kemotaksisini artırır	Atak sırasında ve remisyonda idrarda benzer düzeyde ve yüksektir
ANTIENFLAMATUVAR		
IL-10	IL-1, TNF, IL-6'yı inhibe eder	Atak sırasında ve remisyonda benzer düzeyde ve yüksektir
VEGFR-1	Endotel hasarı ve enflamasyonun nonspesifik belirteci	Atak sırasında ve remisyonda benzer düzeyde ve yüksektir

IL-1 β başlıca mononükleer hücrelerde üretilir ve enfeksiyon, travma gibi durumlarda enflamasyon sürecini başlatan başlıca sitokindir. Ailesel Akdeniz ateşindeki ana sitokin olduğu düşünülen IL-1 β 'nin atak sırasında ve remisyon döneminde serum düzeyleri normal ya da düşük bulunmuş, bunun nedeninin ise kısa yarı ömrü, hücre zarına ve çözünür reseptörlere yüksek afinite ile bağlanması, pyrin mutasyonu nedeniyle monosit ve nötrofillerden salınımının düşük olması ve enflamasyon sürecinin başlatılmasında görevli olması olduğu düşünülmüştür(65). Atak sırasında elde edilen monositlerin in vitro ortamda lipopolisakkarit ile uyarımı sonrasında IL-1 β düzeyinin düşüklüğünün IL-1 β sistemindeki bir "tükenme"yi gösterme olasılığı vardır(66). Ataksız dönemdeki AAA hastalarının IL-1 β transkripsiyonunun kontrollerden yüksek olması ise ataklar arasında aslında hiperenflamasyonun devam ettiğini desteklemektedir(67).

TNF- α monosit ve makrofajlarda sentezlenen ve otoimmünite ve otoenflamasyon süreçlerinde önemli rolü olan bir sitokindir. Özellikle lipopolisakkaritler salınımını uyarır. NF- κ B ve aktivatör protein aracılığıyla enflamasyon sürecinde ve apoptozda önemlidir. Ataksız dönemde AAA hastalarında serum düzeylerinin yüksek olduğu, ancak kolşisin tedavisi ile TNF- α düzeyinin düştüğü bilinmektedir(68).

İnterferon- γ (IFN- γ) doğal ve edinsel immüntenin çeşitli basamaklarında gen ekspresyonunu düzenleyerek etki eden bir sitokindir. Erişkin ve çocuk hastalarda yapılan çalışmalar ile IFN- γ düzeyinin AAA hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir(6, 63).

Doğal ve adaptif immün sistemle etkileşme ve inflamazomun kompleks etkileri AAA ile ilişkili bazı komorbiditeleri açıklayabilir. Gerçekten AAA'da nadir olmayan komorbiditelerden biri sakroiliyittir. Sakroiliyitin patogeneğinde IL-23, IL-17 ve IL-1 β sitokinlerinin, HLA-B27 ve hatta M694V alleli ile diğer genetik bileşenlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle AAA ile birlikte görülen spondiloartropati bulgularının

incelenmesi bu birlikteliğin ve belki diğer komorbiditelerin oluşum mekanizmalarına ışık tutabilir.

2.1.4. Klinik Bulgular

Ailesel Akdeniz ateşi, tekrarlayan, kendini sınırlayan ateş ve seröz enflamasyon atakları ile karakterizedir. Bulgular genelde çocuklukta başlar, hastaların %90'ı 20 yaşından önce ilk atağını geçirir. 30 yaşından sonra başlangıç hastaların yalnızca %5'inde görülür(9, 12, 69).

Atak sırasında bulgular ani başlangıçlıdır. Ateş ve serözit bulguları atak başlangıcından kısa süre sonra en şiddetli hale ulaşır. Ataklar bir ila üç gün sürer ve kendiliğinden geriler. Hastalar ataklar arasında sıklıkla asemptomatiktir. Atak sıklığı hem kişiler arası hem de aynı kişide zaman içinde değişkenlik gösterir. Atakları tetikleyen bir mekanizma kanıtlanmış olmamakla birlikte, yorgunluk, stres, menstruasyon, egzersiz gibi durumların atağı tetikleyebileceği düşünülmektedir(70).

Tekrarlayan Ateş

Ateş atak sırasında en sık görülen bulgu olup hastaların neredeyse tümünde mevcuttur (14). Çoğu zaman 38 ila 40°C arasında değişmekle birlikte, hafif ataklarda subfebril (37,5-38°C arasında) değerler de görülebilir. Ateş süresi 12 saat ila üç gün arasında değişiklik gösterebilir. Küçük çocuklarda ataklar sırasında yalnızca tekrarlayan ateş görülmesi AAA tanısında gecikmeye neden olabilir (71). Kolşisin tedavisi alan hastalarda, atak sırasında ateş görülmeyebilir.

Karın Ağrısı

Ortadoğu toplumlarında karın ağrısı atakların yaklaşık %95'inde görülürken, Avrupa ve Japonya gibi ülkelerde karın ağrısı sıklığı %80 civarındadır (14). Karın ağrısı ve hassasiyet sınırlı bir bölgede başlayıp yayılabilir. Periton enflamasyonu nedeniyle hassasiyet, *rebound* karın ağrısı, tahta karın ve adinamik ileus gibi peritonit bulguları görülür. Bu bulgular akut cerrahi müdahale gerektiren durumlar ile karışabildiğinden girişimsel işlem uygulanabilir, tanıda gecikme yaşanabilir.

Göğüs Ağrısı

Atak sırasında göğüs ağrısı hastaların %21 ila %84'ünde görülür(14). Göğüs ağrısı plevra enflamasyonu ya da diyaframdan yansıyan ağrıdan kaynaklanabilir. Plevra enflamasyonu inspiyum ya da öksürme ile kötüleşen tek taraflı göğüs ağrısı ve bu bölgede solunum seslerinin azalması ile karakterizedir. Az miktarda pleural efüzyon eşlik eder, üç ila yedi gün sonunda kendiliğinden geriler. Plevrite perikardit eşlik edebilir.

Akut Perikardit

Akut ve semptomatik perikardit atakları sağlıklı topluma göre 11 kat daha sık görülmekle birlikte, hastaların %1'inden azında görülür (12). Keskin ve plöretik göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi ve elektrokardiyogramda yaygın ST segment elevasyonu ile karakterizedir. Atak süresi tipik ataklarla benzerdir, tekrarlayan perikardit genelde konstriktif perikardite neden olmaz(72).

Akut Skrotum

Genellikle tek taraflı, ağrılı ve şiş skrotum ile karakterizedir. Prepubertal erkek çocuklarda görülür. Cerrahi müdahale gerektirmeyen akut skrotum, testis torsiyonundan ayrılmalıdır(73).

Kas-İskelet Bulguları

Eklem bulguları hastaların yaklaşık dörtte üçünde görülür ve çocuklarda hastalığın ilk bulgusu olabilir. Erişkinlerde monoartiküler artrit daha sık görülür. Çocuklarda ise birden çok eklem etkilediği ve belirgin efüzyonun eşlik ettiği simetrik ya da asimetrik artrit görülebilir(74). %25 ila %30 oranında büyük eklemleri (kalça, diz ya da ayak bileği gibi) etkileyen monoartrit, nadiren de gezici poliartrit mevcuttur (75).

Artrit çoğunlukla sekelsiz iyileşir. Bulguların uzun süre sebat etmesi durumunda kalıcı deformite, fonksiyon kısıtlılığı ya da osteoporoz nadiren görülür(76).

Uzamış kalça artriti durumunda femur başının aseptik nekrozu riski bulunur, ilerleyen olgularda ise total kalça artroplastisi gerekliliği ortaya çıkabilir(77).

Sinoviyal sıvı incelemesi steril, polimorfonükleer hücre sayısının 100.000/mm³'e kadar artış gösterdiği, protein düzeyi hafif artmış ancak glukoz düzeyi normal olarak sonuçlanır (76).

Egzersiz ilişkili bacak ağrısı: Hastaların %20'sinde kas ağrısı görülür. Ağır egzersiz ya da uzun süre hareketsizlik sonrası özellikle alt ekstremitelerde yaygındır. Birkaç saat ile birkaç gün arasında sürebilir, akşamları artar, dinlenme veya non-steroidal antiinflamatuar ilaç (NSAEİ) tedavisinden fayda görür. Kolşisin tedavisi ile kontrol altına alınamaz. Egzersiz ilişkili bacak ağrısı, ağır AAA fenotipi ve spondiloartropati riski ile ilişkilidir (78).

Uzamış febril miyalji sendromu: Beş günden uzun süren şiddetli kas ağrısı, ateş ve artmış enflamatuvar belirteçler ile karakterize olan şiddetli bir tablodur. Ateş, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), normal kreatinin kinaz düzeyi ve elektromiyogram ile enflamatuvar miyopatinin gösterilmesi tanıyı destekler. Homozigot M694V mutasyonu olanlarda daha siktir ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Steroid tedavisine iyi yanıt vermesi beklenir (42, 79). Daha nadir bir tablo olan kolşisin ile indüklenen miyopati ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Erizipel Benzeri Eritem

Cilt bulguları seröz ya da sinoviyal bulgulardan daha nadirdir. En sık görülen cilt bulgusu ayak dorsumunda, ayak bileğinde ya da baldır bölgesinde görülen erizipel benzeri döküntüdür. Hastaların %12 ila %40'ında görülür. Ağrı ya da hassasiyetin eşlik etmediği hafif ısı artışı ve kızarıklık, hastalığın ilk bulgusu olması halinde enfeksiyöz erizipel ya da selülit ile karışabilir. Tedavisiz, kendiliğinden iyileşir. Miyalji ve erizipel benzeri döküntü bulunan hastalar, ataklar arasında devam eden subklinik enflamasyon açısından risklidir (80).

2.1.5. Komplasyonlar

Amiloidoz

Sistemik amiloidoz, serum amiloid A proteininin yıkım ürünü olan AA amiloidin dokularda birikmesi ile karakterizedir. AA amiloid fibrilleri, serum amiloid A proteininin kesilme, yanlış katlanma ve aşırı kararlı B-yaprak yapısında birikmesiyle oluşur (81).

Amiloidoz derecesi atak sıklığı ve şiddetini yansıtmayabilir. Amiloid birikiminin patogeneğinde tekrarlayan sistemik enflamasyonun yan ürünlerinin ya da genetik faktörlerin katkısı bilinmemektedir. Kolşisin tedavisi ile amiloidoz insidansında belirgin düşüş görülmesine karşın hastalığın yaygın olduğu ve düzenli kolşisin tedavisinin sağlanamadığı bölgelerde amiloidoz komplikasyonları önem taşır. Türkiye’de amiloidoz sıklığı %8,6 ve 12,9 arasında bildirilmiştir (13, 82). En önemli risk faktörleri etnik köken, erkek cinsiyet, M694V homozigot mutasyonu, tanıda gecikme, ailede AA amiloidoz öyküsü ve uzun hastalık süresidir(82). Tip 1 serum amiloid A proteininin alfa alleli varlığında amiloidoz riski üç ila dört kat artmaktadır(83). Amiloidoz sıklığının bebek ölüm hızı ile paralel olması, bölgenin gelişmişlik düzeyinin epigenetik ve çevresel değişiklikler ile hastalık seyrini etkilediğini düşündürmektedir (36).

En sık klinik bulgu, proteinüriden son dönem böbrek yetmezliğine uzanan değişken tablolar ile nefrojenik tutulumdur (45). Nadiren hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilir. Düzenli idrar analizi incelemesi ile proteinüri takip edilmeli, sebat eden proteinüri durumunda böbrek biyopsisi planlanmalıdır. Glomerüler amiloid birikimi sonucunda asemptomatik proteinüri ya da klinik bulgu veren nefrotik sendrom tabloları görülebilir, zamanla ağırlaşan amiloidoz son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Renal transplantasyon sonrasında hastalık kontrol altına alınamaz ise, sistemik amiloid birikimi transplante böbreği etkileyebilir.

Amiloid birikimi dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem ve ileri dönemde kalp, tiroid ve testisleri etkileyebilir. Gastrointestinal amiloidozda malabsorpsiyon ve diyare görülür. Testislerde amiloid birikimi erkeklerde infertiliteye neden olabilir.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Atak sırasında yapılan laboratuvar tetkiklerinde lökositoz ile akut faz reaktanlarında yükseklikler görülebilir. ESH'de artış ile C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A protein (SAA), haptoglobulin ve fibrinojen düzeylerinde yükseklik belirgindir. Otoantikolar negatif ya da düşük titrede pozitif olabilir. Monosit ve granülositlerden elde edilen sitoplazmik S100 proteinleri (S100A8, S100A9 ve S100A12 gibi) biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir. S100A12, AAA'nın diğer otoenflamatuvar hastalıklardan ayrılması açısından umut vadetmektedir (84).

CRP ve SAA ataklar arasındaki subklinik enflamasyonun tanınmasında yol gösterici olabilir (29). Kronik enflamasyonun hassas bir belirteci olan SAA tedavi düzenlenmesi ve hastalık aktivitesinin takibi açısından büyük öneme sahiptir. Renal amiloidozun önlenmesi için SAA'nın 10 mg/l düzeyinin altında olması hedeflenmelidir. Homozigot M694V dışındaki mutasyonlarda ve kolşisin tedavisi ile ataksız izlenen çocuklarda CRP 0,5 mg/dl'nin altında olması da prognoz göstergesi olarak kullanılabilir (85, 86).

Hastalık aktivitesi ve komplikasyonlar için her altı ila 12 ayda tam kan sayımı, karaciğer testleri, akut faz reaktanları ve tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Proteinürisi olan hastalar renal amiloidoz açısından böbrek biyopsisi için değerlendirilmelidir.

2.1.7. Tanı

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı, başka etiyojolojiyle açıklanamayan kısa süreli (12-72 saat), tekrarlayan (üç ya da daha fazla) ateşli ataklar ve eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ya da cilt bulguları varlığında düşünülmelidir. Etnik köken, aile öyküsü,

bulguların 20 yaşından önce başlaması, kolşisin tedavisine yanıt alınması tanıyı destekler. Genetik testler tanıyı doğrulamak ya da desteklemek için kullanılır.

Erişkin hastalar için önerilmiş ilk tanı kriterleri Tel-Hashomer kriterleridir, bu kriterler sonra Livneh ve arkadaşları tarafından revize edilmiş, 2009 yılında pediatrik yaş grubuna yönelik ilk kriterler olan Yalçinkaya-Özen kriterleri önerilmiştir (9, 69, 87). Tel-Hashomer kriterleri çocuk hastalarda %45 duyarlı ve %97,2 özgül iken Yalçinkaya-Özen kriterleri %87,4 duyarlı ve %40,7 özgüldür (88). Bu kriterlerde genetik ve etnik köken bilgileri yer almamaktadır. 2019 yılında Eurofever/PRINTO grubu tarafından klinik ve genetik faktörleri içeren yeni sınıflama kriterleri önerilmiştir (1) (Tablo 2.2.). Bu sınıflama kriterinin duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %73,1 olarak bildirilmiştir(89).

Tablo 2.2. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için kullanılan önemli sınıflama kriterleri.

TEL-HASHOMER KRITERLERİ	YALÇINKAYA-ÖZEN KRITERLERİ	EUROFEVER/PRINTO KLİNİK+GENETİK KRITERLERİ	EUROFEVER/PRINTO KLİNİK KRITERLERİ
<p>Majör Kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none"> Serözitin (peritonit, sinovit ya da plörit) eşlik ettiği rekürren febril ataklar Başka açıklayıcı faktör olmaksızın AA amiloid birikimi gösterilmesi Düzenli kolşisin tedavisine iyi yanıt <p>Minör Kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekürren febril ataklar Birinci derece akrabada ailesel Akdeniz ateşi öyküsü Erizipel benzeri eritem 	<ul style="list-style-type: none"> Ateş (Aksiller vücut sıcaklığı >38°C, 6 ila 72 saat süren, ≥3 atak) Karın ağrısı (6 ila 72 saat süren, ≥3 atak) Göğüs ağrısı (6 ila 72 saat süren, ≥3 atak) Artrit (6 ila 72 saat süren, ≥3 atak) Ailede AAA öyküsü 	<p>Doğrulayıcı MEFV genotipi ve aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-3 gün süren ataklar Artrit Göğüs ağrısı Karın ağrısı <p>YA DA</p> <p>Doğrulayıcı olmayan MEFV genotipi ve aşağıdakilerden en az ikisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-3 gün süren ataklar Artrit Göğüs ağrısı Karın ağrısı 	<p>Varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"> Doğu Akdeniz etnik köken 1-3 gün süren ataklar Artrit Göğüs ağrısı Karın ağrısı <p>Yokluğu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aftöz stomatit Ürtikeryal döküntü Makülopapüler döküntü Ağrılı lenf nodları
≥2 majör ya da 1 majör+2 minör kriter	≥2 kriter		≥6 kriter

MEFV geninde iki allelde patojenik mutasyon varlığında tanı kolaylıkla konabilir. Ancak resesif mutasyonlar belli popülasyonlarda kurucu etkisi, antijenik *drift* veya olası heterozigot avantaj ile sık görülebilir, bu yüzden varyantların toplumdaki sıklığı yol gösterici olmayabilir. Tek allelde görülen nadir varyantların klinik önemleri belirlenemeyebilir (90). Heterozigot mutasyonu olan bebeklerde ataklar yalnızca ateş ile ya da diğer periyodik ateş sendromlarına benzer bulgularla kendini gösterebilir, ergenlik döneminde bulgular gerileyebilir (91). Bu nedenle genotip ve fenotip ilişkisini öngörmeyi sağlayan fonksiyonel çalışmalara gereksinim vardır.

Genetik analiz tanının doğrulanması, prognoz tahmini ve aileye genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir. Genetik inceleme için altın standart olan Sanger sekanslaması, hızlı, ucuz ve yaygın bir yöntemdir. MEFV geninde ekzon 10 bölgesinde "hot-spot" mutasyon bölgeleri olması bu yöntemin kullanımına olanak verir. Sanger yöntemi ile patojenik mutasyon saptanmadığında, yeni nesil dizileme ile MEFV geni veya kalıtsal otoenflamatuar hastalık panelinde bulunan genlerin tüm kodlama bölgelerinin sekans analizi kısa sürede yapılabilir. Panel analizi ile hastaların %20'sine tanı konabilir (92). MEFV mutasyonu taşıyıcılığının yüksek olduğu bölgelerde öncelikle Sanger yöntemi gibi ucuz ancak güvenilir bir yöntemle MEFV gen analizi yapılması, patojenik olduğu düşünülen bir sonuç elde edilemediğinde ise yeni nesil dizileme yöntemi ile ileri araştırma yapılması önerilir (93).

Patojenik varyantın homozigot mutasyonu ya da farklı allellerde olduğu bilinen iki farklı patojenik varyantın (birleşik heterozigot) gösterilmesi durumunda, hastanın klinik bulgusu olmasa dahi AAA tanısı ile tedavi başlanmalıdır. Bir patojenik ve bir önemi bilinmeyen mutasyon varlığında mutasyonların farklı allellerde olması durumunda AAA tanısı konur. Yalnızca bir patojenik mutasyon ya da iki adet önemi bilinmeyen varyant olması halinde destekleyici laboratuvar tetkikleri (atakta yükselen CRP ya da ataklar arasında inatçı SAA yüksekliği gibi) araştırılmalı ve seçilmiş hastalara tedavi başlanmalıdır. Ancak mutasyon saptanmaması halinde hasta diğer periyodik ateş sendromları açısından araştırılmalıdır (94). Klasik hastalık fenotipi gösteren, akut

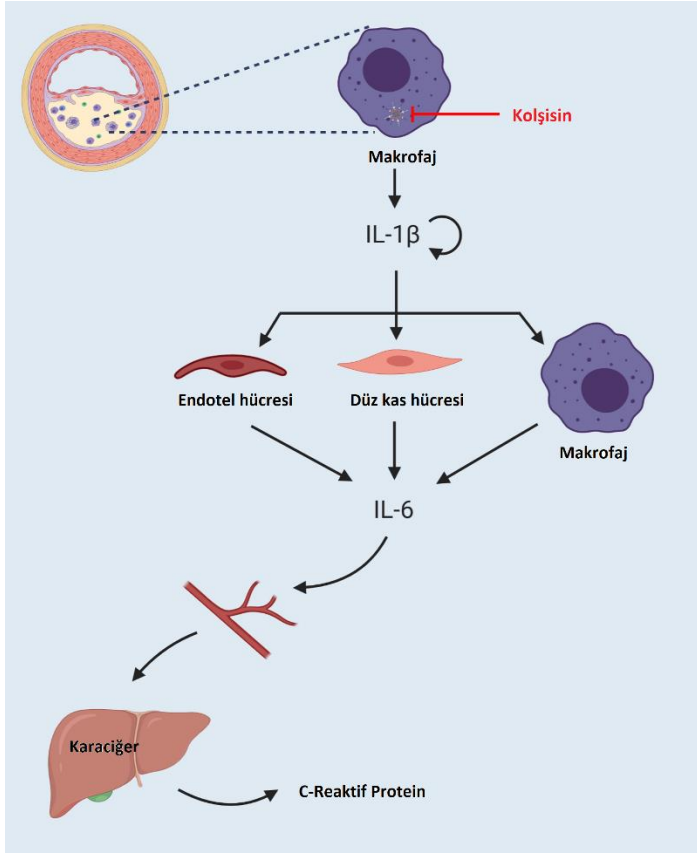
faz reaktan yüksekliği olan ve tek heterozigot mutasyon saptanan hastalara kolşisin tedavisi başlanmalı ve bu hastalar izlemde tedavi düzenlenmesi açısından değerlendirilmelidir.

2.1.8. Tedavi

Tedavinin temel amacı atak sıklığının azaltılması, kronik ve subklinik enflamasyonun kontrol altına alınması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. İlk ve temel tedavi seğeneği kolşisin tedavisidir.

Kolşisin

Kolşisin RhoA aktivatörü olduğu bilinen bir alkaloiddir. Çözünür alfa ve beta alt birimlerinin ara yüzlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu bozar, guanin-nükleotid-exchange factor (GEF)- H1 mikrotübül polimerlerinden ayrılarak aktive olur. Mikrotübül polimerizasyonu bozulduğunda hücre şekli, sinyal iletimi, proliferasyon, kemotaksi, hücre içi madde taşınımı gibi birçok süreç etkilenir. Kolşisinin etki mekanizmasının 14-3-3ε proteini ile pyrin arasındaki etkileşimi güçlendirerek pyrin inhibisyonuna neden olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak kolşisinin ASC oligomerlerine bağlanarak inflamazom oluşumunu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Etki mekanizması tamamen açıklanamasa da kolşisinin nötrofil adezyonu ve kemotaksisi, süperoksit üretimi, inflamazom aktivasyonu, RhoA/Rho efektör kinaz yolağı ve NF-κB yolağı dahil çok sayıda enflamatuvar yolağı engellediği bilinmektedir (95) (Şekil 2.6.). Kolşisinin lökosit kemotaksisini durdurma etkisi ilk dozdan sonraki 24 saat içinde başlar (96).



Şekil 2.6. Kolşisin'in etki mekanizması.

Kolşisin'in antiinflamatuvar, antimitotik ve antifibrotik etkisi olmasına rağmen terapötik aralığı düşük olduğu için yaygın kullanımı kısıtlıdır (97). Farmakokinetik özellikler kişiler arası ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Kolşisin gastrointestinal sistemden hızlıca emilime uğrar, temel olarak karaciğerde P-glikoprotein ve CYP3A4 tarafından metabolize edildikten sonra çoğunlukla enterohepatik sirkülasyona girerek, kısmen de renal eliminasyon ile vücuttan uzaklaştırılır. Etkin dozu 0,015 mg/kg civarında iken 0,1 mg/kg dozda toksisite başlar (98). 0,8 mg/kg doz ve üzeri ise ölümcüldür(99, 100).

Ailesel Akdeniz ateşi tedavisinde atak sıklığı ve şiddetine bakılmaksızın kolşisin tedavisi başlanmalıdır. En kısa sürede kolşisin tedavisi başlanmalı, hastalık aktivitesi kontrol altına alınana kadar yakın izlem ve doz titrasyonu planlanmalıdır. Kolşisin tedavisi ile belirtilerin %75'inde tam ve yaklaşık %90'ında belirgin düzelme görülür.

Primer etkisi profilaktik tedavi olduğu için dzenli ve gnlk olarak kullanılmalıdır. Ataklar arasındaki subklinik enflamasyonun kontrol altına alınmasıyla amiloidoz gelişimini önler. Hafif düzeyde proteinürinin ilerlemesini engeller, nefrotik sendrom durumunda ise proteinüriyi azaltır ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi geciktirir(95).

Kolşisin için önerilen başlangıç doz şeması aşağıdaki gibidir (42):

- 5 yaşından küçük çocuklar için $\leq 0,5$ mg/gün
- 5 ila 10 yaş arasındaki çocuklar için 0,5-1 mg/gün
- 10 yaş üzerinde ve erişkinlerde 1-1,5 mg/gün

Yüksek hastalık aktivitesi (sık atak geçirme, atakların uzun sürmesi, atakta birden fazla bölgenin etkilenmesi ya da eklem tutulumu gibi) ya da renal amiloidoz gibi komplikasyon varlığında daha yüksek dozlar ile başlanabilir (101). Hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalarda etkiyi artırmak ve yan tesirleri azaltmak için kademeli artışlar ile doz titrasyonu yapılmalıdır. Günlük maksimum doz 12 yaş altındaki çocuklar için 2 mg, erişkinler için 3 mg'dır. Atak bulgularında düzelleme sağlamamasının yanı sıra toksisite ve yan etki riskini artırabileceği için atak sırasında kolşisin dozu artırılmamalıdır(42).

Tek ya da bölünmüş dozlarda etkinliği aynı olmakla birlikte tek günlük doz hasta uyumunu artırması açısından, bölünmüş dozlar ise gastrointestinal yan etkinin azaltılması amacıyla tercih edilebilir (102).

En sık yan etkileri ishal, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bulgulardır. Bu bulgular sıklıkla hafif ve geçicidir. Kolşisine ikincil laktoz intoleransı gelişen hastalarda laktozsuz beslenme gastrointestinal belirtilerin kontrolüne yardımcı olur. İlerleyici proksimal kas güçsüzlüğü ve yaygın miyalji, kemik iliği baskılanması ve hepatotoksisite nadir yan etkilerdir(103). Akut intoksikasyon durumunda, intravenöz uygulamada ve kronik böbrek hastalığı varlığında yan etkilerin şiddeti artabilir. CYP3A4 tarafından

metabolize edilen klaritromisin gibi ilaçlar ile birlikte kullanılması durumunda akut toksisite riski artar(104).

Düzenli kullanıma rağmen AAA hastalarının %10 ila %30'unun hastalığı kolşisin ile kontrol altına alınamaz (105). Kolşisine yanıt alınmaması durumunda üç olasılık akla gelmelidir: tedavi uyumsuzluğu, bulguların başka bir hastalıktan kaynaklanması ve kolşisin direnci.

Kolşisin direnci, yaş ve vücut ağırlığına göre maksimum doz kolşisin kullanımına rağmen üç ay süresince ayda bir ya da daha fazla atak geçirmek ya da ataklar arasında akut faz reaktanı (CRP ya da SAA) düzeylerinin yüksek seyretmesi olarak tanımlanır (106). Kolşisin direncinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sosyoekonomik düzey, gastrointestinal emilim ve nötrofillerin konsantrasyon yeteneği gibi birçok çevresel etken yanı sıra, homozigot M694V mutasyonu gibi genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (107). D vitamini eksikliği, ABCB1 genindeki tek nükleotid polimorfizmleri ve kolşisinin 14-3-3 proteinine bağlanmasını engelleyen birtakım pyrin mutasyonlarının da kolşisin direncine neden olabileceği düşünülmektedir (60, 108, 109).

Kolşisin direnci olan hastalar için ilk tercih IL-1 inhibitörleridir. IL-1 blokajının tek başına amiloidozu engellediğine dair randomize kontrollü çalışmalara dayalı kanıt bulunmadığından kolşisin ile birlikte kullanılması önerilmektedir(42). İnterlökin-1 inhibitörleri ile yanıt alınmadığı durumlarda TNF inhibitörleri denenebilir.

Anti İnterlökin-1 Tedavi

Kolşisin direnci ya da intoleransı durumunda tedavinin temelini IL-1 blokajı oluşturur. İlaç seçimini uygulama süresi, uygulama yolu, maliyet gibi birçok faktör etkiler. Anakinra ve kanakinumab tedavilerinin AAA'da etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (107, 110). Tedavi öncesinde tüberküloz enfeksiyonu riski ve bağışıklama şeması gözden geçirilmeli, pnömokok ve influenza dahil tüm aşilar takvime uygun

olmalıdır. Tedavi sürecinde canlı aşı uygulamasından kaçınılmalıdır ve inaktif aşuların etkinliği azalabileceğinden mümkünse tedavi süresince uygulanmamalıdır.

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistinin glikozillenmemiş analogunun insan rekombinantıdır. Günde bir kez 1-2 mg/kg dozda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Klinik yanıtı göre doz, süre ve sıklık ayarlanabilir. Uzun süre atak gözlenmemesi halinde dozların arasının açılarak veya adet döngüsü gibi spesifik tetikleyiciler varlığında ihtiyaç halinde “on demand” kullanımı önerilmiştir (111). En sık görülen yan etki olan enjeksiyon yeri reaksiyonu tedavinin ilk dört haftasında ve genellikle hafif şiddette görülür. Ayrıca kusma, antikor gelişimi, enfeksiyona yatkınlık, baş ağrısı, eklem ağrısı ve ateş de yan etkilerindedir (112).

Kanakinumab: IL-1β’yı hedef alan insan kaynaklı IgG1κ monoklonal antikordur. Dozu 40 kg altında 2-4 mg/kg ve 40 kg üstünde 150-300 mg olmak üzere dört haftada bir subkutan yolla uygulanır. Tedavi yanıtına göre doz artışı yapılabilir, yanıt alınması halinde tedavi araları altı ya da sekiz haftaya açılabilir. Enfeksiyon riskinde artış, kilo artışı, diyare, karın ağrısı, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, lökopeni gibi yan etkileri bildirilmiştir (113).

Rilonasept insan IL-1 reseptörünün ekstraselüler bölümü ve IL-1’e bağlanarak nötralize eden insan IgG1’in Fc reseptöründen oluşan dimerik bir füzyon proteindir. Atak sıklığını azaltmada kısmen etkili olmasına karşın atak süresini değiştirmez (114).

Diğer Tedaviler

Kolşisin direnci varlığında infliksimab, etanersept, adalimumab ve tofasitinib tedavileri ile kontrol altına alınan olgular bildirilmiştir. Bu ilaçların etkisi ve güvenliğinin anlaşılması için kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğundan bu ilaçlar rutin tedavide yer almamaktadır(115).

Kronik artrit varlığında, özellikle spondiloartropati eşlik ediyorsa kolşisin tedavisine sülfasalazin veya metotreksat eklenebilir, yanıt alınamazsa anti-TNF ajanlar ile devam edilebilir (116).

Uzamiş febril miyalji durumunda glukokortikoidler, egzersizle tetiklenen miyaljide ise non-steroid antienflamatuvar ilaçlar semptomatik tedavide kullanılabilir.

2.1.9. Prognoz

Ailesel Akdeniz ateşi kompleks patofizyolojisi nedeniyle tarama testleri ya da prevantif önlemler açısından uygun değildir. Bu nedenle özellikle sık görülen bölgelerde erken tanı büyük önem taşır. Erken tanı ve tedavi ile hastaların prognozu çok iyidir. Kolşisin tedavisi ile amiloidoz gelişimi önlenabilir, nadiren kolşisin tedavisine dirençli olgularda biyolojik tedaviler ile amiloidozun ilerlemesi durdurulabilir, hatta uzun süre tedavi ile amiloid birikimi azalabilir. Böbrek yetmezliğinde tercih edilen tedavi böbrek naklidir. Hastalar AAA ile birlikte sık görülen hastalıklar ve kronik hastalık durumunun getirdiği fizyolojik ve psikiyatrik riskler açısından yaşam boyu izlenmelidir.

Uzun dönem sonuçlar ile ilgili yeterli veri bulunmasa da, günümüzde tedaviye uyumlu hastaların yaşam kalitesi ve beklentisinin normal aralıkta olduğu kabul edilebilir(117).

2.1.10. Komorbiditeler

Ailesel Akdeniz ateşi ile sıklıkla birliktelik gösteren hastalıkların incelenmesi, hem klinik izlem planı hem de söz konusu hastalıkların patogenezinin aydınlatılması açısından önem taşır. Günümüzde bu konudaki çalışmaların sayısı artmış ancak henüz bu birlikteliğin mekanizması anlaşılamamıştır. Özen ve arkadaşlarının 2020 yılındaki çalışmasında bu hastalıklar AAA ile direkt ilişkili olan komorbiditeler, artmış enflamasyon zemininde görülen hastalıklar ve rastlantısal hastalıklar olmak üzere üç grupta incelenmiştir (8).

Renal amiloidoz, kronik böbrek hastalığı, apendektomi, hepato-splenomegali ve sakroiliyit AAA ile direkt ilişkili komorbiditeler olarak bulunmuştur. AAA ile direkt ilişkili komorbiditelerde M694V alleli %50-100 ile en sık mutasyondur.

Enflamasyon artışı zemininde gelişen komorbiditeler arasında en sık ankilozan spondilit ve sonrasında sıra ile JİA, IgA vaskülit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, akut romatizmal ateş ve romatoid artrit görülür.

Bu çalışmada AAA hastalarında Türk toplumuna kıyasla JİA 24,21, ankilozan spondilit 7,38, akut romatizmal ateş 1,42, Behçet hastalığı 1,26 kat ve uluslararası değerler ile karşılaştırılan hastalıklar arasında IgA vaskülitinin 62,5, poliarteritis nodosanın 112,9 ve multiple sklerozisin 2,68 kat sık görüldüğü gösterilmiş (8).

Yıldız ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çocuklarda en sık görülen komorbiditeler JİA (%6,1), astım-reaktif hava yolu hastalığı (%4,2), Henoch-Schönlein purpurası (%2,9) ve enflamatuvar bağırsak hastalığı (%1,4) olarak bulunmuştur(118).

Periyodik ateş aftöz stomatit farinjit servikal adenit (PFAPA) sıklığının da MEFV mutasyonu olanlarda arttığı gösterilmiş, mekanizması henüz anlaşılamamıştır(119). MEFV geninde M694V alleli varlığı Behçet hastalığı, ankilozan spondilit ve sakroiliyit için bağımsız bir risk faktörüdür (120).

AAA tanısı olan hastalarda sakroiliyit sıklığı %10 civarındadır. Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından pediatrik yaş grubu AAA hastalarında sakroiliyit sıklığı %2,6 bulunmuş, en sık izole sakroiliyit, takiben entezit ilişkili artrit, psöriyatik artrit ve enflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili artrit saptanmıştır (120).

AAA hastalarındaki spondiloartritte(AAA-SpA), ankilozan spondilitin aksine, belirgin sakroiliyak etkilenme olsa dahi kronik spinal lezyonlar nadir olduğundan, AAA-SpA'nın farklı bir hastalık grubu olduğu düşünülebilir(121). Ayrıca AAA-SpA'da HLA-B27 negatifliği, enflamatuvar belirteçlerin daha yüksek seyretmesi, entezit sıklığının düşük olması da juvenil SpA'dan ayrılan özellikleridir (122). AAA-SpA grubunda her iki hastalığın bulgularının daha hafif seyrettiği, ancak remisyon döneminde enflamatuvar belirteç yüksekliğinin uzun sürdüğü görülmüştür (123).

Ankilozan spondilit tanısı olan hastalarda HLA-B27 pozitifliğinden bağımsız olarak, M694V mutasyonunun serum IL-1 β , IL-17 ve IL-23 düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu gösterilmiştir(124).

Otoimmün hastalıklar ile AAA ilişkisi muğlaktır. AAA hastalarında psödotümör serebri, optik nörit ve nöbet sıklığında artış gösterilmiştir(125). Multipl skleroz (MS) patogeneğinde Th1 ve Th 17 hücreleri, yüksek IFN- γ , IL-17 ve GM-CSF üretimi ve IL-1 β 'nin T hücre efektör fonksiyonu üzerinden etkili olduğunu destekleyen kanıtlar bulunması üzerine AAA ile ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır (126, 127). Ayrıca MS hastalarında serum IL-1 β , IL-18 ve kaspaz-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (128).

2.2. Entezit ilişkili Artrit

2.2.1. Tanım

Spondiloartrit (SpA), aksiyal iskeletin enflamatuvar hastalıklarına verilen genel isimdir. Özellikle sakroiliyak eklem tutulumu çocukluk döneminde birçok hastalığın bulgusu olabilir. Çocuklarda sakroiliyit entezit ilişkili artrit başta olmak üzere reaktif artrit, psöriyatik artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili artrit gibi spondiloartropatilerin bir bileşeni olabilir. Kesin tanı testi olmadığı için birçok sınıflama kriteri önerilmiş, klinisyenler arasında birlik sağlanamamıştır. Bunun yanı sıra spondiloartrit bulguları ailesel Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı, kronik nonbakteriyel osteomyelit gibi otoenflamatuvar hastalıklarda da görülebilir. Otoenflamatuvar hastalıklarda görülen sakroiliyitin temel hastalığın bir bileşeni mi yoksa bir komorbidite mi olduğu sorusu halen yanıt aramaktadır.

Entezit ilişkili artrit ILAR sınıflama kriterlerine göre yedi juvenil idiyopatik artrit alt türünden biridir (129). Sıklıkla alt ekstremitte ve aksiyal iskelet eklemlerini etkileyen bu hastalık, otoantikör negatifliği ve HLA-B27 ile güçlü ilişkisi ile karakterizedir. Hastaların bir kısmında erişkin ankilozan spondilit (AS) ile benzer klinik tabloya dönüşmekle birlikte, çocuk ve ergenlerde AS'nin karakteristik bulguları nadiren görülür.

Jüvenil spondiloartrit-spondiloartropati çocukluğun geç dönemi ya da ergenlikte, sıklıkla alt ekstremitelerin büyük eklemlerinin etkilendiği artrit ve entezit, hastalık seyrinde ise sakroiliyak ve spinal eklemlerin etkilenebildiği, HLA-B27 pozitifliği ile yakından ilişkili bir hastalık grubudur(130). Spondiloartrit aksiyal iskeleti sıklıkla etkiler, anormal kemik yapımı ile vertebrada ankiloza ve yapısal dengesizliğe neden olabilir. Jüvenil spondiloartropati, entezit ilişkili artrit ve psöriyatik artrit kriterlerini karşılayan hastalık grubu ile juvenil ankilozan spondilit, reaktif artrit, enflamatuvar bağırsak ilişkili artrit tanılarını kapsayan bir şemsiye tanıdır (129).

ILAR sınıflama kriterleri EİA'yı diğer juvenil spondiloartropati alt tiplerinden ayrı bir hastalık grubu olarak değerlendirir(129). EİA tanısı olan çocukların çoğunda periferik eklem tutulumu görülür, tanı anında nadir olan aksiyal tutulum sıklıkla periferik eklem hastalığını takip eder.

Entezit ilişkili artrit grubunda yer alan hastalar hem JİA özelliklerini hem de jüvenil spondiloartropati özelliklerini taşır. Bu hastaların tanımlanması için birçok isim önerilmişse de Durban sınıflamasında yer alan entezit ilişkili artrit en sık kullanılan tanımlardandır.

2.2.2. Epidemiyoloji

Entezit ilişkili artrit, juvenil idiyopatik artrit tanısı olan çocukların yaklaşık %10 ila %20'sini oluşturur (131, 132). Türkiye'de 2021 yılında Şahin ve ark. tarafından yapılan JUPITER çalışmasında tüm JİA hastaları içinde EİA sıklığı %23,2 olarak saptanmıştır(133). Tanı anındaki ortalama yaş 10 ile 13 arasındadır, hastaların %60 ila %80'i erkektir (134, 135). HLA-B27 toplumda kadın ve erkeklerde eşit oranda saptanmasına rağmen, bu hastalıkta erkek hastaların baskınlığı dikkat çekicidir. Bu durum, kadınlarda geç yaşta ve daha hafif başlangıçlı bir klinik tablo görülmesi ve periferik eklem tutulumunun daha belirgin olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, ILAR kriterlerinde erkek cinsiyet sınıflama kriteri olarak kullanıldığı için bu fark belirginleşmiş olabilir (136).

2.2.3. Etiyoloji-Patogenez

Entezit ilişkili artrit, etiyojisi bilinmeyen kompleks bir hastalıktır. HLA-B27 ile güçlü ilişkisi gösterilmiş ve bazı enfeksiyonlarla ilişkisi öne sürülmüş olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Spondiloartropatinin kalıtsal bileşeni olduğu birçok aile çalışmasıyla gösterilmiştir. HLA-B27 ile güçlü ilişkisi uzun zamandır bilinmesine karşın patogenezi bilinmemektedir. HLA-B27 farklı aminoasit dizilerinin oluşumuna neden olan ve 150'den fazla genetik varyantı bilinen polimorfik bir gendir (137). HLA-B27 kromozom 6'da yer alan major histokompatibilite kompleksi ("*Major Histocompatibility Complex*", MHC)'in B bölgesinde kodlanır ve T hücrelerine antijenik peptidlerin sunumunda görevlidir. HLA-B27'nin artritogenik peptidler, yanlış katlanma ve katlanmamış protein yanıtı, hücre yüzeyinde doğal immün sistemi aktive eden anormal moleküller gibi birçok mekanizma ile patogeneze katkıda bulunduğu konusunda çalışmalar yapılmaktadır(138). Yanlış katlanmış HLA-B27 ile serbest ağır zincir etkileşimi sonucunda endoplazmik retikulum stresinin tetiklendiği, IL-23 artışı ile IL-17 yanıtının başlatıldığını destekleyen çalışmalar yapılmıştır (139, 140). Başka bir teoriye göre ise hücre yüzeyinde oluşan HLA-B27 homodimerlerinin lökosit reseptörleri (özellikle KIR3DL1 ve KIR3DL2) ile tanınması ile IL-17'nin de dahil olduğu proenflamatuvar sitokinler üretilir (141).

Erişkin AS hastalarında HLA-B27 yaklaşık %90 oranında pozitif iken çocukluk spondiloartropatilerinde bu oran %50-75 arasındadır. Bunun nedeni patogenezdeki farklı etkenlerin ya da tanı kriterlerinin etkisi olabilir. Erişkinde en sık birkaç varyanttan ikisi olan B27:04 ve B27:05, çocuklarda da en sık görülen varyantlardır.

Spondiloartropati ve enflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkisi iyi tanımlanmış bir ilişkidir, spondiloartropati ile subklinik bağırsak enflamasyonu sık görüldüğü gibi, özellikle HLA-B27 pozitif enflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı hastalarda sakroiliit sıklığı da artmıştır (142, 143). Spondiloartropatide kısmen HLA-B27 etkisiyle normal

bağırsak mikrobiyotasının değiştiğini gösteren çalışmaların yanı sıra, bu değişikliklerin birçok genetik ve çevresel faktöre bağlı olduğu yönünde çalışmalar da vardır(143, 144). HLA-B27 transgenik farelerde steril ortamda entezopati ya da bağırsak enflamasyonu görülmemiş, ancak normal mikrobiyota varlığında bile bu bulguların geliştiği gösterilmiştir (145). EİA tanısı olan çocuklarda ise enflamatuvar bağırsak hastalığına benzer şekilde *F. prausnitzii* sayısının azaldığı ve multi-omiks analizlerinde ise düşük fonksiyonel metabolik potansiyel saptandığı çalışmalar bildirilmiştir(144, 146).

Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 peptidlerin N-terminal aminoasitlerini keserek MHC klas I moleküllerine bağlanmasını optimize eder. Özellikle HLA-B27 veya HLA-B40 mutasyonu pozitif bireylerde epistatik etkileşimi olduğu gösterilmiştir (147).

Spondiloartropatiler ve ilişkili hastalıkların ailesel kalıtımı yüksektir. Kalıtımın %20'sinden HLA-B27 ve %8'inden MHC dışı bölgeler sorumludur. Spondiloartropati tanısı olan çocuklarda TLR-4, NLRP3, CXCR4 ve PTPN12 genlerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır(148). MEFV mutasyonlarının doğu Akdeniz toplumlarında entezit ilişkili artrit sıklığını artırdığı düşünülmektedir(149, 150).

Translasyonel ve fonksiyonel genomik çalışmalar patogenezin daha iyi anlaşılmasını sağlamış, yeni tedavi hedefleri belirlenebilmiştir. Klinik temelleri juvenil ve erişkin ankilozan spondilite benzese de hastalığın ve klinik tablonun çeşitliliği EİA patogenezi açısından önemli farklar olduğunu düşündürmektedir.

Entezit ilişkili artrit tanılı hastalarda, erişkin ankilozan spondilite benzer şekilde proenflamatuvar sitokin üreten monositlerin sayısı ile TNF- α , IL-6, MMP3 ve TNC üretimi artmıştır (151).

EİA çalışmalarında, periferik kanda CD14 ve CD16 eksprese eden monositler ile NK ve gamma-delta T hücrelerin artışı(152, 153) ile sinoviyal sıvıda hem poliartiküler JIA'ya hem de romatoid artrite göre artmış IL-6, IFN- γ ve TNF- α düzeyleri gösterilmiştir(154).

EİA'da sinoviyal sıvıda Th1 ve Th17 artışı ve Th2 düşüklüğü saptanan bir çalışmada Th17 hücrelerinin artışında yüksek IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin rolü olduğu öne sürülmüştür (155).

Entezit ilişkili artritte yüzeyde eksprese edilen Toll-*like* reseptörlerin (TLR) artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Hastalık patogenezinde mikropların etkisi henüz net değilse de, enfeksiyon yokken bile enflamasyonun devam etmesi TLR'lerin patogenezinde yer aldığını akla getirmiştir. TLR4'ün endojen reseptörü olarak davranan, aktivasyon ile granülosit, monosit ve makrofajlarda eksprese edilen MRP8/14'ün ise periferik eklem tutulumu ve hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda yüksek düzeyde bulunduğu, tedavi ile kontrol altına alındığında ise düzeyinin düştüğü gösterilmiştir(156, 157). Artmış MRP8/14 düzeyleri ayrıca AS, psöriyatik artrit ve spondiloartropati hastalarının sinoviyal sıvılarında da gösterilmiştir (157).

EİA'da sinoviyal sıvı mononükleer hücrelerinde antijen sunumu, *scavenger* fonksiyonu, kemotaksi ve proteaz genlerinin ekspresyonu artmış iken NK hücre işlevi, hücre adhezyonu ve apoptoz inhibitörlerinin ekspresyonu azalmıştır(158).

Jüvenil idiyopatik artrit alt tiplerinin genomik risk skorları oluşturularak değerlendirildiği bir çalışmada entezit ilişkili artrit hem tanı süresi en uzun hem de genomik çalışmalarıyla doğru tanı konma olasılığı en yüksek hastalık olarak saptanmıştır (159).

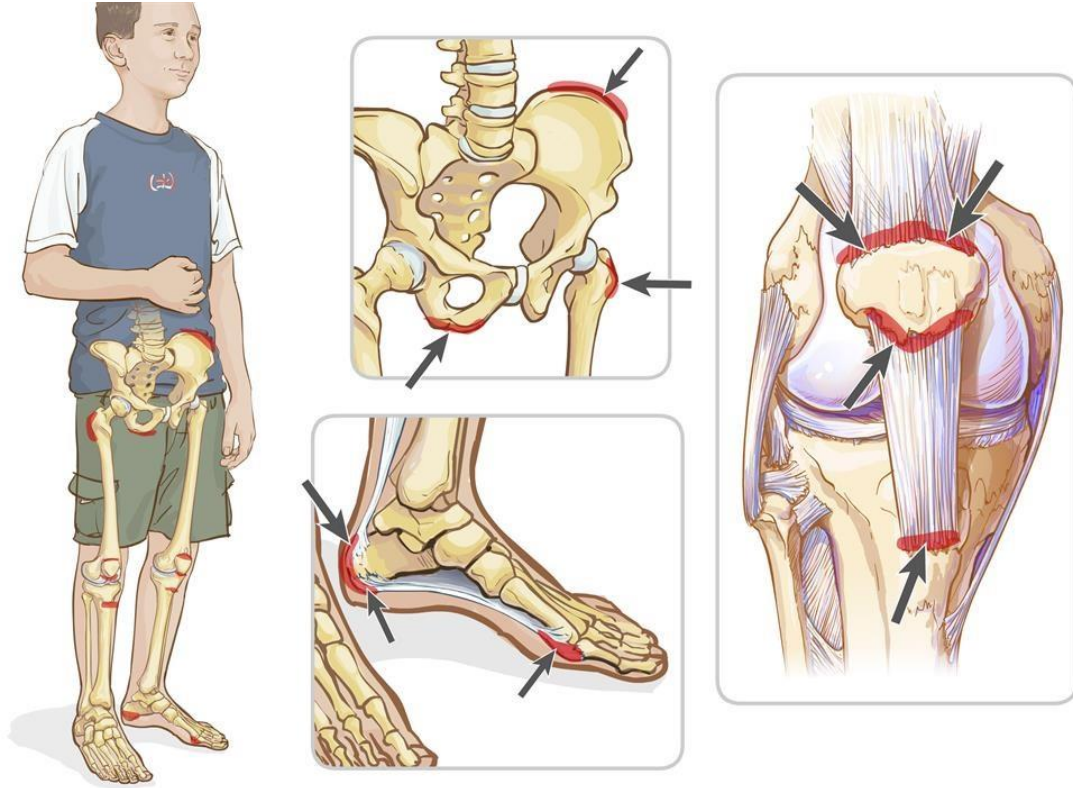
2.2.4. Klinik Bulgular

EİA'nın başlangıç bulguları aralıklı kas-iskelet ağrısı, eklemde hareket kısıtlılığı, özellikle alt ekstremitte eklemlerinde enflamasyon ve entezit olup, bulgular sinsi bir klinik tabloya yol açar. Ani başlangıçlı eklem bulguları ya da sistemik bulgular nadir görülmekle birlikte halsizlik, uyku sorunları ya da hafif ateş görülebilir. Aksiyal tutulum sıklıkla hastalık seyrinde görülür, nadiren başlangıç bulgusu olabilir.

Entezit

Ligamentlerin, tendonların, fasyaların ya da kapsüllerin kemiğe bağlanma yerleri olan entezis bölgelerinin enflamasyonu olan entezit, EİA hastalarının % 60 ila % 80'inde görülür. Eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitede, asimetrik ve oligoartiküler tiptedir.

Hastalar diz, ayak bileği ve ayak eklemlerinde ağrı veya duyarlılık ile başvurabilir. Tanı anında hastaların yaklaşık üçte ikisinde en az bir bölgede entezit görülür, en sık aşil tendonu etkilenir (160) (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Entezit ilişkili artritte en sık etkilenen entezis bölgeleri.

Patella çevresinde (saat 10, 2 ve 6 hizasında), topukta ve plantar fasyanın metatarsal kemiklerin kaputuna tutunma bölgelerindeki entezit bulgusu, EİA tanısını kuvvetle destekler(161). Pelvis çevresindeki insersiyon bölgeleri, spinöz uzantıların

üzerinde ve üst ekstremitelerde de hassasiyet saptanabilir. Duruş ve yürüme şekli incelemesi ile enflamasyon bölgesini sakınma davranışı görülebilir.

Artrit

Artrit EİA'da tanı anında ve hastalık sürecinde özellikle alt ekstremitelerde eklemlerinde görülürken aksiyal (sakroiliyak ve vertebral) eklemlerde daha az rastlanır. Eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitelerde, asimetrik ve oligoartiküler tiptedir. Hastalık başında uzun süreli artralji tabloya eşlik edebilir. Tanı anında en sık diz (%65), ayak (%58), ayak bileği (%48) artrit mevcuttur (162). Kalça artrit, küçük ayak eklemlerinin tutulumu, tarsit de sık görülen bulgulardır (163).

Normal lomber lordozun kaybı ya da torakal kifozun belirginleşmesi, öne tam eğilme sırasında torakolomber bölgenin alt kısmının düzleşmesi, Modifiye Schöber testinde altı santimetreden az uzama aksiyal tutulumun belirtilerindedir (164). Başlangıç döneminde aksiyal iskelet tutulumu nadirdir, tanıdan iki ila üç yıl sonra ise hastaların yaklaşık yarısında görülür. Hastalık seyrinde sakroiliyak ve vertebra eklemlerinde tutulum varlığında ankilozan spondilit benzeri klinik tablo görülebilir. Aksiyal hastalığın klinik manevralar ile tanı konamayacak dönemde dahi MRG ile saptanabildiği gösterilmiştir (162).

Aksiyal bulgular HLA-B27 mutasyonu pozitif, kalça artrit ve sakroiliyak ya da lomber bulguları olan 11 yaşından büyük erkek hastalarda daha sıktır. Artropati bulgularında kısmi iyileşmeler olabileceği gibi kronik seyir de görülebilir. HLA-B27 pozitif olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı yüksektir, hastalık sık alevlenmeler ile sürebilir (163). Çocukların aksiyal bulguları anlaması ve tarif edebilmesi zor olduğundan hastaların bu açıdan sorgulanması ve ayrıntılı fizik inceleme büyük önem taşır.

EİA tanısı olan çocukların sakroiliyit ya da ankilozan spondilit riskini artıran faktörler HLA-B27, HLA-DRB1:04, erkek cinsiyet, geç başlangıçlı hastalık, ailede AS öyküsü, entezit, kalça artrit, erken aksiyal tutulum ve psöriyazis varlığıdır (165).

Sakroiliyit varlığı, poliartiküler tutulum, yüksek ESH değeri ve ayak bileği tutulumunun kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir.

Diğer Bulgular

EİA'da görülen üveit akut başlangıçlı, ağrılı, fotofobinin eşlik ettiği anterior üveittir. Sıklıkla tek taraflıdır, tekrarlama olasılığı vardır ve erken tedavi ile minimal oküler hasar bırakır. Hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde görülür. HLA-B27 pozitifliği, erkek cinsiyet, erken başlangıçlı hastalık ve yüksek ESH risk faktörlerindedir. Üveit kas ve iskelet yakınmalarından önce başlayabilir. Akut, tek taraflı, ağrılı ön üveit varlığında spondilit ve artrit açısından izlem planlanmalıdır (166).

Fekal kalprotektin düzeyi EİA'da diğer JIA tiplerine göre yüksektir (167). EİA tanısı olan hastada kronik karın ağrısı, ishal ya da hematokezya olması, artrit ilişkili enflamatuvar bağırsak hastalığını akla getirmelidir. Büyüme hızında yavaşlama gastrointestinal etkilenmenin ilk bulgusu olabilir(168).

2.2.5. Patoloji

Entezit ilişkili artrit patolojik bulguları ile ilgili çalışma olmamakla birlikte, ankilozan spondilit benzeri bulgular olması beklenebilir. Ankilozan spondilite erişkin romatoid artrite göre daha hafif şiddette sinovit görülür, periferik eklemlerde kıkırdak erozyonu çok daha azdır(169). Vaskülarite, damarlarda tortiozite ve PMNL sayısı spondiloartropatide romatoid artrite göre artmıştır(170).

2.2.6. Tanı

Diğer juvenil idiyopatik artrit alt türlerine kıyasla spondiloartrit bulguları ağırlıklı olarak yaşamın üçüncü ya da dördüncü on yılında görülmektedir. Çocukluk dönemindeki spondiloartrit tablosu erişkin dönemden farklı olabilir, bu nedenle erişkinler için düzenlenen tanı kriterleri çocuklar için yeterli değildir. Bu nedenle birçok tanı kriteri önerilmiştir.

ILAR sınıflama kriterlerine göre juvenil spondiloartropatiler EİA, psöriyatik artrit ve sınıflandırılmayan artrit olmak üzere üç gruba ayrılmakta, tedavi ve prognoz açısından alt türleri ayrı ayrı incelenmektedir(129). Bunun amacı hem çocukluk bulgularını erişkin dönem bulgularından ayırt etmek hem de diğer JİA alt türlerinden fenotipik ve genetik olarak ayırmaktır.

ILAR kriterleri önceki sınıflama kriterlerine (American College of Rheumatology JRA kriterleri ve European League Against Rheumatism JCA kriterleri) göre JİA alt tiplerini sınıflama konusunda daha başarılı olsa da, juvenil SpA açısından tartışmalara neden olmuştur. 2004 yılında revize edilen bu kriterler günümüzde yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Tablo 2.3. ILAR sınıflama kriterlerine göre entezit ilişkili artrit kriterleri. ((129) numaralı kaynak referans alınarak düzenlenmiştir.)

AS: ankilozan spondilit, EİA: entezit ilişkili artrit, HLA: human leucocyte antigen, ILAR: International League of Associations for Rheumatology, JİA: juvenil idiyopatik artrit, RF: romatoid faktör

ILAR ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT SINIFLAMA KRİTERLERİ	
TANIM: Artrit ve entezit, veya aşağıdakilerden en az ikisinin varlığında artrit veya entezit	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sakroiliyak eklem duyarlılığı ve/veya enflamatuvar spinal ağrı 2. HLA-B27 pozitifliği 3. 6 yaşından büyük erkek 4. Akut ön üveit (genellikle ağrı, kızarıklık ve fotofobinin eşlik ettiği) 5. Birinci derece akrobada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroiliyitin eşlik ettiği enflamatuvar bağırsak hastalığı, Reiter sendromu ya da akut ön üveit 	
<u>DIŞLAMA KRİTERLERİ:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Psöriyazis veya birinci derece akrobada psöriyazis öyküsü 2. En az üç ay ara ile tekrarlanan iki veya daha fazla RF IgM testinin pozitif olması 3. Sistemik JİA bulgularının varlığı 	

Entezit ilişkili artrit için kesin tanı koydurucu laboratuvar testleri olmamakla birlikte, belirli laboratuvar testleri ile tanı desteklenebilir. Hafif derecede normositer anemi kronik hastalığı düşündürülebilir. Lökosit sayısı ya da akut faz belirteçlerinin normal olması aktif hastalığı dışlamaz. Çok yüksek ESH (>100 mm/sa) durumunda enflamatuvar bağırsak hastalığı akla gelmelidir. Romatoid faktör negatiftir, antinükleer antikor pozitifliği sıklığı sağlıklı popülasyon ile benzerdir (171).

HLA-B27 juvenil ankilozan spondilit tanısı olan çocuklarda %90 civarında pozitif iken, EİA tanılı hastalarda %60 ila %80 oranında pozitif saptanmıştır. Tanısal bir test olmamakla birlikte hastalık riski ve prognozunun belirlenmesi için yol göstericidir (172).

Sakroiliyak eklemin iliyak yüzü fibrokartilaj doku ile kaplı olduğundan daha sık anormallik görülür. Erken dönemde sakroiliyak eklemden radyografik değişiklikler nadirdir, bu nedenle çocuklarda tanı için kullanımı kısıtlıdır. Doppler ultrasonografi entezit tanısı ve izleminde yol gösterici olabilir ancak standart skorlama sistemi olmaması nedeniyle henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır(173). Erken dönemde direkt radyografiden daha duyarlı olan manyetik rezonans görüntüleme subkondral ödem ve periartiküler kemik iliği ödemi görülür(174). Sakroiliyitin bilateral olması spondiloartropati tanısını kuvvetle destekler, ancak tek taraflı ise enfeksiyöz ve onkolojik nedenler akılda tutulmalıdır (175).

2.2.7. Tedavi

Entezit ilişkili artrit tanısı alan çocukların belirtileri bir süredir yaşıyor olması mümkündür. Tanının ayrıntılı olarak açıklanması, kronik hastalık durumu, uzun tedavi süreci ve komplikasyonlar hakkında bilgi verilmesi tedaviye uyumu artırır. Medikal tedavinin yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri ve fizyoterapi tedaviyi destekler.

Antienflamatuvar İlaçlar

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) semptomatik tedavi için ilk seçenektir. EİA tanılı hastalarda hastalık seyrine etkisini gösteren güçlü kanıtlar olmasa da, erişkin AS hastalarında sürekli NSAEİ kullanımının hastalık remisyonuna katkıda bulunacağını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (176, 177). Naproksen (15-20 mg/kg/gün, maksimum günde iki kez 500 mg) ya da ibuprofen (30-40 mg/kg/gün, üç ya da dört bölünmüş dozda, maksimum 2400 mg/gün) en sık kullanılan ilaçlar olmakla birlikte birçok NSAEİ ağrı ve enflamasyon kontrolü için kullanılabilir.

Glukokortikoidler şiddetli bulguları olan hastanın akut dönemdeki (<3 ay) köprü tedavisinde, akut üveitin topikal tedavisinde ve sınırlı eklem hastalığı olan çocuklarda intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanılır. Büyüme ve kemik sağlığı üzerine yan etkilerden kaçınmak amacıyla kısa süreli tedavi önerilir. İntraartiküler steroid enjeksiyonu için triamsinolon hekzasetonid (kalça, diz, omuz gibi büyük eklemler için 1 mg/kg/doz, maksimum 40 mg; dirsek, el ve ayak bileği, subtalar eklemler gibi küçük eklemler için 0,5 mg/kg/doz, maksimum 20 mg) önerilir (176).

Yaygın hastalığı olan ya da NSAEİ ve intraartiküler steroid tedavisi ile yanıt alınamayan hastalarda hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar tercih edilebilir. Sülfasalazin periferik eklem tutulumu olan hastaların tedavisinde etkilidir (178, 179). Tedavi başlangıcından birkaç hafta sonra etkisi görülebilir. Klinik ya da subklinik bağırsak enflamasyonu ile EİA ilişkisi düşünüldüğünde sülfasalazin hem bağırsak hem eklem bulgularının tedavisinde tercih edilebilir (180).

Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

Metotreksat periferik artrit tedavisinde tercih edilebilir, ancak aksiyal tutulumda tedavi yanıtını destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle kontrol altına alınamamış aksiyal tutulum durumunda ilk seçenek değildir(176).

Biyolojik Tedaviler

TNF inhibitörleri artrit ve entezit tedavisinde güvenli ve etkilidir. NSAİİ ya da hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ile kontrol altına alınamayan periferik hastalıkta ya da aksiyal tutulum varlığında tercih edilen tedavi seçeneğidir. Etanersept (0,8 mg/kg haftada bir) etkili ve uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir. Klinik iyileşme sekiz ila 12 haftada görülebilir, birçok hastada bir ila iki yıl süren uzamış etki görülür. İnfliksimab (yükleme dozu sonrası 5 mg/kg, 8 haftada bir) ve adalimumab (24 mg/m², iki haftada bir) diğer tedavi seçenekleridir(176).

Diğer Tedaviler

Fizyoterapi etkilenen eklemlerin hareket kapasitesi ve gücünün korunmasında ve yaşam kalitesinin artırılmasında etkilidir. Entezit ve hareket kısıtlılığı durumunda ortez desteği ile ağrının kısa sürede azalması ve hareket yeteneğinin kazanılmasında yararlı olabilir. Cerrahi tedavi çocukluk döneminde nadiren gerekse de, yaşamın ilerleyen dönemlerinde başvurulması gerekli bir seçenek olabilir (181).

2.2.8. Prognoz

Entezit ilişkili artrit tanısı olan hastaların prognozu büyük çeşitlilik göstermektedir. Diğer JİA tiplerine göre kötü prognoz, yüksek ağrı skorları, fiziksel aktivite kısıtlılığı ve uzamış hastalık aktivitesi riski yüksektir (182). Persistan entezit ve eklem hasarı sıktır (183). Hastaların yaklaşık %40'ında hastalık başlangıcından 10 yıl sonra AS gelişir (184).

Birinci derece akrabada AS öyküsü, HLA-DRB1-08, sakroiliyit varlığı, hastalığın ilk altı ayında kalça ya da ayak bileği artrit ve dirençli enflamatuvar belirteç yüksekliği kötü prognoza işaret eder (185). Periferik eklem hastalığı ve kalça tutulumu erişkin AS'den daha sık görülmesine karşın, çalışmalar büyük oranda erişkin AS'den daha iyi bir yaşam kalitesine işaret etmektedir (183). Akut üveit diğer JİA tiplerinden daha

nadir olmasına karşın erişkin AS'den iki kat fazla görülmekte, bu nedenle göz sağlığı izlemi önem taşımaktadır (186).

Hastalık aktivitesi ve prognozun belirlenmesi için cJADAS, Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Juvenile Arthritis Damage Index (JADI), Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index (JSpADA) gibi çeşitli ölçekler geliştirilmiştir, ancak daha duyarlı ve özgül ölçekler geliştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır(187).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

Bu çalışma Aralık 2020- Mart 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Translasyonel Tıp Laboratuvarı Çocuk Romatoloji Biriminde yapılmıştır.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından 15/12/2020 tarihli GO 20/1076 numaralı araştırma onayı ve çalışmanın SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle beklenen tarihte tamamlanamamasından dolayı etik kurul uzatma izni alınmıştır (Ek 1 ve Ek 2).

Çalışmaya Hacettepe üniversitesi Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalında izlem ve tedavisi devam eden, tanı anında 18 yaşından küçük olan AAA ve eşlik eden SpA tanısı bulunan ve muayene sırasında yüksek hastalık aktivitesi olan 6 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grupları aktif hastalık yakınması olan EİA hastaları, AAA tanısı olan ve akut atak sırasında ve ataktan 14 gün sonra başvuran hastalar ile genel muayene için başvuran 18 yaşından küçük sağlıklı çocuk ve ergenleri içeren dört gruptan oluşmaktadır. AAA tanısı 2019 PRINTO/Eurofever otoenflamatuvar hastalık sınıflama kriterlerine ve EİA tanısı ise 2001 ILAR juvenil idiyopatik artrit sınıflama kriterlerine uyacak şekilde konmuş, EİA/SpA hastalık aktivitesi BASDAI skorunun 3 ya da üzerinde olması ile belirlenmiştir.

DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve aydınlatılmış onam formunun yasal ebeveyn tarafından imzalanmış olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

A. Yalnızca AAA tanısı bulunan hastalar

1. Eurofever/PRINTO 2019 kriterlerine göre AAA tanı kriterlerini sağlaması ve bu tanı ile çocuk romatoloji bölümünde takipli olması

2. AAA dışında kronik hastalığının bulunmaması
3. MEFV gen analizinde Ekzon 10 mutasyonu saptanmış olması (V726A, M694V, M694I, M680I)
4. Tanı anında 18 yaşından küçük olması
5. Biyolojik ajan kullanmıyor olması
6. AAA atağı sırasında ve ataktan iki hafta sonra kan tetkiki ve fizik inceleme için başvurmuş olması (remisyon dönemi grubu için)

B. Yalnızca EİA tanısı bulunan hastalar

1. ILAR entezit ilişkili artrit sınıflama kriterlerini karşılaması
2. Muayene sırasında BASDAI skorunun 3'e eşit ya da yüksek olması

C. AAA ve eşlik eden spondiloartrit tanısı bulunan hastalar:

1. AAA tanısı ile çocuk romatoloji bölümünde takipli olması
2. Eşlik eden spondiloartrit tanısı bulunması
3. MEFV gen analizinde biallelik patojenik ekzon 10 mutasyonu saptanmış olması (V726A, M694V, M694I, M680I)
4. Tanı anında 18 yaşından küçük olması
5. Muayene sırasında BASDAI skorunun 3'e eşit ya da yüksek olması

DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. MEFV gen analizinde mutasyon saptanmasına karşın AAA için tedavi almıyor olması (AAA tanısı olan hasta grupları için geçerli)
2. Hastaneye başvuru sırasında infeksiyon belirti ve bulguları (ateş, öksürük, miyalji, nefes darlığı, hapsirik, ishal, kusma, idrarda kötü koku, idrarda yanma, vb.) saptanması (Tüm gruplar için geçerli)
3. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmemek, aydınlatılmış onam formunun yasal ebeveyni veya kendisi tarafından imzalanmamış olması (Tüm gruplar için geçerli)

Bu kriterlere göre belirlenen 16 hasta (6 AAA-SpA, 5 EİA, 5 AAA olmak üzere) Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların Romatoloji polikliniğindeki izlem tanıları, hastalık öyküleri, tanı yaşı, izlem süresi, fizik muayene özellikleri, laboratuvar testleri (hemogloblin düzeyi, lökosit sayısı, C-Reaktif Protein düzeyi), kullandıkları ilaçlar, varsa MRG’de sakroiliyak ya da vertebra tutulumu varlığı ve komorbiditeleri değerlendirildi. Ailesel Akdeniz hastalığı olan hastalar MEFV mutasyonu, son altı aydaki atak sıklığı, EİA tanısı olanlar HLA-B27 pozitifliği, sakroiliyit varlığı, aktif hastalık tutulumu olan eklem sayısı incelenerek “Ailesel Akdeniz Ateşi ve Eşlik Eden Spondiloartrit Tanısında İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi Veri Formu” oluşturuldu (Ek 3). Hastalara ait veriler elektronik hasta dosyalarından ve ailelerden elde edildi.

Hastaların aktivite skorları EİA ve AAA-SpA hastaları için BASDAI ile ve AAA Atak Dönemi ve Remisyon hastalarında akut faz reaktanları ve doktor değerlendirme ölçeği ile gerçekleştirildi.

Sağlıklı kontrol verileri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Translasyonel Tıp Laboratuvarları Çocuk Romatoloji Biriminde benzer zamanda, aynı sitokin paneli kullanılarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu konusunda yapılan bir çalışmada yer alan ve çalışmamızdaki hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu sağlıklı kontrollere ait örnek sonuçlarından elde edilmiştir.

3.2. Laboratuvar Teknikleri

Laboratuvar değerlendirmeleri için venöz kan örneği alındığı sırada enflamatuvar belirteç düzeylerinin çalışılacağı örneğin temini için EDTA’lı tüp içine 10 ml kan alındı. Kan örnekleri +4 °C’de 4000 rpm hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma örnekleri deney gününe kadar kilitli kapaklı polipropilen mikrofüj tüplerinde -80 °C’de saklandı.

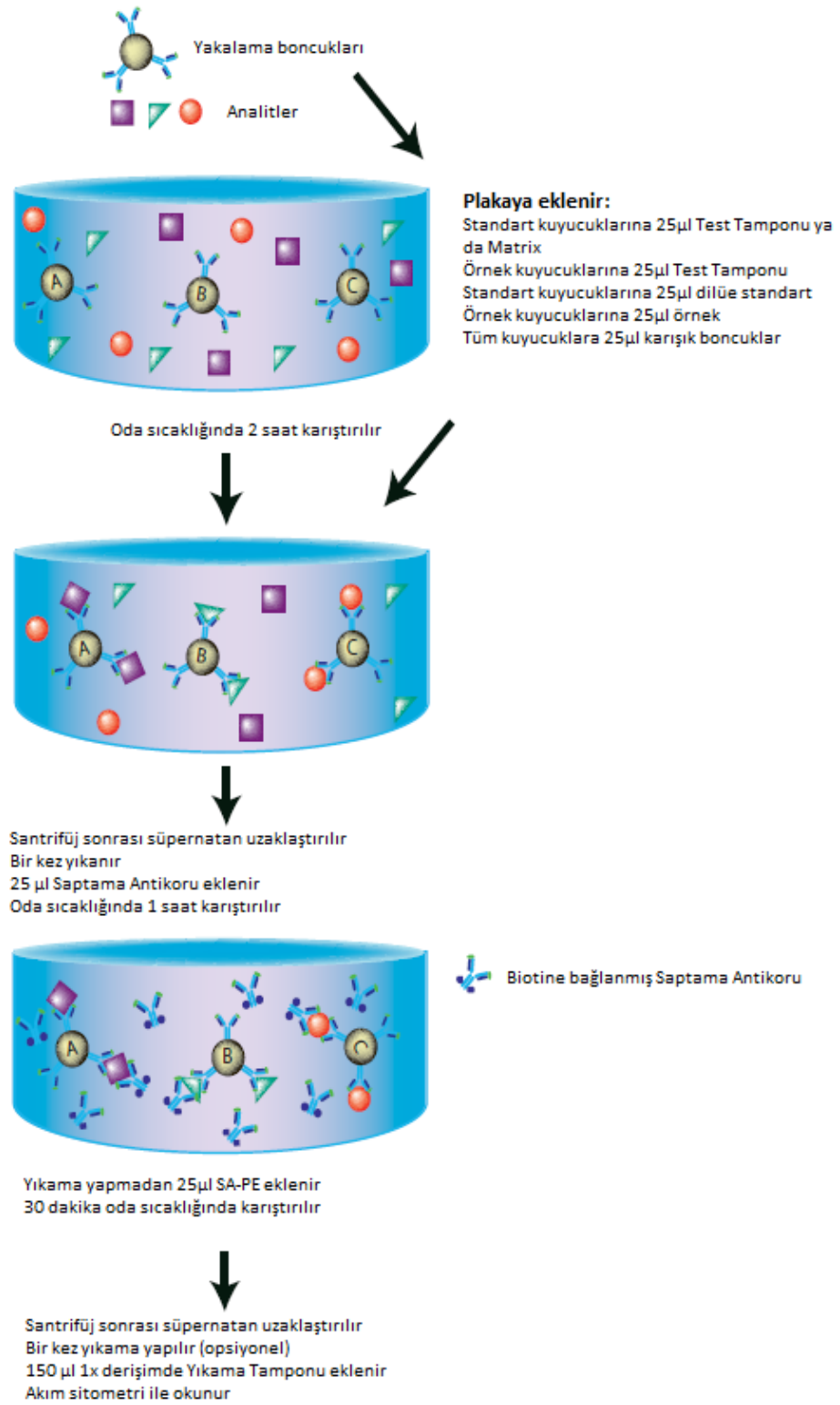
Elde edilen plazma örneklerinde enflamasyon belirteçlerinden IL-1 β , IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23 ve IL-33 düzeyleri

LEGENDplex™ Human Inflammation Panel 1 kiti kullanılarak multipleks sitometrik boncuk dizileme yöntemi ile çalışıldı. Bunun için hazır multipleks kitler kullanıldı, örnekler Novocyste 3005 akım sitometri cihazında analiz edildi.

Enflamasyon belirteçleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Translasyonel Tıp Laboratuvarı Çocuk Romatoloji Biriminde çalışıldı. İşlem öncesinde çalışılacak tüm plazma örnekleri oda sıcaklığına taşındı ve çalışma öncesinde tamamen çözülmesi beklendi. Kit içinde bulunan yıkama tampon çözeltisi oda sıcaklığına getirildi. Tüm tuzları çözelti haline getirmek için karıştırıldı. 25 ml yıkama tampon çözeltisi 475 ml deiyonize su ile seyreltildi. Liyofilize Matrix B3 içeren şişeye 5.0 ml LEGENDplex™ test tamponu eklendi. Tamamıyla sulandırmak için 15 dakika beklendi ve Vortex karıştırıcı ile karıştırıldı. Liyofilize HU Inflammation Panel 1 Standart Kokteyli 250 µl test tamponu ile sulandırılarak karıştırıldı. Standart çözeltisi oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi, ardından polipropilen mikrofüj tüpüne aktarıldı. Bu tüp üst standart C7 olarak etiketlendi. Altı polipropilen mikrofüj tüpü sırasıyla C6, C5, C4, C3, C2 ve C1 olarak etiketlendi ve her birine 75 µl test tamponu eklendi. C6 tüpüne 25 µl C7 aktararak üst standardın ¼ yoğunluğundaki çözelti hazırlandı ve Vortex karıştırıcı ile karıştırıldı. Aynı şekilde C5, C4, C3, C2 ve C1 standartlarını elde etmek için seri ¼ dilüsyonlar gerçekleştirildi. Test tamponu 0 pg/ml standart C0 olarak kullanıldı. Plazma örnekleri deney tamponu ile iki kat seyreltildi.

Multipleks sitometrik boncuk dizileme analizi 96 kuyucuklu V taban plakasında gerçekleştirildi. Tüm belirteçler çevre sıcaklığına uyum sağlayana kadar oda sıcaklığında bekletildi. Plakalar her bekleme aşamasında karanlık alanda muhafaza edildi ve her karıştırma aşamasında alüminyum folyo ile kaplanarak ışık almaması sağlandı. Tüm karıştırma işlemleri oda sıcaklığında gerçekleşti. Standartlar iki kopya halinde, örnekler ise bir kopya halinde çalışıldı. Standartlar ve örnekler plaka üzerinde veri toplama ve analize uygun şekilde dikey sıra ile yerleştirildi. Plakada örnek kuyucuklarına 25 µl test tamponu ve 25 µl örnek numune, standart kuyucuklarına 25 µl standart ve 25 µl Matrix 3B solüsyonu eklendi. Karışık boncuklar Vortex karıştırıcı ile

homojenize edilerek tüm kuyucuklara 25 µl eklendi. Plaka, plaka çalkalayıcısında 800 rpm hızda 2 saat boyunca karıştırıldı. Plaka 1050 rpm hızda 5 dakika santrifüj edildi. Plaka hızla ters çevrilerek ve sertçe sallanarak boncukları içeren süpernatant uzaklaştırıldı ve kağıt havluya vurularak tamamen kurulandı. Plakadaki her kutucuğa 200 µl yıkama tamponu eklenerek 1 dakika beklendi. Plaka tekrar 1050 rpm hızda 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant olabildiğince uzaklaştırıldı. Her kuyucuğa 25 µl saptayıcı antikor eklendi. Plakanın üzeri yeni bir yapışkan kapatıcı ile kapatıldı. Plaka yine plaka çalkalayıcısında 800 rpm hızda bir saat boyunca karıştırıldı. Sonrasında her kuyucuğa 25 µl SA-PE (Streptavidin-PE) eklendi. Plakanın üzeri yeni bir yapışkan kapatıcı ile kapatıldı. Plaka 800 rpm hızda 30 dakika boyunca plaka çalkalayıcısında karıştırıldı. Tekrar 1050 rpm hızda 5 dakika santrifüj edilen plaka ters çevrilerek süpernatant olabildiğince uzaklaştırıldı. Her kuyucuğa 200 µl yıkama tamponu eklenerek bir dakika beklendi, önceki santrifüj ve süpernatant uzaklaştırma işlemi yinelenildi. Her kuyucuğa 150 µl yıkama tamponu eklenerek pipetleme ile boncukların tamponda çözülmesi sağlandı. Örnekler akım sitometri ile analiz edildi.



Şekil 3.1. 96 kuyucuklu V tabanlı plaka ile multipleks sitometrik boncuk dizileme prosedür özeti.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubuna Ait Özellikler

Çalışmaya Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerini sağlayan toplam 16 hasta dahil edilmiştir. AAA tanısı 2019 Eurofever/PRINTO Sınıflama Kriterlerine göre, EİA tanısı ise 2001 ILAR Sınıflama Kriterlerine göre konmuştur.

Bu hastaların 6'sının dahil olduğu hem AAA hem de SpA tanısı olup, muayene sırasında aktif şikayeti bulunan (BASDAI ≥ 3) grup "Aktif AAA-SpA" olarak adlandırıldı. Hastaların 5'inin dahil olduğu yalnızca EİA tanısı olup, muayene sırasında aktif yakınması bulunan (BASDAI ≥ 3) grup "Aktif EİA" grubu olarak adlandırıldı. AAA tanısı olan ve atak sırasında başvuran "AAA Atak" grubuna 5 hasta dahil edildi, bu hastalardan atağın 14. gününde kontrol muayenesine gelen 4'ü ise "AAA Remisyon" grubunu oluşturdu. Hastaların 7 (%43)'si kız, 9 (%56)'u erkek ve ortalama yaş (çeyrekler arası aralık) 165(40.7) ay olarak saptandı.

Aktif AAA-SpA grubundaki hastaların 3(%50)'ü kız ve ortalama yaşları (ÇAA) 165 (18.8) ay, Aktif EİA grubundaki hastaların 2(%40)'si kız ve ortalama yaşları (ÇAA) 170 (47.8) ay, AAA Atak grubundaki hastaların 2(%40)'si kız ve ortalama yaşları (ÇAA) 163(92.3) ay, AAA Remisyon grubundaki hastaların 2(%50)'si kız ve ortalama yaşları (ÇAA) 165(37.3) ay idi. Grupların ortalama(ÇAA) tanı yaşları ise Aktif AAA-SpA grubunda 55.5(27.9) ay, Aktif EİA grubunda 109.63(9.16) ay, AAA Atak grubunda ise 30(147) ay olarak hesaplandı. Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri aşağıda sunulmuştur (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri

	Aktif AAA- SpA n=6	Aktif EİA n=5	AAA Atak n=5	AAA Remisyon n=4
Kız, n (%)	3 (50)	2 (40)	2 (40)	2 (50)
Yaş (ay), ortanca (ÇAA)¹	165 (18.8)	170 (47.8)	163 (92.3)	165 (37.3)

¹ Çeyrekler arası aralık

AAA tanısı olan hastaların 10(%90,9)'unda biallelik ve 1(%9,1)'inde monoallelik patojenik MEFV mutasyonu mevcuttu. Aktif AAA-SpA grubundaki 6 hastanın 6(%100)'sında MEFV genotipi M694V/M694V idi. Atak AAA grubundaki hastaların MEFV genotipleri, bir M680I/V726A, bir M694V/V726A, bir M694V/M694V, bir M694V/M680I ve bir M694V/- şeklinde idi. AAA Remisyon grubunda ise M694V/M694V genotipi olan hasta dışındaki hastalar mevcuttu.

Aktif AAA-SpA grubundaki hastaların BASDAI skorları (ÇAA) 3.15(0.77) idi. Bu gruptaki tüm hastaların HLA-B27'si negatifti. Hastaların 3(%50)'ünde artrit ve 4(%66)'ünde entezit bulguları vardı. Muayene sırasında dört (%66) hastanın bir, bir (%16) hastanın iki eklemde enflamatuvar bulgular (ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı) vardı ve bir (%16) hastada aktif eklem yakınması yoktu. Bu gruptaki hastaların dört (%66)'ünde muayene öncesinde uygulanan en son MRG'de bilateral sakroiliyit varlığı saptandığı görüldü. Tümünün karakteristik özelliği kronik zeminde aktif sakroiliyit bulguları olarak raporlanmıştı. Bu hasta grubunda MRG'de vertebra tutulumu olan hasta yoktu.

Aktif EİA grubundaki hastaların BASDAI skorları (ÇAA) ise 3.7(0.5) olarak hesaplandı. Bu gruptaki hastaların 3(%60)'ünün HLA-B27'si pozitif. Hastaların 4(%80)'ünde artrit ve 4(%80)'ünde entezit bulguları vardı. Muayene sırasında 3(%60) hastanın bir, bir (%20) hastanın iki ve bir (%20) hastanın üç eklemde enflamatuvar bulgular (ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı) vardı. Muayene öncesinde uygulanan en son MRG'de 3(%60)'ünde bilateral sakroiliyit, 1(%20)'inde unilateral sakroiliyit varlığı

saptandığı görüldü. Sakroiliyit saptanan eklemlerin tümünün karakteristik görüntüleme bulgusu kronik zeminde aktif sakroiliyit bulguları olarak raporlanmıştı. Bu hasta grubunda 1(%20) hastada ise MRG’de vertebra tutulumu mevcuttu. Bu hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları aşağıda özetlenmiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. AAA-SpA ve EİA grubunun laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması.

	Aktif AAA-SpA	Aktif EİA
BASDAI Skoru Ortanca (ÇAA) ¹	3.15(0.77)	3.7(0.5)
HLA-B27 Pozitif, n(%)	0(0)	3(60)
Artrit Var, n(%)	3(50)	4(80)
Entezit Var, n(%)	4(66)	4(80)
Aktif Eklem Sayısı Ortanca (ÇAA)	1(0)	2(1)
MRG Sakroiliyak Tutulum		
Unilateral, n(%)	0(0)	1(20)
Bilateral, n(%)	4(66)	3(60)
MRG’de Vertebra Tutulumu Var, n(%)	0(0)	1(20)

¹ Çeyrekler arası aralık

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan, Aktif AAA-SpA ve AAA Atak ile AAA Remisyon gruplarındaki hastaların tümü kolşisin tedavisi ve Aktif AAA-SpA grubundaki hastaların 1(%16)’i kolşisine ek olarak kanakinumab tedavisi alıyordu.

Entezit ilişkili artrit tanısı olan hastaların tümü bu nedenle ilaç kullanıyordu. Aktif AAA-SpA grubundaki hastaların 1(%16)’i sülfasalazin, 1(%16)’i etanersept, 1(%16)’i adalimumab, 1(%16)’i sekukinumab tedavisi alıyor iken Aktif EİA grubundaki hastaların 1(%16)’i NSAİİ, 3(%60)’ü metotreksat, 2(%40)’si etanersept tedavisi alıyordu.

Hastaların ortanca hemoglobin değeri (ÇAA) Aktif AAA-SpA grubunda 12.25(2.77) g/dl, Aktif EİA grubunda 12.6(0.2) g/dl ve AAA Atak grubunda 12.8(1.8) g/dl idi. Ortanca kan lökosit sayısı (ÇAA) Aktif AAA-SpA grubunda 8050(1375)/mm³, Aktif EİA grubunda 6300(1200)/mm³ ve AAA Atak grubunda 12200(2200)/mm³ idi. Hastaların ortanca kan trombosit sayısı (ÇAA) Aktif AAA-SpA grubunda 296(23.5) x10³/mm³, Aktif EİA grubunda 315(138) x10³/mm³ ve AAA Atak grubunda 309(142) x10³/mm³ idi. Ortanca CRP değeri (ÇAA) Aktif AAA-SpA grubunda 1.55(0.57) mg/dl, Aktif EİA grubunda 0.32(1.8) mg/dl ve AAA Atak grubunda 3.7(2.9) mg/dl idi. Hastaların laboratuvar değerleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.3.)

Aktif AAA-SpA, aktif EİA ve AAA Atak grupları arasında kan hemoglobin düzeyi, lökosit ve trombosit sayısı ve C-Reaktif Protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastaların kan hemoglobin düzeyi ile CRP düzeyleri arasında orta derecede anlamlı negatif korelasyon bulundu (r: -0.633, p=0.036).

Tablo 4.3. Aktif hastalık gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Aktif AAA-SpA	Aktif EİA	AAA Atak
Hemoglobin (g/dl)			
Ortanca (ÇAA) ¹	12.25(2.77)	12.6(0.2)	12.8(1.8)
Minimum-Maksimum	9.4-13.4	11.2-14.3	11.7-14.2
Lökosit sayısı (/mm³)			
Ortanca (ÇAA)	8050(1375)	6300(1200)	12200(2200)
Minimum-Maksimum	7000-13600	4100-9300	7500-13500
Trombosit sayısı (10³/mm³)			
Ortanca (ÇAA)	296(23.5)	315(138)	309(142)
Minimum-Maksimum	283-364	170-385	246-402
CRP (mg/dl)			
Ortanca (ÇAA)	1.55(0.7)	0.32(1.8)	3.7(2.9)
Minimum-Maksimum	0.63-5.25	0.23-2.38	0.32-11.5

¹ Çeyrekler arası aralık

4.2. Enflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Hastaların izlem süresince elde edilen ve belirtilen koşullarda saklanan plazma örneklerinde enflamasyon belirteçlerinden IL-1 β , IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23 ve IL-33 düzeyleri sitometrik boncuk dizileme yöntemi ile çalışıldı. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapılabilen belirteç düzeyleri Tablo 4.4.'te özetlenmiştir.

Bu belirteçlerden IFN- α 2 düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 1.35 pg/ml idi. Hastaların üçü dışındaki tüm hasta gruplarında IFN- α 2 düzeyi en düşük değerin altında sonuçlandı. Bu nedenle gruplar arasında IFN- α 2 düzeyi ve diğer parametrelerin bu değişken ile istatistiksel ilişkisi değerlendirilemedi.

IL-17A düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 0.57 pg/ml idi. Hastaların biri dışındaki tüm hastalarda IL-17A düzeyi en düşük değerin altında sonuçlandığı için gruplar arasında IL-17A düzeyi ve bu değişken ile diğer parametrelerin istatistiksel ilişkisi değerlendirilemedi.

IL-33 düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 20 pg/ml idi. Hastaların üçü dışındaki tüm hasta gruplarında IL-33 düzeyi en düşük değerin altında sonuçlandı. Bu nedenle gruplar arasında IL-33 düzeyi ve diğer parametrelerin bu değişken ile istatistiksel ilişkisi değerlendirilemedi.

IL-1 β düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 2.67 pg/ml idi. Bir hasta dışındaki tüm hastaların plazma değerleri ölçülebilen en düşük değerin üzerindeydi. Hasta gruplarının ortalama IL-1 β düzeyi 43.29 (\pm 47) pg/ml, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-1 β düzeyi 32 (\pm 28.1) pg/ml ölçüldü. Grupların IL-1 β düzeylerinin dağılımları ve ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.77).

IFN- γ düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 1.82 pg/ml idi. Toplam altı hastanın IFN- γ düzeyleri bu değerin altında idi. Hastaların ortalama IFN- γ düzeyi 6.57 (± 7.65) ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama IFN- γ düzeyi 10.84 (± 9.82) pg/ml olarak saptandı. Grupların IFN- γ düzeylerinin dağılımları ve ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.19$).

TNF- α düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 39.56 pg/ml idi. Bir hasta ve bir sağlıklı dışındaki tüm örneklerin düzeyleri en düşük düzeyin üstünde saptandı. Hastaların ortalama TNF- α düzeyi 577.89 (± 479.8) pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama TNF- α düzeyi ise 20.4 (± 22.75) pg/ml idi. Hasta grupları arasında dağılım ve ortanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına karşın sağlıklı kontrol grubunun TNF- α düzeyi hastaların tümünden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0.001$).

Tüm örneklerin MCP-1 değeri ölçülebilen en düşük değer üzerinde idi. Hasta grupları arasında MCP-1 değerinin dağılımı ve ortanca değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastaların ortalama MCP-1 değerleri 67.51 (± 26.5) pg/ml, sağlıklı kontrol grubunun MCP-1 değeri ise 843 (± 205.3) pg/ml olarak hesaplandı. Tüm hasta gruplarının MCP-1 değerleri sağlıklı kontrol gruplarının MCP-1 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0.001$).

IL-6 düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 3.38 pg/ml idi. Hasta gruplarından toplam 11 örneğin IL-6 düzeyi minimum değer altında ölçüldü. Bu nedenle hasta grupları arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Hasta gruplarının ortalama IL-6 düzeyi 11.43 (± 16.4) pg/ml ve sağlıklı kontrollerin ortalama IL-6 düzeyleri ise 17.59 (± 7.05) pg/ml saptandı. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama ve dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.11$).

Hasta grupları ve hastalar ile sağlıklı kontroller arasında IL-8 düzeylerinin ortanca değeri ve dağılımında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.96$). Hastaların

ortalama IL-8 düzeyi 32.4 (\pm 41.9) pg/ml, sağlıklı kontrollerin IL-8 düzeyleri ise 74.41(\pm 96.07) pg/ml idi.

IL-10 düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 2.62 pg/ml idi. Hasta gruplarında üç, sağlıklı kontrol grubunda ise bir örnek dışındaki değerler en küçük ölçülebilen değer üzerindeydi. Hasta grupları arasında IL-10 düzeyinin ortanca değeri ve dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta gruplarının toplamının ortalama IL-10 düzeyi 7.78 (\pm 7.26) pg/ml iken sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-10 düzeyi 14.78 (\pm 11.4) pg/ml olarak bulundu. Hasta grupları ile sağlıklı kontrol gruplarının IL-10 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.69$). Ancak Aktif AAA-SpA, Aktif EİA ve AAA Atak grupları ile hastalık aktivitesi yüksek bir grup oluşturularak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.043$).

IL12p70 düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 2.9 pg/ml idi. Hasta gruplarında toplam 10 ve sağlıklı kontrol grubunda bir örneğin IL12p70 düzeyleri bu değer altında ölçüldü. Hastaların ortalama IL12p70 düzeyi 3.42(\pm 4.49) pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL12p70 düzeyleri ise 6.79 (\pm 6.1) pg/ml idi. Hasta gruplarının kendi arasında ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması sonucunda ortalama ve dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile $p=0.53$ ve $p=0.069$).

IL-18 düzeyi Aktif AAA-SpA grubunda 6102(\pm 4103) pg/ml, Aktif EİA, AAA Atak ve AAA Remisyon gruplarından oluşan grupta 2420.3 (\pm 2273.6) pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 709.5 (\pm 446.25) pg/ml saptandı. Aktif AAA-SpA grubunun IL-18 düzeyi hem diğer hasta gruplarından hem de sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırası ile $p=0.04$ ve $p=0.002$). Diğer hasta gruplarının kendi aralarında IL-18 düzeylerinin karşılaştırılması ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.08$).

IL-23 düzeyinin kullanılan kit ile ölçülebilecek en düşük değeri 4.42 pg/ml idi. Hasta gruplarında toplam 6 ve sağlıklı kontrol grubunda toplam 3 hasta dışındaki örneklerin IL-23 düzeyleri en düşük değerden yüksek bulundu. Hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.23$). Hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.23$). Hasta grubunun ortalama IL-23 düzeyi 41.13 (± 50.48) pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-23 düzeyi 14.72 (± 18.54) pg/ml saptandı.

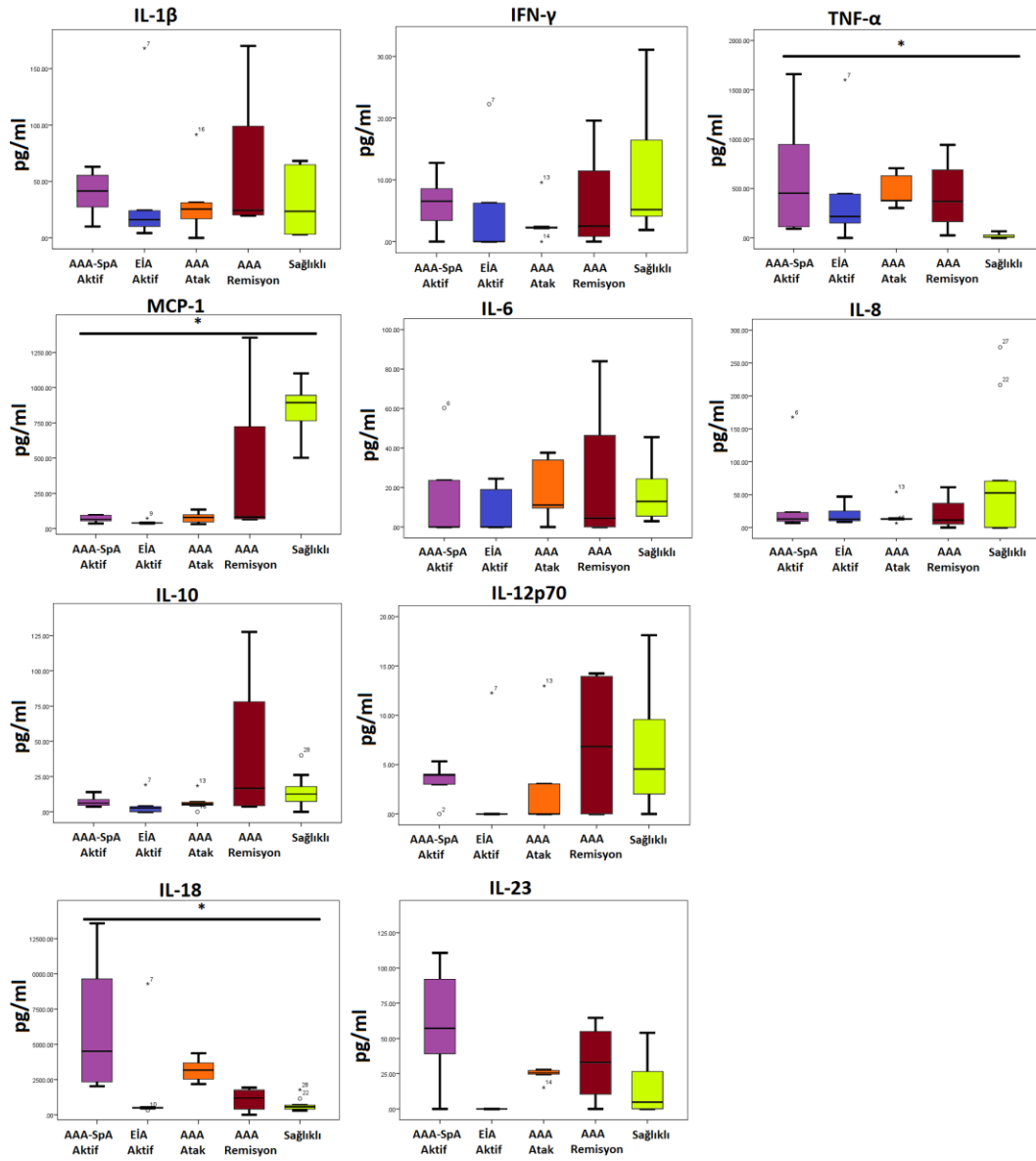
Hastaların enflamatuvar belirteç düzeyleri ile kan hemoglobin, lökosit, CRP, BASDAI skorları, MRG'de sakroiliyak tutulum varlığı ya da MEFV genotipleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tüm grupların enflamatuvar belirteç düzeylerinin karşılaştırma analizi ve bu analizin grafiği aşağıda sunulmuştur (Tablo 4.4. ve Şekil 4.1.).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının ortanca enflamatuvar belirteç düzeylerinin analizi.

	Aktif AAA- SpA Ortanca ($\pm\text{CAA}$) ¹	Aktif EİA Ortanca ($\pm\text{CAA}$) ¹	AAA Atak Ortanca ($\pm\text{CAA}$) ¹	AAA Remisyon Ortanca ($\pm\text{CAA}$) ¹	Kontrol Ortanca ($\pm\text{CAA}$) ¹	p değeri
IL-1β	41.54 (± 26.1)	16.15 (± 14.12)	25.45 (± 14.3)	24.42 (± 42.86)	23.45 (± 61.67)	0.777
IFNγ	6.55 (± 4.22)	0.00 (± 6.25)	2.22 (± 0.21)	11.47 (± 18.65)	5.20 (± 12.35)	0.331
TNFα	452.78 (± 733.76)	216.29 (± 295.38)	377.76 (± 253.32)	690.45 (± 641.71)	7.32 (± 24.87)	0.005*
MCP-1	66.17 (± 30.72)	39.73 (± 3.52)	80.08 (± 52.05)	78.00 (± 15.56)	893.33 (± 182.06)	0.001*
IL-6	0.00 (± 17.74)	0.00 (± 19.04)	11.11 (± 24.46)	0.00 (± 2.24)	12.98 (± 18.92)	0.490
IL-8	13.03 (± 11.53)	12.65 (± 14.94)	12.86 (± 1.18)	36.88 (± 65.80)	52.57 (± 70.61)	0.987
IL-10	6.19 (± 3.77)	2.74 (± 3.73)	5.64 (± 2.22)	9.55 (± 13.21)	12.65 (± 10.62)	0.195
IL-12p70	3.94 (± 0.82)	0.00 (± 0.00)	0.00 (± 3.05)	3.15 (± 8.13)	4.56 (± 7.57)	0.288
IL-18	4515.83 (± 5613.6)	498.54 (± 81.39)	3168.59 (± 1156.87)	1763.20 (± 689.77)	563.51 (± 290.15)	0.002*
IL-23	57.22 (± 42.26)	0.00 (± 0.00)	25.50 (± 2.72)	33.06 (± 34.60)	4.78 (± 26.55)	0.143

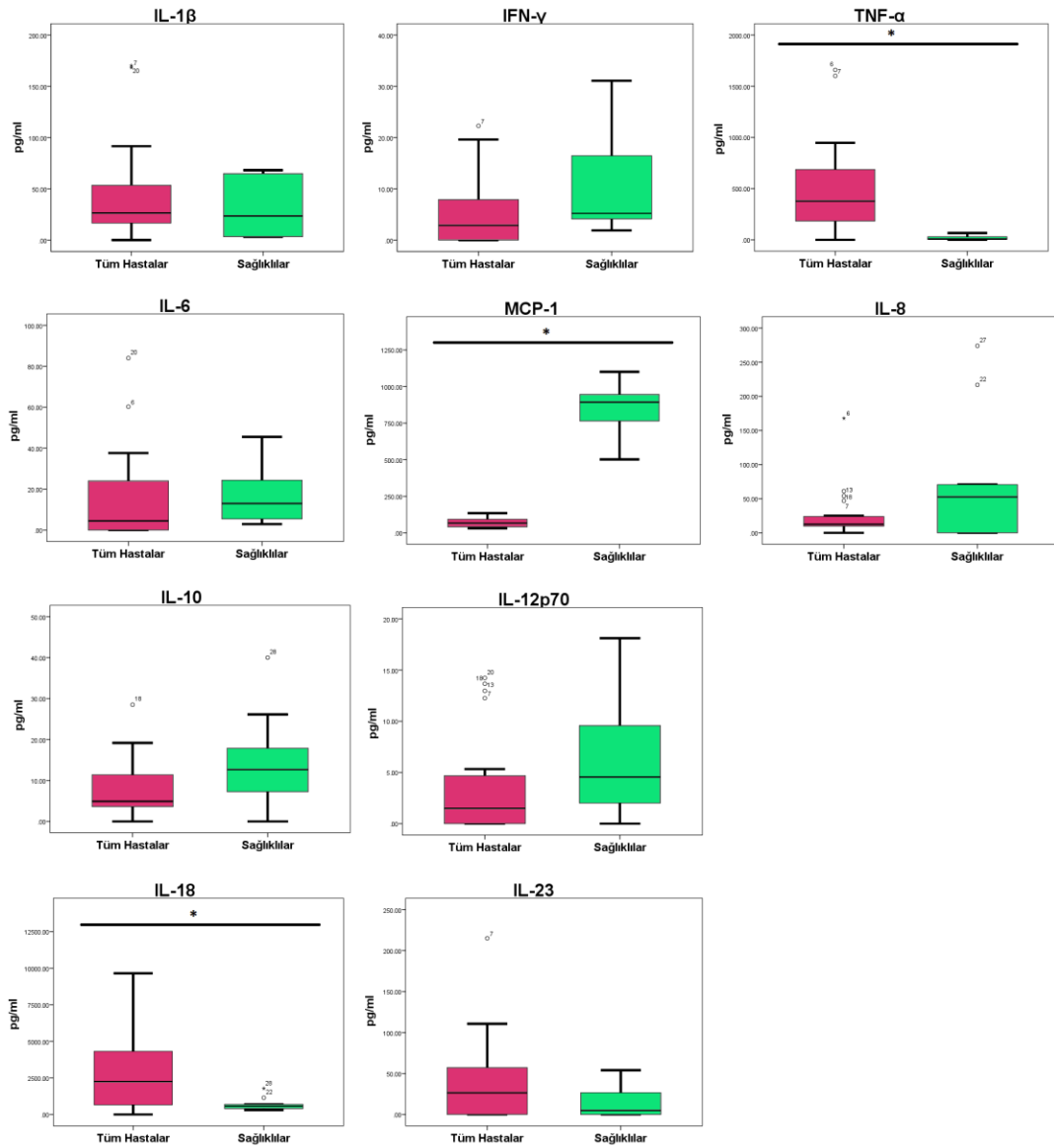
¹: Çeyrekler arası aralık, *: $p < 0.01$



Şekil 4.1. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun enflamatuvar belirteç düzeylerinin analizi.

*p<0,05

Hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun enflamatuvar belirteç düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla tüm hastalar ve kontrol grubunun enflamatuvar belirteç düzeyleri karşılaştırılmış, analiz grafiği aşağıda sunulmuştur (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Hastalar ile kontrol grubunun enflamatuvar belirteç düzeylerinin karşılaştırılması.

*p<0.05

4.3. Enflamatuvar Belirteçlerin Grup İçi Analizi

Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun kendi içinde enflamatuvar belirteç düzeylerindeki ilişkinin anlaşılması için her grubun kendi içinde karşılaştırıldığı korelasyon analizi yapıldı.

Aktif AAA-SpA grubunda IL-1 β ile IFN- γ ($r_{spearman}=0.83$, $p=0.042$) ve TNF- α ile IL-8 ($r_{spearman}=0.83$, $p=0.042$) düzeyleri arasında yüksek derecede pozitif korelasyon saptandı.

Aktif EİA grubunda IL-1 β ile IL-8 ($r_{spearman}=0.9$, $p=0.037$) ve IL10 ($r_{spearman}=0.92$, $p=0.028$) ve IL-18 ($r_{spearman}=0.89$, $p=0.041$) arasında yüksek derecede pozitif korelasyon saptandı.

AAA Atak grubunda MCP-1 ile TNF- α ($r_{spearman}=-0.9$, $p=0.037$) ve IL-23 ($r_{spearman}=-0.9$, $p=0.037$) arasında yüksek derecede ve diğer tüm belirteçler ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı. Ayrıca bu grupta IFN- γ ile IL-6 arasında ($r_{spearman}=1$, $p<0.01$) yüksek derecede pozitif korelasyon olduğu görüldü.

AAA Remisyon grubunda IL-1 β , IL-10 ve IL-23 arasında ($r_{spearman}=1$, $p<0.01$) yüksek dereceli pozitif korelasyon saptandı.

Sağlıklı Kontrol grubunda ise MCP-1 ile IL-6 ($r_{spearman}=-0.77$, $p=0.016$) arasında yüksek derecede negatif korelasyon saptandı. IFN- γ ile IL-10 ($r_{spearman}=0.72$, $p=0.03$) ve IL-23 ($r_{spearman}=0.86$, $p<0.001$) arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. IL-6 ile IL-10 ($r_{spearman}=0.70$, $p=0.036$), IL12p70 ($r_{spearman}=0.67$, $p=0.05$) ve IL-23 ($r_{spearman}=0.69$, $p=0.038$) arasında yüksek derecede pozitif korelasyon saptandı.

Tüm hastalardan oluşan grup ve sağlıklı kontrol grubunda ortak olarak IFN- γ ile IL-10 ve IL-23 arasında, IL-6 ile IL-10 ve IL-12p70 arasında, IL-10 ile IL-12p70 ve IL-23 arasında yüksek derecede pozitif korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz ateşi dünyadaki en sık kalıtsal otoenflamatuvar hastalıktır. Ülkemizin de içinde bulunduğu yüksek riskli bölgelerde erken tanı ve doğru tedavi yaşam kalitesini iyileştirmek ve morbiditeyi önlemekteki en önemli hedeftir. Hastalığın mekanizmasının anlaşılması için yapılan çalışmalarda doğal immünite bileşenlerinin patogeneze katkısı gösterilse de çözülecek sorular vardır. Sıkça eşlik eden spondiloartropati bulgularının patofizyolojisi ise araştırılmaya devam etmektedir. Yeni çalışmalarla patogenez aydınlatıldığında hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri değerlendirilebilecektir. Bu çalışma ile amaçlanan, seçilmiş sitokinlerden oluşan bir panel ile hem ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan hem de eşlik eden spondiloartropati bulguları olan çocuk hastaların sitokin profillerinin incelenerek bu iki hastalığın ve birlikteliklerinin bileşenlerinin daha iyi anlaşılmasıdır.

Çalışma gruplarında dengeli yaş ve cinsiyet dağılımı hedeflendi, ancak karakteristik olarak adölesan yaş grubundaki erkeklerde görülmesi nedeniyle entezit ilişkili artrit grubunda erkek hasta sayısı daha fazla ve yaş ortalaması diğer gruplardan daha yüksekti. Kliniğimizde izlemde olan hastalar çalışmaya dahil edildiği için tüm hastalar hastalığına yönelik tedavi alıyordu. Hastaların subklinik enflamasyon bulgularının değerlendirilmesi mümkün olsa da, tedavi ile aktif enflamasyon belirteçlerinin kısmen maskelendiği düşünülebilir ve bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Entezit ilişkili artrit tanısı olan beş hastanın üçünde HLA-B27 pozitif iken, ailesel Akdeniz ateşi ile birlikte spondiloartrit tanısı olan altı hastanın hiçbirinde HLA-B27 pozitifliği yoktu. AAA-SpA hastalarının tümünün MEFV genotipinin M694V/M694V olması ise M694V mutasyonunun spondiloartropati bulguları açısından risk faktörü olduğunu gösteren literatür çalışmalarını desteklemektedir (188, 189). M694V homozigot hastaların enflamasyon durumunun daha fazla olması nedeniyle pek çok enflamatuvar hastalığın bu grupta daha çok görüldüğü bilinmektedir.

Bu çalışma ailesel Akdeniz ateşi ile birlikte görülen spondiloartrit tanısı bulunan çocuk hastaların enflamatuvar belirteç düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeni ile literatürde özgün bir yere sahiptir.

Otoenflamatuvar hastalıklarda kritik öneme sahip olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artarak sistemik enflamasyon yanıtı başlar(190). Ailesel Akdeniz ateşinde IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerinin ve mRNA'larının özellikle atak sırasında sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu gösterilen çalışmalar olsa da IL-1 β düzeyinin artmadığı sonuçlar da bulunmaktadır (191, 192). Bu çalışmada ise IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-12p70 düzeylerinin hasta ve sağlıklı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi alıyor olması, hastaların sık atak geçirmiyor olması, hastalardan ardışık örnek temin edilmemesi ve çalışma grubunun küçüklüğü nedeniyle fark saptanamamış olabilir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemese dahi atak sonrası AAA hastalarında IL-6 düzeyinin belirgin şekilde düştüğü görülmektedir. Remisyonda AAA hastalarında IL-6 ile IFN- γ düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması klinik olarak anlamlı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olan ve proenflamatuvar görevi olan IL-18 birçok otoenflamatuvar ve otoimmün hastalıkta olduğu gibi, ailesel Akdeniz ateşinde de enflamasyon patogenezinde yer almaktadır(62, 193). Hem IL-1 β hem de IL-18 öncül proteinler olarak sentezlenir ve inflamazomun uyarısı ile proteolitik mekanizmalar aracılığıyla aktive olur. Ancak bu iki sitokin farklı yollarla kontrol edilir. Enflamatuvar uyarı ile artan IL-1 β düzeyi kronik tedavi sürecinde azalırken, sürekli eksprese edilen IL-18 düzeyi yüksek kalmaya devam eder. Ayrıca artmış IL-18 düzeyinin devamı için interferon uyarısı da gereklidir(194). Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, IL-18'in aktin depolimerizasyonunun inaktivasyonuna neden olduğu ve aktin polimerizasyonu sonucunda sistemik otoenflamasyon oluştuğu, ancak IL-1 β 'nin bu şekilde etki etmediği gösterilmiştir (195).

Bu çalışmada ise IL-18 Aktif AAA-SpA grubunda diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bu grupta IL-18 ile IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α 'nın pozitif korelasyonu olması da IL-18'in enflamasyonu başarılı şekilde gösterdiğini desteklemektedir. İleri çalışmalarda IL-18'in ailesel Akdeniz ateşi ve spondiloartrit birlikteliğini gösterebilecek bir biyobelirteç olma potansiyeli olduğunu düşünmekteyiz.

TNF- α güçlü proenflamatuvar ve immünomodülatuvar özellikleri olan bir sitokindir. Akut ve kronik birçok hastalıkta kritik öneme sahiptir. TNF- α sinyalinin hücrelerde proenflamatuvar yanıtın sürdürülmesine neden olan epigenetik değişiklikleri tetiklediğine dair veriler de bulunmaktadır(196). Özellikle atak sırasında olmak üzere ataklar arası dönemde de TNF- α düzeyinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(68, 197). Sharma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile TNF- α sinyalinin pyrin ekspresyonunu artırdığı ve kanonik pyrin stimülasyonu sonucunda pyrin inflamazomunun aktivasyonu için gerekli olduğu bulunmuştur(198). Hayvan çalışmalarında artmış TNF- α üretiminin spondiloartropati benzeri tabloya yol açtığı gösterilmiştir(199). Entezit ilişkili artrit tanısı olan hastalarda TNF- α düzeyi aksiyal spondiloartropatiye benzer şekilde artmıştır(151). Ayrıca hastalık modifiye edici ilaçlar ile kontrol altına alınamayan entezit ilişkili artrit tedavisinde anti-TNF- α ajanlar ile başarılı sonuçlar elde edilmesi de patogenezdeki yerini desteklemektedir(200).

Bu çalışmada tüm hasta gruplarının TNF- α düzeyi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, hasta grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum ise TNF- α 'nın iki hastalığın patogenezinde de yer aldığını ve anti-TNF- α ajanların tedavideki yerine işaret etmektedir.

Tip 1 interferon ailesinin üyesi olan IFN- α 2, viral enfeksiyonlar ve tümör hücrelerine karşı savaşan bir doğal immün sistemi üyesidir. Bu çalışmada IFN- α 2 düzeyleri tüm aktif hasta gruplarında ölçülemeyecek kadar düşük saptanmış ve bu

nedenle istatistiksel analiz yapılamamıştır. Bu verilerle AAA ve spondiloartritte IFN- α 2 yolağının enflamasyonda yer almadığı öne sürülebilir. Klasik bilgiler de bu hastalıklarda tip 1 IFN'ların yer almadığı yönündedir.

Tip 2 interferon ailesinin üyesi olan IFN- γ doğal ve edinsel immünitinin enfeksiyonlarla mücadelede önemli bir üyesidir. Birçok otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıkta arttığı bilinmektedir. Hem erişkin hem de çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda özellikle atak sırasında IFN- γ düzeyinin arttığı gösterilmiştir(6, 63, 201). Buna rağmen IFN- γ 'nın patogenezdaki yeri henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına karşın, Aktif AAA-SpA grubunda IL-1 β ile, Aktif EİA grubunda TNF- α ile ve AAA Atak grubunda ise IL-6 ile IFN- γ pozitif korelasyon olması IFN- γ ile otoenflamasyon arasındaki ilişkinin ileri çalışmalar ile açıklanması gerektiğini düşündürmektedir.

IL-10, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyen antienflamatuvar bir sitokindir. Literatürde AAA'da serum düzeyinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra anlamlı fark gösterilemeyen çalışmalar da bulunmaktadır(193, 202, 203). Multipl skleroz hastalarında düşük IL-10 düzeyinin kontrolsüz TNF- α artışına neden olduğu ve IFN- β tedavisi ile IL-10 düzeyinde artış olmasına karşın IFN- γ düzeylerinde değişiklik saptanmadığı görülmüştür(204). Benzer şekilde besin allerjisi olan çocuklarda IL-10 düzeyi sağlıklı bireylerden düşük saptanmıştır. Bu çalışmada ise grupların IL-10 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamasına karşın aktif hastalığı olan AAA-SpA, EİA ve atak AAA gruplarında IL-10 düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatürde otoenflamatuvar hastalıklarda kullanılan tedavilerin IL-10 düzeyine etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda enflamatuvar hastalarda IL-10 düzeyinin düşük olması ise beklenen bir bulgudur.

MCP-1 monosit/makrofajların, hafıza T hücrelerin ve NK hücrelerin migrasyon ve infiltrasyonunu düzenleyen en önemli sitokinlerden biridir. Özellikle monositler

olmak üzere birçok immün sistem hücresinde ve diğer sistemlerde eksprese edilir. MCP-1'in proenflamatuvar özelliği antijen sunucu hücreler ve T hücreler ile düzenlenirken, antienflamatuvar özelliği ise Treg hücreler tarafından düzenlenir. MCP-1 ekspresyonu Th2 yanıtının oluşması ile ilişkilidir ve IL-4 üretimini artırır. Shireman ve arkadaşlarının yaptığı deneysel kas hasarı modeli çalışmasında ise MCP-1'in normal reperfüzyon ve kas onarımı için gerekli olduğu gösterilmiştir(205). Literatürde AAA'da MCP-1 düzeyinin değerlendirildiği sayılı çalışmada hasta grubu ile sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(206, 207). Sinoviyal sıvı incelemesinde romatoid artrit ve psöriyatik artrit tanısı olan hastaların MCP-1 düzeyleri spondiloartropati tanısı olan hastalardan yüksek saptanmıştır(208).

Bu çalışmada ise tüm hasta gruplarının MCP-1 düzeyi sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Aynı zamanda MCP-1 atak dönemindeki AAA hastalarında TNF- α ile ve sağlıklı bireylerde ise IL-6 ile yüksek derecede negatif yönde korelasyon göstermiştir. Bunun nedeninin MCP-1'in antienflamatuvar etkisi olduğu düşünülebilir. Ancak bu çalışma, çocuk hastalarda bu alandaki ilk araştırma olup, ayrıntılı ve ileri doğrulama araştırmaları ile daha doğru yorumlar yapılabilir.

Bu çalışma, ailesel Akdeniz ateşi ile birlikte görülen spondiloartrit tanısı olan çocuk hastaların sitokin profillerinin incelendiği ilk çalışma olması nedeniyle özgün bir çalışma niteliği taşımaktadır. Bu çalışma, ileri araştırmalar ile enflamasyon, ailesel Akdeniz ateşi ve entezit ilişkili artrit patogenezinin daha iyi anlaşılması, erişkin ve çocuk hastalar arasındaki farkların belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedaviler için doğru adımlar atılması açısından yol gösterici olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniğine ailesel Akdeniz ateşi, entezit ilişkili artrit ve her iki hastalık bulgularıyla başvuran 6-18 yaş arasında toplam 16 hasta dahil edildi.
2. Hastaların 7'si (%44) kız, 9'u (%56) erkekti.
3. Entezit ilişkili artrit aktivitesi poliklinik değerlendirmesi sırasında BASDAI skoru 3'e eşit ya da yüksek olması ile, ailesel Akdeniz ateşi atak durumu ise öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin tümü göz önüne alınarak değerlendirildi.
4. Ailesel Akdeniz ateşi ve eşlik eden spondiloartrit tanısı olan toplam 6 hasta (3 kız, 3 erkek), yalnızca entezit ilişkili artrit tanısı olan 5 hasta (2 kız 3 erkek), yalnızca ailesel Akdeniz ateşi tanısı olup atak sırasında örnek alınan 5 hasta (2 kız, 3 erkek), ve atak sonrası ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan hastalar ise atak sırasında başvuran hastaların ikinci hafta kontrol muayenelerinde toplam 4 hasta (2 kız, 2 erkek) olmak üzere 16 hastanın 20 örneği çalışmaya dahil edildi.
5. Bu çalışmada enflamasyon belirteçleri düzeyleri hasta grupları kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında IL-18, MCP-1 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
6. IL-18 düzeyi Aktif AAA-SpA grubunda diğer hasta gruplarından ve sağlıklı kontrol grubundan yüksek saptandı, bu da AAA-hastalarında spondiloartropati için bir biyobelirteç olma potansiyeline sahip olduğunu gösterebilir. Bu konuda doğrulayıcı çalışmaların yapılması gerekmektedir.
7. TNF- α düzeyi tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptandı. Bu da TNF- α 'nın ailesel Akdeniz ateşi ve entezit ilişkili artrit tanılarında antienflamatuvar tedavideki yerine işaret eder. Bu tedavilerin TNF- α düzeyine etkisinin ileri çalışmalar ile araştırılması gereklidir.

- 8.** Tüm hasta gruplarında MCP-1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptandı. Atak sırasında alınan örneklerde MCP-1 ile TNF- α arasında negatif korelasyon bulundu. MCP-1 hem proenflamatuvar hem antienflamatuvar etkisi olan bir sitokin olması nedeniyle bu mekanizmadaki yerinin daha iyi anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 9.** Tüm grupların karşılaştırılması sırasında IL-10 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamış olsa da, aktif hasta grupları ile bir grup oluşturularak sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında aktif hastaların plazma IL-10 düzeyleri anlamlı şekilde düşük saptandı.
- 10.** IL-6 düzeyleri arasında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark görülmesi de ailesel Akdeniz ateşi hastalarında atak sırasında ve atak sonrasında grafikte görünür şekilde düşüktür.
- 11.** Otoenflamatuvar hastalıkların patogenezi hakkında yeni bilgiler edinilmektedir. Tedavide kullanılan ajanlar birçok hastada yüksek oranda etkili olsa da bu hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması ile enflamasyon mekanizması hakkında bilgi edinilebilir. Böylece enflamasyon kontrolü hedefe yönelik şekilde yapılabilir ve kişiselleştirilmiş tıp alanında gelişmelere yol gösterebilir.
- 12.** Bu çalışma çocuklarda ailesel Akdeniz ateşi ile birlikte görülen entezit ilişkili artrit tansı olan hastalarda enflamatuvar sitokin düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle özgün değere sahiptir.

7. KAYNAKLAR

1. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(8):1025-32.
2. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
3. Dinarello CA. Interleukin-1 β and the autoinflammatory diseases. *Mass Medical Soc*; 2009. p. 2467-70.
4. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The pyrin inflammasome in health and disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1745.
5. Musabak U, Sengul A, Oktenli C, Pay S, Yesilova Z, Kenar L, et al. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clinical & Experimental Immunology*. 2004;138(3):526-33.
6. Aypar E, Ozen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaloglu A. Th1 polarization in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(9):2011-3.
7. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Atas N, Sari A, et al. Factors associated with damage in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(127):S42-S8.
8. Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, Avcı E, Akkaya-Ulum ZY, Karadağ Ö, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology*. 2020;59(6):1372-80.
9. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;43(2):227-53.
10. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, Szabados B, Mulaosmanović V, Radović J, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S19-23.
11. 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*. 1998;77(4):268-97.
12. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
13. Yalçınkaya F, Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. 2005.
14. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1447-53.
15. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics*. 2001;9(7):553-5.
16. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *American journal of medical genetics*. 1989;34(2):168-72.
17. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(8):634-7.

18. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics*. 1995;55(3):311-4.
19. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008;156:105-11.
20. Chung LK, Park YH, Zheng Y, Brodsky IE, Hearing P, Kastner DL, et al. The Yersinia virulence factor YopM hijacks host kinases to inhibit type III effector-triggered activation of the pyrin inflammasome. *Cell host & microbe*. 2016;20(3):296-306.
21. Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(11):3679-89.
22. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(3):851-9.
23. Yu J-W, Fernandes-Alnemri T, Datta P, Wu J, Juliana C, Solorzano L, et al. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Molecular cell*. 2007;28(2):214-27.
24. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British journal of haematology*. 2009;146(5):467-78.
25. 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.
26. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The pyrin inflammasome in health and disease. *Frontiers in immunology*. 2019:1745.
27. SOHAR E, PRASS M, HELLER J, HELLER H. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF): A disorder with recessive inheritance in non-Ashkenazi Jews and Armenians. *Archives of Internal Medicine*. 1961;107(4):529-38.
28. Chae JJ, Cho Y-H, Lee G-S, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*. 2011;34(5):755-68.
29. Lachmann H, Şengül B, Yavuzşen T, Booth D, Booth S, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*. 2006;45(6):746-50.
30. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *The Journal of rheumatology*. 2003;30(9):2014-8.
31. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(7):473-83.
32. Kelesoglu FM, Aygun E, Okumus NK, Ersoy A, Karapınar E, Sağlam N, et al. Evaluation of subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients: relations with mutation types and attack status: a retrospective study. *Clinical rheumatology*. 2016;35(11):2757-63.

33. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *European journal of medical genetics*. 2019;62(6):103532.
34. Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadetzki S, Livneh A, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmunity reviews*. 2012;12(1):72-6.
35. Ait-Idir D, Khilan A, Djerdjouri B, El-Shanti H. Spectrum of mutations and carrier frequency of familial Mediterranean fever gene in the Algerian population. *Rheumatology*. 2011;50(12):2306-10.
36. Touthou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(5):1706-12.
37. Gangemi S, Manti S, Procopio V, Casciaro M, Di Salvo E, Cutrupi M, et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clinical genetics*. 2018;94(1):81-94.
38. Gkretsi V, Deltas C, Yapijakis C, Lamnissou K. Screening for familial Mediterranean fever M694V and V726A mutations in the Greek population. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2009;13(3):291-3.
39. Topaloglu R, Batu ED, Yıldız Ç, Korkmaz E, Özen S, Beşbaş N, et al. Familial Mediterranean fever patients homozygous for E148Q variant may have milder disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(10):1857-62.
40. Arici ZS, Romano M, Piskin D, Guzel F, Sahin S, Berard RA, et al. Evaluation of E148Q and Concomitant AA Amyloidosis in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3511.
41. Aydın F, Çakar N, Özçakar ZB, Uncu N, Başaran Ö, Özdel S, et al. Clinical features and disease severity of Turkish FMF children carrying E148Q mutation. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(4):e22852.
42. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):644-51.
43. 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 & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(6):1851-61.
44. Federici S, Calcagno G, Finetti M, Gallizzi R, Meini A, Vitale A, et al. Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(12):1961-5.
45. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007;65(9):318-24.
46. Özen S. Changing concepts in familial mediterranean fever: Is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? : Wiley Online Library; 2009.
47. McDermott MF, Aksentijevich I. The autoinflammatory syndromes. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2002;2(6):511-6.
48. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-35.
49. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771-6.

50. de Torre-Minguela C, Mesa del Castillo P, Pelegrín P. The NLRP3 and pyrin inflammasomes: implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Frontiers in immunology*. 2017;8:43.
51. Pelegrín P. Inflammasome activation by danger signals. *The Inflammasomes*: Springer; 2011. p. 101-21.
52. Ratsimandresy RA, Dorfleutner A, Stehlik C. An update on PYRIN domain-containing pattern recognition receptors: from immunity to pathology. *Frontiers in immunology*. 2013;4:440.
53. Seshadri S, Duncan MD, Hart JM, Gavrilin MA, Wewers MD. Pyrin levels in human monocytes and monocyte-derived macrophages regulate IL-1 β processing and release. *The Journal of Immunology*. 2007;179(2):1274-81.
54. Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu J, Datta P, Miller B, Jankowski W, et al. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death & Differentiation*. 2007;14(9):1590-604.
55. Vajjhala PR, Mirams RE, Hill JM. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(50):41732-43.
56. Lu A, Magupalli VG, Ruan J, Yin Q, Atianand MK, Vos MR, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell*. 2014;156(6):1193-206.
57. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*. 2014;513(7517):237-41.
58. Aubert DF, Xu H, Yang J, Shi X, Gao W, Li L, et al. A Burkholderia type VI effector deamidates Rho GTPases to activate the pyrin inflammasome and trigger inflammation. *Cell host & microbe*. 2016;19(5):664-74.
59. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(42):39320-9.
60. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature immunology*. 2016;17(8):914.
61. Keller M, Rüegg A, Werner S, Beer H-D. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell*. 2008;132(5):818-31.
62. Haznedaroglu S, Ozturk M, Sancak B, Goker B, Onat A, Bukan N, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(4):S.
63. Köklü S, Öztürk MA, Balcı M, Yüksel O, Ertenli I, Kiraz S. Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine*. 2005;72(1):38-40.
64. Ibrahim JN, Jeru I, Lecron J-C, Medlej-Hashim M. Cytokine signatures in hereditary fever syndromes (HFS). *Cytokine & growth factor reviews*. 2017;33:19-34.
65. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(2):105-12.
66. Rozenbaum M, Katz R, Rozner I, Pollack S. Decreased interleukin 1 activity released from circulating monocytes of patients with familial Mediterranean fever during in vitro stimulation by lipopolysaccharide. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(3):416-8.
67. Bagci S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, Inal A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2004;23(4):333-7.

68. Notarnicola C, Didelot M, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes & Immunity*. 2002;3(1):43-5.
69. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395-8.
70. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Current Opinion in Rheumatology*. 2016;28(5):523-9.
71. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, et al. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(6):985-9.
72. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM: An International Journal of Medicine*. 1997;90(10):643-7.
73. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Journal of British Surgery*. 1994;81(6):894-6.
74. İnce E, Çakar N, Tekin M, Kendirli T, Özkaya N, Akar N, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2002;21(6):213-7.
75. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(5):799-805.
76. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH, editors. *The arthritis of familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1992: Elsevier.
77. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T, Masri A-F, Nasr F. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2001;20(4):145-8.
78. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, Kedem R, Langevitz P, Ben-Zvi I, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(11):3221-6.
79. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(9):1708-9.
80. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, Kavukçu S, Ülgenalp A, Soylyu A, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2015;35(8):1393-8.
81. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(6):583-96.
82. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*. 2014;53(4):741-5.
83. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*. 2004;5(1):1-6.
84. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):677-82.

85. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2361-71.
86. Stojanovic KS, Hentgen V, Fellahi S, Georgin-Lavialle S, Amselem S, Grateau G, et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: a study of 218 patients. *Clinical biochemistry*. 2017;50(4-5):206-9.
87. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(10):1879-85.
88. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(1):154-60.
89. Sag E, Demirel D, Demir S, Atalay E, Akca U, Bilginer Y, et al., editors. Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2020: Elsevier.
90. Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, Carbo EC, Slofstra M, Arostegui JI, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *Journal of Medical Genetics*. 2018;55(8):530-7.
91. 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 & Rheumatism*. 2013;65(6):1654-62.
92. Nakayama M, Oda H, Nakagawa K, Yasumi T, Kawai T, Izawa K, et al. Accurate clinical genetic testing for autoinflammatory diseases using the next-generation sequencing platform MiSeq. *Biochemistry and biophysics reports*. 2017;9:146-52.
93. Karacan İ, Balamir A, Uğurlu S, Aydın AK, Everest E, Zor S, et al. Diagnostic utility of a targeted next-generation sequencing gene panel in the clinical suspicion of systemic autoinflammatory diseases: a multi-center study. *Rheumatology international*. 2019;39(5):911-9.
94. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(3):135.
95. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou A-R, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(6):659-63.
96. Chappey ON, Niel E, Wautier JL, Hung PP, Dervichian M, Cattan D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1993;54(4):360-7.
97. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Medicinal research reviews*. 2008;28(1):155-83.
98. Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Medullary aplasia after acute colchicine poisoning. 20 cases. *La Nouvelle presse medicale*. 1977;6(19):1625-9.
99. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M, editors. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1991: Elsevier.

100. Ozdemir R, Bayrakci B, Teksam O. Fatal poisoning in children: acute colchicine intoxication and new treatment approaches. *Clinical toxicology*. 2011;49(8):739-43.
101. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al., editors. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2005: Elsevier.
102. Polat A, Acikel C, Sozeri B, Dursun I, Kasapcopur O, Gulez N, et al. Comparison of the efficacy of once-and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever—a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis research & therapy*. 2016;18(1):1-9.
103. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(12):1804-11.
104. Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kélaïdi C, Blanche P. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(12):2074-7.
105. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A, editors. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2017: Elsevier.
106. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gül A, Hashkes PJ, et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology*. 2020.
107. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amarilyo G, Ozdogan H, Vanderschueren S, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(10):1362-9.
108. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, Yasar U, Calguneri M, Kalyoncu U, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(7):1540-4.
109. Ozer I, Mete T, Turkeli Sezer O, Kolbasi Ozgen G, Kucuk GO, Kaya C, et al. Association between colchicine resistance and vitamin D in familial Mediterranean fever. *Renal failure*. 2015;37(7):1122-5.
110. Köhler BM, Lorenz H-M, Blank N. IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European journal of rheumatology*. 2018;5(4):230.
111. Sag E, Akal F, Atalay E, Akca UK, Demir S, Demirel D, et al. Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: real life data from the HELIOS registry. *Rheumatology*. 2020;59(11):3324-9.
112. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(4):854-62.
113. Kacar M, Savic S, van der Hilst JC. The efficacy, safety and tolerability of canakinumab in the treatment of familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Journal of inflammation research*. 2020;13:141.
114. Hashkes PJ, Spalding SJ, Hajj-Ali R, Giannini EH, Johnson A, Barron KS, et al. The effect of riloncept versus placebo on health-related quality of life in patients with poorly controlled familial Mediterranean fever. *BioMed research international*. 2014;2014.
115. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):1-12.

116. 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. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;17(7):358-62.
117. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of inflammation research*. 2016;9:13.
118. Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba-Zada K, Aydin M, Koker O, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2020;40(1):57-64.
119. Batu ED, Kara Eroğlu F, Tsoukas P, Hausmann JS, Bilginer Y, Kenna MA, et al. Periodic fever, aphthosis, pharyngitis, and adenitis syndrome: analysis of patients from two geographic areas. *Arthritis care & research*. 2016;68(12):1859-65.
120. Aydin F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Çelikel Acar B, et al. Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2019;25(2):69-73.
121. Turan A, Mercan R, Bitik B, Kucuk H, Ozturk M, Tufan A. Magnetic resonance imaging features of Familial Mediterranean Fever associated spondyloarthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13(1):1-.
122. Sönmez HE, Batu ED, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Comparison of patients with familial Mediterranean fever accompanied with sacroiliitis and patients with juvenile spondyloarthropathy. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35(6):124-7.
123. Paç Kisaarslan A, Şahin N, Özdemir Çiçek S, Gündüz Z, Poyrazoğlu H, Düşünsel R. Evaluation of familial Mediterranean fever patients concomitant with juvenile spondyloarthropathy. *Modern Rheumatology*. 2021;31(3):718-24.
124. Li Z, Akar S, Yarkan H, Lee SK, Çetin P, Can G, et al. Genome-wide association study in Turkish and Iranian populations identify rare familial Mediterranean fever gene (MEFV) polymorphisms associated with ankylosing spondylitis. *PLoS genetics*. 2019;15(4):e1008038.
125. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2012;26(1):119-33.
126. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2010;221(1-2):7-14.
127. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):406-19.
128. Huang W-X, Huang P, Hillert J. Increased expression of caspase-1 and interleukin-18 in peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2004;10(5):482-7.
129. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2.
130. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(3):324-31.
131. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz N, Makay B, Unsal E, et al. Paediatric rheumatology. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29:111-6.

132. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatrics International*. 2008;50(2):154-8.
133. Sahin S, Acari C, Sonmez HE, Kilic FZ, Sag E, Dundar HA, et al. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19(1):1-10.
134. Saurenmann R, Rose J, Tyrrell P, Feldman B, Laxer R, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(6):1974-84.
135. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(12):2341-51.
136. Gomez K, Raza K, Jones S, Kennedy L, Calin A. Juvenile onset ankylosing spondylitis--more girls than we thought? *The Journal of rheumatology*. 1997;24(4):735-7.
137. Khan MA. An update on the genetic polymorphism of HLA-B* 27 with 213 alleles encompassing 160 subtypes (and still counting). *Current rheumatology reports*. 2017;19(2):9.
138. Kavadichanda CG, Geng J, Bulusu SN, Negi VS, Raghavan M. Spondyloarthritis and the Human Leukocyte Antigen (HLA)-B* 27 Connection. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:497.
139. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+ CD4- CD8- enthesal resident T cells. *Nature medicine*. 2012;18(7):1069-76.
140. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(9):2633-43.
141. Ito Y, Usui T, Kobayashi S, Iguchi-Hashimoto M, Ito H, Yoshitomi H, et al. Gamma/delta T cells are the predominant source of interleukin-17 in affected joints in collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(8):2294-303.
142. Mielants H, Veys E, Goemaere S, Cuvelier C, De Vos M. A prospective study of patients with spondyloarthropathy with special reference to HLA-B27 and to gut histology. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(8):1353-8.
143. Mielants H, Veys E, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(12):2279-84.
144. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, Lefkowitz EJ, Cui X, Genin A, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(6):1-10.
145. Taurog JD, Richardson JA, Croft J, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Journal of Experimental Medicine*. 1994;180(6):2359-64.
146. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *Bmj*. 2018;360.
147. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, Pointon JJ, Robinson PC, Weisman MH, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nature communications*. 2015;6(1):1-8.

148. Lamot L, Borovecki F, Tambic Bukovac L, Vidovic M, Perica M, Gotovac K, et al. Aberrant expression of shared master-key genes contributes to the immunopathogenesis in patients with juvenile spondyloarthritis. *PloS one*. 2014;9(12):e115416.
149. Cosan F, Üstek D, Oku B, Duymaz-Tozkiç 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.
150. Gülhan B, Akkuş A, Özçakar L, Beşbaş N, Özen S. Paediatric rheumatology; Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(suppl 84):s160-s4.
151. Bhattacharya S, Misra R, Aggarwal A. Patients with enthesitis related arthritis show similar monocyte function pattern as seen in adult axial spondyloarthropathy. *Pediatric Rheumatology*. 2020;18(1):1-11.
152. Gaur P, Myles A, Misra R, Aggarwal A. Intermediate monocytes are increased in enthesitis-related arthritis, a category of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2017;187(2):234-41.
153. Gaur P, Misra R, Aggarwal A. Natural killer cell and gamma delta T cell alterations in enthesitis related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical immunology*. 2015;161(2):163-9.
154. Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Elevated concentrations of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(7):1349-53.
155. Mahendra A, Misra R, Aggarwal A. Th1 and Th17 predominance in the enthesitis-related arthritis form of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(8):1730-6.
156. Rahman MT, Myles A, Gaur P, Misra R, Aggarwal A. TLR4 endogenous ligand MRP8/14 level in enthesitis-related arthritis and its association with disease activity and TLR4 expression. *Rheumatology*. 2014;53(2):270-4.
157. Gupta L, Bhattacharya S, Agarwal V, Aggarwal A. Elevated levels of serum MRP8/14 in ankylosing spondylitis: associated with peripheral arthritis and active disease. *Clinical rheumatology*. 2016;35(12):3075-9.
158. Myles A, Tuteja A, Aggarwal A. Synovial fluid mononuclear cell gene expression profiling suggests dysregulation of innate immune genes in enthesitis-related arthritis patients. *Rheumatology*. 2012;51(10):1785-9.
159. Cánovas R, Cobb J, Brozynska M, Bowes J, Li YR, Smith SL, et al. Genomic risk scores for juvenile idiopathic arthritis and its subtypes. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(12):1572-9.
160. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis care & research*. 2011;63(9):1307-12.
161. Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatric Clinics of North America*. 1995;42(5):1051-70.
162. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(11):2395-401.
163. Fisher C, Ioannou Y, Hall-Craggs M, Sen D. Enthesitis related arthritis; a new era of understanding. *Ann Paediatr Rheum*. 2012;1(1):8-16.

164. Moll JM, Wright V. Normal range of spinal mobility. An objective clinical study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1971;30(4):381.
165. Flatø B, Smerdel A, Johnston V, Lien G, Dale K, Vinje O, et al. The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2002;46(4):986-94.
166. Walscheid K, Glandorf K, Rothaus K, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, et al. Enthesitis-related arthritis: prevalence and complications of associated uveitis in children and adolescents from a population-based nationwide study in Germany. *The Journal of rheumatology*. 2021;48(2):262-9.
167. Stoll ML, Punaro M, Patel AS. Fecal calprotectin in children with the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(10):2274-5.
168. Stoll ML, Patel AS, Punaro M, Dempsey-Robertson M. MR enterography to evaluate sub-clinical intestinal inflammation in children with spondyloarthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2012;10(1):1-6.
169. Julkunen H. Synovial inflammatory cell reaction in chronic arthritis. *Acta Rheumatologica Scandinavica*. 1966;12(1-4):188-96.
170. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(12):945-53.
171. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clinical rheumatology*. 2015;34(11):1839-46.
172. Berntson L, Nordal E, Aalto K, Peltoniemi S, Herlin T, Zak M, et al. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(5):725-31.
173. Weiss PF, Chauvin NA, Klink AJ, Localio R, Feudtner C, Jaramillo D, et al. Detection of Enthesitis in Children With Enthesitis-Related Arthritis: Dolorimetry Compared to Ultrasonography. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(1):218-27.
174. Weber U, Maksymowych WP. Sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging for axial spondyloarthritis. *The American journal of the medical sciences*. 2011;341(4):272-7.
175. Dreyfuss P, Dreyer SJ, Cole A, Mayo K. Sacroiliac joint pain. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2004;12(4):255-65.
176. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis care & research*. 2019;71(6):717-34.
177. Wanders A, Heijde Dvd, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(6):1756-65.
178. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles M. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(10):941-2.

179. Van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(11):1518-24.
180. Marino A, De Souza M, Giani T, Cimaz R. Pharmacotherapy for juvenile spondyloarthritis: an overview of the available therapies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(17):2161-8.
181. André M. Patient education and foot disability in juvenile idiopathic arthritis: A physiotherapy perspective: Institutionen för klinisk neurovetenskap, arbetsterapi och ...; 2005.
182. Tollisen A, Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Aasland A, Lerdal A, et al. Physical functioning, pain, and health-related quality of life in adults with juvenile idiopathic arthritis: A longitudinal 30-year followup study. *Arthritis care & research*. 2018;70(5):741-9.
183. Naveen R, Mohindra N, Jain N, Majumder S, Aggarwal A. Hip involvement in children with enthesitis related arthritis (ERA) is associated with poor outcomes in adulthood. *Clinical rheumatology*. 2021:1-9.
184. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(9):2392-401.
185. Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(11):3573-82.
186. Marino A, Weiss PF, Brandon TG, Lerman MA. Juvenile Spondyloarthritis: focus on uveitis. *Pediatric Rheumatology*. 2020;18(1):1-4.
187. Rypdal V, Arnstad ED, Aalto K, Berntson L, Ekelund M, Fasth A, et al. Predicting unfavorable long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis: results from the Nordic cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):1-10.
188. Gülhan B, Akkuş A, Özçakar L, Beşbaş N, Özen S. Paediatric rheumatology; Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(suppl 84):s160-4.
189. Aydin F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Acar BÇ, et al. Sacroiliitis in children with familial Mediterranean fever. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2019;25(2):69-73.
190. Sharma D, Sharma BR, Vogel P, Kanneganti T-D. IL-1 β and caspase-1 drive autoinflammatory disease independently of IL-1 α or caspase-8 in a mouse model of familial Mediterranean fever. *The American journal of pathology*. 2017;187(2):236-44.
191. Ibrahim J-N, Jounblat R, Delwail A, Abou-Ghoch J, Salem N, Chouery E, et al. Ex vivo PBMC cytokine profile in familial Mediterranean fever patients: Involvement of IL-1 β , IL-1 α and Th17-associated cytokines and decrease of Th1 and Th2 cytokines. *Cytokine*. 2014;69(2):248-54.
192. Gang N, Drenth J, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):890-7.
193. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2007;27(9):807-11.

194. Zhu Q, Kanneganti T-D. Cutting edge: distinct regulatory mechanisms control proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1 β . *The Journal of Immunology*. 2017;198(11):4210-5.
195. Kim M, Chae J, Park Y, De Nardo D, Stirzaker R, Ko H, et al. Aberrant actin depolymerization triggers the pyrin inflammasome and autoinflammatory disease that is dependent on IL-18, not IL-1 β . 2015.
196. Song M, Fang F, Dai X, Yu L, Fang M, Xu Y. MKL 1 is an epigenetic mediator of TNF- α -induced proinflammatory transcription in macrophages by interacting with ASH 2. *FEBS letters*. 2017;591(6):934-45.
197. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz M, Taslipinar A, Akinci S, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in familial Mediterranean fever patients. *Clinical rheumatology*. 2003;22(2):99-101.
198. Sharma D, Malik A, Guy C, Vogel P, Kanneganti T-D. TNF/TNFR axis promotes pyrin inflammasome activation and distinctly modulates pyrin inflammasomopathy. *The Journal of clinical investigation*. 2019;129(1):150-62.
199. Cambré I, Gaublonne D, Burssens A, Jacques P, Schryvers N, De Muynck A, et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nature communications*. 2018;9(1):1-14.
200. Otten MH, Prince FH, Twilt M, ARMBRUST W, HOPPENREIJS EP, KOOPMAN-KEEMINK Y, et al. Tumor necrosis factor-blocking agents for children with enthesitis-related arthritis—data from the Dutch arthritis and biologicals in children register, 1999–2010. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(10):2258-63.
201. Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri S-Y, et al. Multiple serum cytokine profiling to identify combinational diagnostic biomarkers in attacks of familial Mediterranean fever. *Medicine*. 2016;95(16).
202. Manukyan G, Ghazaryan K, Ktsoyan ZA, Tatyán M, Khachatryan Z, Hakobyan G, et al. Cytokine profile of Armenian patients with familial Mediterranean fever. *Clinical biochemistry*. 2008;41(10-11):920-2.
203. Bilginer Y, Roux-Lombard P, Dayer J M, Bakkaloglu A, Ozen S. Profile of cytokines, growth factors and chemokines during attacks of FMF. *Pediatric Rheumatology*. 2008;6(1):1-.
204. Özenci V, Kouwenhoven M, Huang Y, Kivisäkk P, Link H. Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor-alpha (TNF- α)-and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon-beta (IFN- β) treatment. *Clinical & Experimental Immunology*. 2000;120(1):147-53.
205. Shireman PK, Contreras-Shannon V, Ochoa O, Karia BP, Michalek JE, McManus LM. MCP-1 deficiency causes altered inflammation with impaired skeletal muscle regeneration. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81(3):775-85.
206. Kholoussi S, Kholoussi N, El-Bassyouni HT, Morcos B, Abo-Shanab A. Serum levels of chemokines MCP-1, GRO-alpha and E-selectin correlates with familial Mediterranean fever. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science*. 2021;75(1):21-5.
207. Ozer HT, Erken E, Gunesacar R, Kara O. Serum RANTES, MIP-1 α , and MCP-1 levels in Behçet's disease. *Rheumatology International*. 2005;25(6):487-8.
208. Kavadiçhanda C, Shanoj K, Ganapathy S, Shah SI, Ananthkrishnan R, Sahoo J, et al. Factors associated with high cardiovascular risk in psoriatic arthritis and non-psoriatic spondyloarthritis. *Rheumatology international*. 2022:1-10.

8. EKLER

Ek 3. Hastalık Değerlendirme Formu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

‘Çocukluk çağında ailesel Akdeniz ateşi ve eşlik eden spondiloartritte enflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi’ isimli proje kapsamında hastaların hastalık değerlendirme formu (araştırmacı hekim tarafından doldurulacaktır, hasta numarası hekim tarafından belirlenecektir).

Değerlendirme Tarihi	
Hasta Numarası	
Doğum Tarihi	
Tanı Tarihi	
En son atak tarihi	
Önceden kullandığı ilaçlar	
Şu anda kullandığı ilaçlar	
MEFV mutasyonu	
Komorbidite	
HLA-B27 pozitifliği	
MRG’de sakroiliyak tutulumu (unilateral/bilateral)	
MRG’de vertebra tutulumu	
Hemoglobin(g/dl)	
Lökosit(/mm³)	
Trombosit(/mm³)	
CRP(mg/dl)	

Ek 4. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) tanılı hastalarda yeni bir hastalık belirteci araştırılması ile ilgili yeni bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Çocukluk çağında ailesel Akdeniz ateşi ve eşlik eden spondiloartritte enflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji Bilim Dalında yapılacaktır. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, hastalığın oluşum mekanizmasını daha iyi anlayabilmek, tanı ve tedavide yeni seçenekler oluşturabilmektir. Çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz demografik ve hastalık ile ilişkili özellikler kaydedilecek ve organ, sistem tutulumu açısından veriler araştırmacılar tarafından değerlendirilecektir. Rutin kontrol sırasında hasta muayenesi ve örnek temini Dr. Sena Bocutcu ve Uzm. Dr. Erdal Sağ tarafından yapılacaktır. İziniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kontrol muayenesinin ardından alınan rutin tetkiklere ek olarak koldaki damardan bir seferlik olarak 1 tüp (10ml) daha fazla kan alınacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilir. 2-) Düşük ihtimalle iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine düşük ihtimalle ciltte beklenmeyen kızarıklık gelişebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının Beyanı)

Dr. Sena Bocutcu tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya ‘katılımcı’ olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim.)* Ayrıca benim tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Seza Özen'i +90 (312) 305 18 63 nolu telefondan ve HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı adresinden, Dr. Sena Bocutcu'yu HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun benim tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumla birlikte “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

- Çocuğuma ait arşiv kayıtlarından alınacak klinik veriler de dahil olmak üzere, tüm kayıtlı verilerin ve örneklerin uluslararası olarak proje ekibiyle paylaşılmasını onaylıyorum.
- Çocuğumdan alınan örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

Çocuğumdan alınan kodlanmış örneğın, araştırma konusuyla bağlantılı diğér çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

Çocuğumdan alınan örneğın gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğı ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek 5. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr. Seza Özen. Çocukluk çağında başlayan Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı olan hastalarda bir araştırma yapıyoruz. Senin gibi Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı olan hastalarda yeni bir hastalık belirtici araştırılması ile ilgili yaptığımız bu çalışma ile hastalığın seyrinin öngörülmesini ortaya koymaya çalışacağız. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Dr. Sena Bocutcu ve bazı başka doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senden kan alacağız. Kan alırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi hastalar için yararlı olacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz fakat senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya senin katılman için önce anne baban ile görüşüp, onların izinlerini alacağız. Anne ve baban kabul etseler bile bu araştırmaya katılmak asıl senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile istediğin zaman vazgeçebilirsiniz. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsen doktorların muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Bu çalışma ile ilgili tüm sorularını istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmayı kabul ediyorsan lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. Sonrasında sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun Adı, Soyadı:

Tarih:

İmza:

Velisinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmacının Adı Soyadı, Ünvanı:

Tarih:

Adres:

Tel:

İmza: