



**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA AMİLOİDOZ İLE MEFV GENİ  
MUTASYONLARI VE SERUM AMİLOİD-A PROTEİN GENİ ALLELLERİNİN  
İLİŞKİSİ**

**UZ. DR. GÖZDE YILDIRIM ÇETİN**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. MEHMET SAYARLIOĞLU**

**KAHRAMANMARAŞ– 2013**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER	VI
ABSTRACT and KEY WORDS	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankilozan Spondilit	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.2.1.Genetik	3
2.1.2.2.Enfeksiyonlar	5
2.1.2.3.İnflamasyon	5
2.1.3. Klinik	6
2.1.3.1. Artiküler bulgular	6
2.1.3.1.(1). İnflamatuar Bel Ağrısı	6
2.1.3.1.(2). Ankiloz	7
2.1.3.1.(3). Kırık	8
2.1.3.1.(4). Periferik artrit	8
2.1.3.1.(5). Anterior Göğüs Duvarında Ağrı ve Aksiyel Eklem Tutulumu	8
2.1.3.1.(6). Entezit	8
2.1.3.2. Ekstra-artiküler Bulgular	9
2.1.3.2.(1). Üveit (İritis veya iridosiklitis)	9
2.1.3.2.(2). Kardiyak Tutulum	9
2.1.3.2.(3). Akciğer Tutulumu	10
2.1.3.2.(4). Böbrek Tutulumu	10
2.1.3.2.(5). Gastrointestinal Tutulum	10
2.1.4. Laboratuvar Bulguları	10
2.1.5. Görüntüleme	11
2.1.5.1. Direkt Radyografi	11
2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	11
2.1.5.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri	12
2.1.6. Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri	12
2.1.7. Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	15
2.1.8. Tedavi	15
2.1.8.1. Fizik Tedavi	15
2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi	15
2.1.8.2.(1). Non Steroidal Antiinflamatuvarlar	16

2.1.8.2.(2). Kortikosteroidler	16
2.1.8.2.(3). Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar	16
2.1.8.2.(4). TNF- $\alpha$ Bloke Edici Ajanlar	17
2.1.8.2.(4).a. Etanercept	17
2.1.8.2.(4).b. İnfliksimab	18
2.1.8.2.(4).c. Adalimumab	18
2.2. Amiloidoz'a Genel Bakış	18
2.2.1. Giriş	18
2.2.2. Amiloidoz Tipleri	19
2.2.3. Klinik Bulgular	20
2.2.4. Tanı	23
2.2.5. Tedavi	26
2.3. Sekonder (AA) Amiloidozun Sebepleri, Tanısı ve Romatolojik Hastalıklar ile İlişkisi	27
2.3.1. AA Amiloidoz ile İlişkili Romatolojik Hastalıklar	27
2.3.2. Sekonder Amiloidoz Patogenezi	27
2.3.2.1. Giriş	27
2.3.2.2. Serum Amiloid A Proteini	28
2.3.2.2.(1). SAA Protein Tipleri	28
2.3.2.2.(2). SAA Proteinlerinin Fonksiyonları	29
2.3.2.2.(3). SAA Proteinlerinin Ligandları	29
2.4. Ailevi Akdeniz Ateşi	29
2.5. Mediterranean Fever (MEFV) Geni	30
2.6. AS, AAA ve MEFV Gen Mutasyonu Arasındaki İlişki	32
2.7. AA Amiloidoz ve Genetik	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta Seçimi	35
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	36
3.3. Klinik Ölçümler	36
3.4. Dışlama Kriterleri	36
3.5. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

## **TEŞEKKÜR**

Mesleğimi bana öğreten, hayata dair güzel ve doğru kuralları gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na, yan dal asistanlığım boyunca yanımda olan hocam Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D. öğretim üyesi Vedat Nacitarhan'a çok teşekkür ederim. Dahiliye A.D. öğretim üyeleri ve asistanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi yan dal uzmanlık eğitimi ve tezimin her aşamasında verdiği yardım ve desteklerinden dolayı canım anneme, sevgili eşime, 2009 yılında hayatımıza katılan ve mutluluk getiren sevgili oğluma, babama ve tüm aileme sonsuz teşekkürler...

## TABLO LİSTESİ

	<b><u>Sayfa</u></b> <b><u>No</u></b>
Tablo-2.1: İnflamatuar Bel Ağrısı için “Assesment of Spondyloarthritis International Society” (ASAS) Kriterleri	7
Tablo-2.2: 1984 Modifiye New York Kriterleri	12
Tablo-2.3: Spondiloartritler için Amor Kriterleri	13
Tablo-2.4: ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)	13
Tablo-2.5: Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri	14
Tablo-2.6: Periferik Tutulumlu veya Genel Spondiloartrit Sınıflaması için ASAS Kriterleri	14
Tablo-2.7 Etnik Kökenlere göre MEFV Mutasyonlarının Dağılımı	31
Tablo-4.1: Çalışma ve Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verileri	37
Tablo-4.2: Çalışma ve Kontrol Grubu Hastalarının Klinik Verileri	38
Tablo-4.3: Çalışma ve Kontrol Grubu Hastalarının MEFV Genetik Verileri	39
Tablo-4.4: Serum Amiloid A-1/2 Tekli Nükleotid Polimorfizmi Sıklığı	40
Tablo-4.5: Amiloidozu Olan ve Olmayan İki AS'li Gruptaki HLA-B27 Genetik Verileri	41

## KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
5-ASA	: 5- aminosalisilik asit
AA	: Sekonder amiloidoz
$\beta$ 2-M	: Beta-2 mikroglobulin
CD4+	: Yardımcı T hücre
CD8+	: Sitotoksik T hücre
CRP	: C reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
G1	: Aggrekan
GİS	: Gastrointestinal sistem
HLA-B27	: Human leukocyte antigen-İnsan lökosit antijeni
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
İFN	: İnterferon
LCDD	: Light-chain deposition disease
MEFV	: Mediterranean fever
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
SAA	: Serum amiloid A
SSZ	: Salazoprin
STIR	: Short-TI inversion-recovery
SSA	: Senil amiloidoz
SAP	: Serum amiloid P
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SpA	: Spondiloartropatiler
TTR	: Transtiretin
TNF	: Tümör nekroz faktör
TGF	: Transforming growth factor

## ÖZET

### **Ankilozan Spondilit Hastalarında Amiloidoz ile MEFV Geni Varyasyonları ve Serum Amyloid A Protein Geni Allellerinin İlişkisi**

**Giriş:** Ankilozan spondilit (AS) kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır ve en ciddi komplikasyonlarından biri amiloidozdur. AS'nin etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Bu çalışmada amiloidozu olan ve olmayan AS'li hastalarda MEFV mutasyonlarını ve SAA polimorfizmini araştırmayı planladık.

**Yöntem:** Amiloidozlu AS sayısı az olduğu için çalışma çok merkezli olarak yapıldı. SAA1/2 polimorfizmleri ve MEFV mutasyonları ekson-2 ve ekson-10 sekans analizi yapılarak tarandı. Romatoloji polikliniklerinde takip edilen 23 AS ve sekonder amiloidozlu hasta (E/K:18/5), 49 amiloidozu olmayan AS'li kontrol hastası (E/K:43/6) çalışmaya alındı.

**Sonuçlar:** Çalışılan 144 allelde SAA1 ve SAA2 tekli nükleotid polimorfizmi bakıldı. Çalışmamızda SAA1'deki tekli nükleotid polimorfizmi olan rs12218 anlamlı olarak amiloidozlu AS grubunda yüksek bulundu ( $p=0,006$ ). Çalışmaya katılan 72 AS hastasının 47'sinde (%65,2) ve 144 allelin 53'ünde (%36,8) MEFV mutasyonu tespit edildi. M694V mutasyonu 12 hastada tespit edildi (5'i amiloidozlu grupta, 7'si kontrol grubunda). R202Q mutasyonu 32 hastada tespit edildi (9'u amiloidozlu grupta, 23'ü kontrol grubunda). E148Q mutasyonu amiloidozlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi (7 hastaya karşılık 3 hasta  $p=0.007$ ).

**Tartışma:** Literatürdeki çalışmalarda SAA genotipi ile amiloidoz arasındaki ilişki çoğunlukla ailevi Akdeniz ateşi (AAA) olan hastalarda gösterilmiştir. AS'li hastalarda SAA1/2 polimorfizmini gösteren çalışma yoktur. Çalışmamızda AAA olan hastalardaki gibi amiloidozlu AS hastalarında rs12218 polimorfizmini anlamlı yüksek bulduk. MEFV gen mutasyonları AAA olan hastalarda sık görülmesine rağmen diğer inflamatuvar hastalıklarda da tespit edilmiştir. MEFV mutasyonları AS etyopatogenezinde de rol oynuyor olabilir. Çalışmamızda M694V allelik sıklığını %8.3 oranında tespit ettik. Türkiye'den yapılan diğer iki çalışmada M694V allelik sıklığı %6.3 ve %12.3 olarak bulunmuştur; genel popülasyonda ise bu oran %1.1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamız Türk popülasyonunda M694V mutasyonunun AS patogenezinde rol aldığını gösterir. Çalışmamızda AS hastalarında R202Q mutasyonu en sık tespit edilen mutasyon olmuştur ama bu mutasyonun önemi tartışmalıdır. Yine bölgemizde 387 AAA olan hastada yaptığımız genetik sekans analizi

çalışmasında tüm ekson-2 ve ekson-10 mutasyonları taranmış ve R202Q (%30.3) mutasyonu en sık rastlanan mutasyon olmuş bunu M694V (%23), M680I (%21.3), E148Q (%9.87), V726A (%4) mutasyonları takip etmiştir. Bu farklılık daha önceki MEFV genetik çalışmalarda genellikle strip assay yöntemi kullanılmasına bağlı olabilir. R202Q mutasyonu AAA etyolojisinde rol oynuyor olabilir. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre benzer şekilde AS etyolojisinde de rol oynamaktadır. Bu varsayımın doğrulanması için daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Ankilozan spondilit, Mediterranean fever (MEFV) geni, interlökin-1



## ABSTRACT

### **The Relationship between Amyloidosis and MEFV Gene Variations and Serum Amyloid-A Protein Gene Allele in Patients Diagnosed With Ankylosing Spondylitis**

**Background:** Ankylosing spondylitis (AS) and familial Mediterranean fever (FMF) are chronic autoinflammatory diseases that are very prevalent in young people. The most severe complication of these diseases is development of renal amyloidosis. The etiology of AS remains largely unknown but both genetic and environmental factors are in play. This article explores the existence of a possible association between polymorphisms of the type 1 and type 2 serum amyloid A protein genes (*SAA1/2*) and development of amyloidosis in AS patients, and also explores the Mediterranean fever (*MEFV*) genotype of AS patients.

**Methods:** The numbers of AS patients with amyloidosis are limited and a multicenter study was thus performed. *MEFV* mutations in exons 2 and 10 were screened and *SAA1/2* polymorphisms and HLA-B27 status evaluated in 23 AS patients with amyloidosis (M/F:18/5) and 49 AS patients without amyloidosis (M/F: 43/6).

**Results:** The single-nucleotide rs12218 polymorphism of *SAA1* was significantly more prevalent in AS patients with amyloidosis ( $p=0.006$ ) than in AS patients without the complication. The prevalence of the *SAA2* rs2445174 and rs2468844 polymorphisms did not differ significantly between the two groups ( $p=0.17$  and  $p=0.65$ , respectively) (Table-2).

HLA-B27 positivity was evident in 63 of 72 patients with AS (87.5%).

*MEFV* mutations were found in 47 of 72 (study and control) AS patients (65.2%) and in 53 of their 144 alleles (36.8%). Genotyping of *MEFV* exon 10 failed for one AS patient with amyloidosis and one without. Twelve M694V mutations were found (5 in the amyloidosis group and 7 in controls). Thirty-two R202Q mutations were found (9 in the amyloidosis group and 23 in controls). Ten E148Q mutations were found, the number was significantly higher in the amyloidosis group (7) than in controls (3) ( $p=0.007$ ).

**Conclusions:** A relationship between the presence of amyloidosis and *SAA1* genotype has been shown in recent studies of (principally) FMF patients. To date, no study has explored *SAA1/2* polymorphisms in AS patients. We found that, as in FMF patients, the *SAA1* rs12218 polymorphism was significantly more prevalent in

amyloidosis patients.

Of all our AS patients, 87.5% were HLA-B27-positive. Of all Caucasians with AS, 92% were HLA-B27-positive and this was true of 50% of African-American AS patients.

Although *MEFV* gene mutations are most frequently noted in FMF patients, such mutations also occur in patients with other inflammatory diseases including Behçet's disease, Henoch-Schonlein purpura, and juvenile rheumatoid arthritis. It has been suggested that *MEFV* mutations may change the inflammatory response to infectious and inflammatory diseases and may contribute to development of AS.

The allelic frequency of M694V among AS patients was 8.3% in our present study. Two uncontrolled studies conducted in central Turkey estimated the allelic frequency of M694V among AS patients at 6.3% and 12.3% (1,2). The corresponding figure in the general population of the same region was about 1.1%. These studies and our work suggest a role for M694V in AS pathogenesis in the Turkish population. In our study, the E148Q mutation was significantly higher in AS patients with amyloidosis than in those with AS alone. FMF patients who are compound E148Q-V726A heterozygotes appear to be more likely than other FMF patients to have severe renal amyloidosis. In a recent study in which few patients were evaluated, E148Q mutation was found in 3 of 9 patients with secondary amyloidosis due to different inflammatory diseases.

In our work, the R202Q mutation was the most prevalent *MEFV* mutation. The significance of this observation is uncertain. Earlier, it was found that the R202Q mutation occurred at a significantly higher level in FMF patients than in healthy controls. The R202Q mutation may thus contribute to the etiology of FMF. Our work shows that this may also be true of AS. Further large-scale screening is required.

**Key words:** Ankylosing Spondylitis, Mediterranean fever (*MEFV*) gen, interleukin-1

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) aksiyel ve periferik eklemleri etkileyen spesifik klinik, radyolojik ve genetik özellikleri olan romatolojik bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla gençleri etkiler.<sup>1</sup> Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ise yine genç hasta grubunda görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS hastalarında görülen klinik gidiş çok çeşitlidir. AS patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. AAA ve AS'nin klinik özellikleri birbirini taklit edebilir ve bu iki hastalık birlikte bulunabilir.<sup>2,3</sup> "Mediterranean fever" (MEFV) gen mutasyonları en sık AAA hastalarında görülmesine rağmen Behçet hastalığında, Henoch-Schonlein purpura ve juvenil romatoid artritli hastalarda da tespit edilmiştir.<sup>4,5,6,7,8</sup> MEFV gen mutasyonu olan kişilerde ve MEFV taşıyıcılarında inflamatuvar yanıtta artış vardır.<sup>9</sup> İnflamatuvar hastalıkların patogenezinde bu faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>5</sup> Bu yüzden nonspesifik faktörlerin tetiklediği inflamatuvar reaksiyonlar bazen tamamiyle kontrol altında tutulamaz.<sup>10</sup> İnfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda MEFV mutasyonları inflamatuvar yanıtı değiştiriyor olabilir, AS'nin ortaya çıkmasında katkısı olabilir ve AS'de hastalık aktivitesini etkiliyor olabilir.<sup>8</sup> MEFV mutasyonu ve AS arasındaki ilişki net değildir. AS hastalarında MEFV mutasyonu sıklığında artış (%30.5), romatoid artritli ve sağlıklı kişilere göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuç da AS'nin etyolojisinde MEFV mutasyonlarının rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>11</sup>

Sekonder amiloidoz, AS gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda ve AAA gibi kronik inflamasyonla giden genetik hastalıklarda görülen ciddi bir komplikasyondur. AA amiloidoz nadir görülür ve uzun süreli aktif hastalığı olan hastalarda ortaya çıkar. Hastalarda tipik olarak nefrotik sendrom gelişir ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Amiloidoz gelişen AAA hastalarında bir akut faz proteini olan serum amiloid A (SAA)'nın N-terminal kısmının dokularda biriktiği gösterilmiştir. AAA hastalarında, M694V homozigot, E148Q-V726A birleşik heterozigot mutasyonunun ve SAA  $\alpha/\alpha$  gen polimorfizmi varlığının, renal amiloidoz için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.<sup>12,13</sup>

Türkiye'de AAA sık görülen bir hastalıktır, AAA'li hastalarda aynı zamanda AS de bulunabilir. AAA'i olmayan AS hastalarında da ciddi bir komplikasyon olarak AA amiloidoz ortaya çıkabilir. AAA hastalarında olduğu gibi, AAA'i olmayan fakat amiloidozu olan AS hastalarında MEFV mutasyonu ve SAA polimorfizminin amiloidoza yatkınlığı etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Bu konuda yapılmış ve vaka sayısı çok olan çalışma bulunmamaktadır.

Bu alışmamızda AAA ile birlikteliği olmayan AS'li hastalarda MEFV mutasyonları ve SAA polimorfizminin amiloidoz gelişiminde etkisinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ankilozan Spondilit

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

AS insan lökosit antijeni ("Human leukocyte antigen B27", HLA-B27) ile ilişkili, etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>14</sup> Reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartrit ve farklılaşmamış spondiloartriti de içeren spondiloartropatiler (SpA) hastalık grubunun prototipi ve en sık rastlanan üyeleridir.<sup>15</sup> Asimetrik periferik oligoartrit ve/veya inflamatuvar tipte bel ağrısı ile akciğer, göz ve kalp gibi diğer organ tutulumları ile karakterize olabilen sistemik hastalıklardır.<sup>16</sup> Sıklıkla 20-30 yaş arası genç erişkin hastaları etkiler ve belirgin olarak erkek cinste daha fazla görülür. Hastaların %80'inde 30 yaşından önce ilk semptomlar gelişir ve %5'den daha az hastada semptomlar 45 yaşın üzerinde ortaya çıkar.<sup>17</sup> AS ve diğer SpA'ların insidans ve prevalansı ile HLA-B27 prevalansı arasında güçlü bir ilişki ve doğrusal olmayan bir korelasyon vardır.<sup>18</sup> HLA-B27 pozitif olanlarda AS riski 5-6 kat artar. Bu prevalans değerleri değişik toplumlarda farklıdır. Birinci derece yakınlarında AS olanlarda risk 5.6-16 kat kadar artar. AS'li kardeşi olan kişide HLA-B27 pozitif ise AS gelişme riski %10-20 oranında iken, HLA-B27 negatif ise bu risk %5'tir.<sup>19</sup> Kronik bel ağrısı olanlarda AS prevalansı %4,6 dır.<sup>20</sup> Farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda AS insidansı 7-10/100.000'dir.<sup>21</sup> Prevalansı ise genel popülasyonda %0-1,4'tür. Değişik etnik popülasyonlarda hastalığın görülme sıklığı farklılıklar gösterir. Beyaz Amerika yerlilerinde en yüksek prevalans görülür, Afrikalı Amerikalılarda ve Asyalılarda prevalans daha düşüktür. Sağlıklı beyaz popülasyonda HLA-B27 pozitifliği %8, Afrikalı Amerikalılarda %4'tür.<sup>22</sup> Semptomların erken yaşta ortaya çıkması kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkilidir.<sup>23</sup> SpA'lı genç hastalarda klinik semptomlar farklı olabilmektedir. Erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla yapısal değişiklik görülür.<sup>24</sup>

#### 2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

SpA grubu hastalıkların patogenezi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hastalığı başlatan veya devam ettiren faktörler araştırılmaya devam edilmektedir.<sup>16</sup> Patogenezde genetik faktörler, enfeksiyonlar ve inflamasyon rol oynar.<sup>22</sup>

##### 2.1.2.1. Genetik

AS etyopatogenezine genetik etkilerin katkısı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmünitiden kaynaklandığı düşünülen diğer hastalıklarda

olduğundan daha fazladır. Birinci derece akrabasında AS olan HLA-B27 pozitif bireylerde hastalığın gelişme riski, akrabalarında AS olmayan HLA-B27 pozitif kişilere göre 6 ile 16 kat artmaktadır.<sup>25</sup> AS'li hastalarda yapılan ikiz çalışmalarında monozigotik uyumun %70 olduğu gösterilmiştir. Genetik risk sadece hastalığın ortaya çıkışını etkilemez aynı zamanda hastalık başlangıç yaşını, hastalığın klinik şiddetini ve radyografik tutulumun derecesini belirler.<sup>22</sup> Bu bulgular hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha etkili olduğunu göstermektedir.

HLA-B27 tek bir allel değildir. Kendisi nükleotid dizi homolojisi yoluyla birbirleriyle ilişkili en yaygın alt tip olan B2705'den türeyen, HLA-B\*2701'den B\*2728'e kadar isimlendirilen en az 31 farklı alleldir.<sup>26</sup> HLA-B27 ile AS arasındaki ilişki bulunduktan sonra AS epidemiyolojisi ile ilgili araştırmaların sayısında belirgin bir artış olmuştur. AS'li hastalarda B27 allelerinin dünya genelinde dağılımı çok farklılık gösterir. Beyaz AS'li hastalardaki HLA-B27 sıklığı %88-96 arasında değişirken kontrollerde bu oran yalnızca %4-8'dir.<sup>27</sup> Türkiye'de yapılan 38 HLA-B27 pozitif AS hastası ile 47 HLA-B27 pozitif sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir çalışmada kontrol ve hasta grubunda HLA-B2705'in baskın HLA alt tipi olduğu görülmüştür. HLA-B27 alt tip dağılımında, Türk popülasyonu ile diğer popülasyonlar karşılaştırıldığında Avrupalı beyaz ırk grubu ile benzer sıklıklar bulunmuştur. Ancak çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmesi nedeniyle bu sonuçların dikkatli yorumlanması önerilmiştir.<sup>28</sup> Çalışmalar, HLA-B27 sıklığının düşük bulunduğu toplumlarda bile bu antijenle hastalık arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

SpA'larda, özellikle AS'de güçlü genetik etkinin üçte biri HLA-B27 ile açıklanırken, "Major Histocompatibility Complex" (MHC)'inin içindeki ve dışındaki genlerle ilişkili kısım büyük oranda tanımlanmamıştır. HLA-B27'nin yanında HLA-B60 ve HLA-DR1 gibi diğer MHC genlerinin de AS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir fakat bunlar daha az önemlidir.

Yapılan vaka kontrol çalışmalarda non-MHC genlerden olan interlökin-1 (IL-1) gen kompleksinin AS patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>29</sup> AS ile ilgili yapılan genom çalışmalarında IL1R2, IL123R ve ERAB1(ARTS) ilişkili gen bölgelerinin etyopatogeneizde rol oynadığı tespit edilmiştir. İnflamatuar barsak hastalıkları (İBH) ve psöriasisli hastalarda IL23R ile ilişki gösterilmiştir. Her iki hastalık da spondiloartritler ile ilişkilidir.

MHC'de yerleşmiş tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) geni de diğer bir aday genidir. Ancak, bu hastalığın oluşumunda TNF- $\alpha$  polimorfizminin major rolü tespit edilememiştir.<sup>30</sup> Açık olan gen belirteçleri, psöriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi SpA'lere predispoze olabilen hastalıklarla ilgili genleri, antijen sunumu ya da sitokin cevabı gibi immün yanıt ile ilgili olan genleri çevreleyen belirteçleri içerir. Örneğin, akut anterior üveitin varlığı

kromozom 9'da lokalize bir gen bölgesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>31</sup> Ankilozan spondilit için “transforming growth factor  $\beta$ ” (TGF- $\beta$ ) ve IL-6 polimorfizmi gibi diğer aday gen analiz sonuçları negatiftir.<sup>32,33</sup> Böylece HLA-B27 dışındaki genler için belirli bir dağılımdan söz edilebilir. Genetik araştırmaların bir çoğu hastalığın oluşumu üzerine etki ile ilgilidir. Ancak hastalığın şiddeti üzerine etkileri değerlendiren çalışmalar da vardır. Hamersma ve arkadaşlarının 173 aile üzerinde yaptıkları, genetik faktörler ve hastalık aktivitesini değerlendiren bir çalışmada hastalığın şiddeti üzerine çevresel etkilerden daha çok güçlü genetik etkiyi gösteren sonuçlar elde etmişlerdir.

### 2.1.2.2. Enfeksiyonlar

*Campylobacter*, *Klamidya*, *Salmonella*, *Shigella* gibi ciddi gastrointestinal (GİS) ve genitoüriner enfeksiyonlara sebep olan patojenler HLA-B27 ile ilişkili reaktif artrite sebep olurlar. Bu organizmaların DNA formları polimeraz zincir reaksiyonu ile sinovyal hücrelerde ve sinovyal sıvıda gösterilmiştir. *Salmonella*, *Yersinia* ve *Shigella* lipopolisakkaridleri reaktif artritli hastaların eklemlerinde tespit edilmiştir. Eklemlerde bakteriye ait ürünlerin bulunması barsak enfeksiyonu ile eklem inflamasyonu ilişkisini ortaya koyar. Bu güçlü ilişki reaktif artritte gösterilmesine karşın AS'de barsak patojenlerinin etkisi net değildir.<sup>22</sup> Bununla birlikte reaktif artritli HLA-B27 pozitif hastaların %10-20'sinin, 10-20 sene sonra AS'nin tam klinik görüntüsünü geliştirdikleri görülmüştür.<sup>34,35</sup>

### 2.1.2.3. İnflamasyon

AS'li hastalarda sakroiliyak eklemler, entez bölgeleri, vertebral gövdelerin intervertebral diske komşu bölgeleri, periferik eklem sinoviyumu, gastrointestinal yol ve göz inflamasyonun en sık görüldüğü bölgelerdir. Ama bu bölgelerdeki inflamasyonun histopatolojisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Erken sakroiliitte kemik iliğindeki değişiklik ile birlikte sinovit görülür. Hastalığın ilerlemesi ile pannus oluşur ve granülasyon dokusu gelişir. Hasarlanmış kemik tamir edilir ve endokondral kemikleşme sonucu kemikte ankiloz gelişir. Histolojik olarak TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  mRNA'sının aşırı üretimi sonucu yardımcı T hücre (CD4+), sitotoksik T hücre (CD8+) ve makrofaj infiltrasyonu olur. Aynı zamanda fibroblast proliferasyonu ve neovaskülarizasyon meydana gelir.

AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1(T helper cell=yardımcı T hücre) sitokin (IL-2 ve interferon- $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ]) ekspresyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebi yüksek TNF- $\alpha$  seviyesidir.<sup>36</sup> Barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve otoimmünite ortaya

çıkacağı düşünülmektedir. Aşırı TNF- $\alpha$  ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde TNF- $\alpha$  sinyalinin ana hedef dokusunun mezenkimal stromal hücreler olduğu gösterilmiştir. Bu farelerde spontan olarak Crohn hastalığındakine benzer artrit, sakroiliit, periferik artrit ve entezit geliştiği gösterilmiştir.<sup>22</sup> Entezit SpA'ların başta gelen bulgularındandır. SpA'larda inflamasyonun başlıca hedefi kıkırdaktır. İnflamatuar lezyonlar, yumuşak doku inflamasyonu ve kemik iliğinin CD8 ve CD4 T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve osteoklastların infiltrasyonu ile karakterizedir. Aşil tendonu en sık görülen entezit bölgelerinden biridir. Tendonun kalkaneusa yapışma yerinde tip 2 kollajen ve proteoglikandan zengin fibrokartilaj bulunduğu için ve aynı zamanda biyomekanik strese maruz kalan bir bölge olduğu için sık etkilenir. Entezitin erken evresinde (hastalığın ilk 1 ay ve 1 yıl arası dönemi) CD68+ makrofajlar baskın olarak bulunurken, oturmuş hastalıkta çok sayıda lenfosit bulunur.<sup>22</sup>

AS'li hastaların periferik kan ve sinoviyal sıvı örneklemelerinde aggrecan (kondrotin sülfat proteoglikan 1 - G1) ve kollajenden türemiş peptide karşı, hem CD4 hem de CD8 T hücre cevabı bildirilmiştir.<sup>37,38</sup> Appel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada total kalça replasmanına giden AS'li hastalarda femur başının immünohistokimyasal incelemesinde kartilaj-kemik arayüzünde, kartilaja bağlı olduğu düşünülen, CD4 ve CD8 T hücreleri görülmüştür.<sup>39</sup> Bu çalışmada subkondral kemik iliği ve kemik-kartilaj arayüzünün AS'de başlıca inflamasyon alanları olduğu gösterilmiş ve inflamasyonun indüksiyonu için kıkırdağın gerekli olduğu savunulmuştur.<sup>39</sup>

### **2.1.3. Klinik**

#### **2.1.3.1. Artiküler Bulgular**

##### **2.1.3.1.(1). İnflamatuar Bel Ağrısı**

İnflamatuar bel ağrısı hastaların %75'inde ilk bulgudur. AS'nin bel ağrısı klinik olarak mekanik özellikli bel ağrısından farklılıklar gösterir. İnflamatuar bel ağrısı, başlangıcının 40 yaşın altında olması, sinsiz başlangıç göstermesi, en az 3 ay sürmesi, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ve non-steroid anti inflammatuar (NSAİİ) ilaçlar ile düzelmesi gibi özellikler taşır. Gecenin ikinci yarısında uykudan uyandıran ağrı ve yer değiştiren gluteal ağrı inflammatuar bel ağrısının özelliklerine dahil edilmektedir. Bu ağrı önceleri derin gluteal bölgede künt karakterde hissedilir, lokalize edilmesi güçtür. Hastalığın erken evrelerinde ağrı şiddetli olabilir. Ağrı sakroiliyak eklemlerde lokalizedir. Ancak arasıra iliyak kristaya veya büyük trokanter bölgesine veya uyluk arkasına doğru yansıyabilir. Gluteal ağrının yayılması siyatik sinirin kök basısını düşündürebilir. Öksürme, hapşırma veya belin ani dönüşlerine



neden olan diğer manevralar ağrıyı arttırabilir. Semptomlar aralıklı aktifleşme ve iyileşme dönemleri ile hafif seyredebilir. Yada başlangıçta çoğu zaman tek taraflı veya aralıklı iken, birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir, alt lomber bölgede tutukluk ve ağrı olur. Sabah tutukluğu 30 dakikadan uzun sürer. Hem tutukluk hem de ağrı, sıcak bir duş, bir egzersiz programı ya da fiziksel aktiviteyle azalma eğilimindedir.<sup>40</sup> Ankiloz gelişirse inflamatuvar ağrı azalır ancak ciddi fonksiyonel yetersizlik ortaya çıkar. Ağrının akut başlaması, semptomların aktivite ile kötüleşmesi ve radiküler ağrı daha çok mekanik ve dejeneratif sebepleri düşündürür ancak aynı kişide hem inflamatuvar hem de mekanik sebepler bulunabilir.<sup>22</sup> 1977, 2006 ve 2009'da inflamatuvar bel ağrısı kriterleri oluşturularak inflamatuvar ve mekanik bel ağrısının ayırt edilmesi amaçlanmıştır.

**Tablo-2.1:** İnflamatuvar bel ağrısı için “Assesment of Spondyloarthritis International Society” (ASAS) kriterleri<sup>41</sup>

- Egzersiz ile düzelme
- Gece ağrısı
- Sinsi başlangıç
- 40 yaşında veya daha önce hastalık başlangıcı
- Dinlenme ile düzelme olmaması

*5 kriterden 4 kriterin bulunması gerekiyor.*

### 2.1.3.1.(2). Ankiloz

Spondilitli hastalardaki temel endişe hastalığın ankiloz ile sonuçlanmasıdır. Ligamanlarda, kostovertebral ve sternokostal eklemlerde kemikleşme sonucu ankiloz gelişir. Anormal postürün birinci işareti lomber lordozda kayıptır, daha sonra torasik kifoz ve ciddi vakalarda boyun hareketlerinde kısıtlılık gelişir. Spinal hareketler tüm düzlemlerde kısıtlanır. Hareket kısıtlılığı ankilozun derecesiyle ilişkili olmayabilir, sekonder kas spazmları sonucu olabilir. Bu anormalliklerin erken tespit edilmesi önemlidir, fizyoterapi ve diğer yardımcı tedaviler başlanmalıdır. Göğüs duvarı hareketleri kısıtlanan hastalarda vital kapasite azalmış ve fonksiyonel rezidüel kapasite artmış olarak bulunur. Ciddi vakalarda solunum yetmezliği görülebilir. Torasik ve lomber omurgada ankiloz, kalça tutulumu yoksa ciddi fiziksel kısıtlamaya sebep olmaz. Kalça tutulumunda ise eğilmek asıl problemdir. Servikal ankiloz ise major problemlere sebep olabilir, örneğin araba kullanırken hasta yanındaki arabayı görmek için başını çeviremez.<sup>22</sup>

### **2.1.3.1.(3). Kırık**

SpA'larda inflamasyon bölgelerinde yeni kemik oluşumu görülmesine karşın uzun süreli SpA'larda omurgada osteoporoz görülür ve bu da artmış kırık riskine sebep olur. Rijit ve ankilozed omurgada minimal travma sonucunda dahi kırık oluşabilir. SpA'lı bir hastada ani başlangıçlı bel ve boyun ağrısında özellikle de travma öyküsü, varsa kırık mutlaka düşünülmelidir. Direkt radyografinin sensitivitesi düşüktür, tanı için BT ve özellikle de MR görüntüleme gerekir. Vertebralarda osteoporoz, uzun süreli hastalıkta hareket kısıtlılığı ve proinflatuar sitokinler sonucu oluşur. Kemik metabolizmasındaki biyokimyasal belirteçlerin çalışılması sonucu kemik yapımındaki azalma ve kemik yıkımındaki artma gösterilmiştir. Torasik vertebralardaki osteoporotik kırıklar kifoza sebep olur ve oksiput-duvar mesafesi artar. AS'li hastaların %21'inde anterior atlantoaksiyel subluksasyon ve %2'sinde vertikal atlantoaksiyel subluksasyon görülebilir ve spinal kord kompresyonuna zemin oluşturabilir.<sup>42</sup>

### **2.1.3.1.(4). Periferik Artrit**

Alt ekstremiteleri etkileyen tipik olarak asimetrik, oligoartiküler periferik artrit görülür.

### **2.1.3.1.(5). Anterior Göğüs Duvarında Ağrı ve Aksiyel Eklem Tutulumu**

Hastaların %15'inde göğüs ağrısı olur. Sternoklaviküler, manubriosternal veya sternokostal artrit sonucu göğüs ağrısı oluşur. Göğüs ekspansiyonunda azalmaya sebep olur. AS'nin erken evresinde çoğu kez göğüs ekspansiyonunda hafif ile orta derecede azalma saptanabilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroiliite ait radyografik kanıt olmadığında bile göreceli olarak sık göğüs ağrısı oluşur.<sup>14</sup> Kalça ve omuz artrit hastalığın ilk 10 yılında görülür ve hastaların üçte birinde vardır. Kalça tutulumu bilateraldir. Kalça ve omuz hareketlerinin muayenesi önemlidir çünkü eklem hareket açıklığında azalma ve fleksiyon deformiteleri gelişebilir. Kalça tutulumu ciddi destruksiyon ve hareket kısıtlılığına sebep olur. Spinal hareketlerde kısıtlılık gelişirse, öne eğilme kısıtlanırsa, AS'nin erken evresinde total kalça replasmanı gerekebilir.<sup>22</sup>

### **2.1.3.1.(6). Entezit**

SpA'ların patolojik karakteristik özelliklerinden biri de entez bölgelerindeki (tendonların, ligamanların, fasya veya eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerleri) ağırlı inflamasyondur. Aşil tendonu yada plantar fasya başlangıcının inflamasyonu sonucu görülen

topuk ağrısı (posterior veya inferior) tipik entezit bulgusudur. Ağrı, hasta sabah yere basar basmaz başlar ve dolaştıkça azalır. Topuk enteziti uyku sırasında ağrılı değildir ancak çok rahatsız edici ve standart antiromatizmal tedaviye dirençli olabilir. Entezit ile ilişkili diğer klinik bulgular iliak kanatlardaki, anterior tibial tuberositadaki ve anterior göğüs duvarındaki hassasiyettir. Enteziti en iyi görüntüleme yöntemi MR yada ultrasondur. Ossifikasyon gelişirse direkt grafide de görülebilir. Aşil tendonundaki şişlik ayakta ve arkadan bakılınca daha iyi fark edilir. Entesopatiyi değerlendirmek için “Mandel Enthesitis Index” (MEI), “Stoke Enthesitis Index” (SEI), “University of San Francisco Enthesitis Score”, “Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score” (MASES) veya “Berlin Enthesitis Score” gibi entezit skorumları vardır. Dougados ve arkadaşları bu skorumları zaman alıcı olduğunu, yapan kişiye bağımlı olduğunu ve geçerliliğinin şüpheli olduğunu savunmuşlardır. O yüzden görüntüleme yöntemi olarak ultrason skorumlarının yanısıra MR’ın da kullanılması, konvansiyonel semptomların değerlendirilmesi, hasta global değerlendirmesi, ağrı ve fonksiyonel yetmezliğin de değerlendirilmesi önerilmiştir.<sup>22</sup>

### **2.1.3.2. Ekstra-artiküler Bulgular**

#### **2.1.3.2.(1). Üveit (İritis veya iridosiklitis)**

AS’nin en sık görülen ekstra-artiküler tutulumu akut anterior üveittir. Hastaların %20-30’unda görülür. Hastaların %25-40’ı birden fazla atak geçirir. HLA-B27 pozitif hastalarda insidansı daha fazladır. Akut anterior üveitin tespit edilmesi ve tedavisi önemlidir, görme kaybı geriye dönüşsüz olabilir. Tipik olarak hastalarda tek taraflı gözde ağrı, kızarıklık, fotofobi ve lakrimasyonda artış olur. Bu bulguları olan hasta göz doktoru tarafından değerlendirilmelidir, çünkü özel tedaviler gerekebilir (ciddi vakalarda retro-orbital kortikosteroid enjeksiyonu gibi). Tedavi ile üveit atakları 2-3 ayda düzelir. İstenmeyen komplikasyon sineşilerin oluşmasıdır.<sup>22</sup>

#### **2.1.3.2.(2). Kardiyak Tutulum**

Kardiyak tutulum nadirdir fakat ciddi olabilir. En sık kalp blokları görülür. Hastalığın diğer bir ciddi kardiyak tutulumu aseptik endokardit sonucu görülebilen aort yetmezliğidir.<sup>22</sup>

### **2.1.3.2.(3). Akciğer Tutulumu**

İlerlemiş hastalıkta kostavertebral ve kostasternal füzyon, kısıtlanmış göğüs ekspansiyonu sonucu restriktif akciğer hastalığı ortaya çıkar. Ciddi hastalıkta apikal fibroz görülebilir ve bakteriler yada *Aspergillus* gibi funguslarla kolonize hale gelebilir.<sup>22</sup>

### **2.1.3.2.(4). Böbrek Tutulumu**

AS'li hastalarda IgA nefropatisi rapor edilmiştir. Ciddi uzun süreli hastalıkta nadir bir komplikasyon olan amiloidoz görülebilir.<sup>22</sup>

### **2.1.3.2.(5). Gastrointestinal Tutulum**

AS'li hastalarda barsaklarda inflamatuvar lezyonlar sık görülür. Klinik olarak inflamatuvar barsak hastalığı olmayan ve gastrointestinal şikayetleri olmayan AS'li hastalarda kolonoskopik mukozal biyopsi yapıldığında hastaların %20-70'inde subklinik inflamatuvar lezyonlar gösterilmiştir.<sup>22</sup>

### **2.1.4. Laboratuvar Bulguları**

AS'de tanıyı sağlayan spesifik bir belirteç yoktur. Hastaların %40'ında C-reaktif protein(CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselir. Aksiyel SpA'nın sınıflandırılmasında CRP'de artış olması SpA'nın özelliklerinden biri olarak kabul edilir, fakat diğer özelliklerin de bulunması gerekir. Kronik hastalık anemisi olarak hafif normokrom normositer bir anemi görülebilir. Alkalen fosfataz yükselebilir fakat hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir.

Artmış CRP ve ESH periferik artriti olan hastalarda, sadece aksiyel hastalığı olanlara göre daha fazla görülür. Karaciğerde aktive monosit ve makrofajlar tarafından apolipoprotein olarak sentezlenen bir akut faz reaktanı olan SAA'nın da hastalık aktivitesinin değerli bir belirteci olabileceği bildirilmiştir.<sup>43</sup>

AS'li hastaların %92'sinde HLA-B27 pozitifdir. AS ve diğer SpA'ler HLA-B27 yokluğunda da oluşabileceği için HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir. HLA-B27 sağlıklı insanlarda %8 oranında pozitif bulunabilir. HLA-B27'nin klinik değerlendirmede yeri olmamasına karşın görüntülemenin negatif olduğu hastalarda hastalığı sınıflandırmak için faydalı olabilir. Aksiyel SpA'yı sınıflandırma kriterleri olan yeni ASAS kriterlerine göre 45 yaşın altında üç aylık bel ağrısı öyküsü olan hastada HLA-B27 pozitif ve SpA için diğer iki önemli bulgu varsa SpA olarak sınıflandırılabilir. Negatif görüntülemesi olan ve HLA-B27'si negatif hastada SpA tanısı olası değildir.<sup>22</sup>

## **2.1.5. Görüntüleme**

### **2.1.5.1. Direkt Radyografi**

Direkt radyografi vertebralar, sakroiliyak eklem ve periferik eklemlerdeki çeşitli yapısal hasarlar ile ilgili bilgi verir. Fakat erken non-radyografik hastalık hakkında bilgi vermez. Direkt radyografide görülen değişiklikler uzun süreli hastalık sonucu ortaya çıkan hasarlardır ve aktif inflamasyonu göstermez. AS'nin temel bulgularından biri radyografik sakroiliitin gösterilmesidir. Direkt grafide sakroiliitin tespit edilmesi için yıllar gerekir. Direkt grafide görülen değişiklikler subkondral kemiğin kortikal kenarında silikleşme, erozyonlar ve sklerozdur. Erozyon ilerlerse eklem aralığı genişler, daha sonra fibröz doku oluşur ve eklemden ankiloz gelişir. Hastalık sırasında genellikle sakroiliyak eklem simetrik olarak etkilenir. Radyografik sakroiliit New York evreleme sistemine göre sınıflandırılabilir. Buna göre evre 1 şüpheli tutulumu, evre 2 erozyon ve skleroz olduğunu, evre 3 erozyon, skleroz ve erken ankilozu, evre 4 total ankilozu gösterir. Bu evreleme sistemi sık kullanılmasına rağmen sakroiliiti tanımlamada yetersizdir. Sakroiliit sakroiliyak eklemlerdeki inflamatuvar durumu ifade etmek için kullanılan bir terim olmasına rağmen, X-ray değerlendirmesi ile sadece destrüktif hasar gösterilebilir. Spinal X-ray, vertebra gövdelerinin süperior ve inferiorundaki erozyonlara sekonder oluşan kareleşmeyi gösterebilir. Vertebral entezit sonucu vertebral gövdelerin üstünde ve altında skleroz gelişir ve parlak köşeler olarak görünürler (Romanus lezyonları). Annulus fibrozus ossifikasyonu sindesmofit oluşumuna sebep olur, sonunda bambu kamışı görünümü oluşur. AS'de simetrik sakroiliit ve sürekli spondilit görülür, enteropatik artiritteki tutulum da AS'ye benzerdir ancak reaktif artrit ve psöriatik artritte asimetrik sakroiliit, atlama alanlı spondilit olur.<sup>22</sup>

### **2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Direkt radyografide lezyonlar tanımlanamadan önce manyetik rezonans görüntüleme (MR) inflamatuvar lezyonlar tespit edilir. Aksiyel SpA için oluşturulan ASAS kriterlerinde MR'da sakroiliit olması major kriterlerden biridir. Erken SpA'dan şüphelenilen hastada standart radyografi normal veya şüpheli ise sakroiliitin veya entezitin gösterilmesi için MR çok iyi bir yöntemdir, üstelik hasta radyasyon da almamış olur. Sakroiliyak BT ile hastalık erken evrede değil, yapısal hasar oluşmuş ise tespit edilebilir. ASAS/OMERACT MR çalışma grubu aktif sakroiliiti tanımlamıştır. Bu tanımlamaya göre MR'da tipik anatomik bölgelerde (subkondral veya periartiküler kemik iliği) STIR'da kemik iliği ödemi veya T1'de gadolonyum sonrası osteit gösterilmelidir. Soliter kemik iliği ödemi varsa arka arkaya iki kesitte gösterilmelidir. Kemik iliği ödemi veya osteit olmadan sinovit, entezit, kapsülit

bulunması tanı için yeterli değildir. Yeni yapılan bir çalışmada mekanik bel ağrısı olan kişilerde de kemik iliği ödemi gösterilmiştir ama orta derecede veya şiddetli ise bu durum daha çok inflamatuvar sebepleri düşündürür.<sup>22</sup>

### 2.1.5.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Yapılan çalışmalarda akut sakroiliit için kemik sintigrafisinin sensitivitesi %50-55 ve spesifitesi %80'den az bulunmuştur. USG tekniği ve bulgularının anlamlılığı ile ilgili bir standardizasyon yoktur. Sakroiliyak BT'nin kullanımı sınırlıdır, hasar ortaya çıktıktan sonra görülür hale gelir.<sup>22</sup>

### 2.1.6. Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri

Modifiye New York kriterlerinin sensitivitesi hastalık süresi uzadıkça artar. Hastalık süresi 2 yıl ise sensitivitesi düşüktür. Hastalık süresi 10 yılı geçerse sensitivitesi %60.2 olur. Bu kriterler hafif, undiferansiye veya erken hastalığı tespit etmek için yetersizdir.<sup>22</sup>

### Tablo-2.2: 1984 Modifiye New York Kriterleri<sup>44</sup>

---

#### Klinik kriterler:

1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı

2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması

3. Yaşa ve cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunun azalması

#### Radyolojik Kriterler:

Bilateral  $\geq$  evre 2 sakroiliit veya tek taraflı evre 3-4 sakroiliit

*Kesin ankilozan spondilit tanısı radyolojik kriter ile birlikte bir klinik kriter varsa konur. Olası AS tanısı üç klinik kriter varsa, yada radyolojik kriter var ama klinik yoksa olur.*

**Tablo-2.3: Spondiloartritler için Amor Kriterleri<sup>45</sup>**

<i>Klinik semptomlar veya öykü</i>	<i>Skor</i>
Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı (yer değiştiren)	1
El veya ayak parmaklarında daktilit	2
Topuk ağrısı veya entezopati	2
İrit	2
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden non-gonokoksik üretrit/servisit	1
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden diyare	1
Psöriazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı	2
<i>Radyoloji</i>	
Sakroiliit (evre $\geq 2$ çift taraflı veya evre $\geq 3$ tek taraflı)	3
<i>Genetik zemin</i>	
HLA-B27 pozitifliği veya ankilozan spondilit, Reiter sendromu, üveit, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığı için pozitif aile öyküsü	2
<i>Tedaviye yanıt</i>	
NSAİİ'a 48 saat içerisinde iyi yanıt veya kesilmesi durumunda 48 saat içinde relaps	2

*Spondiloartrit tanısı için en az 6 puan gereklidir.*

**Tablo-2.4: ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)<sup>46</sup>**

<p><b>İnflamatuvar Spinal Ağrı veya Sinovit (Asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde)</b></p> <p><b><u>Ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Pozitif aile öyküsü</li><li>•Psöriazis</li><li>•İnflamatuvar barsak hastalığı</li><li>•Artritin başlangıcından önceki 1 ay içindeüretrit/servisit veya akut diyare</li><li>•Sağ ve sol gluteal bölgelerde yer değiştiren ağrı</li><li>•Entezopati</li><li>•Sakroiliit</li></ul>
---

**Tablo-2.5: Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri<sup>47</sup>**

Bel ağrısının süresi  $\geq 3$  ay ve başlangıç yaşı  $< 45$  olan hastalarda

<b>Görüntüleme sakroiliit</b> + <b><math>\geq 1</math> SpA bulgusu</b>	<b>HLA-B27</b> + <b><math>\geq 2</math> SpA bulgusu</b>
--	---

**SpA bulgusu**

- İnflamatuar bel ağrısı
- Artrit
- Entezit (topuk)
- Üveit
- Daktilit
- Psoriasis
- Crohn/kolit
- NSAİİ'lere iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27 pozitifliği
- CRP yüksekliği

**Görüntüleme sakroiliit**

- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlı
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

**Tablo-2.6: Periferik Tutulumlu veya Genel Spondiloartrit Sınıflaması için ASAS Kriterleri<sup>47</sup>**

Artrit veya Entezit veya Daktilit varsa	
Aşağıdakilerden $\geq 1$ :	Aşağıdakilerden $\geq 2$ :
<ul style="list-style-type: none"><li>- Psoriasis</li><li>- İnflamatuar barsak hastalığı</li><li>- Öncül enfeksiyon</li><li>- HLA-B27 pozitifliği</li><li>- Üveit</li><li>- Görüntüleme sakroiliit (Direkt grafi veya MR)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Artrit</li><li>- Entezit</li><li>- Daktilit</li><li>- Geçmişte İBH</li><li>- Ailede SpA öyküsü</li></ul>



### **2.1.7. Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesi; tedavinin planlanması, takip ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için oldukça önemlidir. AS'de fonksiyonel yetersizlik, aksiyel ve periferik eklemlerdeki inflamasyon sonucu oluşan hasarlanma ve ağrı nedeni ile oluşur. Fonksiyonel yetersizlik hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler, iş gücü kaybına neden olur ve ayrıca tedavinin ekonomik maliyetini de artırır.<sup>48</sup> Hastalık aktivitesinin belirlenmesi için bazı ölçekler geliştirilmiştir. "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index" (Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi- BASDAI) tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir aktivite ölçeğidir. Halsizlik, yorgunluk, boyun, sırt, bel veya kalça ağrısı, eklem ağrısı, şişlik, belirlenmiş bölgelerde palpasyonla hassasiyet, sabah tutukluğu derecesi ve süresi gibi değişkenleri son bir haftalık süreyi dikkate alarak sorgular.<sup>49,50</sup>

"Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (Bath AS Fonksiyonel İndeksi - BASFI) de, çorap giyme, öne eğilme, rafa uzanma, iskemleden kalkma, yerden ayağa kalkma, ayakta desteksiz durma, merdiven çıkma, omuz hareketleri, egzersiz ve ev işleri gibi fonksiyonların son bir hafta dikkate alınarak değerlendirildiği fonksiyonel bir indekstir.<sup>51</sup>

"Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score" (Bath AS Hasta Global Skoru- BAS-G) hastanın son bir hafta ve son altı ay içindeki genel durumunu sorgular. Klinik ve pratikte AS ve diğer romatizmal hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılabilecek, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçektir.<sup>52</sup>

### **2.1.8. Tedavi**

#### **2.1.8.1. Fizik Tedavi**

Fizik tedavi AS tedavisindeki en önemli farmakolojik olmayan tedavidir. Egzersizlerin temel amacı omurga hareketlerinin korunması, kısıtlılığın önlenmesi, sabah olan ağrının ve tutukluğun düzeltilmesidir. Tanı konduğu zaman hastaya mutlaka günlük ev egzersizleri önerilmelidir yada hasta haftalık grup fizik tedavi programlarına katılmalıdır. AS'li hastalar egzersizlerini ömür boyu düzenli olarak yapmalıdır. Bu hastalar yüzme gibi sporları yapmaya teşvik edilmelidir.<sup>22</sup>

#### **2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi**

##### **2.1.8.2.(1). Non Steroid Antiinflamatuvar ilaçlar**

Genel olarak NSAİİ ilaçlar AS'li hastalarda oldukça faydalıdır. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'lerde tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. Klinik deneyimler aktif hastalığı olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına

almaya yetecek dozda NSAİİ'nin sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, siklooksijenaz (COX-2) inhibitörlerinin içinde bulunduğu NSAİİ'lerin kullanımını sınırlayacak şekilde gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri tartışmalıdır.<sup>53</sup>

### **2.1.8.2.(2). Kortikosteroidler**

Sistemik kortikosteoidler RA ve SLE gibi hastalıkların tersine AS tedavisinde çok etkili değildir. Kortikosteroidler AS'de sakroiliyak eklemler dahil, lokal eklem içi tedavide etkili olabilirler. Yapılan çalışmalarda sakroiliyak ekleme BT eşliğinde 40 mg triamsinolon enjekte edilen hastalarda 6 ay ve daha uzun süre inflamasyonun azaldığı ve semptomların düzeldiği gösterilmiştir. Lokal kortikosteroid enjeksiyonları periferik artrit, entezit ve anterior üveit (intraoküler enjeksiyon) tedavisinde kullanılabilir.<sup>22</sup>

### **2.1.8.2.(3). Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar**

Konvansiyonel ilaçlar RA tedavisinde çok etkili olmasına karşın aksiyel AS'de etkili değildirler, periferik tutulumda ise sınırlı faydaları olabilir.

AS tedavisinde en çok kullanılanlar ilaçlardan birisi sülfasalazindir (SSZ). SSZ, 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin bir azo bağı ile bağlanması sonucu sentezlenen bir sentetik ilaçtır. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. SSZ'de antiromatizmal etkinliğin sülfapiridin, antiinflamatuvar etkinin de 5-ASA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir. SSZ'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aktif fagositlerden salınan proinflamatuvar serbest radikallerin etkisizleştirilmesi, prostanooid sentezinin inhibisyonu yoluyla polimorflarda lökotrien B4 ve plateletlerde tromboksan A2 sentezinin engellenmesi sayılabilir. Ayrıca T ve B lenfositlerin aktivasyonunu da inhibe ettikleri kabul edilmektedir. AS ile yapılan çalışmaları analiz eden yeni bir derlemede 11 çalışma incelenmiştir. SSZ kullanan ve kullanmayan gruplar karşılaştırıldığında ESR ve sabah tutukluğu SSZ grubunda plaseboya göre anlamlı düşük tespit edilmiştir. Sadece bir çalışmada relatif olarak kısa bir süre takip yapılmıştır (<6 yıl) ve bel ağrısında, omurga mobilitesinde ve hastanın iyilik durumunda SSZ tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında SSZ'in periferik artritte etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm sonuçlar birlikte incelendiğinde SSZ aksiyel AS'de önerilmez, periferik artritli AS'li hastalarda kullanılabilir.

AS'li hastalarda metotreksat kullanımını vurgulayan bir derlemede metotreksatın aksiyel yada periferik AS tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir 16 haftalık açık etiketli çalışmada 20 mg/hafta subkütan kullanılan metotreksatın aksiyel semptomlara etkili

olmadığı ancak bazı periferik semptomlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak metotreksat aksiyel AS tedavisinde önerilmez ama periferik artriti ön planda olan hastalarda verilebilir.

Leflunomid ile yapılan AS çalışmalarında negatif sonuçlar elde edilmiştir. Metotreksat, leflunomid ve siklosporin gibi ilaçların non-radyografik aksiyel SpA'da da etkili olduğunu gösteren veri yoktur.

Talidomidin AS tedavisinde etkinliği kontrollü olmayan çalışmalarda araştırılmış ancak çok toksik olduğu için çalışmalara devam edilmemiştir.

Bir bifosfonat olan pamidronat, anti-inflamatuar etkinliği olduğu için AS tedavisinde denenmiştir, 3 aydan sonra etkinliği gösterilmiştir ama daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anakinra interlökin-1 reseptör antagonistidir, AS'li hastaların tedavisinde araştırılmıştır ve sınırlı etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup>

#### **2.1.8.2.(4). TNF- $\alpha$ Bloke Edici Ajanlar**

AS tedavisinde kullanılan ve Avrupa ve Amerika'da ruhsat alan dört ilaç vardır. Bunlar infliksimab, etanersept, adalimumab ve golimumabdır. Dört TNF-bloke edici ilaç da aktif AS'li hastaların tedavisinde etkilidir. Bu ilaçlar hastaların çoğunda şikayet ve bulgularda hızlı düzelmeye sağlarlar, sakroiliyak eklemler ve omurgada aktif inflamasyonu azaltırlar. Yapısal hasarı engellemekte etkili olduklarına dair veri yoktur. Ancak hastalığın erken evrelerinde inflamasyonu azalttıkları için yapısal hasarı geciktirdikleri gösterilmiştir.

##### **2.1.8.2.(4).a. Etanercept**

Etanercept, TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır ve onu inaktive eder. İnsan IgG1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir. Haftada iki defa 25 mg veya haftada bir 50mg dozunda deri altı enjeksiyon olarak uygulanır. Monoklonal antikordardan (infliksimab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin  $\alpha$ 'ya da bağlanır.

İlk çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışma Gorman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Araştırmada aktif AS'li 40 hasta etanersept (25mg haftada iki kez), ya da plasebo tedaviyi 4 ay alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma boyunca eşlik eden hastalık modifiye edici ilaçlara, oral kortikosteroidlere ve NSAİİ'lere sabit dozlarda izin verilmiştir. Birinci sonlanım noktaları olarak belirlenen beş ölçümün üçünde %20 ya da daha fazla gelişme anlamlı iyileşme olarak kabul edilmiştir. Bu beş ölçüm, sabah tutukluğunun süresi, gece spinal ağrının derecesi (görsel analog skala), hastanın hastalık aktivitesini global

olarak değerlendirmesi ve eklem şişliği olarak belirlenmiştir. 16.haftada cevap oranı plasebo grubunda %30 iken etanercept grubunda %80 saptanmıştır (p=0.004).<sup>54</sup>

#### **2.1.8.2.(4).b. İnfliksimab**

İnfliksimab kimerik (fare-insan), spesifik olarak TNF- $\alpha$ 'ya bağlanan bir anti-TNF monoklonal antikorudur. İntervenöz olarak uygulanır ve genellikle RA'da kullanılan 3 mg/kg 8 haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her 6 haftada bir 5 mg/kg'dır. AS'de infliksimab kullanımı ile ilgili büyük bir çalışma yayınlanmıştır ve aktif hastalığı olan 201 hastada plasebo ile karşılaştırıldığında ağrıda, fonksiyonel iyileşmede ve hastalık aktivitesinde anlamlı gelişmeler gösterilmiştir. 24 haftanın sonunda ASAS20 cevabını karşılama oranı infliksimab grubunda %61,2 iken plasebo grubunda %19,2 olarak saptanmıştır.<sup>55</sup>

#### **2.1.8.2.(4).c. Adalimumab**

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- $\alpha$  antikorudur. Van der Heijde ve arkadaşları<sup>54</sup> 11 total spinal ankilozlu hastada adalimumab ile yaptığı bir çalışmada adalimumab hastalığın semptom ve bulguları üzerine hızlı ve anlamlı etki göstermiştir. Adalimumab tedavisi etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür.

## **2.2. Amiloidoz'a Genel Bakış**

### **2.2.1. Giriş**

Her ne kadar amiloidoz olduğu düşünölen vaka tanımlamaları 1600'lü yılların ilk yıllarına kadar uzansa da, 1854 yılında ilk defa Rudolph Virchow "amiloid" terimini kullanmış, Schleiden tarafından ise 1838'de bitki nişastası tanımlanırken ortaya atılmış, aynı yöntemle boyanmış materyalin dokuda birikimini belirlemek maksadıyla, iyota maruziyet sırasında selölöze etmek için uygulanmıştır.

Bu orjinal tanımlamalarda, amiloid birikintiler Rokitansky tarafından "balmumu" veya "iç yağı" görünümünde ve Virchow tarafından ise ışık mikroskopunda kristalize ve camsı şeffaf görünümlü olarak tanımlanmıştır. Amiloidin daha belirgin şekilde gösterilebilmesi maksadıyla Kongo kırmızı boyama (ileri aşamalarda tipik elma-yeşili şeklinde ışık mikroskopunda görölen) 1920'lerde Bennhold tarafından ortaya atılmış ve tioflavin T'nin kullanımı (sarı-yeşil florasan üreten) 1950'lerde oldukça popüler hale gelmiştir.

Amiloid birikintilerinin elektron mikroskopunda ilk değerlendirilmelerine 1959 yılında başlanmıştır. Genellikle 8-10 nm arasında değişen genişlikte düz ve bölünmemiş fibrillerden oluşmaktadır ve yüksek çözünürlükte protofilamentlerden oluştuğu görölebilmştir.

Transmisyon elektron ve atom güçlü mikroskopların kullanımı bu mikrohücresele yapıya sahip birikintileri üç boyutlu görüntüleme olanağı sağlamış ve katlanma aralıklarının tanımlanmasını sağlamıştır. Pekçok olguda, amiloid fibrillerin tipi, ya immunohistolojik çalışmalarla (immünoflorans veya immünoenzimatik teknik) veya immünelektron mikroskop vasıtasıyla tanımlanabilmektedir.<sup>56</sup>

### 2.2.2. Amiloidoz Tipleri

En yaygın görülen amiloidoz tipleri AL (primer) ve AA (sekonder) amiloidozdur.

**AL amiloidoz:** AL amiloidoz, immunglobulin hafif zincir fragmanlarının dokularda birikmesi ile ortaya çıkar. Bir plazma hücre hastalığı olan AL amiloidozlu hastalarının yaklaşık olarak %80'inde, kanda monoklonal immunglobulin görülebilir veya idrarda monoklonal hafif zincir fragmanları bulunur. AL amiloidoz tek başına veya multipl myelom ile veya nadiren de olsa Waldenström makroglobulinemisi ve non-Hodgkin lenfoma ile birlikte görülebilir. "Light-chain deposition disease" (LCDD) adıyla bilinen hafif zincir birikim hastalığı ile benzer patogeneze ve klinik bulgulara sahip AL amiloidoz arasında temel farklılık şudur; LCDD hastalığında biriken hafif zincir parçaları fibriller oluşturmaz ve birikiminde amiloid kofaktörler rol almaz.<sup>54</sup>

**AA amiloidoz:** AA amiloidoza sebep olan hastalıklar arasında devamlı veya tekrar eden inflamasyon bulunan RA, SpA'lar, İBH, kronik enfeksiyonlar veya periodik ateş sendromları gibi kronik hastalıklar bulunur.<sup>57</sup> AA amiloidoz fibrilleri akut faz reaktanı olan SAA parçacıklarından oluşmaktadır.

**Diyalize bağlı amiloidoz:** Diyalize bağlı amiloidoz özellikle ileri evre böbrek yetmezliği olan ve uzun dönem diyalize bağlı kalma neticesinde ortaya çıkan beta-2 mikroglobulin ( $\beta$ 2-M) protein veya modifiye  $\beta$ 2-M polipeptitlerinin amiloid birikimleri şeklinde depolanması ile ortaya çıkmaktadır.<sup>54</sup>

**Kalıtsal/Ailesel amiloidoz:** Kalıtsal amiloidoza yol açan pek çok mutasyon vardır. Bu tür heterojen grup bozukluğu olan hastaların bir örneği "transtiretin"den (TTR) kaynaklı fibril birikmesine bağlı kalıtsal nöropatik ve/veya kardiyomyopatik amiloidozdur (pre-albumin olarak da bilinir).<sup>54</sup>

**Yaşa bağlı (senil) sistemik amiloidoz:** Miyokard veya kalbin diğer bölümlerinde TTR birikiminden kaynaklanan hastalığa sistemik senil amiloidoz (SSA) adı verilmiştir. AL amiloidozu olan hastalara kıyasla, SSA'lı hastalarda amiloid birikmesine bağlı septal ve ventriküler kalınlaşma olmasına rağmen, daha uzun süre hayatta kalmaktadırlar (75 yaş karşılık 11 ay). Belirgin böbrek tutulumu SSA'da çok nadir görülmektedir, karpal tünel

sendromu görülebilir. Yapılan bir çalışmada bu hastalığa maruz kalan 18 hastanın tamamının yaşlı erkekler olduğu görülmüştür. Klinik olarak TTR birikmesi nedeniyle ortaya çıkan senil kardiak amiloidoz ve mutant TTR'den kaynaklanan geç ortaya çıkan kardiyomiyopati ile belirgin çakışma olabilmektedir. Aile öyküsü ayırt edici olmayabilir ve bazı mutasyonların taranması yaşlılarda kardiyomiyopatinin ayırt edilmesinde gerekli olabilir.<sup>54</sup>

**Organa özgü amiloidoz:** Amiloid birikimi izole olarak cilt, göz, kalp, pankreas veya genitoüriner sistem gibi sadece bir organda görülebilir ve spesifik sendromlara yol açabilir. Primer lokalize kutanöz amiloidozun maküler, nodüler ve liken amiloidoz dahil formları vardır ve sonuncusu özellikle tip 2 multipl endokrin neoplazi tanısı olan ailelerde görülür. Sistemik amiloidozdaki sirkülasyon halinde olan proteinlerin öncül olduğu duruma kıyasla, organlara özgü amiloidozda bu proteinler fibril öncüleri değildirler. Bazı vakalarda, (örneğin konjunktivaya lokalize olmuş AL amiloidozda, cilt veya genitoüriner sistemi tutan amiloidozda) organa özgü amiloidozun diğer sistemik amiloidozlarla benzerlik gösterebileceği biyokimyasal değerlendirmelerle ortaya konmuştur. Öncül proteinin amiloid birikiminin olduğu bölümlere bitişik yerlerde işlenip sentezlendiği düşünülmektedir. Bu türden sentezlenme bölgesinde amiloid yapımının veya oluşumunun olduğu AA amiloid bazlı hayvan modellerinde doğrulanmıştır ki bu modellerde amiloid birikimi, doku kültürü içinde monositler, makrofajlar ya da mezangial hücrelerde ortaya çıkmaktadır.

Organlara özgü amiloidozun en yaygın görüldüğü şekli Alzheimer hastalığı tanısı alanlarda ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda plaklar ve beyin damarlarındaki amiloid yükü beta proteinden oluşur ve bu “39 ile 43 aralığında kalıntı” bir polipeptittir. İzole mesane amiloidozu hayatı tehdit eden iç kanamalara sebep olabilir, irritatif idrar yapmaya sebep olur. AL amiloidozun lokalize formu olduğu düşünülmektedir.<sup>54</sup>

### **2.2.3. Klinik Bulgular**

Öncül proteinin türü, doku dağılımı ve amiloid birikiminin miktarı klinik bulguları belirlemektedir. Sistemik amiloidozun iki yaygın türü olan primer (AL) ve sekonder (AA) amiloidozda, en belirgin amiloid birikimi böbrek, kalp ve karaciğerde görülmektedir. Bazı hastalıklarda, klinik olarak anlamlı amiloid birikimi sadece tek bir organda olabilir.

Hastalarda sistemik amiloidoz olduğunu düşündüren başlıca bazı laboratuvar ve klinik bulgular vardır. Bunlar balmumu deri, kolay morarma, kaslarda genişleme (örneğin dilde ve deltoid kasta), kalp yetmezliği semptomları ve bulguları, kardiyak iletim bozuklukları, hepatomegali, ağır proteinüri veya nefrotik sendrom, periferik veya otonomik nöropati ve pıhtılaşma bozukluklarını içermektedir.

Amiloidozun en yaygın tiplerinin toplumda görülme sıklıkları dünyanın farklı bölgelerinde farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde, AL en yaygın amiloidoz türü iken, gelişmekte olan ülkelerde AA daha sık görülmektedir. Bu durum özellikle gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz, cüzzam ve osteomyelit gibi kronik enfeksiyöz hastalıklara bağlıdır.<sup>58</sup>

**Böbrek hastalıkları:** Amiloidozda böbrek tutulumu genellikle asemptomatik proteinüri bulgusu veya klinik olarak belirgin nefrotik sendrom ile ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber, temel birikim sadece kan damarları veya tübüllerle sınırlı kalabilir ki bu hastalar genelde proteinüri öyküsü neredeyse hiç olmayan ama böbrek yetmezliği olan hastalardır. Hastaların az bir bölümünde ileri evre böbrek hastalığı ölümle sonuçlanabilmektedir.<sup>54</sup>

**Kardiyomiopati:** Kardiyak tutulum sistolik veya diyastolik kan basıncında düzensizliklere yol açabilir ve kalp yetmezliği semptomlarına yol açabilir. Diğer kardiyak bulgular arasında aritmi veya kalp blokları yer alır. AV blok nedeniyle senkop ve koroner arterlerde amiloid birikimine bağlı anjina veya enfarktüs görülebilir.<sup>54</sup>

**Gastrointestinal hastalıklar:** Amiloidozun bazı türlerinde splenomegali ile veya tek başına hepatomegali en yaygın GİS tutulumudur. Diğer GİS bulguları arasında, kanama (yaralanmaya karşı vazomotor yanıtın zayıflaması veya vasküler fragilite nedeniyle) gastroparezi, kabızlık, aşırı bakteri üremesi, malabsorpsiyon ve dismotiliteye bağlı intestinal psödoobstrüksiyon bulunmaktadır.<sup>54</sup>

**Nörolojik anormallikler:** Duyusal nöropati, motor periferik nöropati ve/veya otonomik nöropati genelde kalıtsal veya AL amiloidozun özellikleridir. Uyuşukluk, parestezi ve ağrı gibi semptomlar görülür. Periferik sinirlerde sıkışma, özellikle karpal tünel içerisinde bulunan medyan sinir sıkışması sonucu daha lokalize duyuşal değişiklikler ortaya çıkabilir. Barsak veya mesane fonksiyon bozukluklarının semptomları ve otonomik sinir sisteminin zarar görmesine bağlı ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir.<sup>59</sup>

**Merkezi sinir sistemi:** Merkezi sinir sistemi tutulumu AL ve AA gibi yaygın amiloidoz türlerinde çok nadir görülür. Serebral amiloid anjiyopati yaşlı yetişkinlerde spontan kortikal ve subkortikal intrakranial kanamaya neden olur. Amiloid birikimi özellikle sporadik ve ailesel Alzheimer hastalığı olan hastalarda yaygın kortikal patoloji ve demansa yol açabilir. İskemik inme amiloidozun öncül bulgusu olabilir.<sup>60</sup> İnme için risk faktörleri normal popülasyonda görülen faktörlerle benzerdir ve bunlar arasında atriyal fibrilasyon, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diabetes mellitus vardır.<sup>61</sup>

**Kas iskelet sistemi hastalıkları:** Kasların amiloid infiltrasyonu gözle görülür genişlemeye neden olabilir (psödohipertrofi gibi). Dil genişliği (makroglossi) veya dişin

tutunma noktasından itibaren dilde yatay istiridye tarzında desenlerin oluşması AL amiloidozun temel bulgularındandır. Eklem veya çevresinde amiloid birikimi artropatiye neden olabilmektedir.

“Omuz yastığı” terimi, omuz ekleminde önden bakışta fark edilen genişlemedir. Glenohumeral eklem içindeki sıvı artışına bağlı ve/veya sinovyal membran ve çevresindeki yapıların amiloid infiltrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tarz bir omuz tutulumu AL amiloidoz veya beta-2 mikroglobülin birikmesinden kaynaklı diyalize bağlı amiloidozun karakteristik özelliğidir. Diyalize bağlı amiloidozun diğer kas iskelet sistemi özellikleri ve bulguları ise skapulohumeral periartirit, spondiloartropati, kemik hastalıkları ve karpal tünel sendromudur.<sup>54</sup>

**Hematolojik hastalıklar:** Amiloidoz doğrudan bir kanama diyatezi ile alakalı olabilir. 337 hastanın incelendiği bir vaka raporunda, anormal kanama ve pıhtılaşma sırasıyla yüzde 28 ve 51 oranında görülmüştür.<sup>62</sup> İki temel mekanizma tarif edilmiştir; ilkinde dalak ve karaciğerde amiloid birikimine bağlı faktör X eksikliği ve diğerinde ise ileri evre karaciğer hastalığı olanlarda pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalmasıdır. Bununla birlikte, bazı anormal kanaması olan hastaların pıhtılaşma testlerinde herhangi bir anormallik görülmemektedir.<sup>63</sup> Bu tür hastalarda kan damarlarındaki amiloid infiltrasyonu kanama diyatezine neden olabilir. AL amiloidoz hastalarında von Willebrand hastalığına bağlı kanama tanımlanmıştır.<sup>64</sup>

Faktör X eksikliği genel olarak faktör X'un amiloid fibrillere bağlanması sonucunda ortaya çıkmaktadır.<sup>65</sup> 368 ardışık AL amiloidozu olan hastanın değerlendirildiği bir vaka çalışmasında, 32 hastanın faktör X seviyesi %50'nin altında ve 12 hastanın faktör X seviyesi ise %25'in altındadır. 18 hastada kanama rapor edilmiştir. Bu olgulardan faktör X eksikliği %25'den daha az olanlarda, kanama seyri daha yoğun olduğu belirtilmiştir. Yüksek dozda Melfalan kemoterapi tedavisi sonrası hastaların faktör X seviyelerinde iyileşme olduğu ve otolog hematopoetik hücre transplantasyonu neticesinde 4 hastanın dördünde tam remisyona sağlandığı ve iki hastadan birinde ise kısmi remisyona elde edildiği belirtilmiştir.<sup>66</sup> Diğer hematolojik belirtiler organ tutulumunun derecesiyle ilişkilidir. Bunlar böbrek yetmezliği olan hastalarda veya multipl myelom olanlarda anemi gelişmesi veya dalak büyümesine bağlı trombositopenidir.<sup>54</sup>

**Akciğer hastalıkları:** Amiloidozda akciğer bulguları, trakeobronşial infiltrasyon, kalıcı plevral effüzyon, parankimal nodüller ve nadiren pulmoner hipertansiyon şeklinde görülebilir.<sup>67</sup> Trakeobronşial infiltrasyon, stridor, hava yolu tıkanıklığı ve yutma güçlüğü ve ses kısıklığına neden olabilir.<sup>68</sup> Solunum yolları anormalliklerinde bronkoskopik veya cerrahi



rezeksiyon gerekebilir. Kalıcı plevral effüzyon sistemik amiloidozu olan hastaların %1-2'sinde görülebilmektedir ve amiloid birikimine bağlıdır. Bununla birlikte primer effüzyonları tek başına ekokardiyografik bulgular ile amiloide bağlı kardiyomyopatiden ayırmak güçtür ve bu aşamada uygulanan plevral biyopsinin hassasiyeti kapsamlı bir şekilde ele alınmamıştır. Her ne kadar plörodez ve bevasizumab bazı vakalarda yeterli olsa da, kalıcı plevral effüzyon kötü prognoz göstergesidir ve tedaviye kısıtlı yanıt veren bir durumdur.<sup>69</sup>

**Cilt bulguları:** Sistemik amiloidozun cilt bulguları arasında mumsu kalınlaşma, kolay (ekimoz) morarma ve subkutan nodüller veya plaklar yer almaktadır. Purpura karakteristik olarak periorbital dağılım (rakun göz) gösterir. Valsalva manevrası veya minör travma ile ortaya çıkar, hastaların sadece az bir bölümünde görülen ve ancak AL amiloidoz ile birlikte olan oldukça karakteristik bir bozukluktur. Sadece cilt bulguları ile karakterize amiloidoz da olabilir. Subkutan yağ dokusu infiltrasyonu genellikle asemptomatik olmakla beraber biyopsi için uygun bir yer sağlayabilir.<sup>54</sup>

**Diğer bulgular:** Görme ve işitme kaybının da dahil olduğu pek çok farklı türde bulgular özellikle kalıtsal amiloidozda gözlenebilir, buna ek olarak gross hematüri ve irritatif idrar yakınması görülebilir. Vasküler infiltrasyona bağlı iskemik semptomlar ve doku enfarktüsü rapor edilmiştir. AL amiloidozda dev hücreli (temporal) arteriti düşündürülen çene ağrısı gibi ek bulgular vardır ve AL amiloidozda obstrüktif intramural birikim varlığı ile ilişkili semptomatik iskemik koroner kalp hastalığı görülebilir.<sup>54</sup>

#### 2.2.4.Tanı

**Biyopsi:** Her ne kadar amiloidoz varlığı hastanın hikayesi veya klinik bulguları ile ortaya konsa da (multipl miyelomlu veya RA'lı bir hastada nefrotik sendrom ortaya çıkması gibi), amiloidoz tanısı ancak doku biyopsisi ile konulabilmektedir. Biyopsiler doğrudan fonksiyonları etkilenen organlar olan sinirler ve böbreklere veya asemptomatik olan cilt altı yağ birikintileri, tükrük bezi ve rektal mukozaya uygulanabilir.

Tek bir organ tutulumu olmayan hastalarda öncelikli olarak tanı amaçlı, cilt altı yağ tabakasından alınacak parçanın biyopsisi tekniğinin yapılması önerilmektedir, çünkü cilt altı yağ tabakası biyopsisi ciddi kanama riski açısından karaciğer, böbrek veya rektal biyopsiye göre daha az risklidir. AL ve AA amiloidoz hastalarında cilt altından alınan yağ tabakasında Kongo kırmızısı boyama yöntemi ile yapılan ve polarize mikroskop ile değerlendirmenin sensitivitesi %57-85 ve spesifitesi %92-100 oranındadır.<sup>70</sup>

Bununla beraber tek bir organ tutulumu olan hastalarda cilt altından alınan yağ tabakasına uygulanan biyopsinin sensitivitesi oldukça düşüktür. Özellikle immünglobülin hafif

zincir (primer veya AL), AA protein (sekonder) veya transtiretin birikiminden (senil kardiyak veya ailesel amiloid polinöropati) kaynaklı sistemik amiloidozu olan ve çoklu organ tutulumu olan hastalarda yağ tabakası aspirasyonu ile yapılan biyopsinin tanısal sensitivitesi oldukça yüksektir.

Kısıtlı sayıda organ tutulumu olan amiloidoz hastalarında ise tutulumun olduğu organdan alınan parçanın biyopsisinin yapılması önerilmektedir, çünkü bu tarz hastalarda tutulumun olmadığı kısımlarda amiloid bulgusunun olması çok beklenmemektedir. Bu durum 450 periferik nöropatisi olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada yağ tabakası biyopsisi yapılarak ortaya konmuştur; çalışmaya alınan hastalardan sadece periferik nöropatisi olan 143 hastanın hiç birinde yağ aspirasyonu biyopsisinde amiloid bulgusuna rastlanmamıştır.<sup>71</sup> Diğer taraftan, en az bir eşlik eden klinik tablosu olan 307 hastada ise biyopsi sonucuna göre pozitif aspirasyon oranı %6 olarak bulunmuştur. Genel olarak sistemik amiloidozu olan geniş seri hasta grubunda (primer amiloidoz ve myelom ilişkili 193 hasta, sekonder veya tek organa lokalize hasta sayısı 41) rektal biyopsinin sensitivitesi ise %83 olarak bulunmuştur. Karaciğer, böbrek ve karpal tünel biyopsilerin sensitivitesi ise tüm hastalarda %90 ve üzerinde bulunmuştur.<sup>72</sup>

Bazı hastalarda amiloidoz bulgusundan önce altta yatan başka bir hastalık görülür, bazı hastalarda ise açıklanamayan nefrotik sendrom veya kalp yetmezliği dışında başka bir hastalık öyküsü olmaksızın doğrudan amiloidoz bulguları görülür. Bu hastalarda, önce amiloidoz tanısı konur ve daha sonra bir neden değerlendirmesi yapılabilir (örneğin; AL amiloidozda plazma hücre yıkımı, AA amiloidozda kronik inflamatuvar hastalık). Doku biyopsisi önemlidir çünkü amiloidozun türü konusunda yapılan varsayımlar hatalı olabilir. Örnek olarak, AA amiloidoz romatoid artritli hastalarda görülen nefrotik sendromun tek sebebi gibidir ancak diğer sebepler arasında ilaç yan etkileri, bağışıklık sistemine bağlı hastalıklar ve ilişkisiz diğer hastalıklar olabilir.<sup>54</sup>

Bazı spesifik bulguların yanı sıra girişimsel invaziv olmayan yöntemler tanıyı doğrulamada gereklidir. Ekokardiyografide miyokardın benekli görüntüsü, multipl myelomlu hastalarda litik kemik lezyonları ve diyalize bağlı amiloidozu olan hastalarda kemik lezyonları tipik bulgulardır. Nadiren bazı vakalarda karaciğer biyopsisi sonrası hayatı tehdit edecek boyutta kanama olur bu yüzden perkütan karaciğer biyopsisi yerine daha az invaziv tanısal yaklaşımlar tercih edilir.<sup>54</sup>

Amiloid birikintileri ışık mikroskopunda şeffaf şekilsiz madde şeklinde görünmektedir. Biyopsi yapılan amiloidozlu dokunun özel boyanma özellikleri vardır. Polarize ışık mikroskopunda Kongo kırmızısı ile yeşil çift refle verir, tioflavine T ile kuvvetli

sarı-yeşil floresans görülür. Elektron mikroskopunda 8-10 nm genişliğinde, düz ve bölünmemiş şekilde görünür. Bu fibriller paralel olmayan beta-katlanmış sarmal konfigürasyonundadır.<sup>73</sup> Bazı vakalarda, protein alt tipini belirlemek maksadıyla immünohistoloji kullanılabilir.<sup>74</sup> Bu yöntem AA ve TTR amiloidoz için kullanışlı iken AL amiloidoz için çok kullanışlı değildir.

Amiloid birikintisi içinde bulunan proteinin, amino asit dizi analizi ya da kütle spektroskopisi yoluyla doğrudan belirlenmesi, biyopsi için alınan parçadaki amiloidin türünün belirlenmesinde en basit yaklaşımdır. Bu tarz doğrudan protein odaklı analizler aynı zamanda sabit parafine yatırılarak yapılan biyopsilere de uygulanabilmektedir. Bununla birlikte bu türden analizler sadece uzman merkezlerde yapılabilmektedir. Ticari kaygılar nedeniyle bu yöntemin doğrulanmasına yönelik çalışmalar ilgi çekmektedir. Bu metod formalin ile fikse amiloidotik dokudan lazer bazlı mikrodiseksiyon ile amiloid çıkarılması şeklinde uygulanır, ardından tripsin sindirimi, kütle spektroskopisi ve doğrudan peptid dizilim analizi yapılarak devam edilir.<sup>75</sup> AL amiloidozlu olgularda proteomik analizlerde ve AA amiloidozun doğrulanmasında kullanılan bu metotta, amiloid nöropatili hastalarda sinir uçları ve karın bölgesinden aspire edilen yağ tabakası gibi spesifik dokular hedef alınır.<sup>76</sup>

**Abdominal yağ katmanı tabakası biyopsisi:** Cilt altı dokularının örneklenmesi 1970'li yıllarda ortaya atılmış bir tekniktir ve günümüzde hala amiloidozun tanısının konulmasında kullanışlı bir metod olarak, bir cerrah veya dermatolog tarafından yüzeysel karın bölgesinden yağ alınması veya derin yağ tabakasına girişimsel aspirasyon yapılması şeklinde uygulanmaktadır.<sup>77</sup> İlk çalışmalarda aspirasyon bir iğne yardımıyla yapılmış ve burada immunohistolojik metod ile ultra yapısal yöntem kombine edilerek doku analizi işlemi gerçekleştirilmiştir.<sup>78</sup>

Göbek deliğinin yatay iki tarafından tekrar edilen şekilde 10 ml'lik şırınga ve 16 kalibreli iğne yardımıyla negatif basınç ile aspire edilen tabakanın biyopsisinin yapıldığı farklı bir yöntem klinik çalışmalarda geliştirilmiştir. Bu prosedür oldukça basittir, parçanın alınından sonraki aşamada alınan parçanın camlara doğru şekilde yayılması ve Kongo kırmızısı ile boyanması gerekir. Analiz edecek laboratuvarın bu veya benzer partikül analizlerinde deneyimli bir laboratuvar olması gerekmektedir. Göbek deliğinin her iki tarafından alınabilecek parçaların aspirasyonun tekrar edilmesinin amacı ise rutin testler için uygun olan yağ tabakasının elde edilmesidir. Cilt biyopsisi ise sistemik amiloid türünün belirlenmesi ve lazer mikrodiseksiyon yöntemiyle izole edilmesi yönünden elverişlidir.<sup>73</sup>

**Serum amiloid P taraması:** Serum amiloid P (SAP) komponentinin radioizotop sintigrafisi amiloidin türünün tanımlanmasını sağlayabilir ve yaklaşık olarak fibrillerin

birikim miktarını ortaya koyabilir.<sup>79</sup> SAP'ın hassasiyeti yani sensitivitesi AA ve AL amiloid'de %90, kalıtsal ailesel amiloid'de ise %48'dir. Her üç amiloid türünde spesifitesi %93 olarak bulunmuştur.<sup>80</sup>

Ancak SAP sintigrafisinin değeri kısıtlıdır çünkü bu uygulama için SAP kan başışçularından elde edilmektedir (dolayısıyla potansiyel enfeksiyon riski taşır). Özellikle kardiyak amiloidin tanısında yeterince yardımcı olmayabilir.<sup>54</sup>

**Paraproteinler:** Herhangi bir inflamatuvar hastalığı veya kronik enfeksiyonu, ileri evre böbrek yetmezliği veya ailesinde amiloidoz öyküsü olmayan hastalarda amiloid birikimi AL amiloidoz şüphesi doğurmaktadır. Biyopsi ile kanıtlanmış amiloidi olan ve multipl myelom veya Waldenström makroglobülinemisi gibi iyi tanımlanmış plazma hücre diskrazisi olan hastalar tanı maksatlı ileri evre testlere tabi tutulmamalıdır. Plazma hücre diskrazisi öyküsü olmayan hastalarda öncelikli testlerin amacı bu hastalarda plazma hücrelerinin monoklonal popülasyonunun olup olmadığını belirlemektir. Bu test genellikle serum veya idrar protein elektroforezinde monoklonal protein araştırılmasını amaçlamaktadır. Kemik iliği biyopsisi de monoklonal plazma hücre popülasyonunu göstererek plazma hücre diskrazisinin varlığını gösterir ve tanı koymakta kullanılır.<sup>81</sup>

### 2.2.5. Tedavi

Farklı amiloidoz tiplerinin tedavisi fibril üretiminin nedenine göre farklılık gösterir. Örneğin, tedavi AA amiloidozlu bir hastada infeksiyöz veya inflamatuvar sürecin tedavisini, AL amiloidozda da plazma hücre diskrazisini hedef alır. Diyalize bağlı amiloidozda ise hem diyalizi değerlendirmek, hem de renal transplantasyon yapılmış veya planlanmış ise bunları göz önünde bulundurmak gereklidir. Mutant öncül amiloid proteininin karaciğer tarafından üretildiği ailesel/kalıtsal amiloidozda karaciğer transplantasyonu amiloid birikimini önler ve mevcut birikimin azalmasını sağlar.<sup>82</sup> Semptomların başlamasından sonraki bir yıllık süreç transplantasyon için ideal dönemdir. Sporadik veya ayırt edilmemiş kalıtsal amiloidozu olan, ileri evre organ hasarı veya kaybı yaşayan hastalarda hepatorenal veya hepatokardiyak transplantasyon kombinasyonlarından faydalanabilir.<sup>83</sup>

Tedavi için faydalı olabilecek yaklaşımlar sürekli araştırılmaktadır. Fibril formasyonuna müdahale ederek, amiloidojenetik formasyonu önleyip, mevcut amiloid birikimlerini azaltmayı hedefleyen veya amiloidojenetik proteinlerle bağlantısal moleküller (SAP ve heparitin sülfat proteoglikan gibi) arasında etkileşimi engelleyen ajanlar hayvan deneylerinde başarı göstermiş hatta bazıları insan deneyi aşamalarına geçmiştir.<sup>84, 85</sup>

## **2.3. Sekonder (AA) Amiloidozun Sebepleri, Tanısı ve Romatolojik Hastalıklar ile İlişkisi**

Bir akut faz reaktanı olan SAA proteinin yıkılması sonucunda fibriller oluşur. Bu fibrillerin ekstraselüler dokularda depolanması ile AA amiloidoz gelişir. Kronik inflamatuvar hastalıklar, juvenil kronik poliartrit, AS, inflamatuvar barsak hastalıkları, familial periyodik ateş sendromları, kronik enfeksiyonlar ve maligniteler sonucu komplikasyon olarak AA amiloidoz ortaya çıkabilir.

### **2.3.1. AA Amiloidoz ile İlişkili Romatolojik Hastalıklar**

Batı ülkelerde otopsi ile tespit edilen AA amiloidoz insidansı %0,5 – 0,86'dır.<sup>86, 87</sup> Amerikadaki iki merkezin katıldığı bir çalışmada AA amiloidozu olan hastalardan oluşan geniş bir seri incelenmiştir. %48-56 hastada romatoid artrit veya juvenil idyopatik artrit , %5-8 hastada AS, %4-5 hastada psöriatik artrit, %2-3 hastada AAA tespit edilmiştir.<sup>88</sup> Türkiye'de ise sekonder amiloidozun %60 sebebi AAA'dır. AA amiloidozda en sık böbrek tutulumu olur (%80).<sup>89</sup> Sekonder amiloidoz genellikle glomerüler amiloid birikimi ile karakterizedir ve sonuçta tipik nefrotik sendrom oluşur.<sup>90</sup> Değişik romatolojik hastalıklar sonucu gelişen AA amiloidoz varlığı genetik araştırma (SAA polimorfizmi, MEFV genotipi) ile ve serum SAA düzeyi bakılarak belirlenebilir.<sup>91</sup>

### **2.3.2. Sekonder Amiloidoz Patogenezi**

#### **2.3.2.1. Giriş**

Serum proteinlerinden ortaya çıkan düşük molekül ağırlıklı subünitler (5-25 kD) birleşerek fibrilleri oluştururlar. Bu fibrillerin başlıca ekstraselüler dokularda birikmesi ile amiloidoz denen durum ortaya çıkar.

Tüm amiloidoz çeşitlerinde başka maddeler ile birlikte depolanma görülür. Bu maddelerden serum amiloid P, CRP gibi pentraxin ailesinin bir üyesidir. Glikozaminoglikanlardan özellikle heparan sülfat ve apolipoproteinler (E ve J) diğer birlikte depolanan maddelerdir.<sup>92</sup>

Bazı spesifik hastalıklarda yirmiyedi farklı prekürsör proteinin fibriler konfigürasyona dönüştüğü tespit edilmiştir. Sık görülen prekürsör proteinler, SAA proteini ve beta-2 mikroglobülin hafif zincirleridir. Bu farklı proteinlerin kendi primer yapı ve metabolizması göz önüne alındığında ortak noktaları azdır. Bu yüzden amiloid formasyonunun oluşmasında glikozaminoglikan ve serum amiloid P komponenti gibi kofaktörlerin önemli rolleri vardır. Bu kofaktörler sayesinde subünit proteinlerinin veya onların prekürsörlerinin belirli bölgelere direkt bağlanması ile fibrilogenез düzenlenir. Fibrilin stabilizasyonu ve yıkımdan korunması

sağlanır. Spesifik organ veya dokulardaki matriks komponentlerine veya reseptör moleküllerine bağlanarak birikim olacak organı belirlerler. Prekürsör proteinlerin metabolizması üzerindeki sekonder etkisi olarak amiloidojenik potansiyeli olan yıkım ürünlerinin birikimine sebep olurlar. Proteolitik olayları düzenlerler ve fibril yapımını kolaylaştırırlar.<sup>93,94</sup>

### **2.3.2.2. Serum Amiloid A proteini**

Major akut faz reaktanlarından olan SAA proteininin dokuda birikmesi ile sistemik AA amiloidoz oluşur.

#### **2.3.2.2.(1). SAA Protein Tipleri**

Serumda çeşitli SAA formları tanımlanmıştır. Bunlar akut faz (SAA1 ve SAA2) ve temel (SAA4) izoformları, allelik varyantlar ve bu gen ürünlerinin post-translasyonel modifikasyonlarıdır.<sup>95</sup> SAA1 ve SAA2 proteinleri apolipoproteinlerdir ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkilidir. Ekstrahepatik olarak da salgılanırlar (sinovyal membran gibi). IL-1, IL-6, TNF, lipopolisakkaridler (LPS), bazı transkripsiyon faktörleri özellikle SAA aktivite edici faktör (SAF-1), SAA1 ve SAA2 proteinlerinin üretimini uyarır.<sup>96,97</sup> Çalışmalarda IL-6 ile diğer proinflamatuvar sitokinlerin birlikte olan etkileri araştırılmaktadır. Bu sitokin ve reseptörlerine karşı oluşan monoklonal antikorların tedavide kullanımı esas alınmıştır.

Hem SAA1 hem de SAA2 polimorfik proteinlerdir. Dokuda AA depolanması için en önemli prekürsör proteinler SAA1'in allelik formlarında toplanmıştır. SAA1'in 3 alleli vardır, bunlar SAA1.1, SAA1.3, SAA1.5'dir. Moleküldeki 52. ve 57. pozisyondaki aminoasitlerin yer değiştirmesi ile oluşurlar.<sup>98</sup> Farklı toplumlarda bu allellerin sıklığı farklıdır. Muhtemelen bu değişkenlik RA gibi hastalıklarda AA amiloidoz ortaya çıkma sıklığını değiştirir. Değişik allellere bağlı olarak kanda SAA seviyesi, klirensi, spesifik metalloproteinazlara hassasiyeti ve tedavi cevabı değişir.<sup>99</sup>

#### **2.3.2.2.(2). SAA Proteinlerinin Fonksiyonları**

SAA proteinleri ters kolesterol metabolizmasında rol alırlar. Yani akut faz cevabı sırasında SAA proteinleri makrofaj ve adipositlerin yüksek afinite gösterdiği yüksek dansiteli protein görevi görürler.<sup>100,101</sup> SAA proteinleri ekstraselüler matrikse bağlanırlar<sup>102</sup>, monosit ve lenfositlerin kemotaksisine sebep olurlar<sup>103</sup>, nötrofillerden G-CSF ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklerler.<sup>104,105</sup>

### 2.3.2.2.(3). SAA Proteinlerinin Ligandları

SAA proteinleri spesifik olarak birkaç liganda bağlanırlar. Kolesterolle SAA proteinin 1-18 ve 40-63 arası rezidü parçası, yüksek dansiteli lipoproteine 1-18 arası rezidü parçası, kalsiyuma 48-51 arası rezidü parçası, laminine 24-76 arası rezidü parçası, heparin/heparan sülfata 17-49 ve 77-103 arası rezidü parçası bağlanır.<sup>106</sup> AA amiloidoz tedavisinde son ligandı hedef alan tedaviler geliştirilmiştir. RA'lı hastaların eklem boşluğunda selektif SAA bağlayıcılar tespit edilmiştir. Akut faz ve temel SAA izoformları sinovyal dokudan da sentezlenir.<sup>107,108</sup> Romatoid sinovyumda SAA ve reseprörü olan formil peptid reseptör like -1 (FPRL-1) yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Bu sayede lökosit infiltrasyonu olur ve özellikle CCR6 yüzey antijeni sentezleyen Th17 hücrelerinin akışı olur. Bu durum SAA sayesinde RA sinovisitlerinden CCR20 ekspresyonunun artması ile pekişir.<sup>109</sup> JAK/STAT (Just Another Kinase [ tirozin rezidüleri fosforile eden kinazlar]- Signal Transducers and Activators of Transcription") sinyalizasyon yolu inhibitörleri ile romatoid sinovyumda SAA'nın IL-6 aracılı indüksiyonu inhibe edilir. Bu inhibisyon klinik kullanım için geliştirilmektedir. Bu sayede SAA ile başlayan olaylar durdurulmuş olur. Bu yol inflamatuvar artrit ve AA amiloidoz tedavisinde kullanılabilir.<sup>110</sup>

### 2.4. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi akdeniz ateşi 2- 4 gün süren ve tekrarlayan ataklar, serozit ve artritile karakterize bir hastalıktır. AAA'da amiloid aktif bir hastalık süreci sonrası nefropati ile ortaya çıkar (fenotip 1) veya hastalığın bir belirtisi olarak tanı aşamasında görülür (fenotip 2).

Doğru tedavi edilmeyen AAA hastalarında amiloidoz görülme sıklığı popülasyon ile ilişkilidir. Hastalık Sefarad Yahudilerinin %37'sinde, Iraklıların %21'inde, Ermeni ve Türklerin %8'inde görülürken, Amerikan ataları olan ve Kaliforniya'da yaşayan Amerikalılarda bu hastalık gözlemlenmemiştir; diğer yandan hastalık Askenazi Yahudilerde oldukça ender rastlanır. Benzer şekilde hastalık Almanya'da yaşayan Türklere kıyasla Türkiye'de yaşayan Türklere daha sık görülmektedir. AAA tarihsel olarak otozomal resesif olan ve büyük ölçüde homozigot olan bireyleri etkileyen bir hastalık olarak düşünülmüştür. Ancak, genetik test imkanlarının gelişmesiyle, hastalığın bileşik heterozigotlarda ve heterozigot olanlarda görüldüğü, özellikle heterozigot olanlarda hastalığın daha şiddetli fakat geç ortaya çıktığı tesbit edilmiştir.

Bu hastalıktan sorumlu molekül pirin adı verilen, nötrofil ve mononükleer hücrelerden eksprese edilen bir proteindir, bu molekül apoptoz ve inflamasyon sürecinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Pirin 16p kromozomu üzerinde yer alan tek bir gen (MEFV) tarafından

kodlanır. AAA ile ilişkili olduğu düşünölen 60'ın üzerinde gen tespit edilmiştir ancak bunlardan beş mutasyon (Exon 10 üzerinde yer alan M680I, M694V, M694I, V726A ve Exon 2 üzerinde yer alan E148Q) hastaların %85'den fazlasında görölmektedir.

Pirin spesifik mutasyonların görölme sıklığı (örneğin M694V, E148Q-V726A çift mutasyon) hastalığın sıklığı ve şiddeti ile pozitif ilişkilidir ve aynı zamanda bazı toplumlarda AA amiloidoz ile de ilişkilidir. M680 ve M694 mutasyonları tüm etnik gruplarda AAA'nın erken ortaya çıkması, daha şiddetli seyretmesi ve bu hastalarda artmış AA amiloidoz varlığı ile ilişkili bulunmuştur. M694V geninin homozigot olması spesifik olarak AA amiloidozun fenotip 2 şeklinde ortaya çıkması ile ilişkilidir.

## 2.5. Mediterranean Fever (MEFV) Geni

MEFV geni 1997 yılında uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda klonlandı ve AAA taşıyan kromozomlarda 4 ayrı nokta mutasyonu belirlendi. Fransız AAA Konsorsiyumu kendi çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların %85'inde hastalıkla ilgili 4 tane mutasyonu gösterdi (M694V, M680I, M694I, V726A).<sup>111, 112, 113</sup> 1998'de bu mutasyonlara ek olarak ekson 10'da dört tane daha nadir görölen yeni mutasyon tanımlanmıştır. Bu yeni mutasyonlar 692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His'dir. Bundan sonra ekson 2, 3, 5, 1 ve 9'da 36 mutasyon belirlenmiştir. Ekson 5'te Phe479Leu, ekson 2'de Glu148Gln, Glu167Asp, Thr267Ile bunlardan bazılarıdır. AAA'lı hastalar genellikle homozigot veya karma homozigot (2 allelde 2 farklı mutasyon taşıyan "compaund" heterozigot) olarak görölmektedir.<sup>61,63,114</sup> Şu ana kadar MEFV geninde tanımlanan 199 mutasyon vardır ve yarısından çoğu ekson-2 ve ekson-10'da tanımlanmıştır.<sup>115</sup> Mutasyonların farklı etnik gruplarda görölme sıklığı da değişkendir. Örneğin M694V mutasyonu Araplarda %20 iken, Ermenilerde %37, Türklerde %45 ve Yahudilerde %65'e kadar çıkabilmektedir.<sup>64,116,117</sup> (Tablo-2.7).



**Tablo-2.7: Etnik Kökenlere göre MEFV Mutasyonlarının Dağılımı**

MUTASYON	EKSON	NÜKLEOTİD	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	ETNİK GRUP
E148Q	2	442	G-C	Arap, Ermeni Suriye kökenli, Türk, Fransız
E167D	2	543	G-C	Ermeni
T267I	2	801	C-T	Polonya, Alman olmayan Musevi
P369S	3	1105	C-T	-
A408G	3	1223	G-A	-
F479L	5	1413	C-G	Ermeni
M680I	10	2040	G-C	Ermeni, Türk
M680I	10	2040	G-A	
T681I	10	2042	C-T	
I692 del	10	2074-2076	AAT del	Suriye kökenli
M694V	10	2080	A-G	Yahudi, Ermeni, Türk, Arap
M694I	10	2082	G-A	Arap, Türk
M694 del	10	2080-2082	ATG del	
K695R	10	2084	A-G	Yahudi, Türk
V726A	10	2177	T-C	Suriye kökenli, Yahudi, Türk
A744S	10	2276	G-T	Arap, Türk
R761H	10	2283	G-A	İtalyan, Ermeni, Türk

## **2.6. AS, AAA ve MEFV Gen Mutasyonu Arasındaki İlişki**

AS ve AAA aynı yaş grubundaki kişileri etkileyen iki farklı hastalıktır. AAA ve AS arasındaki ilişki literatürde bildirilmiştir ancak patojenik mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir. AAA ve AS'nin her ikisi de otoinflamatuvar hastalıklardır. AS'nin patogenezinde genetik faktörler önemli rol oynar. AS patogenezinde en iyi bilinen genetik faktör HLA-B27'dir. MHC bölgesi HLA-B lokusunu içeren AS'de önemli bir gen bölgesidir.<sup>118</sup> Yapılan vaka kontrol çalışmalarında non-MHC genlerden olan IL-1 gen kompleksinin AS patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>29</sup> AS ile ilgili yapılan genom

çalışmalarında IL1R2, IL123R ve ERAB1(ARTS) ilişkili gen bölgelerinin etyopatogeneizde rol oynadığı tespit edilmiştir. İBH ve psöriazisli hastalarda IL23R ile ilişki gösterilmiştir. Her iki hastalık da spondiloartritler ile ilişkilidir. IL-23 ve Th17 farklılaşması AS ve diğer SpA'lerin patogenezinde rol oynar. Th17 hücreleri immün sistemde yeni tanımlanan hücrelerdir ve Th17 farklılaşmasında IL-23 önemli rol oynar. Yeni çalışmalarda IL-1 sinyalinin de Th17 farklılaşmasında önemli olduğu gösterilmiştir. IL-1 aynı zamanda IL-6 ve IL-23 ile birlikte Th17'nin sitokin sentezlemede etkilidir.<sup>73, 119</sup>

MEFV geni 16. kromozomda yer alır. 781 aminoasitlik pyrin veya marenostin proteinini sentezler. Pyrin molekülü lökosit apoptozunu ve IL-1 $\beta$  ile nükleoler faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunu düzenleyerek inflamasyonu kontrol eden immünregülatuar bir proteindir. Son zamanlarda pyrinin hücre içindeki etkinliğine dair farklı görüşler vardır. Pyrinin proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkilerini gösteren çalışmalar mevcut. Pyrinin farklı inflamazom komplekslerinde farklı etkileri olduğu düşünülmektedir. İki durumda da pyrin inflamazom içindeki ASC (apoptosis-associated speck-like protein with a caspase-recruitment domain) ile etkileşir. Birinci görüşe göre pyrin ASC'yi bağlayarak negatif etki gösterir ve böylece pyrin inflamazom kompleksinin aktivitesini inhibe eder. MEFV mutasyonu sonucu pyrin sentezlenemezse, ASC inaktive olmaz ve caspase-1 sayesinde inaktif proIL-1 $\beta$ , aktif olan IL-1 $\beta$ 'ya dönüşür ve ekstraselüler ortama salınır.<sup>120</sup> İkinci görüşe göre pyrin, IL-1 $\beta$ 'nın aktif hale gelmesini sağlayan inflamazom kompleksinin bir parçasıdır.

IL-1 gen kompleksinin ve IL1R2'nin etkisi gibi MEFV mutasyonu sonucu ortamda IL-1'in fazla miktarda bulunması sonucu Th17 farklılaşması artar. Bu durum MEFV gen mutasyonunun AS patogenezindeki rolünü açıklayabilir.<sup>73</sup>

AAA'in yaygın olduğu toplumlarda sağlıklı populasyonda MEFV mutasyonu taşıyıcılığı %20'dir.<sup>121</sup>

AAA'de kas-iskelet tutulumu en sık artrit şeklinde olur. Artrit AAA'de görülen en sık ikinci atak şeklidir ve SpA'lara benzerlik gösterir. M694V gibi MEFV mutasyonlarının AS'li hastalarda yüksek tespit edilmesi AAA ve AS'nin patogenezinde ortak inflamatuvar bir yol olduğunu düşündürmüştür.<sup>122</sup> Çınar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 95 AS hastasında (12 kadın, 83 erkek). Sekiz MEFVgen mutasyonu araştırılmıştır (M694V, V726A, E148Q, M680I, M694I, P369S, F479L, R761H). MEFV gen mutasyonu 29 hastada (%30.5) tespit edilmiştir. Bu çalışmada amiloidozlu hasta sayısı belirtilmemiştir. MEFV mutasyonu olan ve olmayan AS'li hastaların NSAİİ yanıtı değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. MEFV mutasyonu olanlar ve olmayanlar arasında klinik özellik (inflamatuvar

bel ağrısı, gezici kalça ağrısı, entezit, servikal ağrı, sadece aksiyel tutulum, periferel ve aksiyel tutulum) ve laboratuvar olarak fark saptanmamıştır.<sup>123</sup>

## 2.7. AA Amiloidoz ve Genetik:

AA amiloidoz AS, RA, AAA gibi inflamatuvar hastalıkların önemli komplikasyonlarından biridir ve çoklu organ yetmezliğine sebep olabilir. Bu komplikasyon ciddi ve uzun süren inflamasyona bağlıdır. Ancak AA amiloidoz insidansı farklı etnik gruplarda farklıdır. Örneğin RA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada sekonder AA amiloidoz insidansı Japonlarda %13,3 olarak bulunmuştur<sup>124</sup> ama başka bir çalışmada Amerika Birleşik Devletlerinde RA'ya sekonder AA amiloidoz insidansı %1-2 olarak bulunmuştur.<sup>125</sup> RA'dan daha az görülmekle birlikte AS'de de AA amiloidoz görülür ve primer olarak renal tutulumla ortaya çıkar. AS'li hastalarda amiloidoz insidansı %7-9 olarak bildirilmiştir.<sup>126</sup>

MEFV mutasyonlarından M694V, E148Q-V726A çift mutasyon hastalığın sıklığı ve şiddeti ile pozitif ilişkilidir ve aynı zamanda bazı toplumlarda AA amiloidoz ile de ilişkilidir. AAA olan hastalarda M694V mutasyonu özellikle homozigot ise amiloidoz ile ilişkili bulunmuştur.<sup>127, 128</sup> M680 ve M694 mutasyonları tüm etnik gruplarda AAA'nın erken ortaya çıkması, daha şiddetli seyretmesi ve bu hastalarda artmış AA amiloidoz varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda M694V geninin homozigot olması spesifik olarak AA amiloidozun fenotip 2 şeklinde ortaya çıkması ile ilişkilidir. Her ne kadar bu tip genler etnik gruplar hatta aile bireyleri arasında dahi farklılık gösterse de, çevrenin ve diğer genlerin etkileri açısından anlamlı veri sağlamaktadır. Cinsiyet, SAA1 gen polimorfizmleri, ve sınıf 1 ilişkili genom A gibi pek çok modifiye edici genetik faktör hastalığın ortaya çıkışına etki etmektedir, ancak AA amiloidozun AAA ile birlikte ortaya çıkış sürecinde daha çok MEFV genotipleri ve SAA1 allelleri (SAA1 $\alpha/\alpha$ ) etkili olmaktadır.

Az sayıda hasta ile yapılan AS çalışmalarında sekonder amiloidozlu hastalarda MEFV mutasyonu tespit edilmiştir. Coşan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 193 AS'li hasta, 103 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Tüm hastaların dört MEFV mutasyonu (M694V, M680I, V726A ve E148Q) ve HLA-B27 genotipi bakılmıştır. Klinik özellikleri ve laboratuvar özellikleri analiz edilmiştir. Tüm AS hastalarını sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıklarında ekson-10 mutasyonu olan M694V mutasyonunu anlamlı yüksek bulmuşlardır. Amiloidoz olan 11 hasta tespit edilmiş ve 3 hastada MEFV gen mutasyonu (M694V) tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>129</sup> Akkoç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 62 AS'li hasta, 50 sağlıklı kontrol ve 46 RA hastası olmak üzere üç grup alınmıştır. MEFV gen mutasyonu AS'li hastalarda "RA + sağlıklı hasta" kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit

edilmiştir (%15.3 ve %6). M694V mutasyonu, AS grubunda RA ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir ( $p = 0.026$ ).<sup>11</sup>

İnsanda SAA 11. kromozomun kısa kolunda bulunan genler ile kodlanır ve ilişkili dört gen vardır (SAA 1-4). SAA1 ve SAA2 genleri, akut faz SAA'ları olan SAA1 ve SAA2 proteinlerini kodlarlar. Akut faz SAA'ları inflamasyon sırasında karaciğerden sentezlenir ve 1000 kat artış görülebilir. SAA1'in ekson-3 bölgesinde iki tekli nükleotid polimorfizminin bulunması sonucu 3 haplotip tanımlanmıştır. Bunlar; SAA $\alpha$ , SAA $\beta$  ve SAA $\gamma$ 'dır. Sırasıyla T-C, C-T, C-C haplotiplerine karşılık gelirler. Baba ve arkadaşları SAA1 genotipi ile RA hastalarında AA amiloidoz gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir.<sup>130</sup> Japonlarda SAA1 $\gamma$  ile AA amiloidoz gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir ve SAA1 $\alpha$ 'nın koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur.<sup>131</sup> Booth ve arkadaşları ise Kafkas ırkında SAA1 $\alpha$ 'nın amiloidozla ilişkili olduğu bulmuşlardır.<sup>12</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

**3.1. Hasta Seçimi:** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, Antalya Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, İstanbul Florence Nightingale hastanesi, Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, İstanbul Tıp Fakültesi hastanesi, Eskişehir Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Romatoloji kliniklerinde takip edilen 23 sekonder amiloidozu olan AS'li hasta (E/K:18/5), 49 amiloidozu olmayan AS'li kontrol hastası (E/K:43/6) çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cins, AS hastalık süresi, AS'nin başlangıç yaşı, AS tanı yaşı, hastalık başlangıcından amiloidoz gelişene kadar geçen süre, amiloidoz tanı yaşı gibi sosyo-demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hasta ve kontrol grubundan yazılı bilgilendirilmiş hasta onayı alındı. Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 06.02.2012 tarih ve 2012/06-04 sayılı karar ile onaylandı. Çalışmamız KSÜ Bilimsel araştırma ve proje bölümü tarafından desteklendi (proje no:2012/3-13D).

**3.2. Laboratuvar Ölçümleri:** Katılan tüm merkezlerden MEFV genetik analizi, HLA-B27 ve SAA genetik analizi için hastalardan 10 cc kan alındı. Kanlar -20'de saklandı. MEVF, SAA sekans analizi için hastalardan alınana EDTA'lı kanlardan DNA elde edildi. DNA'lardan PCR-Jel-Sefadex-Big dye-safılaştırma işlemlerinden sonra sekans analizöründe dizi analizi gerçekleştirildi ve mutasyonlar incelendi.

**3.3. Klinik Ölçümler:** AS öyküsü, hastaların aksiyel ve periferik tutulumunun olup olmadığı fizik muayene ve yapılan anket ile tespit edildi. Hastalık şiddetini belirlemek için servikal vertebrayı içeren spinal ankiloz varlığı, eklem replasmanı öyküsü sorgulandı. Amiloidoz saptanan doku, anti-TNF tedavi alıp almadığı ve üveit öyküsü dosyaları taranarak tespit edildi.

**3.4. Dışlama Kriterleri:** Livneh kriterlerine göre doğrulanmış AAA tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

**3.5. İstatistiksel Analiz:** Veriler analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Çalışmanın güven aralığı %95 olarak tespit edildi. Gruplar arası anlamlılıklar nitel veriler için Ki-Kare testi, nicel veriler için Mann-Whitney U

testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, 23 amiloidozlu AS hastası (E/K:18/5) ve kontrol grubu olarak 49 amiloidozu olmayan AS hastası (E/K:43/6) alındı. Ortalama hastalık süreleri çalışma grubunda  $22,6\pm 9,5$  yıl, kontrol grubunda  $15,3\pm 8,4$  yıl olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p=0,003$ ). Çalışma grubunda amiloidoz gelişene kadar geçen hastalık süresi  $221\pm 113$  ay olarak tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldığında AS hastalık süresi dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Amiloidozlu AS hastalarının hastalık başlangıç yaşı kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,06$ ). Hastaların demografik özellikleri tablo-4.1’de sunulmuştur. Hastaların klinik özellikleri tablo-4.2’de sunulmuştur.

**Tablo-4.1: Çalışma ve Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verileri**

	Amiloidozlu AS hastaları (n=23)	Kontrol grubu (n=49)	P
Yaş (yıl)	46,2±7,9	44,2±9,1	0,27
Cinsiyet	Erkek	18(%78,2)	0,31
	Kadın	5(%21,7)	
AS hast. Süresi(yıl)	22,6±9,5	15,3±8,4	<b>0,003</b>
AS hast. başlama yaşı (yıl)	24±10,5	29±9,2	0,06
AS tanı yaşı (yıl)	34,8±11,6	35±10	0,94
AS aile öyküsü:	3(%13)	16(%32,7)	0,09

**Tablo-4.2: Çalışma ve Kontrol Grubu Hastalarının Klinik Verileri**

	<b>Amiloidozlu AS hastaları (n=23)</b>	<b>Kontrol grubu (n=49)</b>	<b>P</b>
<b>Aksiyel tutulum</b>	23(% 100)	49(% 100)	1
<b>Periferik tutulum</b>	11(% 47,8)	20(% 40,8)	0,57
<b>Servikal vertebrayı içeren spinal ankiloz</b>	12(% 52,1)	18(% 36,7)	0,21
<b>Eklem replasman (protez ameliyatı)</b>	3(% 13)	4(% 8,2)	0,52
<b>Üveit öyküsü</b>	6(% 26)	10(% 20,4)	0,59
<b>Anti-TNF tedavi</b>	10(% 43,5)	33(% 67,4)	0,05

Amiloidoz tanısı sırasında biyopsi yapılan doku 12 hastada böbrek (%52), 6 hastada rektum (%26), 2 hastada cilt altı yağ dokusu (%8,7) olarak belirlendi. Amiloidozlu AS hastalarından birinde ülseratif kolit öyküsü de mevcuttu. Üç hastanın klinik ve laboratuvar bulguları amiloidoz ile uyumlu olmasına rağmen hastalar biyopsiyi kabul etmediği için yapılamadı ve tanı klinik olarak konuldu.

Amiloidozlu AS hastalarının serum kreatinini ortalama  $3,4 \pm 2,7$  mg/dl, serum albümini  $3,5 \pm 0,8$ g/dl olarak bulundu. Bu gruptaki hastaların spot protein/kreatinin ile yada 24 saatlik protein ile tespit edilen proteinüri miktarları  $3,5 \pm 3,3$  gr/24 saat olarak bulundu.

Çalışmaya katılan toplam (çalışma ve kontrol grubu) 72 AS hastasının 47'sinde (%65,2) ve 144 allelin 53'ünde (%36,8) MEFV mutasyonu tespit edildi. Amiloidozlu AS hastalarından birinde ve AS'li kontrol grubunda bir hastada MEFV ekson-10 mutasyonu çalışılmadı. Amiloidozlu AS hastalarının 14'ünde (%60,8) ve AS'li kontrol grubu hastalarının 27'sinde (%55) ekson-2 ve amiloidozlu AS hastalarının 6'sında (%26) ve AS'li kontrol grubu hastalarının 11'inde (%22,5) ekson-10 MEFV mutasyonları tanımlandı. Amiloidozlu AS grubunda 7 hastada (%30,4) ve kontrol AS grubunda 19 hastada (%38,8) heterozigot mutasyon tespit edildi. Amiloidozlu hasta grubunda 9 hastada (%39), kontrol grubunda 14 hastada (%28,5) homozigot yada compound heterozigot mutasyon tespit edildi.

Çalışmamızda bakılan 144 allelin 12'sinde (5'i amiloidozlu çalışma grubunda, 7'si kontrol grubunda [ $p=0,49$ ]) M694V mutasyonu, 32'sinde (9'u amiloidozlu çalışma grubunda, 23'ü kontrol grubunda) R202Q mutasyonu tespit edildi. M694V homozigot mutasyonu



amiloidozlu çalışma grubunda bir hastada tespit edildi, M694V mutasyonu kontrol grubunda rastlanmadı. 144 allelin 10'unda E148Q mutasyonu tespit edildi ve amiloidozlu grupta anlamlı yüksek tespit edildi (amiloidozlu çalışma grubunda 7 allelde, kontrol grubunda 3 allelde p=0,007).

Çalışılan 144 allelde SAA1 ve SAA2 tekli nükleotid polimorfizmi bakıldı. İki grup arasında SAA2 için bakılan rs2445174 ve rs2468844 polimorfizimleri arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,17 ve p=0,65). Çalışmamızda SAA1'deki tekli nükleotid polimorfizmi olan rs12218 anlamlı olarak amiloidozlu AS grubunda yüksek bulundu (p=0,006).

Tablo-4.3'de hastalardaki MEFV gen mutasyonu sonuçları özetlenmiştir.

**Tablo-4.3: Çalışma ve Kontrol Grubu Hastalarının MEFV Genetik Mutasyon Verileri**

	Amiloidozlu AS hastaları (n=23)	Kontrol grubu (n=49)	p
<i>MEFV mutasyonları</i>			
<i>Homozigot yada "compaund" homozigot, kompleks heterozigot mutasyon olan hasta sayısı</i>	9(%39)	14(%28,5)	0,33
E148Q/E148Q	1	0	
E148Q/R202Q	1	0	
R202Q/M680I/M694V	1	1	
R202Q/ R202Q M694V/ M694V	1	0	
R202Q/ E148Q/M694V	0	1	
D102D/G138G/A165A/R202Q	1	1	
D102D/ G138G/ A165A	0	1	
R202Q/M694V	0	5	
G138G/A165A	1	1	
G138G/A165A/D102D	1	0	
G138G/ A165A/R202Q/ D102D	0	1	

R202Q/ R202Q	0	1	
R202Q/ R205K	0	1	
R202Q/R202Q T606S	1	0	
P121S/ G138G/ I641F	1	0	
R205K/R205K	0	1	
<i>Heterozigot mutasyon olan hasta sayısı</i>	7(%30,4)	19(%38,8)	0,48
E148Q	3	3	
R202Q	2	11	
M680I	0	1	
V726A	1	2	
K695R	1	1	
G138G	0	1	
<i>Toplamekson-2 mutasyonu olan hasta sayısı:</i>	14(%60,8)	27 (%55)	0,64
<i>Toplam ekson-10 mutasyonu olan hasta sayısı:</i>	6(%26)	11(%22,5)	0,69

**Tablo-4.4: Serum Amiloid A-1/2 Tekli Nükleotid Polimorfizmi Sıklığı**

<b>Tek nükleotid polimorfizmi</b>	<b>Amiloidozlu AS hastaları (n=46 allel)</b>	<b>Kontrol grubu (n=98 allel)</b>	<b>p</b>
rs12218	18	22	<b>0,006</b>
rs2445174	1	7	0,17
rs2468844	5	13	0,65

Çalışmaya katılan 72 AS hastasının 63'ünde HLA-B27 pozitif (%87,5), 3'ünde negatif bulundu, 6 hastanın HLA-B27 analizi yoktu. HLA-B27'si pozitif 63 hastanın 20'si amiloidozlu AS grubunda ve 43'ü kontrol grubundaydı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,32). HLA-B27 negatif 2 hasta amiloidozlu AS grubunda bir hasta kontrol grubundaydı. Amiloidozlu çalışma grubunda 1 hastada, kontrol grubunda 5 hastada HLA-B27 değerlendirilemedi (Tablo-4.5).

**Tablo-4.5: Amiloidozu Olan ve Olmayan İki AS'li  
Gruptaki HLA-B27 Genetik Verileri**

	Grup		Total
	Amiloidozlu AS hastaları (n=23)	Kontrol grubu (n=49)	
HLAB27 negatif	2	1	3
pozitif	20	43	63
bilinmiyor	1	5	6
Total	23	49	72

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konulan hastalar alındı ve tüm hastaların HLA-B27, MEVF gen mutasyonları ve SAA-1/2 polimorfizmleri belirlendi. MEVF mutasyonları ekson-2 ve ekson-10'daki tüm alleller çalışılarak bakıldı.

Amiloidozu olan ve olmayan AS'li hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Ortalama hastalık süreleri amiloidozlu AS grubunda  $22,6 \pm 9,5$  yıl, kontrol AS grubunda  $15,3 \pm 8,4$  yıl olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Bu bulgu literatür ile uyumluydu. Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 72 AS hastası yılda bir abdominal subkutanöz yağ dokusu aspirasyonu ile amiloidoz gelişimi açısından takip edilmiş, amiloidoz tanısı alan hastaların özellikleri belirlenmiştir. Amiloidoz daha ileri yaştaki hastalarda, uzun hastalık süresi olanlarda, spinal hareketleri daha kısıtlı olanlarda ve hemoglobin değeri düşük olanlarda tespit edilmiştir.<sup>132</sup>

AA amiloidoz patogenezi ile SAA genotipi arasındaki ilişki çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda hasta grubu daha çok AAA'li hastalardır, AS'li hastalarda SAA1/2 polimorfizmini araştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda AAA'li hastalara benzer şekilde SAA1 polimorfizmi olan rs12218 polimorfizmi amiloidoz grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Baba ve arkadaşları SAA1 genotipi ile RA hastalarında AA amiloidoz gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir.<sup>133</sup> Japonlarda SAA1γ ile AA amiloidoz gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir ve SAA1α'nın koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur.<sup>134</sup> Booth ve arkadaşları ise Kafkas ırkında SAA1α'nın amiloidozla ilişkili olduğu bulmuşlardır.<sup>12</sup>

Çalışmamızda HLA-B27 %87,5 oranında pozitif bulundu. Amiloidozu olan ve olmayan iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. HL-B27 AS patogenezinde iyi bilinen bir genetik belirteçtir. Amerikalılarda beyaz AS popülasyonunda HLA-B27 pozitifliği %92'dir, Afrikalı Amerikalılarda ise %50'dir.<sup>22</sup>

Çalışmamızda bakılan 144 allelin 12'sinde (5'i amiloidozlu çalışma grubunda, 7'si kontrol grubunda) M694V mutasyonu, 32'sinde (9'u amiloidozlu çalışma grubunda, 23'ü kontrol grubunda) R202Q mutasyonu tespit edildi. M694V homozigot mutasyonu amiloidozlu çalışma grubunda bir hastada tespit edildi, kontrol grubunda rastlanmadı. M694V mutasyonu amiloidozu olan ve olmayan iki grup arasında anlamlı oranda farklı tespit edilmedi. M694V mutasyonunun %8.3 oranında tespit edilmesi literatürdeki Türkiye verileri ile uyumlu idi. Türkiye'den yapılan iki kontrollü çalışmada M694V alleli sıklığı %6,3 ve %12,3 olarak bildirilmiştir. Daha önceki genel popülasyon verilerine (%1,1) göre yüksektir. Bu çalışmalar

ile bizim çalışmamız Türk popülasyonunda M694V'nin AS patogenezindeki rolünü destekler. E148Q mutasyonu amiloidozlu AS grubunda amiloidozu olmayan AS grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Az sayıda hastada bakılmış olmasına rağmen M694V mutasyonu AS'li hastalarda belirgin yüksek tespit edilen mutasyondur. AAA olan hastalarda M694V, E148Q-V726A çift mutasyon hastalığın sıklığı ve şiddeti ile pozitif ilişkilidir ve aynı zamanda bazı toplumlarda AA amiloidoz ile de ilişkilidir. AAA olan hastalarda M694V mutasyonu özellikle homozigot ise amiloidoz ile ilişkili bulunmuştur.<sup>127,128, 129</sup> Bu çalışmalarda AAA amiloidoz ile M694V mutasyonu arasındaki ilişki gösterilmesinde rağmen, bu ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Tekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA amiloidozlu 10 hastada M694V mutasyonuna rastlanmamıştır.<sup>135</sup>

Bizim çalışmamızda ise en sık MEFV mutasyonu olarak R202Q mutasyonunu tespit edilmiştir. R202Q genetik mutasyonunun önemi tartışmalıdır. R202Q mutasyonu AAA hastalarında araştırılmış ve sağlıklı popülasyona göre AAA hastalarında anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. R202Q mutasyonunun AAA hastalarında hastalık sebebi mutasyonlardan biri olabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre AAA'e benzer şekilde R202Q mutasyonu AS hastalığına sebep olan mutasyonlardan biri olabilir. Yiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 191 AAA hastası 150 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada AAA hastalarında R202Q mutasyonunun sıklığı ve klinik önemi araştırılmıştır. AAA grubunda R202Q genotipi ve allel sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.0001$  and  $p = 0.0004$ , sırasıyla). Ancak R202Q mutasyonu ile klinik ve demografik veriler arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>136</sup> R202Q mutasyonunun AAA hastalarında hastalık sebebi mutasyonlardan biri olabileceği gösterilmiştir.<sup>137</sup> R202Q homozigot mutasyonunun artmış AAA riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>80, 138</sup>

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız amiloidozu olan AS hastaları ile amiloidozu olmayan AS hastalarının MEFV ve SAA genetik mutasyonları açısından karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışma ve kontrol gruplarındaki tüm AS hastalarımız göz önünde bulundurulduğunda katılan 72 AS hastasının 47'sinde (%65,2) ve 144 allelin 53'ünde (%36,8) MEFV mutasyonu tespit edildi. Çalışmamızda SAA1'deki tekli nükleotid polimorfizmi olan rs12218 anlamlı olarak amiloidozlu AS grubunda yüksek saptanmıştır. Bu veriler az sayıda hasta ile çalışılmış olmasına rağmen AAA hastalarına benzer şekilde AS hastalarında da amiloidozda SAA1 polimorfizminin önemini göstermektedir.

AAA yaygın görülen toplumlardaki sağlıklı kişilerdeki MEFV taşıyıcılığının %20 olduğu göz önüne alınırsa tüm çalışma gurubumuzda MEFV mutasyonu sıklığının yüksek oranda olduğu söylenebilir. M694V mutasyonu literatüre benzer şekilde amiloidozu olan ve olmayan her iki AS grubunda tespit edilmiştir ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. En sık MEFV mutasyonu olarak R202Q mutasyonunu tespit edilmiştir ancak R202Q genetik mutasyonunun önemi tartışmalıdır. Bu konunun daha net olarak aydınlatılabilmesi için vaka sayısı çok olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- <sup>1</sup> Anandarajah A, Ritchlin CT. Treatment update on spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*, 17:247–256 (2005).
- <sup>2</sup> Knockaert DC, Malysse IG, Peetermans WE. Ankylosing spondylitis. An unusual manifestation of familial Mediterranean fever. Report of a case complicated by amyloidosis and polyneuropathy. *Clin Rheumatol*, 8:408–412 (1989).
- <sup>3</sup> Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*, 27:67–72 (1997).
- <sup>4</sup> Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet’s disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol*, 21:35–S37 (2003).
- <sup>5</sup> Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr*, 43:658–661 (2003).
- <sup>6</sup> Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, Picco P, et al. MEFV mutations in Behçet’s disease. *Hum Mutat*, 16:271–272 (2000).
- <sup>7</sup> Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a Weld study. *J Rheumatol*, 25:2445–2449 (1998).
- <sup>8</sup> 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? *J Rheumatol*, 30:2014–2018 (2003).
- <sup>9</sup> Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, Booth SE, Bybee A, Soytürk M, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM*, 93:217–221 (2000).
- <sup>10</sup> Delpech M, Grateau G. Genetically determined recurrent fevers. *Curr Opin Immunol*, 13:539–542 (2001).
- <sup>11</sup> Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, Birlik M, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 62:3059-63 (2010).
- <sup>12</sup> Booth D, Booth S, Gillmore J, Hawkins P, Pepys M. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid*, 5:262–5 (1998).
- <sup>13</sup> Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. Male gender coupled with articular manifestations cause a fourfold increase in susceptibility to amyloidosis in AAA patients homozygous for the M694V-MEFV mutation. *J Rheumatol*, 30: 308–12 (2003).

- 
- <sup>14</sup> Van der Linden S, Van der heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders. 1125-41 (2005).
- <sup>15</sup> Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*, 136:896-907 (2002).
- <sup>16</sup> Braun J, Sieper J. Ankylosing Spondylitis. *Lancet*, 369: 1379-90 (2007).
- <sup>17</sup> Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 23: 61–6 (2003).
- <sup>18</sup> Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 20:401-17 (2006).
- <sup>19</sup> Kuzis, S, Ward, MM. Ankylosing spondylitis in women: Gender differences in the relationship between physical limitations and functional disability. *Arthritis Rheum*, 37: 267 (1994).
- <sup>20</sup> Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *J Rheumatol*, 25:120 (1998).
- <sup>21</sup> Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*, 53:850-5 (2005).
- <sup>22</sup> Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1<sup>st</sup> ed. London: BMJ Group, 255-275 (2012).
- <sup>23</sup> Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 53:445-51 (2005).
- <sup>24</sup> Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 38: 835–44 (1995).
- <sup>25</sup> Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*, 40: 1823-28 (1997).
- <sup>26</sup> Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev*, 6:183-9 (2007).
- <sup>27</sup> Infante E, Olivo A, Alaez C. Molecular analysis of HLA class I alleles in the Mexican Seri Indians: implications for their origin. *Tissue Antigens*, 54:35-42 (1999).



- 
- <sup>28</sup> Birinci A, Bilgici A, Kuru O, Durupinar B. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 26:285-7 (2006).
- <sup>29</sup> Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, ChouCT, Doan T, et al, on behalf of the International Genetics of Ankylosing Spondylitis. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 67:1305–9 (2008).
- <sup>30</sup> Rudwaleit M, Höhler T. Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*, 13:250-4 (2001).
- <sup>31</sup> Martin TM, Zhang G, Luo J, Jin L, Doyle TM, Rajska BM, et al. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*, 52:269-74 (2005).
- <sup>32</sup> van der Paardt M, Crusius JB, García-González MA, Dijkmans BA, Peña AS, vander Horst-Bruinsma IE. Susceptibility to ankylosing spondylitis: no evidence for the involvement of transforming growth factor beta 1 (TGFB1) gene polymorphisms. *Ann Rheum Dis*, 64:616-9 (2005).
- <sup>33</sup> Collado-Escobar MD, Nieto A, Matarán L, Raya E, Martín J. Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 27:1461-3 (2000).
- <sup>34</sup> Granfors K, Jalkanen S, von Essen R, Lahesmaa-Rantala R, Isomäki O, Pekkola-Heino K, et al. Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med*, 320: 216–21 (1989).
- <sup>35</sup> Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, Lehtinen A, Kreula J, Taavitsainen M, et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis*, 56:516–20 (1997).
- <sup>36</sup> Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNF alpha and IFN gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis*, 60:36-42 (2001).
- <sup>37</sup> Zou J, Zhang Y, Thiel A, Rudwaleit M, Shi SL, Radbruch A, et al. Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 42:846-55 (2003).
- <sup>38</sup> Zou J, Appel H, Rudwaleit M, Thiel A, Sieper J. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 64:722-9 (2005).

- 
- <sup>39</sup> Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Köhler D, Zacher J, Stein H, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum*, 54:1805-13 (2006).
- <sup>40</sup> Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J, Listing J. Inflammatory backpain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*, 54:569-78 (2006).
- <sup>41</sup> Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*, 68:777 (2009).
- <sup>42</sup> Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman JL. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 22:2120-5 (1995).
- <sup>43</sup> Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*, 48:218-24 (2007).
- <sup>44</sup> van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 27:361-8 (1984).
- <sup>45</sup> Amor B, Dougados M, Miijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 57:85-9 (1990).
- <sup>46</sup> Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 34:1218 (1991).
- <sup>47</sup> Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*, 70:25 (2011).
- <sup>48</sup> Bal A, Depedibi R, Aydoğ E, Ekşioğlu E, Gürçay E. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Hastalık Aktivitesi ve Fonksiyonel Durumun Beş Yıllık Değişimi. *FTR Bil Der*, 3:80-3 (2007).
- <sup>49</sup> Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazlı Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int*, 25:280-4 (2005).

- 
- <sup>50</sup> Ay S, Kutlay Ş, Kurtaiş Y, Yanık B. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinin (Bashai) Türkçe Versiyonunun Geçerlilik Ve Güvenilirlik Çalışması. *Romatizma*, 19:139-46 (2004).
- <sup>51</sup> Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol*, 24:123-8 (2005).
- <sup>52</sup> Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. Evaluation of the Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Clin Rheumatol*, 25:136-9 (2006).
- <sup>53</sup> Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord*, 8:73 (2007).
- <sup>54</sup> Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*, 346:1349-56 (2002).
- <sup>55</sup> van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 52:582-91 (2005).
- <sup>56</sup> Gorevic PD, Schur PH, Romain PL. An overview of amyloidosis. *UpToDate*, (2012).
- <sup>57</sup> Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*, 356:2361 (2007).
- <sup>58</sup> Westermark P, Westermark GT. Review. Reflections on amyloidosis in Papua New Guinea. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363:3701 (2008).
- <sup>59</sup> Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*, 36:411 (2007).
- <sup>60</sup> Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Frangione B, Rostagno A, et al. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol*, 118:115 (2009).
- <sup>61</sup> Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, Wijidicks EF. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology*, 69:1136 (2007).
- <sup>62</sup> Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol*, 110:454 (2000).

- 
- <sup>63</sup> Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA*, 249:1322 (1983).
- <sup>64</sup> Kos CA, Ward JE, Malek K, Sanchorawala V, Wright DG, O'Hara C, et al. Association of acquired von Willebrand syndrome with AL amyloidosis. *Am J Hematol*, 82:363 (2007).
- <sup>65</sup> Thompson CA, Kyle R, Gertz M, Heit J, Pruthi R, Pardanani A. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: A study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *Am J Hematol*, 85:171 (2010).
- <sup>66</sup> Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, Quillen K, Skinner M, Wright DG, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood*, 97:1885 (2001).
- <sup>67</sup> Howard ME, Ireton J, Daniels F, Langton D, Manolitsas ND, Fogarty P, et al. Pulmonary presentations of amyloidosis. *Respirology*, 6:61 (2001).
- <sup>68</sup> O'Regan A, Fenlon HM, Beamis JF Jr, Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine*, 79:69 (2000).
- <sup>69</sup> Hoyer RJ, Leung N, Witzig TE, Lacy MQ. Treatment of diuretic refractory pleural effusions with bevacizumab in four patients with primary systemic amyloidosis. *Am J Hematol*, 82:409 (2007).
- <sup>70</sup> Westermark P, Davey E, Lindbom K, Enqvist S. Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. *Acta Histochem*, 108:209 (2006).
- <sup>71</sup> Andrews TR, Colon-Otero G, Calamia KT, Menke DM, Boylan KB, Kyle RA. Utility of subcutaneous fat aspiration for diagnosing amyloidosis in patients with isolated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc*, 77:1287 (2002).
- <sup>72</sup> Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine*, 54:271 (1975).
- <sup>73</sup> Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol*, 114:529 (2001).
- <sup>74</sup> Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, Mangatter A, Hansberg M, Ho AD, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood*, 119:488 (2012).
- <sup>75</sup> Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*, 114:4957 (2009).
- <sup>76</sup> Klein CJ, Vrana JA, Theis JD, Dyck PJ, Dyck PJ, Spinner RJ, et al. Mass spectrometric-based proteomic analysis of amyloid neuropathy type in nerve tissue. *Arch Neurol*, 68:195 (2011).

- 
- <sup>77</sup> Westermark P. Amyloid diagnosis, subcutaneous adipose tissue, immunohistochemistry and mass spectrometry. *Amyloid*, 18:175-6 (2011).
- <sup>78</sup> Devata S, Hari P, Markelova N, Li R, Komorowski R, Shidham VB. Detection of amyloid in abdominal fat pad aspirates in early amyloidosis: Role of electron microscopy and Congo red stained cell block sections. *Cytojournal*, 8:11 (2011).
- <sup>79</sup> Hawkins PN. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11:649 (2002).
- <sup>80</sup> Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA, Lub-de Hooge MN, Vellenga E, Haagsma EB, et al. Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med*, 119:355 (2006).
- <sup>81</sup> Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, Clark B, Teruya-Feldstein J. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood*, 107:3489 (2006).
- <sup>82</sup> Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant*, 7:2597 (2007).
- <sup>83</sup> Raichlin E, Daly RC, Rosen CB, McGregor CG, Charlton MR, Frantz RP, et al. Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation*, 88:219 (2009).
- <sup>84</sup> Kolstoe SE, Wood SP. Drug targets for amyloidosis. *Biochem Soc Trans*, 38:466 (2010).
- <sup>85</sup> Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*, 29:1924 (2011).
- <sup>86</sup> Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol*, 8:627 (1994).
- <sup>87</sup> Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis*, 59:577 (2000).
- <sup>88</sup> Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine*, 70:246 (1991).
- <sup>89</sup> Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant*, 20:1721 (2005).
- <sup>90</sup> Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*, 356:2361 (2007).
- <sup>91</sup> Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, Bellotti V, Merlini G et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis Rheum*, 61:1435 (2009).

- 
- <sup>92</sup> Pinney JH, Hawkins PN. Amyloidosis. *Ann Clin Biochem*, 229-41 (2012).
- <sup>93</sup> Husby G, Stenstad T, Magnus JH, Sletten K, Nordvåg BY, Marhaug G. Interaction between circulating amyloid fibril protein precursors and extracellular tissue matrix components in the pathogenesis of systemic amyloidosis. *Clin Immunol Immunopathol*, 70:2 (1994).
- <sup>94</sup> Gorevic PD, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of secondary (AA) amyloidosis *UpToDate*, (2012).
- <sup>95</sup> Kisilevsky R, Manley PN. Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles. *Amyloid*, 19:5-14 (2012).
- <sup>96</sup> O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*, 50:1788 (2004).
- <sup>97</sup> Thorn CF, Lu ZY, Whitehead AS. Regulation of the human acute phase serum amyloid A genes by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and glucocorticoids in hepatic and epithelial cell lines. *Scand J Immunol*, 59:152 (2004).
- <sup>98</sup> Sipe J. Revised nomenclature for serum amyloid A (SAA). Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*, 6:67 (1999).
- <sup>99</sup> Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, Bellotti V, Merlini G. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis Rheum*, 61:1435 (2009).
- <sup>100</sup> van der Westhuyzen DR, de Beer FC, Webb NR. HDL cholesterol transport during inflammation. *Curr Opin Lipidol*, 18:147 (2007).
- <sup>101</sup> Poitou C, Divoux A, Faty A, Tordjman J, Hugol D, Aissat A, et al. Role of serum amyloid a in adipocyte-macrophage cross talk and adipocyte cholesterol efflux. *J Clin Endocrinol Metab*, 94:1810 (2009).
- <sup>102</sup> Ancsin JB, Kisilevsky R. Characterization of high affinity binding between laminin and the acute-phase protein, serum amyloid A. *J Biol Chem*, 272:406 (1997).
- <sup>103</sup> Mullan RH, Bresnihan B, Golden-Mason L, Markham T, O'Hara R, et al. Acute-phase serum amyloid A stimulation of angiogenesis, leukocyte recruitment, and matrix degradation in rheumatoid arthritis through an NF-kappaB-dependent signal transduction pathway. *Arthritis Rheum*, 54:105 (2006).
- <sup>104</sup> Lee HY, Kim SD, Shim JW, Lee SY, Yun J, Bae YS. LL-37 inhibits serum amyloid A-induced IL-8 production in human neutrophils. *Exp Mol Med*, 41:325 (2009).

- 
- <sup>105</sup> He RL, Zhou J, Hanson CZ, Chen J, Cheng N, Ye RD. Serum amyloid A induces G-CSF expression and neutrophilia via Toll-like receptor 2. *Blood*, 113:429 (2009).
- <sup>106</sup> Ancsin JB, Kisilevsky R. The heparin/heparan sulfate-binding site on apo-serum amyloid A. Implications for the therapeutic intervention of amyloidosis *J Biol Chem*, 274:7172 (1999).
- <sup>107</sup> O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*, 50:1788 (2004).
- <sup>108</sup> Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, Robeva A, Dawson J, Wenner P, et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases. *J Immunol*, 166:2801 (2001).
- <sup>109</sup> Migita K, Koga T, Torigoshi T, Maeda Y, Miyashita T, Izumi Y, et al. Serum amyloid A protein stimulates CCL20 production in rheumatoid synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)*, 48:741 (2009).
- <sup>110</sup> Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, et al. Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol*, 38:2309-17 (2011).
- <sup>111</sup> Timmann C, Mersinli O, Kuhne K, Sievertsen J, Griebel M.A, Dieckerhoff J, et al. Familial mediterranean fever with amiloidosis associated with novel exon 2 mutation (of the MEFV gene). *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 31:320-323 (2003).
- <sup>112</sup> Önen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*, 26:489- 496 (2006).
- <sup>113</sup> Chaabouni H.B, Ksantini M, M'rad R, Kharrat M, Chaabouni M, Maazoul F, et al. MEFV Mutations in Tunisian Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 36:397-401 (2007).
- <sup>114</sup> Touitou İ. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) Mutations. Review. *European Journal of Human Genetics*, 9:473-483 (2001).
- <sup>115</sup> Infevers: an online database for autoinflammatory mutations. Available at <http://AAA.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>. Accessed March 2, (2011).
- <sup>116</sup> Majeed H.A, EKhateeb M, EShanti H, Rabaiha Z.A, Tayeh M, Najib D. The Spectrum of Familial Mediterranean Fever Gene Mutations in Arabs: Report of a Large Series. *Semin Arthritis Rheum*, 34:813-818 (2005).

- 
- <sup>117</sup> Mimauni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Danon L.Y. Familial Mediterranean Fever: Effects of Genotype and Ethnicity on Inflammatory Attacks and Amyloidosis. *Pediatrics*, 105:70 (2000).
- <sup>118</sup> Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev*, 233:162–80 (2010).
- <sup>119</sup> Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*, 30:576–87 (2009).
- <sup>120</sup> Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*, 27:621–68 (2009).
- <sup>121</sup> Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al, for the Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine*, 84:1–11 (2005).
- <sup>122</sup> Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 13:388–394 (2011).
- <sup>123</sup> Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int*, 29:37–42 (2008).
- <sup>124</sup> Kobayashi H, Tada S, Fuchigami T, Okuda Y, Takasugi K, Matsumoto T, et al. Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. *Br J Rheumatol*, 35:44–9 (1996).
- <sup>125</sup> Benson MD. Amyloidosis. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; p.1661–86 (1997).
- <sup>126</sup> Kovacsovic-Bankowski M, Zufferey P, So AK, Gerster JC. Secondary amyloidosis: a severe complication of ankylosing spondylitis. Two case-reports. *Joint Bone Spine*, 67:129 (2000).
- <sup>127</sup> Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (AAA). *Eur J Hum Genet*, 6:95 (1998).
- <sup>128</sup> Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 48:1149-55 (2003).



- 
- <sup>129</sup> Cosan F, Ustek D, Oku B, Duymaz-Tozki J, Cakiris A, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 62:3232-6 (2010).
- <sup>130</sup> Baba S, Masago SA, Takahashi T, Kasama T, Sugimura H, Tsugane S, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A, SAA1 gamma: genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. *Hum Mol Genet*, 4:1083-7 (1995).
- <sup>131</sup> Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Uesato M, Nakajima A, Inada S, et al. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet*, 105:360-6 (1999).
- <sup>132</sup> Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 34:371 (2007).
- <sup>133</sup> Baba S, Masago SA, Takahashi T, Kasama T, Sugimura H, Tsugane S, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A, SAA1 gamma: genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. *Hum Mol Genet*, 4:1083-7 (1995).
- <sup>134</sup> Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Uesato M, Nakajima A, Inada S, et al. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet*, 105:360-6 (1999).
- <sup>135</sup> Tekin M, Yalçinkaya F, Cakar N, Akar N, Misirlioğlu M, Taştan H, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet*, 57:430-4 (2000).
- <sup>136</sup> Yigit S, Karakus N, Tasliyurt T, Kaya SU, Bozkurt N, Kisacik B. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Gene*, 50:43-5 (2012).
- <sup>137</sup> A. Ozturk et al. Is MEFV Gene Arg202Gln (605 G>A) A Disease-Causing Mutation? *Turk. J. Med. Sci*, 38:205-208 (2008).
- <sup>138</sup> S. Giaglis, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin. Genet*, 71:458-467 (2007).