



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

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
MEFV (MEDITERRANEAN FEVER) GEN
MUTASYONLARI SIKLIĞININ VE HASTALIK ŞİDDETİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ASLI TUFAN
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2009



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
MEFV (MEDITERRANEAN FEVER) GEN
MUTASYONLARI SIKLIĞININ VE HASTALIK ŞİDDETİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ASLI TUFAN
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. M. PAMİR ATAGÜNDÜZ

İSTANBUL 2009

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenciliğimden asistanlığımın sonuna kadar bilimsel eğitimimde ve kişisel gelişimimde emeği olan başta Prof.Dr.Çetin Özener olmak üzere tüm hocalarıma;

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde fikirleri ve katkılarıyla çok büyük emeği olan Doç.Dr.M.Pamir Atagündüz'e,

Araştırmamın başından tez yazımı sonuna kadar beni yönlendiren ve cesaretlendiren Dr.Sibel Aydın 'a

Üniversite hayatımı ve iç hastalıkları asistanlık yıllarımı birlikte geçirmekten büyük mutluluk duyduğum ve her zaman yanımda olan Dr.Ozan Kocakaya'ya

Çalışmamın laboratuvar aşamasında beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen Ph.D.Fatih Eren'e,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve İmmunoloji değerli çalışanları başta İmren Aydın Tatlı olmak üzere Anne-Marie Mauer, Filiz Özdemir ve emektar çalışanı Turan İnan 'a

Varlıkları ve destekleriyle hep yanımda olan ,yaşamıma renk katan herbiri birbirinden özel ablam Dr.Hulya Kuşoğlu, Dr.M.Baran Balcan, Dr.Pegah Golabi, Dr.M.Akif Öztürk, Dr.Şehnaz Olgun, Dr.Aslıhan Güven, Dr.Altuğ Çinçin, Dr.Derya Kocakaya, Dr.Umut Kefeli, Dr.Serdal Aktolga, Dr.Ayşegül Selcen Güler ve tüm iç hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları ve kardiyoloji bölümü asistan arkadaşlarıma

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan anneme,babama ve hakkını ödeyemeyeceğim kardeşim Mustafa Tufan'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslı Tufan
Mayıs 2009, İstanbul

ÖZET

GİRİŞ: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile ilişkili MEFV gen mutasyonlarının Behçet hastalığı, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer sistemik inflamatuvar hastalıklarda da artmış sıklıkta olduğu ve bazı klinik bulgular ile ilişkisi bildirilmiştir. Literatürde MEFV mutasyonlarının Ankilozan spondilite (AS) de arttığına dair gözlemler bulunmaktadır. Bu araştırmada kendi kohortumuzdaki AS hastalarında MEFV gen mutasyon sıklığının; hastalık şiddeti ve radyolojik hasar ile ilişkisi değerlendirildi.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Çalışmaya revize Tel Hashomer kriterlerine göre FMF kliniği olmayan ve modifiye New York kriterlerine göre AS tanılı 97 hasta(erkek/kadın =49/48) alındı. AS hastalarının demografik özellikleri, klinik aktiviteleri Bath Ankylosing Spondylitis Activity index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Funtional Index (BASFI), akut faz yanıtları ve radyolojik hasar dereceleri modified Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) ve Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) kullanılarak belirlendi.

DNA izolasyonunu takiben MEFV geninin 10. Exon'unda bulunan üç ayrı mutasyon (M694V, M680I ve V726A) ARMS (Amplification Refractory Mutation System); 2. Exon'da bulunan E148Q mutasyonunun sıklığı ve gen frekansı PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) yöntemi ile araştırıldı.

Sonuçlar inflamatuvar hastalığı bulunmayan (diyabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi) 186 kişiden oluşan sağlıklı kontrol (SK) grubuyla karşılaştırıldı.

BULGULAR :

Ortalama hastalık süresi AS hasta grubunda 12.3±7.9 yıl olarak saptandı. Hastaların %71.6'sında HLA-B27 pozitif. Yüzde 32 hastada ise üveit hikayesi mevcuttu.

AS grubunda 5 hastada heterozigot M694V mutasyonu (%5.2), 2 hastada heterozigot V726A mutasyonu (%2.5), 2 hastada heterozigot M680I mutasyonu (%2.5) ve 10 hastada heterozigot E148Q mutasyonu (%10.3) saptandı. Bir hastada iki mutasyon birlikteydi (E148Q/M680I birleşik [compound]heterozigot). SK grubunda 2 kişide M680I heterozigot(%1.07), 9 kişide M694V heterozigot(%4.80), 6 kişide V726A heterozigot(%3.20) ve 20 kişide E148Q heterozigot(%10.7) mutasyon belirlendi. Çalışılan MEFV mutasyonları AS grubunda 19 hastada saptanırken (19/97, %19.5), SK grubunda 37 kişide (37/186, %19.9) saptandı. Her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. ($p=0.88$)

Her iki grupta da homozigot mutasyona rastlanmadı. Sık olan E148Q dışlandığında yine gruplar arası farklılık yoktu (AS:% 8,2 vs SK: % 9.1; $p=1$). Mutasyonu pozitif saptanan ve saptanmayan grupların üveit sıklığı, HLA B27 pozitifliği, BASDAI ve BASFI skorları benzer bulundu. Yine mutasyon varlığının radyolojik hasarla ilişkisi olmadığı gözlendi (mutasyon (+) vs (-): mSASSS için 12.2 ± 20.4 vs 10.7 ± 17.4 ; $p=0.97$. BASRI için 6 ± 3.8 vs 5.8 ± 3.1 ; $p=0.92$).

SONUÇ: Çalışmamızda AS hastalarında MEFV mutasyonu sıklığında artış saptanmamıştır. Behçet hastalığı ve Romatoid artrit gibi inflamatuvar ve otoinflamatuvar hastalıklarda daha önce MEFV mutasyonlarının varlığı hastalık şiddeti ile ilişkili olarak bildirilmiş olmasına rağmen, çalışma grubumuzda AS hastalarında MEFV mutasyon varlığı ile inflamatuvar bir hastalık olan AS de hastalık şiddeti ile ilişki belirlenmemiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER :MEFV gen mutasyonu, ankilozan spondilit, ailevi akdeniz ateşi, hastalık aktivitesi, radyografik hasar.

ABSTRACT

Introduction: Increased frequency of Familial Mediterranean Fever (FMF) related MEFV gene mutations and association with a more severe disease was reported for Behçet's Disease, Rheumatoid arthritis and Inflammatory Bowel Disease. In this study the MEFV gene mutation frequency and their effect on disease activity and radiographic severity in Ankylosing Spondylitis (AS) is investigated.

Material and Methods: 97 AS patients (Male/Female=49/48) diagnosed according to modified New York criteria and were screened for FMF related symptoms using the revised Tel Hashomer criteria. Disease activity was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Activity index (BASDAI) and assessment of functional loss and radiographic damage by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) and the modified Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS), respectively.

DNA samples were obtained from peripheral blood. MEFV mutations of Exon 10 (M694V, M680I and V726A) were identified by the Amplification Refractory Mutation System (ARMS) method and the E148Q mutation in Exon 2 was detected by the Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method.

Results from the study patients were compared to a control group (CG) of 186 patients with non-inflammatory diseases (i.e. Diabetes Mellitus, Primary Hypertension and Hyperlipidemia).

Results: Mean disease duration of study patients was found to be 12.3 ± 7.9 years. %71.6 were HLA-B27 positive and % 32 of the AS patients had a history of uveitis.

In AS group M694V heterozygote mutation was found in 5 (%5.2) patients. V726A heterozygote mutation was found in 2 (%2.5) patients. M680I

heterozygote mutation was found in 2 (%2.5) patients. E148Q heterozygote mutation was found in 10 (%10.3) patients. There was only one single compound heterozygote patient in the AS group carrying the E148Q/ M680I mutation. In general, 19 total mutations were present in the study group (19/97, %19.5)

In the control group, 37 total MEFV mutations were detected (%19.9). Nine heterozygote M694V mutations (%4.80), 6 heterozygote V726A mutations (%3.20), 2 heterozygote M680I mutations (%1.07), 20 heterozygote E148Q mutations (%10.7) were present in control group. In whole group analysis, when compared to control group ; it was detected no statistically significant increase in MEFV mutation in AS patients ($p=0.88$). In both group there is no homozygote mutation is found. Unless exclusion of E148Q mutation from both groups (AS:%8.2 vs CG: %9; $p=1$).

Disease activity and functional status, HLA-B27 status and the prevalence of uveitis did not differ between non-carriers and MEFV mutation carriers. The presence of MEFV mutations did not affect radiographic severity assessed by mSASSS and BASRI (Carriers vs. non-carriers; mSASSS 12.2 ± 20.4 vs. 10.7 ± 17.4 , $p=0.97$; BASRI 6 ± 3.8 vs. 5.8 ± 3.1 , $p=0.92$).

Conclusion:

In our study , frequency of Familial Mediterranean Fever (FMF) related MEFV gene mutations was not increased among Ankylosing spondylitis patients. Although in some studies, an association of MEFV gene mutations with Inflammatory and auto-inflammatory diseases like Behçet's Disease and Rheumatoid arthritis was reported, our results suggest that the carrier rate for MEFV mutations is not increased in Ankylosing spondylitis and disease severity is not affected by their presence.

ANAHTAR SÖZCÜKLER (KEYWORDS)

MEFV gene mutations ; Spondylitis, ankylosing; Familial Mediterranean Fever ; Disease activity ; Radiographic damage.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
ANAHTAR SÖZCÜKLER (KEYWORDS)	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.1.1 Klasifikasyon.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Biyokimyasal veriler	4
2.1.5. Genetik	5
2.1.6. Bakteriyel infeksiyonlar	6
2.1.7. Risk Faktörleri.....	7
2.1.8. Semptomlar	7
2.1.9. Fizik muayene bulguları.....	9
2.1.10. Laboratuvar Bulguları	10
2.1.11. Radyolojik Bulgular	11
2.1.12. Diagnostik Kriterler	13
2.1.13. Hastalığın Seyri- Komplikasyonlar	14
2.1.14. Konvansiyonel Tedaviler.....	15
2.1.15. Medikal tedavi.....	15
2.1.16. Fizik Tedavi	22
2.1.17. Cerrahi Tedavi	22
2.2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF)	22
2.2.1. Epidemiyoloji	22
2.2.2. Etiyoloji	24
2.2.3. Klinik Özellikler	25

2.2.4. Laboratuvar Bulguları	28
2.2.5. Nadir Görülen Semptomlar	28
2.2.6. Hastalığın Seyri	29
2.2.7. Tedavi.....	30
2.3. MEFV (Mediterranean FeVer) GEN MUTASYONLARI	30
3. ARAÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	35
3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	36
3.2.1. Amplification Refractory Mutation System (ARMS) PCR.....	38
3.3. PCR-Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (Restriction Fragment Length Polymorphisms-PCR-RFLP)	41
3.4. İstatistik Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. Tartışma.....	49
6. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANA : Antinükleer antikor

anti-dsDNA : çift sarmallı DNA

ARMS : Amplification Refractory Mutation System

AS : Ankilozan Spondilit

ASAS : Ankilozan Spondilit Değerlendirme Grubu (Ankylosing Spondylitis Assessment Group)

BASDAI :Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index)

BASFI : Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Funtional Index)

BASRI : Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)

BH : Behçet Hastalığı

BT : Bilgisayarlı tomografi

CD : Yüzey işareti (cluster of differentiation)

CRP : C-reaktif protein

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

FMF : Ailevi Akdeniz Ateşi

HLA : İnsan lökosit antijeni (Human Leucocyte Antigen)

IBH : İnflamatuar Barsak Hastalığı

IgA : Immunglobulin A

INF : İnterferon

JIA : Jüvenil idiyopatik artrit

MEFV : Mediterranean FeVer

MES : Mesalazin

MHC : Major doku uyumluluğu kompleksi (Major Histocompatibility Complex)

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS : Multipl Skleroz

mSASSS : modifiye Stokes Ankilozan Spondilit Spine Skoru (modified Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score)

NSAİİ : Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç

PCR-RFLP : Polimeraz Zincir reaksiyonu- Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism)

PPD : Pürifiye Protein Derivesi

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

RA : Romatoid Artrit

RE : Restriksiyon endonükleazları

SİE : Sakro iliak eklem

SK :Sağlıklı Kontrol

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SP : Sulfapidin

SpA : Spondiloartropati

SSZ : Salazoprin

TGF : Dönüştürücü büyüme faktörü (Transforming Growth factor)

TNF : Tümör nekroz faktörü

VAS : Görsel analog skala (Visual Analog Skoru)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS), spondiloartrit grubu hastalıklar içerisinde yer alır ve en sık görülenidir. Tipik olarak spinal kolon ve sakroiliak eklemleri, entez bölgelerini ve bazı hastalarda da periferik eklemleri tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. HLA-B27 ve AS arasındaki kuvvetli genetik ilişki iyi bilinmektedir(1) .

Onaltıncı kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan MEFV (MEditerranean FeVer) geninin bir oto-inflamatuvar periodik ateş sendromu olan Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile ilişkisi daha önce bildirilmiştir(2, 3). MEFV geni'nin kodladığı Pirin proteininin, enflamasyonun intrasellüler kontrolünde rol aldığını destekleyen veriler literatürde yer almaktadır(4). Bu gen üzerinde tanımlanan nokta mutasyonları, pirin proteininin normal fonksiyonunu bozarak olasılıkla daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Romatoid artrit (RA) gibi, FMF dışı bir diğer kronik inflamatuvar hastalıkta da, FMF ile ilişkili MEFV mutasyonlarının varlığının daha ağır ve eroziv bir RA kliniği ile ilişkili olduğu yakın zamanda bildirilmiştir(5). Benzer şekilde MEFV geni mutasyonu taşıyan Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) hastalarında da taşımayanlara oranla daha ağır bir klinik seyir olduğu bildirilmiştir(6). Kliniğimizden bildirilen bir genetik çalışmada da, Behçet hastalığı'nda (BH) MEFV mutasyonu taşıyıcılığının hastalık şiddet skorunu yükselttiği ve kadın Behçet hastalarında vasküler tutulum ile ilişkili olduğu belirlenmiştir(7). BH'da MEFV geni mutasyonları sıklığının normal popülasyondan yüksek olduğu benzer bir diğer çalışma ile de desteklenmiştir(8). MEFV geni mutasyonu, özellikle M694V taşıyan multiple skleroz (MS) hastalarında daha şiddetli bir hastalık seyri bulunduğu ve morbiditenin daha hızlı geliştiği 2003 yılında İsrail'de yapılan bir araştırma sonucunda bildirilmiştir(9). Benzer şekilde yine İsrail'den bildirilen bir çalışmada, E148Q mutasyonunu bir kopya olarak taşıyan Crohn hastalarında ekstra-intestinal belirtilerin daha sık bulunduğu ve daha şiddetli bir hastalık kliniği bildirilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı, ankilozan spondilit hastalarında MEFV geni mutasyon sıklığının belirlenmesi ve hastalık şiddeti ile MEFV mutasyonlarının ilişkisinin araştırılmasıdır. Bu şekilde hastalığın etiopatogenezine ve prognozuna ışık tutulmaya çalışılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.1.1 Klasifikasyon

Ankilozan spondilit, seronegatif spondiloartropati (SpA) grubundaki hastalıkların prototipidir. Etyolojisi çok net anlaşılamamış olmakla birlikte sıklıkla inflamatuvar karakterde bel ağrısı ile başlayan, sinsi, ilerleyici olabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sakroileit en erken saptanan bulgu olmakla birlikte periferik eklemlerin tutulması ve ekstra-artiküler bulgular da gözlenebilir(11).

2.1.2 Epidemiyoloji

Yaş: AS en sık hayatın 2. ve 3. dekadlarında ortaya çıkmakla birlikte pediatrik ve geriatrik yaş grubu dahil olacak şekilde geniş bir dağılım özelliği gösterir (12). Hastalığın başlangıç yaşı ile klinik bulgular arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(13). Örneğin juvenil başlangıçlı AS hastalarında periferik eklem tutulumu erişkin yaşta başlayanlara göre daha sık görülmektedir (23,25). Yine hastaları semptomların başlangıç yaşına göre ayırarak inceleyen kohort bir çalışmada hem kalça tutulumunun, hem de total kalça replasmanı gereksiniminin erken başlangıçlı AS hastalarında daha sık olduğu gösterilmiştir (13).

Cinsiyet: AS, erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla oranda görülür(14). Erkek hastaların tüm AS hastalara oranı, coğrafi yerleşime bağlı olarak, % 65-84 arasında değişmektedir (15). Cinsiyete göre klinik değişkenlik gözlenmiştir(16). Örneğin erkeklerde spinal ve pelvik tutulum ön

plandadır; azalan oranda göğüs duvarı, kalça, omuz ve ayak eklemlerinde tutulum gözlenir. Kadınlarda ise spinal tutulum daha hafif iken dirsek, el ve ayak bilekleri, kalça ve pelvik tutulum ön plandadır . Erkeklerde genel hastalık seyrinin daha ciddi olduğu bilinmektedir .

Prevalans: Tüm SpA'ların toplumdaki prevalansı % 1.9'a kadar ulaşmaktadır (17). AS prevalansı coğrafi ve etnik değişkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. HLA-B27 pozitifliğinin toplumdaki prevalansı ile de AS prevalansı arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin HLA-B27 pozitifliğinin % 9.3 olduğu Alman toplumunda AS prevalansı % 0.86, Finlandiya'da % 0.15, Norveç'te % 1.1-1.4 olarak saptanmıştır (18).

2.1.3. Patogenez

AS hastalığının patogenezini net aydınlatılamamıştır. Tek bir ajan sorumlu tutulamamakla birlikte, histolojik olarak inflamatuvar sürecin gösterilmesi, serum immünoglobulin A (IgA) düzeylerinin ve akut faz reaktanlarının artmış olarak bulunması ve HLA-B27 ile AS arasındaki bağlantı hastalık oluşumunda immün aracılı mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (19).

2.1.4. Biyokimyasal veriler

a) Immüoglobülinler ve Sitokinler: AS'de serum IgA düzeylerinin artmış olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (20). Ancak IgA düzeyleri düşük saptanan kişilerde de AS gelişebildiğinin gösterilmesi hastalığın patogenezinde IgA'nın anahtar rolü olmadığını düşündürmektedir (21).

Diğer yandan serum IgA düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(22). IgA sentezi için en önemli sitokin 'transforming growth factor- β ' (TGF- β) olduğu düşünülmektedir (23). TGF- β 'nin kırıldak ve kemik doku tamiri sırasında dokulardaki

konsantrasyonunun 100 misline kadar çıkabildiği bilinmektedir (24). Bu nedenle TGF-β'nin ankilozla giden AS hastalığı patogenezinde önemli olabileceği düşünülmektedir.

AS ve sağlıklı HLA-B27 gruplarında 'tumor necrosis factor-α' (TNF-α) ve interferon-γ (INF-γ) salgılayan T hücre yüzdesi HLA-B27 negatif kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (25). AS grubunda CD8(+) T hücrelerinden İnterlökin -10 (IL-10) salgılanması ise kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmıştır. Benzer sitokin yanıtı reaktif artritte de gösterilmiştir (26, 27). TNF-α'nın azalmış olmasının tetikleyici bakteriyel antijenlerin dokularda daha uzun süre kalmasına (persiste etmesine), bu durumun da kronik bir immün yanıtın tetiklenmesine yol açabileceği öne sürülmüştür.

b) Nitrik oksit: İnflamatuar hastalıklarda sitokinler nitrik oksit sentezini arttırmaktadırlar (28). SpA grubunda yapılan bir araştırmada serum nitrat düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, sedimentasyon ve CRP (C-reaktif protein) ile de korelasyon gösterdiği bulunmuştur . Romatoid artrit (RA) ve osteoartritte yapılan başka bir çalışmada ise nitrit düzeyinin RA grubunda, özellikle de sinovial sıvıda yüksek bulunması nitrik oksitin SpA'lara spesifik olmadığını, romatolojik hastalıklarda genelde yükselme eğilimi olduğunu düşündürmektedir (29). Sonuçta nitrik oksit tanıdan çok SpA hastalık aktivitesi açısından anlamlı bir laboratuvar parametresi olabilir .

2.1.5. Genetik

Hastalığın erkeklerde daha sık olduğu, ancak yaşla birlikte iki cins arasındaki farkın azaldığı bilinmektedir (30). Buna karşın yapılan çalışmalar hastalık oluşumu ile X kromozomu ya da androjen reseptör gen aktivitesi arasında bağlantı gösterememiştir (31, 32).

Monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan çalışmalar AS hastalığı olan kişinin ikizinde AS gelişme riskini monozigot ikizler için % 50, dizigot ikizler için % 20 bulmuştur (33). AS hastalarının HLA-B27 pozitif akrabalarının AS

geliştirme riski ise, aile öyküsü olmayan HLA-B27 pozitif kişilere göre 16 misli daha yüksektir (34). Yine aynı çalışmada AS hastalarının HLA-B27 negatif akrabalarında ise AS riskinin artmadığı gösterilmiştir. Bu araştırmalar genetik faktörlerin AS gelişiminde çok önemli olduğunu; ancak çevresel faktörlerin de hastalık gelişimini belirlediğini göstermektedir. Bazı araştırmacılar sınıf I MHC molekülü HLA-B27 ve T hücre cevabının AS patogenezinde anahtar rol oynadığını düşünmektedir. HLA-B27 tarafından CD8(+) T hücrelerine sunulan patojen antijenler fibrokartilaj ve kartilaj dokudan kaynaklanıyor olabilir (35). İspatlanmamış olmakla beraber katkısı olduğu düşünülen diğer genler bazı MHC sınıf 1-2 ve MHC dışı genlerdir (36, 37). Tüm insan genomu taramalarında 1p, 2p, 6p, 9q, 10q, 16q ve 19q kromozomlar üzerinde de hastalıkla ilişkili bölgeler gösterilmiştir (38).

2.1.6. Bakteriyel infeksiyonlar

Bakteriyel infeksiyonların SpA patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. SpA grubu içinde yer alan reaktif artrit ile mikrobiyal faktörlerin ilişkisi bilinmektedir; hatta akut reaktif artrit ile başvuran hastaların yaklaşık % 60'ında geçirilmiş infeksiyon saptanabilir (39). Tetikleyici ajan olarak en sık gram negatif basiller; odak olarak da gastrointestinal ya da ürogenital sistemler gösterilmiştir . Reaktif artritte bakteriyel antijenin dolaşıma karıştığı düşünülmektedir. Böylece Klamidya, Yersinia, Salmonella, Şigella antijenleri sinovial sıvı ya da dokuda; Yersinia DNA'sı, Klamidya DNA ve RNA'sı ise eklemde saptanabilmektedir (40, 41). Reaktif artritte gösterilen ajanlar AS etyopatogenezinde de araştırılmaktadır. Yersinia antijeninin sinovial sıvıda bulunduğunu gösteren; Klebsiella infeksiyonlarının hastalık gelişiminde rolü olabileceğini savunan çalışmalar vardır(42). Bu çalışmalardan birinde aktif AS'de anti-Klebsiella antikörünün artmış olarak bulunduğu ve Klebsiella ile HLA-B27 arasında çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir (43). Ancak primer AS'li kişilerin eklem sıvısında Klebsiella antijeni olduğuna dair veri yoktur.

2.1.7. Risk Faktörleri

AS tanısı sıklıkla geç konulmakta ve geri dönüşümsüz hasarların oluşması engellenememektedir. Almanya'da yapılan bir araştırmada AS'ye yönelik şikayetlerin başlaması ile tanının konulması arasındaki zaman kadınlar için ortalama 9.8, erkekler için ise 8.4 yıl olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (44). Tanıdaki gecikmelere sebep, radyolojik olarak sakroileitin hastalığın geç dönemlerinde gösterilebilmesidir .

AS hastalığı gelişimi için risk faktörleri şunlardır :

- HLA-B27 seropozitifliği
- Ailede AS bireylerin olması
- Erkek cinsiyet
- Sık gastrointestinal sistem infeksiyonu geçiriyor olmak

2.1.8. Semptomlar

Bel ağrısı: İlk semptomlar genelde geç adölesans ya da erken erişkin döneminde ortaya çıkar. Sıklıkla ilk bulgu sinsi başlangıçlı bel ağrısıdır. Bel ağrısı toplumda yetişkin nüfusun 2/3 kadarında görülebildiği için ağrının mekanik bel ağrısından ayrılması önemlidir (45). Ağrının AS'ye bağlı olabileceğini düşündüren özellikler şunlardır:

- 40 yaşından önce başlaması
- sinsi başlangıç
- 3 ayı aşkın süredir ağrının mevcut olması
- sabah tutukluğu
- egzersizle ağrının azalması
- gecenin ikinci yarısı bel ağrısı ile uyanma

Kronik inflamatuvar bel ağrısı yakınması olan hastaların yaklaşık % 5'inde AS veya diğer SpA'ların olduğu gösterilmiştir (46).

Göğüs ağrısı: Torasik vertebra, kostovertebral eklemlerin tutulması ya da kostosternal ve manubriosternal bileşkelerde entezit olması sonucunda

öksürme ile artan, plöritik olarak da tanımlanabilecek göğüs ağrısı olabilir. Bu semptomlara göğüs ekspansiyonundaki kısıtlılık genelde eşlik eder (47).

Hassasiyet: Eklem dışında belirli lokalizasyonlarda hassasiyet gözlenebilir. Bu durum entezite bağlıdır ve en sık etkilenen bölgeler kostosternal eklem, spinöz proses, iliak krest, büyük trokanterler, tuberositas ishium ve topuktur (48). Radyolojik olarak da bu bölgelerde kemik uzantıları gözlenebilir.

Eklem yakınmaları: Kök eklemler -omuz ve kalça- vertebra tutulumu dışında en sık etkilenen eklemlerdir. Hastalığın seyri sırasında periferik artrit % 70'e varan oranda gözlenebilir . Özellikle kalça tutulumu hastanın ciddi fiziksel hareket kısıtlılığına yol açabileceği için önemlidir . Kalça tutulumuna juvenil AS grubunda daha sık rastlanır. Diz eklemi etkilenebilir ve intermittan efüzyonlar gelişebilir. Temporomandibular eklem % 10 oranında etkilenir.

Ekstra-artiküler bulgular: Genel semptomlar: Konstitüsyonel semptomlar, yorgunluk, kilo kaybı, yüksek seyretmeyen ateş sık rastlanan yakınmalardır .

Göz: Akut anterior üveit ve iridosiklit AS'nin en sık ekstraartiküler bulguları olup hastalık seyrinde % 25-30 oranında görülür . Tek taraflı ağrı, fotofobi ve artmış lakrimasyon olduğunda şüphelenmek gerekir (49). Genelde hastalık aktivitesi ile ilişki göstermez. HLA-B27 pozitif kişilerde negatif olanlara göre üveit riski artmıştır . Tedavi verilmez, ya da geç başlanırsa posterior sineşi ve glokom gelişebilir.

Kardiyovasküler bulgular: AS hastalığında başlıca 3 tip kardiyak tutulum olduğu gösterilmiştir: 1. aort yetmezliği 2. myokardit ve ileti defektleri 3. sol ventrikül relaksasyon anomalilerine yol açan artmış myokardial fibrozis(50, 51). Altta yatan patolojiye ve derecesine bağlı olarak asemptomatik olabileceği gibi çarpıntı, senkop, kalp yetmezliği gibi farklı klinik bulgular verebilir; medikal tedavinin yanı sıra kalp pili ve kapak cerrahisi gereksinimi olabilir.

Gastrointestinal sistem bulguları: AS hastalarında yapılan ileokolonoskopik çalışmalar % 5-10 oranında klasik İBH'nın eşlik ettiğini;

kolon ve terminal ileumda % 60 oranında inflamatuvar lezyonların bulunduğunu göstermiştir (52, 53).

Pulmoner tutulum: Akciğer tutulumu AS hastalığının nadir ve geç bir komplikasyondur. Genellikle hastalığın 2. dekadından sonra akciğer üst loblarını tutan ilerleyici fibrozis ile karakterizedir. Lezyonlar zamanla kistik hale gelebilir; kaviteler Aspergillus ile kolonize olarak miçetom oluşturabilir. Sonuçta öksürük, dispne ve bazen de hemoptizi gözlenebilir (54).

Renal tutulum: IgA nefropatisi AS hastalarında artmış olarak bulunur. Bu hastaların % 93'ünde IgA düzeyi artmış, % 27'sinde ise tanı sırasında renal yetmezlik gelişmiştir (55). Mikroskopik hematüri ve proteinüri hastalarda % 35'e varan oranda görülmekle birlikte bu bulgular ile renal fonksiyonlardaki bozulmanın bağlantısı çok net aydınlatılamamıştır (56). Nadiren sekonder tip amiloidoz gelişebilir.

Osteoporoz: AS hastalarında osteopeni, osteoporoz ve buna bağlı spinal fraktür riski artmıştır (57). Bu grupta nörolojik komplikasyonlar da görülebilir (58). Sindesmotilerin varlığı halinde kemik yoğunluğu ölçümleri yanlış sonuçlar verebilir; bu durumda kantitatif bilgisayarlı tomografi ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

2.1.9. Fizik muayene bulguları

Spinal hareket kaybı: Genellikle lomber vertebraların öne fleksiyon, hiperekstansiyon ve yana fleksiyonunda kısıtlılık vardır. Spinal rotasyon ağırlı olabilir. Lomber lordozda azalma gözlenebilir. Schober testi ile hareket kısıtlılığı objektif olarak takip edilebilir. Ankiloz derecesi ile hareket kısıtlılığı arasında orantısız bir ilişki vardır; çünkü ikincil kas spazmları tabloyu karmaşık hale getirir.

Göğüs ekspansiyonu: AS'in erken aşamalarında göğüs ekspansiyonunda azalma saptanır . Normal değerler yaşa ve cinse bağlı farklılıklar göstermekle beraber genel olarak kronik, inflamatuvar bel ağrısı olan genç yaştaki bir bireyde göğüs ekspansiyonunun 5 cm'in altına inmesi AS'i kuvvetli destekleyen bir bulgudur.

Entezit: Tuberositas iskium, büyük trokanterler, spinöz çıkıntılar, kostokondral ve manubriosternal bileşke ve iliak krest entezitleri muayenede farkedilebilir . Aşil tendiniti ve plantar fasiit de entezit manifestasyonlarıdır.

Sakroiliit: Sakroiliak ekleme bastırmakla hassasiyet olabilir ancak basınç veya hareketle kalça ağrısı olması her zaman sakroiliak eklem tutulumu olduğunu göstermez. Erken hastalıkta ve hastalık ilerleyip inflamasyonun yerini fibrozis alıp ankiloz geliştikçe hassasiyet kaybolur .

Periferik artrit: Periferik eklemlerde inflamasyon gözlenebilir.

Postür: Hasta spinal bulguları değişken ölçülerde taşıyabilir: Hafif tutukluktan vertebraların total füzyonuna kadar değişen klinik spektrum mevcuttur. Tedavisiz vakalarda karakteristik duruş yerleşmeye başlar: Lomber lordoz harabiyeti, kalça atrofisi, torasik kifozda artış gözlenir ve boyun öne doğru uzanır. Postür bozukluğu genelde 10 yılı aşan hastalıklarda gözlenir.

2.1.10. Laboratuvar Bulguları

AS için tanı koydurucu bir test yoktur. Laboratuvar bulguları sıklıkla spesifik olmayıp ya tanıyı desteklemeye, ya da hastalık aktivitesinin takip edilmesine yarar. Beyaz ırkta AS hastalarında HLA-B27 antijeninin pozitifliği % 80-95 oranında saptanmıştır. Beyaz ırkta sağlıklı popülasyondaki HLA-B27 prevalansı ise toplumdan topluma değişmekle birlikte ortalama % 8'dir (59). Hastalığın aktive olduğu dönemlerde hastaların % 50-70'inde sedimentasyon (sed) ve C-reaktif protein (CRP) yüksek saptanır (60, 61). Öte yandan sed ve CRP ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62).

Bunun dışında gösterilebilecek, hastalığa spesifik olmayan laboratuvar bulguları hafif düzeyde normokrom normositik anemi, alkalin fosfataz yüksekliği ve serum IgA düzeylerinin normalden yüksek saptanmasıdır (63, 64). Etkilenen eklem sıvısının örneklemede diğer inflamatuvar eklem hastalıklarından farklı bir bulgu saptanamamıştır (65). Göğüs duvarı hareketi

kısıtlananlarda vital kapasitede azalma ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış gözlenir.

2.1.11. Radyolojik Bulgular

İlk radyolojik bulgular hastalık başladıktan seneler sonra gözlenebilir . En erken değişiklikler sakroiliak eklemden subkondral kemik dokunun kortikal marjininin düzensizleşmesi, erozyon ve sklerozdur. Erozyon ilerledikçe eklem aralığı genişler, ardından fibrozis ve ankiloz eklem aralığını doldurur. Omurgadaki hasarın antero-posterior/lateral lomber ve lateral servikal grafilerle, kalça ve sakro iliyak eklem (SİE)'lerdeki hasarın pelvis grafisiyle değerlendirilebilir. Sakroiliak eklem tutulumu için New York evreleme sistemi kullanılır (66):

Grade 1: şüpheli

Grade 2: erozyon ve skleroz bulguları

Grade 3: erozyon, skleroz ve erken ankiloz

Grade 4: total ankiloz

AS'de radyolojik hasarı skorlayan iki farklı radyolojik indeks geliştirilmiştir. Bunlardan biri Stoke AS Omurga Skorlaması (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS), diğeri de Bath AS Radyolojik indeksi (BASRI)'dir. SASSS lomber omurgada anterior ve posterior vertebra köselerini skorlayan detaylı bir skorlamadır (skor 0–72). Daha sonra Creemers ve arkadaşları tarafından SASSS'nin modifiye bir biçiminin (MSASSS) değisime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en uygun yöntemin M-SASSS olduğu belirtilmiştir (67-69).

SASSS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, MASSS hem lomberde, hem de servikalde C2-T1 arasında sadece önde benzer biçimde skorlanır. Ancak omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

BASRI (Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik indeksi): SİE'ler, lomber ve servikal omurga ve kalçaları bölgesel global olarak değerlendiren bir

skorlama sistemidir. Her bölge 0-4 olarak skorlanarak toplam skor alınır. Toplam skor kalça dahil edilirse 2-16, edilmezse 2-12 arasında değişir. Hastaların uzun dönemde omurga ve kalça hasarını belirlemek amacıyla radyolojik parametre kullanımı gerekmektedir. BASRI indeksinde; New York kriterleri 0-4 arasında değişen beş adet sakroiliit derecesi tanımlanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Bath Radyoloji indeksi (BASRI)

BASRI-s: (Toplam skor: 2-12)
1- SİE'ler (2-4) için derecelendirme: 0. Normal 1. Şüpheli değişiklikler 2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme 3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp 4. Tam ankiloz
2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme: 0. Normal 1. Şüpheli 2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, karelesme, sindezmozit var ya da yok) 3. Orta (≥ 3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok) 4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon)
4- BASRI-h: (Toplam skor: 0-4) 4- Kalça eklemleri 0: Normal 1: Şüpheli 2: Hafif 3: Orta 4: şiddetli Toplam skor (BASRI-t)=4 skor toplamı (2-16)

İnflamasyonun değerlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin nesnel olarak

görüntülenmesi için MRI ve ultrasonografi, radyografik incelemeden daha duyarlı sonuçlar vermektedir (70, 71).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRI) görüntülemeleri AS lezyonlarını daha erken ve güvenilir olarak saptayabilir (72, 73). MRI, klinik olarak AS şüphesinin kuvvetli olduğu, ancak radyografi ile sakroileit gösterilememiş hastalarda kullanılabilir. Klinik olarak SpA düşünülen 44 hastada aktif sakroileitin saptanmasında MRI, kantitatif sakroiliak sintigrafi ve sakroiliak grafinin sensitiviteilerinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada MRI en sensitif görüntüleme yöntemi olarak saptanmıştır (MRI'da % 95 sensitivite; sakroiliak grafide % 19, kantitatif sakroiliak sintigrafide % 48) (74). Bu rakamlar MRI ile % 75 daha fazla hastanın erken sakroileit döneminde saptanabileceğini göstermiştir. BT ve MRI aynı zamanda sakroiliak eklem sklerozunun progresyonunun takibinde de kullanılabilir (75). MRI ile saptanan erken dönem sakroiliyak eklem değişikliklerinin özgüllüğü yeni çalışmalar ile değerlendirilmelidir (76).

2.1.12. Diagnostik Kriterler

Tanımlama için 1984 yılında modifiye edilen New York kriterleri kullanılmaktadır(77):

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

AS tanısı 4.veya 5. kriter ve ilk 3 kriterden birisi ile konulur.

Radyolojik bulguların yokluğunda klinik şüphe (inflamatuvar bel ağrısı, entezit, üveit, asimetrik artrit, pozitif aile hikayesi, NSAİİ tedavisine iyi yanıt,

HLA-B27 pozitifliği, artmış CRP) kuvvetli ise AS olasılığı hesaplanabilir: Örneğin inflamatuvar bel ağrısına bir veya iki klinik SpA bulgusu eklenecek olursa aksial erken AS olasılığı % 14'den % 50-60'a; HLA-B27 pozitifliği ya da MRI'da sakroileit saptanacak olursa olasılık % 80-90'a yükselir (78).

2.1.13. Hastalığın Seyri- Komplikasyonlar

AS, seyri tahmin edilmesi zor bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada ilk 10 yılda hafif seyreden hastalıkların daha sonra da genellikle ağır seyretmediği, ağır spinal restriksiyon gelişen hastaların % 81'nin ilk 10 yılda kendini gösterdiği saptanmıştır (79).

Amor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SpA gelişiminin ilk 2 yılı içinde kalça tutulumu ya da aşağıdaki risk faktörlerinin üçünün mevcudiyeti ciddi hastalık için yol gösterici olarak saptanmıştır (spesifite % 97.5, sensitivite % 50) (80):

- sed > 30 mm/st,
- NSAİİ tedavisine yanıtızlık,
- lomber hareketlerde kısıtlılık,
- sosis parmak,
- oligoartrit,
- 16 yaşından erken başlangıç.

Yine aynı çalışmada kalça eklemının tutulumunun ciddi hastalık açısından 23 kat artmış risk taşıdığı belirlenmiştir. Hastalığın ilk 2 yılında bu faktörlerin hiçbirisi mevcut değilse daha hafif bir seyir gözleneceği tahmin edilebilir (sensitivite: % 92.5, spesifite:% 78) (80).

Cinsiyetin hastalığın seyrini değiştirdiğine dair veriler mevcuttur. Kadınlarda AS'nin daha geç başladığı, daha hafif seyrettiğini ve ekstraspinal tutulumun daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (81). Sakroileit kadınlarda erkeklere göre daha sık saptanmasına rağmen (% 68 vs % 44; p<0.05) bambu kamışı görüntüsü insidansı daha düşük kalmıştır (%12 vs % 34 erkeklerde; p<0.008)(16).

AS seyrinde gözlenen en önemli komplikasyon spinal fraktürlerdir (82, 83). Rijit spinal kolona gelen en ufak travmalar bile ciddi hasara yol açabilir. Servikal travmalar kuadripleji ile sonuçlanabilir.

Erkeklerde prostatit sık rastlanır (84). Uzun dönemde aort yetmezliği ve kalp ileti sisteminde defektler gözlenebilir (50). Amiloidoz, kauda ekina sendromu ve pulmoner fibroz nadir komplikasyonlardır.

2.1.14. Konvansiyonel Tedaviler

Tüm ilerleyici hastalıklarda olduğu gibi tedavinin amacı hem semptomların azaltılması, hem de altta yatan sürecin engellenerek ilerleyişin durdurulmasıdır.

2.1.15. Medikal tedavi

Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lar tüm SpA'lerin tedavisinin başlangıç noktasını oluşturur (85). AS tedavisinde aksial semptomları baskılamada etkilidir, inflamatuvar bel ağrısında hızlı ve dramatik yanıt sağlar (86). Hatta NSAİİ'lere alınan yanıt AS tanısını desteklemek amacı ile kullanılabilir (pozitif prediktif değer % 34, negatif prediktif değer % 97) (87). NSAİİ tedavisinin kesilmesini takiben birkaç gün içinde (ilacın yarılanma ömrünün 5-6 katı süre sonrasında) semptomlar yeniden ortaya çıkar. NSAİİ tedavisinin altta yatan mekanizmaya etkisi gösterilememiştir, tedaviye rağmen yapısal hasar gelişmeye devam edebilir (88).

Fenilbutazon kullanıma giren ilk NSAİİ'tir. Oldukça etkili olmasına rağmen toksisitesi kullanımını sınırlandırmıştır (89). İkinci kuşak NSAİİ'lar daha az toksik olmalarına rağmen gastrointestinal sistem yan etkileri kullanımlarını güçleştirmektedir. Bu yan etkiler gastrik mukozada sitoprotektif

prostaglandin oluşumunu sağlayan siklooksijenaz-1 (COX1) enziminin inhibisyonuna bağlıdır . NSAİİ alan hastaların %10-60'ında bulantı, dispepsi, epigastrik ağrı ve diare gibi yan etkiler gözlenir (90). Gastrointestinal ülser gibi daha ciddi komplikasyonlar ve ülsere bağlı gastrointestinal sistem kanaması, perforasyon ve obstrüksiyon tabloları 3 aylık NSAİİ kullanımını takiben % 1-2, 12 aylık kullanımı takiben % 2-4 oranında görülür (91). İleri yaş, önceden bilinen ülser, geçirilmiş gastrointestinal sistem kanaması veya kardiyovasküler sistem hastalığı bu komplikasyonların riskini 2-2.5 kat artırır (92).

Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar: 'Disease modifying drugs' (DMARD)

İkinci basamak ilaçlar sadece NSAİİ tedavisinde yanıt alınmadığı zaman kullanılacak ilaçlar gibi düşünülmemeli, persiste eden artiküler tutulum, ciddi seyirli hastalık ya da NSAİİ yan etkileri yoğun görüldüğü zamanlarda da kullanılmalıdır . Ancak AS tedavisinde hastalığın seyrini değiştirici ilaç kavramı tam kanıtlanamamıştır.

a) Sulfasalazine (SSZ)

DMARD'lar içinde SpA tedavisinde en çok araştırılmış olan ilaçtır. İlacın AS tedavisinde etkin olduğunu destekleyen, 1990 yılında yayınlanmış olan bir meta-analiz bulunmaktadır (93). SSZ'in 2 gr/gün verildiği, periferik ve aksial tutulum üzerinde 36 haftanın sonunda etkinlik araştırması yapılan bir çalışmada periferik artrit bulguları olan hastalarda, aksial tutulum olanların aksine, sabah sertliği, eklem ağrıları, hastanın ve doktorun klinik değerlendirmesinde düzelmeye sağlandığı gösterilmiştir (94). Daha sonra yapılan iki çalışmada ise aksi sonuçlar elde edilmiştir (95, 96). Bu çalışmalardan ilkinde SSZ tedavisi 3 gr/gün, diğerinde ise 2 gr/gün olarak uygulanmış, ancak ikisinde de anlamlı yanıt alınamamıştır.

SSZ'in yan etkileri efektif dozda kullanılmasını etkileyerek etkinliğini azaltabilir (93). En sık yan etkileri halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık, mide yanması ve şişkinliktir (97). Nadiren hipersensitivite

reaksiyonu, hepatotoksisite, hematolojik anomaliler (agranülositoz, trombositopeni, megaloblastik anemi) gelişebilir. Genelde ilacın kesilmesi yeterli olurken bazen steroid tedavisi gerektirebilir. Sperm anomalileri erkek hastalarda % 86'e kadar çıkabilmekte ve % 72 oranında azospermi görülebilmektedir (98). Fertilitiyi azaltmasından dolayı genç erkek hastalarda kullanımı sakıncalı olabilir.

b) Mesalazin

SSZ, kolonik bakteriler tarafından yapıtaşlarına ayrılan, sulfapiridin (SP) ve mesalazin (MES) dimeridir. SP sistemik dolaşıma geçer, RA'te etkin olduğu gösterilmiştir (99). MES ise kalın barsakta aktivite gösterir, İBH'da etkilidir (100). İntestinal bulguların SpA'lar ile sık birlikteliğinden yola çıkarak MES, AS tedavisinde denenmiştir. SSZ'in (2gr/gün) yapıtaşları ile (SP 1.25 gr/gün ve 5-ASA 800 mg/gün- MES'in uzun etkili formu) karşılaştırıldığı bir çalışmada 5-ASA grubu etkin bulunmamış, SSZ ile SP ise 5-ASA'ya göre daha üstün, birbiri ile eş etkinlikte saptanmıştır (101). Yalnızca MES formulasyonunun etkinliği araştıran başka bir çalışmada ise 1.5 g/gün uygulamasını takiben klinik ve laboratuvar değerlendirmelerde AS'de faydalı olduğu görülmüştür (102). MES dozunun artırılması ile (3-4 gr/gün) yanıt farklılığı sağlanmazken yan etkide artış saptanmıştır (103).

c) Altın Tuzları, Antimalaryal İlaçlar, Azatiyopirin ve Metotreksat

Olumlu gözükken vaka sunumlarına karşın altın tuzları ve antimalaryal ilaçların etkinliği ispatlanamamıştır (104). Azatiyopirin tedavisi ile kısıtlı etkinlik gösterilmiş, ancak yan etkilerin, özellikle myelosupresyonun sık olması nedeni ile kullanımı sınırlandırılmıştır (105).

Tedavide kullanılan bir diğer ilaç metotreksattır. Oral / IM metotreksatın ilk basamak tedaviye dirençli AS hastalarında etkin olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur (106). Metotreksatın ilk basamak tedaviye dirençli AS hastalarında etkin olduğunu gösterir çalışmaların yanı sıra faydalı olmadığını gösterir randomize çalışmalar da vardır (107, 108).(109).

d) Kortikosteroidler

Fizik tedavi ve NSAİİ, AS'de ağrılı epizodlar sırasında efektif tedaviler olmalarına rağmen her zaman ağrıyı baskılayamazlar. AS'de kullanımına dair az sayıda yayın olmakla birlikte kortikosteroidlere hızlı yanıt alınabilir (91). Konvansiyonel dozlarda oral kortikosteroid kullanımının etkinliği zayıftır. Yüksek dozlarda kullanımı ise kemik metabolizması, glikoz-yağ metabolizması, cilt anomalileri, katarakt, gastrointestinal sistem vb yan etkileri nedeni ile tercih edilmemektedir (110). NSAİİ tedavisine yanıtız AS hastalarında IV pulse kortikosteroid tedavisi kullanılabilir.

IV pulse kortikosteroid: Sekiz AS hastasında 3 gün süreyle 1 gr pulse IV kortikosteroid uygulamasının ardından 1. haftadan başlayarak sabah tutukluğu ve ağrıda azalma, spinal hareketlerde 4. haftada düzelme olduğu gösterilmiştir (111, 112)

Intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonu: Lokal kortikosteroid tedavileri inflamasyonlu eklemden hızlı ve uzun süreli yanıt sağlayabilmelerine rağmen AS'de en sık etkilenen sakroiliak eklemin teknik olarak enjeksiyonunun zor olması nedeni ile AS'de kullanımı yaygın değildir (113). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans yardımı ile 40 mg triamsinolone asetonidin sakroiliak enjeksiyonunun yapıldığı iki çalışmada sakroileit ve inflamatuvar bel ağrısının % 78 - % 83 hastada azaldığı ve ortalama 8.9-10.8 ay süre ile etkinin devam ettiği gözlemlenmiştir; yan etkiye rastlanmamıştır (114, 115).

e) Bifosfonatlar

Bifosfanatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve gecikmiş tipte hipersensitivite kronik inflamasyonunun kuvvetli inhibitörleridir (116). Artriti olan hayvan modellerinde bifosfanatların kronik inflamasyon ve patolojik mineralizasyonu azalttığı gösterilmiştir (117).

f) Talidomid

Talidomid sentetik bir glutamik asit türevidir (118). TNF- α bloke edici etkisi nedeniyle AS'de kullanımını araştıran çalışmalar vardır . Yirmi altı ve 13

AS hastasında sırasıyla 15 ve 6 aylık talidomid tedavisinin denendiği iki çalışmada sabah tutukluğu, spinal ve genel vücut ağrısı, BASDAI gibi değerlendirmelerde düzelleme sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda gösterilen yan etkiler baş dönmesi, ağız kuruluğu, nöropati ve karaciğer enzim yüksekliğidir (119, 120).

g) TNF- α 'yı bloke eden ajanlar

AS'de etkilenen eklemlerde T hücreleri ve makrofajların varlığı, bu hücrelerden de TNF- α salınımının arttığı gösterilmiştir (121). Bu bulgudan yola çıkarak TNF- α 'yı bloke eden ajanların hastalığın gelişimini yavaşlatabileceği düşünülmüştür (122). Anti-TNF monoklonal antikoru infliksimabın AS üzerine etkisinin araştırıldığı bir çok çalışma mevcuttur (105, 123-125). 70 hasta ile olmak üzere farklı dozlarda ve uygulama sıklıklarında yapılan araştırmalar % 53 ile % 90 oranında klinik yanıt sağladığını, hem periferik hem de aksial semptomların gerilediğini göstermiştir. En iyi yanıtın CRP değeri yüksek olan grupta olduğunu gösteren araştırmalar vardır (123, 124). Klinik yanıtın yanında tedavi sonrasında spinal MRI ile akut ve kronik değişiklikler olduğu radyolojik olarak da gösterilmiştir (126). Çözünebilir

TNF- α reseptörü etanersept ile yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiş, % 57 hastada yanıt sağlandığı görülmüştür (127).

ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Group) tedavi stratejisini ; aksiyal tutulumda NSAİ ilaçlara yanıtızlık (en az 3 ay ve 2 farklı NSAİ ilaç , maksimum doz ya da tolere edilebilen doz) , periferik tutulumda sulfasalazin (4 ay , 3 gr / gün) , entezit varlığında en az 2 kez lokal enjeksiyona rağmen cevapsızlık durumunda anti- TNF ajan kullanımı şeklinde belirlemiştir (128). Standart tedavide başarısızlık , BASDAI \geq 4 en az 4 hafta boyunca, uzman görüşü (persiste eden yüksek CRP / ESR düzeyleri, hızlı radyografik progresyon, doktora başvurma anında mevcut eklem hasarı, koksartroz, üveit varlığı) tedavide anti- TNF ajanların tercih edilme kriterleridir (129).

Tedaviye yanıtı değerlendirme 6 ile 12. hafta arasında yapılmalıdır. Takip eden 4 parametreden (Hastanın global hastalık değerlendirmesi (VAS), ağrı değerlendirmesi (Ağrı genel ve gece ağrısı), fonksiyonel değerlendirme

(BASFI), inflamasyon (BASDAI sabah tutukluğu soruları) en az 3'ünde \geq %20 iyileşme ya da 100 birimlik VAS üzerinde \geq %10 birim iyileşme olması olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir parametrede % 20'den fazla kötüleşme olmamalıdır (130).

İnfiliksımab, kimerik fare-insan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. *In vitro* deneylerde, infliksımabın TNF- α üreten hücreleri kompleman aracılıklı ve antikora bağımlı sitotoksik mekanizmalarla lizise uğrattığı gösterilmiştir (131). İnfiliksımab tedavisinin monositlerde ve T-hücrelerde apoptoza yol açtığı saptanmıştır. İntravenöz uygulanan ilacın yarı ömrü 8-9.5 gündür. İnfiliksımab (5 mg/kg/ infuzyon/6 hafta) tedavisini 5 yıl süreyle alan 69 hastanın izleminde parsiyel remisyon hastaların % 34.2 'sinde ,BASDAI <4 : hastaların % 79'unda , ASAS 20% hastaların % 84'ünde gözlemlenmiş (132).

Etanercept, insan IgG1 fc bölümüne bağlanmış bir çift insan 75kd TNF reseptöründen oluşan proteindir. Dolaşan ya da hücre yüzeyinde bulunan trimerik TNF molekülünü bağlayabilir. TNF- α ve lenfotoksin - α 'nın hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerine bağlanmasını engeller. Yarı ömrü 4.8 gündür.(133). Etanercept (50 mg/SC/haftalık) kullanan 126 AS hastasının 192 haftalık izleminde 24.hafta sonunda yapılan değerlendirmede ASAS20 % hastaların %81'inde, parsiyel remisyon ise %41'inde bildirilmiştir(134).

Adalimumab rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmiş TNF- α 'ya karşı insan monoklonal antikorudur. İnsan IgG1 antikor yapıdadır. TNF- α 'ya afinitesi özgül ve yüksektir. TNF- α 'nın iki reseptörüne de bağlanmasını engeller. Yarı ömrü 6-13.7 gün arasındadır(133). Adalimumab *humanize anti-TNF monoklonal antikor* (40 mg/SC/14 gün) 347 AS hastasını içine alan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada 24 hafta kullanılmıştır. ASAS20% 12.haftanın sonunda adalimumab grubunda %58, kontrol grubunda %21 bulunmuş. BASDAI skorlarında adalimumab grubunda % 45 düzelme saptanırken, kontrol grubunda bu oran %16 olarak bildirilmiştir(135).

Anti-TNF ilaç kullanımı esnasında Mikobakteryum tüberkulozis, Histoplazma kapsulatum, Kriptokokus ve Listeria gibigranülomatoz enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar içinde tüberküloz en sık olarak

karsımıza çıkan enfeksiyondur. Granülom formasyonu aktif bir olaydır ve devamlılığı için sürekli olarak TNF salınımına ihtiyaç vardır. Bu nedenle TNF inhibitörleri ile tedavi altında olan hastalarda granülomatoz enfeksiyonlara yatkınlık artacaktır. TNF inhibitörü tedavisi başlamadan önce PPD (Pürifiye Protein Derivesi) testi önerilmektedir (136). PPD pozitifliğinde (ülkemiz için pozitiflik sınırı 5 mm) TB koruyucu tedavisi uygulanmalıdır.

Enfeksiyon dışı yan etkiler bakıldığında, bağ doku hastalıklarında lenfoma insidansı artmıştır. 1998-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada anti-TNF kullanan 26 hastada lenfoma tespit edilmiştir. Ancak hastaların yarısından fazlasında lenfoma ilk 8 haftada gelişmiştir. Bu değerlerin toplumdaki lenfoma insidansından yüksek olmadığı gözlenmiştir (137).

Otoimmün hastalıklar; infliksimab ile yapılan 1 yıllık randomize kontrollü bir çalışmada hastaların %53'ünde ANA ve %10'unda anti-dsDNA geliştiği saptanmış, ancak sadece 1 olguda SLE benzeri klinik tablo ortaya çıkmıştır (138). Diğer bir çalışmada ise etanercept ile oluşan SLE benzeri klinik bulguların ilacın kesilmesi ile 1-4 ay içinde kaybolduğu rapor edilmiştir (139).

Konjestif kalp yetmezliği; FDA (Food and Drug Administration) verilerine göre 270.000 anti-TNF kullanan hastadan 47'sinde kalp yetmezliği geliştiği veya mevcut kalp yetmezliği bulgularının arttığı rapor edilmiştir (140).

Ayrıca enjeksiyon ve infüzyon reaksiyonları gibi hipersensitivite olayları, anemi, pansitopeni gibi hematolojik hastalıklar da oluşabilir. Bu yan etkiler ilaçların kendi özelliklerinden çok ait oldukları sınıfa özgüdür (141).

Anti-TNF kullanımının kontraendike olduğu durumlar; hamilelik ya da emzirme dönemi, aktif antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyon varlığı, yüksek enfeksiyon riski olan hastalar (Kronik bacak ülserleri, son bir yılda septik artrit öyküsü, son bir yılda protez enfeksiyonu, persistan ya da tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, idrar sondası bulunan hastalar.) , SLE ya da MS öyküsü bulunması(Lupus benzeri klinik nadir ve tedavi kesilince kaybolur), malignitesi ya da premalign lezyonu olan hastalar, malignite için kontrendike olmayan durumlar (Bazal hücreli kanser, tanısı ve tedavisi 10 yıldan daha eski olan maligniteler)(122, 137, 142).

2.1.16. Fizik Tedavi

Fizik tedavinin amacı hareket kabiliyetini arttırarak vertebral kolon anatomisinin bozulmasını engellemektir (91). AS'ye yaklaşımda mutlaka kullanılması gerekir; ancak farmakoterapinin yerini tutamaz.

2.1.17. Cerrahi Tedavi

Vertebrada füzyon gelişmesi hareket kabiliyetini ve elastisitesini kısıtlar. Omurganın esnekliğindeki azalma fraktür, dislokasyon, atlantoaksiyal ve atlantooksipital subluksasyon, spinal deformite, spinal stenoz ve kalça patolojilerini arttırır (143). Bu komplikasyonların geliştiği ileri AS grubunda cerrahi tedavi gereksinimi olabilir.

2.2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF)

2.2.1. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) otozomal resesif kalıtmı, akut, kendini sınırlayan ateş atakları ile karakterize, otoinflamatuvar bir hastalıktır . FMF çoğunlukla Non-Askenazi yahudi %50, Ermeni %22, Arap soylarında %11 görülmektedir(144). Bu ataklara genellikle steril bir peritonit, plörit, mono-veya oligo-artiküler artrit ve/veya deri döküntüleri eşlik eder (145). İlk atak genellikle çocuklukta, %90 20 yaş öncesinde başlar . Türk FMF Çalışma Grubunun yaptığı çalışma sonuçlarına göre erkek / kadın 1.5 /2.1 gibi bir oran görülmektedir .Türklerde prevalans 1/1000 ; taşıyıcılık ise 1 : 3-5 saptanmıştır (146). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının tipik özellikleri, akut başlangıçlı ateş atakları ve eşlik eden karın, göğüs veya eklem ağrısıdır (Tablo 2). Akut inflamasyon daha çok periton, plevra ve eklemleri tutmakla birlikte ciltten skrotuma kadar çok farklı lokalizasyonlarda tutulum bildirilmiştir

(147, 148). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda inflamasyonu başlatan etiyolojik bir ajan gösterilememiştir ve hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif edemezler. Ancak FMF ataklarının bazı hastalarda menstrüasyon, duygusal stres veya ağır fiziksel aktivite dönemlerine rastladığı görülür. Tipik atak süresi 12-72 saat arasındadır. Ancak atağa eşlik edebilen artralji veya artrit daha uzun sürmektedir. Ortaya çıkan ateşin yüksekliği veya tutulan inflamasyon bölgesi (abdominal, plevral veya eklem) bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. FMF nin iki farklı fenotipi vardır. Fenotip I Olguların çoğunu oluşturur. Tipik atak öyküsü vardır. Fenotip II Daha nadir görülür Amiloidozlu FMF hastaları içinde fenotip II insidansı % 7-25 arasındadır(149). Tipik atak öyküsü olmaksızın AA tipi amiloidoz (sekonder amiloidoz) vardır (150).

Tablo 2. FMF tanı kriterleri ^(a)

<u>Major Kriterler</u>	<u>Minor Kriterler</u>
1-4 deki tipik ataklar ^(b) 1-Peritonit (genaralize) 2-Plevrit (tek taraflı) veya perikardit 3-Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4-Tek başına ateş 5- İnkomplet ^(c) abdominal ataklar	Aşağıdakilerin inkomplet atakları ^(c) 1- Göğüs 2- Eklem 3- Egzersize bağlı bacak ağrısı 4- Kolşisine iyi cevap
<p>a FMF tanısı için gerekenler: ≥ 1 major veya $2 \geq$ minor kriter</p> <p>b Tipik ataklar: Tekrarlayıcı (aynı yerde 3 den çok), Ateşli (rektal, 38 C veya daha yüksek), Kısa süreli (12 saat - 3 gün) nöbetler</p> <p>c <i>İnkomplet</i> ataklar: Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır;</p> <p>1- Normal veya 38 C den düşük ateş 2- Klasik nöbetler' den daha uzun veya daha kısa nöbetler (fakat 6 saatten kısa veya 1 haftadan uzun değil) 3- Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması. 4- Lokalize abdominal ataklar 5- Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artrit</p>	

2.2.2. Etiyoloji

Onaltıncı kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan MEFV (MEditerranean FeVer) geninin bir oto-inflamatuvar periodik ateş sendromu olan Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile ilişkisi bildirilmiştir(2, 3). MEFV geni'nin kodladığı Pirin

proteininin, enflamasyonun intrasellüler kontrolünde rol aldığını destekleyen veriler literatürde yer almaktadır(4). Bu gen üzerinde tanımlanan nokta mutasyonları, pirin proteinin normal fonksiyonunu bozarak olasılıkla daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Henüz diğer bilinmeyen genler modifiye fenotip olabilir ve akdeniz olmayan populasyonda FMF'den sorumlu olabilir.

2.2.3. Klinik Özellikler

Karın Ağrısı: FMF hastalarının hemen hepsinde atakların en azından bir kısmında karın ağrısı görülür. Yaklaşık %50 hastada karın ağrısı ilk semptom olarak bildirilmektedir (151). Karın ağrısı bir kadrana lokalize veya tüm karında yaygın olabilir ve şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişiklik gösterebilir. Bu semptomlar, tahta karın, defans veya ayakta çekilen direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyelerinin bulunması şeklinde olabilir. Peritonit peristaltizmi azalttığından hastalar diyareden çok konstipasyondan şikayet ederler. Hastaların geçmişinde genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratris laparotomi veya laparoskopi bulunur. Hatta bir çalışmada, FMF hastalarında gereksiz acil cerrahi girişim riskini ortadan kaldırmak amacıyla elektif apendektomi yapılması önerilmiştir (152). Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen, hastayı ilk değerlendiren doktorlar genellikle akut apandisit düşünmektedirler. Bunun nedeni FMF hastalarının şikayetlerinin genellikle 20 yaşından önce başlamasıdır. Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yöneltmektedir. Kadınlarda endometriyozis, pelvik inflamatuvar hastalık ve over kistlerini ekarte etmek amacıyla jinekolojik değerlendirme yapılması şarttır.

Daha önce çok sayıda atak öyküsü bulunmasına rağmen tanının konması güç olabilir çünkü "porfiri" gibi pek çok hastalık epizodik karın ağrısı ve ateş ile seyredebilir. Ancak dominant kalıtmıli porfiri hipertansiyona neden olabilir ve idrarda ataklar sırasında artmış porfirinler bulunur (153). Ateş

olmaksızın karın ağrısından şikayet eden hastalarda herediter anjiyoödem düşünülebilir ancak bu hastalık da otozomal dominant kalıttır ve tanısında düşük C1 esteraz inhibitör seviyeleri yararlıdır (154). Ailevi hiperkolesterolemiye sekonder pankreatit de ataklar halinde gelen karın ağrısı ile FMF benzeri bir tabloya neden olabilmektedir ancak bu hastalarda tipik olarak 1000 mg/dL üzerinde trigliserid düzeyi bulunmaktadır (155).

Göğüs Ağrısı: Ataklar sırasında plevra tutulumu Yahudi, Arap ve Türk hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir (156). Plörezi genellikle tek taraflıdır ve muayenede solunum seslerinde azalma ve plevralfrotman duyulabilir. PA akciğer grafisinde az miktarda plevralsıvı veya atelektazi izlenebilir (157).

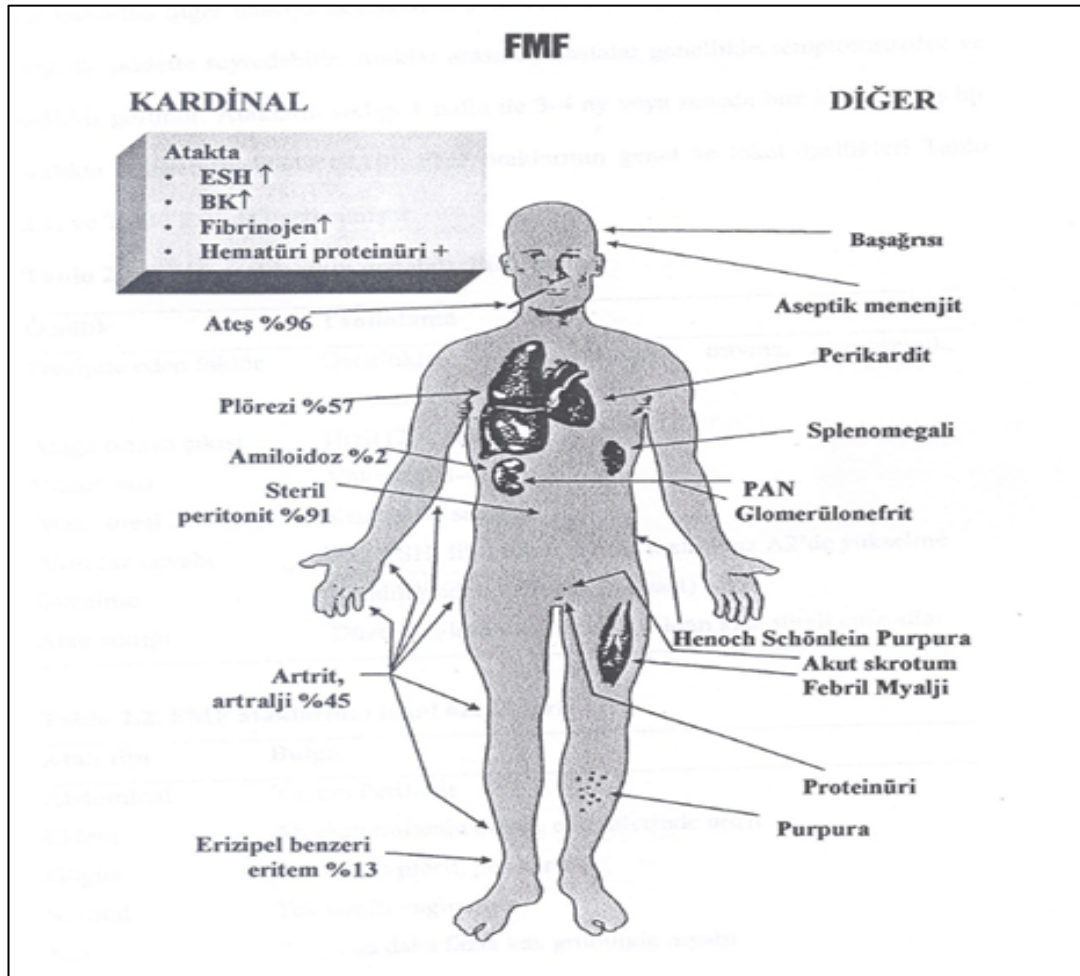
Eklem Ağrısı: Ailevi Akdeniz Ateşi olan Kuzey Afrika Yahudileri'nde eklem ağrısı yaklaşık %75 oranında bildirilmekle birlikte diğer FMF popülasyonlarında eklem ağrısı %50'den daha az sıklıkla bildirilmiştir. Artrit klasik olarak monoartikülerdir ve en sık olarak diz, dirsek veya kalça tutulur (158). Bazı hastalar özellikle ayaklar ve üst ekstremiteleri içine alan yaygın artraljiden yakınır. Sakroileit tek başına veya omurga tutulumuyla birlikte görülebilir ancak genellikle HLA-B27 negatif hastalarda izlenir (159). Artriti olan hastalarda steril, nötrofillerin yoğunlukla görüldüğü sinovyal sıvı artışı vardır. Ancak eklemde şişme veya ısı artışı bulunmayabilir. Akut atak sırasında direkt grafilerde kemik yapılarında herhangi bir değişiklik bulunmaz. Tipik olarak akut artrit atağı birkaç günde geriler ancak atak geçtikten sonra eklem şikayetlerinin bir aya kadar uzadığı görülebilmektedir (160).

Kolşisin kullanımı sonrasında daha az görülmekle beraber, akut artrit ataklarının küçük bir kısmında, ağır efüzyonun bulunduğu kronik bir artrit gelişebilir (161). Kronik diz efüzyonu olan hastalara da kimyasal veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir (162). Omurgada en sık görülen tutulum lomber vertebraların füzyonudur ancak servikal omurga füzyonuna bağlı boyun ağrısı da bildirilmiştir (163).

Tekrarlayan monoartritlerin çeşitli ve çok sayıda nedeni olması sebebiyle kristal artropatisi ve infeksiyonu ekarte etmek amacıyla eklem aspirasyonu ve elde edilen örneğin kültürünün yapılması gereklidir. Şiddetli

ve inatçı eklem ağrısında diğer bağ dokusu hastalıkları ayırıcı tanıya alınmalıdır. Çocuklarda eklem ağrısının görülme sıklığı daha yüksek olduğundan sistemik belirtileri olan juvenil romatoid artrit (JRA) göz önünde tutulmalıdır. Ancak sistemik JRA tipik deri döküntüsü, ateş ve lenfadenopati ile FMF'ten ayrılır. Uzun süreli JRA genellikle kronik artrite ve radyografik değişikliklere neden olur. Bu bulgular FMF hastalığında daha nadir görülmektedir.

Erizipel Benzeri Eritem: Erizipel benzeri eritem %3-46 arasındaki sıklığı ile FMF'in en tipik cilt bulgusudur ve patognomonik kabul edilmektedir (164). Bu cilt lezyonları eritematöz, sıcak, şiş, 10-15 cm genişlikte lezyonlardır ve genellikle uni- veya bilateral olarak dizin altında, pretibial bölgede veya ayak sırtında bulunurlar. (Şekil 1)



Şekil 1. FMF Klinik bulgular

2.2.4. Laboratuvar Bulguları

Sık rastlanan laboratuvar bulgular, ataklar sırasında sola kayma ile birlikte görülen lökositoz, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve artmış akut faz yanıtıdır (C-reaktif protein, serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobin, C3 ve C4)(165). Hastalarda aynı zamanda ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (166).

2.2.5. Nadir Görülen Semptomlar

FMF hastalarının küçük bir yüzdesinde akut skrotal inflamasyon görülür. Genellikle tek taraflıdır ve prepubertal erkek hastalarda ilk ortaya çıkan şikayet olabilir (167). FMF hastalarının %20 kadarında miyalji şikayeti vardır. Kas ağrısı iki farklı şekilde ortaya çıkabilir (168). Hafif olan tipinde kas ağrısı genellikle iki gün sürer ve genelde akşamları ortaya çıkar; etkilenen hastalar fiziksel aktivite ile artan alt ekstremitte ağrılarında şikayetçidirler ve bu ağrıları genellikle NSAİ ilaçlara yanıt verir. Nadir vakalarda hastalarda inatçı “febril miyalji” ortaya çıkar. Bu vakalarda ateş bir ay kadar sürebilir ve buna kas ağrısı, karın ağrısı, artrit, diyare ve purpura eşlik edebilir. Kortikosteroid tedavisi bu hastalarda belirgin düzelme sağlar ancak kolşisine bağlı myopati ve nöropati ekarte edilmelidir.

Hastalar sık olarak ataklara eşlik eden baş ağrısından şikayetçidirler . Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve buna eşlik eden beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı bildirilmiştir (169). Kadın FMF hastalarında fertilité olumsuz etkilenebilmektedir(170). Bunun nedeni muhtemelen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar nedeniyle gelişen abortuslardır. Nonüremik perikardit ve nadiren de olsa kardiyak tamponad bildirilmiştir (171).

FMF hastalarında normal populasyona göre bazı vaskülitler daha sık görülmektedir. FMF hastalığı olan çocukların %5-7'sinde Henoch-Schönlein Purpurası görüldüğü bildirilmiştir; ateş ve abdominal ağrı ile ortaya çıkabilen Polyarteritis Nodosa da %1 görülmektedir (172). Bununla beraber yüzde, gövdede ve ekstremitelerde epizodik, çok sayıda purpurik lezyonlar çocuk hastalarda sıklıkla görülmektedir (173). FMF hastalarında post-infeksiyöz, mezangial, diffüz proliferatif (IgA veya IgM birikimi ile) ve tip II (immun kompleks) hızlı ilerleyen glomerülonefrit gibi çeşitli glomerulonefrit tiplerinin daha sık görüldüğü bildirilmiş olmakla beraber, glomerülonefritin, FMF hastalarında, genel populasyondan daha sık olduğunu gösterir yeterli kanıt bulunmamaktadır (174).

2.2.6. Hastalığın Seyri

Kronik artritli olan hastalar dışında, hastaların büyük çoğunluğunda ataklar arası dönemlerde ateş ve ağrı şikayetleri bulunmaz; hastalar nadiren düşük dereceli ve sürekli bir ateş veya rahatsızlık hissi tarif ederler. Fizik muayenede splenomegali, amiloidi olmayan hastalarda bile sık saptanan bir bulgudur . Laboratuvar değerleri incelendiğinde bu dönemlerde hafif bir anemi, artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış serum immunoglobulinleri saptanır .

Bazı hastalarda tekrarlayan ataklar veya daha önceden geçirilmiş cerrahi operasyon ve laparoskopiler nedeniyle karın içerisinde yapışıklıklar gelişir ve intestinal obstrüksiyon ortaya çıkabilir (175). Bu nedenle FMF'e ait diğer semptomlar olmadan gelişen karın ağrılarında obstrüksiyondan şüphelenilmelidir.

Kolşisin kullanımı sonrasında amiloidoz insidansında dramatik azalma görürülse de en korkulan komplikasyonudur (176). FMF'de görülen amiloidozun, böbrekler, adrenal bezler, bağırsaklar, dalak ve karaciğeri infiltre ettiği gösterilmiştir. İntestinal malabsorbsiyon ve adrenal yetmezlik nadir olarak kliniğe yansımaktadır. Daha nadir olarak akciğerler, tiroid, kalp, mide ve testislerin etkilendiği bildirilmiştir (177). Primer amiloidozdan farklı olarak

nöropati veya artropati görülmez. Amiloidoz gelişme riski ailede sekonder amiloidoz var ise 2-4 kat, M694V mutasyonu varlığında 7 kat, erkek cinsiyet 2 veya 4 kat arttığı bildirilmiştir (178). Fenotip II'de serozit atakları olmadan amiloidoz görülür.

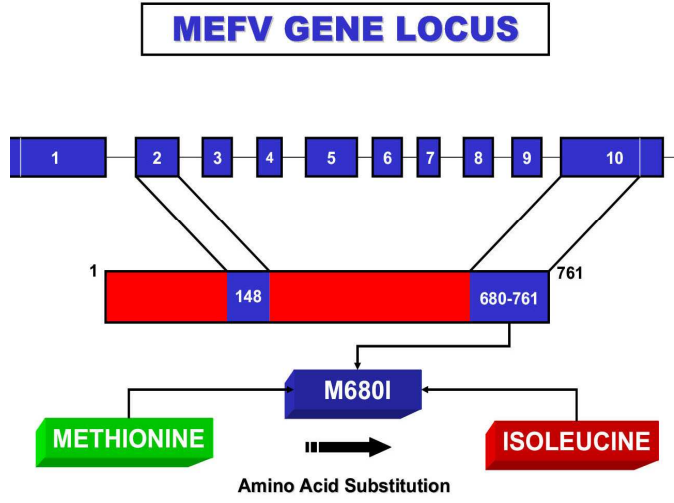
2.2.7. Tedavi

Profilaktik olarak günde iki ile üç kez 0.6 mg oral kolşisin Ailevi Akdeniz Ateşi'li olguların %75-%90 ında akut atakları önler ya da belirgin şekilde azaltır. Amiloidoz gelişimini önler. Kolşisinin etki mekanizması hücre içindeki mikrotübül sistemini inhibe ederek monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltmaktır. Aynı zamanda lökositlerde cAMP düzeyini arttırarak lizozomal degranülasyonu inhibe eder.

Tedavi sırasında bir kısım kolşisin-cevapsız vaka da bildirilmiştir (179) . Bu durumda ilk adım teşhisin doğruluğundan emin olmaktır. FMF tanısından emin isek tedaviye uyum sorgulanmalıdır. Sebebi tam olarak aydınlatılamayan bu grubun tedavisinde parenteral kolşisin denenmiştir. Interferon alfa tek doz 3-10 milyon ünite SC faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (180). Talidomide 100 mg dan başlanarak, etanercept 25 mg SC/haftada 2 kez, infliximab ve anakinra (interlökin-1 reseptör antagonisti) araştırılan tedaviler arasında yer almaktadır (181-185). Dirençli olgularda allojenik kemik iliği transplantasyonu araştırmaları devam etmektedir (186).

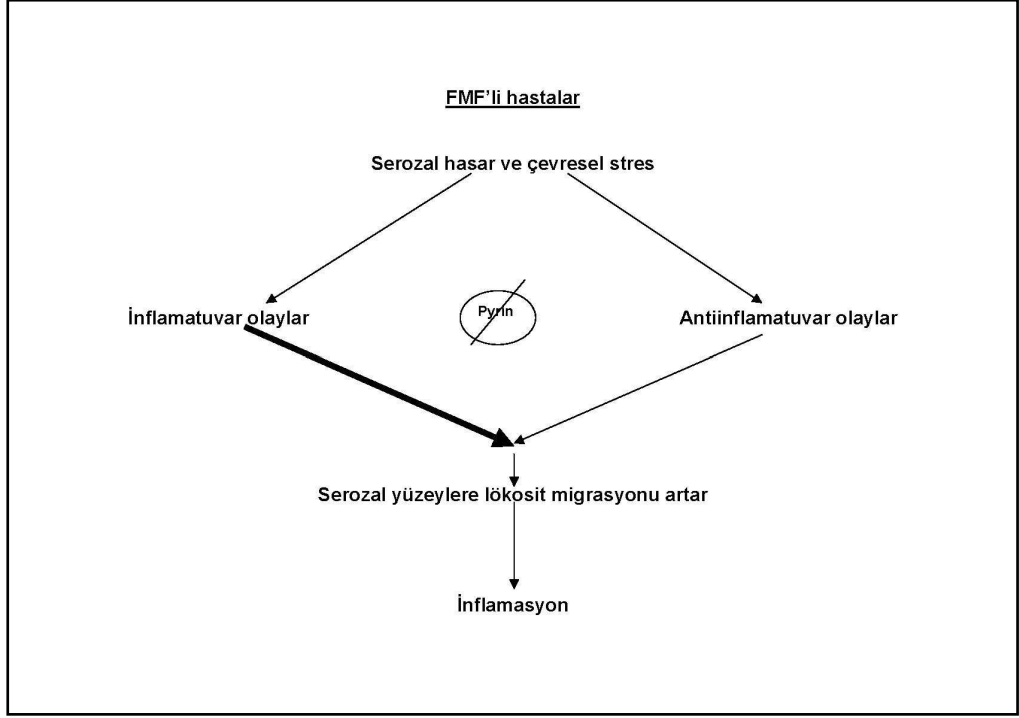
2.3. MEFV (Mediterranean FeVer) GEN MUTASYONLARI

Onaltıncı kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan MEFV (MEditerranean FeVer) geninin bir oto-inflamatuar periodik ateş sendromu olan Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile ilişkisi bildirilmiştir(2, 3). (Şekil 2)



Şekil 2. MEFV Gen lokusu.

MEFV geni'nin kodladığı Pirin proteininin, enflamasyonun intrasellüler kontrolünde rol aldığını destekleyen veriler literatürde yer almaktadır. Bu gen üzerinde tanımlanan nokta mutasyonları, pirin proteinin normal fonksiyonunu bozarak olasılıkla daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Pirin direkt veya indirekt olarak inflamasyonun down regülasyonunda rol oynar (4). Dolaşımdaki nötrofillerden salınır. Pirin'in antiinflamatuvar etkisi olduğu düşünülmektedir. MEFV genindeki herhangi bir mutasyon, anormal pirin proteinlerinin sentezlenmesine neden olarak inflamasyonun etkin olarak baskılanmasını engellemektedir (şekil 3).



Şekil 3. Pirin proteini.

Şimdiye kadar yaklaşık 40 mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan 4'ü (M694V, V726A, M680I, M694I) hastalığın sık görüldüğü etnik gruplardaki mutasyonların % 85'inden sorumludur (187). (Tablo 3)

Bu mutasyonlar M680I 2040. nükleotitte izolösin'in metionin ile yer değiştirmesi sonucu G-C dönüşümü , M694V 2080. nükleotitte valin'in metionin ile yer değiştirmesi sonucu A-G dönüşümü , V726A 2177. nükleotitte alanin'in valin ile yer değiştirmesi sonucu T-C dönüşümü , M680I 2040. nükleotitte G-A dönüşümü , E148Q 442 nükleotitte G-C dönüşümü , M694I 2082 nükleotitte G-A dönüşümü ile oluşmaktadır (188).

Tablo 3. MEFV gen mutasyonları

<u>Ekzon 1</u>	<u>Ekzon 2</u>	<u>Ekzon 3</u>	<u>Ekzon 5</u>	<u>Ekzon 9</u>	<u>Ekzon 10</u>
R42W	E148Q	P369S	F479L	I591T	R653H
	E167D	R408Q			S675N
	E230K				M680I (G/C)
	T267I				M680I (G/A)
	E148V				M680L
	L110P				T681I Y688X
					I692del V704I
					K695R G678E
					M694del
					E656A
					M694V
					M694I
					V726A
					A744S
					R761H

Homozigot M694V mutasyonu; hastalık başlangıcı daha erken, daha sık ve ciddi ataklar, daha yüksek amiloidoz riski, daha fazla eklem tutulumu, daha sık erizipel benzeri eritem ve daha yüksek dozlarda kolşisin gerekliliği gösterir (189). E148Q mutasyonu en az penetran fenotiptir. Hafif hastalık formu ile birlikte. E148Q genel popülasyonda FMF'li hastalara göre hafif ve daha sıktır. Hastalığa yol açan mutasyondan ziyade sekans varyantı olduğu öne sürülmüştür (190). V726A mutasyonu Askenazik Yahudilerin % 38'inde mevcuttur. Daha hafif hastalık, daha az amiloidoz insidensi ile birlikte (191). Türk toplumunda geniş bir seride yapılan çalışmada sağlıklı grupta taşıyıcılık oranları M694V % 3, M680I %5, V726A % 2, M694I %0 and E148Q %12 ; FMF grubunda ise M694V % 51.5, M680I % 9.2, V726A % 2.8, M694I % 0.4, E148Q % 3.5 mutasyon oranları rapor edilmiştir (192).

Henüz diğer bilinmeyen genler modifiye fenotip olabilir ve akdeniz olmayan populusyonda FMF'den sorumlu olabilir

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde izlenen ve modifiye New York kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı olan 97 hasta alındı. Kontrol grubu ise , Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğinde takip edilen ve inflamatuvar hastalığı bulunmayan (diyabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi) yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 186 kişiden oluşturuldu.

Dahil edilme kriterleri:

AS Grubu: Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış olmak(77):

1. En az 3 aydır süren, egzersiz ile azalıp istirahate yanıt vermeyen bel ağrısı

2. Lomber vertebraların sagittal ve frontal düzlemde hareketlerinin kısıtlanması

3. Göğüs duvar ekspansiyonunda azalma

4. Bilateral sakroileit – grade 2 - 4

5. Unilateral sakroileit – grade 3 - 4

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

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

1. 18 yaş altı hastalar,

2. Araştırma onayı vermeyenler,

Çalışmaya alınan AS tanısı olan hastalar ve kontrol grubundaki kişiler FMF tanısı için Revize Edilmiş Tel-Hashomer Tanı kriterlerine göre değerlendirildi ve kriterleri dolduran hastalar çalışmaya alınmadı(147) .

Çalışma tasarımı: Vaka – kontrol

Çalışma başlangıcında hastalardan gönüllü onam formu alındıktan sonra, AS hastalarının ve kontrollerin ön kolundan EDTA lı tüplere alınan 10 ml venöz kandan aynı gün DNA izolasyonu GENERATION® Capture Column Kit (DNA Purification Kit) GC- 0300 ile yapıldı. İzolasyon sonrasında genetik materyal çalışılana kadar -20°C'de saklandı. DNA'larda homojen bir dağılım sağlandıktan sonra örnekler 1:50 oranında sulandırıldı. Optik yoğunlukları 260 nm'de spektrofotometrede ölçülerek stoklardaki DNA miktarları tayin edildi. Elde edilen değerlere göre tüm DNA örneklerinin son konsantrasyonu 30 ng/µl olacak şekilde DNA sulandırılmaları hazırlandı. Böylece PZR ile çoğaltılacak tüm DNA'ların konsantrasyonları eşitlenmiş ve stoklar korunmuş oldu. DNA'ların protein oranını belirlemek için de 280 nm'de ölçüm yapıldı. 260/280 nm oranınının 1,5 ve üzeri olmasına dikkat edildi.

DNA izolasyonunu takiben MEFV geninin 10. Exon'unda bulunan üç ayrı mutasyon (M694V, M680I ve V726A) ARMS (Amplification Refractory Mutation System); 2. Exon'da bulunan E148Q mutasyonunun sıklığı ve gen frekansı PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism)yöntemi ile araştırıldı.

3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), DNA nın özgül hedef dizilerinin doğrudan çoğaltılmasına dayanır. Bu yöntemin uygulanabilmesi için çok küçük miktarlardaki DNA'nın varlığı yeterlidir. PCR ile belirli bir bölgeyi çoğaltabilmek için, hedef DNA'nın nükleotid dizini hakkında bazı bilgiler gerekir. Bu bilgi, tek zincirli hale getirilmiş DNA'ya bağlanacak olan iki oligonükleotid primerin sentezi için kullanılır. Bu primerler, çoğaltılacak tek zincirli DNA molekülündeki karşılık gelen (tamamlayıcı) dizilerle hibridize olur. Isıya dayanıklı bir DNA polimeraz (Taq polimeraz), çalışılan DNA'daki hedef bölgenin kopyasının sentezini sağlar. PCR reaksiyonunda üç temel basamak

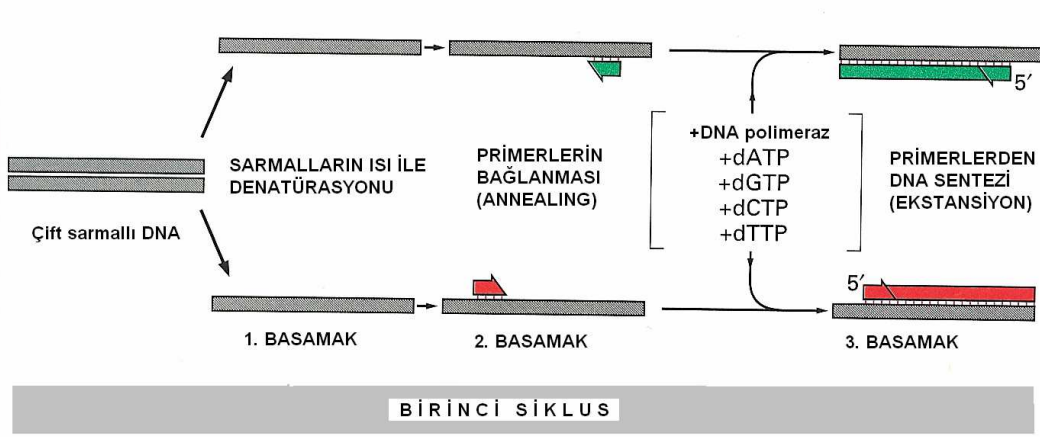
vardır ve çoğaltılmış ürünün miktarı, teorik olarak, bu üç adımın tekrarlanma sayısına bağlıdır:

1. DNA'nın tek zincirli hale getirilmesi (denaturation): İlk adımda, çoğaltılacak DNA denatüre edilerek tek zincirli hale getirilir. Bu amaçla çift zincirli DNA, tek zincir haline gelene kadar ısıtılır (90-95°C'de, yaklaşık 5 dakika süreyle).

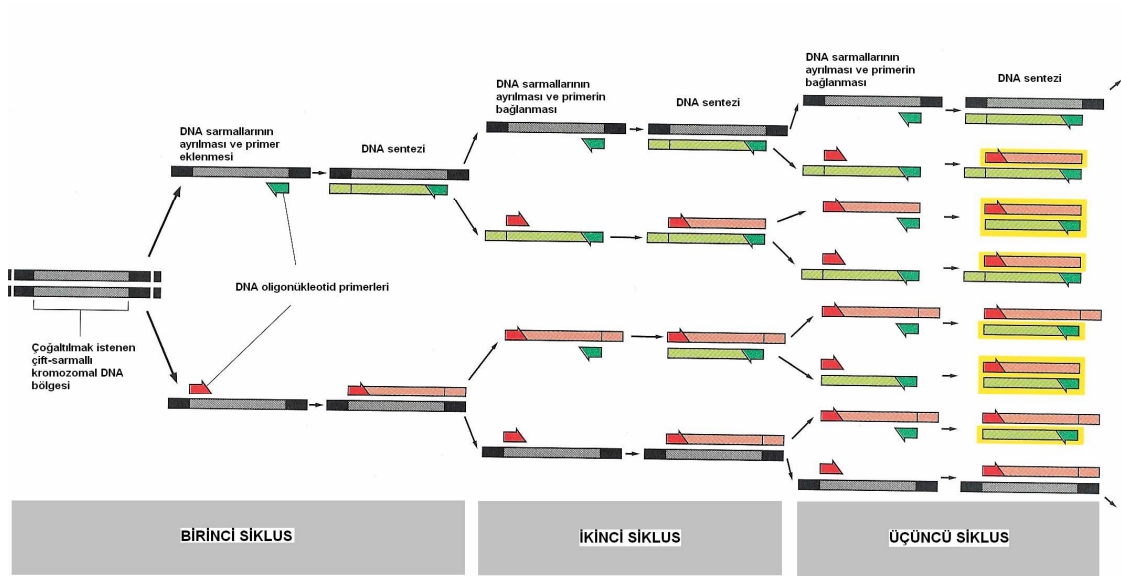
2. Primerlerin bağlanması (annealing): Sıcaklık 50 ilâ 70°C arasında bir yere düşürülür ve primerlerin tek zincirli hale getirilmiş DNA'ya özgül bağlanması sağlanır. Bu primerler yapay olgonükleotidlerdir (15-30 nükleotit uzunluğunda) ve çoğaltılacak DNA kısmının uçlarındaki tamamlayıcı dizilere özgül olarak bağlanır. Bu primerler, kalıp DNA'nın sentezi için başlangıç noktası olarak görev yaparlar.

3. DNA sentezi (extension): DNA polimerazın ısıya dayanıklı bir şekli (sıcak su kaynaklarında yaşayan bir bakteriden elde edilen enzim (Taq polimeraz), reaksiyon karışımına ilâve edilir ve DNA sentezi 70 ilâ 75°C arasındaki sıcaklıklarda gerçekleşir. Polimeraz enzimi nükleotidleri 5' den 3' ne doğru ekleyerek, primerlerin uzamasını sağlar ve hedef DNA'nın tek zincirli kopyalarını oluşturur.

Bu üç basamaktan oluşan reaksiyon seti-çift zincirli DNA'nın tek zincirli hale getirilmesi (denatürasyon), primerlerin bağlanması (annealing) ve polimeraz enzimi ile zincirin uzaması (extension)-bir döngü olarak ifade edilir. PCR bir zincir reaksiyonudur, çünkü yeni DNA zincirlerinin sayısı her döngüde iki katına çıkar ve yeni zincirler bir sonraki döngüde kalıp görevi görürler. Bir döngü 4-5 dakika sürer ve 25-30 kere tekrar edilir. Bu döngüler sonucunda DNA miktarında yaklaşık bir milyon kez artma olur. İşlem, thermocycler (ısı döngü cihazı) denilen makinelerde, önceden döngü sayısı ve sıcaklıkları belirlenen programlarla, otomatik olarak gerçekleştirilir. Bu yöntem ile; klonlama, dizi analizi, klinik tanı ve genetik taramalar gibi diğer işlemlerde kullanmak üzere bol miktarda hedef DNA fragmentleri elde edilebilir (193) (Şekil 4 ve Şekil 5).



Şekil 4. PCR reaksiyonuna ait denatürasyon, primerlerin bağlanması ve DNA sentez aşamaları.



Şekil 5. PCR tekniği ile DNA'nın çoğaltılması.

3.2.1. Amplification Refractory Mutation System (ARMS) PCR

M694V, M680I ve V726A mutasyonlarını taramak için kullanılacak ARMS PCR yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemin prensibi gereği aralarındaki tek fark 3'OH ucundaki (son) tek nükleotid olan iki ileri primer sentezlenir. Bu

son nükleotid mutasyonun meydana geldiği noktadır. Mutasyona spesifik primerde son nükleotid mutant diziye doğal tipde ise normal diziye komplementerdir. Taq Polimeraz polimerzasyon işlemini primerlerin 3'OH ucundaki nükleotidlerin kendilerine spesifik dizilere bağlanmasıyla yapabilir. Başka bir deyişle mutant primer ile ancak mutasyon varlığında normal primer ile de ancak normal dizi varlığında PCR pozitif amplifikasyon bandı elde edilir. Bu nedenle her hasta örneği için birbirini tamamlayıcı mutant ve normal diziye spesifik iki PCR uygulanmıştır. Bu iki PCR reaksiyonda kullanılan geri primerler ortaktır. Normal primer ile yapılan PCR aynı zamanda PCR koşullarının çalıştığını gösteren internal kontrol olarak da vazife görmektedir. Bu iki PCR sonunda sadece mutasyona spesifik primer setiyle yapılan PCR ürünü çoğalmışsa bu hasta için homozigot eğer her iki reaksiyon sonucunda da PCR ürünü elde ediliyorsa taşıyıcı olarak değerlendirilir. Elde edilen DNA bantları %2lik standart agoroz jelde etidyum bromür varlığıyla transillüminatörde poloroid film kullanılarak görüntülenir. PCR sırasında kontaminasyon riskini ortadan kaldırmak amacıyla önerilen tüm önlemler alınmıştır.

Nükleotid Dizisi Değişiklikleri Tespitinde DNA'nın Enzimatik Kesimi

Restriksiyon endonükleazları (RE), çift iplikli sarmal DNA'da özel nükleotid dizilerini tanıyan ve DNA'nın her iki ipliğini kesen enzimlerdir. Bakterilerde bulunan bu enzimler DNA'da özgün kısa dizileri tanırlar ve kesme işlemini, enzime göre değişmek üzere, tanıma yerinde veya bu yerin dışında başka özel bir dizide gerçekleştirirler. Kesim sonucunda farklı DNA fragmentleri oluşur. RE ile kesim sonucu elde edilen DNA parçalarının kontrolü, boyları bilinen standart DNA fragmentleri (ladder) ile karşılaştırılarak jel elektroforezi ile yapılmaktadır. PCR-RFLP (PCR-Restriction Fragment Length Polymorphisms-Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri) adı verilen bu yöntemle PCR ile çoğaltılan hedef DNA bölgesi RE ile muamele edilerek farklı kesim özelliklerine sahip farklı alellerin tayini yapılabilmektedir (193). Biz de bu çalışmada PCR-RFLP yöntemini kullanarak PTPN22 genindeki tek nükleotid polimorfizmlerini tespit etmeyi amaçladık

ARMS Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Met694Val, Met680Ile, Val726Ala mutasyonları ARMS PCR ile tayin edildi. Bunun için sırasıyla; Met694Val ortak: 5'-TATCATTGTTCTGGGCTC-3', mutant: 5'-TGGTACTCATTTCCTTCAC-3', normal: 5'-TGGTACTCATTTCCTTCAT-3' Val726Ala ortak: 5'-TGGAGGTTGGAGACAAGACAGCATGGATCC-3', mutant: 5'-TGGGATCTGGCTGTCACATTGTAAAAGGAGATGCTTCCTG-3', normal: 5'-TGGGATCTGGCTGTCACATTGTAAAAGGAGATGCTTCCTA-3', Met680Ile ortak: 5'-TTAGACTTGGAAACAAGTGGGAGAGGCTGC-3', mutant: 5'-ATTATCACCAACCAGTAGCCATTCTCTGGCGACAGAGCG-3', ve normal: 5'-ATTATCACCAACCAGTAGCCATTCTCTGGCGACAGAGCC-3' primerler kullanıldı. Amplifikasyon işlemi reaksiyon hacmi 100 µl olacak şekilde karışıma; 0,2 mM dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 1X PCR tamponu 1 U Taq polimeraz enzimi (MBI Fermentas) 0.01µM ileri ve geri primer PCR karışımına eklendi. Hazırlanan karışıma 2'şer µl (100 ng) DNA eklenerek termal döngü cihazına (Biometra) yerleştirildi. Termal döngü ısıları; başlangıç denatürasyon için 95°C'de 5 dakika, 35 döngü için 94°C'de 1 dakika, 60°C'de 1 dakika, 72°C'de 1 dakika ve son uzama için 72°C'de 2 dakikaydı. Olası DNA kontaminasyonunu değerlendirmek için her deneyde DNA içermeyen negatif kontrol kullanıldı (194).

Elde edilen PCR ürünleri 0,5 X TBE tamponu (Tris-Borik asit-EDTA) içinde etidyum bromür (EtBr) içeren %1,2'lik agaroz jelde değerlendirildi. PCR ürününün 8 µl'si ile 2 µl yükleme tamponu karıştırıldı ve jel kuyularına yüklendi. Elektroforezde 100 volt'da 20 dakika süre ile elektrik akımı uygulandı. PCR ürünlerine ait bantlar uzunluklarına göre birbirinden ayrıldıktan sonra oluşan bantlar transilüminatör üzerinde ultraviyole ışığı altında değerlendirildi ve fotoğrafları çekilerek bilgisayar ortamında kaydedildi. Kuvvetli ve tek bir bant görüntüsü veren ürünler uygun kabul edildi.

3.3. PCR-Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (Restriction Fragment Length Polymorphisms-PCR-RFLP)

E148Q allelerini saptamak için BstNI (Roche, Manheim, Germany) enzimi kullandı. E148 alleli varlığında 150 bazçifti (bç); Q alleli varlığında ise 93 bç, 64 bç oluşan bir kesim paterni verecektir. RFLP deneyinde 10 µl PCR ürünü, 1 µl (10 U) RE, 2 µl RE tamponu ve 7 µl steril su ile toplam 20 µl hacim içerisinde 37°C'de gece boyu inkübasyona bırakıldı. Kesim ürünleri, EtBr içeren %2'lik agaroz jel ile elektroforezde 100 volt'da 50 dakika süreyle yürütüldü. Jel ultraviyole ışık altında değerlendirildi (195).

Sonuçlar inflamatuvar hastalığı bulunmayan (diyabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi) 186 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

AS hastalarının demografik özellikleri, klinik aktiviteleri Bath Ankylosing Spondylitis Activity index (BASDAI) (Tablo 4), Bath Ankylosing Spondylitis Funtional Index (BASFI) (Tablo 5), akut faz yanıtları ve radyolojik hasar dereceleri modified Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) ve Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) (Tablo 1) kullanılarak belirlendi. (68, 196-198).

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK-61) ve BAPKO tarafından desteklenmiştir.

Tablo 4. BASDAI skoru (Son 1 hafta içinde).

<p>1. Hastalığınızla ilgili yorgunluk ya da bitkinlik şikayetlerinizin derecesi nedir?</p> <p>YOK 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 ŞİDDETLİ</p>
<p>2. Hastalığınızla ilgili boyun, sırt ve kalça ağrılarınızın derecesi nedir?</p> <p>YOK 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 ŞİDDETLİ</p>
<p>3. Boyun, sırt ve kalça dışındaki eklemlerinizdeki ağrı ve şişlik şikayetlerinizin derecesi nedir?</p> <p>YOK 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 ŞİDDETLİ</p>
<p>4. Dokunma ve basınca hassas olan herhangi bir bölgenizde hissettiğiniz rahatsızlığın derecesi nedir?</p> <p>YOK 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 ŞİDDETLİ</p>
<p>5. Uykudan uyanma sonrasında sabah tutukluğunuzun derecesi nedir?</p> <p>YOK 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 ŞİDDETLİ</p>
<p>6. Uykudan uyanma sonrasında sabah tutukluğunuzun süresi nedir?</p> <p>0-----1/2-----1-----1 ½-----2 saat</p>

Tablo 5. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI)

AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİ NE ÖLÇÜDE YAPABİLDİĞİNİZİ GÖSTERMEK İÇİN LÜTFEN AŞAĞIDAKİ ÇİZGİLER ÜZERİNE İŞARET KOYUNUZ.

ÖRNEK:

KOLAY_____X_____İMKANSIZ

GEÇEN HAFTA İÇİNDE

1-Çoraplarını (veya külotlu çoraplarını) bir başkasının veya aracın yardımı olmadan giyebiliyor muydun?

KOLAY_____İMKANSIZ

2-Yardımcı araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için, belinden öne doğru eğilebilir miydin?

KOLAY_____İMKANSIZ

3-Yüksek bir rafa bir başkasından yardım almadan ya da yardımcı araç olmadan uzanabilir miydin?

KOLAY_____İMKANSIZ

4-İskemleden ellerini kullanmadan veya bir yardım almadan kalkabilir miydin?

KOLAY_____İMKANSIZ

5-Yerde sırtüstü yatarken yardım almadan kalkabilir miydin?

KOLAY_____İMKANSIZ

6-Rahatsız olmadan ayakta 10 dakika desteksiz durabiliyor muydun?

KOLAY_____İMKANSIZ

7-Her basamağa bir adım atarak, merdiven tırabzanını veya baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor muydun?

KOLAY_____İMKANSIZ

8-Vücudunu çevirmeden omzunun üzerinden bakabiliyor muydun?

KOLAY_____İMKANSIZ

9-Fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor yapabiliyor muydun?

KOLAY_____İMKANSIZ

10-Evde veya işyerinde, bir gün içindeki tüm aktivitelerini yapabiliyor muydun?

KOLAY_____İMKANSIZ

3.4. İstatistik Analiz

İstatistik analizde mutasyonu olan ve olmayan grupların ikili grup karşılaştırmalarında dağılım paternine bakılarak “*Mann-Whitney non-parametric test*” kullanılmıştır. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırması “*Fischer’s exact test*” ile yapılmıştır. *P* değerinin 0,05’den küçük olması ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 97 hastanın 48'i kadın (%49.5), 49'u erkekti (%50.5). Hastaların ortalama yaşı 40.5 ± 11.5 olarak saptandı. Hastalık süreleri (yıl) 12.3 ± 7.9 idi.

Hastaların %71.6'sinde HLA-B27 pozitif bulundu. Hastaların %52.6'sında periferik artrit ve %39.8'inde entezit fizik muayene ve klinik olarak mevcuttu. Hastaların % 32.6 'si en az bir kez üveit atağı geçirmişti. Akut faz yanıtları değerlendirildiğinde eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) 17.32 ± 19.4 mm/s; C-reaktif protein (CRP) 6.3 ± 10.5 mm/L bulundu. Toplam 5 hastada (%5.2) pozitif aile hikayesi mevcuttu.

Klinik ve fonksiyonel aktiviteleri açısından BASDAI değerleri 3.5 ± 2.3 , BASFI 2.81 ± 2.4 olarak belirlendi. Radyolojik hasar açısından değerlendirildiğinde mSASSS 11 ± 17.9 , BASRI 5.8 ± 3.2 idi.

Tedavide hastaların %21'i anti-TNF ajanlar kullanmaktaydı. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri.

Karakteristikler	(n=97)
Cinsiyet (kadın %)	48 (%49.5)
yaş	40.5 ± 11.5
HLA B27 + (%)	63 (%71.6)
Üveit (%)	31 (%32.6)
Periferik artrit (%)	50 (%52.6)
Aile hikayesi	5 (%5.2)
Entezit (%)	37 (%39.8)
Anti-TNF kullanımı (%)	21 (%21.9)
Hastalık süresi (yıl)	12.3± 7.9
BASDAI	3.5 ± 2.3
BASFI	2.81 ± 2.4
MSASSS	11 ± 17.9
BASRI	5.8 ± 3.2
ESR (mm/saat)	17.32 ± 19.4
CRP (mm/L)	6.3 ± 10.5

Çalışılan MEFV mutasyonları AS grubunda 19/97 hastada (%19.5) gözlenirken, SK grubunda 37/186kişide (%19.9) saptandı, anlamlı fark gözlenmedi.($p=0.88$)

AS hasta grubunda 5 hastada heterozigot M694V mutasyonu (%5.2), 2 hastada heterozigot V726A mutasyonu (%2.5), 2 hastada heterozigot M680I mutasyonu (%2.5) ve 10 hastada heterozigot E148Q mutasyonu (%10.3) saptandı. Bir hastada iki mutasyon birlikteydi (E148Q/M680I birleşik [compound]heterozigot).

SK grubunda 2 kişide M680I heterozigot(%1.07), 9 kişide M694V heterozigot(%4.80), 6 kişide V726A heterozigot(%3.20) ve 20 kişide E148Q heterozigot(%10.7) mutasyon belirlendi.

Her iki grupta da homozigot mutasyona rastlanmadı. AS ve SK gruplarının heterozigot E148Q mutasyonu, M694V mutasyonu, M680I mutasyonu ve V726A mutasyonları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=0.61$, $p=0.72$). Sık olan E148Q dışlandığında yine gruplar arası farklılık yoktu (AS:% 8.2 vs SK: % 9.1; $p=1$). (Tablo 7)

Tablo 7. Ankilozan spondilit hastalarında ve kontrol grubunda MEFV mutasyonu genotip ve taşıyıcılık oranları ($p<0.05$ anlamlı)

Mutasyon	Genotip	AS (n=97)	Kontrol(n=186)	p değeri
E148Q n(%)	Homozigot(+/+)	0	0	
	Heterozigot(+/-)	10(% 10.3)	20 (% 10.7)	$p=1$
M694V n(%)	Homozigot(+/+)	0	0	
	Heterozigot(+/-)	5(% 5.2)	9 (% 4.8)	$p=1$
M680I n(%)	Homozigot(+/+)	0	0	
	Heterozigot(+/-)	2(% 2.5)	2 (% 1.07)	$p=0.61$
V726A n(%)	Homozigot(+/+)	0	0	
	Heterozigot(+/-)	2(% 2.5)	6 (% 3.2)	$p=0.72$
Toplam		19(% 19.5)	37 (% 19.9)	$p=0.88$

AS grubunu kendi içinde mutasyon(+) ve mutasyon(-) olarak ayırıp, mutasyon varlığının demografik, klinik ve radyolojik olarak etkisini araştırdık. (Tablo 8)

Tablo 8. AS grubundaki mutasyon varlığının demografik, klinik ve radyolojik olarak karşılaştırılması ($p < 0.05$ anlamlı).

	Mutasyon (+)	Mutasyon (-)	p değeri
Yaş	41.9±7.7	40.3±1	$p = 0.28$
Hastalık süresi(yıl)	15.9±7.9	11.5±7.8	$p = 0.03$
Hastalık başlangıç yaşı	26.5±5.6	28.5±5.6	$p = 0.76$
BASDAI	4.3±1.5	3.3±1.4	$p = 0.13$
BASFI	3.1±1.9	2.7±2.4	$p = 0.42$
mSASSS	12.2±20.4	10.7±17.4	$p = 0.97$
BASRI	6±3.8	5.8±3.1	$p = 0.76$

Mutasyon (+) ve (-) hastaların yaş dağılımları benzerdi. Sırasıyla 41.9±7.7 ve 40.3±1.2 ; $p = 0.28$. Mutasyon (+) vs (-) hastalık süresi için 15.9±7.9 yıl vs 11.5±7.8 yıl ; $p = 0.03$ bulundu. Bunun üzerine hastalık başlangıç yaşları arasındaki farka bakıldı. Mutasyon (+) vs (-) hastalık başlangıç yaşı için 26.5±5.6 vs 28.5±5.6; $p = 0.76$ anlamlı fark saptanmadı.

Hastalık klinik aktivitesi açısından Mutasyon (+) vs (-) BASDAI için 4.3±1.5 vs 3.3±1.4 ; $p = 0.13$ bulundu. Mutasyon (+) vs (-) BASFI için 3.1±1.9 vs 2.7±2.4 ; $p = 0.42$ anlamlı fark saptanmadı. Anti-TNF tedaviyi mutasyon (+) 6 hasta (6/19, %31) ; mutasyon (-) 15 hasta (15/78, %20) almaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.35$).

Yine mutasyon varlığının radyolojik hasarla ilişkisi olmadığı gözlemlendi Mutasyon (+) vs (-): mSASSS için 12.2±20.4 vs 10.7±17.4; $p = 0.97$. BASRI için 6±3.8 vs 5.8±3.1; $p = 0.92$.

5.TARTIŞMA

Ankilozan Spondilit (AS), spondilartropati grubu hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. Tipik olarak spinal kolon ve sakroiliak eklemleri, entez bölgelerini ve bazı hastalarda da periferik eklemleri tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. HLA-B27 ve AS arasındaki kuvvetli genetik ilişki iyi bilinmektedir (1) . Ülkemizde Ankilozan spondilit ve spondilartropatlere ait prevalansın saha çalışmaları ile değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ege bölgesi'nde yapılan kapsamlı bir prevalans çalışmasında tek başına AS prevalansı %0.49 ve spondilartropati prevalansı da %1.05 olarak bildirilmiştir (199).

Sıklıkla Non-Askenazi musevilerde, Türklerde, Ermenilerde ve Araplarda görülen FMF, oto-inflamatuvar bir hastalıktır (144). FMF nin iki farklı fenotipi vardır. Fenotip I olguların çoğunu oluşturur. Tipik atak öyküsü vardır. Fenotip II daha nadir görülür. Tipik atak öyküsü olmaksızın AA tipi amiloidoz (sekonder amiloidoz) vardır(150). Türklerde Fenotip I FMF prevelansı 1/1000 ; taşıyıcılık ise 1 : 3-5 saptanmıştır (146).

Her iki inflamatuvar hastalığın da (AS ve FMF) ülkemizdeki prevalansları yüksek olduğundan birlikte görülme olasılıkları da yüksektir. Bununla birlikte her iki hastalığın birlikte görüldüğü durumlar literatürde az sayıda vaka bildiri olarak yer almaktadır. Aynı zamanda MEFV geni mutasyonları taşıyıcılığının da Türkiye'deki sıklığının yüksek olduğu bilinmektedir. Sağlıklı popülasyonun bir alt gurubu olan ve FMF'in klinik belirtilerinin bulunmadığı AS hastalarında da toplumdaki taşıyıcılık oranında MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığı bulunmaktadır.

MEFV mutasyonlarının FMF dışı hastalıklarda da varlığı bilinmektedir. Romatoid artrit, Juvenil İdiyopatik Artrit ve Multiple Skleroz hastalarında MEFV mutasyon sıklığında artış olmaksızın hastalık şiddetinin mutasyon taşıyan bireylerde daha ağır olduğu daha önce bildirilmiştir(5, 6, 9). Çalışmamızda AS hastalarında MEFV mutasyon sıklığı sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Diğer bir anlatımla MEFV mutasyonları prevalansı Türk toplumundaki taşıyıcılık kadardır. MEFV mutasyon sıklığında

artış bulunmaması bu gen mutasyonlarının AS hastalığının ortaya çıkışında etkileri bulunmadığı şeklinde değerlendirilebilir. Bu bulgu literatürde yer alan ve RA, MS ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ilgili veriler ile de paralellik göstermektedir. Ancak Behçet hastalığı'nda artmış MEFV mutasyonu sıklığının varlığı AS verisinden farklıdır. Her iki çalışma da kliniğimizde ve aynı materyal ve metodoloji kullanılarak yürütülmüştür (7). Farklılık olasılıkla AS ve Behçet hastalıkları patogenezlerinin farklı doğasından kaynaklanmaktadır. Behçet hastalığı yoğun relaps ve remisyonlarla seyreden ve patogenezde ağırlıklı olarak nötrofillerin yer aldığı inflamatuvar bir hastalıktır (200, 201). FMF hastalığı da benzer şekilde relaps ve remisyonlar ile ilerleyen ve patogenezde temel olarak innate (doğal) immunitenin yer aldığı ve nötrofillerin etkilendiği bir hastalıktır. MEFV geni'nin kodladığı Pirin proteini dolaşımdaki nötrofillerden salınmaktadır. Pirin proteininin, enflamasyonun intrasellüler kontrolünde rol aldığını destekleyen veriler literatürde yer almaktadır. Bu gen üzerinde tanımlanan nokta mutasyonları, pirin proteininin normal fonksiyonunu bozarak olasılıkla daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Pirin direkt veya indirekt olarak inflamasyonun down regülasyonunda rol oynar ve Pirin'in antiinflamatuvar etkisi olduğu düşünülmektedir (4). MEFV genindeki herhangi bir mutasyon, anormal pirin proteinlerinin sentezlenmesine neden olarak inflamasyonun etkin olarak baskılanmasını engellemektedir. Behçet hastalığı'nda hem innate (doğal) hem de adaptif (edinsel) immun sistemler patogenezde yer almaktadır (200, 201). Th1 ağırlıklı proinflamatuvar sitokin profili hakimdir. Bu nedenle Behçet Hastalığı (BH) patogenezinde spesifik bir primer immun bozukluğun bulunduğu düşünülmektedir. Örneğin proinflamatuvar bir sitokini ya da regülatuar rolü olan bir faktörü etkileyebilecek bir mutasyonun erken ve yoğun nötrofil ve T hücre yanıtına neden olduğu düşünülebilir. Bu nedenle RA, MS ve AS'den farklı olarak BH'da MEFV gen mutasyonlarının artmış sıklıkta bulunması, hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştıran ek bir genetik faktör olmasıyla ilişkili olarak düşünülebilir. AS'de ise patogenezde ağırlıklı olarak adaptif (edinsel) immunitenin rol aldığı düşünülmektedir. Henüz belirlenememiş antijenler ve CD4, CD8 ve CD28 gibi kostimulatuar

moleküller tarafından uyarılmış T hücre aracılıklı inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmektedir(202). Bu olası antijenler daha önce grubumuz tarafından da AS patogenezindeki rolleri açısından değerlendirilmiştir(203). AS de kontrol grubundaki sıklıkta MEFV mutasyonu varlığının bulunması, MEFV mutasyonlarının pirin üzerindeki etkisinin dolaşımdaki nötrofilleri ve ağırlıklı olarak doğal immunité mekanizmalarını etkilemesi ve doğrudan AS patogenezine katılmaması nedeni ile olduğu düşünülebilir. Ancak MEFV mutasyonu taşıyan AS hastalarında BASDAI ile değerlendirilen hastalık aktivitesinin daha yüksek olma eğilimi hastalık patogenezinden bağımsız bir faktör olarak MEFV mutasyonlarının hastalığın klinik belirtilerini arttırdığı yönünde değerlendirilebilir. MEFV geni üzerinde tanımlanan nokta mutasyonları, pirin proteininin normal fonksiyonunu bozarak daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Olasılıkla Pirin direkt veya indirekt olarak inflamasyonun down regülasyonunda (baskılanmasında) rol oynamaktadır (4).

FMF ile klinik benzerliği nedeni ile değerlendirilen bir diğer hastalık olan Crohn hastalığında mukozal nötrofil fonksiyon değişikliği hastalığın patogenezinde öne sürülmüştür. Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda Fidler ve ark. tarafından Crohn hastaları ve normal popülasyon arasında MEFV gen mutasyonlarının sıklığı arasında fark olmadığı ancak darlıkla seyreden hastalık ve barsak-dışı bulguların MEFV geni taşıyıcılarında daha sık olduğu bildirilmiştir(10). Benzer şekilde Karban ve ark. tarafından 209 Crohn hastasında MEFV gen mutasyonu sıklığı ve hastalık şiddetine ilişkisini araştırılmış ve MEFV gen mutasyonu sıklığının kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir(204). Bu bulgular da AS de olduğu gibi MEFV'nin Crohn hastalığı için de önemli ve primer bir gen olmadığını göstermektedir.

İnflamasyon üzerindeki etkileri daha önce bildirilen MEFV gen mutasyonlarının patogenezde nötrofillerin rolünün daha sınırlı olduğu bir inflamatuvar hastalık olan Romatoid artrit (RA) te varlığı araştırılmıştır. Rabinovich ve ark. tarafından 98 RA'lı hastada E148Q, M694V, V726A mutasyonlarının sıklığı araştırılmış, mutasyon sıklığı sağlıklı kontrol

grubundan farklı bulunmamıştır (RA lı grup mut + 19/98 ; SK mut + 12/100 ; $p=0.13$) fakat hastalık şiddeti açısından özellikle E148Q mutasyon taşıyıcılarında hastalığın daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (5). Bu bulgu da MEFV mutasyonlarının doğrudan patogenezde yer almadığı düşünülen hastalıklarda hastalığın ortaya çıkışında etkili olmasalar da genel olarak proinflamatuvar bir etki yaratarak kronik inflamatuvar hastalıkların şiddeti arttırabilecekleri görüşünü desteklemektedir.

Literatürde AS ve MEFV mutasyonu birlikteliğini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Çınar ve ark. tarafından 95 AS hastasında yapılan bir çalışmada M694V, V726A, E148Q, M680I, M694I, P369S, F479L, and the R761H mutasyon sıklıkları ve hastalık şiddetine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamız sonuçları ile paralel şekilde bu çalışmada AS hastalarının % 30.5' inde en az bir mutasyon varlığı tespit edilmiş fakat klinik veya laboratuvar değerleri açısından hastalık şiddeti farklı bulunmamıştır (205). Benzer şekilde Durmuş ve ark.'nın 80 AS hastasında MEFV mutasyon sıklığı ve klinik şiddet üzerine olan etkisi değerlendirilmiş ve iki grup arasında mutasyon sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (AS lı grup mut + 24/80 ; SK mut + 17/85 ; $p=0.13$) (206).

Sonuç olarak çalışmamızda AS hastalığında FMF'e özgü olarak düşünülen MEFV mutasyon sıklığının artmadığı saptanmıştır. Ancak artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu düşünülen Pirin proteini mutasyonlarının varlığı hastalık patogenezinden bağımsız bir faktör olarak MEFV mutasyonlarının hastalığın klinik belirtilerini arttırdığı yönünde değerlendirilebilir. MEFV mutasyonu taşıyan AS hastalarında konvansiyonel DMARD(hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar 'Disease modifying drugs') lar ve biyolojik ajanlar ile tedaviye yanıt literatürde değerlendirilmemiş olduğundan MEFV mutasyonlarının rutin olarak AS hastalarında taranması önerilmemektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Marker-Hermann, E. ve Hohler, T., *Pathogenesis of human leukocyte antigen B27-positive arthritis. Information from clinical materials.* Rheum Dis Clin North Am, 1998. **24**(4): p. 865-81, xi.
2. *A candidate gene for familial Mediterranean fever.* Nat Genet, 1997. **17**(1): p. 25-31.
3. Balow, J.E., Jr., Shelton, D.A., Orsborn, A., Mangelsdorf, M., Aksentijevich, I., Blake, T., Sood, R., Gardner, D., Liu, R., Pras, E., Levy, E.N., Centola, M., Deng, Z., Zaks, N., Wood, G., Chen, X., Richards, N., Shohat, M., Livneh, A., Pras, M., Doggett, N.A., Collins, F.S., Liu, P.P., Rotter, J.I., Kastner, D.L., ve et al., *A high-resolution genetic map of the familial Mediterranean fever candidate region allows identification of haplotype-sharing among ethnic groups.* Genomics, 1997. **44**(3): p. 280-91.
4. Bertin, J. ve DiStefano, P.S., *The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins.* Cell Death Differ, 2000. **7**(12): p. 1273-4.
5. Rabinovich, E., Livneh, A., Langevitz, P., Brezniak, N., Shinar, E., Pras, M., ve Shinar, Y., *Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene.* Ann Rheum Dis, 2005. **64**(7): p. 1009-14.

6. Rozenbaum, M. ve Rosner, I., *Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated with familial Mediterranean fever (FMF)*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(4 Suppl 34): p. S75-8.
7. Atagunduz, P., Ergun, T., ve Direskeneli, H., *MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement*. Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(4 Suppl 30): p. S35-7.
8. Touitou, I., Magne, X., Molinari, N., Navarro, A., Quellec, A.L., Picco, P., Seri, M., Ozen, S., Bakkaloglu, A., Karaduman, A., Garnier, J.M., Demaille, J., ve Kone-Paut, I., *MEFV mutations in Behcet's disease*. Hum Mutat, 2000. **16**(3): p. 271-2.
9. Shinar, Y., Livneh, A., Villa, Y., Pinhasov, A., Zeitoun, I., Kogan, A., ve Achiron, A., *Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients*. Genes Immun, 2003. **4**(3): p. 197-203.
10. Fidder, H., Chowers, Y., Ackerman, Z., Pollak, R.D., Crusius, J.B., Livneh, A., Bar-Meir, S., Avidan, B., ve Shinar, Y., *The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(2): p. 338-43.
11. Sieper, J., Braun, J., Rudwaleit, M., Boonen, A., ve Zink, A., *Ankylosing spondylitis: an overview*. Ann Rheum Dis, 2002. **61 Suppl 3**: p. iii8-18.
12. Sampaio-Barros, P.D., Bertolo, M.B., Kraemer, M.H., Neto, J.F., ve Samara, A.M., *Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in*

- a Brazilian population of 147 patients. J Rheumatol, 2001. 28(3): p. 560-5.*
13. Brophy, S. ve Calin, A., *Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. J Rheumatol, 2001. 28(10): p. 2283-8.*
 14. Falkenbach, A., Franke, A., ve van der Linden, S., *Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. J Rheumatol, 2003. 30(10): p. 2186-92.*
 15. Zink, A., Braun, J., Listing, J., ve Wollenhaupt, J., *Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. J Rheumatol, 2000. 27(3): p. 613-22.*
 16. Jimenez-Balderas, F.J. ve Mintz, G., *Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. J Rheumatol, 1993. 20(12): p. 2069-72.*
 17. Braun, J., Bollow, M., Remlinger, G., Eggens, U., Rudwaleit, M., Distler, A., ve Sieper, J., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum, 1998. 41(1): p. 58-67.*
 18. Gran, J.T., Husby, G., ve Hordvik, M., *Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. Ann Rheum Dis, 1985. 44(6): p. 359-67.*
 19. Brophy, S., Pavy, S., Lewis, P., Taylor, G., Bradbury, L., Robertson, D., Lovell, C., ve Calin, A., *Inflammatory eye, skin, and bowel*

disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. J Rheumatol, 2001. **28**(12): p. 2667-73.

20. Archer, J.R., *Ankylosing spondylitis, IgA, and transforming growth factors.* Ann Rheum Dis, 1995. **54**(7): p. 544-6.
21. Good, A.E., Hyla, J.F., ve Rapp, R., *Ankylosing spondylitis with rheumatoid arthritis and subcutaneous nodules.* Arthritis Rheum, 1977. **20**(7): p. 1434-7.
22. Franssen, M.J., van de Putte, L.B., ve Gribnau, F.W., *IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: a prospective study.* Ann Rheum Dis, 1985. **44**(11): p. 766-71.
23. van Vlasselaer, P., Punnonen, J., ve de Vries, J.E., *Transforming growth factor-beta directs IgA switching in human B cells.* J Immunol, 1992. **148**(7): p. 2062-7.
24. Centrella, M., McCarthy, T.L., ve Canalis, E., *Transforming growth factor-beta and remodeling of bone.* J Bone Joint Surg Am, 1991. **73**(9): p. 1418-28.
25. Rudwaleit, M., Siegert, S., Yin, Z., Eick, J., Thiel, A., Radbruch, A., Sieper, J., ve Braun, J., *Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism.* Ann Rheum Dis, 2001. **60**(1): p. 36-42.
26. Braun, J., Yin, Z., Spiller, I., Siegert, S., Rudwaleit, M., Liu, L., Radbruch, A., ve Sieper, J., *Low secretion of tumor necrosis factor alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines, by peripheral blood*

mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis. Arthritis Rheum, 1999. **42**(10): p. 2039-44.

27. Simon, A.K., Seipelt, E., ve Sieper, J., *Divergent T-cell cytokine patterns in inflammatory arthritis.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(18): p. 8562-6.
28. Farrell, A.J., Blake, D.R., Palmer, R.M., ve Moncada, S., *Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases.* Ann Rheum Dis, 1992. **51**(11): p. 1219-22.
29. Stichtenoth, D.O., Wollenhaupt, J., Andersone, D., Zeidler, H., ve Frolich, J.C., *Elevated serum nitrate concentrations in active spondyloarthropathies.* Br J Rheumatol, 1995. **34**(7): p. 616-9.
30. Kennedy, L.G., Will, R., ve Calin, A., *Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset.* J Rheumatol, 1993. **20**(11): p. 1900-4.
31. Hoyle, E., Laval, S.H., Calin, A., Wordsworth, B.P., ve Brown, M.A., *The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(6): p. 1353-5.
32. Mori, K., Ushiyama, T., Inoue, K., ve Hukuda, S., *Polymorphic CAG repeats of the androgen receptor gene in Japanese male patients with ankylosing spondylitis.* Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(5): p. 530-2.

33. Jarvinen, P., *Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(3): p. 381-3.
34. van der Linden, S.M., Valkenburg, H.A., de Jongh, B.M., ve Cats, A., *The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population*. *Arthritis Rheum*, 1984. **27**(3): p. 241-9.
35. Sieper, J. ve Braun, J., *Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both?* *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(11): p. 1547-54.
36. Reveille, J.D., Ball, E.J., ve Khan, M.A., *HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies*. *Curr Opin Rheumatol*, 2001. **13**(4): p. 265-72.
37. Breban, M., *Genetic studies of spondylarthropathies. French Spondylarthropathy Genetic Study Group*. *Ann Med Interne (Paris)*, 1998. **149**(3): p. 142-4.
38. Laval, S.H., Timms, A., Edwards, S., Bradbury, L., Brophy, S., Milicic, A., Rubin, L., Siminovitch, K.A., Weeks, D.E., Calin, A., Wordsworth, B.P., ve Brown, M.A., *Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci*. *Am J Hum Genet*, 2001. **68**(4): p. 918-26.
39. Leirisalo-Repo, M., Hannu, T., ve Mattila, L., *Microbial factors in spondyloarthropathies: insights from population studies*. *Curr Opin Rheumatol*, 2003. **15**(4): p. 408-12.

40. Wilkinson, N.Z., Kingsley, G.H., Jones, H.W., Sieper, J., Braun, J., ve Ward, M.E., *The detection of DNA from a range of bacterial species in the joints of patients with a variety of arthritides using a nested, broad-range polymerase chain reaction*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(3): p. 260-6.
41. Hannu, T., Puolakkainen, M., ve Leirisalo-Repo, M., *Chlamydia pneumoniae as a triggering infection in reactive arthritis*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(5): p. 411-4.
42. Granfors, K., Jalkanen, S., von Essen, R., Lahesmaa-Rantala, R., Isomaki, O., Pekkola-Heino, K., Merilahti-Palo, R., Saario, R., Isomaki, H., ve Toivanen, A., *Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis*. N Engl J Med, 1989. **320**(4): p. 216-21.
43. Ebringer, A., *Ankylosing spondylitis is caused by Klebsiella. Evidence from immunogenetic, microbiologic, and serologic studies*. Rheum Dis Clin North Am, 1992. **18**(1): p. 105-21.
44. Feldtkeller, E., Bruckel, J., ve Khan, M.A., *Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups*. Curr Opin Rheumatol, 2000. **12**(4): p. 239-47.
45. Deyo, R.A. ve Weinstein, J.N., *Low back pain*. N Engl J Med, 2001. **344**(5): p. 363-70.
46. Underwood, M.R. ve Dawes, P., *Inflammatory back pain in primary care*. Br J Rheumatol, 1995. **34**(11): p. 1074-7.

47. Olivieri, I., Barozzi, L., Padula, A., De Matteis, M., ve Pavlica, P., *Clinical manifestations of seronegative spondylarthropathies*. Eur J Radiol, 1998. **27 Suppl 1**: p. S3-6.
48. Heuft-Dorenbosch, L., Spoorenberg, A., van Tubergen, A., Landewe, R., van ver Tempel, H., Mielants, H., Dougados, M., ve van der Heijde, D., *Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(2): p. 127-32.
49. Banares, A., Hernandez-Garcia, C., Fernandez-Gutierrez, B., ve Jover, J.A., *Eye involvement in the spondyloarthropathies*. Rheum Dis Clin North Am, 1998. **24**(4): p. 771-84, ix.
50. Gould, B.A., Turner, J., Keeling, D.H., Hickling, P., ve Marshall, A.J., *Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(2): p. 227-32.
51. Lautermann, D. ve Braun, J., *Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations*. Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(6 Suppl 28): p. S11-5.
52. Cuvelier, C., Barbatis, C., Mielants, H., De Vos, M., Roels, H., ve Veys, E., *Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis*. Gut, 1987. **28**(4): p. 394-401.
53. De Keyser, F. ve Mielants, H., *The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface*. J Rheumatol, 2003. **30**(11): p. 2306-7.
54. Strobel, E.S. ve Fritschka, E., *Case report and review of the literature. Fatal pulmonary complication in ankylosing spondylitis*. Clin Rheumatol, 1997. **16**(6): p. 617-22.

55. Lai, K.N., Li, P.K., Hawkins, B., ve Lai, F.M., *IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men*. Ann Rheum Dis, 1989. **48**(5): p. 435-7.
56. Vilar, M.J., Cury, S.E., Ferraz, M.B., Sesso, R., ve Atra, E., *Renal abnormalities in ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol, 1997. **26**(1): p. 19-23.
57. Cooper, C., Carbone, L., Michet, C.J., Atkinson, E.J., O'Fallon, W.M., ve Melton, L.J., 3rd, *Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study*. J Rheumatol, 1994. **21**(10): p. 1877-82.
58. Graham, B. ve Van Peteghem, P.K., *Fractures of the spine in ankylosing spondylitis. Diagnosis, treatment, and complications*. Spine, 1989. **14**(8): p. 803-7.
59. Reveille, J.D., *HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies*. Am J Med Sci, 1998. **316**(4): p. 239-49.
60. Spoorenberg, A., van der Heijde, D., de Klerk, E., Dougados, M., de Vlam, K., Mielants, H., van der Tempel, H., ve van der Linden, S., *Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 980-4.
61. Dougados, M., Gueguen, A., Nakache, J.P., Velicitat, P., Zeidler, H., Veys, E., ve Calin, A., *Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 971-4.

62. Ruof, J. ve Stucki, G., *Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review.* J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 966-70.
63. Sheehan, N.J., Slavin, B.M., Kind, P.R., ve Mathews, J.A., *Increased serum alkaline phosphatase activity in ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 1983. **42**(5): p. 563-5.
64. Cowling, P., Ebringer, R., ve Ebringer, A., *Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 1980. **39**(6): p. 545-9.
65. Chang, C.P. ve Schumacher, H.R., Jr., *Light and electron microscopic observations on the synovitis of ankylosing spondylitis.* Semin Arthritis Rheum, 1992. **22**(1): p. 54-65.
66. Gofton, J.P., *Differential diagnosis of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis.* Med Clin North Am, 1968. **52**(3): p. 517-26.
67. Aaverns, H.L., Oxtoby, J., Taylor, H.G., Jones, P.W., Dziedzic, K., ve Dawes, P.T., *Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS).* Br J Rheumatol, 1996. **35**(4): p. 373-6.
68. MacKay, K., Mack, C., Brophy, S., ve Calin, A., *The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment.* Arthritis Rheum, 1998. **41**(12): p. 2263-70.
69. Wanders, A.J., Landewe, R.B., Spoorenberg, A., Dougados, M., van der Linden, S., Mielants, H., van der Tempel, H., ve van der Heijde, D.M., *What is the most appropriate radiologic scoring method for*

ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. Arthritis Rheum, 2004. **50**(8): p. 2622-32.

70. Braun, J., Baraliakos, X., Golder, W., Hermann, K.G., Listing, J., Brandt, J., Rudwaleit, M., Zuehlsdorf, S., Bollow, M., Sieper, J., ve van der Heijde, D., *Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(9): p. 1046-55.
71. D'Agostino, M.A., Said-Nahal, R., Hacquard-Bouder, C., Brasseur, J.L., Dougados, M., ve Breban, M., *Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(2): p. 523-33.
72. Oostveen, J., Prevo, R., den Boer, J., ve van de Laar, M., *Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study.* J Rheumatol, 1999. **26**(9): p. 1953-8.
73. Bollow, M., Braun, J., Konig, H., Schilling, A., Wacker, F., Seyrekbasan, V.F., Eggens, U., ve Wolf, K.J., *[Dynamic magnetic resonance tomography of the sacroiliac joint: diagnosis of the early stages of a sacroiliitis].* Rontgenpraxis, 1994. **47**(3): p. 70-7.
74. Blum, U., Buitrago-Tellez, C., Mundinger, A., Krause, T., Laubenberger, J., Vaith, P., Peter, H.H., ve Langer, M., *Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis--a*

prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. J Rheumatol, 1996. **23**(12): p. 2107-15.

75. Taylor, H.G., Wardle, T., Beswick, E.J., ve Dawes, P.T., *The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis.* Br J Rheumatol, 1991. **30**(5): p. 330-5.
76. Inanc, N., Atagunduz, P., Sen, F., Biren, T., Turoglu, H.T., ve Direskeneli, H., *The investigation of sacroiliitis with different imaging techniques in spondyloarthropathies.* Rheumatol Int, 2005. **25**(8): p. 591-4.
77. van der Linden, S., Valkenburg, H.A., ve Cats, A., *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.* Arthritis Rheum, 1984. **27**(4): p. 361-8.
78. Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Khan, M.A., Braun, J., ve Sieper, J., *How to diagnose axial spondyloarthritis early.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(5): p. 535-43.
79. Carette, S., Graham, D., Little, H., Rubenstein, J., ve Rosen, P., *The natural disease course of ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 1983. **26**(2): p. 186-90.
80. Amor, B., Santos, R.S., Nahal, R., Listrat, V., ve Dougados, M., *Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies.* J Rheumatol, 1994. **21**(10): p. 1883-7.

81. Lee, J.H., Jun, J.B., Jung, S., Bae, S.C., Yoo, D.H., Kim, T.Y., Kim, S.Y., ve Kim, T.H., *Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients*. J Korean Med Sci, 2002. **17**(5): p. 669-73.
82. Hitchon, P.W., From, A.M., Brenton, M.D., Glaser, J.A., ve Torner, J.C., *Fractures of the thoracolumbar spine complicating ankylosing spondylitis*. J Neurosurg, 2002. **97**(2 Suppl): p. 218-22.
83. Mitra, D., Elvins, D.M., Speden, D.J., ve Collins, A.J., *The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(1): p. 85-9.
84. Lange, U. ve Teichmann, J., *Ankylosing spondylitis and genitourinary infection*. Eur J Med Res, 1999. **4**(1): p. 1-7.
85. Dougados, M., *Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001*. Joint Bone Spine, 2001. **68**(6): p. 557-63.
86. Dougados, M., Behier, J.M., Jolchine, I., Calin, A., van der Heijde, D., Olivieri, I., Zeidler, H., ve Herman, H., *Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(1): p. 180-5.
87. Dougados, M., Nguyen, M., Berdah, L., Mazieres, B., Vignon, E., ve Lequesne, M., *Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-*

- controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip.* Arthritis Rheum, 2001. **44**(11): p. 2539-47.
88. Moreland, L.W., Russell, A.S., ve Paulus, H.E., *Management of rheumatoid arthritis: the historical context.* J Rheumatol, 2001. **28**(6): p. 1431-52.
89. Dougados, M., Revel, M., ve Khan, M.A., *Spondylarthropathy treatment: progress in medical treatment, physical therapy and rehabilitation.* Baillieres Clin Rheumatol, 1998. **12**(4): p. 717-36.
90. Coles, L.S., Fries, J.F., Kraines, R.G., ve Roth, S.H., *From experiment to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Am J Med, 1983. **74**(5): p. 820-8.
91. Dougados, M., Dijkmans, B., Khan, M., Maksymowych, W., van der Linden, S., ve Brandt, J., *Conventional treatments for ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 2002. **61 Suppl 3**: p. iii40-50.
92. Silverstein, F.E., Graham, D.Y., Senior, J.R., Davies, H.W., Struthers, B.J., Bittman, R.M., ve Geis, G.S., *Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med, 1995. **123**(4): p. 241-9.
93. Ferraz, M.B., Tugwell, P., Goldsmith, C.H., ve Atra, E., *Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis.* J Rheumatol, 1990. **17**(11): p. 1482-6.

94. Clegg, D.O., Reda, D.J., ve Abdellatif, M., *Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(11): p. 2325-9.
95. Dougados, M., van der Linden, S., Leirisalo-Repo, M., Huitfeldt, B., Juhlin, R., Veys, E., Zeidler, H., Kvien, T.K., Olivieri, I., Dijkmans, B., ve et al., *Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(5): p. 618-27.
96. Clegg, D.O., Reda, D.J., Weisman, M.H., Cush, J.J., Vasey, F.B., Schumacher, H.R., Jr., Budiman-Mak, E., Balestra, D.J., Blackburn, W.D., Cannon, G.W., Inman, R.D., Alepa, F.P., Mejias, E., Cohen, M.R., Makkena, R., Mahowald, M.L., Higashida, J., Silverman, S.L., Parhami, N., Buxbaum, J., Haakenson, C.M., Ward, R.H., Manaster, B.J., Anderson, R.J., Henderson, W.G., ve et al., *Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(12): p. 2021-7.
97. Hanauer, S.B. ve Stathopoulos, G., *Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease*. *Drug Saf*, 1991. **6**(3): p. 192-219.
98. Birnie, G.G., McLeod, T.I., ve Watkinson, G., *Incidence of sulphasalazine-induced male infertility*. *Gut*, 1981. **22**(6): p. 452-5.

99. Neumann, V.C., Taggart, A.J., Le Gallez, P., Astbury, C., Hill, J., ve Bird, H.A., *A study to determine the active moiety of sulphasalazine in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1986. **13**(2): p. 285-7.
100. Azad Khan, A.K., Piriş, J., ve Truelove, S.C., *An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine*. Lancet, 1977. **2**(8044): p. 892-5.
101. Taggart, A., Gardiner, P., McEvoy, F., Hopkins, R., ve Bird, H., *Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(8): p. 1400-5.
102. Thomson, G.T., Thomson, B.R., Thomson, K.S., ve Ducharme, J.S., *Clinical efficacy of mesalamine in the treatment of the spondyloarthropathies*. J Rheumatol, 2000. **27**(3): p. 714-8.
103. van Denderen, J.C., van der Horst-Bruinsma, I., Bezemer, P.D., ve Dijkmans, B.A., *Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in an open study of 20 patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2003. **30**(7): p. 1558-60.
104. Williamson, L., Illingworth, H., Smith, D., ve Mowat, A., *Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial*. J Rheumatol, 2000. **27**(8): p. 2054-5.
105. Brandt, J., Haibel, H., Cornely, D., Golder, W., Gonzalez, J., Reddig, J., Thriene, W., Sieper, J., ve Braun, J., *Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(6): p. 1346-52.

106. Gonzalez-Lopez, L., Garcia-Gonzalez, A., Vazquez-Del-Mercado, M., Munoz-Valle, J.F., ve Gamez-Nava, J.I., *Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial.* J Rheumatol, 2004. **31**(8): p. 1568-74.
107. Altan, L., Bingol, U., Karakoc, Y., Aydiner, S., ve Yurtkuran, M., *Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis.* Scand J Rheumatol, 2001. **30**(5): p. 255-9.
108. Biasi, D., Carletto, A., Caramaschi, P., Pacor, M.L., Maleknia, T., ve Bambara, L.M., *Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study.* Clin Rheumatol, 2000. **19**(2): p. 114-7.
109. Chen, J., Liu, C., ve Lin, J., *Methotrexate for ankylosing spondylitis.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD004524.
110. Keenan, G.F., *Management of complications of glucocorticoid therapy.* Clin Chest Med, 1997. **18**(3): p. 507-20.
111. Peters, N.D. ve Ejstrup, L., *Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis.* Scand J Rheumatol, 1992. **21**(3): p. 134-8.
112. Richter, M.B., Woo, P., Panayi, G.S., Trull, A., Unger, A., ve Shepherd, P., *The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis.* Clin Exp Immunol, 1983. **53**(1): p. 51-9.
113. Bellamy, N., Park, W., ve Rooney, P.J., *What do we know about the sacroiliac joint?* Semin Arthritis Rheum, 1983. **12**(3): p. 282-313.

114. Braun, J., Bollow, M., Seyrekbasan, F., Haberle, H.J., Eggens, U., Mertz, A., Distler, A., ve Sieper, J., *Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging*. J Rheumatol, 1996. **23**(4): p. 659-64.
115. Gunaydin, I., Pereira, P.L., Daikeler, T., Mohren, M., Trubenbach, J., Schick, F., Kanz, L., ve Kotter, I., *Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropathy: a pilot study*. J Rheumatol, 2000. **27**(2): p. 424-8.
116. Russell, R.G., Croucher, P.I., ve Rogers, M.J., *Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses*. Osteoporos Int, 1999. **9 Suppl 2**: p. S66-80.
117. Francis, M.D., Hovancik, K., ve Boyce, R.W., *NE-58095: a diphosphonate which prevents bone erosion and preserves joint architecture in experimental arthritis*. Int J Tissue React, 1989. **11**(5): p. 239-52.
118. Braun, J., Brandt, J., Listing, J., Rudwaleit, M., ve Sieper, J., *Biologic therapies in the spondyloarthritis: new opportunities, new challenges*. Curr Opin Rheumatol, 2003. **15**(4): p. 394-407.
119. Wei, J.C., Chan, T.W., Lin, H.S., Huang, F., ve Chou, C.T., *Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial*. J Rheumatol, 2003. **30**(12): p. 2627-31.

120. Huang, F., Gu, J., Zhao, W., Zhu, J., Zhang, J., ve Yu, D.T., *One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2002. **47**(3): p. 249-54.
121. Braun, J., Bollow, M., Neure, L., Seipelt, E., Seyrekbasan, F., Herbst, H., Eggens, U., Distler, A., ve Sieper, J., *Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(4): p. 499-505.
122. Gorman, J.D., Sack, K.E., ve Davis, J.C., Jr., *Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(18): p. 1349-56.
123. Braun, J., Brandt, J., Listing, J., Zink, A., Alten, R., Golder, W., Gromnica-Ihle, E., Kellner, H., Krause, A., Schneider, M., Sorensen, H., Zeidler, H., Thriene, W., ve Sieper, J., *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9313): p. 1187-93.
124. Breban, M., Vignon, E., Claudepierre, P., Devauchelle, V., Wendling, D., Lespessailles, E., Euler-Ziegler, L., Sibilia, J., Perdriger, A., Mezieres, M., Alexandre, C., ve Dougados, M., *Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2002. **41**(11): p. 1280-5.
125. Kruithof, E., Van den Bosch, F., Baeten, D., Herssens, A., De Keyser, F., Mielants, H., ve Veys, E.M., *Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNFalpha monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthritis: one year follow up*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(3): p. 207-12.

126. Braun, J., Baraliakos, X., Golder, W., Brandt, J., Rudwaleit, M., Listing, J., Bollow, M., Sieper, J., ve Van Der Heijde, D., *Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(4): p. 1126-36.
127. Brandt, J., Khariouzov, A., Listing, J., Haibel, H., Sorensen, H., Grassnickel, L., Rudwaleit, M., Sieper, J., ve Braun, J., *Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(6): p. 1667-75.
128. Braun, J., Davis, J., Dougados, M., Sieper, J., van der Linden, S., ve van der Heijde, D., *First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(3): p. 316-20.
129. Keat, A., Barkham, N., Bhalla, A., Gaffney, K., Marzo-Ortega, H., Paul, S., Rogers, F., Somerville, M., Sturrock, R., ve Wordsworth, P., *BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(7): p. 939-47.
130. Anderson, J.J., Baron, G., van der Heijde, D., Felson, D.T., ve Dougados, M., *Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(8): p. 1876-86.

131. Keystone, E.C., *Tumor necrosis factor-alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001. **27**(2): p. 427-43.
132. Braun, J., Baraliakos, X., Listing, J., Fritz, C., Alten, R., Burmester, G., Krause, A., Schewe, S., Schneider, M., Sorensen, H., Zeidler, H., ve Sieper, J., *Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(3): p. 340-5.
133. Maini, R.N. ve Taylor, P.C., *Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis*. *Annu Rev Med*, 2000. **51**: p. 207-29.
134. Davis, J.C., Jr., van der Heijde, D.M., Braun, J., Dougados, M., Clegg, D.O., Kivitz, A.J., Fleischmann, R.M., Inman, R.D., Ni, L., Lin, S.L., ve Tsuji, W.H., *Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(3): p. 346-52.
135. van der Heijde, D., Kivitz, A., Schiff, M.H., Sieper, J., Dijkmans, B.A., Braun, J., Dougados, M., Reveille, J.D., Wong, R.L., Kupper, H., ve Davis, J.C., Jr., *Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(7): p. 2136-46.
136. Cush, J.J., *Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64 Suppl 4**: p. iv18-23.

137. Brown, S.L., Greene, M.H., Gershon, S.K., Edwards, E.T., ve Braun, M.M., *Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(12): p. 3151-8.
138. Charles, P.J., Smeenk, R.J., De Jong, J., Feldmann, M., ve Maini, R.N., *Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(11): p. 2383-90.
139. Mohan, A.K., Edwards, E.T., Cote, T.R., Siegel, J.N., ve Braun, M.M., *Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers*. *Lancet*, 2002. **360**(9333): p. 646.
140. Wolfe, F. ve Michaud, K., *Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy*. *Am J Med*, 2004. **116**(5): p. 305-11.
141. Braun, J. ve Sieper, J., *Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches*. *Arthritis Res*, 2002. **4**(5): p. 307-21.
142. Roux, C.H., Brocq, O., Breuil, V., Albert, C., ve Euller-Ziegler, L., *Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. **45**(10): p. 1294-7.

143. Fox, M.W., Onofrio, B.M., ve Kilgore, J.E., *Neurological complications of ankylosing spondylitis*. J Neurosurg, 1993. **78**(6): p. 871-8.
144. Meyerhoff, J., *Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis*. Medicine (Baltimore), 1980. **59**(1): p. 66-77.
145. Kastner, D.L., *Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation*. Hosp Pract (Minneap), 1998. **33**(4): p. 131-4, 139-40, 143-6 passim.
146. Tunca, M., Akar, S., Onen, F., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., Yalcinkaya, F., Tutar, E., Ozen, S., Topaloglu, R., Yilmaz, E., Arici, M., Bakkaloglu, A., Besbas, N., Akpolat, T., Dinc, A., ve Erken, E., *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. Medicine (Baltimore), 2005. **84**(1): p. 1-11.
147. Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Zaks, N., Kees, S., Lidar, T., Migdal, A., Padeh, S., ve Pras, M., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(10): p. 1879-85.
148. Tunca, M., *Familial Mediterranean fever diagnostic criteria: comment on the article by Livneh et al*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(8): p. 1516-7.
149. Melikoglu, M., Ozdogan, H., Korkmaz, C., Kasapcopur, O., Arisoy, N., Akkus, S., Fresko, Z., ve Yazici, H., *A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(11): p. 910-3.
150. Yilmaz, E., Balci, B., Kutlay, S., Ozen, S., Erturk, S., Oner, A., Besbas, N., ve Bakkaloglu, A., *Analysis of the modifying effects of*

SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. Turk J Pediatr, 2003. **45**(3): p. 198-202.

151. Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., ve Heller, H., *Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature.* Am J Med, 1967. **43**(2): p. 227-53.
152. Reissman, P., Durst, A.L., Rivkind, A., Szold, A., ve Ben-Chetrit, E., *Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever.* World J Surg, 1994. **18**(1): p. 139-41; discussion 141-2.
153. Chen, C.H., Astrin, K.H., Lee, G., Anderson, K.E., ve Desnick, R.J., *Acute intermittent porphyria: identification and expression of exonic mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene. An initiation codon missense mutation in the housekeeping transcript causes "variant acute intermittent porphyria" with normal expression of the erythroid-specific enzyme.* J Clin Invest, 1994. **94**(5): p. 1927-37.
154. Weinstock, L.B., Kothari, T., Sharma, R.N., ve Rosenfeld, S.I., *Recurrent abdominal pain as the sole manifestation of hereditary angioedema in multiple family members.* Gastroenterology, 1987. **93**(5): p. 1116-8.
155. Jialal, I., *A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia.* Am J Clin Pathol, 1996. **106**(1): p. 128-38.
156. Barakat, M.H., Karnik, A.M., Majeed, H.W., el-Sobki, N.I., ve Fenech, F.F., *Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature.* Q J Med, 1986. **60**(233): p. 837-47.

157. Brauman, A. ve Gilboa, Y., *Recurrent pulmonary atelectasis as a manifestation of familial Mediterranean fever*. Arch Intern Med, 1987. **147**(2): p. 378-9.
158. Heller, H., Gafni, J., Michaeli, D., Shahin, N., Sohar, E., Ehrlich, G., Karten, I., ve Sokoloff, L., *The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF)*. Arthritis Rheum, 1966. **9**(1): p. 1-17.
159. Langevitz, P., Livneh, A., Zemer, D., Shemer, J., ve Pras, M., *Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever*. Semin Arthritis Rheum, 1997. **27**(2): p. 67-72.
160. Salai, M., Zemmer, D., Segal, E., Corat, A., Heyman, Z., Davidson, B., Langevitz, P., ve Livneh, A., *Chronic massive knee effusion in familial Mediterranean fever*. Semin Arthritis Rheum, 1997. **27**(3): p. 169-72.
161. Yalcinkaya, F., Tekin, M., Tumer, N., ve Ozkaya, N., *Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication)*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(11): p. 1228-30.
162. Sukenik, S., Horowitz, J., Boehm, R., ve Bar-Ziv, J., *Cervical spine involvement in familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1985. **12**(3): p. 603-4.
163. Azizi, E. ve Fisher, B.K., *Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever*. Arch Dermatol, 1976. **112**(3): p. 364-6.
164. Bar-Eli, M., Ehrenfeld, M., Levy, M., Gallily, R., ve Eliakim, M., *Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever)*. Am J Med Sci, 1981. **281**(1): p. 15-8.

165. Gang, N., Drenth, J.P., Langevitz, P., Zemer, D., Brezniak, N., Pras, M., van der Meer, J.W., ve Livneh, A., *Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 890-7.
166. Eshel, G., Vinograd, I., Barr, J., ve Zemer, D., *Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children*. Br J Surg, 1994. **81**(6): p. 894-6.
167. Moskovitz, B., Bolkier, M., ve Nativ, O., *Acute orchitis in recurrent polyserositis*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(10): p. 1517-8.
168. Barakat, M.H., Mustafa, H.T., ve Shakir, R.A., *Mollaret's meningitis. A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol*. Arch Neurol, 1988. **45**(8): p. 926-7.
169. Gedalia, A. ve Zamir, S., *Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever*. Pediatr Neurol, 1993. **9**(4): p. 301-2.
170. Rabinovitch, O., Zemer, D., Kukia, E., Sohar, E., ve Mashiach, S., *Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever*. Am J Reprod Immunol, 1992. **28**(3-4): p. 245-6.
171. Kees, S., Langevitz, P., Zemer, D., Padeh, S., Pras, M., ve Livneh, A., *Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF)*. QJM, 1997. **90**(10): p. 643-7.
172. Ozdogan, H., Arisoy, N., Kasapcapur, O., Sever, L., Caliskan, S., Tuzuner, N., Mat, C., ve Yazici, H., *Vasculitis in familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1997. **24**(2): p. 323-7.

173. Glikson, M., Galun, E., Schlesinger, M., Cohen, D., Haskell, L., Rubinow, A., ve Eliakim, M., *Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature*. J Rheumatol, 1989. **16**(4): p. 536-9.
174. Said, R., Hamzeh, Y., Said, S., Tarawneh, M., ve al-Khateeb, M., *Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever*. Kidney Int, 1992. **41**(2): p. 414-9.
175. Ciftci, A.O., Tanyel, F.C., Buyukpamukcu, N., ve Hicsonmez, A., *Adhesive small bowel obstruction caused by familial Mediterranean fever: the incidence and outcome*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(4): p. 577-9.
176. Kavukcu, S., Turkmen, M., Eroglu, Y., Canda, T., Yorukoglu, K., Igci, E., ve Buyukgebiz, A., *Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever*. Pediatr Nephrol, 1997. **11**(2): p. 210-2.
177. Livneh, A., Zemer, D., Siegal, B., Laor, A., Sohar, E., ve Pras, M., *Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever*. Nephron, 1992. **60**(4): p. 418-22.
178. Cazeneuve, C., Ajrapetyan, H., Papin, S., Roudot-Thoraval, F., Genevieve, D., Mndjoyan, E., Papazian, M., Sarkisian, A., Babloyan, A., Boissier, B., Duquesnoy, P., Kouyoumdjian, J.C., Girodon-Boulandet, E., Grateau, G., Sarkisian, T., ve Amselem, S., *Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever*. Am J Hum Genet, 2000. **67**(5): p. 1136-43.

179. Lidar, M., Kedem, R., Langevitz, P., Pras, M., ve Livneh, A., *Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine*. J Rheumatol, 2003. **30**(12): p. 2620-3.
180. Tunca, M., Tankurt, E., Akbaylar Akpınar, H., Akar, S., Hizli, N., ve Gonen, O., *The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(9): p. 1005-8.
181. Belkhir, R., Moulonguet-Doleris, L., Hachulla, E., Prinseau, J., Baglin, A., ve Hanslik, T., *Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra*. Ann Intern Med, 2007. **146**(11): p. 825-6.
182. Calligaris, L., Marchetti, F., Tommasini, A., ve Ventura, A., *The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever*. Eur J Pediatr, 2008. **167**(6): p. 695-6.
183. Metyas, S., Arkfeld, D.G., Forrester, D.M., ve Ehresmann, G.R., *Infliximab Treatment of Familial Mediterranean Fever and Its Effect on Secondary AA Amyloidosis*. J Clin Rheumatol, 2004. **10**(3): p. 134-137.
184. Ozgocmen, S., Ozcakar, L., Ardicoglu, O., Kocakoc, E., Kaya, A., ve Kiris, A., *Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(1): p. 83-7.
185. Seyahi, E., Ozdogan, H., Celik, S., Ugurlu, S., ve Yazici, H., *Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(5 Suppl 42): p. S99-103.

186. Milledge, J., Shaw, P.J., Mansour, A., Williamson, S., Bennetts, B., Roscioli, T., Curtin, J., ve Christodoulou, J., *Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever*. Blood, 2002. **100**(3): p. 774-7.
187. Touitou, I., *The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations*. Eur J Hum Genet, 2001. **9**(7): p. 473-83.
188. Aksentijevich, I., Torosyan, Y., Samuels, J., Centola, M., Pras, E., Chae, J.J., Oddoux, C., Wood, G., Azzaro, M.P., Palumbo, G., Giustolisi, R., Pras, M., Ostrer, H., ve Kastner, D.L., *Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population*. Am J Hum Genet, 1999. **64**(4): p. 949-62.
189. Shinar, Y., Livneh, A., Langevitz, P., Zaks, N., Aksentijevich, I., Koziol, D.E., Kastner, D.L., Pras, M., ve Pras, E., *Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 2000. **27**(7): p. 1703-7.
190. Nir-Paz, R. ve Ben-Chetrit, E., *Molecular diagnosis of familial Mediterranean fever*. N Engl J Med, 2000. **342**(1): p. 60.
191. Domingo, C., Touitou, I., Bayou, A., Ozen, S., Notarnicola, C., Dewalle, M., Demaille, J., Buades, R., Sayadat, C., Levy, M., ve Ben-Chetrit, E., *Familial Mediterranean fever in the 'Chuetas' of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity*. Eur J Hum Genet, 2000. **8**(4): p. 242-6.

192. Yilmaz, E., Ozen, S., Balci, B., Duzova, A., Topaloglu, R., Besbas, N., Saatci, U., Bakkaloglu, A., ve Ozguc, M., *Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population*. Eur J Hum Genet, 2001. **9**(7): p. 553-5.
193. Klug, J., Wolf, M., ve Beato, M., *Creating chimeric molecules by PCR directed homologous DNA recombination*. Nucleic Acids Res, 1991. **19**(10): p. 2793.
194. Yalcinkaya, F., Cakar, N., Misirlioglu, M., Tumer, N., Akar, N., Tekin, M., Tastan, H., Kocak, H., Ozkaya, N., ve Elhan, A.H., *Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(1): p. 67-72.
195. Balci, B., Tinaztepe, K., Yilmaz, E., Gucer, S., Ozen, S., Topaloglu, R., Besbas, N., Ozguc, M., ve Bakkaloglu, A., *MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(11): p. 1921-3.
196. Calin, A., Garrett, S., Whitelock, H., Kennedy, L.G., O'Hea, J., Mallorie, P., ve Jenkinson, T., *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2281-5.
197. Dawes, P.T., *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 993-6.

198. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L.G., Whitelock, H., Gaisford, P., ve Calin, A., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2286-91.
199. Onen, F., Akar, S., Birlik, M., Sari, I., Khan, M.A., Gurler, O., Ergor, A., Manisali, M., ve Akkoc, N., *Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey*. J Rheumatol, 2008. **35**(2): p. 305-9.
200. Direskeneli, H. ve Gul, A., *ISBD basic research perspectives. A preliminary "outline " for basic research workshop studies*. Adv Exp Med Biol, 2003. **528**: p. 293-9.
201. Fei, Y., Webb, R., Cobb, B., Direskeneli, H., Saruhan-Direskeneli, G., ve Sawalha, A.H., *Identification of novel genetic susceptibility loci for Behcet's disease using a genome-wide association study*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(3): p. R66.
202. Pham, T., *Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new?* Joint Bone Spine, 2008. **75**(6): p. 656-60.
203. Atagunduz, P., Appel, H., Kuon, W., Wu, P., Thiel, A., Kloetzel, P.M., ve Sieper, J., *HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(3): p. 892-901.
204. Karban, A., Dagan, E., Eliakim, R., Herman, A., Neshet, S., Weiss, B., Berkowitz, D., Shamir, R., ve Gershoni-Baruch, R., *Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in patients with Crohn's disease*. Genes Immun, 2005. **6**(2): p. 134-9.

205. Cinar, M., Dinc, A., Simsek, I., Erdem, H., Koc, B., Pay, S., Tunca, Y., Kilic, S., ve Gul, D., *The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study*. Rheumatol Int, 2008. **29**(1): p. 37-42.
206. Durmus, D., Alayli, G., Cengiz, K., Yigit, S., Canturk, F., ve Bagci, H., *Clinical significance of MEFV mutations in ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(3): p. 260-4.