

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Aksiyel Spondiloartrit Alt Grupları Arasında Klinik Bulguların ve Patojen Mutasyonların Karşılaştırılması

Koray AYAR¹, Selime ERMURAT¹, Dilara TOKA², Esra KÖSEGİL ÖZTÜRK³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Bursa.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada, Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) hastalığı olan radyografik olan ve olmayan aksiyel spondiloartrit (aks-SpA) hastaları arasında, Akdeniz Ateşi (MEFV) gen mutasyonlarının ve FMF ilişkili klinik bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada Ocak 2015-Temmuz 2020 tarihleri arasında FMF hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların genetik tetkikleri, klinik bulguları ve sakroilyak eklemin röntgen ve manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri incelendi. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Birliği (ASAS) kriterlerine göre aks-SpA hastaları radyografik olan ve olmayan şekilde gruplandırılarak çalışmaya dahil edildi ve bulgular gruplar arasında karşılaştırıldı. Aks-SpA tespit edilen toplam 36 hasta (24 radyografik, 12 radyografik olmayan) çalışmaya dahil edildi. Test sonuçlarına ulaşılabilen 11 aks-SpA hastasının hepsinde insan lökosit antijeni (HLA)B27 genetik test sonucu negatif bulundu. Radyografik olan ve olmayan aks-SpA hastaları arasında klinik bulgular, kolşisin yanıtı ve aile öyküsü farklı değildi. M694V mutasyonunun fenotipik frekansı radyografik olan ve olmayan aks-SpA grupları arasında sırasıyla, %91,7 ve %50,0 bulundu (p=0,005). V726A mutasyonunun fenotipik frekansı radyografik olan ve olmayan aks-SpA grupları arasında sırasıyla, %0 ve %25,0 bulundu (p=0,011). Sonuç olarak FMF'ye eşlik eden aks-SpA'nın alt grupları arasında FMF klinik bulguları farklı değildir. M694V mutasyonu röntgen bulgularının belirgin olduğu SpA alt grubunda, V726A mutasyonu da röntgen bulguları belirgin olmayan SpA alt grubunda daha sıklıkla ve bu mutasyonlar sık görüldükleri SpA alt gruplarının etyolojisinde rol oynuyor olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi. M694V. Spondiloartrit. Sakroilit. V726A.

Comparison of Clinical Findings and Pathogenic Mutations Among Axial Spondyloarthritis Subgroups in Familial Mediterranean Fever Disease

ABSTRACT

In this study, it was aimed to compare the Mediterranean Fever (MEFV) gene mutations and familial Mediterranean fever (FMF)-related clinical findings between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis (ax-SpA) patients with FMF disease. In the study, the charts of the patients who were followed up with a diagnosis of FMF disease between January 2015 and July 2020 were retrospectively examined. Genetic examinations, clinical findings and x-ray graphs and magnetic resonance imaginations of the sacroiliac joints were examined. According to The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria, ax-SpA patients were grouped as radiographic and non-radiographic, and the findings were compared between the groups. A total of 36 patients (24 radiographic, 12 non-radiographic) with ax-SpA were included in the study. Human leukocyte antigen (HLA) B27 genetic test results were negative in all 11 patients with ax-SpA whose test results were available. Clinical findings, colchicine response, and family history were not different between radiographic and non-radiographic ax-SpA patients. The phenotypic frequency of the M694V mutation was 91.7% and 50.0% among the radiographic and non-radiographic ax-SpA groups, respectively (p = 0.005). The phenotypic frequency of the V726A mutation was 0% and 25.0%, among the radiographic and non-radiographic ax-SpA groups, respectively (p = 0.011). As a result, FMF clinical findings are not different among subgroups of ax-SpA accompanying FMF. M694V mutation is more common in the SpA subgroup where X-ray findings are evident, and the V726A mutation is more common in the SpA subgroup with no X-ray findings, and these mutations may play a role in the etiology of the SpA subgroups in which they are common.

Key Words: Familial Mediterranean fever. M694V. Spondyloarthritis. Sacroiliitis. V726A.

Geliş Tarihi: 22.Ocak.2021
Kabul Tarihi: 02.Mart.2021

Dr. Koray AYAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bölümü,
Bursa.
Tel: 0532 561 84 50
E-posta: ayarkoray@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Koray AYAR: 0000-0002-8798-4828
Selime ERMURAT: 0000-0001-9945-8940
Dilara TOKA: 0000-0001-6692-7501
Esra KÖSEGİL ÖZTÜRK: 0000-0001-6388-3347

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) tekrar eden ateş ve serozit atakları ile seyreden kalıtsal ve otoinflamatuar bir hastalıktır. FMF ile spondiloartrit (SpA) arasındaki ilişki 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. İlk olarak 1963 yılında Dilşen ve arkadaşları FMF hastalığına eşlik eden diz, kalça ve sakroilyak eklemlerde ankilozaya neden olacak düzeyde ağır eklem tutulumu olan genç bir ankilozan spondilit (AS) olgusu rapor ettiler¹. Bu tarihten itibaren her iki hastalığın birlikteliğini ve ilişkisini gösteren çalışmalar yayınlandı. Şu ana kadar yürütülmüş olan çalışmalarda FMF hastalarında SpA sıklığı %0,4 ile %7,5 arasında değişen oranlarda rapor edilmiş ve sağlıklı bireylerden sık görüldüğü tespit edilmiştir²⁻⁴. SpA ile Mediterranean Fever (MEFV) gen mutasyonlarının ilişkisi değerlendirildiğinde, FMF hastalarında sakroilit varlığında M694V mutasyonunun daha sık görüldüğü ve AS hastalarında da topluma göre patojen MEFV gen mutasyonlarının ve özellikle de M694V mutasyonunun sık görüldüğü tespit edilmiştir^{3,5,6}. Bu sebeple M694V mutasyonunun FMF hastalarında sakroilitin oluşmasında etyolojik bir rol üstlenmiş olabileceği düşünülmektedir. İki bin dokuz yılından bu yana spondiloartritler terminolojik olarak farklı bir şekilde sınıflandırılmaktadırlar⁷. Daha önceleri AS olarak tanımlanan hastalar yeni terminolojide radyografik aksiyel spondiloartrit (aks-SpA) olarak tanımlanmaktadır. Röntgen görüntüleme tetkiklerinde anlamlı düzeyde sakroiliti olmayan, ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinde aktif sakroilit bulgusu olan, buna ek olarak spondiloartrit grubu hastalıkların ortak özelliklerine sahip hastalar günümüzde radyografik olmayan aks-SpA olarak sınıflandırılmaktadırlar. Radyografik ve radyografik olmayan aks-SpA'lı hastalar farklı klinik ve demografik özellikler içermektedirler. Radyografik aks-SpA'da radyografik olmayan aks-SpA'dan farklı olarak iltihap belirteçler daha yüksektir ve cinsiyet dağılımı erkek lehinedir⁸. Bu nedenle, her ne kadar birçok araştırmacı radyografik olmayan aks-SpA'nın radyografik aks-SpA'nın klinik öncesi bir durumu olduğunu düşünüyor olsa da bu 2 SpA alt grubu farklı demografik özelliklere sahiptir ve özgün alt gruplar olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Şu ana kadar yürütülen sınırlı sayıdaki çalışma verilerine göre hangi MEFV gen mutasyonlarının SpA ile ilişkili olduğu hakkında genel bir bilgiye sahibiz. Ancak mevcut literatür verilerinde FMF'deki genetik mutasyonların röntgen bulgularının belirgin olduğu veya olmadığı SpA alt grupları arasında değişip değişmediği hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada FMF'ye eşlik eden aks-SpA hastalarının radyografik olan ve olmayan SpA alt grupları arasında, MEFV genetik mutasyonlarının ve FMF ilişkili klinik bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

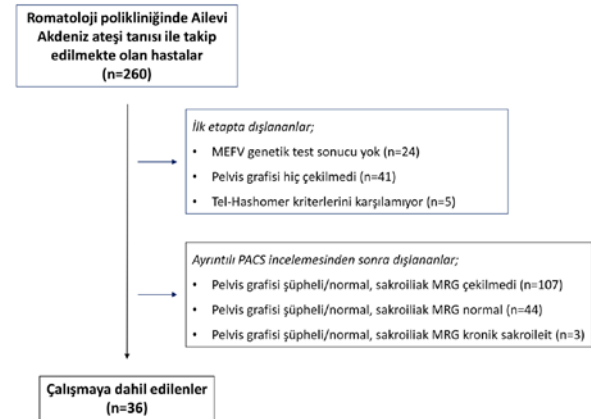
Hasta seçimi ve çalışma protokolü

Çalışmanın etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alın-

mıştır (2011-KAEK-26/106). Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü'nde Ocak 2015-Temmuz 2020 tarihleri arasında Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tanısı ile romatoloji dosyası açılarak takip altına alınan hastalar dahil edilmiştir.

Dahil etme ve hariç tutma kriterleri

Güncel hastalık yaşı 18 ve üstünde olanlar, MEFV genetik analizi hastane elektronik arşivinde kayıtlı olanlar, çalışmanın yürütülmüş olduğu hastanenin PACS sisteminde görüntülenebilen pelvis ön-arka röntgen tetkiki bulunanlar ve Tel-Hashomer kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edildiler⁹. Pelvis ön-arka röntgen tetkikinde Modifiye New York radyolojik kriterlerine göre anlamlı sakroiliti olmayan (normal/şüpheli) hastalar içinden PACS sisteminde kayıtlı sakroilyak MRG tetkiki olmayanlar veya sakroilyak MRG tetkikinde uluslararası spondiloartrit değerlendirme birliği (ASAS) MRG çalışma grubu kriterlerine göre aktif sakroiliti olmayanlar çalışmaya dahil edilmediler^{10,11}. Dosyadaki kayıtlarında tanımlanmış iltihabi bel ağrısı olmayan veya iltihabi bel ağrısı 45 yaşından sonra başlamış olanlar da çalışmaya dahil edilmediler. Hasta seçim sürecinde çalışmadan dışlanan hastaların sayısı ve dışlanma nedenleri Şekil-1'deki akış şemasında özetlenmiştir.



Şekil 1:

Çalışmaya dahil edilen hastaların seçim sürecini gösteren akış şeması.

Röntgen ve MRG tetkiklerinin değerlendirilmesi

Hasta seçimi sürecinde ve hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra hastaların pelvis ön-arka röntgen tetkikleri ve sakroilyak MRG tetkikleri uzman bir romatolog tarafından (KA) değerlendirildi. Pelvis ön-arka röntgen tetkikleri aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırıldı;

Ailevi Akdeniz Ateşinde Spondiloartrit

- *Şüpheli*: Modifiye New York radyolojik kriterlerine göre 2 taraflı derece 2'den daha az sakroilit bulgusu olanlar.
- *Çift taraflı derece 2*: Modifiye New-York kriterlerine göre çift taraflı derece 2 sakroiliti olanlar.
- *Tek taraflı derece 3*: Modifiye New-York kriterlerine göre tek taraflı derece 3 sakroiliti olanlar.
- *Kısmi ankiloz*: Tek taraflı veya 2 taraflı sakroilyak eklemde daralması olup eklem aralığı seçilebilenler.
- *Tam ankiloz*: Sakroilyak eklem aralığı seçilemeyecek kadar daralmış olanlar.
- *Normal*: Pelvis ön-arka röntgen tetkikinde sakroilyak eklem lokalizasyonunda yukarıdaki kriterler ile açıklanabilecek bulgusu olmayanlar.

Sakroilyak MRG tetkikleri aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırıldı;

- *Aktif sakroilit*: ASAS MRG çalışma grubu kriterlerine göre aktif sakroiliti olanlar.
- *Kronik sakroilit*: ASAS MRG çalışma grubu kriterlerine göre aktif sakroiliti olmayan ancak sakroilyak eklem çevresinde T1 sekanslarda erezyon, düzensizlik veya hiperintensite tespit edilenler.
- *Normal*: Aktif veya kronik sakroilit kriterlerine uymayanlar.

Grupların oluşturulması

Pelvis ön-arka röntgen tetkikinde tek taraflı derece 3, çift taraflı derece 2, kısmi ankiloz veya tam ankiloz tespit edilenler radyografik aks-SpA grubuna, bunun haricindeki hastalardan sakroilyak MRG tetkikinde aktif sakroiliti olanlar radyografik olmayan aks-SpA gruplarına dahil edildiler.

Dosya ve arşiv incelemesi

Hastaların insan lökosit antijeni (HLA) B27 genetik test sonuçları hastane elektronik arşivinden incelenerek elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların güncel yaşları Ağustos 2020 tarihini göre hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların diğer demografik bilgileri, özgeçmişleri ile ilgili bilgiler (apendektomi, inflamatuvar bel ağrısı öyküsü), FMF ilişkili klinik bilgileri, ilaç yanıtı ve aile öyküsü romatoloji takip dosyalarından elde edildi. Eksik bilgiler hastalar telefonla aranarak tamamlandı. Atakları 12 saat ve 3 gün arasında süren, ateşli ve aynı karakterde en az 3 kez tekrar etme öyküsü olanlarda ataklar tipik atak, her 3 duruma sahip olmayanlarda da ataklar tam olmayan atak olarak sınıflandırıldı. Anne, baba ve çocuklarında FMF hastalığı olanlar birinci derece akraba öyküsü olanlar, teyze, hala, amca veya kuzenlerinde FMF olanlar da ikinci derece aile öyküsü olanlar şeklinde sınıflandırıldı. Kolşisini düzenli ve yeterli dozda kullanırken (En az 1,5 mg/gün) atak geçirmeyenler kolşi-

sine tam yanıtı, kolşisini düzenli ve yeterli dozda kullanırken atak geçiren ancak daha hafif veya daha seyrek atak geçirenler kolşisine kısmi yanıtı, kolşisin kullanıp kullanmama arasında atak sıklığı ve şiddeti değişmeyenler de kolşisine yanıtı olarak sınıflandırıldı. Tüm katılımcıların elektronik arşivinde en son bakılan tam idrar tetkikleri incelendi. Daldırma çubuk testinde idrarda kalitatif olarak protein atılımı tespit edilenler idrarda protein atılımı olanlar şeklinde sınıflandırıldı. Katılımcıların MEFV genetik testleri incelendi. Her bir hastada her bir patojen MEFV gen mutasyonu için fenotip ve genotip frekansları belirlendi.

İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı veriler frekans, ortalama, standart sapma değerleri ile verildi. Nitel verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson'un Ki kare (χ^2) testi veya Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. Nicel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında grupların dağılımının normal olduğu koşullarda bağımsız örneklem T-testi, grupların dağılımının normal olmadığı koşullarda Mann Whitney-u testi kullanıldı. Çalışmada $\alpha=0,05$ istatistiksel anlamlılık eşiği olarak alındı.

Bulgular

Grupların belirlenmesi

İlk etapta 230 FMF hastasının dosyası incelenmiş ve Tel-Hashomer kriterlerinin karşılayan 225 hasta içinden 36 hastada (24 hastada radyografik (%10,7), 12 hastada radyografik olmayan (%5,3)) aks-SpA tespit edilmiştir. Verileri çalışmaya dahil edilen 36 hastanın (20 kadın, 16 erkek) güncel ortalama yaşı $34,8 \pm 8,8$ (minimum 21, maksimum 52) yılıdır. Katılımcıların tümünde dosya kayıtlarında iltihabi bel ağrıları olduğu kayıtlıydı. Yaşı 45'in üzerinde olan 3 hasta mevcuttu ve bunların hepsi radyografik aks-SpA grubunda olup hepsinin semptomlarının başlangıcı 45 yaş altındaydı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda radyografik olan ve olmayan aks-SpA ayrımı yapılırken incelenen tetkik sonuçları Tablo-I'de görülmektedir. Katılımcıların sadece 11 tanesinin HLAB27 genetik test sonuçlarına ulaşılabildi ve hepsinin test sonucunun negatif olduğu tespit edildi (6 tanesi radyografik ve 5 tanesi de radyografik olmayan aks-SpA grubunda). Çalışmaya dahil edilen hastaların pelvis ön-arka röntgen tetkiklerinde radyografik sakroilit 36 hastanın 24 tanesinde mevcuttu. Sakroilyak MRG tetkikinin yapılmış olduğu 29 hastanın 25 tanesinde aktif sakroilit tespit edilirken, pelvis ön-arka röntgen tetkikinde anlamlı sakroilit bulgusu olmayan 12 hastanın tümünde sakroilyak MRG'de aktif sakroilit mevcuttu.

Tablo I. Çalışmaya dahil edilen hastalarda radyografik olan ve olmayan aksiyel spondiloartrit ayrımı yapılırken incelenen tetkik sonuçları.

HLAB27, +/-, n	0/11
Pelvis grafisi, n (%)	
Normal	7 (19,4)
Şüpheli	5 (13,9)
Çift taraflı derece 2 ¹	7 (19,4)
Tek taraflı derece 3 ¹	13 (36,1)
Kısmi ankiloz	4 (11,1)
Sakroilyak MRI, n (%)	
Aktif sakroilit ²	25 (69,4)
Kronik sakroilit	4 (11,1)
Çekilmedi	7 (19,4)
Aks-SpA ³ , n (%)	
Radyografik olan	24 (66,7)
Radyografik olmayan	12 (33,3)

HLA: insan lökosit antijeni, ¹1984 modifiye New York radyolojik kriterlerine göre [10], MRI: manyetik rezonans görüntüleme, ²ASAS (uluslararası spondiloartrit değerlendirme birliği) MRI çalışma grubu kriterlerine göre [11], Aks-SpA: aksiyel spondiloartrit, ³2009 ASAS kriterlerine göre [28].

Gruplar arasında demografik verilerin ve Ailevi Akdeniz ateşi ilişkili klinik bulguların karşılaştırılması

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) hastaları içinde radyografik olan ve olmayan aks-SpA hastalarının demografik verilerinin ve FMF ilişkili klinik bulgularının karşılaştırılması Tablo-II'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş (p=0,969) ve cinsiyet (0,097) farklı bulunmadı. FMF ilişkili klinik bulgular değerlendirildiğinde atak başlangıç yaşı (p=0,791), tekrarlayan ateşin görülme sıklığı (p=0,806), atak karakteri (p=0,603), baskın atak lokalizasyonlarının sıklığı (p=0,071) ve apendektomi sıklığı (p=0,293) gruplar arasında farklı değildi. Kolşisin tedavisine yanıt (p=0,592) ve idrar testinde proteinüri sıklığı (p=0,640) ve ailede FMF görülme sıklığı da gruplar arasında farklı değildi (p=0,103).

Gruplar arasında MEFV genetik mutasyonların frekanslarının karşılaştırılması

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında radyografik olan ve olmayan aks-SpA hasta grupları arasında MEFV genindeki mutasyonların frekanslarının karşılaştırılması Tablo-III'te görülmektedir. M694V fenotip sıklığı radyografik aks-SpA hastalarında (%91,7) radyografik olmayanlara göre (%50,0) daha fazlaydı (p=0,005). M694V alel sıklığı da radyografik aks-SpA hastalarında (%60,4) radyografik olmayanlara göre (%29,2) daha fazlaydı (p=0,012). Radyografik aks-SpA grubunda 24 hastanın 7'sinde (%29,2) M694V homozigot mutasyonu varken, radyografik olmayan aks-SpA

grubunda 12 hastanın sadece 1 tanesinde (%8,3) M694V homozigot mutasyonu tespit edildi. V726A fenotip sıklığı ise radyografik aks-SpA hastalarında (%0) radyografik olmayanlara göre (%25,0) daha düşüktü (p=0,011). Yine V726A alel sıklığı da radyografik aks-SpA hastalarında (%0) radyografik olmayanlara göre (%12,5) daha düşüktü (p=0,012). M680I ve E148Q genetik mutasyonlarının frekansları gruplar arasında farklı değildi. Çalışmaya dahil edilen radyografik olan ve olmayan aks-SpA hastalarının tümünün MEFV gen mutasyonları Tablo-IV'te gösterilmiştir.

Tablo II. Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) hastaları içinde radyografik olan ve olmayan aksiyel spondiloartrit hastalarının demografik verilerinin ve FMF ilişkili klinik bulgularının karşılaştırılması.

	Aks-SpA		P
	Radyografik olmayan (n=12)	Radyografik (n=24)	
Yaş, yıl ± SS	34,75±8,44	34,88±9,11	0,969
Cinsiyet, kadın, n (%)	9 (75,0)	11 (45,8)	0,097
Atak başlangıç yaşı, yıl ± SS	17,92±9,84	16,97±10,36	0,791
Tekrarlayan ateş, n (%)	8 (66,7)	15 (62,5)	0,806
Atak karakteri, (tipik/tam olmayan) ¹	8/4	15/9	0,806
BAL, n (%)			0,071
Periton	8 (66,7)	23 (95,8)	
Plevra	2 (16,7)	0	
Sinoviya	1 (8,3)	1 (4,2)	
İzole ateş	1 (8,3)	0	
Apendektomi, n (%)	2 (16,7)	8 (33,3)	0,293
Aile öyküsü, n (%)			0,103
Birinci derece	7 (58,3)	19 (79,2)	
İkinci derece	0	2 (8,3)	
Kolşisin yanıtı, n (%)			0,592
İyi	11 (91,7)	19 (79,2)	
Kısmi	1 (8,3)	4 (16,7)	
Yok	0	1 (4,2)	
İdrar testinde protein atılımı ² , n (%)	1 (8,3)	5 (20,8)	0,640

Aks-SpA: Aksiyel spondiloartrit, SS: standart sapma, ¹Livneh ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde[9], BAL: baskın atak lokalizasyonu, ²daldırma çubuk yöntemi ile kalitatif olarak protein atılımı tespit edilmiş olanlar.

Ailevi Akdeniz Ateşinde Spondiloartrit

Tablo III. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında radyografik olan ve olmayan aksiyel spondilit hasta grupları arasında MEFV genindeki mutasyonların frekanslarının karşılaştırılması

	Aks-SpA		p	OR (CI)
	Radyografik olmayan (n=12)	Radyografik (n=24)		
Mutasyon frekansı (%)				
M694V				
Fenotip	6 (50,0)	22 (91,7)	0,005	11,000 (1,752-69,078)
Alel	7 (29,2)	29 (60,4)	0,012	3,707 (1,293-10,627)
Genotip				
A/A ¹	6 (50,0)	2 (8,3)		
A/G ²	5 (41,7)	15 (62,5)		
G/G ³	1 (8,3)	7 (29,2)		
V726A				
Fenotip	3 (25,0)	0	0,011	
Alel	3 (12,5)	0	0,012	
Genotip				
T/T ¹	9 (75,0)	24(100,0)		
T/C ²	3 (25,0)	0		
C/C ³	0	0		
M680I				
Fenotip	2 (16,7)	4 (16,7)	1,000	1,000 (0,156-6,420)
Alel	2 (8,3)	4 (8,3)	1,000	1,000 (0,170-5,888)
Genotip				
G/G ¹	10 (83,3)	20 (83,3)		
G/C ² veya G/A ²	2 (16,7)	4 (16,7)		
CC ³ veya AA ³	0	0		
E148Q				
Fenotip	0	4 (16,7)	0,134	
Alel	0	4 (8,3)	0,146	
Genotip				
G/G ¹	12 (100,0)	20 (83,3)		
G/C ²	0	4 (16,7)		
G/A ³	0	0		

MEFV: Mediterranean fever, Aks-SpA: Aksiyel spondiloartrit, OR: Odds oranı, CI: güven aralığı, A: adenin, G: guanin, C: sitozin, T: timin, ¹mutasyon yok (wild type), ²heterozigot mutasyon, ³homozigot mutasyon.

Tablo IV. Çalışmaya dahil edilen radyografik olan ve olmayan aks-SpA hastalarının tümünün MEFV gen mutasyonları.

Hasta numarası	Radyografik olmayan Aks-SpA	Hasta numarası	Radyografik Aks-SpA
2	M694V/M694V	1	M694V/M694V
3	V726V/K695R	4	M694V/-
14	M694V/M680I	5	M694V/M694V
15	M680I/-	6	M694V/R761H
17	M694V/-	7	M694V/M694V/R202Q/R202Q
19	R202Q/I591T	8	M694V/M694V
23	V726A/-	9	M694V/M694V
28	M694V/-	10	M694V/M680I
30	R202Q/-	11	M694V/E148Q
34	V726A/-	12	M694V/R202Q/A744S
35	M694V/R202Q	13	E148Q/R202Q
36	M694V/R202Q	16	M694V/M680I
		18	M694V/-
		20	M694V/-
		21	R202Q/R202Q/M694V
		22	M694V/M694V
		24	M694V/M694V
		25	M694V/-
		26	M694V/-
		27	R202Q, M694V VE R761H
		29	M694V/M680I
		31	E148Q/-
		32	M694V/-
		33	M694V/M680I/E148Q

MEFV: Mediterranean fever, Aks-SpA: Aksiyel spondiloartrit

Tartışma ve Sonuç

Literatürde SpA ile MEFV gen mutasyonlarının ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar olsa da bildiğimiz kadarı ile bu çalışma FMF'ye eşlik eden aks-SpA olgularında patojen MEFV mutasyonlarının ve FMF ilişkili klinik bulguların SpA alt grupları arasında karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz bulgular bize SpA'nın eşlik ettiği FMF hastalarından röntgen bulgusu bariz olanların olmayanlara göre daha yüksek oranda M694V mutasyonuna ve daha düşük oranda V726A mutasyonuna sahip olduklarını göstermiştir. Ancak gruplar arasında klinik bulguların, aile öyküsünün ve tedavi yanıtlarının farklı olmadığı tespit edilmiştir. Şu ana kadar patojen MEFV gen mutasyonları ile sakroilit ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar bize M694V mutasyonunun sakroilit ile anlamlı ilişkisini ortaya koymaktadır. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında radyografik sakroilitin olduğu FMF hastalarında M694V mutasyonunun fenotipik frekansı (%93,7), sakroilitin olmadığı FMF hastalarından (%73,9) sık bulunmuş ve ilk defa M694V mutasyonu-

nun FMF'de AS ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır³. Yine Akar ve arkadaşlarının çalışmasında da radyografik sakroiliti olan 15 FMF hastasının 14'ünde (%93,3) M694V mutasyonunun varlığı tespit edilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sakroiliti olmayanlara göre yüksek bulunmuştur⁴. Toplumda AS hastalarındaki MEFV gen mutasyonlarının sıklıklarının araştırıldığı 2 çalışmada ise AS hastalarında M694V mutasyonunun sıklığı toplumdaki yüksek bulunmuştur^{6,5}. Bizim çalışmamızda da FMF'ye eşlik eden radyografik aks-SpA hastalarında M694V mutasyonunun sıklığı Kaşifoğlu ve arkadaşlarının ve Akar ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde %91,7 bulduk. Ancak çalışmamızda FMF'ye eşlik eden radyografik olmayan aks-SpA hastalarında M694V mutasyonunun sıklığını %50 bulduk. Her ne kadar bu çalışmanın verileri sakroilitin olmadığı FMF hastaları ile karşılaştırılmamış olsa da elde ettiğimiz bulgular bugüne kadar yürütülmüş çalışmalar ile ortaya konan FMF'ye eşlik eden AS ile M694V genetik mutasyonu arasındaki ilişkinin benzerinin radyografik olmayan aks-SpA hastalarında görülmeyebileceğini düşündürmüştür. Bu konu ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu nedenle radyografik olmayan aks-SpA hastalarında MEFV gen mutasyonlarının sıklığının toplum ile karşılaştırılmalı olarak araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Her ne kadar şu ana kadar yürütülmüş olan çalışmalarda V726A mutasyonu ile sakroilit arasında bir ilişki tespit edilememiş olsa da literatürde röntgen bulgularının olmadığı ancak MRG ile tespit edilen aktif sakroiliti olan FMF hastalarındaki patojen MEFV gen mutasyonlarının sıklıklarının araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ülkemizdeki FMF hastaları içerisinde fenotipik frekansı %11 düzeyinde olan bir mutasyon olan V726A mutasyonunun radyografik olmayan aks-SpA hastalarında %25 oranında tespit edilmiş olması ve radyografik aks-SpA hastalarından anlamlı düzeyde sık görülmesi V726A mutasyonu ile röntgen bulguları aşık olmayan sakroilyak eklem inflamasyonunun ilişkili olabileceğini düşündürmüştür^{12,13}. Ancak bu konunun aydınlatılması için radyografik olmayan aks-SpA hastalarında MEFV gen mutasyonlarının araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elimizde birebir toplum ile karşılaştırmalı çalışma olmasa da FMF'de SpA sıklığının topluma göre daha yüksek olduğuna yönelik bilgilerimiz bulunmaktadır^{4,3}. Akar ve arkadaşları FMF hastalarında ve akrabalarında AS sıklığını sırasıyla %7,5 ve %3,6 buldular ve verilerini aynı bölgede daha önce yürütülmüş bir çalışmanın verileri ile kıyasladıklarında topluma göre AS sıklığını FMF'de ve akrabalarında daha yüksek buldular⁴. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise 256 FMF hastası içinden retrospektif olarak kasiskelet bulgusu olanlar tespit edilerek bu hasta grubunda prospektif olarak sakroilit sıklığı taranmış ve 18 hastada (%7,0; 8 tanesinde röntgende, 10 tanesinde MRI'da) sakroilit tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda

FMF'de AS sıklığını %10,7, aks-SpA sıklığını da %16,0 bulduk. Çalışmamızdaki FMF kohortunda SpA sıklığı daha önceden yürütülmüş olan çalışma verilerine kıyasla biraz yüksektir. Bunun nedeni son yıllarda romatologların FMF ve sakroilit birlikteliğine yönelik bilgilerinin artmasına paralel olarak sakroilit taramalarını daha sık yapmaları ve sakroiliti daha sık tespit etmeleri ile ilişkili olabilir. Nitekim literatürde FMF hastalarında sakroilit sıklığının şu ana kadar yürütülmüş olan çalışma verilerine göre daha sık olabileceğini düşündürür bulgular bulunmaktadır. Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında 36 FMF hastasında sintigrafi ile eklem tutulumları incelenmiş 13 tane katılımcıda (%36,1) normalin 2 standart değer üzerinde olan sakroilit tespit edilmiştir¹⁴.

Mevcut literatür verisi ülkemizde otoinflamatuar hastalıkların prototipi olarak kabul edebileceğimiz FMF'nin, SpA ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. FMF hastalığı, MEFV genindeki nokta mutasyonlar sonucunda aynı gen tarafından üretilen Pyrin proteininin defektif üretimine bağlı olarak doğal immün sistemin aktivasyonu ile oluşan IL-1 β ve IL-18 üretiminin regülasyonunun yapılamaması ve inflamasyonun sonlandırılmaması neticesinde ortaya çıkmaktadır¹⁵⁻¹⁷. Pek çok FMF hastasında ataksiz dönemlerde dahi subklinik inflamasyon devam etmekte ve doğal immün sistemin kazanılmış immün sistem ile yakın etkileşimleri nedeniyle bu durumun diğer kronik iltihabi hastalıklara zemin hazırladığı düşünülmektedir [18-20]. FMF'ye eşlik eden diğer pek çok inflamatuvar hastalıklar içerisinde en sık görüleni SpA'dır¹². Şu ana kadarki çalışma verilerine göre klasik AS hastalarında yüksek oranda pozitifliği olan ve hastalık etyolojisinde önemli rolünün olduğu düşünülen HLAB27'nin varlığı FMF'ye eşlik eden SpA olgularının büyük bir bölümünde tespit edilememiştir^{4,21,2}. Nitekim Türk ve İran toplumlarındaki AS hastalarında MEFV gen mutasyonlarının ilişkisinin değerlendirildiği genom boyu ilişkilendirme çalışmasında (GWAS), M694V mutasyonunun varlığı AS hastalarında sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş ($p=1.72 \times 10^{-12}$, Odds oranı (OR): 4,76) ve HLAB27 negatif olanlarda (%13,6) HLAB27 pozitif olanlara göre (%6,3) daha sık bulunduğu tespit edilmiştir [22]. Bizim çalışmamızda da FMF'ye eşlik eden SpA hastalarından genetik test sonuçlarına ulaşılabilen 11 hastanın hepsinde literatür ile uyumlu olacak şekilde HLAB27 genetik test sonuçları negatif bulundu. [23] Bu sonuçlar SpA'nın etyolojisinde özellikle HLAB27 testinin negatif olduğu olgularda MEFV gen mutasyonlarının hastalık etyolojisinde rolünün olabileceğine yönelik hipotezleri desteklemektedir.

Her 2 hastalık grubu birbirleri ile kıyaslandıklarında belirgin klinik farklılıklar olmasa da radyografik olmayan aks-SpA hastalarında radyografik aks-SpA hastalarına göre periferik tutulum daha sık olup sigara içme yüzdesi, inflamasyonun şiddeti ve erkeklerin

Ailevi Akdeniz Ateşinde Spondiloartrit

yüzdesi daha düşüktür [8,24]. Radyografik olmayan aks-SpA hastalarının yaklaşık %11-19'unda 2-10 yıl içerisinde AS kategorisine dahil edilebilecek düzeyde radyografik kötüleşme olsa da hastaların büyük bir bölümünde radyolojik ilerleme olmamaktadır [25,26]. Yüksek düzeydeki inflamatuvar aktivitenin, HLAB27 pozitifliğinin ve sigara içiminin radyografik gruba ilerlemede etkili olabileceği düşünülmektedir. FMF hastalarında M694V homozigot mutasyonunun varlığında hastalık daha erken yaşta başlamakta, ataklar daha sık görülmekte, atakları kontrol etmek için gereken kolşisin dozu artmakta ve artrit ve amiloidoz daha sık görülmektedir²⁷. Bu bulgular M694V mutasyonunun inflamasyon ile yakın ilişkili olduğunu, hastalık aktivitesini olumsuz yönde etkilediğini ve daha penetran özelliklere sahip olduğunu gösteren kanıtlardır. Bizim yürüttüğümüz çalışmanın en çarpıcı bulgusu M694V mutasyonunun radyolojik bulguları olan FMF hastalarında olmayanlara göre yüksek tespit edilmiş olmasıdır. Radyografik olmayan aks-SpA hastaları içerisinde inflamasyon düzeyi daha yüksek olanların radyografik aks-SpA'ya daha çok ilerlediklerini de göz önünde bulundurursak, M694V mutasyonunun radyografik progresyon üzerinde de etkisinin olabileceği hipotezini üretebiliriz. Bu konu ile literatürde herhangi bir bilgi bulunmamakta ve bu konunun irdelenmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmanın bazı sınırlayıcı unsurları bulunmaktadır. Çalışma bulgularının sınırlı bir hasta kohortundan retrospektif olarak elde edilmiş verilere dayanıyor olması çalışmanın en önemli sınırlayıcı unsurudur. Hastaların röntgen ve MRG tetkiklerini değerlendiren araştırmacının kendisi ile veya başka bir araştırmacı ile değerlendirme sonuçlarının korelasyonunun yapılmamış olması görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesindeki güvenilirliği azaltmaktadır.

Sonuçta FMF'de SpA şu ana kadarki çalışma verilerinde tespit edilenden sık görülüyor olabilir. FMF'de SpA alt grupları arasında FMF klinik bulguları, tedavi yanıtı ve aile öyküsü fark değildir. FMF'de V726A mutasyonu hafif sakroilyak eklem inflamasyonu olan SpA hastalarında, M694V mutasyonu da röntgen bulguları ilerlemiş olan SpA hastalarında daha siktir ve bu bulguların oluşumunda etyolojik rol oynuyor olabilirler.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 22.07.2020

Karar No: 2020-13/11

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: K.A., S.E., E.K.Ö., D.T.; Veri toplama ve işleme: K.A., S.E., D.T., E.K.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: K.A., D.T., S.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması.; K.A., E.K.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarlar Özgür Yeşilöz'e veri toplama safhasındaki katkılarından ötürü teşekkür ederler.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dilsen N (1963) [Familial Mediterranean fever (periodic disease) associated with ankylopoietic spondylitis. (Apropos of a case)]. Turk Tip Cemiyeti mecmuasi 29:160-7
2. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M (1997) Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism 27 (2):67-72. doi:10.1016/s0049-0172(97)80007-8
3. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C (2009) The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. Clinical rheumatology 28 (1):41-46. doi:10.1007/s10067-008-0980-3
4. Akar S, Soysal O, Balci A, Solmaz D, Gerdan V, Onen F, Tunca M, Akkoc N (2013) High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. Arthritis research & therapy 15 (1):R21. doi:10.1186/ar4154
5. Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, Birlik M, Savran Y, Onen F, Bradman N, Plaster CA (2010) Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. Arthritis and rheumatism 62 (10):3059-63. doi:10.1002/art.27598
6. Cosan F, Ustek D, Oku B, Duymaz-Tozkir J, Cakiris A, Abaci N, Ocal L, Aral O, Gul A (2010) Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism 62 (11):3232-3236. doi:10.1002/art.27683
7. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewe R, Maksymowych W, van der Heijde D (2009) The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases 68 Suppl 2:ii1-44. doi:10.1136/ard.2008.104018
8. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Schmitz-Bortz E, Florecke M, Bollow M, Braun J (2012) Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis care & research 64 (9):1415-1422. doi:10.1002/acr.21688
9. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis and rheumatism 40 (10):1879-1885. doi:10.1002/art.1780401023
10. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis and rheumatism 27 (4):361-368. doi:10.1002/art.1780270401
11. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, Sieper J, Baraliakos X, Bennett A, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Pedersen SJ, Jurik AG, Maksymowych WP, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Poddubnyy D, Reijniere M, van den Bosch F, van der Horst-Bruinsma I, Landewe R (2016) Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. Annals of the rheumatic diseases 75 (11):1958-1963. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208642
12. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, Salman RB, Yardimci GK, Babaoglu H, Guler AA, Karadeniz H, Kilic L, Ozturk MA, Goker B, Haznedaroglu S, Kalyoncu U, Kasifoglu T, Tufan A (2020) Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. Rheumatology international 40 (1):41-48. doi:10.1007/s00296-019-04412-7

13. Touitou I (2001) The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics* : EJHG 9 (7):473-483. doi:10.1038/sj.ejhg.5200658
14. Yildiz M, Tunc SE, Sahin M, Okudan B, Aydin O, Suslu H, Ozbek M (2006) Evaluation of joints using Tc 99m-MDP bone scintigraphy in patients with familial Mediterranean fever: should bone scans be used for diagnosis and follow-up? *Rheumatology international* 26 (3):220-223. doi:10.1007/s00296-004-0555-9
15. French FMFC (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics* 17 (1):25-31. doi:10.1038/ng0997-25
16. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium (1997). *Cell* 90 (4):797-807. doi:10.1016/s0092-8674(00)80539-5
17. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I (2019) The Pysin Inflammasome in Health and Disease. *Frontiers in immunology* 10:1745. doi:10.3389/fimmu.2019.01745
18. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H (2002) Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases* 61 (1):79-81. doi:10.1136/ard.61.1.79
19. Guncan S, Bilge NS, Cansu DU, Kasifoglu T, Korkmaz C (2016) The role of MEFV mutations in the concurrent disorders observed in patients with familial Mediterranean fever. *European journal of rheumatology* 3 (3):118-121. doi:10.5152/eurjrheum.2016.16012
20. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H (1997) Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology* 24 (2):323-327
21. Borman P, Gokoglu F, Tasbas O, Yilmaz M, Yorgancioglu ZR (2009) Familial Mediterranean fever-related spondyloarthropathy. *Singapore medical journal* 50 (3):e116-119
22. Li Z, Akar S, Yarkan H, Lee SK, Cetin P, Can G, Kenar G, Capa F, Pamuk ON, Pehlivan Y, Cremin K, De Guzman E, Harris J, Wheeler L, Jamshidi A, Vojdani M, Farhadi E, Ahmadzadeh N, Yuze Z, Dalkilic E, Solmaz D, Akin B, Donmez S, Sari I, Leo PJ, Kenna TJ, Onen F, Mahmoudi M, Brown MA, Akkoc N (2019) Genome-wide association study in Turkish and Iranian populations identify rare familial Mediterranean fever gene (MEFV) polymorphisms associated with ankylosing spondylitis. *PLoS genetics* 15 (4):e1008038. doi:10.1371/journal.pgen.1008038
23. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J (2011) Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 70 (8):1369-1374. doi:10.1136/ard.2010.145995
24. Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A (2019) Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD open* 5 (2):e001108. doi:10.1136/rmdopen-2019-001108
25. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H (2012) Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Annals of the rheumatic diseases* 71 (1):56-60. doi:10.1136/ard.2011.153064
26. Wang R, Gabriel SE, Ward MM (2016) Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & rheumatology* 68 (6):1415-1421. doi:10.1002/art.39542
27. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I (2019) Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *European journal of medical genetics* 62 (6):103532. doi:10.1016/j.ejmg.2018.08.013
28. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sorensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases* 68 (6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233