

Ailevi akdeniz ateşi

Ercan Sivashlı, Yavuz Coşkun

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

ÖZET

Ailevi akdeniz ateşi (FMF) otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayıcı nitelikte artrit, plörit, peritonit, ateş atakları ile karakterize, Museviler, Türkler, Araplar ve Ermenilerde oldukça sık görülen bir hastalıktır. Yakın bir zaman önce FMF geni tespit edilmiştir. Bu gen görevleri inflamasyonu baskılamak olan pyrin ve marenostin isimli proteinlerin üretiminden sorumludur. Bu yazıda FMF ile ilgili, yeni literatür ışığında son yıllardaki gelişmeler anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ailevi akdeniz ateşi

SUMMARY

Familial mediterranean fever

Familial mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive hereditary disease which primarily affects Jews, Turks, Arabs and Armenians. It is characterized by recurrent attacks of fever, arthritis, peritonitis and pleuritis. Recently, the gene responsible for FMF (MEFV) has been identified. This gene is encoding the protein pyrine and marenostin which are responsible for inhibiting the inflammatory attacks. In this paper, we explained recently development in FMF under the light of recent literature.

Key words: Familial mediterranean fever

Ailevi akdeniz ateşi "Familial mediterranean fever", "recurrent polyserositis", "recurrent hereditary polyserositis", "maladie periodique" adlarıyla da anılan ve temel niteliği, periton, synovyum ve plevranın 12-96 saat süren, kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır. Nadir olmakla birlikte perikard tutulması da söz konusudur. Ateş çoğu kez ataklara eşlik eder, bazen de hastalığın tek belirtisi olarak ortaya çıkar. Ataklar belirsiz aralıklarla tekrarlar ve hastalık yaşam boyu sürer (1,2).

Tarihçe

Hastalığın tam olmamakla birlikte ilk kez Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan karın ağrısı ve kusma ile karakterize "unusual syndrome" olarak tarif edildiği kabul edilmektedir (3-5). 1930 yıllarda hastalık tanımlanmaya çalışılmış fakat Kesin bir klinik tablo olarak tanımlanması 1945 yılında Siegal (3) tarafından yapılmıştır. Siegal (4) ateşli, akut abdominal ve göğüs ağrılı 11 hasta bildirmiştir. Peritoneal ve plevral inflamasyonuna sekonder gelişen karın ve göğüs ağrılarını içeren bu tabloya "benign paroksizmal peritonitis" olarak adlandırmıştır. 1948'de birbirinden farklı klinik

antiteleri içeren "benign paroksizmal peritonitis" olarak adlandırılan hastaları toplamış ve bunlara "periyodik hastalık" terimini kullanılmıştır. 1951'de hastalığın ailevi özelliğine dikkat çekmiş ve bu dönemden sonra hastalık "ailevi periyodik hastalık" olarak anılmaya başlamıştır. Aynı yıllarda hastalığın amiloidozisle ilişkisini de göstermiştir. 1958'de hastalığın Akdeniz kökenli kişileri tuttuğunu saptanarak "familial mediterranean fever" adını ortaya atılmıştır. Bugün bu isim sık olarak kullanılmakla birlikte, hastalığın periyodik ve serozal niteliklerini tanımlamadığı için tüm dünyada kabul edilmemekte ve "recurrent polyserositis", "periodic peritonitis", "recurrent hereditary polyserositis"i içeren diğer isimler de halen literatürde yer almaktadır (3,4).

Etnik Köken

Hastalık en sık olarak Museviler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda görülür. Sıklık bu etnik grupların alt gruplarına göre farklılık gösterir. 15. yüzyılda İspanya'dan Doğu Akdeniz'e göç etmiş olan ve "sefardik" adıyla anılan Museviler hastalığın en sık rastlandığı gruptur, "Iraki" olarak isimlendirilen Babil kökenli Museviler ikinci sırayı almakta, buna karşın Avrupa, Avustralya, Güney Afrika kökenli Musevileri kapsayan "Aşkenazi" lerde hastalık seyrek olarak görülmektedir (3). Araplarda her ne kadar diğer bölgelerden de bildirilmişse de özellikle Fas, Tunus, Cezayir, Lübnan, Filistin, Libya,

✉ Dr. Ercan Sivashlı, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 27070, Gaziantep
E-mail: esivashli@yahoo.com

Mısır, Suriye, Irak'taki ailelerde sık bildirilmektedir. Hastalığın özellikle açık tenli Arapları etkilediği görülmüştür. Arap yarımadasın da (Suudi Arabistan, Yemen, Katar, Birleşik Arap Emirlikleri, Bahreyn, Yemen) ve Sudan'da ailevi akdeniz ateşi hastalığı bildirilmemiştir (4). Türkler ve Ermeniler için alt gruplar söz konusu edilmemiştir. Bununla birlikte hastalığa Japonya dahil her yerde çok nadir de olsa rastlanmaktadır (3,6).

Kalıtım

Ailevi akdeniz ateşinin kalıtsal bir hastalık olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda ailevi geçiş %20-40 olarak verilmiştir. 1951 yılında bir ermeni ailesinde 5 jenerasyonda gösterilmiş ve geçişin dominant nitelikli olduğu belirtilmiştir (3). 1961 yılında Sohar ve ark. (7) 350 vakalık 229 ailenin pedigrilerini analiz etmiş ve kalıtımın otozomal resesif olduğunu ileri sürmüşlerdir. Armenian (3) 150 hastanın bilgilerini değerlendirmiş ve resesif geçişin beklenenden az olduğunu saptamıştır, 150 olguyu kapsayan bu seride hastalığın ya poligenik özellik taşıdığı veya dış faktörlere bağımlı penetrans gösteren otozomal geçişli olduğu belirtilmektedir. En çok kabul edilen görüş hastalığın otozomal resesif geçiş gösterdiği yönündedir (8,9).

Son birkaç yıl içinde başta İsrail olmak üzere değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda hastalığın otozomal resesif geçiş özelliği gösterdiği aile fertleri, belirli bir gen bölgesi için benzerlik veya dis-equilibrium yönünden taranmıştır. İlk kez 1992 yılında FMF 'den sorumlu gen "mediterranean Fever" (MEFV) ile 16. kromozomun kısa kolu (16p13,3) arasındaki ilişki gösterilmiştir (10). Bu bölge immünglobulin genleri ile de ilişkili olan bölgedir. Daha sonra bu bölgenin değişik problemlarla taranması ailevi akdeniz ateşi geninin D16595 ile D16580 arasında bulunduğunu göstermiştir. Ancak bu bölge Fas kökenli ailevi akdeniz ateşli 25 hastanın 18'inde homozigot iken, Fas kökenli olmayan ailevi akdeniz ateşli 26 hastanın sadece 6'sında homozigot olarak saptanmıştır. (11). Taşıyıcılık sıklığı Kuzey Afrika musevi'lerinde 1/6 ve Ermenilerde 1/7 olarak bildirilmiştir. MEFV geninin klonlanması yapılmış ve üç ayrı mutasyon bulunmuştur. İlki; metionin yerine isolösin geçmiştir (M680I) (Armenian 2), ikincisi; metionin valin ile yer değiştirmiştir (M694V) (Mediterranean), üçüncüsü ise alanin valinle yer değiştirmiştir (V726A9 (Armenian). En son Fransız

Konsorsiyumu 4. bir mutasyon bulmuştur. "Arabian 2" mutasyonu olarak bilinen bu mutasyonda metionin ile isolösin yer değiştirmiştir. Mutasyon gelişen bu genin 781 aminoasitten oluşan bir proteini kodlayan kısmı saptanmıştır. Bu transkriptin kodladığı proteine FMF 'in ana semptomu olan ateş ile bağlantısı nedeniyle pirin adı verilmiştir(12). Fransız grubu ise "marenostin" adı verilen bir proteini kodlayarak 1.9 kb'lık bir DNA dizisi elde etmişlerdir (13). Son yapılan çalışmalarda 2, 3, 5 ve 10. eksonlarda mutasyonlar bulunmuştur (14,15). Bu mutasyonlar içerisinde özellikle homozigot M694V mutasyonu olan kişilerde amiloidoz gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilmektedir(16).

Hastalığın seyrinin değişik etnik gruplarda küçük farklılıklar gösterdiği, atakların sıklığının mevsimlerle ilişkili olabileceği ve yüksek miktarda hayvansal yağ içeren diyet, tüberkülin enjeksiyonu, stres, depresyon ve uzun süreli egzersiz gibi bazı etkenlerin krizleri başlatabileceği belirtilmiştir (3).

Ailevi akdeniz ateşi 1962 yılında Blum ve ark. (3) tarafından iki fenotipe ayrılmıştır. Bu ayırım günümüzde de pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir. Fenotip 1'de önce çocukluk veya adolesan çağında başlayan tekrarlayan ateş ve kendi kendini sınırlayabilen serözit ataklarıyla karakterize tipik ailevi akdeniz ateşi atakları görülmekte, ileriki dönemlerde bu hastalarda %26.5 sıklıkla amiloidozis ortaya çıkabilmektedir. Bu tip çoğunluğu oluşturur. Fenotip 2'de ise amiloidozis ilk, bazen de tek bulgudur. (4,17).

Hastalığın sık rastlandığı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda HLA ile ilişki saptanamamıştır (3,11).

Hastalığın cinsiyete göre dağılımı ile ilgili yapılmış bir çok çalışmada değişik oranlar verilmiştir. 3/2, 2/1 gibi oranlar bildirilmiş olmasına rağmen genelde kabul edilen yaygın görüş erkek/kadın oranınının 1.7/1 şeklinde olduğudur (3,4).

Hastalığın ilk ortaya çıkma yaşı ile ilgili bir çok araştırma yapılmıştır. Sohar ve ark. (7) hastalığın %60'ının ilk 10 yaş içinde ortaya çıktığı, %90'ının ise ilk 20 yaş içinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Başka bir seride de olguların %75'inin ilk 20 yaş içinde ortaya çıktığı gösterilmiş. Nil Arısoy ve ark.'nın (3) serisinde 6 aylık vaka bildirilmiştir. O nedenle hastalığın nadiren de olsa süt çocukluğu döneminde de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Klinik Bulgular

Semptomların dağılımı, hastanın yaşı ve hastalığın süresi ile ilgilidir. Çocukluk yaş grubunda artrit ile ilgili belirtiler daha sık ortaya çıkarken ileri yaşlarda peritoneoplevral belirti ve bulgular daha sık görülür.

Peritonit çok sık görülür ve çoğu defa hastalığın ilk belirtisidir. Değişik çalışmalarda sıklık %90-98 arasında bildirilmektedir (4). Ateşle beraber aniden ortaya çıkan, bir kadranda başlayıp bütün batına yayılan ağrı yakınması vardır. Fizik muayenede karında distansiyon ve hassasiyet saptanır. Barsak peristaltizmi duyulmaz. Bazen batında tahta sertliği gelişir. Ayakta çekilen direkt batın grafisinde çok sayıda büyük hava sıvı seviyeleri görülür ve tablo tam bir akut batın olayını düşündürür. Özellikle akut apandisit ile karışan bu belirtiler yüzünden hastaların yaklaşık 2/3'ü apendektomi ameliyatı yapılmaktadır(18). Bu dönemde bulantı, kusma, lökositoz vardır ve konstipasyon kaidedir. Belirti ve bulgular 6-12 saat sonra geriler ve genellikle 24-48 saat sonunda kriz geçer ve hasta kendini tamamen iyi hisseder. Bazen krizler "karında hafif bir rahatsızlık duygusu" diye tanımlanabilecek abortif ataklar tarzında da olabilir. Akut atak döneminde batın açılırsa periton parlaklığını yitirmiş ve hiperemik olarak görülür. Bir kaç mililitre, fibrin ve lökositten zengin bulanık bir eksuda saptanır. Bu olay kriz sonunda tamamen geçer. Ancak bazı olgularda fibröz yapışıklıklar ortaya çıkabilir ve bu yapışıklıklara bağlı volvulus ve strangulasyon gözlenebilmektedir (3,4).

Artrit sıklığı çeşitli seriler göre %24-85 arasında değişmektedir. Arısoy ve ark.'nın (3) serisinde artrit sıklığı % 61 olarak belirtilmiştir. Saatçi ve ark.'nın (19) vakalarında ise %52 olarak verilmektedir. Artrit hastalığın ilk ve başlangıçtaki tek belirtisi olabilir. Bu nedenle ailevi akdeniz ateşi, özellikle çocuklarda akut romatizmal ateş ve juvenil romatoid artrit ile karışabilir. Ailevi akdeniz ateşinin artriti genellikle büyük eklemleri tutar, mono veya oligoartiküler tipte olabilir. Eklemlerin tutulma sıklığı sırasıyla dizler, ayak bilekleri, kalça, omuzlar, ayak baş parmakları ve el bilekleri şeklindedir. Artrit diğer bulgulardan daha uzun sürer, genellikle 6-7 gün içinde kaybolur, fakat 2-3 haftaya kadar uzadığı da gözlenebilir. Ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı mutlak bulgulardır. Çocuklarda ağrı, şişlik, hassasiyetle seyreden, intermittan, asimetric, beraberinde kızarıklık ısı artışı olmayan monoartritler, başka bulgu olmasa

da ailevi akdeniz ateşini düşündürmelidir. Atak geçince eklem çoğu defa tamamen düzelir. Uzun süren artritlerde özellikle kalça ve dizlerde eklem aralığı daralması ve proliferatif marjinal kemik değişiklikleri ve kas atrofisi ortaya çıkabilir, fakat genellikle kalıcı deformite yoktur. Yaş ilerledikçe artrit atakları azalır, peritoneoplevral ataklar artar (3,20).

Plörit üçüncü sıklıkla görülen semptomdur. Tek başına olabileceği gibi peritoneoplevral ataklar tarzında da rastlanabilir. Hastaların bir kısmı abdominal belirtileri ön planda hissedip, göğüs ağrısını algılamayabilirler. Klinik tek taraflı, akut, febril bir plörit gibidir, soluk alma ağrılıdır. Ağrı aynı tarafta omuzda da hissedilir. Solunum sesleri azalmıştır. Radyografide tutulan tarafta az miktarda sıvı görülür. Plörit genellikle 48 saat içinde sekel bırakmadan geçer. Nadiren beraberinde perikardit de ortaya çıkabilir.

Ateş hemen bütün hastalarda krizlerin bir döneminde mevcuttur. Olguların %25'inde titremeye yükselir. Nöbet öncesinde veya nöbetle birlikte görülebilir. Ateş 38-41°C arasında değişebilir. Bir kaç saatten 4 güne kadar yüksek kalabilir, fakat genellikle 24 saatte düşer.

Erizipel benzeri deri lezyonu bir diğer bulgudur. Değişik serilerde %10-46 arasında bildirilmiştir. Geniş bir alanı (15-50 cm) kaplayan, kenarları kesin, kırmızı, erizipele benzeyen bir lezyondur; sıcak, hassas ve şiştir. En sık olarak tibia üzerinde, ayak bileğinde ve ayak sırtında görülür(3).

Ailevi akdeniz ateşinde görülebilen diğer bulgular ürtiker, anjionörotik ödem, nonspesifik purupura, subkutan nodüller, nonspesifik pannikülit, derin subkutan vaskülit, flushing, dermatografizm, ekimoz, peteşi ve mukoza ülserleridir(3,11,23,24).

Ailevi akdeniz ateşinin seyri sırasında bazen tekrarlayıcı nitelikte Henoch-Schönlein purpurası görülebilir. Arısoy ve ark.'nın (3) 41 olguluk serisinde bir olguda bildirilmiştir. Bazı yazarlar bu iki hastalığın ortak bir patogenezinin olabileceğini varsayımını öne sürmektedirler (19,21).

Ailevi akdeniz ateşi ile beraber tekrarlayan aseptik menenjit, pseudotümör serebri, farenjit, poliarteritis nodoza, kütanöz vaskülit, immun kompleks nefriti, myalji, episklerit, optik nörit, baş ağrısı ve konvülsiyon, over ve testis ağrısı ve hassasiyeti, lenfadenomegali, göz dibinde kolloid cisimler görülebilir (3,20). Bunların arasında özellikle tekrarlayan aseptik menenjitin

ailevi akdeniz ateşinin tek bulgusu olabileceği ifade edilmiştir.

Çocuklarda ailevi akdeniz ateşi her kronik hastalıkta olduğu gibi büyüme bozukluğuna yol açar.

Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidozis

Amiloidozis, ailevi akdeniz ateşi dışında, kronik inflamatuvar hastalıklar, juvenil romatoid artrit, kistik fibrozis, inflamatuvar barsak hastalığı, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlarda da görülebilen, kongo kırmızısı boyası ile homojenöz eozinofilik görünümü bir materyalin değişik vücut dokularında birikmesidir. Amiloid maddesini kimyasal olarak heterojen, en az 15 farklı tipte protein karışımından oluşan mikrofibriller meydana getirir. Değişik hastalıklarda değişik amiloid tipleri birikir. Amiloidin iki önemli kimyasal şekli vardır. AL: İmmünglobulin hafif zincirlerinden oluşmuştur (Amyloid Light Chain). AA: İmmünglobulin olmayan bir proteinden oluşmuştur (Amyloid Associated). Ailevi akdeniz ateşinde AA tipi amiloid birikir.

Amiloidozis ailevi akdeniz ateşinin bulgularından biri olarak saymak yerine hastalığın özel bir komplikasyonu olarak ele almak daha doğrudur. Ailevi akdeniz ateşi ile birlikte amiloidoza değişik etnik gruplarda farklı sıklıkta rastlanmaktadır. Araplarda çok nadir, Ermenilerde %8, "Aşkenazilerde" %2-12, "Sefardik" Musevilerde %37 oranında bildirilmiştir (3,4,17,20,22). Ülkemizde yayınlanmış büyük seriler daha çok nefroloji ünitelerine aittir. Muhtemelen bu nedenle amiloidozis oranı çok yüksektir. Arısoy ve ark.'nın (3) 41 olguyu kapsayan araştırmalarında bu oran %10 olarak bildirilmiştir. Çok sayıda merkezde ve değişik ünitelerde yürütülecek, erişkin ve çocukları kapsayacak çalışmalarda Türkler için de daha sağlıklı amiloidozis sıklığı saptamak mümkün olacaktır.

Ailevi akdeniz ateşinde gelişen amiloidozis, orta boy arteriollerin intima ve media tabakasını, orta boy venüllerin subendotelyal tabakasını, dalak ve renal glomerülleri tutmaktadır. Karakteristik parankim yerleşimi gösteren amiloidozis, ailevi akdeniz ateşinde sık olarak gastrointestinal sistem, adrenal bezler ve böbreği tutmaktadır. Karaciğer ve kalp daha seyrek tutulur (23,24).

Amiloidozisin ortaya çıkması ile ailevi akdeniz ateşinin başlama yaşı, süresi, atakların sıklığı ve şiddeti arasında ilişki yoktur. Serum amiloid A maddesi krizler sırasında büyük

hastalarda artmakta, ancak amiloidoz bazılarında gelişmektedir. Amiloidoz gelişen hastalarda aile insidansı yüksek, eklem tutulması ve cilt lezyonları daha sıktır. Amiloidoz her yaşta ortaya çıkabilir (3,4).

Amiloidoz klinikte, başlangıçta böbrek tutulmasına ait belirtiler verir. Önce intermittant, daha sonra devamlı proteinüri şeklinde kendini gösterir. Proteinüri dönemi 3-4 yıl sürdükten sonra nefrotik sendrom tablosu gelişir. Nefrotik sendromlu olguların %60-80'inde 1-2 yıl içinde böbrek yetmezliği ortaya çıkar. Hastalığın seyri sırasında renal ven trombozu sıktır. FMF 'de hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve IgA nefropatisi görülebilmektedir (25).

Üst gastrointestinal sistemin, özellikle de duodenumun endoskopik ve biyopsi teknikleri ile incelenmesi çok önemlidir. FMF 'li hastalarda sistemik amiloidozun teşhisi için kemik iliği biyopsisi hem kolay, hem de çabuk ve güvenilir bir yöntem olarak önerilmektedir (26,27).

Renal amiloidozlu hastalar hemodiyaliz ve transplantasyon ile yaşatılabilirse karaciğer, dalak, tiroid ve sürrenal bezler gibi diğer organların amiloidozuna ait klinik belirtiler gözlenebilir. Transplasenter böbreklerde 3-4 yıl içinde amiloid birikebilir. Hemodiyalizin nefrotik sendromu düzelttiği ayrıca atakların sıklık ve şiddetini azalttığına dair yayınlar da mevcuttur (3,4,17,28)

Patogenez

FMF 'de temel olay vücudun seröz zarları olan synovia, periton ve olevranın inflamasyonudur. Bu inflamasyon dan büyük oranda polimorfonükleer lökositlerin artmış kemotaktik aktivitesi ve bu bölgelere aşırı makrofaj göçü sorumludur. FMF patogenezini açıklamaya yönelik bir çok çalışma yapılmış ve bir çok hipotez öne sürülmüş olmasına rağmen hastalığın patogenezini halen tam açıklığa kavuşmamış bir konudur.

1970'li yıllarda hastalığın patogenezini ile ilgili olarak immünolojik araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Bu çalışmalarda akut inflamatuvar reaksiyon cevabında değişiklikler, supresör T hücrelerinin oranında ve aktivitesinde azalma, kompleman düzeyi değişiklikleri, "cold-reacting" lenfositotoksinlerin ve dolaşan immün komplekslerin varlığı, serum immünglobulin ve sıklık AMP düzeylerinde artışlar gösterilmiştir (29,30). Melamed ve ark.(31) supresör T hücre aktivitesinin genel olarak ailevi akdeniz ateşinde azaldığını, hastada amiloid geliştiğinde bu

aktivitenin normale geldiğini bildirmişlerdir. Bizim 36 kişilik FMF teşhisi konmuş hasta grubumuzda yaptığımız çalışmada; atak sırasında ve ataklar arası dönemde flowsitometrik yöntemle lenfosit subgrupları ölçüldü ve lenfosit subgruplarında kantitatif bir değişiklik tespit edilmedi. Bugün kabul edilen görüş ailevi akdeniz ateşinde lenfosit subpopulasyonları bakımından önemli bir bozukluk olmadığı şeklindedir (3, 32).

1991 yılında yapılan bir çalışmada FMF'de yağ asit metabolizmasında bir bozukluk olduğu ve bu nedenle alterne yollarla bu bozukluğun kompanse edilmeye çalışıldığı, bu olay sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitleri ve oksidanların hücre membranlarında hasara neden olduğu, tüm bu olayların atak sırasında ortaya çıkan poliserözitin nedeni olabileceği belirtilmiştir (33).

Koşışinin tedaviye girmesinden sonra, bu ilacın lökositlerin fonksiyonunu bozduğu bilindiği için, araştırmalar nötrofil fonksiyonları ve inflamasyon mediatörlerine yönelmiştir. Ailevi akdeniz ateşli hastalarda nötrofil fonksiyonların normal bulunmasının yanı sıra nötrofillerden açığa çıkan lizozimlerde artış, kemotaksis değişiklikleri, lipooksijenaz ürünlerinde artış ve C_{5a} inhibitör eksikliği saptanmıştır(3,34). 1984 yılında Matzner ve ark. (35) ailevi akdeniz ateşli hastaların eklem ve peritoneal sıvılarında C_{5a} inhibitör eksikliğini göstermişler ve tipik serozal atakların gelişiminde önemli rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Daha sonra aynı araştırmacıların yaptıkları çalışmalar sonucu C_{5a} 'nın çok kuvvetli lökosit kemotaksis uyarıcı faktör olduğunu ve bu molekülü inhibe eden bir takım inhibitörlerin eksikliğinin serozal zarlardaki inflamasyon dan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Matzner ve ark.'nın (36) 1997 yılında yaptıkları araştırma sonucu FMF geninin üretiminden sorumlu olduğu "pyrin" veya "marenostin" isimli maddelerin, özellikle serozal zarlarda bulunan kemotaktik faktör inaktivatör enziminin aktivasyonundan muhtemel sorumlu ürünler olduğunu ve bu ürünlerin eksikliğinin de kemotaktik faktör inaktivatör enziminin, subklinik bir hasarda dahi salınan kemotaktik faktörün (muhtemelen C_{5a}) inaktivasyonunda yetersiz kaldığını ve FMF 'in akut ataklarına sebep olduğunu belirtmişlerdir.

Dilşen ve ark.'nın (37) 'da içinde bulunduğu bir araştırma grubu ailevi akdeniz ateşli 10 hastada C₄, C₅, CS düzeylerinin kontrollerle

aynı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde inflamasyon proteinlerinden haptoglobulin ve orosomukoid düzeyleri de normale benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada Behçet hastalığı ile kıyaslandığında ailevi akdeniz ateşli hastaların stimüle edilmemiş monositleri daha düşük düzeyde TNF- α üretmektedir. IL-1, IL-6 ve IL-8 üretimi de benzer şekilde ailevi akdeniz ateşli hastalarda Behçet hastalarına göre daha düşüktür (38). Başka bir çalışmada ise FMF atağı sırasında TNF- α üretiminde artış olduğu ve serozal inflamasyondan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (39).

Hastalıkta nötrofilden yoğun inflamasyon varlığına rağmen nötrofil yüzey yapışma molekülleri alanında yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mege ve ark.'nın (37) çalışmasında CDI 1B düzeyi Behçet ve ailevi akdeniz ateşli hastalarda normale göre çok düşük bulunmuştur. Direskeneli ve ark. (40) ise serumda solubl ICAM-1 düzeyini ölçerek hücre yüzeyinde artmış olan ICAM-1 molekülünün ve dolayısı ile artmış İnflamatuar yanıtın bir belirtisi olan bu mediatörü ailevi akdeniz ateşli hastalarda hem ataklar sırasında, hem de ataklar arası dönemde yüksek bulmuşlardır. Bu iki adhezyon molekülü dışında inflamasyonda önemli rolü olduğu bilinen diğer moleküller konusunda henüz bilgi bulunmamaktadır(41). Burada sadece ANCA (anti nötrofil sitoplazmik antikor) ile yapılmış bir çalışma mevcut olup, bu çalışmada özellikle İnflamatuar hastalıklarda artan ANCA 'nın FMF 'de değişmediği bildirilmiştir (42).

Bu arada dikkati çeken bir nokta da hemodiyalize alınan hastalarda akut atakların kaybolmasıdır. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır (3).

Tanı

Ailevi akdeniz ateşi, tanısı klinik bulgulara dayanarak konan bir hastalıktır. Henüz spesifik tanı koydurucu bir test bulunamamıştır. Ailevi akdeniz ateşi tanısı için üç kriterin gerektiği düşünülmektedir. Bu kriterler şöyle sıralanabilir.

1- 24-72 saat süren, ateşli, bazen artritle birlikte olan peritonit veya plörit veya her ikisini de içeren en az dört atak.

2- Ataklar arasında herhangi bir belirti veya bulgunun olmayışı.

3- Bu klinik tabloyu açıklayacak başka bir etyolojik faktör veya patolojik bulgunun olmayışı(3,4,43).

Barakat(44) 1984 yılında metaraminol testini tanı yöntemleri arasına sokmuştur, daha sonra

yapılan çalışmalarda da metaraminol testinin ailevi akdeniz ateşinde tanıda oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında bu testin artık önemini yitirdiği görüşünü paylaşan araştırmacılar da bulunmaktadır(45,46). Ataklar sırasında akut faz reaktanlarında özellikle de eritrosit sedimantasyon hızı, fibrinojen düzeyi ve beyaz küre sayısında yükselme olması tanıda yardımcı unsurlardır. Barakat (47) 1988 yılında yüksek dopamin beta-hidroksilaz düzeyini önemli bir tanı kriteri olarak bildirmiştir.

Tedavi

Hastalığın tedavisinde kolşisinden önce pek çok ilaç denenmiş, ancak hiçbiri başarılı olmamıştır. Kolşisin ailevi akdeniz ateşinde önce gut hastalığında olduğu gibi ataklar sırasında kullanılmış ve iyi sonuç alınmamıştır. Kolşisinin devamlı kullanılmasının atakları önleyeceği fikri ilk defa 1972'de Golgfinger tarafından ortaya atılmış ve 1974'de Goldstein ve ark. bunu kanıtlamışlardır. Bugün, devamlı kullanılan kolşisinin krizleri önlediği ve en azından sayılarını azaltıp, sürelerini kısalttığını biliyoruz. İlaç 1974'den beri ülkemizde de kullanılmaktadır. Kolşisin hastalığı kontrol altında tuttuğu için çocuklarda büyüme de iyi yönde etkilemektedir (48,49).

Kolşisinin en önemli etkisi amiloidozu engellemesidir. Ayrıca amiloidoz oluşmuş hastalarda nefrotik sendrom tablosunun, hatta renal fonksiyonların kısmen düzeldiği bildirilmiştir (3).

Kolşisin "colchicum"dan elde edilen bir fenantren derivativesidir. Hücre bölünmesini metafazda durdurur, polimorflarla olan fagositozu engeller ve olgunlaşmamış lenfositlerin dolaşıma geçmesini önler. Bu nitelikleriyle inflamasyon siklusunu kırarak semptomların ortaya çıkmasını engelliyor olabilir, ancak ilacın ailevi akdeniz ateşindeki kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Azalmış supresör hücre aktivite eksikliğini düzelttiği ve lökosit kemotaksisini azalttığı öne sürülmüştür (8).

Kolşisinin dozu, başlangıç için 1.2-1.8 mg/gün (çocuklarda 1-1.2 mg/m²/gün) olup, ataklar kontrol altına alındıktan sonra 0.6 mg/gün 'e indirilebilir. İlacın maksimal dozu 2 mg/gün 'dür. Olguların %95'inde kolşisine cevap

alınır. Cevap alınamıyorsa, ilacın yeterli emilemediği, hepatik yıkımın veya safra ve böbrek yoluyla atılımının artmış olabileceği veya hastalardaki genetik farklılık düşünülmelidir (3).

Ailevi akdeniz ateşinde kolşisini yaşam boyu kullanmaları gerekmektedir. Terapötik dozda kullanıldığında ilaç, kramp, hiperperistaltizm, abdominal ağrı, diare ve kusmaya neden olabilir. Yüksek doz alınan kolşisin ise, "Cholera like sendrom", dehidratasyon, şok, malabsorbsiyon ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Kolşisinin toksik dozu ise geçici alopesi, kemik iliği supresyonu, hepatosellüler yetmezlik, dissemine intravasküler koagulasyon, epileptik nöbet ve koma sonucu ölüme neden olmaktadır. Böbrek ve karaciğer hastalığı olan kişilerde bu risk daha yüksektir. Kolşisin intoksikasyonu kullanımı halihazırda oldukça sınırlı olan anti-kolşisin antikorlar ile tedavi edilmezse, genellikle fatal seyirlidir (3,48,50,51). Zemer ve ark.'nın (48) serisinde kolşisin kullanan gebe kadınların hiçbirinin bebeklerinde teratojen etkiye rastlanmadığını, gebeliğin ortalama süresinin ve ortalama doğum ağırlığının tamamen normal sınırlar içinde bulunduğunu bildirmişlerdir. Yine de başka bir seride uzun süre kolşisin kullanan annelerin takibi sonucu, 91 gebenin ikisinde trizomi 21 rastlanması nedeniyle uzun süre kolşisin kullanan annelere bir kez kromozom anomalilerini ekarte etmek için amniosentez önerilmiştir.(48,52).

Chredrit ve ark.'nın (53) kolşisin kullanan anneler üzerinde yaptıkları incelemeler sonucu, alınan kolşisinin büyük kısmının periferik dokulara bağlandığını ve anne sütüne çok az bir kısmının geçtiğini, bu nedenle emzirme döneminde de kolşisini güvenle kullanabileceklerini bildirmiştir.

Kolşisine direçli FMF ataklarında atak sırasında uygulanacak subkutan 8-10 milyon ünite interferonun atakları 4 saat içinde geçirdiği ve kullanılabilceği bildirilmiştir (54).

Ailevi akdeniz ateşinde "akut batın" ayırıcı tanısını nispeten kolaylaştırmak üzere elektif apendektomi önerilmektedir. Ancak cerrahi girişimin krizi başlatabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ziemand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 67-69.
2. Dubestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial mediterranean fever an echocardiographic study. *Chest* 1982; 81: 592-595.
3. Arısoy N. Ailevi akdeniz ateşi dünya, ülkemiz ve çocuklar açısından konuya bakış. *Klinik Gelişim* 1991; 4: 930-935.
4. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs- a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60: 837-847.
5. Karaaslan E, Saatçi Ü. Ailevi akdeniz ateşi. *Katkı Ped Der* 1986; 2: 13-15.
6. Bakir F, Saaed B. Systemic lupus erythematosus and periodic peritonitis (FMF). *Br j Rheumatol* 1989; 28: 81-82.
7. Yuval Y, Hemo Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1995; 57: 455-457.
8. Askentijevich I, Pras E, Gruberg L, Shen Y, Holma K, Helling S, Prosen L, Sutherland GR, Richards RI, Dean M. Familial mediterranean fever in Moroccan Jews; demonstration of a founder effect by extended haplotype analysis. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 644-651.
9. Shohat M, Bu X, Shohat T, Fischel-Ghodsian N, Magal N, Nakamura Y, Schwabe AD, Schlezinger M, Danon Y, Rotter JJ. The gene for familial mediterranean fever in both Armenians and non-Ashkenazi Jews in linked to the alpha-globin complex on 16p; evidence for locus homogeneity. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1349-1354.
10. Prass E, Aksentijevich I, Gruber L, et al. Mapping of a gene causing familial mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1509-1513.
11. The French FMF consortium. Localization of the familial mediterranean fever gene to a 250 kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 603-612.
12. The International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likelt to cause familial mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
13. The French FMF Consortium: a candidate gene for familial mediterranean fever. *Nat genet* 1997; 17: 25-31.
14. Bernet A, Da-Silva C, Petit JL, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever. *Hum Med Genet* 1998; 7: 1317-1325.
15. Askentijevitz I, Torosyan Y, Samuels J, et al. Mutation and haplotype studies of familial mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 949-962.
16. Mimouri A, Megal N, Stafitman N, Shohat T, et al. Familial mediterranean fever. Effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks on amyloidosis. *Pediatrics* 2000; 15: e70.
17. Koçak H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A. Amyloidosis in children with familial mediterranean fever. *Turk J Ped* 1989; 31: 281-287.
18. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial mediterranean fever. *World J Surg* 1994; 18): 139-142.
19. Sukenik S, Horowitz J, Boehm R, Bar Ziv J. Cervical spine involment in familial mediterranean fever. *J Rheumatol* 1985; 12: :603-604.
20. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Beşbaş N. Familial mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 82: 705-6.
21. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein Henoch syndrome in patients with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 42-47.
22. Koçak H, Saatçi Ü, Laleli Y. FMF'e ikincil amiloidozda retiküloendotelial sistem fagositik aktivitesi ve bu aktivite üzerine colchicine'in etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1980; 23: 15.
23. Agmon D, Green J, Platau E, Better OS. Isolated adrenal mineralocorticoid deficiency due to amyloidosis associated with familial mediterranean fever. *Am J Med Sci* 1984; 288: 40-43.
24. Woo P. Amyloidosis in children. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 691.
25. Oren S, Viskoper JR, Ilan S, Schlesinger M. Urinary albumin excretion in patients with familial mediterranean fever. a pilot study. *Am J Med Sci* 1991; 301: 375-378.
26. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arık N, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial mediterranean fever. *Kidney Int* 1993; 44): 834-836.
27. Tada S, Lida M, Iwashita A. Edoscopic and biopsy findings of upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endos* 1990; 36: 10-14.
28. Sobh M, Refaie A, Moustafa F, Shokeir A, Hassan N, Sally S, Ghoneim M. Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 704-708.
29. Savi M, Asinari G, Gaudiano V, Olivetti G, Neri TM. Unusual immunologic findings in familial

- mediterranean fever. *Arh Intern Med* 1978; 138: 644-5.
30. Levy M, Ehrenfeld M, Levo Y, Fischel R, Zlotnick A, Elikaim M. Circulating immun complexes in recurrent polyserositis (familial mediterranean fever, periodic disease). *J Rheumatol* 1980; 7: 886-90.
31. Melamed A, Cabili S, Zakuth V, Spirer Z. The immun regulation in familial mediterranean fever. *J. Clin. Lab. İmmunol.* 1988; 26; 125-8.
32. Akoğlu T. Ailevi akdeniz ateşi immünopatogenezi. 29 Ekim-2 Kasım 1996 X. Ulusal Romatoloji Kongresi Kong Kitabı 1996; 51-58
33. Topouzian NB, Bowie LJ. Familial mediterranean fever in a fraternal twin a laboratory evaluation. *Ann Clin Sci* 1991; 21: 205-215.
34. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Elikaim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial mediterranean fever). *Am J Med Sci* 1981; 281: 15-8.
35. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial mediterranean fever. *N Eng J Med* 1984; 311: 287-90.
36. Matzner Y, Babior BM. The familial mediterranean fever gene-cloned at last. *N Eng J Med* 1997; 20: 1548-49.
37. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, Ocal L, İnanç M, Capo C. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, interleukin 8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's Disease. A comparative study with interleukin and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993; 20: 1544-1549.
38. Mege JL, Dilşen N, Sanguedolce V, Gül A, Bongrand P, Roux H, Ocal L, İnanç M, Capo C. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor, IL-6, IL-8 and decreased neutrophil superoxide generation in Behçet's Disease. A comparative study with familial mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993; 20: 1544-1549.
39. Özbek S, Erken E, Güneşçar R, Canataroğlu A. Ailesel akdeniz ateşli hastalarda tümör nekroz faktör. *Ç Ü Tıp Fak Der* 1996; 21: 106-108.
40. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1999; 26: 1983-6
41. Saatci U, Ozdemir S, Ozen S, Bakkaloglu A. Serum concentration and urinary excretion of beta-2 microglobulin and microalbuminuria in familial mediterranean fever. *Arc Dis in Child* 1994; 70: 27-29.
42. Konca K, Erken E, ÖzbeK S, Güneşçar R. Familyal akdeniz ateşinde (FMF) anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar. *Ç Ü Tıp Fak Der* 1995; 12: 311-316.
43. Saatçi Ü. *Pediatride gelişmeler* (1. baskı). Ankara, Sinem Ofset, 1999, 843-848.
44. Barakat M H, El-Khawad AO, Gumaa KA, El Sobki HI, Fenech FF. Metaraminol provocative test. A spesific diagnostic test for familial mediterranean fever. *lancet* 1984; 1: 656-7.
45. Huppertz HI, Michels H. The metaraminol provocation test in the diagnosis of familial mediterranean fever. *Monatsschr Kindererhellkd* 1988; 136: 243-245.
46. Bolaman Z, Göral V, Canoruç F, Ertop Ş, Değertekin H, Yenice N, Müftüoğlu E. Familyal mediterranean fever tanısında metaraminol testinin önemi. *Haydarpaşa Num Hast Tıp Der* 1991; 31: 77-79.
47. Barakat M H, Gumaa K A, Malhas L N, El-Sobla N, Moussa M A, Fenech F F. Plasma dopamine beta-hydroxylase. Rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. *Lancet* 1988; 2: 1280-3.
48. Zemer D, Ivneh A, Pras M, Sohar E. Familial mediterranean fever in the cholchicine era; the fate of one family. *Am J Med Genet* 1993; 45: 340-344.
49. Federspiel B, Tunz O. Familial mediterranean fever Study of a Swiss child. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117: 173-178.
50. Hart J, Lewin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long-term colchicine therapy on jejunal mucosa. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2017-2021.
51. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effect of long term colchicine therapy on male fertility in patients with familial mediterranean fever. *Andrologia* 1986; 18(4):420-426.
52. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(12):1186-1191.
53. Ben Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial mediterranean fever. reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 241-246
54. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar H, Gönen Ö. Familyal akdeniz ateşi ataklarında interferonun etkisi. *Turk J Gastroenterol* 1996; 7:B17.