

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

İlhan SEZER, Hilal KOCABAŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ANTALYA

ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi, günümüzde bilinen herediter periyodik ateş sendromları arasında en yaygın ve en iyi tanınmış olanıdır. Biz bu derlemede, yurdumuzda sıkça görülen bu hastalığı ve yeni tedavi metotlarını özetledik. **Ana bulgular:** Ailesel Akdeniz ateşi literatürde ilk defa 1908 yılında bir Yahudi kızında tanımlanmıştır. Çoğunlukla Ermenilerde, Sefarad Yahudilerinde, Araplarda, Anadolu Türklerinde görülür. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Tipik özelliği karın ağrısı, göğüs ağrısı veya eklem ağrısının eşlik ettiği akut ateş ataklarıdır. En önemli komplikasyonu ise AA tipi amiloidozdur. Spesifik bir laboratuvar veya radyolojik bulgusu yoktur. Tedavide en çok kullanılan kolşisin, akut atak sıklığını azalttığı gibi amiloidoz gelişimini önlemede de etkindir. **Sonuç:** Hastaların yaklaşık 1/4'ü kolşisin tedavisine dirençlidir. Bu hastalarda tedaviye eklenen interferon α , selektif serotonin reuptake inhibitörleri veya biyolojik ajanların etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Kolşisin

Selçuk Tıp Derg 2007; 24: 209-216

SUMMARY

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Aim: Familial Mediterranean fever, is the most common and well known disease in hereditary periodic fever syndromes at the present time. In this review we summarized the disease, which was seen frequently in our country, and newly treatment methods. **Main findings:** Familial Mediterranean fever was described in a Jewish girl in 1908. Generally it was seen in Armenians, Sefaradian Jew, Arabians and Anatolian Turks. Pathogenesis of the disease was not clear. Characteristic feature of the disease is acute fever attacks accompanied with abdominal pain, chest pain and joint pain. The most important complication is type AA amiloidosis. There is no specific laboratory or radiological finding. Colchicum which is used in the treatment, decreases frequency of attacks and prevents from development of amiloidosis. **Result:** Aproximately 1/4 patients are resistive to colchicum treatment. There are some studies which shows adding interferon α , selective serotonine reuptake inhibitors and biological agents to the treatment are effective in these patients.

Key Words: Familial mediterranean fever, colchicum

Haberleşme Adresi : **Dr. Hilal KOCABAŞ**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ANTALYA

e-posta: **hllkocabas@yahoo.com**

Geliş Tarihi: **22.03.2007**

Yayına Kabul Tarihi: **02.05.2007**

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), günümüzde bilinen herediter periyodik ateş sendromları arasında en yaygın ve en iyi tanınmış olanıdır. AAA, etnik kökenlerle ilişkili, otozomal resesif geçiş gösteren yaklaşık olarak dünya genelinde 150.000'e yakın insanı etkilediği bilinen bir hastalıktır (1). Tipik ataklar genellikle üç günden kısa süreli ateş, peritonit, plörezi, artirit ve erizipel benzeri cilt lezyonlarıyla karakterizedir (2). Bu hastalık literatürde benign paroksizmal peritonit, periyodik peritonit, tekrarlayıcı poliserozid ve periyodik hastalık gibi farklı isimlerle anılmıştır.

Epidemiyoloji

AAA literatürde ilk defa 1908 yılında bir Yahudi kızında tanımlanmıştır. Ancak tablonun farklı bir klinik antite olarak tanımlanması 1945 yılına rastlar. Bundan bir yıl sonra ilk Türk hasta, garip bir karın ağrısı sendromu adı altında Türk Tıp Mecmuasında yayınlanmıştır (3). Hastalık çoğunlukla Ermenilerde, Sefarad Yahudilerinde, Araplarda, Anadolu Türklerinde görülür. Tüm AAA popülasyonlarında ortak bir haplotip tanımlanmış olması ortak bir genetik etkiyi olasılık dâhiline sokmaktadır (2).

Ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada muhtemel AAA prevalansı 9,3/10000 olduğu bildirilmiştir. Bu oran juvenil idiopatik artirit prevalansından daha yüksek bulunmuştur. Yazıcı ve arkadaşları AAA'nın ülkemizde en yaygın olarak orta ve doğu Anadolu'da görüldüğünü belirtmektedir. İsrail ve Lübnan Ermenilerinde bu oran 1/500 olarak bildirilmiştir (4).

Hastaların çoğunda ilk semptomlar çocukluk veya adölesan dönemde 5-15 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastaların %90'ında ilk atak yirmi yaşından önce başlamaktadır. Bu yüzden AAA pediatrik bir hastalıkmiş izlenimi verebilir. Erkeklerde görülme oranı kadınlardakinin 1,5-2 katıdır (5).

Patogenez

AAA'nın genetik temelini yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hasta-

lığın patogenezi hala tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir. Ataklar esnasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi ileri derecede artmıştır. Tutulmuş olan dokularda belirgin nötrofil hâkimiyeti mevcuttur (4). Hastalığın temelinde otoimmün mekanizmaların bulunabileceği de düşünülmüş ancak spesifik otoantikörlerin saptanamamış olması ve semptomların steroidlere yanıt vermemesi patogenezde otoimmün değişikliklerin rol oynadığı görüşünü azaltmıştır (6).

Mediterranean Fever V (MEFV) geni ilk kez 1992 yılında, 16. kromozomun kısa kolu üzerinde tespit edilmiştir. Günümüzde MEFV genindeki mutasyonların, AAA'ya yol açtığı düşünülmektedir. MEFV geninin protein ürünü pürin veya marenostriin olarak bilinir. Pürin sınırlı doku ekspresyonu olan, özellikle nötrofillerde bulunan ve nötrofil aktivasyonunu dolayısıyla inflamasyonu baskılayan düzenleyici bir proteindir (6).

Pürin disfonksiyonu AAA etyopatogenezinin temelini oluşturmaktadır. MEFV genindeki çeşitli mutasyonlar sonucu farklı genotip ve fenotipler ortaya çıkar. Bu farklılık AAA'nın ağırlık derecesini, gelişme sıklığını, değişik etnik gruplarda farklı şiddette seyretmesini ve amiloidoz gelişimini belirlemektedir. Bu gendeki mutasyonlardan on tanesi 10. eksonda saptanmıştır. Bunlardan ilk dört mutasyon (M694V, M690I, M694I, V726A) tüm etnik gruplardan %85'inde bulunmuştur. Bu mutasyonlar Anadolu Türklerinde heterojen dağılım gösterir. M694V mutasyonu amiloidoz ile sıkı ilişkili bulunmuştur (7).

AAA'lı hastalarda interlökin 8 (IL-8), çözünebilir interselüler adhezyon molekülü 1 (sICAM-1) seviyeleri yüksek bulunmuştur (8). Dolayısıyla AAA'da nötrofillerin artmış adhezyon yoluyla aktive olduğu iddia edilmiştir.

Kemokinler; lökositlerde kimyasal çekicilik oluşturan veya onları aktive eden sitokinlerdir. Klasik kemokinler arasında C3a, C5a, LTB4, platelet aktive eden faktör, yer almaktadır. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda kemokinlerin inflamasyonda yer aldığı ve yeni tedavi stratejilerinde yer alması gerektiği

öne sürülmektedir (9). Dizdar ve ark. yaptıkları çalışmada FMF ve MIP-1 α arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve akut atak sırasında remisyondaki hastalardan ve sağlıklı kontrollerden yüksek olduğunu bulmuşlardır (10). TNF- α 'nın FMF'deki rolü açık değildir. Daha önce yapılmış çalışmalarda ataklar sırasında düşme/hafif yükselme, ataklar arasında ise normal/artmış seviyeler tespit edilmiştir. Bunun yanında MEFV geninin TNF- α ile regülasyonunun arttığı bilinmektedir. Bu veriler FMF tedavisinde anti-TNF ajanlarının etkili olabileceğini göstermektedir (11). Bir semptomatik ajan olan metarominol infüzyonunun akut ataklara yol açması nedeniyle ketakolamin metabolizmasındaki bir bozukluğun AAA ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ataklar sırasında plazma adrenalin düzeyleri belirgin derecede artmış bulunmuştur (4).

Klinik Özellikler

AAA'nin tipik özelliği karın ağrısı, göğüs ağrısı veya eklem ağrısının eşlik ettiği akut ateş ataklarıdır. Hastalar ataklar arası dönemlerde tamamen aktif ve sağlıklıdır. Ataklar genellikle 12-72 saat arasında sonlanır, ancak artroz veya artrit daha uzun süreli olabilir. Ataklar arasında düzenli bir zaman aralığı olmadığı gibi atakların süresi ve klinik özellikleri de ataktan atığa farklılıklar gösterebilir. Atakların sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte azalır (4). Atakları tetikleyen belirgin bir faktör tespit edilemediyse de emosyonel stres, aşırı fiziksel aktivite yada menstruasyonla tetiklenebilmektedir (5).

AAA'lı hastalar iki fenotipe ayrılırlar. Ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi tipik atakların görüldüğü hastalar fenotip I, tipik ateş ve karın ağrısı gibi hastalığa özgü ataklar olmadan amiloid nefropatisi gelişen hastalar ise fenotip II olarak sınıflandırılır (12).

Ateş

Ateş 38-40°C'ye kadar yükselebilir. Akut atakların hemen hepsinde ateş gözlenir. Bazen subfebril seyredebilirken, atağın tek semptomu da olabilmektedir (13).

Peritonit

Ateşten sonra en sık rastlanan ikinci belirtidir. Hastaların yaklaşık %95'inde bulunurken %50'sinde ilk semptomdur (4). Bulantı ve kusma eşlik edebilir. Erişkinlerde konstipasyona, çocuklarda ise ishale daha sık rastlanır. Ağrı genellikle bir kadrandan başlayıp tüm batına yayılır. Fizik muayenede batın şiş görünümde, rijit, hassas, barsak sesleri azalmış olabilir, hatta rebound bulgusuna rastlanabilir. Direkt grafide hava sıvı seviyesi görülebilir. Klinik tablo, akut apandisit veya kolesistit gibi yanlı tanı alınmasına neden olabilir. Bundan dolayı hastaların büyük bir kısmına apendektomi veya kolesistektomi uygulanabilmektedir (13). Diğer yandan AAA'lı hastalardaki her akut karın ağrısının hastalığa bağlı normal olarak kabul edilmesi de hayati risk taşıyabilir. Erken dönemlerinde elektif koşullarda apendektomi önerenler bile vardır (4).

Plörezi-plörit

Plevral ataklar Yahudi ve Arap hastaların %40'ında, Türk hastaların %30'unda, Ermeni hastaların %50'sinde görülmektedir. Tunca ve ark.'ları, 2838 AAA'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada plörit prevalansını %31.2 olarak bulmuşlardır (14). Plörezi genellikle tek taraflıdır. Nefes alma ağrılıdır. Muayenede tutulan tarafta solunum seslerinde azalma, plevral frotman duyulabilir. Akciğer grafisinde kostofrenik açıda az miktarda geçici effüzyon veya ateletazi gözlenebilir. Plörezi bir hafta kadar sürebilir ve sekel bırakmadan iyileşir (4).

Artrit ve diğer Kas-İskelet sistemi tutulumları

Eklem tutulumu hastaların %16-24'ünde ilk semptom olabilir (1). Artrit hastaların yarısından fazlasında 10 yaşının altında başlar. Artrit en sık monoartikülerdir ve genellikle destrüktif değildir. En çok, diz, ayak bileği ve kalça eklemleri tutulurken üst ekstremitte eklemleri daha az sıklıkla tutulur. Ataklar genellikle birkaç günde sekel bırakmadan iyileşir, ancak nadiren diğer tüm sistemik bulgular ortadan kalktığı halde eklem bulguları gerilemez, ay-

larca hatta yıllarca sürebilir. Kronikleşme çoğunlukla kalçada, daha az sıklıkla da dizde görülür. Uzamış artrit hastaların %2-6'sında görülür ve kalıcı hasarla sonuçlanabilir (13).

AAA'lı hastalarda nadiren sakroiliit bildirilmesine rağmen seronegatif spondiloartropati ve AAA ilişkisi halen tartışmalıdır (15). AAA'lı hastalarda febril myalji de bildirilmiştir (16). Bu tarz myalji atakları 6 haftaya kadar uzayabilir. Oldukça şiddetlidir ve genellikle kol ve bacaklardadır. Ayrıca tanıda kolşisin toksitesinin neden olabileceği myopati de göz önünde bulundurulmalıdır. Myalji kolşisin tedavisine rağmen gelişebilir (17).

Erizipel benzeri cilt lezyonları

AAA'lı hastalarda görülen en karakteristik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Türk hastalarda erizipel benzeri eritemin prevalansı %20.9 olarak bulunmuştur (14). Bu lezyonlar genellikle keskin kenarlı, 10-15 cm çapında, şiş ve kızamık alanlardır. Palpasyonda hassasiyet ve ısı artışı mevcuttur (2). Eritem genellikle diz altı ve ayak bileğinin ekstansör yüzlerinde ve ayak sırtında gözlenir, sıklıkla tek taraflıdır. Genellikle 2-3 gün içerisinde kendiliğinden geçer. Diğer dermatolojik lezyonlar arasında subkutan nodüller, nonspesifik purpura sayılabilir (12).

Amiloidoz

AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidoz (AA tipi), amiloid A proteininin birikmesi sonucunda meydana gelir (18). Amiloidoz, çoğunlukla 40 yaşından önce gelişir. Erkek çocuklarda daha fazla görülmektedir. Fenotip II hastalarda amiloidoz gelişmesi, AAA amiloidozunun inflamasyona sekonder gelişmediğini göstermektedir (19).

En sık olarak böbrekleri tutar, sıklıkla nefrotik sendrom gelişir, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Amiloidoz gelişmesinden kronik böbrek yetmezliğine gelişmesine geçen süre, fenotip I hastalarda 4,8 yıl, fenotip II hastalarda üç yıldır. Amiloid nefropatisinin ilk klinik bulgusu proteinürüdür. Proteinüri miktarı ile amiloid birikiminin glomeruler dağılımı ve derecesi arasında bir korelas-

yon yoktur (19).

Gebeliğin amiloid nefropatisini daha da ağırlaştırdığı bildirilmiştir (20). Amiloidoz böbrekler dışında barsaklar, karaciğer, dalak, böbreküstü bezleri de tutabilir. Amiloidoz gelişen hastalarda aile öyküsü daha belirgindir. Bu hastalarda eklem tutulumu, eritem ve splenomegali görülme sıklığı amiloidoz gelişmeyen hastalardan daha siktir.

Amiloidozun görülme sıklığı etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Kuzey Afrika Yahudilerinde ve Anadolu Türklerinde daha sık görülür. Ermenilerdeki sıklığı daha azdır. Araplarda, Aşkenazi ve Irak Yahudilerinde ise oldukça nadirdir. Kolşisinin etkin ve yaygın kullanımı amiloidoz sıklığını eskiye nazaran azaltmıştır (4).

Diğer organ tutulumları

AAA'lı hastalarda santral sinir sistemi tutulumu sık değildir ancak tekrarlayıcı aseptik menenjit vakaları bildirilmiştir (21). Akut skrotum ve testiküler amiloidoza bağlı azospermi gelişebilir (22,23). Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve poliarteritis nodoza (PAN) gibi bazı vaskülitler bu hastalarda normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (18). AAA'lı hastalarda mezenşial proliferatif glomerulonefrit (18) ve hızlı progresif glomerulonefrit görülmüştür (24). Diğer nadir komplikasyonlar arasında perikardit ve kardiyak tamponad (14) sayılabilir.

FMF ve gebelik

Gebelikte FMF'nin gidişatı çeşitlidir. Bazı gebeler ataklarının olmadığından bahsederken bazıları daha sık ve yıkıcı ataklar geçirdiğinden bahseder. Atak sırasındaki ağrı ve rahatsızlıktan daha tehlikeli olanı gelişen peritonitin uterus kontraksiyonuna ve erken doğuma neden olabilmesidir. Bu yüzden hamilelik sırasında atakların kontrol altına alınması oldukça önemlidir. FMF'e bağlı renal amiloidozu olanlarda gebelik; düşük veya ölü doğum ile sonlanabilir veya renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir (25).

Tablo 1. FMF tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Tipik ataklar	Atipik ataklar
I. Peritonit (Generalize)	I. Göğüs ağrısı
II. Plörit (tek taraflı) yada perikardit	II. Eklem ağrısı
III. Monoartrit (Kalça, diz, ayak bileği)	III. Abartılı bacak ağrısı
IV. Ateş	IV. Kolşisine cevap alınması
V. İnkomplet abdominal atak	

Tanı için 1≥majör yada 2≥minör kriter yeterlidir.

Tipik atak; Benzer en az 3 defa tekrarlayan, ateşin 38°C derece ya da daha fazla olduğu, en az 12 saat ile 3 gün arasında süren atak olarak tanımlanmıştır.

İnkomplet ataklar:

1. Ateşin normal sınırdaki olması veya 38 °C dereceden daha düşük olması
2. Atakların tanımlanandan daha kısa veya daha uzun olması
(Ancak hiçbir atak 6 saatten kısa veya bir haftadan uzun olamaz)
3. Abdominal ataklar sırasında peritonit bulgularının gözlemlenmemesi.
4. Abdominal atakların lokalize olması
5. Tanımlanan eklemlerin dışındaki eklemlerde artrit bulunması.
(Ne tipik ne de inkomplet ataklara uymayanlar atak olarak sayılmaz)

Laboratuvar bulguları

AAA atakları sırasında nonspesifik bir akut faz yanıtı olur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, alfa 2 ve beta globulin düzeyleri artar, lökositoz olur. Akut faz yanıtı, amiloidoz gelişmiş hastalarda daha abartılıdır. Amiloidozun erken bulgusu mikroalbuminüri ve proteinürüdür. AAA seyri mikroskopik hematüri ve atak sonrasında gaitada gizli kan saptanabilir. Eklem ponksiyonunda sinovyal sıvı viskozitesi azalmış, müsin pıhtısı ise normal, lökosit sayısı değişkendir; ancak septik artrit anımsatacak kadar yüksek olabilir, polimorf nüveli lökosit baskınlığı vardır. Kültürde üreme yoktur. Sinovyal biyopsi nonspesifiktir. Atak sırasında peritoneal veya plevral sıvı, fibrin, protein ve lökosit zengin steril bir eksuda niteliğindedir. Radyolojik bulgular nonspesifiktir. Akut atak sırasında akciğer grafisinde plevral effüzyon, abdominal atak sırasında da ayakta direkt karın grafisinde hava sıvı seviyeleri tespit edilebilir. Akut artrit yumuşak doku şişliği ve geçici osteoporoz görülebilir. Kronik kalça eklemi tutulduğunda aseptik nekroz, eklem aralığında daralma ve skleroz gibi bulgular görülür.

Tanı

AAA'nın teşhisinde spesifik bir test olmadığı için, klinik tanı geçerlidir. Klinik bulguların ve etnik grubun uygunluğu, kolşisine yanıt ve başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidoz tanı için önemlidir. Genetik bilimindeki hızlı ilerlemeler de AAA tanısını klinik tanıdan ileriye götürememiş, sadece destekleyici bulgu olarak kalmıştır. Tipik ataklarla başvuran hastalarda tanı oldukça kolaydır. Ancak, AAA ülkemizde çok yaygın görülmesine rağmen tanı gecikme süresi ortalama 9,3 yılı bulmaktadır (5). Livneh ve arkadaşları tarafından geliştirilen AAA tanısına yönelik kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesi % 99 olarak tespit edilmiştir (26) (Tablo 1).

Ayırıcı Tanı

Yüksek ateş ve karın ağrısı, akut karın tablosuyla; tekrarlayan ataklar ise, tekrarlayan pankreatit, porfiri ile karıştırılabilir. Plevral ataklar ise; tekrarlayan pulmoner emboli, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar veya enfeksiyöz nedenlerle ayırıcı tanıya girer. Eklem bulgularının varlığında palindromik romatizma, septik artrit ve kristal artropatiler mutlaka dışlanmalıdır.

Özellikle çocuklarda; juvenil idiopatik artrit, Akut Romatizmal Ateş, SLE, PAN ve HSP düşünülmesi gereken hastalıklardır. AAA tanısı koymak için sinovyal sıvı analizi ve gerekirse laparotomi dahil tüm tanısal girişimler yapılmalıdır. Diğer olasılıklar dışlandıktan sonra AAA tanısı konulmalıdır.

Ailesel İrlandalı Ateşi (Familial Hibernian Fever) (27); ateş, lokalize myalji, ağrılı eritem, karın ağrısı, plörezi ve oligoartralji ataklarıyla seyreden periyodik bir hastalıktır. Ataklar sıklıkla bir haftadan uzun sürer, akut faz yanıtı yükselebilir. Erizipel benzeri lezyonların vücudun her yerinde olabilmesi, gözlerde kanlanma, tek taraflı periorbital ödem, myaljilerin lokalize oluşu, otozomal dominant geçiş ve kortizona kısa süreli fakat iyi yanıt vermesi AAA'dan farklarıdır.

Hiperimmunglobulinemi D sendromu: Ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma, baş ağrısı, deri lezyonları ve artralji ile seyreden otozomal resesif geçen periyodik bir hastalıktır. Serumda IgD ve IgA düzeylerinin yüksek olması, lenfadenopati sıklığının AAA'dakinden daha fazla olması, deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit ve IgD-C3 birikiminin saptanması, akut faz yanıtının çok daha şiddetli ve uzun süreli oluşu AAA'dan ayırt edilmesinde yardımcıdır (18).

Tedavi

İlk kez 1972 de Goldfinger tarafından AAA tedavisi için önerilen kolşisin etkinliği (28), 1974 de Zemer ve arkadaşlarının yaptığı çift kör bir çalışma ile gösterilmiştir (29). Kolşisin, metafazda mikrotübül sistemini inhibe ederek, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır, lökosit cAMP düzeyini artırarak lizozomal degranülasyonu inhibe eder (30). Atak sırasında başlanan kolşisinin, o atağı geçirci etkisi yoktur. Önerilen profilaktik kolşisin dozu 1-1.5 mg/gün'dür, 2 mg/gün üzerinde ise toksite riskini artırmak dışında yarar sağlamaz (28-31). Karın ağrısı ve plevral ataklar kolşisine iyi yanıt verirken, eklem bulguları tedaviye dirençlidir. Akut atak sırasında indometazin gibi NSAİİ'da kullanılabilir. Steroidler ise etkisizdir. Hatta steroid tedavisine

yanıtsızlık ayırıcı tanıda önemlidir (5).

Kolşisin amiloidoz gelişimini de önler. Kolşisinin proteinürisi olan hastalarda bile böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı azalttığı, hatta amiloidozu geriletmediği bildirilmiştir (30). Amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda diyaliz veya transplantasyon yapılabilir. Transplant böbrekte amiloidoz gelişiminin, 1.5 mg/gün dozunda kolşisinle önlendiği gösterilmiştir (32).

Kolşisinin gebelikte kullanımına ara verilmeden devam edilmesi, ataklar sırasında oluşabilecek komplikasyonların sonuçlarının daha kötü olması nedeniyle gereklidir. Ancak gebeliğin 4-5'inci aylarında amniosentez yapılması tavsiye edilir (25).

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistemde olur. Motilitenin artmasına bağlı olarak bulantı-kusma, karın ağrısı ve ishal görülebilir. Doza bağlı olan bu yan etkiler, genellikle dozun azaltılmasına iyi yanıt verir. Daha nadiren miyopati, periferik nöropati, alopesi, kemik iliği baskılanması, oligospermi, azospermi görülebilir. Çok yüksek dozlarda (6-8 mg/gün üzerinde) gastrointestinal kanama, deri döküntüsü, karaciğer ve böbrek yetersizliği, metabolik asidoz, hipokalsemi, konvülsiyon ve koma görülebilir (30).

AAA'lı hastaların yaklaşık 1/4'ü kolşisin tedavisine dirençlidir. Bu hastalarda tedaviye eklenen interferon α 'nın etkili olduğunu gösteren çalışmaların (33) yanında belirgin etkisinin olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (34).

Eklem tutulumu genellikle fonksiyonel olarak iyileştiği için konservatif yaklaşım yeterli olur. Kolşisin ve NSAİİ'lere yanıtsız, inatçı eklem tutulmuşunda eklem içi steroid tedavisi ve sinoviyektomi denenebilir. Uzamış artritli vakalarda interferon- α tedavisinin sinoviyektomiye alternatif bir tedavi olabileceği de savunulmaktadır (35). Kalça tutulmuşu varlığında aseptik nekroz ve eklem yıkımı siktir ve kalça protezi gerekebilir.

Onat ve ark. (36) yaptıkları bir çalışma

sonucunda kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda tedaviye selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) eklenmesinin atak sayısını belirgin şekilde azalttığını öne sürmüşlerdir.

Anti-TNF- α ajanlarının AAA tedavisindeki rolü açık değildir. İnfliksımab tedavisi almış birkaç vaka bildirilmiştir (11,37). Çoğunda özellikle eklem bulguları üzerinde iyi sonuçlar alınmıştır. Mor ve ark. ise TNF- α blokörü olarak Etanercept kullanmışlar ve semptomlarda belirgin düzelme sağlamışlardır (37).

Sonuç olarak AAA; ateş, serözit ve artritle karakterize, kendini sınırlayan herediter, inf-

lamatuvar bir hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösteren hastalık çoğunlukla Türk, Yahudi, Ermeni ve Araplar gibi etnik grupları etkiler. Hastalığın nedeni pürin'i kodlayan mutasyona uğramış MEFV genidir. Mutajenik pürin kontrolsüz inflamasyona neden olur. AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidoz, kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir. AAA'nın tedavisinde temel ilaç kolşisindir. Günlük kullanılan kolşisin atakların frekans ve süresini azaltır, renal amiloidoz gelişimini engeller. Kolşisine dirençli olan vakalarda interferon- α , SSRI, TNF α blokürleri denenmekte olup cevap alınan vakalar da mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2005;32:859-62.
2. Pras M. FMF: Past, Present and Future. *Clin Exp Rheum* 2002;20(suppl 26):66.
3. Marmaralı A. Grip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cem Mecm* 1946;12:436-3
4. Gilgil E, Arman M.İ. Ailesel Akdeniz Ateşi. In Göksoy T. Ed Romatizmal Hastalıklarda Tanı ve Tedavi. Yüce yayınları, İstanbul. 2002:711-20
5. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. In Doğanavşargil E; ed. Klinik Romatoloji. Deniz matbaası; İstanbul 1999;467-74
6. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1999; 26:890-7.
7. Turkcapar N, Tuncali T, Kutlay S, Burhan BY, Kinikli G, Erturk S, Duman M. The contribution of genotypes at the MICA gene triplet repeat polymorphisms and MEFV mutations to amyloidosis and course of the disease in the patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2007;27:545-51
8. 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.
9. Haringman JJ, Ludikhuizen J, Tak PP. Chemokines in joint disease: the key to inflammation? *Ann Rheum Dis* 2004;63:1186-94
10. Dizdar O, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Kiraz S, Ertenli I, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α : A link between innate immunity and familial Mediterranean fever? *Cytokine*. 2007;30. [Epub ahead of print]
11. Ozgocmen S, Ozcakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol*. 2006;25:83-7.
12. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*. 2006;26:489-96
13. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillier's Clinical Rheumatology*. 2000;14:477-98
14. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:1-11.
15. Balaban B, Yasar E, Ozgul A, Dincer K, Kalyon TA. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int*. 2005;25:641-4.
16. B'chir Hamzaoui S, Bouslama K, Abdallah M, M'rad R, M'rad S, Ben Dridi M. Myalgia in familial Mediterranean fever. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163:93-5

17. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:612-27
18. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:853-9
19. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6:1-6
20. Shimoni Y, Shalev E. Pregnancy and complicated familial Mediterranean fever. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990;33:165-9.
21. Collard M, Sellal F, Hirsch E, Mutschler V, Marescaux C. Recurrent aseptic meningitis in periodic disease or Mollaret's meningitis? *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147:403-5.
22. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*. 2000;16:72-4
23. Haimov-Kochman R, Prus D, Ben-Chetrit E. Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod*. 2001;16:1218-20.
24. Yalcinkaya F, Tumer N, Tulunay O, Tekin M. FMF related non-amyloid glomerular diseases. In: Sohar E, Gafni J, Pras M (eds) *Proceedings of the 1st International Conference on FMF, Jerusalem, 1997*. Freund, Tel Aviv, pp 175-80
25. Chetrit EB, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003;62:916-9
26. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
27. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghill PJ. Familial Hibernian fever *Q J Med*. 1982;51:469-80
28. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302
29. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-4.
30. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:48-59
31. Sherif AM, Refaie AF, Sheashaa HA, El-Tantawy AE, Sobh MA. Long term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am J Nephrol*. 2004;24:582-6
32. Keven K, Sengul S, Kutlay S, Ekmekci Y, Anadol E, Nergizoglu G, Ates K, Erturk S, Erbay B Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2004;36:2632-4.
33. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan S, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficacy of continuous interferon- α administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):41-4
34. Tunca M, Akar S, Soyuturk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, et al. The effect of interferon- α administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34): 37-40.
35. Ureten K, Calguneri M, Onat MA, Ozcakar L, Ertenli I, et al. Interferon alfa in protracted arthritis of familial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1527
36. Onat AM, Ozturk MA, Ozcakar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S, et al Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial Mediterranean fever *Tohoku J Exp Med*. 2007;211:9-14.
37. Mor A, Pillinger MH., Kishimoto Abeles M, Livneh A, familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:38-40