

# TÜRK TIBBINDA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI VE AMİLOİDOZ

## FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND AMILOIDOSIS IN TURKISH MEDICINE

Emel Örün\*, Fatoş Yalçinkaya\*\*

\*T.C Emekli Sandığı Gnl. Müd. Merkez Pik. Çocuk Sağl. ve Hst. Uzmanı\*\*A.Ü.T.F Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı

### ÖZET

*Bu yazıda, Türk ve dünya literatürlerinin ışığında Türklerde FMF hastalığının özellikleri ve Türk tıbbındaki hastalıkla ilgili gelişmeler sunulmuştur. FMF; Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülen, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ile birlikte karın ağrısı, plevrit, artrit ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. FMF, esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve hastaların %90'ında şikayetler 20 yaşından önce başlar. Hastalığın klinik özellikler farklı etnik gruplarda birbirine benzemektedir. Ancak Türklerde hastalığın daha ağır seyrettiği ve amiloid gelişme riskinin daha yüksek olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır.*

*Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı klinik bulgular ve hasta izlemiyle konur. Tanının konulabilmesi için hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekir. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Akut inflamasyonla giden olaylarda arttığı bilinen akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen, seruloplazmin, serum amiloid A proteini vb) atakta artar ve atak sonrasında normale döner.*

*FMF hastalarını tehdit eden en önemli komplikasyon böbrek yetmezliğine yol açabilen amiloidozistir. Günümüzde FMF hastalarına atakların azalmasını sağlayan ve daha da önemlisi tüm hastalarda amiloid gelişimini önleyen kolşisin tedavisi uygulanmaktadır. Son yıllarda hastalıkla ilgili bilgi ve deneyimlerin artması hastaların daha düzenli izlenmesi ve dünyada olduğu kadar Türkiye'de de amiloid vakalarının azalması sonucunu doğurmuştur.*

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, amiloidosis, Türk Tıbbı

### SUMMARY

*In this report, by the guidance of Turkish and international literature, the features of FMF disease in Turkish patients and the advances in related with thi disease Turkish Medicine were presented. FMF is an autosomal recessive hereditary disease which affects people of mediterranean origins (Turks, Armenians, Araps, Sephardic Jews). The disease is characterized by recurrent, self-limited fever, abdominal pain, pleuritis, arthritis and erysipelas-like skin lesion. FMF is a disease of childhood and %90 of patients begin to suffer before 20 years of age. The clinical features are similiar in all affected ethnic groups. But it was emphasised by several reports that course of the disease is more severe and the incidence of amyloidosis is much higher in Turkish patients compared to other ethnic groups.*

*The diagnosis of FMF is based on clinical manifestations and following up patients. FMF susceptible patients should be evaluated both in attacks and attack-free period for accurate diagnosis. There is no spesific laboratory tests for FMF. During attacks, acute phase reactants such as C-reactive protein, fibrinogen, ceruloplazmin, serum amyloid A are elevated. All these tests are usually returned gradually to normal values after attacks.*

*The most important complication of FMF is amyloidosis, usually affecting the kidneys, resulting in renal insufficiency Today, colchicine treatment decreases the occurance of FMF attacks and prevents development of amyloidosis Previously as the knowledge and experiences about the disease increases, patients are more regularly observed and receivel colchicine treatment. Consequently amyloidosis has been decreased in Turkey as well as in the world*

**Key words:**Familial Mediterrean fever, amyloidosis, Turkish Medicine

## GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF); Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülen, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ile birlikte karın ağrısı, plevrit, artrit ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1,3-4).

## TARİHÇE

Ailevi Akdeniz Ateşi Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler'de sık olarak görülür. İlk FMF olguları bu etnik gruplarda tanımlanmıştır. Dünya literatüründe ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız olgu yayınlamışlardır (5). İlk olgudan sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal, '**Benign Paroksizmal Peritonitis**' adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik antite tanımlamıştır (6). 1948 yılında Reiman '**Periyodik hastalık**' tanımlamasını kullanmıştır (8). 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmişler ve 1956 yılında aynı yazarlar FMF'li hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir (9). Heller ve Sohar 1958 yılında ilk kez '**Ailevi Akdeniz Ateşi**' tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir (10,11). Türkiye'de ise ilk FMF hastası '**Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu**' adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır (7).

## PREVALANS

Türklerde FMF'in prevalansını gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Özdemir ve Sökmen 1958-1968 yılları arasında yürüttükleri çalışmada 57 FMF tanısı koymuşlar ve hastalık prevalansını %0.3 bulmuşlardır (12). 1998 yılında ise Özen ve arkadaşlarının yaptıkları prevalans çalışmasında ise daha önceden FMF tanısı alan hasta prevalansı 2.3/10.000, muhtemel FMF tanısı olan hastalarla beraber bu prevalans 9.3/10.000 olarak bildirilmiştir (13).

## KLİNİK

Ailevi Akdeniz Ateşi, esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve hastaların %90'ında şikayetler 20 yaşından önce başlar. Fakat tanı yaşı klinik bulguların hafif olması veya hekimin tanımı aklına getirmemesine bağlı olarak gecikebilir.

Hastalığın karakteristik özelliği ateş ile birlikte vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı ağrı atakları oluşmasıdır. Bu bölgeler karın, göğüs, eklemler, kaslar, deri ve skrotumdur. Hastalığın semptomatik olduğu dönem '**atak**' olarak adlandırılır (1,3-4). Hastalar atak aralarında kendilerini tamamen iyi hissederler ve bu özellik tanı için önemlidir.

Ateş atak sırasında genellikle 38-40 °C olup 12saat-3 gün sürer. Hafif geçen ataklarda ve kolşisin kullanan hastalarda ateş farkedilmeyebilir. Ateş her FMF atağına eşlik etmeyebileceği gibi atakta tek bulgu olarak da

karşımıza çıkabilir (1,3). Karın ağrısı en sık görülen semptomlardan biridir. Klinik tablo ve laboratuvar bulguları akut peritonit ile uyumludur. Ateş, karın ağrısı, karın muayenesinde distansiyon ve hassasiyetin olması, ayakta kann grafisinde hava-sıvı seviyeleri , mikroskopik hematüri gibi bulgularla akut kann düşünülerek laparotomi yapılan birçok olgu bildirilmiştir. Bu nedenle ateşin ve/veya karın ağrısının spontan rezolüsyonu veya laparoskopiden sonra şikayetlerin devam etmesi hekim için uyarıcı olmalıdır.

FMF'de artrit sıklığı %40-70 olarak bildirilmektedir (4,19,20). Artritin prezentasyonu ve klinik seyri oldukça değişkendir. Artritin en sık görülen formu kısa süreli, dekstrüksiyon oluşturmadan kendiliğinden iyileşen, sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerinin etkilendiği akut monoartrit şeklindedir. Hastaların %95'inde tekrarlayan akut artrit atakları görülürken %5'inde kronik artrit görülür. Akut eklem romatizması ve juvenil romatoid artritdekine benzer gezici poliartrit vakaları da bildirilmiştir (1,3).

Ailevi Akdeniz ateşinde plöreziye bağlı oluşan göğüs ağrısı sıklığı %25-80 olarak bildirilmektedir (21). Genellikle tek taraflı, solunumu güçleştiren, hastanın yüzeyel solumasına neden olan göğüs ağrısı olur. Göğüs ağrısı atakları gösteren hastaların bir bölümünde çekilen akciğer grafisinde plevral efüzyon saptanır. Bazı hastalarda göğüs ağrısı ataklarına perikardit tablosu neden olabilir. Perikardit FMF'li hastaların %0.5'inde raporlanmıştır (22). Ülkemizden Tutar ve arkadaşları tek bulgusu tekrarlayan perikardit olan iki FMF olgusu yayınlamışlardır (23).

Ailevi Akdeniz ateşinin en karakteristik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Sıklığı %3-46 olarak bildirilmektedir (4). Lezyon genellikle bacağı ön yüzünde, ayak bileğinde veya ayak sırtında pembe-mor renkli, ciltten hafif kabank eritem şeklindedir. Lezyonun bulunduğu cilt bölgesi gergin ve ödemli olabilir, ısı artışı görülmeyebilir. Genellikle 2-3 gün içinde kendiliğinden geriler (1).

FMF'de görülen belirlenmiş klasik bulguların yanı sıra hastalarda sık olmasa da bazen tanıya götürebilecek spesifik bulgular görülebilir. Bu bulgular skrotal inflamasyon, kas sisteminin tutulumu , nörolojik belirtiler, splenomegali olarak sayılabilir.

Yapılan çalışmalar hastalığın klinik özelliklerinin farklı etnik gruplarda önemli farklar göstermediğini belirlemiştir (**Tablo 1**). Ancak Türklerde hastalığın daha ağır seyrettiği ve amiloid gelişme riskinin daha yüksek olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır (12,14).

Son yıllarda FMF'nin başka birçok hastalıkla birlikteliğine dair yayınlar dikkati çekmektedir. Bu konuda FMF ile birlikte görülen hastalıkların dünya literatüründe yer almasında Türk araştırmacıların büyük katkısı olmuştur.

FMF ile birlikteliği olan önemli bir hastalık grubu vaskülitir. Poliartritis nodosa (PAN) ve Henoch-schönlein purpurası (HSP) FMF'li hastalarda normal popülasyona

**Tablo I:** Etnik gruplara göre klinik özellikler

Etnik grup	Yahudi Ludomirsky 1987(15)	Arap Majeed 1989(16)	Ermeni Arthur 1974(17)	Türk Yalçınkaya 1987(18)
Hasta sayısı	35	88	100	110
Erkek/kız oranı	0.84	0.8	1.3	1.39
Ort. başlangıç yaşı		4.9 yaş	12.6	7.9 yaş
Ailede FMF öyküsü		%52	%43	%56
Ailede amiloid öyküsü				%16
Ateş	%100	%100	%100	%99
Peritonit	%97	%85	%96	%88
Plevrit		%33	%87	%35
Artrit	%70	%50	%37	%19
Erizipel benzeri eritem	%14	%16	%8	%11

göre daha sık görülmektedir (3). Ülkemizdeki yayınlara baktığımızda ilk kez 1989 yılında İlhan ve arkadaşları FMF ile PAN (poliaritritis nodosa) birlikteliğini tanımlamışlardır (27). Sonrasında iki hastalığın birlikteliği ülkemizden yapılan birçok yayına konu olmuştur (28-31). PAN'ın dışında Henoch-schönlein purpurası da FMF'li Türk çocuklarında tanımlanmıştır (32,33). Vaskülit tablosu ile FMF atağı klinik ve laboratuvar bulguları yönünden benzerlik göstermesi nedeniyle vaskülitler hem ayrıncı tanıda düşünülmeli hem de birliktelik olabileceği unutulmamalıdır.

FMF'li hastalarda görülen renal tutulumun en iyi bilinen şekli amiloidozdur. Fakat son yıllarda ülkemizden çeşitli araştırmacıların da bulunduğu birçok yayın ile FMF'de amiloid dışı glomerüler patolojiler görüldüğü bildirilmiştir. Bunların arasında fokal ve diffüz proliferatif glomerülo nefrit, rapidly progresif glomerülo nefrit, mezengiokapiller glomerülo nefrit, mezenşial proliferasyon, IgM nefropatisi, IgA nefropatisi yer almaktadır (35-38). Yalçınkaya ve arkadaşları FMF-nonamiloid glomerüler hastalık birlikteliğinin koinsidans olmaktan çok, FMF'in bazı glomerüler hastalıkların gelişimini kolaylaştırıcı rolü olabileceği yorumunu yapmışlardır (38,39). Yeterli epidemiyolojik çalışma olmadığından amiloid dışı glomerüler hastalıkların FMF'lilerde daha sık olduğunu söylemek şimdilik mümkün değildir.

Türk araştırmacı Dr. Hulusi Behçet tarafından

tanımlanmış bir vaskülit olan Behçet hastalığının FMF hastalarında normal popülasyondan sık görüldüğü Schwartz ve arkadaşları tarafından FMF'li hasta gruplarında gösterilmiştir. FMF ile Behçet hastalığının birlikte görüldüğü hastaların etnik kökenine bakıldığında Türkler, Iraklılar ve Yahudilerin çoğunlukta olduğu dikkati çekmektedir (40). Ülkemizde izlenmekte olan Behçet hastalarının da bulunduğu bir ortak çalışma grubunda Behçet hastalarında FMF mutasyonlarının sık görüldüğü bildirilmiştir (41).

FMF'in ilk tanımlandığı yıllardan beri büyük hasta gruplarını içeren FMF yayınlarında FMF'li hastalarda gelişen poststreptokoksik geç komplikasyonlara dikkat çekilmiş, hastaların bir bölümünde ASO titrelerinin yüksek olabileceği belirtilmiştir (4). Sadece klinik gözlem olarak literatüre giren bu veri FMF'li Türk hastalarında detaylı olarak çalışılmış ve 1999 yılında Tekin ve arkadaşları bir poststreptokoksik geç komplikasyon olan akut romatizmal ateşin FMF'li hastalarda normal popülasyondan daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir (42).

FMF hastalarında santral sinir sistemi manifestasyonları nadir olmakla beraber ülkemizden Topçuoğlu ve arkadaşları FMF ile multipl skleroz birlikteliğini bildirmişlerdir (43).

#### GENETİK

Hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu bildirildikten sonra 1992 yılında hastalıktan sorumlu

geninin 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir (45). 1997 yılında iki uluslararası grup birbirinden bağımsız olarak aynı zamanda FMF genini klonlamışlardır (46,47). **MEFV (Mediterranean FeVer) geni** olarak adlandırılan bu gen 16.kromozomun kısa kolunda (16p) 13.3 bölgesinde 10 ekzonluk, 15 kilobazlık bir gendir ve 3505 nükleotitten oluşmaktadır (42). Ailevi Akdeniz ateşinde hastalar arasında farklı klinik özelliklerin olması ve hastalığın değişik şiddette seyretmesi, FMF geninin klonlanması ve birçok mutasyonun saptanması ile fenotip-genotip korelasyonu kurulmasına yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur. Bugüne dek MEFV geninde 20'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır ve M694V, M680I, V726A, E148Q en sık görülen mutasyonlar olarak belirlenmiştir (42).

Hastalığın ilk tanımlandığı dönemlerden beri klinik bulguların ağırlığının etnik farklılıkla ilişkili olduğu bilinmektedir (12,14). Mutasyonların gösterilmesi ile "Hangi etnik grupta hangi mutasyonlar sık görülmektedir?" sorusuna yanıt aranmıştır. M694V mutasyonu en sık Nonaskenazi Yahudilerinde ve Türklerde görülmektedir. M680I mutasyonu ise en sık Ermenilerde saptanmıştır. V726A mutasyonunun Askenazi ve Irak Yahudilerinde, M694I mutasyonunun ise Araplarda sık olduğu yayınlanmıştır (56). Ülkemizden yayınlanan bir çok çalışmada Türklerde en sık M694V mutasyonunun görüldüğü gösterilmiştir. Akar ve arkadaşları FMF tanısı ile izledikleri 230 hastada 7 mutasyona (M694V, M680I, V726A, M694I, E148Q, R761H, K695R) yönelik yaptıkları çalışmada mutasyonları sıklık sırasına göre M694V (%44), M680I (%12), V726A (%11), M694I (%3) olarak belirlemişlerdir (49). E148Q, R761H, K695R mutasyonları ise az sayıda hastada saptanmıştır.

Çeşitli etnik gruplardaki FMF hastalarında yapılan ilk çalışmalarda M694V homozigot mutasyonunun olması tam penetrens ve yüksek amiloid riski taşıdığı belirtilmiştir. Mutasyonun M694V homozigot olması, Ermenilerde ve Yahudilerde hastalığın şiddetli gidişi ile ilişkili bulunmuştur. Türklerde ise benzer ilişki gösterilememiştir (50-54).

Yalçınkaya ve arkadaşlarının 167 FMF hastasını içeren fenotip-genotip araştırmasında Türklerde herhangi bir mutasyonu homozigot veya birleşik heterozigot taşımanın hastalığın şiddetini ve amiloidozis gelişimini belirlemediği saptanmıştır (59). Benzer sonuçlar İngiltere'den Booth ve arkadaşları tarafından da yayınlanmıştır (60).

Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda V726A homozigotları ve compound heterozigotların amiloid duyarlı olmadıkları rapor edilmiştir. Buna karşın Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından Türklerde V726A mutasyonu taşıyan amiloidozlu vakalar bildirilmiştir (58). Ayrıca Türklerde yapılan çalışmalarla M694V dışında tüm mutasyonlarda amiloid geliştiği belirlenmiştir (54). Bu konuda sözkonusu bilimsel gerçeklerin ortaya çıkmasında

ülkemizden yayınlanan çalışmaların katkısını yadsımak imkansızdır.

Sonuç olarak, amiloidoz bazı mutasyonlarda sık görülmektedir ancak tüm mutasyonlarda görülme ihtimali vardır. Günümüzde ağırlıklı olarak amiloid gelişiminin genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Şu an için bilmediğimiz çevresel faktörler ve/veya genetik değişikliklerin saptanması amiloid gelişimi ve hastalığın fenotopik varyasyonlarını açıklamak için gerekli görünmektedir.

## TANI

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı klinik bulgular ve hasta izlemiyle konur. Tanının konulabilmesi için hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekir. Tipik ataklarda hastanın ateşi vardır ve ateşe karın ağrısı, göğüs ağrısı ya da artrit eşlik eder. Erizipel benzeri eritem, FMF için spesifik deri bulgusudur ve tipik atakta tek klinik bulgu olarak görülebilir. Tipik FMF atağı kısa sürer (24-72 saat) ve atağın bitmesi ile hasta tamamen normale döner.

Bazı vakalarda tipik atak tablosu görülmez. Atipik olgularda semptomlar daha hafif seyir gösterir ve bu nedenle tanı koymakta güçlük çekilir. Buna rağmen şikayetlerin çocukluk çağında başlaması, benzer şikayetlerin belli aralıklarla tekrarlaması, atak aralarında hastanın semptomlarının ve laboratuvar bulgularının normale dönmesi klinik izlemde dikkati çeken bulgulardır. Ayrıca ailede benzer şikayetleri olan birey öyküsü, anne-baba arasında akraba evliliğinin olması, akut apandisit öntanısı ya da bu öntanı ile yapılan laparoskopik girişim şeklindeki öyküler tanı için destekleyici bulgulardır. Hastanın etnik kökeni de tanı aşamasında mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

Bu konuda uzun yıllar çalışmış araştırmacılar hekime kolaylık olması amacı ile sistematik FMF tanı kriterleri belirlemişlerdir. İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından belirlenmiştir (4). 1998'de Avi Livneh ve arkadaşları büyük bir grup FMF hastası yanısıra FMF ile karışabilecek hastalıkları olan bireylerde yaptıkları bir çalışma ile yeni tanı kriterleri yayınlamışlardır (2). Çalışmada tanımlanan kriterlerin hastalık için sensitivitesi %96, spesifitesi %98 olarak saptanmıştır. Günümüzde birçok merkez tarafından bu tanı kriterleri kullanılmaktadır. Tanı kriterleri içinde geçen **Tipik atak**; ateş ile beraber belirli sistemlerin bir ya da birden fazlasının inflamasyonu ile karakterizedir. İnflamasyon peritonit (jeneralize), plevrit (unilateral), perikardit, monoartrit (diz, ayak bileği,kalça) unilateral orşit, erizipel benzeri eritem ve alt ekstremitelerde yaygın miyalji şeklinde olabilir. Tipik atak tanımı içinde inflamasyon bölgelerinde şiddetli ağrının oluşması, atakların tekrarlaması (aynı tipte 3 kezden fazla), atakların çoğuna ateş eşlik etmesi (rektal ateş 38 °C'den yüksek) ve atağın kısa süreli olması (12 saat-3 gün) yer alır. **İnkomplet ataklar** ise tipik atak özelliklerinden bir veya birkaçını

göstermeyen rekürren ağrılı ataklardır. Bu tip ataklarda ateş normal olabilir, atak daha kısa veya daha uzun süreyi kapsayabilir (6 saatten az ve bir haftadan fazla olmamak kaydıyla). İnflamasyon belirtileri olmadan karın, göğüs, eklem ve skrotal bulgular vardır, hastalar lokalize karın ağrısından yakınır, tipik atakta tarif edilen lokalizasyonlardan farklı eklem tutulumları ve erizipel benzeri eritem görülür. Akut orşit tablosu bilateral olabilir. Sadece üst ekstremiteler kaslarını unilateral tutan miyalji de inkomplet atak özellikleri arasında yer alır (2). Bu tara kriterlerine göre yapılan tipik ve inkomplet atak tanımlarına uymayan ataklar FMF atağı olarak kabul edilmemelidir.

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Akut inflamasyonla giden olaylarda arttığı bilinen akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen, seruloplazmin, haptoglobülin, serum amiloid A proteini, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı) atakta artar ve atak sonrasında normale döner. İdrar tetkikinde amiloidoz gelişen vakalarda ve akut atak döneminde proteinüri görülebilir (3).

Son dönemde yapılan çalışmalar FMF hastalarında akut faz reaktanlarının sadece atakta değil, ataksız dönemde ve asemptomatik FMF taşıyıcılarında da yükseldiği gösterilmiştir (63,64). Bu veri bir sonuç FMF hastalarında subklinik bir inflamasyonun sürdüğü yorumunu gündeme getirmiştir.

FMF ataklarının oluşumu birçok kompleks olaylar zincirini içermektedir. Sitokin ağının aktivasyonu inflamasyon olayının birçok basamağında devreye girmektedir. Bu nedenle sitokinler FMF hastalarında ülkemizde Erken ve arkadaşlarının da içinde yer aldığı çeşitli gruplar tarafından çalışılmıştır. İlk çalışmalarda atakta TNF-a düzeylerinin düştüğü saptanırken daha sonra yapılan çalışmalarda atakla yükseldiği gösterilmiştir. Benzer şekilde IL-6 ve IL-8 in atakla yükseldiğini gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (66-72).

## EN CİDDİ KOMPLİKASYON: AMİLOİDOZİS

FMF hastalarını tehdit eden en önemli komplikasyon renal amiloidozistir. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda yapılan otopsi çalışmalarında ölümlerin %99'unun nedeni olduğu bildirilmiştir (24). İnsidans Yahudilerde %37.2, Ermenilerde %8, Araplarda %2 olarak yayınlanmıştır (16,24,25). Kolşisin tedavisinin tanımlanmadığı dönemlerde Özdemir ve Sökmen, erişkin hasta serilerinde amiloid insidansını %60 olduğu belirtilmiştir (12). Daha sonra Yalçınkaya ve arkadaşlarının hasta grubunda amiloid insidansı %29, Yazıcı ve arkadaşlarının gruplarında ise %7 olarak belirtilmiştir (18,44).

FMF'li çocuklarda gelişen amiloidozisin prognostik faktörleri Saatçi ve arkadaşları tarafından geniş hasta serileri kullanılarak belirlenmiştir. Erkek cinsiyet olma, ailede amiloid öyküsü, anne-baba akrabalığı, artrit,

persistan mikroalbuminüri ve P2 mikroglobulinüri amiloidozis için kolaylaştırıcı ve önceden tahmin etmede fikir verici faktörler olarak tanımlanmıştır (26).

Amiloid tanısı tutulan organın biopsisinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. En sık renal ve rektal biopsi kullanılmaktadır. Ülkemizden ilk kez Sungur ve arkadaşları kemik iliği biopsisinde de amiloid varlığını göstermişler ve tanı için bir alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (74).

## TEDAVİ

Günümüzde FMF hastalarına atakların azalmasını sağlayan ve daha da önemlisi tüm hastalarda amiloid gelişimini önleyen kolşisin tedavisi uygulanmaktadır. İlk kez 1972 yılında Stephen Goldfinger uzun süreli kolşisin kullanımı ile FMF'li hastalarda atakları engellendiğini göstermiştir (75). İlginç olarak aynı yıl Türk doktoru olan Emir Özkan ve arkadaşları 14 FMF'li hastalarında düzenli kolşisin kullanımının atakları azalttığını İstanbul Üniversitesi Tıp Bülteni'nde yayınlamıştır (76). Ancak bu çalışma ne yazık ki uluslararası bir dergide yayınlanmadığı için dünya literatürüne geçmemiştir ve bu nedenle kolşisin tedavisi denince "Goldfinger" adı hatırlanmaktadır. Amiloid gelişimini engelleyen en düşük etkin dozun 1 mg/gün olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullanımının FMF hastalarının büyük çoğunluğunda atakları azaltması yanında atak şiddetini ve süresini azalttığı ve tüm hastalarda amiloid gelişimini önlediği gösterilmiştir (77).

Son yıllarda hastalıkla ilgili bilgi ve deneyimlerin artması hastaların daha düzenli izlenmelerini sağlamıştır. Türkiye'de çeşitli merkezlerden yapılan çalışmalarla FMF hastalığının çok önemli komplikasyonlarının önlenilebilir olduğu Türk hastalarda da gösterilmiştir. Bu verilerin dünya literatüründe yer alması ülkemizde de kolşisin tedavisinin yaygın olarak kullanılmasını kolaylaştırmış ve sonuçta Türkiye'de FMF'e bağlı amiloidozis vakaları azalmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998;351:659-64.
2. Livneh A, Pras M, Padeh S, et al. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40:1879-85.
3. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the Millennium Clinical spectrum ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. Medicine 1998;77:268-97.
4. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43:227-53.
5. Janeway TC, Mosenthal HC. An unusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. Trans Assoc Am Phys 1908;23:504-18.
6. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med 1945;23:1-21.

7. Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk TipCemMecNo:12, 1946.
8. Reimann HA, Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948;136:239.
9. Mamou H. La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française.Paris,1956.
10. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. Arch Int Med 1958; 102:50
11. Sohar E, Pras M, Heller J, et al. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF) Arch İnt Med. 1961;107:109-118.
12. Özdemir AL, Sökmen C, Familial Mediterranean fever among the Turkish people. Am J Gastroenterol 1969;51:311-6.
13. Özen S, Karaarslan Y, Özdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. J Rheumatol 1998;25:2445-9.
14. Özer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey. Am J Med 1971;50:336-339.
15. Ludomirsky H, Passwell J, Boichis H, Amyloidosis in children with Familial Mediterranean fever. Arch Dis Child 1981;56:464-467.
16. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever in children : analysis of 88 cases. Eur J Pediatr. 1989; 148:636-641.
17. Schwabe AD, Peters, RS. Familial Mediterranean fever in Armenians analysis of 100 cases. Medicine 1974,53 (6):453-62
18. Yalçinkaya F, Turner N, Tekin M., et al. Familial Mediterranean fever in Turkish children (analysis of 110 cases) Familial Mediterranean fever I. International Conference 7-IISeptember Jerusalem Israel. Lecture pp157-161.
19. Sohar E, Pras M, Garni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations.Clin. Rheum Dis 975;1:195-205.
20. Yalçinkaya F, Özkaya N, Turner N, et al. Protracted arthritis of Familial Mediterranean fever (an unusual complication). Br J Rheumatol 1997;36:1228-30.
21. Eliakim M, Levy M., Ehrenfeld M, Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean fever). Elsevier, Amsterdam: North Holland Biomedical 1981.
22. Kees S, Langevitz P, Zemer D et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. Q J Med 1997;90:643-47.
23. Tutar E H, İmamoğlu A, Atalay S, Recurrent pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. Circulation 2000;101:E71-72.
24. Pras M, Gafhi J, Jacop ET et al. Recent advances in Familial Mediterranean fever . Adv Nephrol 1984;13:261-271.
25. Armenian HK, Khachadurian AK. Familial paroxysmal polyserositis. Clinical and laboratory findings in 120 cases. Leb Med J 1973;26:605-614.
26. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, et all. Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amiloidosis. Eur J Pediatr 1997;156:619-623.
27. İlhan İ, Tinaztepe K, Tmaztepe B. Poliartrin's nodaza ve ailevi Akdeniz Ateşi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 1989;32:151-157.
28. Özen S, Saatçi Ü, Balkana F., et al. Familial Mediterranean fever and polyarthritis nodosa. Scand J Rheumatol 1992;21:312-313.
29. Koçak H, Çakar N, Hekimoğlu B, et al. The coexistence of Familial Mediterranean fever and polyarthritis nodosaxeportofcase. Pediatr Nephrol 1996;10:631-633.
30. Tmaztepe K, Güçer S, Bakkaloğlu A, et al. Familial Mediterranean fever and polyarthritis nodosa: experience of five paediatric cases. A causal relationship or coincidence? Eur J Pediatr 1997;156:505-508.
31. Oğuzkurt P, Akçören Z, Kale G, et al. Polyarthritis nodosa involving the hepatobiliary system in an eight-year-old girl with a previous diagnosis of Familial Mediterranean fever. Eur Pediatr Surg 2000; 10:145-147.
32. Özdoğan H, Ansoy N, Kasarçopur Ö. Vaskulitis in Familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1997;24:323-327.
33. M Tekin, Yalçinkaya F, Tümer N, et al. Clinical, laboratory and moleculer characteristics of children with Familial Mediterranean fever associated vasculitis. Acta Paediatr 2000;89:177-82.
34. Kasarçopur Ö, Çalışkan S, Turhan P et al. Familial Mediterranean fever II. International Conference 3-7 May 2000,Antalya Turkey.Abst.D 9.
35. Said R, Nasrallah N, Hamzeh Y, Tarawneh M, El-Kateeb M. IgA nephropathy in patients with FMF. Am J Nephrol 1988;8:417-420.
36. Said R, Hamzeh Y, Tarawneh M, et al. Rapid progressive glomerulonephritis in patients with FMF Am J kidney Dis. 1989;14:412-416.
37. Said R, Hamzeh Y. IgM nephropathy associated with FMF. Clin Nephrol 1990;33:227-231.
38. Yalçinkaya F, Turner N, Tolunay Ö, et al. FMF related non-amiloidglomeriiler disease. In Sohar E, Gafhi J, Pras M, eds. Proceedings of the 1st International Conference on FMF (Jerusalem 1997) Freund, Tel Aviv 1997:175-180.
39. Yalçinkaya F, Tümer N. Glomeriiler lesions other than amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever (Editorial). Nephrol Dial Transplant. 1999; 14:21-23.
40. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, et al. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. Semin Arthritis Rheum 2000;29(5):286-295.
41. Touitou I, Magne X., Molinari N. et al. MEFV mutations in Behcet's disease. Hum Mut 2000; Mutation in brief 19XX Online.
42. Tekin M, Yalçinkaya F, Turner N, et al. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: A pathogenetic relationship? Clin Rheumatol 1999;18:446-449.
43. Topçuoğlu M A, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. J Neurol 1997;244:510-514.
44. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean Fever in Turkey. In: Sohar E, Gafhi J, Pras M eds Proceedings of the 1st international Conference on FMf Jerusalem 1997 Tel Aviv Freund pp:66-71.
45. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992;326:1507-13.
46. The international FMF Consortium. Ancient missence mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. Cell 1997; 90:797-807.

47. The French Familial Mediterranean Fever Familial Mediterranean fever Consortium: A candidate gene for FMF. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
48. Kastner DI, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Genetics of Familial Mediterranean Fever. II. International Conference 3-7 May,2000, Antalya-Turkey. Lectures page 17.
49. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçmkaya F, Akar E, Çakar N, Turner N, Akçakut M, Taştan H, Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean fever. *Hum Mut.*1999;Wiley-Liss.Inc.Mutation in brief -(19XX) Online .
50. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype genotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean fever: Evidence for an association between Met694Val and amiloidosis. *Eur J Hum Gene* 1998;6:95-97.
51. Shohat M, Magal M, Shohat T, et al. Phenotype genotype correlation in Familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Gene.* 1999; 7:287-292.
52. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from Familial Mediterranean fever. *Amiloid.* 1999;6:1-6.
53. Brik R, Shinawi M, Kepten I, et al. Familial Mediterranean fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and arap patients. *Pediatrics* 1999;103:e70.
54. Yalçmkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Phenotype genotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean fever: Evidence for mutation independent amyloidosis.*Rheumatology.* 2000;39:67-72.
55. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, et al. The E148Q mutation in the MEFV gene: Is it a disease-causing mutation or a sequence variant ? *Human Mutation* 2000;
56. Touitou I. The spectrum of FMF mutations. II. International Conference 3-7 May,2000.Antalya-Turkey. Lectures pp:23-24.
57. Akar N, Yalçmkaya F, Akar E, et al. MEFV mutation analysis in Turkish Familial Mediterranean fever patients with amyloidosis. *Int J Exp. Clin Invest* 1999; 206:301-302
58. Yalçmkaya F, Tekin M, Çakar N, et al. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000;93:681-684.
59. Tekin M, Yalçmkaya F, Çakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with Familial Mediterranean fever: Is a particular genotype necessary for amiloidosis? *Clin Genet* 2000;57:430-437.
60. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, et al. Pyrin/Marenostrin Mutations in Familial Mediterranean fever. *Q J Med* 1998;91:630-636.
61. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean fever: Effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis, *Pediatrics* 2000;105:1-7
62. Yalçmkaya F , Mısırlıoğlu M, Akar N, Familial Mediterranean fever-Amiloidosis and the val 726Ala mutation. *New Engl J Med* 1998;338:992-3.
63. Tunca M, Kırkcalı G, Soytürk A, et al. Acute phase response and evolution of Familial Mediterranean fever.*Lancet (Research letters)*1999;353(9162): 1415.
64. Drenth PH, Poland D, van het Hof B, et al. Acute and chronic inflammation in FMF attacks and evidence for acute phase reaction in MEFV heterozygotos, *Clin Exp Rheumatol* 2000,18:B-2.
65. Yalçmkaya F. Spectrum of FMF mutations in Turks. In familial Mediterranean fever II. international Conference 3-7 May 2000.Antalya, Turkey pp:34-35.
66. Schattner A, Lachmi M, Hahn T. Tumour necrosis factor in Familial Mediterranean fever.*Lancet* 1989;2:1050.
67. Schattner A, Lachmi M, Livneh A, et al. Tumour necrosis factor in familial Mediterranean fever. *Am J Med.* 1991;90:434-8
68. Özyılkan E, Şimşek H, Telatar H. Tumour necrosis factor in Familial Mediterranean fever. *Am J Med.* 1992;92:579.
69. Mege JI, Dilsen N, Sangué dolce V, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alfa, interlokın-6, interlokın-8 increased neutrophil superoxyde generation in Behcet's disease: a comparative study with FMF. *J Rheumatol* 1993;20:1544-49.
70. Gang N, Drenth JPH Livneh A, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. 1st International conference on familial Mediterranean fever (Jerusalem, 1997): 16
71. Direskeneli H, Özdoğan H, Korkmaz C, et al. SIC AM-1 and IL-8 in familial Mediterranean fever. 1 st International conference on familial Mediterranean fever (Jerusalem, 1997):57 (abstract)
72. Erken E, Güneşçar R. Correlation between serum IL-6 and IL-8 levels in familial Mediterranean fever. 1st International conference on familial Mediterranean fever (Jerusalem, 1997):.60(abstract).
73. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arık N, Çağlar S. Diagnostic value of bone marrow biopsy to Familial Mediterranean fever. *Kidney int.* 1993;44:834-36.
74. Goldfinger SI, Colchicine for Familial Mediterranean fever. *NEngJ Med* 1972,287:1302.
75. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972;5:44-49.
76. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amiloidosis of FMF. *N Eng J Med.* 1986;314:1001-5.