

AİLEVİ AKDENİZ HUMMASI*

Cavlı Sökmen**

O. Seyfi Şardaş*** A. İlhan Özdemir***

Murat Duman****

Kanımızca bu hastalığın ismi konmamıştır. Sohar ve arkadaşları⁽²¹⁾ Ailevi Akdeniz Humması, Ehrenfield ve arkadaşları⁽⁶⁾ Rekürren poliserositis, Reiman⁽¹⁷⁾ Periodik Peritonitis, Siga⁽¹⁹⁾ Paroksizmal Polyserositis demişlerdir. Bizce bu isimlerin hiçbiri uygun değildir. Ailevi Akdeniz Humması diyemeyiz. Zira Orta Anadolu'dan Karadeniz sahilinden, Artvin'den birçok vakalarımız var, Şu halde hastalık Akdeniz bölgesine sınırlı değil, periodik hastalık tabirine gelince, bu da uygun değil. Philadelphia'dan H.A. Reimann'ın 1963 de yayınladığı «Periodik Hastalıkları» kitabında en az 11 adet periodik hastalık var : periodik peritonit, periodik humma, periodik purpura, periodik mukosel ve dermal ülserasyon, periodik arthrosis, periodik sialadenosis (periodik pankreatosis), periodik psikoz, çocukların kusması, periodik hipertansiyon v.s. Periodik olan pek çok hastalık olduğundan bu ismi kullanamayız.

Ailevi Akdeniz Hummalı hastaların aile fertlerinde taramalar yaptık. Bir ailede zahiren sağlam ve faal olan bir hastanın kardeşinde eser proteinüri gördük. Böbrek biopsisiyle aşikar amiloidoz bulduk. Bilindiği gibi bu Ailevi Akdeniz Hummasının phenotip 11 şekli. Bu durum ne periodik peritonitis ne de poliserositis terimleri içine sokulabilir. Ayrıca hastaların pek çoğunda hiç olmazsa klinik olarak poliserositis yoktur.

Adına bu kadar çok hücum ettiğimiz Ailevi akdeniz humması sebebi bilinmeyen otosomal resessif karakterli genetik bir hastalıktır. Hastalık bazı etnik gruplara sınırlı kalmıştır. En başta sephardik museviler olmak üzere, ermenilerde, Arap'larda sıklıkla görülmektedir. Hastalık genellikle 20 yaş altında ve yarısından fazlası çocukluk çağında başlıyor. 24 - 28 saat süren ağrılı, ateşli nöbetler şeklinde klinikte görüldüğü gibi (Fenotip : 1), hiç bir klinik belirti vermeden sistemik amiloidosisle ortaya çıkabilir. (Fenotip II) Nöbetlere haftada bir, iki haftada bir,

* 16 Nisan 1976 İstanbul Tıp Fak. Bilim toplantısında tebliğ edilmiştir.

** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Kürsü Profesörü

*** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Profesörü

**** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Uzman Asistanı

üç haftada bir, ayda bir veya birkaç ayda bir gibi düzenli olur veya tamamen düzensizdir. Öteyandan, Nöbetler sıklaşıp, veya seyrekleşebildiği gibi, spontan olarak uzunca bir süre kesilebilir.

Ailevi Akdeniz Hummasının başlıca iki klinik belirtisi vardır :

1) Serozal membranların (Periton, plevra, snovia) ağrılı, steril inflamasyonuyla beraber ateş nöbetleri.

2) Fatal sonuçlanan amyloidosis. Fenotip I daha çok görülür. Ateş ve ağrı nöbetleri amyloidosisden önce ortaya çıkar. Amyloid gelişmezse benign seyrederek. Fakat sık nöbetler hastayı fiziki ve mental bir debiliteye sokabilir. Fenotip II de amyloidosis ilk ve tek belirti olabilir, ancak klinikte daha seyrek görülür.

Ailevi Akdeniz hummasının teşhisi etnik gruplardaki kişilerde klinik tabloya uyarsa ve diğer muhtemel sebepler tek tek ekarte edilirse konur. Fenotip II de kliniğe amyloidosis'e bağlı nefrotik sendrom hakim olacağından tanı sekonder amyloidosis'e sebep olabilecek durumları araştırmak ve hastanın anne, babave kardeşlerinden birinde fenotip I şeklinde ailevi akdeniz humması mevcutsa konabilir.

Bu kısa bilgilerden sonra bizim memleketimizdeki Ailevi Akdeniz Humması meselesine gelince : Yurdumuzda azınsanmıyacak sıklıkta ve yurdun her yerinden yayımlar mevcuttur. Biyopsi yaptığımız devirle, ondan evvelki biyopsi yapmadığımız devir arasındaki istatistikleri bir göz atarak bunun bize nisbeten bir fikir vereceğini tahmin ediyoruz : Sistemik olarak böbrek biyopsisi yapmadığımız bir devirde klinikte yatan 1130 böbrek hastasının 721 tanesi kronik glomerulonefrit, 38 tanesine amiloidoz teşhisi konmuş iken, sistemik böbrek biyopsisi yaptığımız devirde 419 vakanın 126 si amiloid 109 vaka kronik glomerulonefrit olarak bulunmuştur. Yani kronik glomerulonefrit amiloidden sonra geliyor. Yine yaptığımız bir araştırmaya göre böbrek hastalarının 32 % amiloiddir ve amiloidosisin çoğunda Ailevi Akdeniz Hummasına aittir. Bu rakamlar memleketimiz için bu hastalığın önemini iyice ortaya koymaktadır.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimize yatarak tetkik ettiğimiz ve Ailevi Akdeniz Humması tanısı almış 175 vaka toplandı. Bu kliniğimizin tüm vakası sayılmaz Zira klinik arşivi muhtelif sebeplerle karışmaktadır. Ailevi Akdeniz Humması tanısı klinik bulguları uyan hastalarda muhtemel olabilecek diğer sebepler ekarte edilerek konulmuştur. Amiloid tanısı ise proteinürisi (eser proteinürileri olanlarda) olan ailevi Akdeniz hummalı her hastaya böbrek biyopsisi yapılarak konuldu. Tipik klinik tablo vermeyen, fakat nefrotik sendroma kadar çeşitli proteinürisi bulunup da biyopsiyle amiloidosis tesbit edilen vakalarda, geniş çapta olmasa da, aile taramaları yapılmıştır. Amiloidosis'e sebep olabilecek durumlar ekarte edilmiştir. Bu 175 vakanın dosya dökümü yapıldı.

BULGULAR

175 vakanın 125 (71.4 %) erkek, 50 si (28.6 %) kadındır. Hastalarımızın yaş ortalaması 25.2 yıl, tahmini hastalığının başlangıç yaş ortalaması 12.7 yıldır, Ortalama hastalık süresi 11.9 yıldır.

Tablo : I Ailevi Akdeniz Hummalı Hastalarda cins ve yaş ortalamaları :

	<u>Vaka sayısı</u>	<u>Total vakaya oranı</u>
Erkek	125	71.4 %
Kadın	50	28.6 %

Başlangıç yaş ortalaması : 12.7 yıl

Şimdiki yaş ortalaması : 25.2 yıl

Ortalama hastalık süresi : 11.9 yıl

Hastalarımızın hastalığın başlangıcındaki yaş dağılımı ise Tablo : II de gösterilmiştir. 175 vakanın 79 (45 %) 10 yaşın altında hastalığa yakalanmışlardır. 136 vakamızda (78.3 %) hastalık 20 yaşın altında başlamıştır. 20 yaşın üzerinde vaka sayısı 30 (22.3 %) olup, bunlarında çoğu 30 yaşın altındadır. Demek oluyor ki hastalık büyük oranda 20 yaşına kadar ortaya çıkıyor.

Tablo II : 175 Ailevi Akdeniz Hummasında Hastalığın Başlangıcındaki Yaş Dağılımı

<u>Yaş</u>	<u>Vaka sayısı</u>	<u>Total vakaya oranı %</u>
0-5	37	21
6-10	42	24
11-15	28	16
16-20	29	21
21-25	16	9.1
26-30	13	7.2
31-40	7	4
40 dan yukarı	3	1.7
total	175	100

Hastalarımızın klinik bulgularının dökümü ise tablo : III de görülmektedir. Eritrosit çökme hızı bir vaka hariç hepsinde de normalden yüksek bulunmuştur. Ateş atakları 3 vaka dışında hepsinde vardı. Vakalarımızın çoğunda nöbetler düzensiz idi. Karın ağrı nöbetleri 167 (95.4 %) hastada mevcuttu. Nöbetler esnasında genellikle 15 bini geçmeyen bir lökositöz tesbit edilmiştir. Dikkati çeken bir durumda nefrotik sendroma kadar varabilen proteinürinin 105 (60 %) vakada

bulunması ve bu vakaların hepsi böbrek biyopsiyle amiloid olarak belirlenmesidir. Diğer önemli bir durumda akut batin kabul edilerek 46 (26.3%) hastada operasyon uygulanmıştır ve bazısında birden fazla ameliyat söz konusudur. Çoğunlukla anemneze dayanan aile hikayesi 54 (30.9 %) vakamızda tesbit edilebilmiştir. Daha önce bahsettiğimiz gibi aile taramalarında sağlam görülen, fakat proteinürisi olan kardeşler bulduk ve böbrek biyopsisiyle amiloid tesbit ettik. Göğüs ağrısı 69 (39.8 %), atralji 77 (44 %) vakada gözlenmiştir. Artropati genellikle monoartirit şeklinde olup, sıklıkla diz ekleminde görülmüştür.

105 amiloid vakamızın 63 fenotip I şeklinde, yani amiloidden önce tipik klinik tablo vermişlerdir; 36 sı fenotip II şeklinde olup doğrudan amiloidosisle bağlı olmayan klinik şikayetlerle hastalanmışlardır. Nefrotik sendrom döneminde peridok karın ağrıları ve ateş, 8 vaka hariç, ortaya çıkmıştır.

TARTIŞMA

Bulgularımızı literatür ışığı altında incelemekle çoğu sonuçların uygunluk gördük (Tablo : IV). İsrail'de araştırma yapan Sohar⁽²¹⁾ ve arkadaşlarının 470 vakalık serilerinde *familiyal insidans* 60 %, yine İsrail'de çalışan Ehrenfeld⁽⁹⁾ ve arkadaşları 55 vakalık serilerinde 30 %, Irak'ta çalışan Bakir⁽¹⁾ ve Murtadha'nın

Tablo : III 175 Ailevi Akdeniz Hummalı Hastadaki
Çeşitli Klinik Bulguların Oranı

Klinik Bulgu	Vaka sayısı	Yüzdesi
Aile hikayesi	54	30.9
Ateş	172	98.3
Karın ağrısı	167	95.4
Göğüs ağrısı	69	39.3
Atralji	77	44.0
Operasyon	46	26.3
Sedimentasyon hızlığı	174	99.4
Lökositoz	165	94.3
Amiloid	105	60.0

41 vakalık serilerinde 7 %, Amerika'da çalışan fakat değişik uyruklu hastalardan ibaret 50 vakalık serisi olan Siegal'in⁽²⁰⁾ aile hikayesi 28 %, yine Amerika'dan Reimann'ın⁽¹⁷⁾ 300 den fazla vakasında aile hikayesi değişik bildirilmiştir. Bizim 30 % civarındaki rakamımız Ehrenfeld ve Sigel serisine uymaktadır. Sohar bizden iki misli yüksek bildirirken, Bakir bizden çok düşük rakam vermiştir. Bu rakamlar hastalığın aile ilişkisini ortaya koymakla beraber bu konunun daha iyice araştırılmaya ihtiyacı olduğu kanısındayız.

Erkek kadın oranı her seride aşağı yukarı aynıdır. 3/2 olan bu oran bizim serimizde çok yüksek olarak bulunmuştur. 2,5 misli erkek hakimiyetinin sebebi belkide zaten yüksek olan erkek hasta sayısının Anadolumuzda erkeklerin kadınlara oranla daha fazla tedavi olma şansına bağlı olabilir.

Başlangıç yaşı bütün serilerde çocukluk yaşına dayanmaktadır. Bizim hastalarımızın da 21 % 5 yaşın, 78 % 20 yaşın altında hastalık belirtileri başlamıştır. Karın ağrısı ve ateş bütün serilerde en önemli ve hemen hemen her hastada mevcut belirti olarak bildirilmiştir. 175 vakamızın 98 % de bu semptomlar mevcuttur.

Göğüs ağrısı, Siegal'in serisi hariç hepsinde 40 % civarında bulunmuştur. Hastalarımızın % 39.8 inde periodik göğüs ağrısı saptandı.

Artralji ve sinovial musabiyet % 50 altında iken Sohar⁽²¹⁾ ve arkadaşları 75 % bildirmişlerdir. Bizim seride ise % 44 bulunmuştur.

Lökositoz ve eritrosit çökme hızının yüksekliği her seride de mevcut bulgu olarak bildirilmiştir. Bizim vakalarımızda nöbet esnasında hemen her vakamızda müsbet bulunmuştur.

Tabloda da görüldüğü gibi diğer serilerden en önemli ayrılığımız amyloid insidansı yönündendir. Reimann⁽¹⁷⁾ ve Bakir⁽¹⁾ serileride nadir olarak bildirilirken, Siegal⁽¹⁹⁾ serisinde % 2, Ehrenfeld⁽⁶⁾ serisinde % 10, Sohar⁽²¹⁾ serisinde % 30 olarak rapor edilmiştir.

175 vakamızın 105 de (% 60) amyloidosis tesbit edilmiş olup, hepside böbrek biyopsisiyle kanıtlanmıştır. Bu % 60 lık rakamı nadir rapor edilen serilerle kıyaslama olanağı yoktur, % 30 luk rakamlarla bile kıyaslandığında iki misli yüksektir. Bu karşı yine Türkiye'den Özer⁽¹⁵⁾ ve arkadaşlarının 20 vakalık serilerinde % 60, İsrail'den Gafni⁽¹⁷⁾ ve arkadaşları % 75 oranında Ailevi Akdeniz hummasında amyloid bildirmiştir. Aynı ırklarda yapılan çeşitli araştırmalar arasındaki en büyük farkların sebebini izah etmek güçtür. Billhassa ailevi akdeniz hummasında amyloidosisin nadir olduğunu bildiren raporlarla tamamen ters düşmemizi izah edemiyoruz. Ne olursa olsun Türkiyemizde azınsanmıyacak kadar ailevi akdeniz humması ve ona bağlı amyloidosis vakaları vardır. 175 vakalık serimizin yarısından fazlasında biyopsiyle kesinlikle amiloid tanısı konulması, bu hastalığın benign olmadığını ve sonunda ölümle sonuçlandığını göstermektedir. Üstelik geri kalan hastalarda ağrı ve ateş nöbetlerinden bezmiş, iş güçleri azalmıştır.

Etyopatogenezi bilinmeyen ailevi Akdeniz hummasının spesifik bir tedavisi yoktur. Şimdiye dek öğütlenmiş gelmiş olan yağsız diyet kortikosteroidler, antiromatizmal, antimalarik, antitüberküloz ve immünoşüpressif ilaçların hiç biri yeterince etkili olmamışlardır. 1972 de Goldfinger⁽⁸⁾ colhicini 5 hasta üzerinde denedikten ve iyi netice aldıktan sonra bu ilacın kullanılması çok artmıştır. Araştırmacıların büyük kısmı colhicinin atakları geçirdiği ve idame dozda kullanılırsa nö-

betleri önlediği görüşündedirler. (5,17,26,9,10). Reimann tedavide ilacın çok tesirli olduğunu, diagnostik bir test olarak kullanılabilineceğini yazmaktadır. Pek az araştırmacı ise nöbetler dışında sürekli kullanılmalarına rağmen colchicin tedavisini tesirsiz kabul etmişlerdir (21,11,13). Zemmer ve arkadaşları⁽²⁰⁾ colchicini amiloid nefrozlu 5 hastada kullanmışlar ve nöbetleri önlediği gibi proteinüriyi azaltıp ve böbrek fonksiyonlarını bozmadığını bildirmişlerdir. Amiloid profilaksisinde bu ilacın yeri olabileceğini bir soru şeklinde ileri sürmüşlerdir.

Kliniğimizde hem amiloidli hem de amiloidsiz ailevi akdeniz hummalı hastalarda colchicin kullandık. Nöbetleri kaldırdığını ve takip edebilme olanağı bulduğumuz birkaç hastada nöbetlerin sıklığını ve şiddetini azalttığını gördük. Yan tesirleri çok fazla olan bu ilacın ailevi akdeniz hummasında nöbetleri kaldırdığı ve sürekli kullanılırsa önleyebileceğini bir gerçek olmasına karşın, profilaksisi şöyle dursun böbrek yetmezliğini arttıracak kanısındayız.

Ö Z E T

Ailevi akdeniz hummasının genel özelliklerine değinildi. Kliniğimizde toparlandığımız 175 vakasının bulgularının dökümü yapıldı. Bulgularımızı literatürle kıyasladık. Yüz beş vakamızda (% 60) amloid tesbit edilmiştir. Ailevi akdeniz hummalı hastaların yarısından fazlası amiloidosissten vefat etmelerine dikkat çekilmiş olup bu hastalığın benign kabul edilmeyeceği ifade edilmiştir.

Ailevi akdeniz humması tedavisinde colchicin'in yeri literatür ışığı altında tartışılmıştır.

SUMMARY

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

We reviewed 175 Patiento with Familial Mediterranean Fever percent s. Conclusions were compered by literature. In 105 cases (% 60) renal amyloidosis were found. Fost of the cases of Familial Mediterranean Fever died the renal amyloidosis, si it cannot be accepted as a benign diseas.

The effect of the colchicine in the therapy was reviewed.

LİTERATÜR

- 1 - Bekir, F., Murtadha, M. : Periodic Peritonitis : A report of 41 cases without amyloidosis. Traus. Trop. Med, to be published.
- 2 - Brass H., Klein H., Lapp H., Heintz R., und Angelkart b. : Amyloidose bei famalia-rem Mittelmeer fiber. Deutsch. Med. Wochenschr. 101 ; 201, 1976.
- 3 - Colchicine in Familial Mediterranean Fever. Brit. Med. J. 3 : 60, 1975.
- 4 - Dilşen N. : Familial Mediterranean Fever. Türk Tıp Cem. Mec. 165 : 29, 1963.
- 5 - Dinarello C. A., Wolff, S. M., Goldfinger S. E., Dale D. C., and Alling, D. N. : Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever, A double-blind trial, N. Eng. J. Med. 291 : 834, 1974.

- 6 - Ehrenfeld E. N., Eliakim M., Rachmilewitz M. : Recurrent Polyserositis (Familial Mediterranean Fever) : A report of 55 cases. Am. J. Med. 31 : 107, 1961.
- 7 - Gafni J., Ravid M., Sohar E. : In Familial Mediterranean Fever. Isr. J. Med. Sci. 4 : 995, 1968.
- 8 - Goldfinger, S. E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever, N. Eng. J. Med. 287 : 1302, 1972.
- 9 - Goldstein R. C., Schwabe A. D. : Prophylactic colchicine Therapy in Familial Mediterranean fever. Ann. Int. Med. 81 : 792, 1974.
- 10 - Hassan, A., Trablosi B., Farid, Z : Colchicine for Familial Mediterranean Fever, N. Eng. J. Med. 290 : 973, 1974.
- 11 - Hovsepian, J. M. : Colchicine for familial Mediterranean Fever. N. Eng. J. Med. 290 : 973, 1974.
- 12 - Lender, M. : Heredofamilial Amyloidosis. Incidence in Familial Mediterranean Fever - A report two Familias. Am. J. Med. Sci. 29 : 94, 1974.
- 13 - McKinney W. R. : Colchicine for Familial Mediterranean Fever. New, Eng. J. Med. 288 : 1301, 1973.
- 14 - Özdemir, A. İ., Sökmen, C. : Familial Mediterranean fever among the Turkish people. Am. J. Gastroenterology, 51 : 311, 1969.
- 15 - Özer, F. L., Kaplaman, E., Zileli, Ş : Familial Mediterranean Fever. A report of twenty cases. Am. J. Med. 50 : 336, 1970.
- 16 - Paykoç, Z., Sümer, N : Periyodik Hastalığın oral projestinlerle tedavisi 23. Milli Türk Tıp Kongresi, İzmir, özet kitabı sayfa 77, 1974.
- 17 - Reimann H. A. : Colchicine for periodic peritonitis. J. A. M. A. 231 : 64, 1975.
- 18 - Reimann H. A. : Periodic Diseases. Philadelphia, F. A. Davis co, 1963.
- 19 - Siegal, S : Familial Polyserositis. Analysis of fifty cases. Am. J. Med. 36 : 893, 1964.
- 20 - Sipahioğlu, H : Otuz vaka münasebetiyle Akdeniz Hummasına (F. P. P.) genel bir bakış. Türk tıp cem. mec. 41 : 289, 1975.
- 21 - Sohar, E., Gafni J., Pras M., et al : Familial Mediterranean Fever : A survey of 470 cases and review of the literature. Am. J. Med. 43 : 227, 1967.
- 22 - Sökmen, C., Özdemir, A. İ. Türkiye'de Ailevi Akdeniz Humması. A. Ü. Tıp Fak. Mec. 23 : 1039, 1970.
- 23 - Sökmen, C. Ailevi Akdeniz Humması. A. Ü. Tıp Fak. Mec. 7 : 163, 1959.
- 24 - Sökmen, C., Şardaş. O. S. : Ailevi akdeniz humması. A. Ü. Tıp Fak. Mec. 21 : 862, 1968.
- 25 - Sökmen, C., Özdemir, A. İ. Ailevi akdeniz humması ve Türkiye. 22. Millî Türk Tıp Kongresi. 3 - 7 ekim 1972, özet kitabı.
- 26 - Zemmer, D., Pras M., Sohar Ek Gafni, J : Colchicine in familial Mediterranean fever. N. Eng. J. Med. 294 : 170, 1976.

Tablo IV : Literatürde saptanan ailevi Akdeniz
Humması vakaların bazı özellikleri

	Sohar	Ehrenfeld	Bakir	Siegal	Reimann	Bulgularımız
Vaka sayısı	470	55	41	50	300	175
Çalışma yeri	İsrail	İsrail	Irak	Çeşitli	Çeşitli	Türkiye
Famlyal insidans %	60	30	7	28	Değişik	30.9
Erkek/Kadın	3:2	36:19	28:13	36:11	3:2	125:50
Başlangıç yaşı	Çocuk 35	Çocuk 47	Çocuk 60	Çocuk 45	Çocuk 60	Çocuk 40
Karın ağrısı	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	95.4 %
Ateş	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	98.3 %
Göğüs ağrısı	40	38	40	68	25	39.8
Artralji %	75	31	22	24	50	
Amiloid %	30	10	Nadir	2	Nadir	60
Lökositoz	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	94.3 %
Sedimentasyon	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	99.4 %