

PERİYODİK HASTALIĞIN ORAL PROJESTİN VE ÖSTROJENLE TEDAVİSİ

Zafer PAYKOÇ(*)

Negüz SÜMER ()**

Periyodik hastalık (PH), karakteristik klinik semptomlarla seyreden bir hastalık olup bugüne kadar etyolojisi ve tedavisi bilinmemektedir. Periodic benign polyserositis, benign paroxysmal peritonitis (1), periyodik hastalık (2, 3), ailevi Akdeniz humması (4, 5) gibi değişik adlarla anılan bu hastalık, çoğunlukla ayda 1-2 kez, bazan daha sık (haftada 1-2 kez) veya çok seyrek (aylar ve hatta yıllar süren aralıklarla) meydana gelen ve aşağıdaki üç komponentin bir arada bulunması ile nitelenen akut klinik bir tablo ile tanınır: 1 — Şiddetli abdominal ağrı ve karında yaygın veya lokal rijidite ve hassasiyet; 2 — 38-40 C°'a kadar yükselen ateş; 3 — Vak'aların % 30-50 kadarında görülen akut poliartritis. Bazı vakalarda diğer serozaların da hastalığa iştiraki görülmektedir. Meselâ pleuritis'e bağlı olarak yan ağrısı veya meningitis'e bağlı olarak şiddetli baş ağrısı ve ense sertliği gibi.

Akut tablo genellikle 1-3 gün içinde yavaş yavaş ve tamamen düzelir ve hasta, yeni bir nöbete kadar kendini normal hisseder ve işine döner. Mamafî haftada 1-3 kez kriz geldiği hallerde izole nöbetler yerine sürekli ve kronik bir hastalık görüntüsü yaratabilir. Bu akut klinik tablo çoğu kez bir akut abdomen gibi seyreder ve seyrek olmayarak apandisitisi veya kolisistiti tanısı ile hasta ameliyat edilir. Laparotomide bütün peritonu kaplayan konjessiyondan ve kronik vakalarda da visceral peritonda bir kalınlaşmadan başka birşey bulunmaz.

*A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kürsüsü Başkanı

**A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kürsüsü Uzmanı

Bu klinik tablo dışında hastalığın teşhisine yarayacak özel laboratuvar bulguları mevcut değildir. Nöbet esnasında genellikle yüksek bir sedimantasyon ve lökositoz müşahade edilebilir. Ayrıca vakaların bir kısmında geçici bir albuminüri ve alfa-1 globulinlerde artma tesbit edilebilmektedir. Bazı vakalarda hakiki bir böbrek amiloidozunun histolojik ve klinik bulguları gelişir ve bu hastalar böbrek yetmezliği ile ölürler. P. H. vakalarında böbrek biyopsisinde amiloidoz tesbit edilmesi teşhise yardımcı kıymetli bir bulgudur. Böbrek biyopsisi ile tesbit edilen amiloidoz oranının musevi orijinli P. H. vakalarında % 26.5 olmasına karşılık Özdemir ve Sökmen Türk asıllı vakalarda % 60 olduğunu bildirmişlerdir. (6). Amiloid depozisyonu öncelikle böbrek glomerül ve tubuli damarlarında oturmakta, hastalığın süresi, şiddeti ve hastanın yaşı, cinsi ve uygulanan değişik tedavi yöntemleriyle bir ilişkisi tesbit edilememiştir.

Bazı vakalarda nöbet esnasında idrarla atılan ethio-cholanolone miktarında, normale göre, belirgin bir fazlalık görülür. Bu tür vakalar «etyokolanolon humması» adıyla ayrı bir etyolojiye bağlı bir hastalık olarak ayrılmıştır (7). Bazı vakalarda idrarda etyokolanolon miktarında artma olmadığı halde, kanda serbest etyokolanolonun miktarında yükselme tesbit edilebilmektedir. Bu sebeple aynı klinik tabloyu gösteren iki ayrı antitenin varlığı genellikle kabul edilmekte ise de, bu görüşe iştirak etmeyenler de mevcuttur.

Bu hastalığın musevi (% 81.4), arap (% 5.2) ve ermeni (% 10.6) asıllılarda görüldüğünü, Türklerde ise çok az olduğunu, örneğin 817 vakada ancak 3 vakaya (% 0.3) rastlandığını, Sohar ve ark. literatürden topladıkları 817 vakalık bir diziye dayanarak yayınlamışlardır (8). Halbuki Türkiyede yaşayan Türklerde hastalığın görüldüğü, daha 1946'da Marmaralı'dan başlayarak (9) birçok yazarlar tarafından tek veya küçük vaka dizileri yayınlanmıştır (1, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Bu arada Özdemir ve Sökmen'in 52 vakalık dizisi en ge-

niş vaka topluluğunu teşkil etmektedir (6). Bunlardan 35'inde proteinüri görüldüğünü (% 61.4) ve 33 vakada böbrek biyopsisinde amiloid tesbit edildiğini bildirmektedirler.

Hastalığın resesif herediter bir özellik gösterdiği tesbit edilmiştir.

Bugüne kadar hastalığın etyolojisi meydana çıkarılamamıştır. Bu sebeple kozal bir tedavi söz konusu olmadığı gibi, hastalık nöbetlerini hafifletecek veya seyrekleştirecek etkili bir tedavi de bulunamamıştır. Hastalığın tedavisi için bugüne kadar birçok ilâçlar denenmiştir. Bu arada az yağlı rejim (19), antiromatizmal (salisilat ve benzerleri), antiinflamatuvar (kortikosteridler) ve immunosupresif ilâçlardan belirli bir sonuç alınamamıştır. Kortikosteroidlerle bazı hastalarda nöbetlerde seyrekleşme veya klinik belirtilerde bir hafifleme, geçici olarak müşahade edilebilirse de kısa bir süre içinde bu etki kaybolmaktadır.

Dört yıl önce, gebeliği önlemek amacıyla oral hap (ovulen) alan üç bayan hastamızda, ilâç alındığı sürece, nöbetlerinin tamamen kaybolduğu tarafımızdan (Z. P.) müşahade edilmiştir. Bu gözleme dayanarak, 1971 yılı başından itibaren, bir seri hastada «Çift körleme ve atlama» (double blind and cross-over) metodu ile gerek ovulenin ve gerekse bu ilâcın terkibindeki iki değişik maddenin (Ethynodioldiacetate ve mestranol) ayrı ayrı ve birlikte denenmesine karar verilmiştir. Bu makalede, bu kör denemeden aldığımız neticeler takdim edilmiştir.

MATERYEL

1971 başından itibaren incelenerek tanısı kesinleşen 26 vakaya tedavi uygulanmıştır. Bütün vakalar önce ilâcsız olarak iki ay süre ile gözleme alınmış ve nöbetlerin sıklığı, niteliği ve süresi kaydedilmiştir. Bu vaka dizisine alınan hastaların seçiminde aşağıdaki üç kriter aranmıştır: 1 — Muntazam olarak kontrole gelmeyi kabul eden ve bunu gerçekleştirebilecek durumda olanlar. Bu maksatla Ankara'da veya 500 km. çevresin-

deki şehirlerde oturan hastalar seçilmiştir. 2 — Nöbetleri tipik sayılacak şiddette ve ayda en az 1-2 veya daha fazla olanlar. 3 — Son altı ay içinde başka her hangi bir tedavi uygulanmamış olanlar.

Tedavinin değerlendirilmesinde, ateş ve peritonitis ve artritis gibi objektif bulgular yanında, ağrı gibi sübjektif belirtilere dayanmak zorunluluğu olduğundan nöbetleri hafif olan vakalar bu diziye alınmamışlardır. Tanı, vakaların büyük çoğunluğunda yatırılarak, kabil değilse ayaktan incelenerek konmuştur. Her vakada dikkatli bir anemnez alınmış, rutin klinik ve laboratuvar muayeneleri, akciğer, safra kesesi ve İ. V. üriner sistem grafileri yapılmıştır. Ayrıca bütün vakalarda karaciğer fonksiyon testleri, kan proteinleri, protein elektroforezi, kan lipidleri ve idrarda porfobilinojen tayini yapılmıştır. Bazı vakalarda idrarda çift boyutlu ince tabaka (thinlayer) elektroforez metoduyla etyokolanon dozajı (20) ve amiloid için böbrek, rektum mukozası ve dış eti biyopsisi yapılmıştır.

Tablo I
26 P. H. vakasının özellikleri

Vaka Sayısı	Cinsi	Ortalama yaş (dağılımı)	Ayda nöbet sayısı			Hastalığın süresi (yıl) ortalama (dağılımı)	
			1-2	3	4		
9	Kadın	35.1 (21-60)	6	2	1	10.3	(1-15)
17	Erkek	31.1 (19-48)	11	5	1	12.6	(1-20)
26		32.3 (19-60)	17	7	2		

Tablo 1'de görüldüğü gibi, tedavi uygulanan 26 vakadan 9'u kadın, 17'si erkektir. Kadınlarda hastalığın süresi 1-15 yıl

olup, ortalama 10.3 yıl, erkeklerde ise 1 - 20, ortalama 12.6, yıldır. Kadınlarda ortalama yaş 35.1 (21 - 60), erkeklerde ise 31.1 (19 - 48) ve 26 vakada da 19 - 60 (ortalama 32.3) yıldır. Nöbet sayısı itibarıyla kadınlarda altı vakada ayda 1 - 2, iki vakada 3, bir vakada ise 4 nöbet gelmekte idi. 17 erkek vakadan onbirinde ayda 1 - 2, beşinde 3 ve birinde 4 nöbet gelmekte idi.

METOD

Araştırmada, piyasadaki ovulen (Searle and Co.) tabletlerinin tamamen aynı renk, büyüklük ve görünüşte ve Searle and Co. London firması tarafından bu araştırma için özel surette hazırlanan ve değişik kod no.ları taşıyan dört ayrı tablet kullanılmıştır : 1 - CR 712 (Placebo), 2 - CR 507 (Ethinodioldiacetate 1 mg. + mestranol 0.1 mg. = ovulen), 3 - CR 909 (Ethinodiol - diacetate 1 mg.) ve 4 - CR 505 (Mestranol 0.1 mg.)

Hastalara aldıkları değişik tabletlerin terkibi hakkında bilgi verilmemiştir. Her vakaya geliş sırasına göre, değişik tabletler verilmiş ve ikişer aylık dönemler sonunda diğer bir tablete geçilmiştir. Hastalar her ay muntazaman kontrole gelmişlerdir. Bu süre içinde husule gelen nöbetlerin sayısı, süresi, ateş derecesi ve karın ve/veya eklem ağrıları bir takvime kaydedtirilmiştir. Ağrı hafif, orta ve şiddetli olmak üzere subjektif olarak üç derecede değerlendirilmiştir. Tedavi süresince libido'da değişiklik olup olmadığı, ve kadınlarda adet değişiklikleri not edilmiştir. Diğer yan etkiler (erkeklerde jinekomasti, akne, yüz kızarması, sıcak basması, tromboembolik belirtiler) dikkatle soruşturulmuştur. Kadınlarda adet ritmini bozmamak için ilaç antikonsepsiyonel şemadaki gibi, yani adedin 5. gününden itibaren 21 gün süre ile, erkeklerde ise sürekli olarak, günde bir adet verilmiştir. Aşağıdaki nedenlerle bazan bu şemada değişiklik yapmak zorunlu olmuştur : 1 — Şiddetli libido azlığından şikâyet eden erkek hastalarda sonraları dört gün verip üç gün kesmek suretiyle değişiklik yapılmıştır. 2 — Bir aylık tedavi sonunda hiç düzelme görülmeyen ve nöbetlerinden çok fazla şikâyetçi olan hastalarda iki ay beklenmeden

ilâç değiştirilmiştir. 3 — Bir ilâcın yetişmediği seyrek durumlarda, değiştirilemeden daha uzun süre aynı ilâca devam edilmiş veya hastadan habersiz piyasadan tedarik edilen ovulen tabletlerinden verilmiştir. Bütün bu nedenlerle bazı hastalara eşit sürelerle ilâç verilememiş, genellikle bazılarına daha uzun süre ovulen verilmiştir.

SONUÇLAR

Tedaviden alınan sonuçlar iki ayrı dönemde değerlendirilmiştir.

I. Dönem : Değişik tedavi uygulanan 26 hastada, ilk bir aylık başlangıç dönemi sonunda elde edilen sonuçlar değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Bu dönemde plasebo, ethynodiol-diacetate (EDD), mestranol (M) ve EDD+M kombinasyonu ile alınan sonuçlar Tablo II de takdim edilmiştir.

Tablo II. 26 hastada I. dönemde (ilk ayda) alınan tedavi sonuçları

İlaç	Hasta Sayısı	Görülen Nöbet Sayısı (%)				Beklenen şiddetli nöbet sayısı
		Şiddetli	Orta	Hafif	Toplam	
EDD	6	5 (34.5)	0	0	5 (34.5)	14.5
Mestranol	5	0 (0.0)	3	0	3 (33.36)	10
EDD+M	10	1 (6.0)	5	0	6 (17.86)	17
Plasebo	5	5 (58.7)	0	0	5 (58.7)	8.5

II. Dönem : İki aylık süreler halinde ilâçların değiştirilmesi suretiyle en az sekiz aylık bir tedavi sonunda 26 hastada elde edilen sonuçlar da Tablo III de takdim edilmiştir. Toplam olarak 26 hastada 3 ay ilâç almışlardır; hasta başına ortalama tedavi süresi 4.2 aydır.

Tablo III de II. Dönemde iki aylık sürelerde ilaç değiştirerek alınan sonuçlar.

26 hasta (9 kadın, 17 erkek)

İlaç	Teda- vinin		Beklenen				Beklenen şiddetli nöbet sayısı
	Uygu- lanan	süresi	Hasta Toplam	Gelen Nöbet	Sayı (%)	Hafif Toplam	
	Sayısı	(ay)	Şiddetli	Orta	Hafif	Toplam	
EDD	11	18	6 (15.5)	2	1	9 (22.2)	39 .5
Mestranol	9	16	1 (2.7)	6	2	9 (25.0)	36 01-02
EDD+M	25	50	3 (3.4)	14	3	20 (22.4)	89 .001
Plasebo	15	27	20 (35.3)	5	2	27 (47.3)	57

I. Dönem Sonuçları :

26 hasta üzerinde yapılan bu araştırmada bir aylık başlan-
gıç tedavi süresi sonunda elde edilen ve Tablo II de takdim edi-
len sonuçlara göre yalnız şiddetli nöbetler dikkate alınır, pla-
sebo alan beş hastanın hemen hepsinde şiddetli nöbetlerin de-
vam ettiği, beklenen 8.5 nöbete karşılık 5 şiddetli nöbet geldiği
görülmüştür. Buna karşılık hormon tedavisi alan diğer üç grup
hastanın hepsinde, hem nöbet sayısında, hem de nöbet gösteren
hasta sayısında belirli bir azalma olmuştur. Şiddetli nöbetler en
az EDD alanlarda (beklenen 14.5 nöbete karşılık 5 nöbet : % 34.5),
en çok mestranol alanlarda (10 nöbete karşılık 0 nöbet : % 0.0)
azalmıştır. EDD + M. alan gurubta ise 17 beklenene karşılık 1
nöbet : % 6.0) gene belirli bir düzelme tesbit edilmiştir. Hafif,
orta ve şiddetli bütün nöbetler birlikte göz önüne alınırsa sı-
rasıyle en etkili sonuç EDD + M. alan gurupta (17'ye karşı 6:
17.86), sonra M alanlarda (10'a karşı 3: % 33.3) ve ona yakın
olarak EDD (14.5'a karşı 5: % 34.5) tesbit edilmiştir. Gene plase-
bo alanlarda (8.55'a karşı 5: % 58.7) anlamlı bir düzelme yoktur.
Mamafi vâka sayılarının azlığı nedeniyle istatistik yönünden,

şiddetli nöbetlerde M ve EDD + M'nin çok etkili olması dışında kesin bir şey söylenemez.

Özel olarak birer ay süre ile verilen EDD, M ve EDD + M kombinasyonu tedavisinin plaseboya nazaran etkili bir sonuç verdiği, şiddetli nöbetleri azaltmada M.'ün, bütün nöbetleri azaltmada ise EDD + M kombinasyonunun daha etkili olduğu görülmüştür.

II. Dönem Sonuçları :

26 hastada iki aylık dönemlerde değiştirilmek suretiyle uygulanan tedavinin sonuçlarını sunan Tablo III aşağı yukarı aynı eğilimi göstermektedir. Burada EDD + M kombinasyonunun toplam olarak daha uzun (50 ay) kullanılmasının sebebi, araştırmanın bir döneminde, elimizdeki ilaçların bitmesi ve hastaların bazılarının piyasadan tedarik edilen ve aynı görüntüde olan ovulen tabletlerinin kullanılmasıdır. Bu tabloda sırasıyla EDD alanlarda beklenen 39 nöbete karşılık 6 (15.5) şiddetli ve 9 (22.2) toplam nöbet, M alanlarda beklenen 36 nöbete karşılık 1 (2.7) şiddetli ve toplam 9 (25) nöbet, plasebo alanlarda beklenen 57 nöbete karşılık 20 (35) şiddetli ve 27 (47.3) toplam nöbet, EDD + M alanlarda da 89 nöbete karşılık 3 (3.4) şiddetli ve 20 (22.4) toplam nöbet görülmüştür. Tablo IV de sonuçlar başka açıdan değerlendirilmiştir. 26 hastanın her birinde bir ayda görülmesi beklenen şiddetli ve toplam nöbet sayısı ile tedavi sonunda görülen nöbetler hesaplanırsa: EDD alanlarda ayda (0.5 ve 0.7), M alanlarda (0.04 ve 0.4) nöbet, EDD + M alanlarda (0.19 ve 0.33) plasebo alanlarda (0.68 + 0.8) nöbet görülmüştür.

Tablo IV

tedavi sonunda aylık nöbet sayısı (1 nöbet/kaç ayda görülüyor)

İlaç	Şiddetli nöbet	Toplam nöbet
EDD	0.50 (1/3.6)	0.73 (1/2.5)
M	0.04 (1/4.5)	0.40 (1/4.5)
EDD + M	0.19 (1/9.4)	0.33 (1/5.4)
Plasebo	0.68 (1/2.6)	0.80 (1/2.2)

Bu verilere göre bilhassa M ve EDD + M kombinasyonu nöbetleri azaltma bakımından en etkili görülmektedir. Bu etki p 0.001 ve p 0.02 düzeyinde anlamlıdır. I. ve II. dönem tedavi sonuçları arasında etki bakımından görülen farkların her ilaç değiştirildiğinde bir önceki ilacın etkisinin yeni ilaç döneminde de devam etmesinden ileri geldiği anlaşılmaktadır. Meselâ plasebo I. dönemde tamamen etkisiz görüldüğü halde II. dönemde kısmen etkili görülmektedir. Gerçekten II. dönemde hormon tabletlerinden sonra plasebo verildiği zaman, bazan 1 - 3 ay semptomsuz bir dönem görülmekte ve ondan sonra nöbetler tekrar gelmeye başlamaktadır. Araştırma böyle bir süreçli etkiyi dikkate almadan planlandığı için bu durum mecburi olmuştur. 6 - 12 ay süreyle bir tek ilacın denenmesi ve sonra atlama etkiyi kaldırarak aralıklar verilmesi suretiyle planlanacak yeni bir denemede ilaçların süreçli etkisinin sakıncası önlenabilir. Fakat bu takdirde etkisiz bir ilaç veya tedavisiz geçen uzun aralıklarda meydana gelecek nöbetler yüzünden hastaların böyle bir deneye devamlarının sağlanacağı şüphelidir.

Yan etkiler: Bu tedavi esnasında bilhassa erkek hastalarda libido azalması, kaybolması ve jinekomasti gibi belirtiler oldukça sık görülmüştür. 17 erkek hastadan 12 (% 70) sinde EDD + M almaya başladıktan bir ay sonra libido azalmaya başlamış, bunlardan 4'ünde ise sırası ile 1, 2, 3 ve 5. aylarda tamamen kaybolmuştur. Geri kalan 5 hastada libidoda belirli etki olmamış, hatta 4 tanesinde sürekli olarak 5 - 6 ay ilaç almaya rağmen libido'da değişiklik görülmemiştir. 1 - 3 ay müddetle 0.1 mg. M. alan hastalarda yalnız birinde 4. ayda libido kaybolmuştur. EDD alanların yarısında 2. aydan sonra libido'da azalma görülmüştür. Yalnız başına EDD ve M nin kullanılan dozlarda ancak uzun süre alınırsa libidoyu azalttığı, buna karşılık EDD + M kombinasyonu alanlarda bu etkinin daha erken meydana çıktığı tesbit edilmiştir. Plasebo alanlarda libido değişikliği bildirilmemiştir. İlaç kesildiğinden kısa bir zaman, ençok bir ay içinde libido normale dönmektedir. Libido değişikliğinden endişe duyan genç erkek hastalarda ilaç kesilince herşeyin düzeleceği hakkında teminat verilmesine rağmen ilaç almakta tereddüt gösterenlere 4 gün verip 3 gün vermemek sure-

tiyle uygulanan tertipte libido normale dönmüş, dozun azaltılmasına rağmen P.H. belirtilerinde artma olmamıştır. Ayrıca 3 erkek hastada jinekomasti görülmüş, ilaç kesilince veya azaltılınca 2-3 ayda kaybolmuştur. Erkek hastalar kısa bir zaman sonra libido ve jinekomasti gibi değişiklikler sebebiyle ilacın hormonal etkisi hakkında şüpheye düşmekte olmalarına rağmen, hastalık üzerindeki olumlu sonuç sebebiyle tedaviye isteyerek devam etmişlerdir. Kadınlardan bir hastada EDD + M, bir diğesinde de EDD aldıktan bir ay sonra adetlerde azalma sekme tesbit edilmiştir. Libido değişikliği bildirilmemiştir. Hiçbir hastada tromboembolik fenomen görülmemiştir. İki erkek hastada biri EDD + M ve diğeri M. alırken yüzde kan hücumu şeklinde kırmızılık ve yanma olmuştur. Hastalar bundan oldukça şikayet etmişlerdir.

TARTIŞMA

Araştırmamızın verdiği sonuçlara göre, mestranolün şiddetli nöbetleri % 95 - 99 oranında tamamen durdurduğu, toplam nöbetleri ise % 80 oranına kadar azalttığı tesbit edilmiştir. Bu son vakalarda hem toplam nöbet sayısı azalmış ve hem gelen nöbetler şiddet ve süre bakımından çok hafiflemiştir. Bu hastalar dahi, eskiye oranla, tedaviden memnun görünmekte ve işlerine devam edebilmektedirler.

Bu araştırmamızda sunduğumuz ve PH'ın palyatif tedavisinde önemli bir aşama olduğuna inandığımız hormonal tedavi, şüphesizdir ki bu hastalığın küratif bir tedavisi değildir. Fakat elimizde başka etkili bir tedavi olmadığından, bir çok hastayı nöbetlerinden kurtararak veya nöbetlerini seyrekleştirerek ve ve hafifleterek rahat yaşama olanağına kavuşturan bir tedavidir.

Bu araştırmamızın diğer bir önemli yönü, PH'ın etyopatogenisinin aydınlatılması için katkıda bulunması ihtimalidir. Bu araştırma ile PH'ın hormon dependant bir hastalık olduğu gösterilmiş oluyor. Bu bağımlılığın (dependans) mekanizmasını bilmiyoruz. İki olasılık düşünülebilir: 1-Zaman zaman aşırı miktarda salgılanan veya gene zaman zaman parçalanamadığın-

dan kanda biriken ve serozalara afinitesi olan hormonal bir nox, serozaların iltihaplanmasına sebep olmaktadır. Örneğin pirojen ve inflamatuvar bir madde olan ethiooholanolone, testosteronun normal bir parçalanma türevidir ve hızla konjüge olarak atılır, fakat bazı PH vakalarında sebebini bilmediğimiz bir mekanizma ile çoğalarak, «ethiocholanolonefever» e (EF) sebep olduğu ileri sürülmektedir (7,21). Burada aşırı üretim, parçalanmada enzimatik bir defekt; veya itrahta bir kusur (karaciğerdeki konjügasyonda ve dolayısıyla böbreklerden itrahta azalma) önerilebilirse de EF'de konjügasyon hatası olmadığı radyoaktif damgalanmış etyokolanolan incelenmesi ile gösterilmiştir (22). Diğer taraftan PH vakalarının pek çoğunda bu güne kadar ne etyokolanolonun ne de başka bir pirojen hormonal maddenin arttığı gösterilmemiştir.

Mestronolün muhtemel hormonal nox'un üretimini suprese ettiği veya buna sebep olan metabolizma hastasını düzelttiği düşünülebilir. 2 - Bilinmeyen bir mekanizma ile libere olan non - hormonal, belki immün, bir nox'un etkisi ile de PH gelişebilir. Histamin, serotonin, bradikinin ve prostaglandin gibi maddelerin üretim ve liberasyonunda hormonların etki ve katkısı malumdur. Bunun gibi, mestranolün bu bilinmeyen maddenin liberasyonunu önlediği veya azalttığı düşünülebilir.

PH'nın karanlık etyolojisi anlaşıncaya kadar, palyatif tedavide en iyi sonuçların menstranol, M + EDD kombinasyonu ve muhtemelen de diğer östrojenlerle alınabileceği bu çalışmamızla gösterilmiş olmaktadır.

Bu araştırmamızın 1973 sonlarında tamamlanmasından sonra, Mamou ve Nahum (23) ve Mamou ve arkadaşlarının (24) bir 19 - steroid projestin olan ethindrone'u 24 PH da tedavi amacıyla incelediklerine ilişkin literatür dikkatimizi çekti. Bu araştırmacılar günde 10 mgm norethindrone verdikleri 12 kadın hastanın 4 ünde nöbetler tamamen kesilmiş, ve diğer 4 ündede geçici olarak iyi sonuçlar almışlardır. Erkek olan 12 hastadan 6 sında başarı sağlanmış, diğer 6 sında etki görülme-

miştir. Bu sonuçlar diğer bir projestin olan EDD ile aldığımız sonuçlara benzemektedir. Fakat belirttiğimiz gibi bizim araştırmamızda bir östrojen olan mestranol'ün daha fazla etkili olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan bu araştırmacılar kontrolsüz vaka guruplarında çalışmışlar ve placebo kullanmamışlardır. O nedenle sonuçları tartışılabilir.

ÖZET

Periyodik hastalığın etyopatojenisi bugüne kadar anlaşılmıştır. Kozal veya etkili bir palyatif tedavisi de bilinmemektedir. 1969 yılında gebeliği önlemek için kontraseptif alan üç hastamızda nöbetlerin kaybolduğunu tesbit etmemiz (Z.P) üzerine, bu ilaçların etkisini kördeney yöntemiyle inceleyerek aldığımız sonuçları bu yazımızda sunuyoruz. Bu amaçla, hazırlanan birbirinin tamamen benzeri dört değişik terkipteki hap 26 PH vakasına iki dönemde verilmiştir :

1 — Mestranol 0.1 mgm (M), 2 -Ethinodioldiacetate 1 mgm. (EDD), 3 -0.1 mgm M + 1mgm. EDD (M + EDD), 4 -Plasebo. I Dönemde 26 hastaya birer ay süre ile rastgele (at random) değişik haplar verilmiştir. II. Dönemde 26 hastaya ilaçlar arka arkaya, rastgele, ikişer aylık sürelerle verilmiştir.

Sonuç olarak I. ve II. dönemlerde M'ün şiddetli nöbetleri sırasıyla % 100 - 97.3 oranında, M + EDD'ın % 94 - 96.7 oranında azalttığı, EDD alanlarda ise % 65.5 - 84.5, Plaseboda ise % 43.3 - 64.7 oranında azalma görüldüğü tesbit edilmiştir. Hafif, orta ve şiddetli bütün nöbetler dikkate alınırsa M, M + EDD ve EDD alanlarda % 65 - 80 arasında bir azalma görülmektedir. Placebo alanlarda bu oran % 40 dır. Bu sonuçlara göre bir östrojen olan mestranol şiddetli nöbetleri önlemekte, az sayıdaki hastada ancak hafif nöbet görülmektedir. Bir projestin olan ethinodioldiacetate ise yalnız başına şiddetli nöbetlerde daha az etkili olduğu halde, toplam nöbetlerde M'e yakın etki

göstermektedir. Bulunan sonuçlar P 0.01 - 0.001 oranında anlamlıdır.

Araştırmanın, tedavi önemi yanında, PH'n hormonu - dependant olduğunu göstermesi değerlidir. M ve M + EDD hastalığa sebep olan mekanizmayı süprese edebilmektedir.

SUMMARY

Treatment Of Familial Mediterranean Fever with oral progestin and Oestrogenin

The observation made by one of us (Z. P.) in three FMF female patients taking oral contraceptive tablets that showed complete remission of the attacks in 1969 prompted us to investigate the effectiveness of these tablets in a double blind cross - over study. For this purpose the following tablets, identical in appearance but different in composition, were used: 1 - Mestranol 0.1 Mg (M), 2 — Ethinodiol diacetate 1 Mg (EDD), 3 - a composite tablet containing M 0.1 Mg and EDD 1 Mg (M + EDD) and 4 — Placebo. The material consisted of 26 cases, 9 female and 17 male, observed for two months, experiencing 2 - 4 attacks monthly. The trial was divided into two successive periods of I and II. In the Period I, the patients were given one of the tablets at random for one month and in Period II each patient received, again at random, one tablet for two months and then were switched over to the others for the same periods. The results were assessed as the number of attacks and as the degree of severity according to the range of pain and temperature.

Results of the experiment showed that the patients receiving M experienced cessation of the severe attacks in 100 p. c. and

97.3 p.c. in the respective periods, those taking M + EDD had alleviation of 94 p.c. and 96.7 p.c., while those taking EDD benefitted 65.5 p.c. and 84.5 p.c. Those patients on placebo had only 43.3 p.c. and 64.7 p.c. remission. When all degrees of attacks were taken into account, M, M + EDD and EDD were effective at the range of 65 p.c. and 80 p.c., whereas patients taking placebo only 40 p.c. Our results showed that the oestrogenic constituent of the pil, Mestranol, was significantly effective (p. 0.01 - 0.001) in the suppression of the severe attacks. EDD was less effective in severe attacks, but highly effective in all attacks.

It is evident that M and EDD, alone or in combination, were capable of suppressing the pathogenic mechanism responsible for the clinical manifestation of the disease.

LİTERATÜR

- 1 — Segal, S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann. Int. Med.* 23:1, 1945
- 2 — Reimann, H. A. Periodic Disease, *J.A.M.A.*, 136: 239, 1948
- 3 — Mamou, H. and Cattan, R. La maladie perique, sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de nephropathies. *Sem. Hôp. Paris*, 28: 1062, 1952.
- 4 — Lawrence, J. S. and Mellinkoff, S.M. Familial mediterranean fever *Tr. Ass. Am. Physicians*, 72: 111, 1959.
- 5 — Heller, H., Sohar, E. and Sherf, L. Familial mediterranean fever. *Arch. Int. Med.* 102: 50, 1958.
- 6 — Ödemir, A. İ. and Sökmen, C. Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am. J. Gast.* 51: 311, 1969.
- 7 — Bondy, P. K., Kohn, G. L. and Castiglione, C. Ethiocholanolone fever, a clinical entity. *Tr. A. Am. Physicians*, 73: 186, 1960

- 8 — Sohar, E. Gafhi, İ., Prass, M. and Heller, H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 Cases and review of the literature.
- 9 — Marmaralı, A. Garip bir abdominal sendrom. Türk Tıp. C. mec. 7: 12, 1946
- 10 — Sökmen, C. Ailevi Akdeniz Humması. A. Ü. T. F. mec. 12:163, 1959
- 11 — Sökmen, C. ve Sardaş, O. Ailevi Akdeniz Humması. A. J. T. F. mec. 21: 862, 1968
- 12 — Yarkın, C. ve Bankman, N. La maladie periodique en Turquie Presse Med. 65: 1633, 1952.
- 13 — Artunkal, S. ve Seyahi, V. Beş periyodik hastalık vakası Türk T. Cem. mec. 21: 282, 1955
- 14 — Palabıyıkoglu, E., Alpaslan, I. ve Gök, A. 17 periyodik peritonit vakası üzerinde bir araştırma. Milli Türk Tıp Kong. 1962
- 15 — Göksel, V. ve Bankman, N. La serosite periodique (maladie periodique) dans la population autochtone turque, Rev. med. moy. Orient. 20: 497, 1963
- 16 — Dilşen, N. Spondilitis ankilopoetika ile seyreden bir Ailevi Akdeniz Humması (periyodik hastalık) vakası. Türk T.C. mec. 29: 160, 1963
- 17 — Sipahioğlu H. Birisi periyodik meningit belirtileri ile seyreden beş vaka münasebetiyle yurdumuzda paroksizmal poliserositis hakkında Türk T.C. mec. 32: 85, 1966
- 18 — Özen, M. and Kadioğlu, A. Hypertensive encephalopathy in periodic peritonitis with amyloid nephrosis. J.A.M.A. 192: 1093, 1965
- 19 — Mellinkoff, S. M., Schwabe, A. D. and Lawrence, J. S. A dietary treatment for familial mediterranean fever. Tr. A. Am. Physicians 73: 197, 1960
- 20 — Hamman, B. L. and M.M. Maleolm. Separation of six urinary ketosteroids by two dimensional thin-layer chromatography: Control values and response to ACTH. J. Clin. Endocrinol. 24: 1195, 1964
- 21 — Kappas, A. Hellman, L., Fukushima, K. and Gallagher, T.F. the thermogenic effect and metabolite fate of ethiocholanolone in man. J. Cl. End. met. 18: 1043, 1958

- 22 — Schenker, S., Wilson, H. and Spikkard, A. Periodic fever associated with increased plasma unconjugated ethiocholanolone and granulomatous Liver disease: J. Cl. end. Met. 23: 25, 1963.
- 23 — Mamou, H. et Nahum, A. Essai de traitement de la maladie périodique par les 19-norstéroïdes. Sem. Hop. Paris. 1218 - 1221, 1967
- 24 — Mamou, H., Gastellier, G., Daniel, E., Nahum, A. Les 19-norstéroïdes dans le traitement de la maladie périodique. Sem. Hop. Paris. 1138-1140, 1967