

Ailesel Akdeniz Ateşi

Familial Mediterranean Fever

Veli Çobankara, Ayşe Balkarlı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Denizli

Özet

Otoinflamatuvar hastalıkların en sık olanı Ailesel Akdeniz Ateşidir (AAA). Ani başlayan ateş ve seröz zarların inflamasyonu ile karakterizedir. On altıncı kromozomun kısa kolunda (MEFV geni) otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. AAA esas olarak, Akdeniz kıyısında bulunan Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar'da sık tanımlanmıştır. Hastalığın tipik belirtileri 1–3 gün süren şiddetli karın ağrısı ve tekrarlayan ateş atakları ve daha sonra bu atakların kendiliğinden çözülmesidir. Ataklar arasında, hastalar kendilerini tamamen iyi hissederler. Karın ağrısı ve ateş genellikle ani başlangıçlı olup kısa bir süre içinde zirveye ulaşır. AAA hastalarının yüzde doksan beşinde hastalığın en baskın şekli karın ağrısıdır. Ağrı atakları göğse lokalize olabilir. Artrit AAA'nın diğer önemli klinik bulgusudur. Atak sırasında inflamasyonun sistemik serum belirteçlerinin yükselmesi tabloya eşlik eder. Hastaların çoğunda kolşisin etkilidir. Son yıllarda AAA'nın hem genetiği hem de tedavisi ile ilgili gelişmeler oldu. Bu derlemede, AAA ile ilgili bu gelişmeler aktarılmaya çalışıldı.

Pam Tıp Derg 2011; 4(2):86-98

Anahtar sözcükler: Ailesel Akdeniz Ateşi, derleme, tedavi, tanı

Abstract

Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common autoinflammatory disorder. It is characterized by paroxysmal attacks of fever and serosal inflammation. It is inherited as an autosomal recessive trait in short arm of 16th Chromosome (MEFV gene). FMF has been described primarily in several ethnic groups originating in the Mediterranean littoral such as Sephardic Jews, Armenians, Turks, and Arabs. The typical manifestations of the disease are recurrent attacks of severe pain and fever, lasting one to three days, and then resolving spontaneously. In between attacks, patients feel entirely well. Pain and fever are usually abrupt and reach their peak soon after onset. Ninety-five percent of patients with FMF have painful attacks localized in the abdomen, which is usually the dominant manifestation of the disease. Painful FMF attacks may also be localized in the chest. Arthritis is another common manifestation of FMF. Acute attacks of FMF are accompanied by elevation in many of the serum markers of systemic inflammation. Colchicine is effective in most of the patients with FMF. In recent years, many developments occurred in genetic and treatment aspect of FMF. In this review, we try to mention these developments.

Pam Med J 2011;4(2):86-98

Key words: Familial Mediterranean Fever, review, treatment, diagnosis

Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, sebebi tam bilinmeyen bir hastalıktır. Hastalık kendini sınırlayan ataklar ile seyreder. Bazı hastalarda deri lezyonları, vaskülit ve amiloidoz da görülebilir [1]. Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal [2] tarafından, 16 yaşında rekürren ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda "olağandışı tekrarlayan peritonit" adı ile tanımlanmıştır. 1945 yılında ise hastalık; Siegal [3] tarafından kendisinde ve New York'ta yaşayan 10 Ashkenazi Yahudisi'nde aynı tablonun olmasının

saptanması ile "iyi huylu tekrarlayan peritonit" adı ile yeniden tanımlanmıştır. Hastalığın ailesel geçişi ve amiloidozla olan ilişkisi 1951 yılında Mamau ve Kattan [4] tarafından gösterilmiştir. Sonrasında bu olgular için tekrarlayıcı poliserozite ve periyodik hastalık ismi verildi. En son olarak da 1958 yılında Heller ve Sohar [1] tarafından ilk kez Ailesel Akdeniz Ateşi tanımı kullanıldı.

Ailesel Akdeniz Ateşi dışında Periyodik Ateş, Periyodik Hastalık, Periyodik Peritonit, Familial Paroksizmal Poliserozite gibi isimler de kullanılmıştır [1].

Veli Çobankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Denizli
e-mail: vcobankara@pau.edu.tr

Gönderilme tarihi: 31.01.2011

Kabul tarihi: 23.04.2011

1. Epidemiyoloji:

Ailesel Akdeniz Ateşi en sık Kuzey Afrika Sefardik ve Irak Yahudileri, Türk, Ermeni ve orta doğudaki Arap halklarında sık görülür. Yunanistan, Polonya, Avustralya, Belçika, İtalya, Yunanistan ve Kübalı'larda da gösterilmiştir [1]. Yirminci yüzyılda Avrupalılar arasında göçten dolayı dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Hastalık Kuzey Afrika'daki Sefardik Yahudileri'nde 1/250–1/1000'lik prevalansa sahiptir [1]. Sefardik Yahudilerinde amiloidoz sık görülür ve amiloidoz gelişimi vakaların %60'ını oluşturur. Hastalık ikinci sıklıkta İspanya'dan Türkiye, Irak ve Balkan ülkelerine göç eden Yahudiler'de görülür. Askenazi Yahudileri'nde hastalık seyrek görülür ve 1/73000 gibi düşük bir prevalansı sahiptir [5]. Türkiye'de AAA prevalansı bölgesel özellik göstermektedir. Sivas, Tokat, Kastamonu gibi orta Anadolu bölgesinde % 0,88 [6] gibi yüksek prevalansta görülürken, Denizli'de 1/3400 görülmektedir [7]. Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada AAA prevalansının 1/1075 olduğu [9] taşıyıcılık oranının ise 1/5 olduğu gösterilmiştir [8]. Türk AAA çalışma grubu, Türkiye'deki AAA hastalarının %70'inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi kökenli, %24'ünün İç Anadolu ve düşük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğunu rapor etmişlerdir [8].

2. Etiyopatogenez

Ailesel Akdeniz Ateşinin etiopatogenezinde altta yatan moleküler mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte immünolojik olayın rol oynadığı düşünülür. Ataklar sırasında inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofillerin artışının gözlenmesi üzerine nötrofil fonksiyonları ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda AAA'da nötrofil fonksiyonlarının normal olduğu, ancak AAA olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırıldıklarında bazı fonksiyonel farklılıkları olduğu gösterilmiştir [10, 11]. Asemptomatik AAA'lıların nötrofillerinin ısı veya hipotonik uyarılar karşısında, normalden fazla lizozim salgıladığı gösterilmiştir [12].

Ailesel Akdeniz ateşi atak döneminde C-Reaktif Protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle AAA'nın akut faz yanıtından sorumlu tutulan sitokinler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda atak döneminde İnterlökin (IL)–2, IL–6, IL–8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır [13]. Buna karşın yapılmış bazı çalışmalarda ataksız dönem AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında CRP değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır

[14–16]. AAA atak sırasında artmış olan akut faz reaktanlarının buz dağının görünen kısmı olduğu, atak olmayan dönemde bile subklinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir [17]. Bu nedenle ataklar arası yakınmalarda subklinik inflamasyonun rol aldığı düşünülmüştür [18].

Bugün için bu patolojik değişiklikleri açıklayacak en önemli hipotez, atakların inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklandığıdır. Normalde peritoneal ve sinovyal sıvılar komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. C5a önemli bir inflamatuvar mediyatör olup, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. C5a inhibitör protein ise hem C5a'yı hem de güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL–8'i inhibe eder. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının eklem ve periton sıvısında C5a inhibitör proteinin yetersiz olduğu ve bu nedenle inflamasyonun ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür [1]. Çalışmalarda serumda IL–8 düzeylerinin artmış saptanması kontrolsüz IL–8 salınımının da proinflamatuvar yanıtta rol olabileceğini düşündürmüştür [19]. Tüm bu sitokinlerdeki değişikliklerin AAA patogeneziindeki esas neden olmaktan çok ikincil değişiklikler olduğu kabul edilmektedir.

Bütün çalışmalarda doğrulanmasada, dopaminin noradrenaline dönüşümünü katalize eden dopamin- β hidroksilazın AAA hastalarında yüksek olduğu ileri sürülmüştür [20].

Ailesel Akdeniz ateşi atakları nötrofilden zengin serozal inflamasyonla seyredir. Ataklar arasında subklinik bir nötrofil aktivitesi olmasına karşın genelde nötrofil fonksiyonlarında önemli bir fonksiyon bozukluğu olmadığı görüşü vardır. Buna karşın AAA'lı olgularda artmış kromozom kırıklarının bulunduğu ve AAA vaka plazmasının, sağlıklı kişilerin hücrelerinde kromozom hasarı yapabileceği gözlemi, aktive olmuş nötrofillerden aşırı miktarda salınan oksijen radikallerine bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Lökosit kemotaksisi remisyonunda normal, atak sırasında %50 artmış ve kolşisin tedavisiyle %50 azalmış bulunmuştur.

TNF- α 'nın hem hipotalamustaki ateş merkezini uyararak, hem de IL-1 yapımını artırarak vücut ısısını yükselttiği, nötrofilleri aktive ettiği ve endotel hücre düzeyinde adezyon molekül ekspresyonunu indükleyerek, endotel hücrelerine lökosit adezyonunu artırdığı gösterilmiştir [21]. Öte yandan TNF- α , IL–6 salınımını, akut faz yanıtlarını ve lökotrien oluşumunu da indükler. IL–1, IL–6 ve TNF-

α 'nın atak sırasında ve ataklar arasında normal kişilerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kolşisinin bu sitokinleri baskıladığı gösterilmiştir. AAA'da hücreler arasındaki eriyebilir yapışma moleküllü-1 (sICAM-1) ve IL-8 seviyelerinin yüksek olduğu saptanmış ve lökosit endotel yüzeyine yapışmasının arttığı gösterilmiştir [19].

Trombospondin, inflamatuvar yanıt sırasında pek çok hücre tarafından sekrete edilen trimerik yapıda bir glikoproteindir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada AAA akut atak sırasında trombospondin konsantrasyonunun anlamlı derecede yükseldiği saptanmıştır [22].

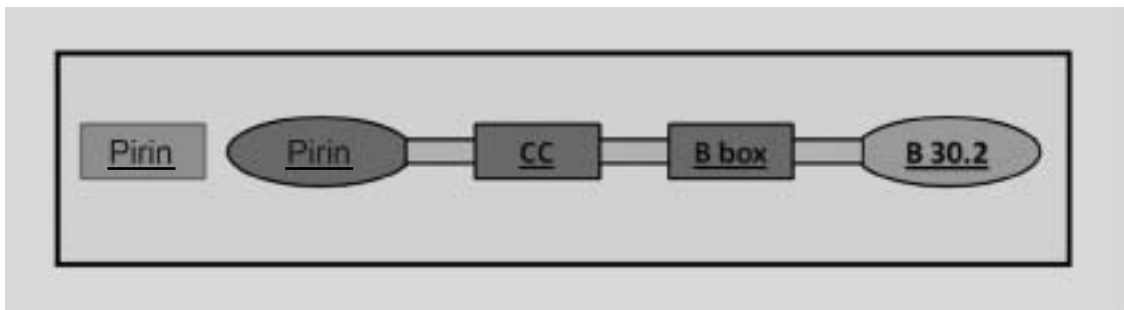
Lipid metabolizma bozukluğu ve lipokortin yetersizliğinin etiopatogenezde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Fakat bu konuda çok araştırma yapılmasına rağmen net bir sonuca ulaşılamamıştır.

Etiopatogenezde immünolojik anormalliklerin ilişkisi araştırılmış; Ailesel Akdeniz Ateşinin primer otoimmün bir hastalık olmadığı, saptanan immünolojik değişikliklerin inflamasyona ikincil ortaya çıkan nonspesifik bulgular olduğu belirtilmiştir.

4. Genetik

1997 yılında AAA'dan sorumlu gen, uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda klonlandı ve AAA taşıyan kromozomlarda 4 nokta mutasyonu belirlendi [23,24]. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının %43'ünde aile öyküsü vardır. Uluslararası AAA Konsorsiyumu AAA'dan sorumlu MEFV genine, Pirin, Fransız konsorsiyumu, Marenostin ismini vermişlerdir.

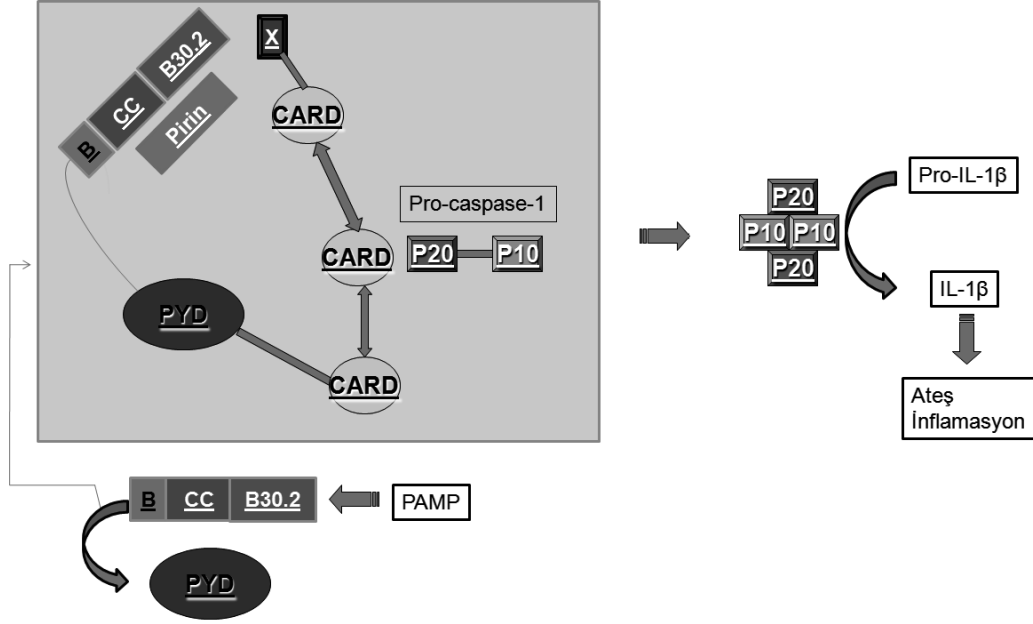
Pirin-Marenostin geni (MEFV geni) 10 kb uzunluğunda olup, 10 eksondan oluşmuştur ve 781 aminoasitli pirin proteinini kodlamaktadır. Pirin proteini 4 farklı domain içerir. N- terminal ucunda yaklaşık 92 aminoasitlik PYD/pirin domaini, C-terminal ucunda B30.2/rfp/SPYD domaini ve bu iki domain arasına sıkışmış B-box ve CC (coiled-coil) segmentleridir (Şekil 1) [25]. Bu proteinin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir [26]. Pirin-Marenostin proteini özellikle nötrofillerde yer almakta ve her dokuda bulunmamaktadır. Pirin-Marenostin proteininin görevi, nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir. MEFV genindeki herhangi bir mutasyon pirin proteininin anti inflamatuvar görevini engellemekte, sonuçta hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır [27]. Bu proteinin inflamasyonu baskılamadaki rolü araştırılırken pirinin apoptozisi uyardığına dair bulgular saptanmıştır. Pirin parçası (PYD) özellikle apoptoziste görev alan death domain (DD), death effector domain (DED) ve caspase recruitment domain (CARD) bölümlerine benzemektedir. AAA ile ilgili mutasyonların çoğu B30.2 bölümünü etkilemektedir. Pirin parçası 'apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain' (ASC, apoptozis nokta benzeri protein) ile etkileşim halindedir. Pirin parçası ASC proteinin pyD bölümüne bağlanır. Böylece apoptozis tetiklenir ve NF-kappa B aktive olur. Apoptozis proteinlerinden Caspas 1 ve 5 aktive olur. Caspas 1'in aktive olması inflamasyonun en önemli sitokinlerinden olan IL-1 β 'nin aktivasyonunu ve böylece apoptozis yolunun aktif hale gelmesini sağlar. Sonuç olarak pirin proteinin ASC ile ilişkisi bozulur ve apoptozis olamaz ve inflamasyon baskılanamaz (Şekil 2, 3) [28].



Şekil 1. Pirinin yapısı*.

CC: coiled-coil segmentleri

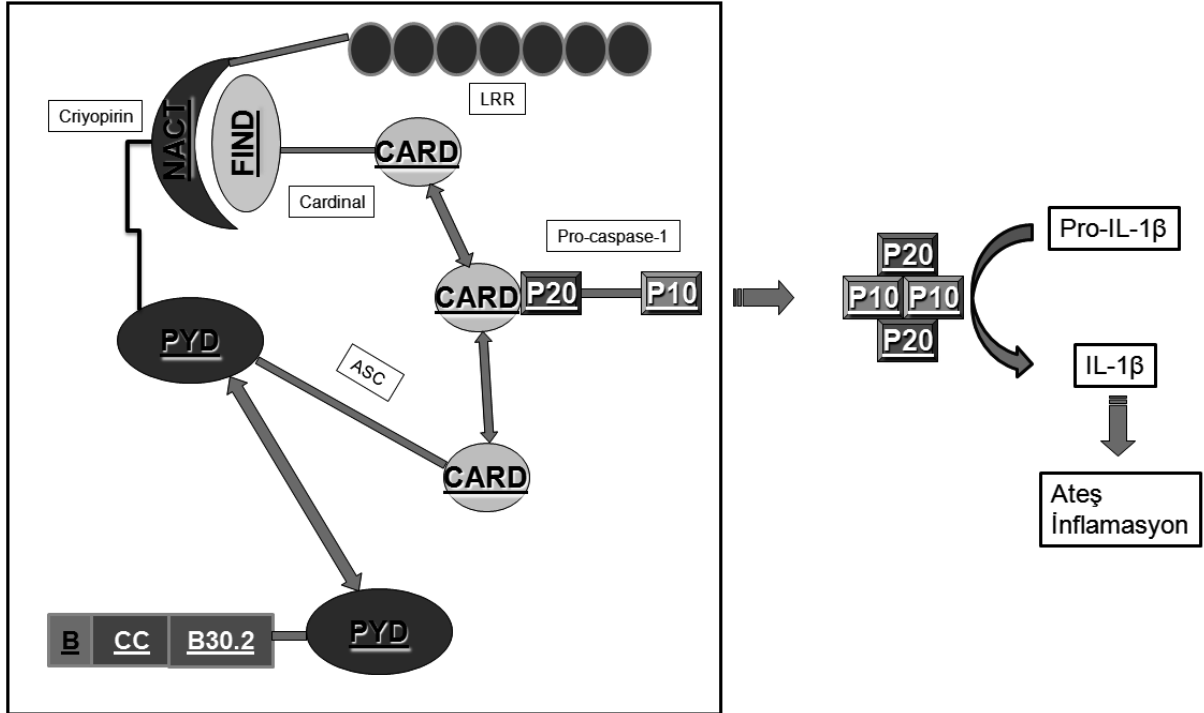
*Şekil Kaynak [25]'ten modifiye edilerek çizilmiştir.



Şekil 2. Pirin inflamazom hipotezi*.

CC: coiled-coil segmentleri, PYD: Pirin parçası, CARD: caspase recruitment domain

*Şekil Kaynak [28]'den modifiye edilerek çizilmiştir.



Şekil 3. Sekestrasyon hipotezi*.

CC: coiled-coil segmentleri, PYD: Pirin parçası, CARD: caspase recruitment domain, ASC: apoptosis-associated speck-like protein, LRR: leucine-rich repeats

*Şekil Kaynak [28]'den modifiye edilerek çizilmiştir.

Fransız AAA Konsorsiyumu kendi çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların %85'inde hastalıkla ilgili 4 mutasyonu gösterdi (M694V, M680I, M694I, V726A) [24].

Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada en sık M694V (%51,4) mutasyonu saptanmış olup M680I mutasyonu %14,4, V726A mutasyonu %8,6 sıklığında bildirilmiştir [8]. M694V mutasyonu Doğu Akdeniz'den ilk olarak İspanya ve oradan Sefardik Yahudilerinin göçü ile kuzey Afrika'ya yayılmıştır. Bu mutasyon Türkiye, Irak ve Ermenistan'a uzanır. V726A mutasyonu Askenazi Yahudileri ile yine bu ülkelere ve Doğu Avrupa'ya yayılmıştır [29,30].

MEFV genindeki çeşitli mutasyonlara bağlı oluşan değişik haplotiplerin, AAA'nın ağırlık derecesini ve hatta amiloidoz gelişme sıklığını belirleyeceği ve AAA'nın değişik etnik gruplarda farklı şiddette seyretmesinin ve amiloidoz sıklığının değişik etnik gruplarda farklı olmasının da nedeninin bu olduğu ileri sürülmektedir. Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğu saptanmıştır. Bu nedenle bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu düşünülmüştür [31]. Bunun aksine V726A mutasyonun tanımlandığı Askenazi Yahudileri, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda amiloidoz sıklığının daha düşük olduğu bulunup, bu mutasyonun amiloidoza karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür. Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada M694V homozigotluğu ile amiloidoz arasında korelasyon saptanmamıştır [8]. Bu bilgiler ışığında mutasyonların amiloidoz oluşumunu açıklamada tek başına yeterli olmadığı, M694V homozigotluğu olsun olmasın tüm AAA hastalarının risk altında olduğu ve tedavi gerektirdiği sonucuna varılmıştır.

Normal pirin molekülü, C5a inhibitör düzeylerini yüksek tutarak nonspesifik inflamatuvar yanıtları baskılayabilmektedir. Bu nedenle bu gende oluşacak mutasyonlar sonucu pirin görevini yapamamakta ve inflamasyon kontrolü bozulmaktadır [32]. Ailesel Akdeniz ateşinde inflamasyon atakları periyodik olarak geliştiği için proteinin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken stres durumunda yerine getiremediği düşünülmüştür. Periyodik ataklarla seyreden hastalıklar anormal protein kodlayan missense mutasyonlar ve bunun neticesinde proteinin normal görevini yerine getirememesi sonucunda karşımıza çıkar. Hastalarda bulguların ortaya çıkması bazı çevresel faktörlerin proteinde değişikliklere yol açması veya zaten hassas olan dengeyi

bozmasına bağlıdır [24]. MEFV gen ürünü olan pirin fonksiyonunun anlaşılmasıyla sadece AAA patogenezi değil aynı zamanda genel olarak inflamasyon döngüsü de aydınlatılabilecektir. Kemik iliği hücrelerinde MEFV mRNA'sı belirlenememiştir. Pirinin yaygın olarak olgun nötrofillerde eksprese edilmesi bu proteinin muhtemelen inflamasyon medyatörlerinin down regülasyonunu sağladığını düşündürmektedir [5, 23]. Nötrofiller akut inflamasyonun ana hücreleri olduğundan, pirinin bu hücrelerdeki rolü önemli olabilir. MEFV mRNA ekspresyonu sağlıklı kişilere göre AAA hastalarında düşük düzeyde bulunmuştur [33,34]. MEFV gen mutasyonu sonucu pirinin görev yapamaması, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve bu hücrelerin serozal dokulara göçüne neden olabilir.

5. Ailesel Akdeniz Ateşi Kliniği

Ailesel Akdeniz Ateşi, periton, plevra ve sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonu, ateş yüksekliği ve genelde 12–72 saat içinde kendi kendini sınırlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır [1]. Ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur. Değişik ataklarda farklı klinik tabloya hakim olabileceği gibi, bazı hastalarda her zaman aynı semptomlar klinik tabloyu oluşturabilir [1]. Hastalık ilk kez çocukluk veya genç erişkinlik çağlarında ortaya çıkar. Hastaların %75'inde yaşamın ilk 10 yılında ilk atak olur. İkinci dekatın sonuna kadar %90 hastada ataklar başlamış olur [1]. Hastalığın 40 yaşından sonra başlaması çok nadirdir. Bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık (E/K: 1,5–2/1) olduğu belirtilse de [35] Türk AAA çalışma grubu tarafından her iki cinste de benzer oranlarda gösterilmiştir (E/K:1,2/1) [8]. Yine ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise E/K:1,8/1 oranında bulunmuştur [36]. Olguların %30–50'sinde AAA aile öyküsü vardır. Ailesel Akdeniz ateşi birbirini izleyen jenerasyonlardan çok aynı jenerasyonun birkaç bireyinde ortaya çıkar [1].

Ailesel Akdeniz ateşinin iki farklı fenotipi vardır. Sıklıkla çocukluk veya adolesan çağda başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizotları, fenotip I; kendini başlıca nefropati ile gösteren AA amiloidoz tablosu ise fenotip II olarak bilinir [1]. Kliniğimizde nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği nedeniyle takip ettiğimiz, böbrek biyopsisinde AA tipi amiloidoz saptanan 25 yaşında kadın hasta sekonder amiloidoz açısından değerlendirildi. Hastanın AAA aile öyküsü olmamasına karşın DNA dizi analiz yöntemi ile yapılan mutasyon analizinde MEFV geninde homozigot tip M694V mutasyonu saptandı [37]. Bu nedenle etiyolojisi

aydınlatılmayan amiloidoz olgularında, AAA aile öyküsü olmasa da DNA dizi analiz yöntemiyle mutasyon analizi yapılması yararlı olabilir.

Ailesel Akdeniz ateşinde en sık görülen semptomlar peritonit, ateş, artrit, plörit, myalji, erizipel benzeri eritem olup Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır [8]. Hastalık başlangıç yaşı 18 yaştan küçük olan hastalarda artrit, artralji, myalji, erizipel benzeri eritem semptomlarından oluşan ataklar daha sıktır [8].

5.1. Ateş

Hastalığın en tipik bulgularından biridir. Hafif bir ateşten 40°C'ye kadar olabilir. Ateş hemen daima vardır; ancak ateşsiz atak tanımlayan az sayıda hastada da olabilmektedir. Bu olgularda ateş olgu tarafından fark edilmeyecek kadar az yükselebilir. Diğer yandan ateş hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilir. Zamanla diğer bulgular hastalığa katılabilir [1]. Kolşisin tedavisi alan hastalarda atak sırasında ateş gelişmeyebilir [5].

5.2. Karın Ağrısı

AAA de en sık rastlanan atak tipi karın ağrısıdır. Olguların %95'inde vardır ve hastaların yarısında ilk bulgu olabilir. Prodromal bulgu ve semptom olmaksızın aniden başlar. Karın ağrısı bir kadrana lokalize veya tüm karında yaygın olabilir. Bulgular hafif karın distansiyonundan ağır peritonit tablosuna kadar değişen geniş klinik yelpazeye sahiptir. Fizik muayenede karında distansiyon, rebound duyarlılık ve barsak seslerinde azalma vardır. Radyolojik olarak küçük hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Genellikle 12–24 saat sonra karın ağrısının şiddeti azalır ve 2–3 gün içinde atak tamamen geçer. Bazı ataklar daha hafif seyrederek ve ağrı olmaksızın yalnızca karında şişkinlik, rahatsızlık gibi semptomlar olur. Atak sırasında kabızlık ve atak sonrasında da %30 olguda ishal vardır.

AAA de karın ağrısı klinik bulguları akut batına benzemesinden dolayı, apandektomi ve laparotomi yapılmasına yol açabilir [1]. Cerrahi işlemler sırasında ara sıra şiddetli AAA atağı gelişimi uyarılabilmektedir [5]. Bazı klinisyenler acil operasyon gereksinimini ve yanlış tanı riskini önleyebilmesi gerekçesiyle elektif apandektomiye önerirken bazı klinisyenler tarafından önerilmez [1,38]. Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada AAA hastalarının %19'unda apandektomi yapıldığı gösterildi

[8]. Elektif apandektomi, akut peritonite yol açabilecek diğer sebepleri dışlamadığı gibi operasyon sonrasında peritoneal adezyon ve fibrotik bantlar gelişmesine de neden olabilir [38]. Posterior periton, AAA ataklarında nadiren etkilenebilir. Bu durumda renal kolik ve akut pelvik inflamatuvar hastalık ile karışabilir [5].

Atak sırasında cerrahi olarak açılan hastada peritonda hiperemi ve az miktarda nötrofilden zengin eksuda vardır. Bu eksudaların organizasyonu fibröz yapışıklıklara neden olarak mekanik ileus yapabilir [1]. Kadınlarda rastlanan kısırlığın nedeni de bu olabilir. Zissin ve ark. [39] tarafından yapılan ağır abdominal semptomları olan 17 AAA hastasını içeren retrospektif bir çalışmada abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında iki hastada apandisit, bir hastada ileus saptanmıştır. Kalan 14 hastada ise ılımlı peritonit saptanmıştır. Bu nedenle gereksiz akut cerrahi müdahaleden kaçınılabileceğini ve abdominal BT'nin komplike vakalarda ayırıcı tanı için kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

5.3. Göğüs Ağrısı

Plevral inflamasyona bağlı göğüs ağrısının Türk, Yahudi, Arap hastalarının %25–50'sinde, Ermeni hastaların ise daha fazlasında olduğu bildirilmiştir [2]. Olguların %5'inde plevral atak ilk bulgu olabilir. AAA'nın plevral tutulumu, tek taraflı, akut başlangıçlı, hızlı rezolüsyonlu olur ve ne zaman tekrarlayacağı belli değildir. Tutulan plevra tarafında ağrı inspirasyon ile birlikte artar, solunum sesleri o tarafta azalır ve geçici bir plörezi gelişebilir. Akciğer grafilerinde, kostafrenik açıda minimal efüzyon ve nadiren ateletazik alanlar saptanabilmektedir. Eksuda tipindeki plevral sıvı atak geçince hızla geriler, 48 saat içinde kaybolur ve sekel bırakmaz. Göğüs bölgesindeki ağrı bazı hastalarda karına doğru yayılabilir [1]. Tek başına ya da abdominal ve eklem atakları ile birlikte görülebilir [35]. Ayrıca M694V homozigotluğu ile plörit arasında ilişki saptanmıştır [31].

Perikardit, AAA'lı hastaların %1,4'ünde gelişir. AAA'nın tek bulgusu olarak tekrarlayan perikardit olması çok nadirdir. Perikardiyal ataklar nadiren perikardiyal tamponat ve konstruktif perikardite yol açabilir [40]. EKG'de ST segment yüksekliği, ekokardiyografide perikardiyal efüzyon varlığı ile karakterizedir.

5.4. Artrit ve Artralji

İkinci sıklıkta görülen atak tipi olup Sefardik Yahudileri'nin %75'inde, diğer Irak Yahudileri, Ermeni, Arap ve Türk olgularının %50'sinde görülür [1]. Bazı olgularda özellikle çocuklarda

eklem yakınmaları yıllarca hastalığın tek bulgusu olabilir ve diğer bulgular daha sonra eklenir [1]. Sadece artralji olguların %50'sinden azında olmaktadır. 12 yaşın altındaki çocuklarda bazen yalnızca artrit atakları tabloyu oluşturmakta diğer bulgular sonra eklenmektedir. Ailesel Akdeniz ateşinde eklem tutulumu çoğunda görülen akut veya subakut formda kısa süreli ve %5'inde görülen kronik gidişli olan iki farklı şekilde kendini gösterir. Akut eklem tutulumu daha sık görülmektedir ve 3 karakteristik özelliği vardır:

1. İlk 24 saatte genellikle bu artrite çok yüksek ateş eşlik eder.
2. Genellikle ayak bileği, diz ve kalça gibi alt ekstremitenin büyük eklemlerinden birini etkiler.
3. Bulgular ve şikayetler sıklıkla 24- 48 saat içinde zirveye ulaşır sonra hızla düzeler ve iz bırakmazlar.

Tutulan eklem oldukça ağrılı ve kısıtlıdır. Kızarıklık ve ısı artışı, bu kadar akut ve şiddetli artrit tablosunda beklenenden daha azdır. Sinovyal sıvı steril olup görünümü bulanık veya pürülan olabilir. Bu tip ataklar genellikle 3-5 gün içinde geriler, ancak bazen de 1-4 hafta kadar sürebilir. Artritli olguların %6-10'unda ise aylarca sürebilen uzamış artrit tablosu vardır. Mono-, oligo- veya nadiren poliartritle seyreden bu ikinci tip eklem tutulumunda da eritem ve lokal ısı artışı azdır. Hareket kısıtlılığı aylarca sürer ve komşu kaslarda atrofi olabilir. Ateş ve artrite eşlik etmeden miyaljiler de bazen kas atrofisine neden olabilir. Kas enzimleri genelde yükselmez. Böyle uzamış ataklar sırasında, bazen AAA'nın diğer klinik bulgularıyla giden ataklarda tabloya eklenebilir [1]. Genelde tutulan eklemlerde tam iyileşme görülür. Ancak kalçada tam ankiloza giden bir kronik artrit gelişebilir. Bazı olgularda aseptik nekroz geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalara total kalça protezi gerekebilir [1]. Bazı AAA olgularında sakroileit görülebilir. Bu hastalar HLA-B27 negatiftir. Bu tür hastaların ankilozan spondilitten ayrımı zordur. AAA hastalarının %7'sinde sero (-) spondiloartropati görülebilir [1].

5.5.Deri tutulumu

Hastaların %3-46'sında, genellikle diz ve ayak bileği arasındaki deri bölgesine lokalize, bazen de ayak sırtı üzerinde erizipel benzeri bir kızarıklık olur ve AAA için oldukça tipiktir [8]. AAA'da %20,9 erizipel benzeri cilt lezyonu tanımlanmıştır [8]. Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği bulunabilir. Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Ateş ve artrit ile birlikte olabilir. Sıcak, duyarlı, deriden kabarık

ve keskin sınırlı bir lezyondur. 24-48 saat sürer. Biyopside dermal ödem ve nötrofil infiltrasyonu görülür [41]. Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA'da görülebilen mukokütanöz lezyonlardır [31].

5.6. Amiloidoz

AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. Amiloidoz ile atakların tipi, şiddeti ve sayısı arasında bir ilişki yoktur. Amiloidoz AAA'nın farklı bir fenotipik özelliğidir ve etnik özellik amiloidoz gelişme sıklığını belirler. Sefardik Yahudileri ve Türkler, amiloidoz gelişimine Ermeniler ve Askendik Yahudileri'nden daha fazla yatkındır [1]. Serum Amiloid A'nın (SAA) başta böbrekler olmak üzere, adrenal, bağırsaklar, dalak, akciğer, karaciğer ve testislerde birikmesine bağlı olarak amiloidoz gelişir. Renal amiloidoz kendini proteinüri ile gösterir. Ailesel Akdeniz ateşi olgusunda sebat eden proteinüri aksi ispatlanıncaya kadar amiloidozdandır. Yeterli tedavi yapılmazsa yaklaşık 7 yıl içinde nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Amiloidoz için böbrek, cilt altı yağ dokusu, kemik iliği ve rektumdan biyopsiler alınabilir [1]. Fenotip II olarak gruplandırılan olguların az bir kısmında amiloidoz ilk bulgudur. Bunların bir kısmında amiloidoz geliştikten sonra ataklar başlayabilir. Özellikle böbrek naklinden sonra bu organlarda amiloid birikimi daha belirgin hale gelebilir. Önceleri AAA hastalarının %50'sinde amiloidoz geliştiği rapor edilmiştir. Türk AAA grubunun yaptığı çalışmada ise amiloidoz oranı %12,9 olarak saptanmıştır [8]. Yakın zamanda Özen ve ark. [42] tarafından yapılan bir çalışmada ise amiloidoz oranı %2,9'a kadar inmiştir.

5.7. Diğer klinik bulgular

AAA'de cilt altı nodüller, ürtiker purpura, saçlı deride, alında, el-ayak tabanlarında ödem bildirilmiştir. AAA seyriinde vaskülit de olabilir. Hastaların %7'sinde Hönöch-Schönlein Purpurası (HSP) ve %1'inde Poliarteritis Nodosa (PAN) görülebilir [43]. Bu oran genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır [44]. Vaskülit gelişen bu hastaların %50'sinde dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immün globülin düzeyleri saptanmıştır [45]. Yine bu hastaların cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immünglobülinler ve C3'ün gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir. Bazı hastalarda ise AAA tanısı vaskülit geliştikten sonra konulur [46]. Bu hastalarda kompleman aktivasyonunun

inhibisyonu bozuktur ve bu nedenle akut damar yaralanmalarına ve siklosporin A toksisitesine daha duyarlıdır. PAN vaskülit bu hastalarda daha yaygın seyrederek [47]. Ailesel Akdeniz ateşli hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve peri renal hematomla komplike olmaya meyillidir, myalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. PAN'lı hastalar değerlendirilirken altta yatan bir AAA hastalığı olabileceği akla getirilmelidir. Behçet hastalığında, bazı AAA mutasyonlarının sağlıklı kontrollere göre sık görülmesinden dolayı, AAA hastalarında söz konusu mutasyonların Behçet hastalığı için ek yatınlığa yol açabileceği düşünülmüştür [48].

Splenomegali sıklığı %40'tır. Amiloidoz gelişmiş ise splenomegali hemen daima vardır. Hepatomegali sıklığı %20, lenfadenopati (LAP) sıklığı ise %6'dır. LAP biyopsisi nonspesifik reaktif hiperplaziyi gösterir. Nadiren rekürren aseptik menenjit vakaları vardır [49]. Orşit, çocuk ve prepubertal erkeklerde görülebilmekte hatta AAA'nın ilk bulgusu olabilmektedir. Tunika vajinalisin inflamasyonu sonucu gelişen skrotal ödem ve şişlik 12–24 saatte sekel bırakmaksızın kendiliğinden iyileşmekte, bazen komplikasyon olarak testis torsiyonu gelişebilmektedir [1]. Perikart tutulumu nadir olmasına karşın literatürde ekokardiyografik olarak hastaların %27'sinde perikardiyal efüzyon bildirilmiştir. AAA seyrinde kısırlık ve gebelikte fetal kayıplar olabilir. AAA tanısı olup tedavi almayan hastaların %30'unda kısırlık bildirilmiştir. Kolşisin tedavisi altında bile gebelik sırasında ölü doğum riski %25 civarındadır [50].

6. Laboratuvar

AAA atakları sırasında nonspesifik bir akut faz yanıtı olur: eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum CRP, serum Amiloid A (SAA), fibrinojen, α_2 ve β globülin düzeyleri artar, lökositoz olur. Bazı hastalardaki akut faz yanıtı etiopatogenez bölümünde de belirtildiği gibi subklinik olarak devam edebilir. Akut faz yanıtı amiloidoz gelişmiş hastalarda daha abartılıdır. Amiloidozun en erken bulgusu mikroalbuminüri ve proteinürüdür. AAA seyrinde mikroskopik hematüri ve atak sonrasında gaitada gizli kan saptanabilir [1]. Atak sırasında hastalarda IL1, IL6 ve TNF düzeyi yüksektir. IL6 diğerlerinden farklı olarak ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek saptanmıştır ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür [51]. Atak sırasında eriyebilir IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin artmış olarak saptanması nedeniyle, AAA'da sIL-2R'nin aktivite kriteri olabileceği ileri sürülmüştür [52].

Eklem sıvısının viskozitesi azalmıştır, müsin pıhtısı ise iyidir. Sinovyal sıvı lökosit sayısı değişkendir. Bazen septik artriti düşündürecek kadar lökosit sayısı yüksek olup parçalı hakimiyeti vardır. Kültürde üreme olmaz, sinovyal biyopsi ise 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 efüzyon, karın atağı sırasında da ayakta direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Akut artrit, yumuşak doku şişliği ve geçici osteoporoz görülebilir. Kronik kalça eklemi tutulumunda aseptik nekroz, eklem aralığında daralma, skleroz gibi bulgular görülür.

7. Tanı

AAA tanısı için kullanılacak spesifik bir test olmadığı için klinik tanı kuraldır. Uygun klinik bulgular uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt ve başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidoz, tanı için önemlidir. MEFV geni mutasyonu, sadece şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Mutasyonların gösterilmesi AAA tanısını göstermez. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için kliniğin olması gerekir. Bununla birlikte kolşisin tedavisine cevap veren AAA hastalarından MEFV geni mutasyonları gösterilemeyenler de vardır [38].

AAA için ilk tanı kriterleri 1967'de Sohar ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında Livneh ve ark. [53] tarafından önerilen kriterler geliştirilmiştir. Tel-Hashomer kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yalçınkaya ve Özen'in [54] AAA'da yeni tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi çalışması son dönemdeki en önemli tanısal çalışmadır. Bu çalışma Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikleri nedeniyle yapılmış olup, hastaların klinik tanı almasını kolaylaştırmıştır (Tablo 2). Fransız AAA çalışma grubu Yalçınkaya ve ark. [54] önerdiği 2 kriter değil 3 kriter esas alındığında spesifitenin attığını göstermiştir. Yeni tanı kriterlerinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

8. Ayırıcı Tanı

Yüksek ateş ve karın ağrısı, akut apandisit başta olmak üzere tüm akut karın nedenleri ile karışabilir. Tekrarlayan karın ağrısı atakları, tekrarlayan pankreatit, porfiri ile karıştırılabilir. Plevral ataklar tekrarlayan pulmoner emboli,

Tablo 1. Tel-Hashomer kriterleri (53)

Majör Kriterler
Tipik atak
1. Peritonit
2. Plevrit (unilateral ve perikardit)
3. Monoartrit (Kalça, diz, AB)
4. Ateş
Minör Kriterler
Aşağıdaki 1-3'üncü kriterlerden bir veya fazlasının atipik atağı
1. Karın ağrısı
2. Göğüs ağrısı
3. Eklem tutulumu
4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı
5. Kolşisine yanıt olması
Destek Kriterleri
1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik gruptan olmak
3. Şikayetlerin başladığında 20 yaşında küçük olmak
4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arasının semptomsuz olması
7. Geçici inflamatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi.
8. Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı
9. Sonuçsuz laparotomi girişimi veya beyaz apendiksın alınması
10. Ebeveynlerin akraba olması
Tanı için: 1'den fazla majör kriter, veya 2'den fazla minör kriter, veya 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve ilk 5 destekleyici kriterden 4 veya fazlasının olması gerekir [53].

Tablo 2. Yalçınkaya ve Özen'in [54] önerdiği yeni AAA tanı kriterleri

Kriter	Tanımlama
Ateş	Aksiler >38° C, 6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit	6-72 saat boyunca, ≥3 atak, oligoartrit
Ailede AAA öyküsü	

Tablo 3. Yalçınkaya ve Özen'in [54] önerdiği yeni AAA tanı kriterleri-duyarlılık, özgüllük değerleri

Kriter	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)
≥1 kriter	92.9	64.5	76.0	88.3
≥2 kriter	86.5	93.6	94.2	85.2
≥3 kriter	55.3	99.3	98.9	64.8
≥4 kriter	21.2	100.0	100.0	51.3
5 kriter	3.5	100.0	100.0	46.2
Tel-Hashomer Kriterleri	98.8	54.6	72.4	97.5

PPD: Pozitif tahmin değeri, NPD: Negatif tahmin değeri, GA: Güven aralığı

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 [55]. Özellikle çocuklarda olmak üzere bazı hastalarda AAA yalnızca artrit atakları ile de presente olabilir. Beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun sık görüldüğü Doğu Akdeniz ülkelerinde, AAA hastalarına yanlılıkla Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı konulmaktadır [56]. Önceden yanlış tanı alan hastaların çoğunda bu nedenle amiloidoz sıklığı yüksektir.

Herediter periyodik ateş sendromları AAA dışında, Tümör Nekroz Faktör reseptör ile ilişkili Periyodik Sendromu (TRAPS), Hiperimmüno globulin D Sendromu (HIDS), Muckle-Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtikeri (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Eklem Sendromu (CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) Sendromunu içerir. AAA'nın bu hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

TRAPS, otozomal dominant bir hastalıktır ve TNF-alfa reseptörünü kodlayan gen (TNFRSF1-A) mutasyonu ile meydana gelir [57,58]. Tipik klinik bulguları, karın ağrısı, kas ağrısı ve gezici tarzda raşitir. Ataklar sırasında göğüs ağrısı, skrotal ağrı, artrit, konjunktivit ve periorbital ödem de olabilir. Önceleri ailesel İrlanda ateşi olarak isimlendirilen TRAPS atakları AAA ataklarından daha uzun sürer. Genellikle 1 haftadan uzun olup, 3 haftaya kadar uzayabilir [59]. Tedavide kortikosteroid, etanersept, IL-1 blokerleri kullanılmaktadır.

HIDS, otozomal resesif kalıtılan oto inflamatuvar bir hastalıktır ve Mevalonat kinazı kodlayan gende mutasyon sonucu gelişir [60]. Klinik bulguları ateş, karın ağrısı, artrit ve cilt döküntüsüdür. Karakteristik olarak Ig D düzeyi sürekli yüksektir ve ataklar sırasında idrar mevalonik asit (MVA) düzeyinde artış olur. Peritonit olmaması, servikal lenf nodlarını tutması ve ciltte yaygın raş bulunması ile AAA'dan ayrılır.

FCU, CIAS1 (Soğğun İndüklediği Oto inflamatuvar Sendrom) genin mutasyonu ile ilişkili, tekrarlayan ürtikeryal döküntüler ile karakterize bir hastalıktır. FCU'da, soğğa maruziyetten birkaç saat sonra döküntü olur ve ataklar bir günden daha kısa sürer. MWS'de

ateş ve ürtiker ile birlikte artrit de görülebilir. Ataklar 1-2 gün sürer. CINCA, nadir görülen neonatal başlangıçlı, döküntü nörolojik hastalık ve artrit ile karakterize çok şiddetli seyreden bir hastalıktır [61].

PFAPA sendromunda ateş atakları 1-2 gün sürer. Faranjit, tonsillit ve boğaz ülserleri kolşisin tedavisine cevap vermeyip, kortikosteroide dramatik yanıt vermesi ile AAA'dan ayrılır.

9. Tedavi

AAA ataklarının önlenmesinde 1972'den beri kolşisin kullanılmaktadır. 1974'de Zemer ve ark. [62] yaptığı çift-kör bir çalışmayla da etkinliği gösterilmiştir. Kolşisin, metafazda mikrotübül sistemini inhibe ederek, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır. Lökosit cAMP düzeyini artırarak lizozomal degranulasyonu inhibe eder. Hastanın yaşı, kilosu ve hastalık şiddetine bakılmaksızın önerilen profilaktik kolşisin dozu 1-1,5 mg/gündür. Daha yüksek dozların bölünmüş dozlarda verilmesi uygundur. Genelde 2 mg/gün dozu etkin olamıyorsa daha yüksek dozlarda etkisiz olacaktır. Bu durumda kolşisin direncinden bahsedilir. Kolşisin ile hastaların %75'inde tam remisyona sağlanır iken, %95'inde ise belirgin iyileşme görülür [62]. Karın ağrısı ve plevral ataklar kolşisine iyi yanıt vermesine karşın eklem bulguları tedaviye dirençlidir. Kolşisin alınmaması atakların başlamasına neden olabilir. Akut atakta kolşisin dışında indometazin gibi NSAİİ'ler de kullanılabilir. Steroidler AAA ataklarında etkisiz olup ayırıcı tanıda kullanılabilir. Ancak hastalığa ikincil olarak ortaya çıkan vaskülitlerde tedaviye steroid eklenmelidir. PAN gelişen hastalarda siklofosfamid gibi immün baskılayıcı ilaçlar kullanılmalıdır.

Kolşisin atakları önleme dışında amiloidoz gelişimini de önler [63]. İsrail'de yapılan bir çalışmada 11 yıllık takip sonunda kolşisin alan hastaların ancak %2'sinde amiloidoz gelişirken, 9 yıllık takipte kolşisini düzensiz kullanan veya hiç kullanmayan hastaların %49'unda amiloidoz gelişmiştir [64]. Bu nedenle, kolşisine dirençli atakları olan hastalar bile kolşisin almaya devam etmelidirler. Serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl'nin altında olan ve düzenli 1,5 mg kolşisin kullanan hastalarda kolşisinin amiloidoza bağlı proteinüriyi ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlattığı ve hatta geriletildiği bildirilmiştir [63]. Kolşisinin amiloidozu önlemesi atakları baskılamasından veya amiloid prekürsörlerinin sentezinin önlenmesinden bağımsızdır. Kolşisin genelde güvenli bir ilaçtır. En tipik yan etkisi geçici karın

ağrısı, bulantı, kusma ve ishaldir. Doz azaltılınca bu şikayetler geriler. Kronik tedavide nadir olarak kemik iliği supresyonu, periferik nöropati, miyopati, alopesi, oligospermi, azospermi, anjionörotik ödem görülebilir. Kolşisin allerjisinde gerekirse desensitizasyon denenebilir. Kolşisin entoksikasyonunda gastrointestinal kanama, hepatik ve renal yetmezlik, metabolik asidoz, konvülsiyon, hipokalsemi ve koma gelişir. Tedavisi yoğun bakım şartlarında destek ve semptomatik tedavidir; hemodiyaliz yapılabilir. Kolşisin hamilelik sırasında mutlaka kullanılmalıdır. Hamilelik sırasında kolşisin kullanan hastalarda risk analizi yapılarak 5. ayda (20. hafta) amniyosentez yapılması önerilmektedir.

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda diyaliz yapılmalıdır. Renal transplantasyon, amiloidoz ile ilişkili son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Transplantasyonun uzun dönem sonuçları genel transplantasyon popülasyonu ile benzerdir. Ancak, kolşisin tedavisi almayan hastalarda amiloidoz tekrarlar [65]. Daha önceki gözlemlere dayanılarak AAA amiloidozuna bağlı son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda sürekli ayaktan periton diyalizinin abdominal atakları artırdığı ileri sürüldü [66].

Eklem tutulumunda konservatif yaklaşım yeterli olur. Kolşisin ve NSAİİ'lere yanıtız inatçı eklem tutulumunda eklem içi steroid tedavisi ve sinovektomi denenebilir. Kalça tutulumunda aseptik nekroz ve eklem yıkımı sıktır ve kalça protezi gerekebilir [1].

Kolşisine yanıtız olgularda ise interferon-alfa (IFN- α), talidomit gibi ilaçların kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır. Ülkemizde kolşisine dirençli 7 hasta ile yapılan bir çalışmada toplam 21 atak izlenmiş ve bu hastalara IFN- α tedavisi verilmiştir. 21 ataktan 18'inde kontrol sağlanmış, ataklar ortalama 3 saat sürmüştür [67]. Ancak henüz bu konuda kesin bir bilgi yoktur. Talidomit, kemotaksisi ve TNF- α üretimini selektif olarak inhibe eden, monosit fagositozunu azaltan bir ilaçtır. Periferik nöropati ve teratojenite gibi toksik etkilerinden dolayı klinik kullanımı sınırlıdır. 2 mg/gün kolşisin tedavisine dirençli AAA hastalarında tedaviye talidomit eklenmesi ile atakların sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir [68].

IL-1 ve TNF, AAA hastalarında yükselen majör proinflamatuvar sitokin olması nedeniyle güncel tedavi yaklaşımları IL-1 antagonistleri ve anti TNF tedaviyi içermektedir. TNF'nin patogenezdaki rolü açık olduğundan anti-TNF tedavisi çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve

önerilmiştir. Ülkemizden bildirilen bir vakada, kolşisin, steroid, hidroklorokin, metotreksat tedavisine cevap vermeyen kronik kalça artritisi olan AAA hastasında infliksimab tedavisi sonrası hızlı bir klinik ve laboratuvar yanıt alınmıştır [69]. Pirin proteini tarafından üretilen IL-1 β 'nin patogenezdaki önemi bilinmektedir. Rekombinan IL-1 antagonisti olan anakinra tedaviye dirençli AAA hastalarında kullanılmış ve önerilmiştir [70].

10. Prognoz

Düzenli kolşisin tedavisiyle hem atak sıklığı ve şiddeti, hem de amiloidoz gelişimi kontrol altına alınabilir. Kolşisin tedavisiyle prognoz oldukça iyidir. Hastanın tedaviye uyumu, dolayısıyla eğitimi oldukça önemlidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar çatışması oluşturabilecek bir ilişkilerinin olmadığını beyan etti.

Kaynaklar

1. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. Hacettepe Tıp Dergisi 2000;31:310-319.
2. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. Medicine (Baltimore) 1974;69:453-462.
3. Pras E, Langevitz P, Livneh A et al. Genotype-phenotype correlation in Familial Mediterranean Fever (a preliminary report). In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. Familial Mediterranean Fever. Tel Aviv: Freund Publishing House, 1997:260-264.
4. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. Eur J Hum Genet 1998;6:95-97.
5. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D. et al. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). Am J Med Genet 1995;55:311-314.
6. Özdoğan A. Zara Ailesel Akdeniz Ateşi Çalışma grubu. Sivas'ın Zara ilçesinde AAA prevalansı en az %0.88 dir, MEVF gen mutasyonu taşıyıcılığı oranı %44'dür. XI. Ulusal Romatoloji Kongresi 13-17 Ekim 2010 Antalya.
7. Cobankara V, Fidan G, Türk T et al. The prevalence of Familial Mediterranean Fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. Clin Exp Rheumatol 2004;22:27-30.
8. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2005;84:1-11.
9. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of Juvenile Chronic Arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey: a Field Study. J Rheumatol 1998;25:2445-2449.
10. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC. Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. Am J Med Sci 1982;284:2-7.
11. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever). Am J Med Sci 1981;281:15-18.
12. Bar-Eli M, Territo MC, Peters RS, Schwabe AD. A neutrophil lysozyme leak in patients with Familial Mediterranean Fever. Am J Hematol 1981;11:387-395.
13. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz M, et al. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in Familial Mediterranean

- Fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99–101.
14. Tunca M, Kirkali G, Soytürk, Akar S, Pepys M, Hawkins P. Acute phase response and evolution of Familial Mediterranean Fever. *Lancet (Research letters)* 1999;353:1415.
 15. Drenth PH, Poland D, Livneh A, van Dijk W. Acute and chronic inflammation in FMF attacks and evidence for acute phase reaction in MEFV heterozygotes(abstract) *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:B–2.
 16. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79–81.
 17. Lachmann H.J, Sengul B, Yavuz T.U et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:746–750.
 18. Ozcakar Z.B, Yalçınkaya F, Yuksel S et al. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2006;25:149–152.
 19. 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;26:983–1986.
 20. Ben-Chetrit E, Gutman A, Levy M. Dopamin-β hydroxylase activity in Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1990;1:176.
 21. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433–50.
 22. Ertenli İ, Kiraz S, Cobankara V, et al. Serum fibronectin and thrombospondin levels during the acute attacks and attack-free periods of FMF patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000;18:2.
 23. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause Familial Mediteranean Fever. *Cell* 1997;90:797–807.
 24. The French Consortium. A candidate gene for FMF. *Nature Genet* 1997;17:25–31.
 25. Yu J-W, Wu J, Zhong Z, Data P, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-κB, via ASC oligomerization. *Cell Death and Differentiation* 2006;13:236–249.
 26. Centola M, Wood G, Frucht DM. The gene for Familial Mediterranean Fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223–3231.
 27. Kastner DL. FMF: The genetics of inflammation. *Hosp Prac* 1998;33:131–146.
 28. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. The genetic background of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. *Scand J Rheumatol* 2004;33:133–139.
 29. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: Genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:586–599.
 30. Yalçınkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, et al. Phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean fever: Evidence for mutation independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000;39: 67–72.
 31. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: Correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5:1–6.
 32. Eisenberg S, Aksentjevich I, Deng Z, Kastner D.L, and Matzner J. Diagnosis of Familial Mediterranean Fever by a Molecular Genetics Method. *Ann Int Med* 1998;129:243–251.
 33. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989;43:763–769.
 34. Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, Seguret F, Demaille J, Toitou I. Reduced MEFV messenger RNA expression in patient with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 2002;46:2785–2793.
 35. 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 (Baltimore)* 1998;77:268–297.
 36. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish Familial Mediterranean Fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30:911–915.
 37. Yıldız S, Güçlü A, Yalçın N ve ark. Ailesel Akdeniz Ateşi öyküsü olmayan sekonder amiloidoz olgularında MEFV gen mutasyon analizi yapılmalı mı? Olgu sunumu. 12. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 19–23 Mayıs 2010, Antalya.
 38. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489–496.
 39. Zissin R, Rathaus V, Gayer G, Shapiro-Feinberg M, Hertz M. CT findings in patients with Familial Mediterranean Fever during an acute abdominal attack. *Br J Radiol* 2003;76:22–25.
 40. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean Fever (FMF). *QJM* 1997;90:643–647.
 41. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z et al. The cutaneous manifestations in children with Familial Mediterranean Fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study *Q J Med* 1990;75:607–616.
 42. Akse-Onal V, Sağ E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010;69:971–974.
 43. Ozdogan H, Arısoy N, Kasapcapur O, et al. Vasculitis in FMF. *J Rheumatol* 1997;24:323–327.
 44. Flatau E, Kohn D, Schiller D et al. Schönlein-Henoch syndrome in patients with FMF. *Arthritis Rheum* 1982;25:42–47.
 45. Savi M, Asinari G, Gaudio V et al Unusual immunologic findings in Familial Mediterranean Fever. *Arch Intern Med* 1978;138:644–645.
 46. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000;89:177–182.
 47. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with familial Mediterranean fever treated with cyclosporin A. *Transpl Int* 1994;7:292–296.
 48. Baruch Y, Dagan E, Rosner I, Fiorilli M, Gershoni-Baruch R, Rozenbaum M. MEFV, TNFRSF1A and CARD15 mutation analysis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol Epub* 2011 Feb 17.
 49. Gealia A, Zamir S Neurological manifestations in Familial Mediterranean Fever. *Ped Neurol* 1993;9:301–302.
 50. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with Familial Mediterranean Fever. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:245–246.
 51. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, et al. The anemia of Familial Mediterranean Fever disease. *Ped Hematol Oncol* 2005;22:657–665.
 52. Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin 2 receptor levels in Familial

- Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 1996;55:852–855.
53. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. 1997. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 40;1879–1885.
 54. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB et al. A new criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48:395–398.
 55. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean Fever—a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:199–213.
 56. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473–483.
 57. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301–305.
 58. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1992;97:133–144.
 59. Dode C, Andre M, Bienvenu T, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2181–2188.
 60. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet* 1999;22:178–181.
 61. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;66:57–68.
 62. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in the preventing attacks of FMF. *N Engl J Med* 1974;291:932–934.
 63. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med* 1992;116:42–46.
 64. Zemer D, Livneh A, danon YL et al. Long-term colchicine treatment in children with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1991;34:973–977.
 65. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant Familial Mediterranean Fever complicated by polyarteritis nodosa. *Intern Med* 2004;43:612–614.
 66. Altıparmak MR, Pamuk ON, Ataman R, Serdengeçti K. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in Familial Mediterranean Fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey. *Nephron Clin Pract* 2004;98:119–213.
 67. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36:1005–1008.
 68. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of Familial Mediterranean Fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:43–44.
 69. Daysal S, Akcil G, Goker B, Haznedaroglu S, Ercan N, Ozturk MA. Infliximab therapy in a patient with Familial Mediterranean Fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:146–7.
 70. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. *Joint Bone Spine* 2008;75:504–505.