

Türkiye'de Ailevi Akdeniz Humması'nda Amilodoz Oranı (*)

Dr. Aydoğan ÖBEK (**)

Dr. Yaşar YÜCEL (***)

ÖZET

Günümüze değin Türkiye'de azımsanmayacak sayıda ailevi Akdeniz humması vakası bildirilmesine karşın, bu hastalık ile amilodoz arasındaki ilgi yeterince vurgulanmamıştır.

3 yıllık bir sürede gözlediğimiz 9 ailevi Akdeniz humması vakasında renal biyopsi yöntemiyle % 88,8 oranında amilodoz olgusu saptanmıştır. Bizim bu sonucumuz Türkiye'de ailevi Akdeniz hummasında amilodoz görülme sıklığının yüksek olduğunu düşündürmektedir.

SUMMARY

Although there are some case reports about familial Mediterranean fever (FMF), the incidence of amyloidosis in this disease has not been described briefly in Turkey up to date.

During last three years (1975-1978) we have followed 9 cases of FMF in our clinic and we have found incidence of renal amyloidosis about 88.8 % by kidney biopsy.

Our results suggest that the incidence of amyloidosis in FMF is very high in Turkey.

Ailevi Akdeniz humması (Familial Mediterranean Fever), etnik gruba ilgin genetik bir hastalık olup, peritonitis, plöritis, sinovitis veya erisipel'e benzer olguların eşlik ettiği kısa süreli ateş nöbetleriyle karakterizedir.

Paroksizmal peritonit^{14,15}, periyodik hastalık¹⁰, periyodik peritonit¹¹, ailevi paroksizmal polisiserosit¹⁶, ailevi rekürrent polisiserosit⁶ gibi çeşitli isimler altında incelenen bu hastalık günümüzde genellikle ailevi Akdeniz humması "Familial Mediterranean Fever" ismiyle tanımlanmaktadır⁵.

Ailevi Akdeniz humması hemen hemen bütün Akdeniz ülkelerinden bildirilmiş ise de bu hastalık üzerinde en geniş incelemeler İsrail'de yapılmıştır. İsrail'i araştırmacılar Heller, Sohar ve Sherf tarafından Akdeniz hummasında tanı kriterleri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

1. Çeşitli zaman aralıklarıyla (Bazı kez bir yılın üzerinde) tekrarlayan kısa süreli ateş nöbetleri

2. Ateşe karın, göğüs, eklemler ve deri gibi sistemlerin bir veya bir kaçında ağ-

(*) Bu çalışmanın sonuçları "VIIth International Congress of Nephrology/ Montreal 12-23 June 1978" de sunulmuştur

(**) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Profesörü

(***) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Uzman Asistanı

rılı klinik gösterimler eşlik eder. Bazı kez ateş nöbetleri tek başınadır. Sistemlerdeki ağırlı klinik gösterimleri eşlik etmeden de görülebilir.

3. Yukardaki semptomları açıklayacak belirli bir etkene ilgin bulguların olmaması.

Yine Sohar ve ark.¹⁹ 1967 yılında Akdeniz'e komşu ülkelerdeki vakalardan oluşmuş toplam 470 vakalık serideki incelemeleri ile aşağıdaki tanı kriterlerini vurguladılar.

1. Çeşitli zaman aralıklarıyla tekrarlayan kısa süreli ateş nöbetleri

2. Ateşe eşlik eden batın, göğüs, eklem ve deri gibi sistemlere ilgin ağırlı klinik gösterimler

3. In vivo ve postmortem incelemelerde tabloyu açıklayabilecek belirli bir etken veya patolojik bulgunun olmaması

4. Amiloidozis: Klinik olarak nefropati ve anatomik olarak periretükilin tipte

5. Otosomal, kalıtsal özellikler

6. Akdeniz ırkı insanların özellikle Sephardik yahudilerin ve ermenilerin ön planda seçimi

Sohar ve ark.¹⁹ amiloidoz olgusuna büyük değer vermekte ve şüpheli vakalarda bu olgunun ısrarla aranmasını bildirmektedirler. İsrail'li araştırmacıların^{5,6,19} amiloidozis'in ailevi Akdeniz humması'nda kaçınılmaz sonuç ve renal yetmezlikten ölüm sebebi olduğunu bildirmelerine karşın, bu hastalık Amerika'da daha iyi bir prognoz göstermekte ve hastalığın seyirinde amiloidozis çok düşük oranda görülmektedir^{12,16}.

Türkiye'de ise birçok araştırmacı^{1,4,8,9,17,18,20,21,23} tarafından azımsanmayacak sayıda ailevi Akdeniz humması bildirilmiş olmasına karşın, bazı araştırmacıların hastalık ile amiloidoz olgusu arasındaki ilgili yeterince vurgulamadıkları ve proteinüri görüldüğü halde renal biyopsi yapılmayan vakalarının sayıca çok olduğu ve bildirilen amiloidoz

görülme sıklığının bu nedenle birbirinden çok uzak (% 0- % 60) değerlerde olduğu görülmektedir.

Biz, kuruluşu yeni olan fakültemizde 3 yıllık bir sürede gözleme fırsatı bulduğumuz 9 ailevi Akdeniz humması vakasında, bu hastalık ile amiloidoz olgusu arasındaki ilgiyi renal biyopsi yöntemiyle araştırdık ve Ülkemizde ailevi Akdeniz humması'nda amiloidoz görülme sıklığını belirlemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bursa Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde 3 yıllık bir sürede gözlenen 9 ailevi Akdeniz humması vakasını içermektedir. Vakalara ailevi Akdeniz humması tanısı Sohar ve ark.¹⁹'nın bildirdiği tanı kriterlerine göre konmuştur. Hastalarda periferik kan sayımı, lökosit formülü, sedimentasyon, serum üre, kreatinin, asit ürik, Na, K, Cl, Ca düzeyleri, serum total protein, protein elektroforez, IgG, IgA, IgM düzeyleri belirlenmiş, ayrıca L. E. (Lupus eritematosus) hücresi ve R. F. (Rheumatoid factor) araştırılmıştır. Her hastada en az 3 kez bekletilmeyen taze idrarda dansite, protein ve sediment incelemesi yapılmış, proteinüri saptananlarda kantitatif değerlendirme Esbach belirteci yöntemiyle yapılmıştır. Ayrıca her hastada endojen kreatinin klirensi ve maksimal renal konsantrasyon kabiliyeti ölçülmüştür.

Grafik tetkik olarak, akciğer, mide-duodenum, kolon, İ. V. Pyelografi ve art-ralji yakınmaları olanlarda eklem grafileri çekilmiştir. Hastalarda renal biyopsi, 10 mg diazepam İ. M. uygulamasıyla premedikasyon sağlandıktan sonra 1 amp. % 76'lık Urografin İ. V. yavaşça verilerek lokal anestezi ile TRU-CUT disposable biyopsi iğneleri (Travenol Lab. Snc. Deesfield Illinois U. S. A.) ile skopi altında ya-

pılmış, böbreğin alt kutbundan 0.5-1 cm büyüklüğünde alınan parça % 10'luk formaldehidde korunmuştur. Yapılan parafin kesitlerine Hematoksin-Eosin, P. A. S., Trikrom boyama yöntemleri uygulanmış ve amiloid birikimi Cresyl-Violet boyama yöntemiyle araştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızı oluşturan 9 ailevi Akdeniz humması hastada yaş ortalaması 30.5 (16-45) yaş olup, cinsiyet dağılımı; 6 erkek, 3 kadın idi.

Hastalarımızın hepsi Türk ırkından olup, yahudi, ermeni ve arap hastamız yok idi. Hastalık 5 hastamızda 10 yaş öncesi ve 5 hastamızda ise 10 yaştan sonra başlamıştı. Ve hastalarımızın 2'si ailevi öykü veriyordu.

Ateş 9 hasta (% 100) da görüldü. 9 hasta (% 100) da karın ağrısı, 2 hasta (% 22.2) da göğüs ağrısı, 6 hasta (% 66.6) da eklem ağrısı vardı. Hiçbir hastada deri lezyonu gözlenmedi. 8 hastada (% 88.8) süregen proteinüri saptandı ve ortalama günlük protein atılımı 2-10 gr idi.

Hastalarımızın hepsinde de renal biyopsi yapıldı ve Cresyl-Violet yöntemiyle 8 hasta (% 88.8)'nin böbreklerinde amiloid birikimi saptandı. Renal amiloidoz saptanan bu hastalarda glomerul filtrasyon hızı normal değerlerde bulundu ve serum azotemi düzeyleri normal idi.

Hastalarımıza ilgin veriler Tablo: 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1 - HASTALARIMIZA İLGIN BULGULAR

Vaka No.	Yaş	Cins	Hast. Basl. Yaşı	Alleli Öykü	Ateş	Karın ağrısı	Göğüs ağrısı	Eklem ağrısı	Deri lezyonu	Renal biyopsi
1	45	K	15	+	+	+	-	+	-	AMİLOİDOZ
2	22	E	7	-	+	+	-	+	-	AMİLOİDOZ
3	16	K	1	-	+	+	-	-	-	AMİLOİDOZ
4	16	K	10	-	+	+	-	+	-	AMİLOİDOZ
5	34	K	14	+	+	+	-	+	-	AMİLOİDOZ
6	18	E	0,25	-	+	+	+	-	-	NORMAL
7	40	E	24	-	+	+	-	+	-	AMİLOİDOZ
8	27	E	7	-	+	+	-	+	-	AMİLOİDOZ
9	22	E	12	+	+	+	+	-	-	AMİLOİDOZ

Türkiye'de birçok araştırmacı tarafından 250'nin üzerinde ailevi Akdeniz humması vakası bildirilmesine karşın, çoğu araştırmacıların^{1.4.9.18.20.23} bu hastalık ile amiloidoz arasındaki ilgiyi yeterince vurgulamadıkları görülmektedir. Yayınlarından bir bölümü sadece ilginç vaka bildirmiş şekilde literatürde yer almakta ve bu yayınlarda amiloidoz oranı % 0 olarak görülmektedir. Ancak bu rakamlar amiloidoz görülme sıklığını göstermekten uzaktır. Ailevi Akdeniz humması üzerinde çeşitli yayınları bulunan Sipahioğlu^{17.18}, çalışmalarında bu hastalık ile amiloidoz arasındaki ilgiye değinmesine karşın, hastalarında amiloidoz saptama yöntemine ve amiloidoz görülme sıklığına açıklık getirmemekte ve büyük proteinüri saptadığı hastalarında amiloidoz olma olasılığından söz etmektedir. Oysa büyük proteinüri, saptadığı hastalarında başka bir nefropati tipi olma olasılığı da vardır. Ayrıca eser ve de geçici proteinüri görülmesi halinde de amiloidoz olgusunun saptanması da olanaklıdır¹⁹. Öte yandan ailevi Akdeniz humması ile amiloidoz arasındaki ilgiyi 14 yılda 110 vaka gibi geniş bir hasta materyelinde renal biyopsi yöntemiyle inceleyen Özdemir ve Sökmen amiloidoz oranını % 60 olarak bildirmektedirler⁷.

Bizim çalışma serimizde vaka sayısı çok olmamakla birlikte % 88.8 oranında saptadığımız amiloidoz görülme sıklığı, Türkiye'de diğer araştırmacıların bildirdikleri oranlardan yüksek olduğu görülmektedir. Bizim % 88.8 oranında ve Özdemir ve Sökmen'in % 60 oranında bildirdikleri amiloidoz oranı, ülkemizde ailevi Akdeniz Humması'nda amiloidoz görülme sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum İsrail'deki bulgularla uyum gösterirken A.B.D. ndekiyle ters düşmektedir.

Ayrıca bizim ortalama 3 yıllık bir sürede 150 böbrek hastasında yaptığımız renal biyopsi ile saptadığımız 19 amiloidoz

vakasında ailevi Akdeniz humması amiloidoz yapan nedenler arasında % 42.1 oranla ilk sırada yer almaktadır. Öte yandan Sökmen ve Özdemir²² 200 nefropatik hastada biyopsi ile 63 amiloidoz olgusu saptadıklarını ve % 51 oranla ailevi Akdeniz humması'nın amiloidoz yapan nedenler arasında ilk sırada yer aldığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; bizim bulgularımız vaka sayısı yeterli olmamakla birlikte, ülkemizde ailevi Akdeniz humması'nda amiloidoz görülme sıklığının çok yüksek olduğunu düşündürmekte ve bu yönü ile Özdemir ve arkadaşlarınkilere paralel düşmektedir. Bunun dışında ülkemizde bu konuya daha fazla eğinilmesi gerektiğini ve vakaların çok sayıda ve uzun süre gözleendiğinde; belki de bütün vakalar için amiloidozun kaçınılmaz bir olgu olabileceği gibi bir sonuca varmak ihtimali de doğmaktadır.

KAYNAKLAR

1. ARTUNKAL, S. ve SEYAHİ, V.: Periyodik Hastalık Hakkında Düşünceler, Türk. Tıp Cem. Mec. 21: 282, 1955.
2. CATTAN, R.: Les nephropathies de la maladie periodique. Presse Med. 63: 237, 1955.
3. COHEN, A. S., FRENSDORFF, A., LAMPRECHT, S., and CALKINS, E.: A study of the fine structure of the amyloid associated with familial mediterranean fever. Amer. J. Path. 41: 567, 1962.
4. DİLŞEN, N.: Spondilitis Ankilopoe-tika ile Müterafık Ailevi Akdeniz Humması (Periyodik Hastalık). Türk Tıp Cem. Mec. 29: 160, 1963.
5. HELLER, H., SOHAR, E., and SHERF, L.: Familial Mediterranean Fever. Arch. Intern. Med. 102: 50, 1958.

6. MAMOU, H. et CATAN, R.: La maladie periodique sur 14 cas Personels dont 8 compliques de nephropathies. Sem. Hop. 28:1062, 1952.
7. ÖZDEMİR, I. and SÖKMEN, C.: Familial Mediterranean Fever Among The Turkish People. Am. J. Gastroent. 51: 311, 1969.
8. ÖZER, F. L., KAPLAMAN, C., ZİLELİ, Ş.: Familial Mediterranean Fever in Turkey. Am. J. Of. Med. 50: 336, 1970.
9. ÖZKAN, E., PRIFTI, J., ERCAN, H.: Chronic Recurrent Heredo Familial Mediterranean Hakkındaki son görüşler. Türk Tıp Cem. Mec. 28: 362, 1963.
10. REIMAN, H. A.: Periodic disease. A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. J. A. M. A. 136: 239, 1948.
11. REIMAN, H. A., MODIE, J., SEMERDJIAN, S. and SAHYOUN, P.F. Periodic Peritonitis. Hereditary and Pathology Report of Seventy two Cases. J. A. M. A. 154: 1254, 1954.
12. REIMAN, H. A.: Periodic Disease. J. A. M. A. N.4, 1948.
13. SHAPIRO, T. R., and EHRENFELD, E. N.: Recurrent Polyserositis (" Periodic Disease, Familial Mediterranean Fever") in Children. Pediatrics. 30: 443, 1962.
14. SIEGEL, S.: Benign Paroxysmal Peritonitis. Ann. Intern. Med. 23:1, 1945.
15. SIEGEL, S.: Benign Paroxysmal Peritonitis. Second Series. Gastroent. 12: 234, 1949.
16. SIEGEL, S.: Familial Paroxysmal Polyserositis Analysis of Fifty Cases. Am. J. Med. 33: 893, 1964.
17. SİPAHİOĞLU, H.: Otuz Vaka Münasebetiyle Akdeniz Humması "F.P.P." na Genel Bir Bakış. Türk Tıp Dern. Derg. 41: 289, 1975.
18. SİPAHİOĞLU, H.: Birisi Periyodik Meninjitis Tablosu Gösteren 5 vaka Münasebeti ile Yurdumuzda Familial Paroksizmal Poliserösitis (Akdeniz Humması) ın Durumu. Türk Tıp Cem. Mec. 32: 85, 1966.
19. SOHAR, E., GAFNI, J., PRAS, M., and HELLER, H.: Familial Mediterranean Fever A Survey of 470 Cases and Review of the Litaratüre. Am. J. Med. 43: 227, 1967.
20. SÖKMEN, C.: Ailevi Akdeniz Humması, Ank. Ün. Mec. 12: 163, 1959.
21. SÖKMEN, C., ÖZDEMİR, İ.: Ailevi Akdeniz Humması ve Türkiye. Ank. Ün. Mec. 25: 1292, 1972.
22. SÖKMEN, C., and ÖZDEMİR, İ.: The Spectrum of Renal Disease Found by Kidney Biopsy in Turkey. Ann. Intern. Med. 67: 603, 1967.
23. YARKIN, C., BANKMAN, N.: La Maladie Periodique en Turgue. La Presse Medicale 65: 1663, 1957.