

## Periyodik Hastalık

*Neguz SÜMER \**

### GİRİŞ

Literatürde Familial Mediterranean Fever (FMF), Familial Polyserositis veya Periodic Disease (PD) gibi isimlerle bilinen Periyodik Hastalık (PH), zamanla sınırlı paroksizmal nöbetler şeklinde ortaya çıkan seröz membranların iltihabı bir reaksiyonu olup, ateşle birlikte akut peritonitis, pleuritis veya artritise ait belirtilerle seyrederek ve nöbet dışı dönemlerde hastaların hiçbir şikâyeti kalmaz (3, 4, 5, 6, 9, 12, 17). Periyodik hastalık, ilk defa 1944 yılında, Siegal tarafından bildirilmiş, daha sonra yine Siegal tarafından "Familial Polyserositis" ismi ile daha geniş bir vaka serisi halinde yayımlanmıştır (27, 28).

Son yıllarda dikkatleri tekrar üzerinde toplayan bu hastalıkla ilgili yayımların oldukça fazla olduğu görülmektedir. 1982 yılına kadar yayımlanmış en büyük vaka serisi, Sohar ve arkadaşlarına aittir (30). 402 vakalık ikinci büyük seri ise 1982 yılında tarafımızdan yayımlanmıştır (22).

### ETYOLOJİ

Çok uzun yıllardan beri hastalığın etyolojisi ile ilgili çeşitli araştırmalar yapıldığı halde, hastalığın nedeni tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir. Etiyolojide allerjik, metabolik, hormonal ve otoimmün bir etkenin rolü olabileceği düşünülmüş, fakat ispat edilememiştir (3, 4, 5, 9, 12, 27). Bazı araştırmacılar ise genetik bir determinantın etyolojiden sorumlu olabileceğini ileri sürdü. Sohar ve ark., böbrek amiloidosisin genetik ilişki gösteren vakalarda daha sık geliştiğini bildirmiş, Mamou ve Cotton ise hastalığın progressif bir nefropatiye dönüşmesini ve ailevi oluşunu genetik özelliğinin bir işareti olarak kabul etmiştir (12, 30).

Hastalığın sık görüldüğü etnik gruplarda sık olarak tesbit edilen glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzimi eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Nitekim

askenazik musevilerde bu enzimin nadir oluşu bu görüşü desteklese de, bugün önemini kaybetmiş bir teoridir (9, 12, 30). Allerjik tabiatlı bir hastalık lehine olarak vakalarda ürtiker, eritem, purpura gibi belirtilerin bulunuşu delil olarak gösterilebilir. Çoğunlukla psikolojik streslerden sonra nöbetlerin ortaya çıkması ile dikkati çeken bu hastalığın etyolojisinde, adrenal ve gonad hormonlarının veya pirojenik etkili serbest nonkonjuge ethiocholonolon'un neden olduğu ileri sürülmüştür (11, 12). Ancak bugün içfn bu teorilerin hiçbir önemi kalmamıştır. Son yıllarda bazı ilginç çalışmalara dayanarak, hastalığın etyopatogenezinde otoimmün bir mekanizmanın yer aldığı fikri benimsenmiştir (19, 20, 21, 23, 24, 26, 32, 33).

Periyodik hastalık çoğunlukla Sephardic veya nonashkenazik Yahudilerde, Ermeni ve Araplarda sık, Türkler ve daha az olarak ta italyanlarda görülür. Otosomal resesif homozigot bir hastalıktır. İsrailde gen sıklığının 0.22 olduğu gösterilmiştir (9, 30).

### PATOLOJİ

Periyodik hastalıkta patolojik belirtiler akut ataklarda görülür ve nonspesifiktir. Nöbet anında plevra, periton ve synovial aralıklarda bol miktarda polimorf nükleer hücreler ihtiva eden serosal bir sıvı birikir. Biyopside akut iltihabı belirtiler vardır, bulgular reversibldir. Tekrarlayan sık nöbetler adezyonlara sebep olur ve buna bağlı olarak mekanik barsak tıkanmaları görülebilir. Amiloid birikimi periyodik hastalıklı vakaların bir kısmında geç dönemde böbreklerde, diğer parankimatöz organlarda ve ayrıca gastrointestinal kanalda, özellikle rektumda yerleşir. Buradaki arteriyollerin intima ve mediasında veya venüllerin subendotel tabakasında birikir. Periyodik hastalıkta amiloidin en fazla böbrek glomenülerinde, adrenallerde, dalakta, pulmoner alveoler septalarda, karaciğer sinusoidlerinde ve kalb adalesinde oturduğu tesbit edilmiştir (3, 4, 5, 6, 12).

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği öğretim Üyesi

## KLİNİK BELİRTİLER

Periyodik hastalık kronik gidişli bir hastalıktır. Zamanla sınırlı paroksizmal nöbetler, ateş yüksekliği ile karakterize ve değişik seröz membranlarda yerleşen, fakat çoğunlukla peritonu tutan steril ve non-spesifik bir inflamasyondur. Perikartta nadiren oturur. Ataklar dışında hastalar iyi olup, kadınlarda gebelik süresince bu belirtilerin azaldığı veya kaybolduğu anlaşılmıştır.

Periyodik hastalığın klinik gidişi, Fenotip 1 ve Fenotip 2 olarak iki tipte görülür (3, 6, 30).

Fenotip 1'de düzenli ve düzensiz aralıklarla ortaya çıkan çoğunlukla 2448 saat süreli (bazan çok daha uzun olabilir) karın ağrısı, karın duvarında sertleşme -hassasiyet— ve 38° nin üzerinde bir ateş vardır. Ateş en kısa 8-12 saat sürer, bazı vakalarda ise günlerce devam ettiği görülmüştür. Seröz membranlara ait akut iltihabi belirtiler olmaksızın sadece yüksek bir ateşle seyreden vakalar da bildirilmiştir. Nöbet sırasında paralitik ileus gelişebilir, bulantı, kusma veya diyare ve konstipasyon olabilir. Nöbet sırasında karında, genellikle sağ üst kadrandan veya epigastrik bölgeden başlayan ve bütün karına yayılan defans ve aşırı bir hassasiyet tipiktir. Hastalar yürümede güçlük çekerler ve çoğunlukla öne doğru eğilerek yürürler. Nöbet başlamadan önce hastaların çoğunda aura vardır. Nöbetler haftada 1-2 defa veya ayda 1-2 defa olabileceği gibi, yılda yalnızca 1-2 defa olabilir. Fenotip 1'de prognoz iyidir. Hastalık nöbetleri, giderek azalarak, yıllarca devam eder. Bazı hastalarda ileri yıllarda amiloid birikimine bağlı olarak böbrek yetmezliği belirtileri meydana gelir. Böbrek yetmezliği gösteren hastalarda ortalama yaşam süresi 2-5 yıldır. Fenotip 1 vakaların % 90'dan fazlasında görülür.

Fenotip 2'de ise hastalar yalnızca amiloidosis nedeni ile böbrek yetmezliğine bağlı belirtilerle hekime başvururlar. Bazı hastalarda tek bir akut nöbeti takiben hızla böbrek yetmezliği tablosu gelişir. Fenotip 2 az görülür ve prognozu çok ciddidir. Amerikalı veya Avrupalı hastalarda amiloidosisin az görülmesine karşın etnik gruplarda yüksek oranda görülmesinin nedenleri açık olarak bilinmemektedir (5). Hastalarda amiloid teşekkülünü hızlandıran nedenler bu gün açıkça bilinmemekle birlikte sık tekrarlayan nöbetler, uzun süreli yüksek ateş, hastanın yaşı ve iltihabi episodların rolü olabileceği fikri benimsenmiştir.

Fenotip 1 hastalarda abdominal ataklarla birlikte, vakaların bir kısmında plevral ataklar da görülür, Plevral belirtiler genellikle tek taraflı olup, burada solunum sesleri azalır. Plevral efüzyon bulunabilir. İsrailde hemen hastaların büyük bir kısmında, akut atakların beraberinde, akut artrit belirtileri de görülmüştür. Artrit belirtiler genellikle tek bir dizde yerleşir. Bir kaç eklem bir arada hastalanması mümkündür. Artrit belirtiler bir kaç gün sürebildiği

Tablo - 1

PH'lı 986 Vakada Hastalığın Başlangıç ve Müracaat Yaşının Dekadlara Göre Dağılımı

Yaş	Başlangıç Yaşı		Müracaat Yaşı	
	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%
0-10	225	22.5	2	0.2
11-20	386	39.3	132	13.4
21-30	205	20.7	410	41.4
31-40	32	3.2	312	31.4
41-50	12	1.2	70	6.9
Silinmeyen	128	13.1	60	6.7

gibi, bazı hastalarda haftalarca devam edebilir. Yine bazı vakalarda, nöbet anında, erizipele benzer deri döküntüleri görülür. Ağrısız olup, birkaç gün devam eder ve genellikle alt ekstremitelerde yerleşirler (22, 30).

1970-1985 yılları arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran hastalara ait klinik özelliklerin literatürde bildirilen özelliklerden oldukça farklı olduğunu tesbit etmiş bulunuyoruz.

1982 yılında 402 vakalık hasta grubumuza ait bulguları yayımladık (22). 1986 yılında ise hasta sayımız 1000'in üzerine çıkmıştır. Hasta sayısında görülen bu büyük artış hastalığın daha iyi bilinmesi nedeni ile hastaneye müracaatlandığı artış ile ilgili olabileceği gibi, dikkatli ve düzenli bir arşiv sistemi ile de ilgili olabilir. Kliniğimize başvuran hastaların klinik tiplerinin dağılımı, ailevi insidans, böbrek ve rektal amiloidosis oranının farklı oluşu diğer serilere oranla önemli değişikliklerini meydana getirir.

Kliniğimizde izlediğimiz hastaların 2/3 ünü erkek, 1/3'ünü kadın hastalar oluşturur. En küçük yaş 7, en büyük yaş 65 olup, hastalığın devam süresi ortalama 16.2 yıl olarak bulundu. Literatürde en küçük yaş 2 aylık bir bebeğe ait olup, en yaşlı hasta ise 77 yaşında bir erkekti. Vakalarımıza ait bulguları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. Tablo-1'de hastalığın başlangıç yaşı ve hekime ilk müracaat yaşı sunuldu.

Periyodik hastalığın başlangıç yaşı 2'nci dekatta en yüksek, hekime başvurduğu ilk müracaat yaşı ise 3 ve 4'üncü dekatta en yüksek bulundu. Literatürde hastalığın başlangıç yaşının 1'inci dekatta en yüksek olduğu, 5 ve 6'nci dekatta ise hastalığın nadir olarak başladığı bildirilmiştir.

Tablo-2'de Periyodik hastalıklı vakaların yaşadığı yerlere göre bölgesel dağılımı gösterildi

15 yıl içinde kliniğimize başvuran hastaların % 70.3'ünün İç Anadolu bölgesinde doğup, yine bu bölgede yaşadıkları tesbit edildi. Serimiz içinde bir Ürdünlü ve bir de Rumeli Türklerinden bir erkek

Tablo - 2

## PH'lı 986 Vakada Hastaların Yaşadığı Yerlere Göre Bölgesel Dağılımı

Bölge	Vaka Sayısı	%
Karadeniz	145	14.7
Ege	15	1.5
Güney Anadolu	12	2.1
Güney Doğu Anadolu	26	2.1
Doğu Anadolu	44	4.1
İç Anadolu	712	70.3
<b>Bilinmeyen</b>	57	5.1

hasta bulunmaktadır. Tablo-3'de nöbet sıklığı ve devam süresi gösterildi.

Periyodik hastalıklı vakalarımızda nöbetlerin % 95-96'da abdominal tipte atakların olduğunu tesbit ettik. Vakalarımızın hepsi Fenotip 1'di. Nöbetler vakaların % 60.1'inde 24-28 saat sürüyordu. % 7.4'ünde ise nöbet devam süresinin düzensiz olduğunu tesbit ettik. Hastaların % 69.2'sinde nöbetler ayda 1 veya 2 defa tekrarlıyordu. % 7.4'ünde ise nöbetlerin düzensiz aralıklarla ortaya çıktığını saptadık. Kliniğe başvuran hastaların % 44 u daha önce appendektomi ve laparotomi geçirmişlerdi. Vakaların 23'ünde dalak büyüklüğü, 16 vakada karaciğer ve dalak büyüklüğü, 11 vakada peptik ülser, 1 vakada Talessemia minör, 1 vakada mitral stenozu, 2 vakada böbrek tüberkülozu, 6 vakada safra kesesinde taş, 2 vakada böbrek taşı tesbit edildi. Hastaların % 86'dan fazlasında rektal biyopsi yapılmış ve sık aralıklarla tekrar edilmiştir. Rektum biyopsisi yapılan hastaların yalnızca 16'sında rektum mukozasında amiloid tesbit edilmiştir. Böbrek biyopsisi ise böbrek fonksiyonları bozulmuş 11 vakada yapılmış ve 9 vakada böbreklerde amiloid mevcut olduğu anlaşılmıştır.

Takibimiz sırasında rektumda amiloid tesbit edilen vakaların 5'inde, 4-5 yıl sonra böbreklerde amiloid birikimine bağlı olarak nefrotik sendrom geliştiğini tesbit ettik. 2 vakada ayrıca böbrek tüberkülozu da saptanmıştı. Bu vakalardan 4'ü 1-2 yıl içinde vefat etti. Amiloid müsbet olan vakaların hepsinde ailenin bir kaç ferdinde periyodik hastalığa uyar belirtiler vardı. Literatürde olduğu gibi bizim vaka serimizde de amiloidosisle ailevi insidans arasında bir korelasyon gözlemlendi. Ancak dizimizde dünya literatüründen farklı olarak ailevi insidansın da amiloidosis gibi çok düşük oranda olduğunu tesbit ettik. 986 vakanın yalnız 23'ünde ailenin bir veya bir kaç üyesinde periyodik hastalık veya periyodik hastalığı düşündürür belirtiler tesbit edildi. 3 vakada ailenin 3 üyesinde, 4 vakada ise birer üyesinde hastalık mevcuttu. Diğer vakalarda ise yalnızca uzak akraba-

Tablo - 3

## PH'lı 986 Vakada Nöbet Devamı Süresi ve Nöbet Sıklığı

Vaka		Nöbet Devamı		Vaka		Nöbet Sıklığı	
Sayısı	%	(saat)	Sayısı	%	(ayda)		
170	18.5	8-24	680	69.2	1-2		
604	60.1	24-48	200	22.0	2-4		
126	12.7	48-72	84	7.4	Düzensiz		
74	7.4	Düzensiz	22	1.4	Bilinmiyor		
12	1.4	Bilinmiyor					

larında hastalık belirtileri veya yakınmaları gözlemlendi. Ancak bu akrabaların hepsini yakından izlemek mümkün olmamıştır.

Bu vakaların dışında, bir diğer hastada da daha sonra mesotelyoma gelişmiş ve buna bağlı olarak hasta vefat etmiştir.

Tablo-4'de, değişik araştırmacılara ait periyodik hastalık serilerinin özellikleri sunuldu.

Belirttiğimiz gibi, vaka grubumuzda klinik belirtiler abdominal ataklar şeklinde idi. Ancak bu belirtilerle birlikte vakaların % 7 sinde plevral, % 12'sinde synovial belirtiler görülmüştür. Sohar'ın serisinde abdominal atakların % 95 oranında olduğu ve beraberrinde % 49'unda plevral ve % 78'inde synovial belirtilerin bulunduğu gösterilmiştir. Siegal a göre abdominal ataklarla birlikte plevral ataklar % 40, synovial belirtiler % 50, Sokman ve ark. göre ise plevral belirtiler % 44 oranında hastalarda tesbit edilmiştir. Görüldüğü gibi, serimiz synovial ve plevral belirtilerin azlığı ile literatürden ayrılmakta. Dikkati çeken bir diğer farklılık ta ailevi insidansla amiloidosis oranının çok düşük oluşudur. Sohar ve ark. ailevi insidansı % 60, Bakir % 7, Siegal % 7, Sökmen ve ark. % 30.9 olarak bildirdiler. Bilindiği gibi ailevi insidans ile amiloidosis arasında bir korelasyon vardır. Sohar'a göre amiloido-

Tablo - 4

## Değişik PH Serilerine Ait Önemli Özellikler

	Sohar	Siegal	Reimann	Sökmen	Sümer	Paykoç ve
Vaka no	470	50	300	175	986	
Erkek/Kadın	3/2	36/11	3/2	125/50	3/2	
0-10 Yaş	%7.4	%90	%20	%22.9	%20.0	
Ailevi İns.	%60	%28	Değişik	%30.9	% 2.9	
Amiloidosis	%30	%2	%1-3	%60	%3	

Tablo

## PH'lı 26 Vakada Nöbet ve Nöbet Dışı Dönemlerde Serum İg Değerleri (mg)

Serum	İgG	İgM	İgA
Kontroli	1127 + 333	79 + 69	249 ? 19
PH	929 + 23	180 + 25	227 * 15
PH (n)	910 + 00	234 + 62	222 + 00
PH (nd)	949 + 46	127 + 08	231 τ 68

n : nöbet

nd : nöbet dışı

sis oram % 30, Ehrenfeld'e göre % 7, Seagal'a göre % 2, Sökmen'e göre ise % 60 idi. Hemen en yüksek değer Sökmenin grubunda görülmüştür. Bizim vakalarımızda ise her iki insidans ta çok düşüktü (3, 4, 6, 9, 22, 27, 29, 30). Amiloidosis oranının düşük kalışının nedenlerini açıklamak hiç şüphesiz güç olacaktır. Ancak çevresel faktörlerin veya iyi bilinmeyen genetik faktörlerin bazısının amiloidosis teşekkülünde etkili olabilmesi mümkündür. Hastaların uzun yıllardan beri kolşisin kullanmaları ile ilgili olabilir.

### PERİYODİK HASTALIKTA ETYOPATOGENEZLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Periyodik hastalığın etyopatogenezine yönelik çok çeşitli araştırmalar uzun yıllardan beri yapılmaktadır. Biz de kliniğimizde bu konu ile ilgili değişik araştırmalar yaptık. Çalışmalardan elde edilen verilere göre hastalığın etyopatogenezinde otoimmün bir mekanizmanın rolü olduğu görüşü benimsenmiştir (19, 20, 21, 23, 24, 26, 32, 33). Kliniğimizde uyguladığımız çalışmalar ve sonuçları aşağıdaki tablolarda gösterildi. Araştırmalarımızın hepsi böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda yapılmıştır. İlk çalışmamız 1974 yılında yapılmıştır. Periyodik hastalıklı 26 hastada nöbet dışı ve nöbet dönemlerinde serumda immüno globulin değerleri incelendi. İgA, İgM ve İgG değerleri Özel plaklarda ölçülmüş ve sonuçlar mg. olarak ifade edilmiştir (Tablo-5).

Bu tabloda görüldüğü gibi, Ig değerleri nöbet dışı ve nöbet dönemlerinde kontrol gruba göre yüksek bulundu. Bu yükseklik ağırlı dönemlerde çok daha fazla idi. Bu sonuçlar tanıda önem taşıdığı gibi, periyodik hastalığın etyolojisinde immün bir mekanizmanın bulunduğunu telkin etmiştir. (Gastroenteroloji kongresinde tebliğ edildi 1974).

Periyodik hastalığın etyolojisinde immünojenik bir cevabın meydana geldiğini göstermek amacı ile yapılan diğer bir çalışmada, plasma siklik nükleotid-

Tablo

## Periyodik Hastalıkta Nöbet Dışı ve Nöbet Dönemlerinde Plasma cAMP ve cGMP (ort. SH)

	Plasma cAMP pmol/50 ml	Plasma cGMP pmol/50 ml	İdrar cAMP pmol/ml
Kontrol	0.565 T 0.081	0.235 + 0.051	2.589 + 2.282
N : 10	10	10	10
PH(nd)	0.466 + 0.051	0.317 + 0.045	3.996 + 0.472
N	28	10	28
PH(n)	1.550 + 0.155	0.641 + 0.066	9.428 + 0.970
N	22	20	19
	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

N : vaka sayısı

n : nöbette

nd : nöbet dışı

leri (cAMP: siklik adenosin monofosfat, cGMP: siklik guanosin monofosfat) değerleri çalışılmıştır. Sonuçlar Tablo-6'da gösterildi.

Tablo-6'da görüldüğü gibi, plasma cAMP ve cGMP değerleri özellikle nöbet sırasında, nöbet dışında ve kontrol grubunda tesbit edilen değerlere göre çok anlamlı yüksek bulundu (p < 0.001).

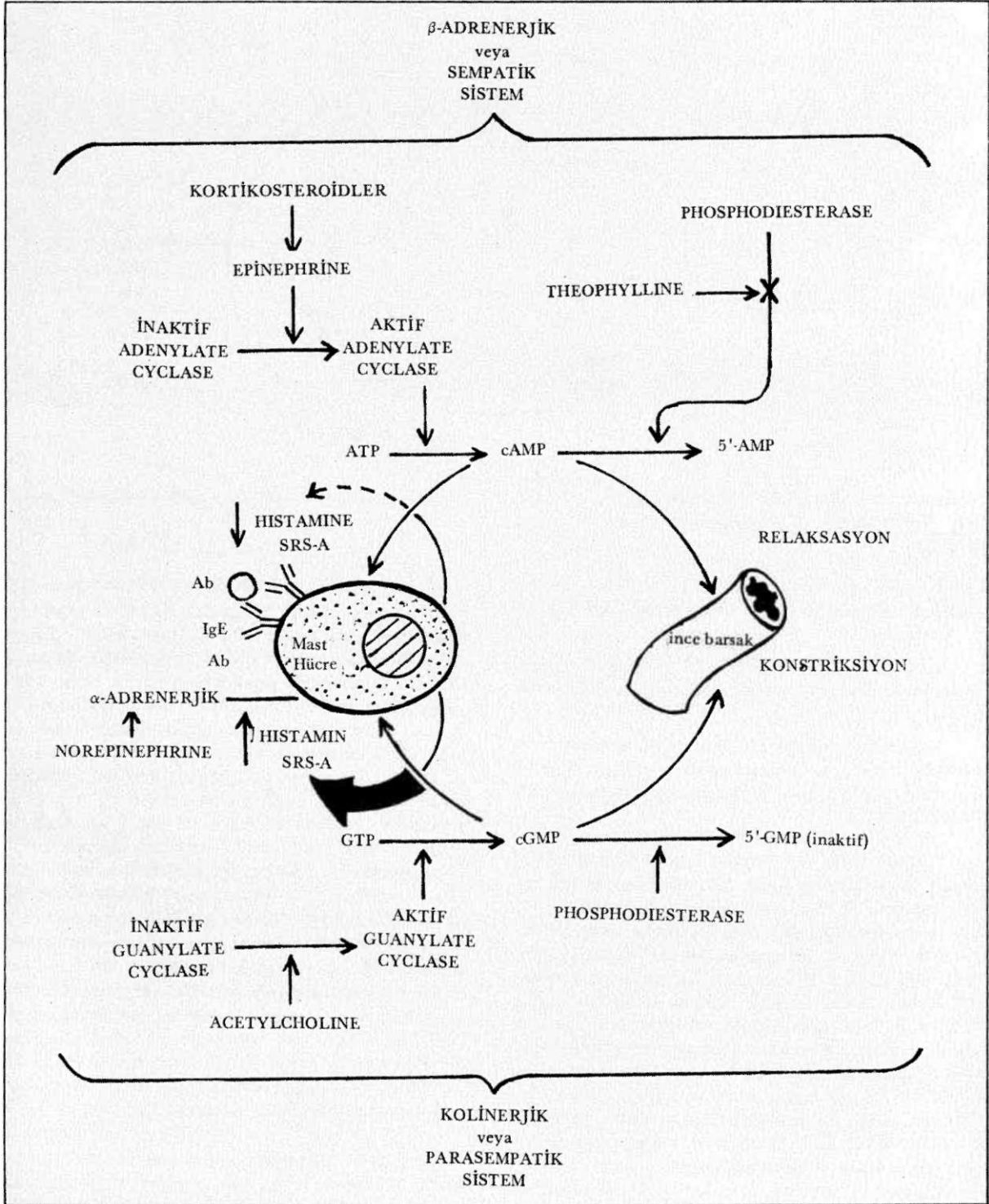
Periyodik hastalarda nöbet süresince 8, 16, 32 ve 48. saatlerde saptanan cAMP değerleri Tablo-7'de gösterildi (19).

Tablo-7'de gösterildiği gibi, nöbet süresince 8, 16, 32 ve 48. saatlerde saptanan plasma cAMP değerlerinde 8 ve 16. saatlerde çok anlamlı yüksek bulundu (p < 0.001). Aynı durum nöbet esnasında idrar cAMP değerlerinde de görülmüştür. İmmün iltihabı olmayan vakalarda, 9 bakteriyel peritonitisli vakada ortalama plasma cAMP değerleri kontrol gruba yakın bulundu (p > 0.05).

Bu çalışmanın devamı olarak periyodik hastalık grubunda siklik nükleotidler üzerine kolşisinin etkisi incelendi. Sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterildi (20).

Ağız yolu ile verilen 3 mg kolşisinden sonra 3 saat içinde siklik nükleotid değerlerinde yavaş yavaş azalma meydana gelmiş, nöbet bitiminde ise tamamen normale dönmüştür (20).

Bakteriyolitik ve mukolitik özellik gösteren makrofaj ve lökositlerdeki lysosomal cisimciklerde bulunan lizozim ve laktik dehidrogenaz (LDH) enziminin bazı immün iltihabi reaksiyonlarda hücreden salındığı ve doku ve serum değerlerinin yükseldiği bilinmektedir (8, 13, 14). Servisimize başvuran PH'lı vakalarda nöbet dışı ve nöbet dönemlerinde Turbidimetrik yöntemle lizozim enzimi aktivitesi ölçüldü (23).

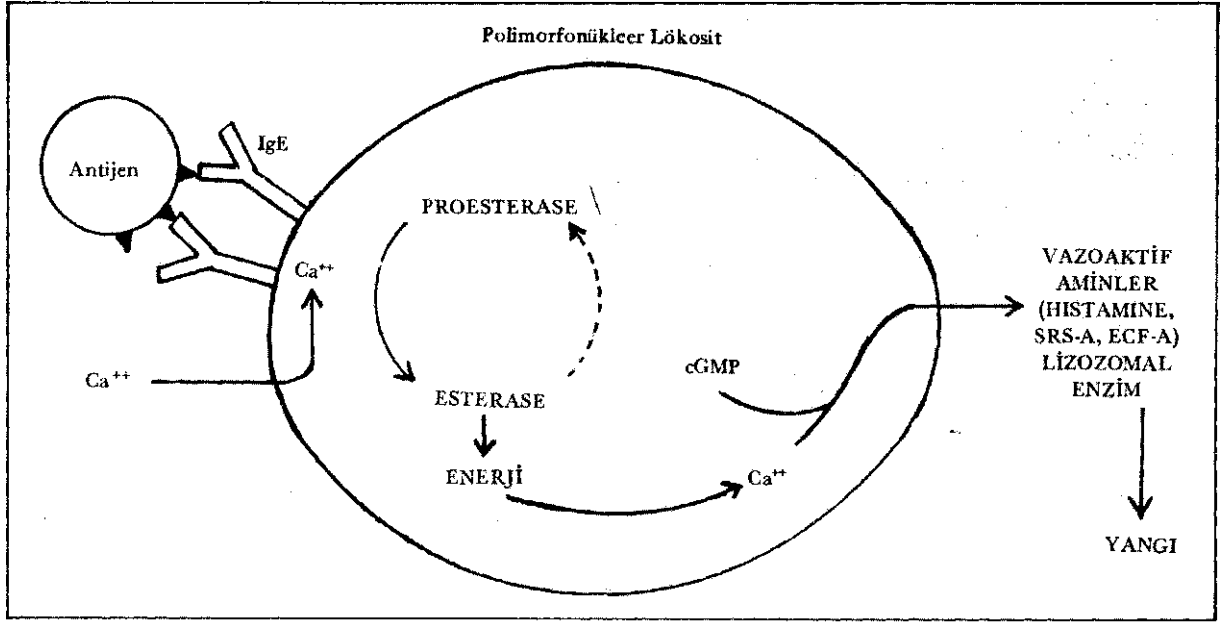


Sekili. Hücrede adrenergik ve kolinerjik uyarılardan sonra görülen değişimler.

LDH enzimi değerleri ise spektrofotometrik olarak tayin edildi.

Bu çalışma, periyodik hastalarda akut yangısal belirtilerin sorumlularından olan lizozim enzimi ve

LDH'nın nöbet dönemlerinde serumda çoğaldığını göstermiştir. Akut dönemlerde lizozomal enzimlerin cGMP ile birlikte artışı bu dönemde bir immün prosesin geliştiğini gösteren önemli bir bulgu olarak



Şekil-2. Duyarlı lökosit-antijen ilişkisi ve etkileri.

kabul edildi. Bir diğer çalışmada ise nöbet dışı ve nöbet dönemlerinde serum kompleman değerleri ölçülmüştür (21).

Yukardaki tabloda görüldüğü gibi nöbet anında kompleman değerlerinde anlamlı bir azalma görülmekte.

Yukarda bildirdiğimiz bütün bu çalışmalarımızın sonuçları bize önemli bazı bulgular vermiştir. Hepsini bir arada yorumlarsak şu şekilde bir kanıya varmak mümkün olabilir.

Bilindiği gibi, son yıllarda immün olayların başlaması ve devamında siklik nükleotidlerin önemli bir yeri olduğu, bir mediator olarak etkili olduğu gösterildikten sonra, kolşisinle olan ilişkilerde deneysel olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi, basal koşullar içinde hücrede siklik nükleotid konsantrasyonları sabittir. cAMP değeri cGMP'ye oranla 2 veya 3 defa daha fazladır. Adrenerjik uyarımlar cAMP değerini, kolinerjik uyarımlar ise cGMP değerini çoğaltır. İmmünojenik yangısal olayların daima kolinerjik bir uyarımla meydana geldiği bilinmektedir (13, 14). İmmünojenik bir uyarımla hücrede cGMP nin artımına bağlı olarak uyarılmış hücrelerden bazı proteolitik enzimlerin salındığı gösterilmiştir. Bu enzimlerin dışında bazı bioaktif maddeler ve hormonlarında (histamin, bradikinin, serotonin vb) salındığı anlaşılmıştır (Şekil-1 ve 2) (5).

Kolinerjik bir uyarım sırasında lökositlerden değişik 2 pirojen maddenin hücre dışına çıkışının gösterilmesi ile ateşin de sebebini açıklamak mümkün olmuştur (2). Çalışmamızda tesbit ettiğimiz

kolşisinin siklik nükleotidler üzerinde gösterdiği normalleştirici etkiyi açıklamak güçtür. Deneysel çalışmalarda gösterildiği gibi kolşisin hücre içindeki mikrotübüllerin protein subunitelerini bağlar ve parçalar. Ayrıca antijenik partiküllerin hücre membranına yapışmasını önler ve cAMP'yi yükseltir. Bundan başka sinir uçlarındaki katekolaminlerin salınımını da önlediği anlaşılmıştır (31). Kanımızca kolşisinin etkisini şu şekilde açıklamak mümkündür: Periyodik hastalıkta nöbet anında muhtemelen immün bir uyarıcı ile hücrede ve dolayısı ile plasmada cAMP ve cGMP'nin birlikte yükselmesi, immün olayı başlatan kolinerjik immünojenik bir etkenin yanında bunları baskı altına almaya çalışan dual bir amaca yöneliktir. Kolinerjik immün bir uyarımla yükselen cGMP'nin yanında, kolşisinin verilmesinden sonra adenil siklaz enzimi aracılığı ile cAMP'nin yükselmesi ile immün olay baskı altına girer. Nöbet bitiminde cGMP'nin azalması ile birlikte cAMP'nin de azalması hücre biyoregülasyonu için gereklidir. Diğer bir izah tarzı ise kolşisinin hücre metabolizmasında yol açtığı bozukluk sonunda her iki siklik nükleotidin üretimini etkilemesi ve azalmasına yol açması şeklinde olabilir (20).

Periyodik hastalıkta nöbet anında İgM'nin yüksekliği, kompleman C4 ve C3 değerlerinin azalması, bazı doku antikorlarının bulunuşu, lizozim ve LDH enzimlerinin artışı hastalığın etyopatogenezinde immün bir faktörün var olduğunu düşündürmüştür. Bu bulgular immün olayın kompleman tüketimi ile birlikte gittiğini göstermektedir. İmmün kompleks hastalıklarında doku ve serumda kompleman sistemi elementlerinden bazılarında azalmanın meydana gel-

Tablo - 7

## PH'ta Bir Ağrılı Dönem Süresi İçinde Plasma ve İdrar cAMP Değerlerinin Zamansal Dağılımı

	Plasma cAMP (pmol/50 ml)					İdrar cAMP (prou/ml)				
	Nöbet Dışı Saat	Nöbet Süresince				Nöbet Dışı	Nöbet Süresince			
		8	16	32	48		8	16	32	48
ort. :	0.322	1.168	1.773	0.935	0.530	2.541	9.045	9.611	9.206	<b>6.730</b>
SH.:	0.051	1.164	0.251	0.145	<b>0.137</b>	0.338	0.659	0.664	0.706	<b>0.741</b>
N.:	11	11	11	10	10	11	11	9	8	11

ort.: ortalama

SH.: standart hasta

N: Vaka sayısı

Tablo - 8

## PH'ta Nöbette 3 mg Oral Kolşisinden Sonra Plasma cAMP ve cGMP Değerleri

	Kolşisinden önce		Kolşisinden Sonra					
	cAMP	cGMP	cAMP			cGMP		
			1. st	2. rt	3. st	1. st	2. rt	8. rt
ort.:	1.005	0.641	1.008	<b>0.422</b>	0.233		<b>0.422</b>	<b>0.250</b>
SH.:	0.174	0.061	0.182	0.081	0.068	-	<b>0.042</b>	<b>0.043</b>
n: 10			p 0.01		p 0.001		p 0.01	p 0.001

Tablo - 9

## Periyodik Hastalarda Nöbet Dışı ve Nöbet Dönemlerinde Serum Lizozim ve LDH Enzimi

	Kontrol	Nöbet Dışı	Nöbette
Lizozim	6.53 + 0.40	7.29 + 0.49	9.93 + 0.84
LDH	260.0 + 32.66	263.8 + 29.29	354.66 * 19.61

Lizozim: mg/mlELU

LDH: BB U/ml

diği bilinmektedir. Kompleman düzeylerinin ölçümleri immün yetmezlik gösteren hastalıklarda faydalı bir test olarak kabul edilir, ancak emin bir yöntem değildir. Kompleman eksikliklerinin çoğu metabolizmanın doğuştan olan bozukluğuna bağlı olduğu bilinir.

Periyodik hastalığın tedavisi için bugüne kadar

Tablo - 10

## PH'ta Nöbet Dışı ve Nöbet Dönemlerinde Serum Kompleman C4 ve C3 Değerleri (mg)

	Kontrol	Nöbet Dışı	Nöbette
Kompleman C <sub>4</sub>	<b>45.00</b> + 13.36	36.86 + 12.67	28.07 + 8.703
		p < 0.05	p < 0.01
Kompleman C <sub>3</sub>	82.4 + 16.44	73.28 + 9.73	56.50 + 13.21
		p < 0.05	p < 0.001

değişik türde ve sayıda ilaç denenmiş, ancak yeterli bir başarı sağlanamamıştır. 1972 yılında Goldfinger kolşisin tedavisi ile iyi sonuç alındığını bildirdikten sonra pek çokları gibi biz de bu ilacı hastalarımızda kullandık (2, 8, 15, 25). Tedaviye aldığımız hastaların pek çoğu, en az beş yıldan beri günde 0.5 -1 mg kolşisin almakta olup, ilacın devamlı kullanılması

halinde yakınmaların hemen tamamen azaldığı ve kaybolduğu, devam süresinin çok kısaldığı ve nöbet sayısının da çok azaldığı veya kaybolduğu görülmüştür. Kolşisinin antiinflamatuar, antimetabolik etkisinin yanında lizozim enziminin salınımını önleyerek,

immünoşüpressif bir etki gösterdiği ve daha önemlisi, amiloid birikimini önleyerek, prognoz üzerinde olumlu etkisi hastalığın tedavisi ve prognozu yönünden ümit verici ve sevindiricidir.

## KAYNAKLAR

- Düşen N: Familial Mediterranean Fever. Türk Tıp Cemiyeti Mec. 165, 29, 1965.
- Dinerello C, Wolff SM ve ark.: Colchicine therapy for Familial Mediterranean Fever, N. Eng. J. Med. 291 : 934, 1974.
- Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilevitz M ve ark.: Recurrent Polyserositis. Am. J. Med. 31 : 107, 1961.
- Eliakim M, Rachmilevitz M ve ark.: Renal manifestations in recurrent Polyserositis. İsr. J. Med. Sei. 6 : 228, 1970.
- Fauci AS: Familial Mediterranean Fever. Textbook of Medicine. Cecil, 1904-1905, 1982.
- Gafni J, Ravid M, Sohar E: Familial Mediterranean Fever. İsr. J. Med. Sei. 4 : 995, 1986.
- George WJ, Paddock J, İgnarro LJ, Cyclic 3', 5' guanosine monophosphate and cyclic 3', 5' adenosine monophosphate levels in human neutrophils during lysosomal enzyme release: Elevation of cGMP by acetylcholine and cAMP by epinephrine. Pharmacologist 15 : 157, 1973.
- Goldfinger SE: Colchicine in FMF. N. Eng. J. Med. 287 : 1307, 1972.
- Heller H, Sohar E ve ark.: Familial Mediterranean Fever. Arch. Int. Med. 102 : 50, 1957.
- Mamou H, Cotton R: La maladie Periodique sur 14 cas personnels dont 9 compliques de nephropathies. Sem. Hop. Paris 28 : 1062, 1952.
- Mamou H, Nahum A: Essais de traitement de la maladie periodique pas les 19 norsteroides. Sem. Hop. Paris, 1218, 1221, 1967.
- Maxwell M: Clinical Hematology. Lea Febriger Phil. 1777-1787, 1981.
- İgnarro LJ, Columbo C: Enzyme release from polymorphonuclear leucocyte lysosomes, regulation by autonomic drugs and cyclic nucleotides. Science 181 : 1181, 1973.
- İgnarro LJ: Nonphagocytic release of neutral protease and beta-glucuronidase from human neutrophils. J. Exp. Med. 139, 1395, 1974.
- Önen K, Ereğ E: Nefrotik sendrom gösteren periyodik hastalıklı vakalarda klinik ve laboratuvar bulguları ve Colchicinle tedavi. İst. Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi 7 : 331, 1976.
- Özer FL, Kaplan E, Zileli Ş: Familial Mediterranean Fever. A report of Twenty cases. Am. J. Med. 50 : 336, 1970.
- Özdemir İ, Sökmen C: Familial Mediterranean Fever among in Turkish people. Am. J. Gastroenterology 51 : 311, 1969.
- Oscar LF: Immediate Hypersensitivity. Basic clinical immunology. Lange, 204, 1976.
- Paykoç Z, Sümer N ve ark.: Plasma cyclic nucleotides in FMF. N. Eng. J. Med. 300 : 1169, 1970.
- Paykoç Z, Sümer N ve ark.: Periyodik hastalıkta yükselmiş plasma siklik nükleotidleri üzerine kolşisinin etkisi. GATA 22 : 569, 1980.
- Paykoç Z, Sümer N: Periyodik hastalıkta serum kompleman C4 ve C3, Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi 11,3, 265-269, 1980.
- Paykoç Z, Sümer N: Periyodik hastalık, Ank. Tıp Bül. 4 : 151-160, 1982.
- Paykoç Z, Sümer N: Periyodik hastalıkta lizozomal enzimler. Ank. Tıp Bül. 2, 119-126, 1980.
- Savi M, Asınar G ve ark.: Unusual immunologic findings in FMF. Fever Arch. Int. Med. 138 : 644, 1978.
- Schlesinger M, Ilfeld D ve ark.: Effect of colchicine on immune regulatory abnormalities in FMF. Cl. Exp. Imm. 54, 73-79, 1983.
- Schlesinger M, Kapolovic J ve ark.: A case of nephritis, light, electron and immunofluorescent study of renal biopsy. Am. Soc. Clin. Path. 80, 4, 511-514, 1983.
- Siegal S: Familial Polyserositis. Analysis of fifty cases. Am. J. Med. 36 : 893, 1964.
- Siegal S: Benign Paroxysmal Peritonitis. Ann. Int. Med. 23 : 1, 1944.
- Sümer N, Paykoç Z ve ark.: Periyodik hastalıkta plasma ve idrar siklik nükleotidleri. İst. Tıp Fak. Mec. 41 : 641, 1978.
- Sohar E, Gafni İ, Prass M: Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am. J. Med. 43 : 227, 1967.
- Stephan AR, Greengard P ve ark.: Effect of colchicine on cyclic AMP levels in human leucocytes. Proc. Natl. Ac. Sci. USA 74, 8, 3404, 1977.
- Yaagov M, Raymond E ve ark.: Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluid from patients with FMF. Blood 63 : 629-633, 1984.
- Yaagov M, Amnion B: Csa inhibitory deficiency in peritoneal fluids from patients with FMF. N. Eng. J. Med. 311, 287, 1984.