

TC.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARININ MENİERE
HASTALIĞI SEMPTOMATOLOJİSİ
YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

DR. SÜMEYYE ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ.DR. RECEP TUNÇ

KONYA-2006

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ.....	1
FMF.....	2
FMF'İN TARİHÇESİ.....	2
FMF'İN ETYOPATOGENEZİ.....	3
FMF'İN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
FMF'İN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	5
FMF'TE FENOTİP-GENOTİP İLİŞKİSİ.....	7
FMF'TE VASKÜLİTLER.....	8
FMF VE GEBELİK.....	9
FMF'TE TANI.....	9
FMF AYIRICI TANISI.....	11
FMF TEDAVİSİ.....	12
SONUÇ.....	14
MENİERE HASTALIĞI GİRİŞ.....	15
TARİHÇE.....	15
İNSİDANS.....	15
GENETİK.....	16
ETYOPATOGENEZ.....	16
KLİNİK.....	18
TANI.....	20
AYIRICI TANI.....	22
TEDAVİ.....	22
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	33
ÖZET.....	35
ABSTRACT.....	36
KAYNAKLAR.....	37
TEŞEKKÜR.....	40

GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever- FMF), periyodik ataklar halinde gelen periton, eklem, plevra, perikard gibi seröz zarların otoinflamatuvar bir hastalığı olup ülkemizde sık görülmektedir. Benzer şekilde Meniere hastalığı da ataklar halinde seyreden iç kulağın membranöz labirentinin bir hastalığıdır.

FMF, MEFV (MEditerranean FeVer) genindeki mutasyonlar tarafından oluşturulur ve bu mutasyonlar sonucu kontrolsüz inflamasyon oluşur. Meniere hastalığı ise sebebi henüz tam açıklanamamış bir yolla endolenfatik hidrops sonucu ortaya çıkar. Etyopatogenezinde otoimmüniteden şüphelenilmektedir. FMF otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu halde, Meniere hastalığının ancak % 10 kadarı genetik geçiş gösterir.

Bizim tezimizin amacı, her iki hastalığın da ataklar halinde meydana gelmesi ve her iki hastalıkta da otoinflamatuvar bir olayın varlığı nedeniyle; FMF ve Meniere hastalığı arasında bir ilişkinin ve birlikteliğin var olup olmadığını araştırmaktır.

Bu amaçla daha önceden tanı alan, takip ve tedavi altındaki FMF ve Meniere hastaları araştırmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak Behçet hastalığı olan hastalar ve sağlıklı insanlar alındı. FMF'li hastalarda Behçet hastalığı görülme sıklığının, hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki oranından daha yüksek olması ve aynı zamanda MEFV gen mutasyon sıklığının Behçet hastalarında normalden daha fazla görülmesi nedeniyle, çalışmaya Behçet hastaları dahil edildi. Böylece FMF hastalarında olan ve Meniere hastalığını düşündüren bulguların, Behçet hastalarında da benzer oranda olup olmadığı karşılaştırılmış olacaktır. Çalışmamızda Meniere hastalığı olan hastalarda MEFV geni, FMF hastalarında ise Meniere hastalığının semptomları araştırıldı.

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (FAMİLİAL MEDİTERRANEAN FEVER- FMF)

FMF, kendi kendini sınırlayan, ateş ve serozitin tekrarlayan ataklarıyla karakterize, çok sık rastlanan kalıtsal bir hastalıktır. Dünya çapında 100.000'den daha fazla insanı etkiler. Otozomal resesif olarak geçer ve çoğunlukla Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermeniler gibi Akdeniz çevresindeki belirli etnik gruplarda görülür (1).

FMF, pyrin olarak kodlanan, MEFV genindeki mutasyonlar tarafından meydana getirilir. Bu protein, çoğunlukla myeloid/monosit hücrelerde ve IL-1 β döngüsünü ve apoptozisi düzenleyen hücrelerde eksprese edilir. Bir pyrin mutasyonu muhtemelen kontrolsüz inflamasyon ile sonuçlanır. Bu genin 1992'de tanımlanması ve 1997'de pyrin (marenostrin) olarak adlandırılması, FMF'in incelenmesinde önemli aşamalara öncülük etti(2,3,4). Son zamanlardaki araştırmalar, patojenik yolların araştırılmasına ve inflamatuvar süreçte pyrinin rolünün gösterilmesine odaklandı. Araştırmacılar genetik tanı koymak, FMF gen mutasyonlarının tesbitinde ucuz ve basit test yapmak için çalışmaktadırlar. Ayrıca araştırmacılar, FMF'in en yıkıcı komplikasyonu olan ve kronik böbrek yetmezliğine ilerleyen amiloidozun gelişimi için gerekli risk faktörlerini ve genotip-fenotip ilişkisini tanımlamak için çaba sarfetmektedirler (1).

M694V homozigotluğu, erkek cinsiyet ve serum amiloid A 1 geninin α/α genotipi, günümüzde amiloidoz gelişimi için risk faktörleri olarak kabul edilir (1).

Günlük kolşisin, hastalığın tedavisinin başlıca esasıdır. Hastaların çoğunda komplet remisyon veya atakların sıklığı ve süresinde azalma ile sonuçlanır. Amiloidozun önlenmesi ve durdurulmasında da etkilidir (1).

TARİHÇE

Ailevi Akdeniz Ateşi Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermeniler'de sık olarak görülür. İlk FMF olguları bu etnik gruplarda tanımlanmıştır. Dünya literatüründe ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız olgu yayınlamışlardır(5).

İlk olgudan sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal, '**Benign Paroksizmal Peritonitis**' adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik antite tanımlamıştır(6).

1948 yılında Reiman '**Periyodik hastalık**' tanımlamasını kullanmıştır(7).

1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou, hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmişler ve 1956 yılında aynı yazarlar FMF'li hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir (8).

Heller ve Sohar, 1958 yılında ilk kez '**Ailevi Akdeniz Ateşi**' tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir(9,10).

Türkiye'de ise ilk FMF hastası '**Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu**' adı ile 1946 yılında, Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır (11).

ETYOPATOGENEZ

1970'lere kadar hastalığın moleküler ve biyokimyasal kökeni bilinmediği için birçok hipotez öne sürülmekteydi. Enfeksiyöz orijin (özellikle tüberküloz ve bruselloz), süte veya tüberküloproteine aşırı bir duyarlılık, normal periyodik vücut ısısı ritmindeki bir patoloji, psikosomatik hastalık, doğuştan gelen bir metabolik bozukluk (özellikle glukoz 6 fosfat eksikliği), lipit metabolizmasındaki farklı bir tip değişiklik, C5a inhibitör protein eksikliği, Lipokortin yetersizliği, Katekolamin metabolizma bozukluğu, porfirin metabolizmasında olan bir bozukluk gibi birçok hipotez vardı (12).

1992 yılında ise hastalıktan sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir (2).

1997'de iki uluslararası grup olan Fransa Konsorsiyumu ve Uluslararası Konsorsiyum, birbirinden bağımsız olarak aynı zamanda FMF genini klonlamışlardır (3,4).

MEFV geni, 16. kromozomda lokalizedir. FMF ile ilişkili 30'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. En yaygın 5 mutasyon; çoğu ekson 10'da kümelenen M694V, M680I, M694I, E148Q VE V726A mutasyonlarıdır. Farklı çalışmalarda, M694V mutasyonunun, Ashkenazi olmayan Yahudiler ve Türkler arasında en yaygın olduğu rapor edilmiştir (1). Türk FMF Çalışma Grubu (Turkish FMF Study Group) tarafından son zamanlarda yapılan çalışmada, 1090 hastanın gen analizi, Türk hastalarda M694V'nin en sık mutasyon olduğu ve bunu M680I ve V726A'nın izlediği doğrulanmıştır (13).

MEFV geni, pyrin denen ve çoğunlukla myeloid/monosit hücrelerde eksprese edilen 781 amino asitlik bir proteini kodlar. Pyrinin tamamı, mikrotübüller ve hücre iskeleti aktin ile birlikte yerleşmiştir ve en az dört farklı alanı içerir; PYD, B30.2 alanı (C-terminal segmentinde lokalizedir), B-Box ve coiled-coil (CC, dolanan spiral) segmentleri (PYD ve B30.2 alanları arasında sıkışmıştır). En sık FMF mutasyonları B30.2 alanında lokalizedir, fakat kalıntıların fonksiyonu bilinmemektedir. Pyrin, N-terminal bölgesindeki PYD vasıtasıyla caspase 1'in (IL-1 konverting enzim) proinflamatuvar otokatalizine sebep olan

ASC (apoptozis ilişkili, bir caspase toplama bölgesini içeren nokta benzeri protein) ile etkileşir. Pyrin caspase 1 ve ASC etkileşimini inhibe etme yoluyla IL-1 β sürecini düzenler. Caspase-8 ve ASC arasındaki ilişkinin engellenmesi yoluyla hem NF- κ B aktivasyonu, hem de apoptozis inhibe olur (1).

Mutasyonel bir pyrin, muhtemelen IL-1'in üretimi ve lökositlerin apoptozisinin inhibisyonu yoluyla kontrolsüz inflamasyona sebep olur. Bununla birlikte, bu hipotezi desteklemeyen bazı raporlar vardır: Gumucio ve ark.ları, yabani tip pyrin ile, mutasyonel pyrin arasında, ASC proteini ile etkileşimleri ve hücre ölümündeki etkileri bakımından fark olmadığını buldular (14). Ayrıca Özen ve ark.ları, apoptozisin FMF atakları esnasında nötrofillerde arttığını gösterdiler. Gerçekte onlar, nötrofil apoptozis artışının inflamasyonun durmasına bir cevap olarak meydana gelebildiği ve atakların spontan resolusyonunu açıklayabildiğini iddia ettiler (15). Açıktır ki, gelecek çalışmaların, hastalığıdaki kesin patogenetik yolların keşfedilmesine ihtiyacı vardır (1).

Son zamanlarda, Shahom ve ark.ları, otozomal dominant bir hastalık olarak ifade edilen pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne sendromu (PAPA) ile ilişkisi olan, prolin serin treonin fosfat ilişkili protein 1 (PSTPIP) veya CD-2 bağlayıcı protein 1 'in pyrin ile etkileştiklerini gösterdiler. Onlar böylece, hem FMF hem de PAPA arasında yaygın bir yol tanımladılar (1,16).

EPİDEMİYOLOJİ

FMF, özellikle Türkler, Araplar, Ashkenazi olmayan Yahudiler ve Ermeniler gibi Doğu Akdeniz orijinli insanlar arasında yaygındır. Hastalık diğer toplumlarda nadir olmakla beraber; Yunanlar, İtalyanlar, Kübalılar ve Belçikalılarda da tanımlanmıştır. Ashkenazi olmayan Yahudilerde FMF'in yaygınlığı, 1/250'den 1/500'e kadar değişir. Türk toplumunda hastalığın toplam prevalansı, 1/1073 olarak tahmin edilmektedir. Bununla beraber, İç Anadolu'da, 1/395 kadar yüksek bulunmuştur (1, 17).

Taşıyıcı sıklığı, Türk ve Kuzey Afrika'lı Yahudi popülasyonlarında 1/5 gibi yüksek oranda ve Ermeniler arasında 1/7 oranındadır. Bu oran, Ashkenazi Yahudileri arasında 1/11'e düşer (1).

Bazı çalışmalarda bir erkek hakimiyetinden söz edilmesine rağmen, FMF her iki seks eşit oranda etkiler (1).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Ailevi Akdeniz Ateşi, esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve hastaların %90'ında şikayetler 20 yaşından önce başlar. Fakat tanı yaşı klinik bulguların hafif olması veya hekimin tanıyı aklına getirmemesine bağlı olarak gecikebilir (18).

FMF, steril peritonit, plörit ve artritin tekrarlayan febril epizotları ile karakterizedir. Daha az sıklıkta etkilenen diğer bölgeler; deri, perikard ve tunica vaginalistir (1).

Hastaların çoğu, ilk atağını 20 yaşından önce geçirir. FMF atakları aniden gelişir, kısa bir süre devam eder ve kendiliğinden yatıştır. Yüksek dereceli ateş, dayanılmaz ve kuvvetten düşüren ağrı, ataklar esnasında hastayı yatağa bağlar. Akut epizotlar arasında hastalar, genellikle asemptomatiktir (1).

Abdominal ataklar, hastaların yaklaşık % 95'inde olmak üzere en yaygın meydana gelen atak şeklidir. Klinik ve patolojik bulgular, generalize akut peritonitin tanısı ile karışabilir. Bir atak esnasında konstipasyon tipiktir, fakat hastaların % 10-20'sinde diyare de olabilir. Abdominal X-ray, ileusu düşündürülen çok sayıda hava-sıvı seviyesi gösterebilir. Ataklar, 1-3 gün sürer ve kendiliğinden iyileşir (1).

Akut batına benzeyen klinik görüntü, laparotomi ve apendektomiye sebep olabilir. Elektif apendektomi, yanlış tanı ve gereksiz acil operasyon riskini önleyebilmesine rağmen, çoğu klinisyence önerilmemektedir. Üstelik elektif apendektomi, akut peritonitin diğer nedenlerini dışlamaz ve peritoneal adezyon ve fibrotik bantlara sebep olabilir (1).

Eklem atağı, FMF'in yaygın bir özelliğidir. Sefarad Yahudi'si hastaların yaklaşık % 75'inde meydana gelir ve onların % 16'sında hastalığı gösteren semptomdur. Artrit insidansı Türkler, Araplar ve Ermenilerde, Yahudilerde rapor edilenden önemli ölçüde daha düşüktür. Genellikle en sık alt ekstremitelerin büyük eklemlerini etkileyen monoartrit olarak kendini gösterir. Başlangıç anidir ve 39-40°C civarında ateş vardır. Yineleyen akut ataklarda, tek eklemden bir kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve hassasiyet ile kendini gösterir. Akut monoartrit genellikle, spontan olarak meydana gelmekle birlikte, bazen travma veya uzun maraton tarafından tetiklenebilir. Genellikle bir hafta içinde iyileşir.

Hastaların yaklaşık % 5'inde, uzamış artrit olabilir. Genellikle diz veya kalçayı kuşatır. Ayak bileği ve nadir olarak temporomandibular eklem gibi diğer eklemler tutulumları da bildirilmiştir. Semptomlar bir aydan daha fazla devam eder. Klasik klinik görüntü, kronik monoartritdir. Kronik oligoartrit nadir olarak görülebilir. Uzamış bazı vakalar, özellikle kalça ve nadiren diğer eklemlerde olmak üzere, yetmezlik ve eklem replasmanına sebep olan yıkıcı artrite maruz kalmasına rağmen; vakaların çoğunda, artrit tamamen düzeldir (1).

Artritli FMF hastaları; daha genç başlangıç yaşına, daha fazla erizipel benzeri eriteme ve daha fazla myaljiye sahiptir ve bu hastaların artritsiz hastalardan daha sık vaskülit ile beraberlikleri vardır (1).

Kronik artritli bazı FMF hastaları, spondilartritin kriterlerine uyar. Onlarda genellikle, unilateral veya bilateral sakroileit, entezit, minimal radyografik spinal tutulumlu sırt ve boyun ağrısı ve spondilartrit ile kıyaslandığında hemen daima HLA-B27 negatiftir (1).

Unilateral plörit yüzünden oluşan göğüs ağrısının akut febril atakları, yalnız başına veya karın ve eklem atakları ile birlikte olabilir. Perikardit FMF hastalarının % 24'ünde gelişir. FMF'in tezahürü olarak sadece tekrarlayan perikardit, çok nadir olarak bildirilmiştir. Perikardiyal ataklar, nadiren perikardiyal tamponat ve konstriktif perikardite dönüşür (1).

FMF'in en karakteristik bulgularından birisi de, alt ekstremitelerde özellikle ayak sırtı ve ayak bileği yerleşimli olan erizipel benzeri eritemdir. Lezyon çoğunlukla ateş, bazen de artrit ile birlikte bulunur. Semptomlar sıklıkla 24-48 saat sürer (1).

Farklı etnik gruplarda, FMF'in tipik klinik bulgularının sıklığı, Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Farklı etnik gruplarda FMF'in klinik özelliklerinin prevalansı.

	Türkler	Yahudiler	Araplar	Ermeniler
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	47	77	37	37
Plörit	31	40	43	87
Erizipel benzeri eritem	21	46	3	8

Özellikle egzersiz ile uyluk ve baldırı etkileyen myalji, FMF'in yaygın özelliğidir. Ateşle birlikte değildir ve istirahatla geçer. "Uzamış febril myalji", genellikle alt ekstremitelerde ve bilateral olan, ızdıraplı kas ağrısı ve hassasiyeti ile kendini gösterir. Şayet tedavi edilmezse 6 hafta devam edebilen semptomları düzletmek için yüksek doz prednizon gerekir (1).

Splenomegali, FMF hastalarının yaklaşık olarak % 30'unda görülür ve genellikle amiloidoz ile ilişkili değildir. Akut orşit, nadir olarak tanımlanmıştır (1).

FMF'in en sık hasar verici komplikasyonu, genellikle böbrekleri etkileyen ve kronik renal yetmezliğe ilerleyen amiloidozdur. Amiloid, sekonder amiloid tipi olan AA tipindedir. Amiloidozun prevalansı, çeşitli etnik gruplar arasında farklılık gösterir (1). Sıklığı Türk toplumunda % 12,9'dan daha yüksek olarak bildirilmiştir. Geç başlangıçlı FMF hastalarının amiloidoz için düşük riske sahip olduklarının bilinmesine rağmen, 40

yaşından sonra hastalık başlangıcı olan Türk hastalar da bu riski taşır. Bunlar tanındaki gecikme ve kolşisin tedavisindeki yetersizliği yansıtabilir (13).

FMF'in farklı iki fenotipi vardır; fenotip 1 sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli, febril epizotları ile bilinir (12). FMF'in klinik özelliklerini geçirmeksizin AA tipi gelişen, FMF aile hikayesi pozitif olan bir hasta ise; klasik olarak fenotip II şeklinde isimlendirilir. Türk FMF Çalışma Grubu yakın zamanda; predispozan bir hastalık olmaksızın AA amiloidoz hastalarının, iki MEFV mutasyonuna sahip olsalar ve/veya amiloidoz tanısı aldıktan sonra klasik FMF atağı geçirirler bile, fenotip II olarak sınıflandırılmalarını teklif etti. Fenotip II prevalansı oldukça düşüktür (13).

Glomerulonefrit, FMF hastalarında nadiren gelişir. Persistan proteinürisi olan glomerulonefritli bazı FMF hastaları, amiloidoz olarak yanlış tanı alabilirler (1).

GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Mutasyonun tipi, hastalığın şiddetini tesbit etmekte fikir vermiştir. Farklı çalışmalar, 694 kodonundaki mutasyonların, erken başlangıçlı hastalığın şiddeti, atakların yüksek sıklıkta oluşu, atakları kontrol etmek için yüksek doz kolşisin gerekliliği ve tedavisiz hastalarda amiloidozun yüksek sıklıkta meydana gelmesi ile ilişkili olduğunu rapor ettiler. Diğer taraftan, E148Q mutasyonu, ılımlı hastalık ve en az penetrasyonla ilişkilidir. Nadir mutasyonlar, Avrupalılar gibi genellikle FMF'ten etkilenmeyen toplumlarda bulunur (1).

M694V homozigotluğunun, Yahudiler, Ermeniler ve Araplar arasında amiloidoz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu düşüncesine rağmen, M694V dışında mutasyonu olan hastalarda da amiloidoz vardır. İlginç olarak, öncü iki major Türk çalışmasında amiloidoz gelişimi ve M694V homozigotluğu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Halbuki yakın bir çalışmada Türk FMF hastaları arasında böyle bir ilişki gösterilmiştir (19). Bundan dolayı FMF'li hastaların fenotipik özelliklerine, sadece MEFV mutasyonları ile karar verilemeyeceği açıktır. Erkek cinsiyet ve serum amiloid A1 (SAA1) geninin α/α genotipi, amiloidoz gelişimi için günümüzde kabul edilen diğer risk faktörleridir (1). Touitou ve ark.ları, FMF'te ilk değiştirilmiş FMF lokusu olan, major histokompatibilite kompleks klas I zincir ilişkili gen A'yı (MICA) tanımladılar. Onlar, MICA-A9'un varlığının, FMF'li hastalarda atakların sıklığını azaltan MICA-A4'ün varlığı ile kıyaslandığında hastalığın başlangıç yaşında M694 homozigotluğunun etkisini kötüleştirdiğini gösterdiler (20).

FMF'TE VASKÜLİTLER

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) ve poliarteritis nodoza (PAN) gibi bazı vaskülit tipleri, FMF'te daha sıktır. Bu vaskülit hastalıklarının bulguları, FMF'in bulgularını taklit edebilir ve karışıklığa sebep olabilir (1).

HSP, FMF'li çocuklardaki en yaygın vaskülitir ve tipik dağılımlı palpable purpura, gastrointestinal kanama ve glomerulonefritli FMF hastalarında akla getirilmelidir. Tanı, IgA immün depozitli lökositoklastik vaskülit gösteren cilt biyopsisi ile doğrulanır (1).

Devam eden hastalık, santral veya periferik sinir sistemi belirtileri ve perirenal hematoma; FMF'li bir hastada PAN'ı düşünen ipuçlarıdır. PAN'ın tanısı, deri, semptomatik sinir veya kastan alınan ve nekrotizan vaskülit gösteren biyopsi ile doğrulanır. Çoğunlukla böbrekler, karaciğer ve gastrointestinal traktusa giren arterlerin etkilendiği anevrizmaları gösteren bir anjiyogram da, tanıda çok yardımcı olabilir. PAN gelişen FMF'li hastaların, daha genç yaşta ve daha fazla subkapsüler hematoma sahip olmaya meyilli oldukları bildirilmiştir. FMF ile ilişkili PAN, immünsüpresif tedaviye rağmen daha ciddi bir seyir izler. Kanayan anevrizmaların varlığında immünsüpresif tedaviye ilaveten, arteriyel embolizasyon düşünülmelidir (1).

Schwartz ve ark.ları, İsrail'li FMF hastalarında Behçet hastalığının oranının, hastalığın en sık görüldüğü yerlerdeki toplumlardan daha yüksek olduğunu bildirdiler (21). Eş zamanlı rapor, MEFV mutasyonu sıklığının özellikle damar tutulumlu Behçet hastalığı olan hastalarda daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur (22).

Bu mutasyonların, HSP'li hastalarda da çok yaygın olduğu bulunmuştur ve inflamatuvar hastalıklar için bir genetik hassasiyet faktörü olarak rol oynadığı iddia edilmiştir. Ayrıca Özen ve ark.ları, MEFV taşıyıcılarının çoğunun, subklinik inflamasyona sahip olduğu ve bu mutasyonların varlığının onlarda romatizmal hastalık geliştiği zaman, hastalıklarının gidişatını etkileyebileceğini gösterdiler (23). Bununla birlikte, yakın zamanda Türk FMF Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada; FMF'li hastalar arasında Behçet hastalığının prevalansı (5/1.000), Türkiye'deki toplam prevalanstan farklı bulunmamıştır (13). Buna rağmen HSP ve PAN, genel popülasyonda beklenenden daha sıktır. FMF ve Behçet hastalığı arasındaki birlikteliğinin artıp artmadığını tesbit etmek için, iyi tasarımı büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

FMF VE GEBELİK

Gebe FMF hastalarında hastalığın seyri değişkendir. Bazı hastalar semptomatik olarak komplet remisyona girebilmesine rağmen, diğer bazı hastalar daha sık atak geçirir. Gebelik esnasında FMF ataklarının kontrol altına alınması gerekir, çünkü peritonit uterusun erken kontraksiyonlarına ve sonuçta abortusa neden olabilir. Bu yüzden, gebelik boyunca semptomatik remisyonda olan hastalar da bile kolşisine ara verilmemesi önerilmelidir (1).

TANI

FMF'in tanısı; klinik kriterler, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve hastaların kolşisin tedavisine cevabı temelindedir. Bir inflamatuvar proçesi gösteren laboratuvar sonuçları; akut ataklar esnasında orta dereceli lökositoz ve yüksek eritrosit sedimentasyon oranı, C-reaktif protein ve diğer akut faz reaktanlarının varlığını gösterir. Şiddetli bir atak geğirilmesinden sonra spontan ve komplet iyileşme tanıda önemlidir (1).

Son dönemde yapılan çalışmalar FMF hastalarında akut faz reaktanlarının sadece atakta değil, ataksız dönemde ve asemptomatik FMF taşıyıcılarında da yükseldiği gösterilmiştir (24,25). Bu veri FMF hastalarında subklinik bir inflamasyonun sürdüğü yorumunu gündeme getirmiştir (18).

Bu konuda uzun yıllar çalışmış araştırmacılar hekime kolaylık olması amacı ile sistematik FMF tanı kriterleri belirlemişlerdir. İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından belirlenmiştir (26). Günümüzde kullanılan Tel-Hashomer Tanı Kriterleri Tablo 2'de belirtilmiştir (27).

Tablo-2: FMF tanısında Tel-Hashomer Kriterleri

Majör Kriterler:

Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği yineleyen ateşli epizotlar
Yatkınlaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tip amiloidoz
Devamlı kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

Minör Kriterler:

Yineleyen ateşli ataklar
Erizipel benzeri eritem
Birinci derece akrabalarda FMF öyküsü

Kesin tanı: 2 majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter

Olası tanı: 1 majör kriter + 1 minör kriter

FMF için **tipik atak**; ateş ile beraber belirli sistemlerin bir ya da birden fazlasının inflamasyonu ile karakterizedir. İnflamasyon peritonit (jeneralize), plörit (unilateral), perikardit, monoartrit (diz, ayak bileği, kalça), unilateral orşit, erizipel benzeri eritem ve alt ekstremitelerde yaygın miyalji şeklinde olabilir. Tipik atak tanımı içinde; inflamasyon bölgelerinde şiddetli ağrının olması, atakların tekrarlaması (aynı tipte 3 kezden fazla), atakların çoğuna ateşin eşlik etmesi (rektal ateş 38 °C'den yüksek) ve atağın kısa süreli olması (12 saat-3 gün) yer alır (18).

İnkomplet ataklar ise tipik atak özelliklerinden bir veya birkaçını göstermeyen rekürren ağrılı ataklardır. Bu tip ataklarda ateş normal olabilir, atak daha kısa veya daha uzun süreyi kapsayabilir (6 saatten az ve bir haftadan fazla olmamak kaydıyla). İnflamasyon belirtileri olmadan karın, göğüs, eklem ve skrotal bulgular vardır, hastalar lokalize karın ağrısından yakınırlar. Tipik atakta tarif edilen lokalizasyonlardan farklı eklem tutulumları ve erizipel benzeri eritem görülür. Akut orşit tablosu bilateral olabilir. Sadece üst ekstremitelerde kaslarını tutan unilateral miyalji de inkomplet atak özellikleri arasında yer alır (18).

MEFV gen mutasyonlarının gösterilmesi, sadece şüphelenilen hastalarda belirli bir tanı koymak için gereklidir. Hiç FMF semptomuna sahip olmadığı halde, homozigot veya bağımlı heterozigot olan kişiler vardır. Diğer taraftan, MEFV geninde mutasyon gösterilmeyen, kolşisin tedavisine cevap veren FMF hastaları vardır (1).

Yakın araştırmalar, MEFV mutasyonlarının gösterilmesi için daha ucuz ve hızlı testlere ihtiyaç olduğu görüşü üzerinde yoğunlaştılar (28,29).

AYIRICI TANI

Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS), hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS), Muckle-Wells sendromu (MWS), ailesel soğuk ürtiker (FCU), kronik infantil nörolojik deri ve eklem sendromu (CINCA) ve periyodik ateş-adenopati-faranjit-aft sendromu (PFAPA)'ndan oluşan FMF'in dışındaki herediter periyodik ateş sendromları vardır (1).

TRAPS, tümör nekroz faktör reseptör süper family tip 1 A (TNFRS1A)'daki mutasyonlar tarafından oluşturulan otozomal dominant bir hastalıktır. TRAPS başlangıçta İrlandalı ailelerde tanımlanmasına ve ailesel İrlandalı ateşi olarak isimlendirilmesine

rağmen; TNFRS1A'daki mutasyonlar diğer birçok popülasyonlarda da tanımlanmıştır. TRAPS atakları, FMF ataklarından daha uzundur. Genellikle 1 hafta sürer, ancak 3 haftaya kadar sebat edebilir. Karın ağrısı, myalji ve migratuar raş, TRAPS'sın tipik özellikleridir. Torasik ve skrotal ağrı, artrit, konjonktivit ve periorbital ödem de ataklarda meydana gelebilir. Kortikosteroidler, özellikle başlangıçta verildiğinde atakları yatıştırabilir. Son zamanlarda Etanersept, çözünebilir rekombinant human TNF reseptörü, ümit veren sonuçları ile TRAPS'ın tedavisi için kullanılmıştır (1).

HIDS otozomal resesif geçen inflamatuvar bir hastalıktır. Ateş, karın ağrısı, artrit ve cilt erüpsiyonu ile kendini gösterir. Mevalonat kinaz (MVK) için gen kodlanmasındaki mutasyonlar sonucu oluşur. HIDS'li hastaların çoğu, Batı Avrupa ülkelerindedir. Karakteristik klinik görüntü, sürekli yüksek IgD seviyeleri ve ataklar esnasında idrarda MVA'nın artmış seviyeleri temelinde tanı konulur. Peritonitin yokluğu, servikal lenf nodlarının tutulumu, simetrik oligoartrit ve jeneralize cilt döküntüsü HIDS'in FMF'ten ayırıcı özellikleridir (1).

MWA, FCU ve CINCA sendromunun hepsi, CIAS1 (cold-induced auto-inflamatuvar syndrome) genindeki mutasyonlar ile ilişkili olarak bir grupta toplanırlar. Rekürren bir ürtikerial döküntü, hastalığın yaygın bir işaretidir. FCU'da ataklar 1 günden daha kısa sürer ve cilt döküntüsü soğuk maruziyetinden sonra birkaç saat içinde meydana gelir. MWS'de ataklar 1-2 gün devam eder ve artrit, ateş ve ürtiker ile birlikte bulunur. Renal amiloidoz ve sağırılık yaygındır. CINCA nadir görülen, neonatal başlangıçlı, daha şiddetli bir hastalıktır. Neonatal cilt döküntüsü, nörolojik bir hastalık ve artrit ile ilişkilidir. Patella hipertrofisi ve kıkırdak büyümesi karakteristiktir. Körlük ve işitme azlığı meydana gelebilir. Ayırt edici fasiyal dismorfi, hemen daima değişmeyen bir özelliktir (1).

PFAPA sendromunda febril ataklar 1-2 gün sürer. Bu sendromun FMF'ten ayrımı, tekrarlayan farenjit, tonsillit ve ağız ülserleri, kolşisine cevabın yokluğu ve kortikosteroidlere dramatik yanıt temeline dayanır (1).

FMF özellikle çocuklarda sadece artrit atakları ile kendini gösterebilir. Böyle hastalar, beta hemolitik streptokokal enfeksiyonların halen yaygın olduğu Doğu Akdeniz'de akut romatizmal ateş olarak yanlış tanı alabilir. Türk FMF Çalışma Grubu; Türk FMF popülasyonunda akut romatizmal ateş sıklığının % 5 kadar yüksek olduğunu bildirmiştir (13). Amiloidozun sıklığının bu hastalar arasında yüksek olması onların çoğunun önceden yanlış tanı almış olması ihtimalini düşündürmüştür (1).

TEDAVİ

İlk kez 1972 yılında Stephen Goldfinger uzun süreli kolşisin kullanımı ile FMF'li hastalarda atakların engellendiğini göstermiştir(30). İlginç olarak aynı yıl Türk doktoru olan Emir Özkan ve ark.ları 14 FMF'li hastada düzenli kolşisin kullanımının atakları azalttığını İstanbul Üniversitesi Tıp Bülteni'nde yayınlamıştır (31). Ancak bu çalışma ne yazık ki uluslararası bir dergide yayınlanmadığı için dünya literatürüne geçmemiştir ve bu nedenle kolşisin tedavisi denince "Goldfinger" adı hatırlanmaktadır (18).

Günlük kolşisin, hastaların çoğunda komplet remisyon veya atakların sıklığı, süresi ve şiddetinde belirgin olarak azalma sağlayarak, hastalığın tedavisinin başlıca dayanağını oluşturur. Önerilen dozda, atakları iyileştirmekte başarısız olsa bile amiloidozu önler. Renal amiloidozu durdurmakta ve geriye döndürmekte de etkilidir. Kolşisin, hastanın cevabına göre 1-2 mg/gün dozunda kullanılır. Renal amiloidoz gelişen hastalarda, 2 mg/gün dozunda verilebilir. Amiloidoza bağlı renal yetmezlikte önerilen doz da 2 mg/gündür. Ancak üremik hastalar, bu dozu yan etki oranının artmasından dolayı iyi tolere edemezler (1).

FMF'li hastaların yaklaşık % 5-10'u, 2 mg kolşisin tedavisine cevap vermezler. Lidar ve ark.ları, kolşisin tedavi başarısızlığının, FMF'tekinden ayrı bir genetik defekte bağlı mononükleer hücrelerde ilacın konsantrasyonunun azalması ile ilişkili olduğunu öne sürdüler. Onlar, uyarılmış mononükleer hücrelerdeki kolşisin konsantrasyonunun polimorfonükleer hücrelerdeki plazma kolşisin seviyeleri ile kıyaslandığında neredeyse iki katı kadar yüksek olduğunu buldular. Uyarılmış mononükleer hücrelerdeki kolşisin konsantrasyonu ise, uyarılmamış mononükleer hücrelerdekinin iki katından daha yüksektir (32).

Olağan dozda düzenli kolşisin tedavisine rağmen hastalığı aktif olan hastalarda, 2,5-3 mg/gün dozu dikkatlice verilebilir. Yakın zamanda yapılan kolşisin-cevapsız 13 FMF hastasını kapsayan açık sınıflandırma çalışmasında, oral kolşisin tedavisine ek olarak haftada bir intravenöz kolşisinin, eklem atakları dışında atakların sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterildi. Bu tedavinin hedefi, ilaç düzeyi düşük olduğunda biyoyararlanımı azaldığından dolayı, kolşisinin serum düzeylerini artırmak ve mononükleer hücrelerde ilacın konsantrasyonunu artırmaktı. Bu çalışmada parenteral kolşisin verilmesinin güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu bulundu. Buna rağmen intravenöz kolşisin tedavisinin oral tedaviden çok daha toksik olduğu hatırlanmalıdır (33).

Uzun dönem günlük kolşisin tedavisi göreceli olarak güvenli bir tedavidir. İlacın en yaygın yan etkisi, özellikle yüksek dozda diyare ve karın ağrısıdır. Çok nadir olan ve tedaviye ara verilmesi veya dozun azaltılması ile geriye dönebilen diğer yan etkiler ise; raş,

saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, myopati, karaciğer hasarı ve spermatik fonksiyon kaybıdır (1).

Çocuklarda kolşisin dozu, vücut ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre ayarlanır. Minimal doz, ilk 1-2 yaşta yaklaşık 0.25 mg/gündür. Bu grup, 6-7 yaşından sonra 1 mg/gün tam doz ile tedavi edilebilir. 5 yaşından daha küçük çocukların 0,07 mg/kg/gün gibi yüksek doz kolşisine ihtiyaç duyabilecekleri gösterilmiştir (1).

Tunca ve ark.ları, kolşisin-cevapsız hastalarda tipik FMF atakları esnasında interferon alfa (İFN- α) ile semptomların hafifletmeyi başardılar (34). Bununla birlikte, ataklar sırasında İFN- α tedavisinin yararlı etkisi, aynı grup tarafından yakın bir zamanda yapılan çift-kör kontrollü çalışmada doğrulanmadı (35). Yakında yapılan diğer bir çalışmada Çalgüneri ve ark.ları, kolşisin tedavisine ek olarak devamlı İFN- α tedavisinin kolşisin dirençli FMF ataklarının kontrolü için etkili olabileceğini gösterdiler (36).

Talidomid tedavisinin, 2 mg/gün kolşisine dirençli olan FMF'li bir hastada atakların sayısını azalttığı bildirilmiştir. Talidomid, kemotaksisi inhibe eder ve monosit fagositozunu azaltır. Selektif TNF- α ürünlerini de inhibe eder. Fakat teratojenite ve periferik nöropati gibi yan etkileri, onların klinik faydalarını sınırlar. TNF- α tedavisinin FMF ataklarını hafiflettiği ve amiloidozu önlediğini bildiren bazı kısa raporlar vardır. Yakın gözlemler, kronik kalça artrit ve ankiroz spondilit olan FMF hastalarının anti-TNF- α tedavisine dramatik olarak cevap vereceğini düşündürmektedir. Onun etkinliğini görmek için daha fazla klinik deneyime ihtiyaç vardır (1).

FMF için kemik iliği transplantasyonunun potansiyel tedavi edici etkisi, konjenital diseritropoetik anemisi ve aynı zamanda FMF'i de olan 7 yaşındaki bir kız çocuğunda bildirilmiştir (37). Ancak kemik iliği transplantasyonunda, acil komplikasyonların ve transplantasyon ilişkili mortalitenin yüksek olması nedeniyle FMF ile uğraşan uzmanlar, kemik iliği naklinin, mevcut FMF tedavi yaklaşımında yeri olmadığını ifade ederler (38).

Renal transplantasyon, amiloidoz ilişkili son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Bu hastalarda transplantasyonun uzun dönem sonucu, genel transplant popülasyonu ile benzerdir. Amiloidoz, sadece kolşisin tedavisine uymayan hastalarda tekrarlar. Önceki gözlemler, FMF amiloidozu olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda sürekli ayaktan periton diyalizinin abdominal atakları artırdığını düşündürmesine rağmen yakındaki bir çalışma, bu hastalarda renal replasman tedavisi için etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu gösterdi (39).

SONUÇ

FMF'in tanısı, esas olarak, tipik klinik bulgular, uygun etnik köken, aile öyküsü ve hastanın kolşisine cevabı temelinde konur. MEFV gen mutasyon analizi, atipik prezentasyonlu hastalarda FMF'in tanısını doğrulamakta yardımcı olabilir. Kolşisin ile olan doğru tedavi, FMF atakları ve amiloidozun engellenmesinde oldukça önemlidir. Kolşisin tedavisi, gebelik esnasında bile kesilmemelidir. Gelecek araştırmalar, FMF'in patogenezinde pyrinin tam rolünü ve amiloidozun gelişimi için genetik ve diğer risk faktörlerini aydınlatmayı ümit etmektedir (1).

MENİERE HASTALIĞI

GİRİŞ

İlk kez 1861 yılında tanımlanan Meniere hastalığı, iç kulağın membranöz labirentinin; tinnitus, vertigo ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterize idiyopatik bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Bu triadla birlikte kulakta dolgunluk hissi, bulantı, kusma, diyare ve nistagmus gibi semptomlar da görülebilmektedir (40).

Belirli aralıklarda ortaya çıkan işitme kaybı, kulakta dolgunluk hissi, kulak çınlaması ve baş dönmesi semptomlarının birlikteliği Meniere sendromunu oluşturur. Sebep belli değilse Meniere hastalığı olarak adlandırılır (41).

TARİHÇE

Prosper Meniere 1861'de hastalığı tanımlamış ve patolojinin labirentit olduğunu belirtmiştir. Başlangıçta vertigonun MSS (Merkezi sinir sistemi) orijinli olduğunu düşünmüş, ancak Flourens'in çalışmaları ve labirentitli bir hastanın incelenmesi sonucunda Meniere, hastalığın iç kulak ile ilişkisini göstermiştir (42).

1926'da Portmann, hastalığın endolenfatik hipertansiyon sonucu oluştuğuna inanarak ilk endolenfatik kese dekompresyon operasyonunu uygulamıştır (43).

1938'de Halpike, Cairns ve Yamakawa, iki Meniere'li hastada histolojik bulguları yayımladılar (44).

1965'de Kimura ve Schuknecht, kobaylarda endolenfatik kese ve kanalın tahribi ile hidrops oluşturdular (41,45).

İNSİDANS

Meniere hastalığı kabaca toplumun % 0.2'sini etkiler (46). Genellikle 20-60 yaşları arasındaki erişkinlerde görülen hastalığa her iki cinste eşit olarak rastlanır. Sağ ve sol kulaklar arasında da bir eşitlik söz konusudur. Öte yandan hastalığın her iki kulakta birden ortaya çıkması da olağan bir durumdur. Olguların yaklaşık üçte birinde bilateral Meniere hastalığı vardır. Bütün Meniere'li hastalar gözönüne alındığında %78'inde kontralateral kulakta da az ya da çok işitme kaybı vardır (40).

Hastalık genellikle bir kulağa sınırlı olarak başlar ve 30 yıl gibi uzun zaman sonrasında her iki kulağa da yayılır (46). Kitahara'nın geniş serisinde ilk yılda % 9,1 olan bilateralitenin, 20 yıl sonra % 41,5'e çıktığı gösterilmiştir (47).

GENETİK

Meniere hastalarının yaklaşık % 90'ı sporadiktir. Bu vakalarda herediter bir temel yoktur veya çevresel faktörlerle tetiklenebilen poligenik bir komponent varolabilir (48). Geriye kalan % 10 vaka ise genetikdir. Birgerson ve ark.ları familyal Meniere hastalığını kanıtlayan aile ağacını ortaya koydular (49). İsveç'te yapılan bir çalışmada ise % 14 familial yayılım belirtilmiştir (41).

Bazı major histocompatibility complex (MHCs) olgularında hastalığın artış gösterdiği bildirilmektedir. HLA B8/DR3 ve Cw7'nin Meniere ile ilişkisi bilinmektedir. Bu hastalarda etyolojinin otoimmün olması gerekir (41).

ETYOPATOGENEZ

Hastalığın endolenfin hidropsuna bağlı olarak meydana geldiği gösterilmiştir. Endolenf basıncı artarak perilenfatik sahayı kapar (41).

Kulaktaki membranöz labirint, zarlardan oluşur ve endolenf denen sıvıyı içerir. Membranlar basınç arttığında balon gibi dilate olabilir. Bu duruma hidrops denir. Endolenfatik kanal ve keseden oluşan drenaj sistemi bloke olduğu zaman, hidrops olabilir. Bazı vakalarda endolenfatik kanal skar dokusundan dolayı tıkanabilir veya doğuştan bir darlık olabilir. Bazı vakalarda ise stria vasküleristen fazla sıvı sekresyonu olabilir (46).

Temporal kemiğe yönelik yapılan histopatolojik çalışmalarda genellikle görülen; kokleer hidrops, önemli bir kısımda sakküler hidrops, bazılarında da utrikuler hidropstur. Birçok olguda endolenfatik hidrops perilenfatik mesafeyi doldurarak obliterasyona neden olmuştur. Korti organı ve vestibüler endorganlar normal bulunmuş, fakat olguların üçte birinde membranlarda rüptür görülmüştür (40).

Meniere Hastalığının nedeni ve patogenezi hakkında kesin yanıtlar vermek halen mümkün değildir. Sonuçta multifaktöryel bir genetik miras silsilesiyle endolenfatik malabsorbsiyon ve endolenfatik hidrops oluşmaktadır. Endolenfatik hidrops Meniere hastalığında gelişmesi yıllarca süren bir süreçtir. Olguların çoğunda neden ne olursa olsun endolenfatik kanal ve kesede gelişimsel bir anomali vardır. Endolenfatik malabsorbsiyon bu zeminde infeksiyon, travma, otoskleroz, vasküler, sifilitik, allerjik ve otoimmünite gibi ekstresek faktörlerin de etkisiyle kolaylıkla ortaya çıkar (40).

Sonuç olarak sözü edilen bu semptomlara yol açan patoloji çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen "Endolenfatik mesafedeki sıvı fazlalığı, yani Endolenfatik Hidrops"tur.

Endolenfatik mesafede emilim bozukluğu sonucu endolenf toplanır ve basınç artar. Perilenfle arasında bir basınç farkı ortaya çıkar. Koklear kanaldaki hidrops kokleer belirtilere yol açar. Vestibüler organdaki hidropsta, gerginliğin zirve noktasında şiddetli vertigo krizleri ortaya çıkar. Genellikle zar labirentin en ince olduğu Reissner membranı veya sakkulusta rüptür meydana gelir ve bir süre sonra belirtiler kaybolur. Fistülün onarılmasıyla aynı siklus yeniler (40).

Meniere hastalığı hakkındaki yeni bir düşünceye göre, hastalığın orjininde hidropstan daha karmaşık bir şeyler olmalıdır. Çünkü hidrops, Meniere hastalığı olan bütün insanlarda tesbit edilememiştir. Aynı zamanda Meniere'in tipik semptomlarına sahip olmayan kişilerin otopsi çalışmalarında hidrops, % 6 oranında bulunmuştur. Oysa Meniere insidansı % 0, 2'dir (46). Rauch ve ark.nın yaptıkları idiopatik endolenfatik hidropslu histopatolojik 19 olguluk bir çalışmada 6 hastanın kliniğinin Meniere ile uyumlu olmadığı, bu nedenle endolenfatik hidropsun bir epifenomen olduğu, hastalıkla birlikte olduğu ancak sebep olmadığı sonucuna varılmıştır (41).

Son zamanlarda dikkatler, endolenfatik kanalın immünolojik fonksiyonları üzerine odaklanmıştır. Meniere hastalığının büyük kısmından, immünolojik hastalık sorumlu olabilir (46).

İç kulak hastalıkları ile ilgili immünolojik çalışmalar, yirminci yüzyılın hemen başından beri yapılmasına rağmen, otoimmün sensörinöral işitme kaybı ancak 1970'lerin sonunda tarif edilmiş ve iç kulak hastalıklarında otoimmün faktörlerin rolü yoğun araştırmalara konu olmuştur (50).

Otoimmünite, vücuttaki organ sistemlerini etkileyen hastalıkların uzun zamandan beri bilinen bir nedenidir. Dolayısıyla iç kulakta da bu tip olayların gelişmesi şaşırtıcı değildir. Meniere hastalığı, vestibüler nöritis ve ani işitme kaybı gibi akut vertigo atağı ile başlayan hastalıklarda, hastalıklı temporal kemiğin dokularına karşı antikörlerin ortaya çıkmış olması, bu olgularda immün sistemin bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Meniere hastalığı ve vestibüler nöritis ile otoantikörler arasındaki ilişkiler üzerinde yapılmış olan ilk çalışmalarda, mevcut koklear patolojinin bir bağ dokusu hastalığı olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda iç kulak disfonksiyonunda, muhtemelen antijen-antikör kompleksleri ile kompleman aktivasyonunun doku hasarından sorumlu olabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca, Meniere hastalığında tip III hipersensivite reaksiyonları ve dolaşımdaki immün kompleksler de endolenfatik hidropstan sorumlu olabilirler (50).

Yapılan bir çok çalışmada Meniere hastalarında, dolaşan immünkompleksler (CIC) yüksek bulunmuştur. Brookes (1986), Meniere hastalığı olan hastalarının yarısından fazlasında (%54.5) artmış CIC seviyeleri olduğunu göstermiş ve endolenfatik hidropsun oluşumunda otoimmün komplekslerin rol oynadığı bir tür alerjik reaksiyonun söz konusu olabileceğini vurgulamıştır. Brookes'un çalışmasının en çarpıcı yanlarından biri ve belki de en önemlisi, bu CIC'lerin saptandıktan sonra plazma değişimi ile dolaşımdan alınması sonucu semptomatolojinin düzelmesidir (51).

Diğer tip, CIC seviyelerinin yüksek bulunduğu işitme kayıplarında da plazmaferez yapılarak serumun CIC'lerden temizlenmesiyle hastaların işitmelerinde düzelmelerin olması, konuya daha sıcak ve umutla bakma imkanını doğurmuştur (50).

Özünü ve ark.larının çalışmasında da, CIC değerlerinin olguların hemen hemen yarısında yüksek bulunması dikkat çekicidir. Bu yükseklik, kontrol grubundan elde edilen CIC seviyeleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<05$). CIC değerleri normal bulunanlara bakıldığında, bu değerlerin normalin üst sınırı etrafında toplanması CIC'lerin Meniere hastalığının immünopatolojisini izah etmede değerli olduğunu düşündürmektedir (50).

Hsu ve ark (1990) çalışmalarında 42 Meniere'li hastanın %32.2'sinde CIC seviyesini yüksek olarak bulmuşlardır (52).

Brookes ile Hsu ve ark.nın sonuçları arasındaki farklılık (sırasıyla %54.5. ve %32.2), farklı değerlendirme yöntemleri kullanmaktan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, Hsu ve ark. hastalığı bilateral olan olgularda CIC seviyelerini daha da yüksek bulduklarını belirtmişlerdi.

Derebery ve ark. (1991), CIC seviyelerini araştırırken daha spesifik olduğuna inandıkları PEG (Polietilen Glikol) yöntemini kullanmışlar ve 30 hastadan 26'sında CIC seviyelerini iki kat fazla bulmuşlardır (53). Tüm bu araştırmaların sonucunda, CIC değerlerinin yüksekliğine bakıldığında Meniere hastalığında en azından bazı olgularda hümmoral immün sistemin önemli bir rol oynadığı söylenebilir (50).

KLİNİK

Meniere Hastalığının major semptomlar triadı vestibüler semptomlar, kokleer semptomlar ve kulakta dolgunluk hissini kapsar (Tablo 1). Bu tipik Meniere Hastalığı dışında Atipik Vestibüler Meniere Hastalığı ve Kokleer Meniere Hastalığı şeklinde görülebilir (40).

Hastaları en çok mağdur eden şikayetler epizodik vertigo ile birlikte görülen bulantı ve kusma gibi vejetatif semptomlardır. Vertigo genellikle horizontal aksizde, dönme şeklinde atağın başında pik yapan en rahatsız edici histir. Tüm diğer periferik vestibuler olaylarda olduğu gibi baş hareketleriyle artar, bulantı, kusma, diyare, terleme ile birlikte. Ataklar arasında hastalarda sersemlik, dengesizlik, boş kafa hissi olabilir. Ataklar ani, uykuda gelebilir, dakikalarca-saatlerce sürebilir. Vertigo atakları hastaların %25'inde 1 saatin altında, %50'sinde 1-2 saat, %25'inde 2 saat ve ötesinde bir süre devam eder. Vertigo atağının bir günden fazla sürmesi nadirdir. Dengesizlik ve sersemlik hissi, vertigo düzeldikten sonra günlerce sürebilir (40,41).

Bu hastalarda nöbet esnasında hiç bir zaman bilinç kaybı olmaz. Hastalığın seyri uzadıkça birkaç ay ya da yılda gelen atakların şiddeti giderek azalır, fakat görülme sıklığı artar. Ataklar sıklaştıkça başlangıçta nöbet aralarında düzelen dalgalı işitme kaybı giderek sürekli sensorinöral işitme kaybı halini alır ve sonuçta total işitme kaybına kadar gider (40).

İşitme kaybına rağmen, yüksek seslerden oluşan ve oldukça can sıkıcı sesler algılanır. Bazı hastalar kulak içinde veya arkasında hafif bir ağrı olduğunu hissederler. Bu sorunlar hastanın sosyal ve mesleki yaşamını alt üst eder (54).

Şiddetli Meniere hastalığı olan hastalar, sık sık ve uyarı olmaksızın gelen tekrarlayan vertigo ataklarına sahip olabilir. Denge bozuklukları, bir hastada konsantrasyon azlığı yapabilir ve odaklanmada zorluk, bir süpermarket veya alışveriş merkezinde güçlükle dolaşmaya neden olur. Vertigo ataklarının önceden tahmin edilememesi, özellikle araba kullanırken ve kesin denge gerektiren bir yükseklikte çalışırken, tehlikeli olabilir. Şiddetli vakalarda, bu rahatsızlığın aciz bırakan tabiatı ve önceden tahmin edilememesi, strese ve bir savunma mekanizması olarak gelişen bazı nevrotik davranışlara sebep olur (54).

Şuur kaybı olmadan ani düşmeler, Tumarkin krizi olarak adlandırılır. Tumarkin bu durumun utrikülosakküler disfonksiyona bağlı bir otolitik kriz olduğunu, otolitik inputda ani değişikliğe bağlı bir hatalı vertikal yerçekimi algılaması olduğunu bildirmiştir (55).

Hastalar bir itilme hissi veya yerin ayaklarının altında kaydığını belirtmişlerdir. Düşme atakları Menier'li hastalarda % 2-6 olarak bildirilmiştir. Çok az vertigo ile birlikte olabilir. Daha hızlı remisyon tarif edilmiştir. Düşme ataklarının tedavisi klasik Meniere'den farklı değildir, ancak kardiojenik veya vertebrobaziller nedenlerden ayrılması gereklidir.

Lermoyez' in tarif ettiği az restlanan bir klinik de vertigodan önce gittikçe artan tinnitus ve işitme kaybı olması ve vertigonun başlaması ile bu durumun kaybolmasıdır (41).

İşitme kaybı hastaların %88'inde, tinnitus %91'inde, gürültüye intolerans %56'sında, bir ya da iki kulakta birden basınç hissi %74'ünde görülür.

Meniere semptom-kompleksi iki şekilde kategorize edilir. Bilinen sebeplerin olduğu Meniere sendromu ve sebebin idiopatik görüldüğü Meniere Hastalığı (Tablo 2). Fakat genellikle Meniere Hastalığı terimi kullanılmaktadır (40).

Tablo-3: Meniere Hastalığı

Tipik (klasik) tablo

Vestibüler ve kokleer semptomlar, kulakta basınç triadı

Atipik Tablo

Vestibüler Meniere Hastalığı

(Vestibüler semptomlar ve kulakta basınç hissi)

Kokleer Meniere Hastalığı

(Kokleer semptomlar ve kulakta basınç hissi)

Tablo-4: Meniere hastalığı nedenleri

Genetik

İnfeksiyon (inflamasyon-bakteriyel, viral vs.)

Otoskleroz

Travma (Fizik ya da Akustik)

Sifiliz

Allerji, tümör, lösemi, otoimmünite vs.

TANI

Tanı hastanın verdiği hikayeye dayanarak konulur. 1995 yılında, American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery (AAO-HNS), Meniere hastalığında tanı kriterlerini yayınlamışlardır. Tablo-5'te bu tanı kriterleri verilmiştir (56).

Tanı doğru semptom takımının bir kombinasyonu, bir ataktan sonra işitmedeki azalmanın işitme testleri ile gösterilmesi ve diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır (46).

Meniere semptom-kompleksiyle başvuran bir hastada tanı için aşağıdaki sıra izlenir;

- Anamnez
- Otolojik ve baş-boyun muayenesi
- Odiolojik inceleme
- Vestibüler inceleme
- Radyolojik inceleme

Tablo-5: Meniere hastalığı tanı kriterleri

Kesin Meniere Hastalığı Meniere Hastalığı+histopatolojik confirmasyon
Meniere Hastalığı 2 veya daha fazla, 20 dakikadan uzun vertigo atakları Odiyolojik olarak en az bir testte işitme kaybı Çınlama ve kulakta dolgunluk hissi
Şüpheli Meniere Hastalığı Bir tane kesin vertigo atağı Odiyolojik olarak en az bir testte işitme kaybı Çınlama ve kulakta dolgunluk hissi
Çok şüpheli Meniere Hastalığı İşitme kaybı olmaksızın vertigo atakları Sensörinöral işitme kaybı (fluktan veya sürekli), kesin epizotlar olmaksızın demgesizlik

Meniere Hastalığının tanısındaki en önemli safha anamnez olup, ikinci sırada odiyolojik bulgular gelir. Vestibüler ve radyolojik incelemeler önem sırasında daha sonra yer alırlar.

İşitme kaybı dalgalanmalar gösterir. Nöbet aralarında kısmen düzelen alçak tonlarda veya bütün tonlarda sensorinöral işitme kaybı gözlenir (40). İşitme testleri sıklıkla düşük frekanslı sensorinöral işitme azlığı dalgalanmasını göstermekle başlar. İlerleyen yıllarda bu progresif olarak hem düşük hem de yüksek tonlardaki azalma ile pik paternine ilerler. Sonunda da düz (flet) patern oluşur. Tipik olarak 50 dB kayıp olur (46).

Bazı yakın çalışmalar, işitme kaybının paterninin ve şiddetinin hastalığın süresi ile korole olmadığını göstermiştir (Mateijsen ve ark.ları 2001) (57).

Sensorinöral kaybın incelenmesinde daha detaylı supraliminer testlere başvurulur. Elektronistagmografi (ENG) ile etkilenen tarafta genellikle vestibüler hipofonksiyon bulgusu, bazen de normal sonuç elde edilir. CT ve MRI gibi radyolojik tetkiklerle periferik ile santral hastalıkların ayırıcı tanısı yapılır.

Son yıllarda elektrokokleografi de kullanılmaktadır. Meniere hastalarında elektrokokleografide en önemli bulgu, SP'nin (Summating Potential) daha negatif ve büyük olmasıdır. AP (Action Potential) ile Sp arasındaki oranın da (SP/AP) genellikle artışı görülür. Bu orandaki artış, SP'deki artışa bağlı olabileceği gibi, AP'deki azalmaya da bağlı olabilir (56).

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı geniştir ve perilenf fistülü, tekrarlayan labirintit, migren, birçok farklı konjenital kulak malformasyonları, sifiliz, Lyme hastalığı, akustik nöroma gibi tümörler, multiple skleroz, posterior fossa araknoid kistleri ve diğer nadir hastalıkları kapsar.

Meniere benzeri semptomlar, Anterior İnfior Serebellar Arter'in dağılımındaki yakın zamanda oluşmuş stroklarca da oluşturulabilir. Bilateral olarak işitmede dalgalanma migren gibi vasküler bir nedeni akla getirebilir. Tablo 3'te görülen patolojilerle ayırıcı tanı yapılmalıdır (40).

Tablo-6: Meniere hastalığının ayırıcı tanısı

Santral	Metabolik	Periferik
Serebellar ve beyin sapı tm	Diyabet	Benign paroksizmal postüral vertigo
Serebellopontin köşe tm	Hiper/hipotroidizm	Labirentit
Multipl Skleroz	Anemi	Otoimmün iç kulak hastalığı
Vaskülerloop Kompresyon Sendrom	Cogan sendrom	Perilenf fistülü
Anevrizma	Otoimmün bozukluk	Otoskleroz
Vasküler yetmezlik		Migrene bağlı vertigo
Servikal vertigo		Vestibüler nörit
Transient iskemik ataklar		

TEDAVİ

Medikal Tedavi

Günümüzde Meniere hastalığı için kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Semptomatik tedavi yöntemleri vardır (46). Hayatında ilk kez Meniere kriziyle tanışan insan panik içindedir. Bu nedenle medikal tedavinin en önemli kısmı hastayı psikolojik yönden desteklemektir. Yaşamsal bir tehlike arzetmeyen bu hastalığın tabiatı ve sonuçları hakkında hastayı bilgilendirmek tedavinin esasını oluşturur (40).

Medikal tedavinin farmakolojik yönünü akut periyodun tedavisi ve sonrasında öngörülen idame tedavisi oluşturur. Kriz esnasında hastayı en çok rahatsız eden baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi semptomlar Tablo-7'de görülen ilaçlarla tedavi edilirken hasta mutlaka sessiz ve loş bir mekanda dinlendirilmelidir (40).

1. Akut atakların tedavisi: Akut bir atak esnasında hasta sert bir zeminde ise orayı terk etmeli, mümkün olduğunca hareketsiz kalmalı, gözleri açık olarak hareketsiz bir nesneye

sabitlemeli, baş dönmesi geçinceye kadar oturup sonra yavaşça kalkmalıdır. Atak geçtikten sonra muhtemelen hasta kendini çok yorgun hissedecek ve birkaç saat uyumaya ihtiyaç duyacaktır (46).

Atak sırasında bulantı-kusma devam eder ve hasta 24 saatten daha uzun bir süre sıvı alamazsa antiemetikler ve vestibüler süpresan ilaçlar verilebilir. Hasta şayet dehidrate ise hastaneye alınabilir. Akut ataklarda Meclizine (Antivert) ve Klorazepam, antiemetiklerden de Prochlorperazine (Compazine) ve Promethazine (Phenergan) yaygın kullanılan ilaçlardandır (46).

Tablo-7: Akut vertigo tedavisi

Vestibüler süpresanlar Benzodiazepine Diazepam Antikolinergikler Giycopyrrolate Antidopaminergikler Droperidol Prochlorperazine	Antiemetikler Antihistaminikler Dimenhhydrinate Dipnenhydramine Meclizine Promethazine
---	---

Vestibüler süpresan ilaçlar ve antiemetikler akut periyotta kullanılırlar. Bu ilaçların çoğunun vertigo kontrolündeki aksiyon yeri bilinmemektedir. Nörotransmitter bölgelerinde santral olarak, labirent üzerinde periferik olarak etki edebilirler. Fakat sonuçta bu ilaçlar gerek vertigo gerekse diğer vejetatif belirtilerin kontrolünde faydalı olurlar.

2. İdame tedavisi: Bu tedavinin amacı Meniere hastalığında akut vertigo ataklarının önlenmesi ve işitme kaybının artmamasıdır. İdame tedavisi diyet modifikasyonlarıyla diğer farmakolojik girişimlerin bir kombinasyonundan oluşur. Tedavinin esası tuz kısıtlamasıdır. Tuz kısıtlamasının yanı sıra kafein, nikotin ve alkol alımının da yasaklanması gerekir (40).

Günlük en fazla 1500 mg tuz alımıyla birlikte diüretikler kullanılır. Bu grupta yer alan diüretikler; Hidroklorotiazid, Diyazide, Furosemid ve Amilorid'dir. Tiazid grubu diüretikler kullanılarak sodyum absorpsiyonu bloke edilir ve semptomlar hastaların %50'sinde kontrol altına alınabilir. Yine karbonik anhidraz inhibitörü olan Asetazolamid de bu amaçla kullanılır(40). Literatürlerde diüretiklerin orta dereceli faydalarının olduğu gösterilmiştir (Horner ve ark.ları, Santos ve ark.ları, Shinkawa ve Kimura vb.) (58,59,60).

Ablatif tedavi olarak ototoksik etkileri olan aminoglikozitler kullanılabilir. Streptomisin ve Gentamisin predominant olarak vestibulotoksiktir. Özellikle bilateral Meniere

hastalığında günde 1 gr'dan haftada 5 gün Streptomisin kullanılarak vertigo atakları kontrol edilebilir (40).

İç kulakta mikrosirkülasyonu artırmak için vazodilatörler (Betahistine) tartışmalı olmakla birlikte yaygın kullanılır. Kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleri idame tedavisinde kullanılan ve etkileri tam belli olmayan diğer farmakolojik ajanlardır (40).

Prednison veya diğer steroidler ara sıra ani ataklarda yardımcı olarak kullanılırlar (46).

Kimyasal labirentektomi

Intratimpanik olarak Streptomisin ve Gentamisin'in uygulanmasıyla vertigo ataklarının %70 oranında önlendiği, işitmede de %27 oranında iyileşme ve fakat %30 oranında kötüleşme olduğu tesbit edilmiştir (40).

Bu tedavi diğer kulağı etkilemeksizin sadece bir tarafın tedavisine izin verir. Tipik olarak 1 aylık bir periyot boyunca yaklaşık dört enjeksiyon yapılır. Vertigo 1 yıl sonra tekrarlayabilir. Bu durum Gentamisin'in kulaktaki hücrelere geçici bir zarar vermesinden kaynaklanabilir (46).

Bir diğer yöntem de orta kulak boşluğuna İV olarak dexamethasone verilip, ardından 30-90 günde peroral kortizona devam edilerek yapılan kimyasal terapidir (40). İntratimpanik steroid enjeksiyonu kullanımı giderek artmıştır, ancak bazı çalışmalarda plasebodan daha etkili olmadığı iddia edilmiştir(Silverstein ve ark.ları,1998)(61). Bazı otörlerse uzun dönem kullanımda sonuçların iyi olduğunu savunmaktadır(Senneroğlu ve ark.ları,2001)(62).

Doyle ve ark.larının 2005'te yaptığı çalışmada, Meniere'de intratimpanik steroid kullanımının işitmedeki etkisi kanıtlanamamışken, vertigoyu iyileştirebildiği görülmüştür (63).

Cerrahi tedavi

Medikal tedavi yöntemlerine cevap vermeyen, hastanın sosyal ve mesleki yaşamını bozan inatçı Meniere vakalarında değişik türde cerrahi girişimler uygulanabilir. Cerrahi yöntemler işitme fonksiyonu dikkate alındığında konservatif ve destriktif olarak sınıflandırılırlar(Tablo-8).

Tablo-8:Cerrahi yöntemlerin sınıflandırılması

<p>I- Konservatif prosedurler (işitmeyi koruyan)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Endolenfatik kese dekompresyonu2. Endolenfatik şant operasyonu3. Sakkulotomi4. Kokleosakkulotomi5. Stapedektomi-sakkulotomi <p>II- Parsiyel destrüktif prosedurler (işitmeyi koruyan)</p> <p>A- Vestibüler nörektomi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Orta kafa çukuru yolu2. Retrolabirentin yol3. Retrosigmoid yol B- Singuler Nörektomi <p>C- Labirentin ultrasonik irradasyonu</p> <p>D- Medikal ablasyon</p> <p>III- Destruktif labirentektomiler (işitme tahrip edilen)</p> <p>A- Transtimpanik labirentektomi</p> <p>B- Transmastoid labirentektomi</p> <p>C- Translabirentin vestibüler nörektomi</p>
--

Sözü edilen operasyonlar içinde en yüksek oranda vertigo kontrolü sağlayan yöntem nörektomilerdir. Fakat iyileşme süresi daha uzundur. Vestibüler sinirin kesisi esasına dayanır. Kimyasal ablasyonda yüksek olan sensorinöral işitme kaybı riski, en az endolenfatik kese cerrahisinde görülmektedir (40).

GEREÇ VE YÖNTEM

FMF ve Meniere hastalığı arasında ilişki olup olmadığını araştırmak üzere; çalışma ile ilgili 01 Aralık 2005 tarih ve 8082 sayılı etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (SÜMTF) Romatoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi altında olan Tel-Hashomer tanı kriterlerini (27) tamamlayan 52'si kadın 80 FMF hastası ve Kulak Burun Boğaz (KBB) Ana Bilim Dalı'nda takip edilen, AAO-HNS kriterlerini tamamlayan (56), tedavi altında olan 13'ü kadın 17 Meniere hastası dahil edildi. Hastalıklı kontrol grubu olarak Romatoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi altında olan ve Uluslararası Behcet Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerini (64) tamamlayan, 13'ü kadın 42 Behcet hastası ve bu üç hastalıktan hiçbirinin olmadığı (yani bu üç hastalık yönünden sağlıklı), başka herhangi bir nedenle hastanemize başvuran hasta yakınları ve hastane personelinden oluşan 28'i kadın 50 birey alındı.

FMF ve Meniere hastalığının tanı kriterlerine (27,56) göre oluşturulan ve hastanın adı-soyadı, yaşı, telefon numaraları da bulunan formlar her hasta için dolduruldu (Ek-1). FMF ve Behcet hastalarından ve diğer kontrol grubundan, Meniere hastalığı semptomlarını düşündüren olgular, KBB kliniği ile konsülte edilerek gereken hastalara KBB ABD odiyoloji laboratuvarında odiyometri yapıldı. Meniere'lilerden 12 hastaya MEFV gen mutasyonu çalışıldı.

MEFV geni, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ve Mikrobiyoloji Ana Bilim Dallarında ViennaLab FMF Çalışma Protokolü ile Strip yöntemi kullanılarak çalışıldı. Çalışmada hastaların periferik kanlarından alınan örneklerde ilk olarak DNA izolasyonu yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce örnek sayısına yetecek kadar Eluotion Buffer hazırlandı ve 56 °C'ye ısıtıldı. Sonra her hastada aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi.

1. 200 µl kan örneği, 200 µl lizis buffer A ve 20 µl Proteinaz K 1,5'lik ependorf tüpüne konuldu. Kapağı kapatılarak tüp kısaca vortexlendi ve 10 dakika 56 °C'de inkübasyona bırakıldı.
2. 400 µl Binding Buffer tüpe eklendi ve 3 defa pipetaj yapıldı. Kısa bir spin yapıldıktan sonra sıvının tamamı RTA Spin filtreli tüpe aktarıldı. 3 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi ve 12000 rpm / 2 dk santrifüj edildi.
3. Toplama tüpü değiştirildi, filtre üzerine 500 µl Wash Buffer R1 eklendi ve 12000 rpm / 1 dk santrifüj edildi.
4. Toplama tüpü değiştirildi, filtre üzerine 800 µl Wash Buffer R2 eklendi ve 12000 rpm / 1 dk santrifüj edildi.

5. Filtre boş toplama tüpüne aktarıldı ve maximum speed / 4 dk santrifüj edilerek alkolden arındırıldı.
6. Filtre temiz 1,5'luk ependorf tüpüne aktarıldı ve alkolün tamamen uzaklaşması için 3 dk kapak açık biçimde oda sıcaklığında inkübe edildi.
7. Filtre membranın tam ortasına ısıtılmış 56  C'deki 200  l Eluotion Buffer-D eklendi ve 5 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
8. 10000 rpm / 1 dk santrifüj edildi ve filtre atılarak, ependorf içindeki ekstrakt alındı ve elde edilen bu DNA'lar -20  C'de saklandı.

Bu işlemlerden sonra PCR ile amplifikasyon ( oğaltma) işlemi yapıldı. PCR master miksi ayrı bir odada hazırlandı ve örnekler farklı bir yerde mikslere eklendi. Enzim taze olarak hazırlandı.

Taq DNA polimeraz (5U/ l): 0,4 l X  S

Taq DNA Buffer : 4,6  l X  S

Amplifikasyon Mix 15  l, hazırlanan enzim (1U) 5  l, örnek 5  l alındı. Dolayısıyla toplam PCR reaksiyon hacmi 25  l oldu.

PCR Protokolü

94  C 02:00 dakika

94  C 00:15 saniye }35 döngü

58  C 00:30 saniye }35 döngü

72  C 00:30 saniye }35 döngü

72  C 03:00 dakika

Bu PCR programından sonra  rnekler Auto-Lipa cihazına yüklendi. Cihazda yaklaşık 1,5 saat kadar kaldıktan sonra striplerdeki bantlara göre yorum yapıldı.

İstatistiksel analiz, SPSS 13.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde Chi-square, One-Way Anova, Tukey, Bonferroni ve Student-T testi kullanıldı.

BULGULAR

80 FMF hastasının 52'si kadın, 28'i erkek olup, yaş ortalaması $32,2 \pm 17$ idi. 17 Meniere hastasının 13'ü kadın, 4'ü erkek olup, yaş ortalaması $48,7 \pm 10$ idi. 42 Behçet hastasının 13'ü kadın, 29'u erkek ve yaş ortalaması $37,1 \pm 11$ idi. Diğer 50 kişilik kontrol grubunun 28'i kadın, 22'si erkekti ve yaş ortalaması 38 ± 15 'di (Tablo-9).

Grupların yaş dağılımı One-Way Anova testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark olduğu görüldü ($f=6,146 / p=0,001$). Post Hoc Tukey HSD ve Bonferroni testlerinde bu farkın Meniere'li hastaların yaşlarının yüksekliğinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Meniere'li hastalar dışlanırsa FMF, Behçet ve sağlıklı kontrol grubu arasında One-Way Anova testi ile fark bulunamamıştır ($f=2,688 / p=0,071$).

Meniere hastalarından sadece bir kişide kronik artrit öyküsü vardı. Ancak FMF ile bağlantısı olduğu düşünülmedi. 17 Meniere hastasından, MEFV geni çalışılan 12 hastanın üçünde MEFV geninde heterozigot mutasyon tesbit edildi. Bir erkek hastada E148Q, iki bayan hastadan birinde M694V, diğerinde ise yine E148Q mutasyonu tesbit edildi. Yani 12 hastanın % 25'inde MEFV gen mutasyonu tesbit edildi.

FMF hastalarından daha önce 32 hastada çalışılan MEFV geni analizlerinde sadece 4 hastada mutasyon tesbit edilemezken, 28 hastada farklı mutasyonlar saptandı (Tablo-10). FMF grubunda ataklar halinde gelen Meniere semptomlarından hepsini tarifleyen 4 hasta ve semptomlardan herhangi birkaçını tarifleyen 14 hasta olmak üzere toplam 18 hasta KBB Kliniği ile konsülte edilerek değerlendirildi ve işitme kaybı tarifleyen 4 hastaya odiyometri yapıldı. Ancak hiçbir hastada işitme kaybı tesbit edilmedi.

Behçet grubundan baş dönmesi ve birlikte Meniere semptomlarından herhangi birkaçını tarifleyen 5 hasta KBB Kliniği ile konsülte edildi. KBB kliniği hiçbir hastada Meniere hastalığı düşünmedi. Sağlıklı kontrol grubundan hiçbir hasta FMF ve Meniere hastalığını düşündürecek semptomlara sahip değildi. Tüm hasta gruplarında sorgulanan semptomların sayısal değerleri Tablo-11'de verilmiştir.

FMF ve Behçet hastaları Meniere semptomatolojisi yönünden karşılaştırıldıklarında; vertigo ($p =0,155$), tinnitus ($p=0,601$), kulakta basınç hissi ($p=0,943$), işitme kaybı ($p=0,488$) yönünden anlamlı farklılık tesbit edilmedi.

FMF ve Behçet hastalarındaki Meniere semptomları (vertigo, tinnitus, kulakta dolgunluk hissi ve işitme kaybı), sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında; sadece FMF'li hastalardaki vertigo sıklığı % 22,5 olarak, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,001$) (Tablo-12).

Tablo-9: Çalışmaya alınan tüm grupların erkek-kadın oranları ve yaş ortalamaları

	N	E/K	Yaş ortalaması
FMF	80	28/52	32,2± 17
Meniere	17	4/13	48,7±10
Behçet	42	29/13	37,1 ± 11
Kontrol	50	22/28	38 ± 15

Tablo-10: FMF hastalarında tesbit edilen MEFV mutasyonları

İsim	Cinsiyet	Yaş	MEFV mutasyonu
Galip Ö.	Erkek	37	M694V
Gülizar Y.	Kadın	23	M694V
Ülker Y.	Kadın	33	M680I
Tuba O.	Kadın	14	R202Q
İdris Y.	Erkek	50	M694V / V726A
Mustafa Y.	Erkek	41	M694V / V726A
Salih B.	Erkek	8	R761H
Murat B.	Erkek	13	E148Q / M694V
İbrahim B.	Erkek	43	M694V
Hasan A.	Erkek	57	M680I / V726A
Muammer Ç.	Erkek	29	R202Q / V726A / M694V
Tuncer A.	Erkek	29	M680I / M694I
M. Cabir Ç.	Erkek	11	R202Q / M694V / M680I
Abdülkadir Ş.	Erkek	48	R202Q / M694V
Necla B.	Kadın	45	M694V
Yasemin B.	Kadın	23	M694V
Nazife D.	Kadın	40	V726A
Fatma I.	Kadın	27	M680I / V726A
Şerife Ö.	Kadın	31	M694V
Pınar D.	Kadın	17	M694V
Aslı G.	Kadın	10	M694V / M680I
Sema D.	Kadın	12	V726A
Sena D.	Kadın	16	V726A
Şerife K.	Kadın	41	M680I
Hasibe G.	Kadın	76	M680I / R761H
Fatma K.	Kadın	47	M694V
Ahmet C.	Erkek	38	M680I
Musa U.	Erkek	27	M694V / E148Q

Tablo-11 Tüm hasta gruplarında sorgulanan semptom ve bulguların sayısal değerleri

	FMF	Meniere	Behcet	Kontrol
Peritonit	Var:80 Yok:0	0 17	6 36	1 49
Artrit	60 20	1 16	12 30	1 49
Plörezi	57 23	0 17	4 38	0 50
Ateş	75 5	0 17	7 35	1 49
Skrotal ağrı	2 78	0 17	1 41	0 50
Eritem	4 76	0 17	2 40	0 50
FMF aile öyküsü	52 28	0 17	1 41	0 50
Vertigo	18 62	17 0	5 37	1 49
Tinnitus	8 72	17 0	3 39	1 49
Kulak dolgunluğu	6 74	17 0	3 39	1 49
İşitme kaybı	4 76	17 0	1 41	0 50
Bulantı kusma	8 72	17 0	3 39	1 49
Odiyometri	0 80	17 0	0 42	0 50
MEFV geni	28 4	3 9	çalışılmadı	çalışılmadı

Tablo-12: FMF ve Behçet hastalarının Meniere semptomları açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmasının istatistiksel değerlendirilmesi.

	FMF		Behçet-Kontrol P.
	Behçet P.	Kontrol P.	
Vertigo	0,151	0,001	0,055
Tinnitus	0,601	0,080	0,228
Kulak dolgunluğu	0,943	0,176	0,228
İşitme kaybı	0,480	0,108	0,273
Bulantı kusma	0,601	0,800	0,228

TARTIŞMA

Çalışmamız daha önce hiç karşılaştırılmamış iki hastalık olan FMF ve Meniere hastalığının birlikteliğinin var olup olmadığını göstermek için yapıldı. Bu konuda yapılan başka çalışma olmaması nedeniyle literatür karşılaştırması yapılamadı.

Çalışmamız FMF'li hastaların % 22,5'inde, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olan vertigo sıklığını gösterdi. Ayrıca 4 FMF hastasında işitme azlığı yakınmasına rağmen bu hastalarda sensörinöral işitme kaybına rastlanmadı.

Meniere'li hastaların % 25'inde MEFV mutasyonunun varlığı gösterildi. Bu oran, MEFV mutasyonunun yaklaşık % 10 gibi olan ülkemizdeki taşıyıcılık oranından daha yüksek bulundu. Taşıyıcılık oranı değişik etnik gruplara göre %5-10 arasında değişmektedir. Ancak özellikle akraba evliliğinin fazla olduğu toplumlarda 1/5 gibi daha yüksek oranda rastlanmaktadır(65). Bu bilgilere rağmen yine de, Meniere'li hastalarımızda taşıyıcılık oranı yüksektir. Ancak konu ile ilgili sağlıklı değerlendirme yapmak için sağlıklı insanlardaki MEFV gen taşıyıcılığının, Meniere'li hastalardaki gen taşıyıcılığı ile karşılaştırıldığını gösteren bir çalışma gerekmektedir.

Bilindiği gibi FMF hastalığının karakteristik özellikleri; ateşin eşlik ettiği periyodik karın ağrısı, plörezi, perikardit, artrit ve/veya erizipel benzeri cilt lezyonlarıdır. Bunun yanında bizim kendi klinik deneyimlerimize göre, bazı hastalarda periyodik testiküler ağrılar, baş ağrıları, vertigo gibi klinik tablolar da görülebilmektedir ve bu ataklar kolşisin tedavisi ile düzelmektedir. Ayrıca bir hastamızda FMF'e ait klinik semptomatoloji yokluğunda, MEFV mutasyonunun eşlik ettiği, kültürleri negatif farenjit ataklarının kolşisin tedavisi ile kaybolduğunu da gözlemledik ve bu hastadaki atakları FMF hastalığının bir komponenti olarak değerlendirdik.

Tüm bu bilgi ve gözlemlere dayanarak, Meniere hastalığının da ataklarla seyretmesi ve immün sistemden şüphelenilmekle birlikte etyolojisinin tam belli olmaması nedeniyle FMF ve Meniere hastalığı arasında herhangi bir ilişkinin olup olmayacağı düşüncesi bizi bu çalışmayı yapmaya teşvik etti.

Bizim düşüncemize göre Meniere hastalığında iç kulakta gelişen süreç, FMF hastalığında seröz zarlarda gelişen inflamasyonla aynı karakterde olabilirdi. Eğer bu düşüncenin doğruluğu isbatlanırsa günümüzde halen semptomatik tedavi dışında alternatifin olmadığı Meniere hastalığı için yeni bir tedavi olanağı ortaya çıkmış olacaktı. Yani hastalarda kolşisin tedavisi ile vertigo atakları azalacak yada tamamen ortadan kalkacaktı. Bu yaklaşıma göre Meniere hastalarına kolşisin verilerek atakların seyri

izlenebilir ve hastalarda gelişebilecek herhangi bir olumlu etki bizim düşüncemizi teyit edebilirdi. Ancak böyle bir yaklaşımın yeterince etik olmaması düşüncesi, bizi bunu yapmaktan alıkoymuştu.

Çalışmamızın bazı eksik yönleri de var. Bunlardan ilki, Meniere'li hastaların sayısal azlığı ve MEFV mutasyon sıklığının, Meniere hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmamasıdır. Ayrıca FMF'li hastalarımızın kesitsel çalışmamızın doğası olarak, vertigo atakları esnasında odiyometrik testleri yapılamamıştır. Bu durum, FMF hastalarındaki vertigo ataklarının iç kulak ile ilişkisi konusunda yeterli bilgi verememiştir. Şayet vertigo atakları esnasında odiyometri yapılmış olsaydı, hastalarda belki işitme kaybı tesbit edilebilecekti.

Diğer yandan Meniere'li hastaların atakları esnasında iç kulak sıvısının incelenmesi de, bu sıvıdaki hücrelerin karakterinin, FMF'teki seröz zarlarda gelişen inflamasyondaki hücre yoğunluğu ile karşılaştırılması, bize Meniere ataklarının FMF ile benzerliği konusunda yardımcı olabilir. Bilindiği gibi FMF hastalarında ataklar sırasında tutulan seröz zarlardaki inflamasyonda nötrofil hakimiyeti vardır(66).

FMF'li hastalarda Behçet hastalığı görülme sıklığının, hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki oranından daha yüksek olması (21) ve aynı zamanda MEFV gen mutasyon sıklığının Behçet hastalarında normalden daha fazla görülmesi (22) nedeniyle, çalışmaya Behçet hastaları da dahil edildi. Böylece FMF hastalarında olan ve Meniere hastalığını düşündüren bulguların, Behçet hastalarında da benzer oranda olup olmadığı karşılaştırılmış olacaktı. Ancak çalışmamızda FMF hastalarında artmış olan vertigo sıklığının, Behçet'li hastalarda aynı oranda artmadığını gözlemledik.

Sonuç; FMF'li hastalarımızda vertigo sıklığı artmıştır ve Meniere'li hastalarımızda MEFV mutasyonu sıklığı da yüksektir. Bu gözlemlerimizin, yukarıdaki eksikliklerimiz göz önünde bulundurularak yapılan yeni çalışmalar ile test edilmesi gerekmektedir.

ÖZET

FMF, Akdeniz çevresindeki toplumlarda sık olarak görülen, ateşin eşlik ettiği, periyodik peritonit, plörit, artrit, perikardit ve/veya erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. MEFV genindeki mutasyonlar tarafından oluşturulur.

Meniere hastalığı ise, iç kulağın membranöz labirentinin idiyopatik bir hastalığıdır. Vertigo, tinnitus ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterizedir. Ayrıca; kulakta dolgunluk hissi, bulantı, kusma, gibi semptomlar da görülebilmektedir. Etyoloji tam belli olmamakla birlikte; hastalığın endolenfin hidropsuna bağlı olarak meydana geldiği gösterilmiştir.

Amaç: Çalışmamızın FMF ve Meniere hastalığı arasında bir ilişkinin olup olmadığını göstermekdir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 80 FMF hastası ve 17 Meniere hastası dahil edildi. Hastalıklı kontrol grubu olarak 42 Behçet hastası ve sağlıklı 50 birey alındı.

FMF, Behçet ve sağlıklı kontrol grubundan, Meniere hastalığına benzer semptomları tarifleyen olgulardan, gereken hastalara odiyometri yapıldı. Meniere grubundaki hastalardan FMF semptomatolojisi tarifleyenler, FMF açısından değerlendirildi. Ayrıca Meniere'lilerden 12 hastaya MEFV gen mutasyonu çalışıldı.

Bulgular: FMF ve Behçet hastaları arasında, Meniere semptomları (vertigo, tinnitus, kulakta basınç hissi, işitme kaybı) yönünden anlamlı farklılık tesbit edilmedi($p>0,005$).

FMF ve Behçet hastalarındaki Meniere semptomları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; sadece FMF'li hastalardaki vertigo sıklığı % 22,5 olarak, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,001$). Meniere'li 12 hastanın % 25'inde MEFV gen mutasyonu tesbit edildi.

Sonuç: FMF ve Meniere hastalığı arasında bir ilişki olabileceğini gösteren bulgularımız, bu konuyla ilgili çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: FMF, Meniere hastalığı, MEFV mutasyonu, odiyometri

ABSTRACT

FMF is a disease which seen mostly in population living around the Mediterranean and characterized by periodic peritonitis, pleuritis, arthritis, pericarditis and erysipelas like skin lesions together with fever and it has otosomal recessive penetration and it is caused by MEFV gene mutation.

Meniere Disease (MD) is an idiopathic disease of membranous labyrinth of inner ear. It is characterized by vertigo, tinnitus and sensorineural deafness. In addition to them sense of plumping on ear, nausea and vomiting may be seen. Etiology of MD is unknown but association with endolymph dilatation had seen shown.

AIM: The aim of this study is to look if there is relationship between FMF and MD.

METHOD: 80 FMF patients and 17 MD patients were recruited to the study. We selected 42 Behcet patients and 50 people who healthy were chosen as a control group.

The participants in FMF, Behcet Disease and healthy people groups who have MD symptoms were consulted with Otorhinolaryngology audiometric tests were performed. The MD patients who have FMF symptoms were investigated for FMF and also MEFV mutation was studied in 12 MD patients.

DISCUSSION: There was no differences between FMF and Behcet patients respect to MD symptoms like vertigo, tinnitus, deafness and sense of pressure on ear ($p > 0,005$). When we compared MD symptoms FMF and BD patients groups with healthy people, we found that FMF patients have %22,5 vertigo ratio and it was more than healthy group and meaningful ($p = 0,001$). Also %25 of MD patients have MEFV gene mutation.

RESULTS: Because of the clues about relationship between FMF and MD which shown our study, more studies should be done about this subject.

KEY WORDS: FMF, Meniere Disease, MEFV gene mutation, audiometry test.

KAYNAKLAR

1. Onen F. Familial Mediterranean Fever: Review . *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-496
2. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1507-13.
3. The international FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. *Cell* 1997; 90:797-807.
4. The French Familial Mediterranean Fever Familial Mediterranean fever Consortium: A candidate gene for FMF. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
5. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908 ; 23 : 504-18.
6. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945 ; 23 : 1-21.
7. Reimann HA, Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948;136:239.
8. Mamou H. La Maladie Periodique. *L'Expansion Scientifique Française*.Paris,1956.
9. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958; 102:50
10. Y Sohar E, Pras M, Heller J, et al. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF) *Arch İnt Med*. 1961;107:109- 118.
11. Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec* No:12, 1946.
12. Doğanavşargil E, Gümüşiş G. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klinik Romatoloji* 2. cilt 2003: 541-557
13. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2005; 84:1–11
14. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, et al. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20:S45–S53
15. Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Okur H, Saatci U, et al. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19:S68–S71
16. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/ CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100:13501–13506
17. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22:S31–S33
18. Örün E, Yalçinkaya F. Familial Mediterranean Fever and Amiloidosis in Turkish Medicine. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003 ; 12 (1) 1-7
19. Yilmaz E, Balcı B, Kutlay S, Ozen S, Erturk S, Oner A, et al. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. *Turk J Pediatr*, 2003; 45:198–202
20. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 2001; 44:163–169
21. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 2000; 29:286–295
22. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, Picco P, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat*, 2000; 16:271–272
23. Özen S, Bakkaloglu A, Yılmaz E, Düzova A, Balcı B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol*, 2003; 30:2014–2018
24. Tunca M, Kırkcalı G, Soytürk A, et al. Acute phase response and evolution of Familial Mediterranean fever. *Lancet (Research letters)* 1999;353(9162): 1415.
25. Drenth PH, Poland D, van het Hof B, et al. Acute and chronic inflammation in FMF attacks and evidence for acute phase reaction in MEFV heterozygotes, *Clin Exp*

26. Sohar E, Gafhi J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature *Am J Med* 1967;43:227-53.
27. Pras M, Sohar E. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. St. Louis: Mosby, 1994;30:3-4.
28. Moutereau S, Narwa R, Matheron C, Vongmany N, Simon E, Goossens M An improved electronic microarray-based diagnostic assay for identification of MEFV mutations. *Hum Mutat*, 2004; 23:621-628
29. Delague V, Kriegshauser G, Oberkanins C, Megarbane A Reverse hybridization vs. DNA sequencing in the molecular diagnosis of Familial Mediterranean fever. *Genet Test*, 2004; 8:65-68
30. Goldfinger SI, Colchicine for Familial Mediterranean fever. *NEngJ Med* 1972,287:1302.
31. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972;5:44- 49.
32. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum*, 2004; 33:273-282
33. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol*, 2003; 30:2620-2623
34. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar H, Akar S, Hizli N, Gonen O The efficacy of interferon alpha on colchicineresistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*, 1997; 36:1005-1008
35. Tunca M, Akar S, Soy Turk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: a double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22:S37-S40
36. 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
37. Milledge J, Shaw PJ, Mansour A, Williamson S, Bennetts B, Roscioli T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. *Blood*, 2002; 100:774-777
38. Touitou I, Ben-Chetrit E, Gershoni-Baruch R, Grateau G, Kastner DL, Kone-Paut I, et al. Allogeneic bone marrow transplantation: not a treatment yet for familial Mediterranean fever. *Blood*, 2003; 102:409
39. Altıparmak MR, Pamuk ON, Ataman R, Serdengecti 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:c119-c123
40. Korkut N, Meniere Hastalığı, İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Baş Ağrıları - Baş Dönmeleri Sempozyumu, İstanbul, 10-11 Aralık 1998, s. 179-183
41. Kanlıkama M, Vertigo ve Meniere, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ve BBC Anabilim Dalı
42. Meniere P. Memoire sur des lesions de l'oreille interne donnant lieu a des symptomes de congestion cerebrale apoplectiforme (a report on lesions of the inner ear giving rise to symptoms of cerebral congestion of apoplectic type.) *Gazette Medicale Paris* 1861; 16, 597-601
43. Portmann G. Vertigo-surgical treatment by opening the saccus endolymphaticus. *Arch Otolaryngol* 1927;6:309-19.
44. Hallpike CS, Cairns H: Observations on the pathology of Meniere's syndrome., *J Laryngol Otol* 1938, 53:625-655.
45. Kimura RS: Experimental blockage of the endolymphatic sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967, 76:664-688.
46. Hain T. C, Ménière's Disease, Chicago Dizziness and Balance, March 1, 2006
47. Kitahara M, Futaki T. ethnic aspects of Meniere's disease. *Equilib Res Suppl* 1. 1971
48. Morrison AW, Mowbray JF, Williamson R, Sheeka S, Sodha N, Koskinen N. 1994. On genetic and environmental factors in Meniere's disease. *Am J Otol* 15:35-39.
49. Birgersson L, Gustavson KH, Stahle J. Familial Meniere's disease: a genetic investigation. *Am J Otol*, 1987; 8:323-326.

50. Özünlü A, Satar B, Batmansuyu H, Akut Vertigo Atağı Esnasında Oluşan İmmunolojik Değişiklikler, Otokop 2000; 1: 29-37
51. Brookes GB. Circulating immune complexes in Meniere's disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1986; 112: 536-40.
52. Hsu L, Zhu N, Zhao SY. Immunoglobulin and circulating immune complexes in endolymphatic hydrops. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99: 535-8.
53. Derebery MJ, Raord VS, Siglock TJ, et al. Meniere's disease: An immune complex-mediated illness. Laryngoscope 1991; 101: 225-9.
54. Harris Jeffrey P, Meniere's Disease, UCSD Otolaryngology- Head and Neck Surgery, 3/17/2002
55. Tumarkin A. The otolithic catastrophe: a new syndrome. Br. Med J. 1936;1:175-177
56. Can K. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, 2004; 4(18): 305-312
57. Mateijsen DJ, Van Hengel PW, Van Huffelen WM, Wit HP, Albers FW. Pure-tone and speech audiometry in patients with Meniere's disease. Clin Otolaryngol 2001; 26: 379-87
58. Horner K. C, Arousseau C et al. "Long-term treatment with chlorthalidone reduces experimental hydrops but does not prevent the hearing loss." Acta Otolaryngol 1989;108(3-4): 175-83.
59. Santos, P. M., R. A. Hall, et al. "Diuretic and diet effect on Meniere's disease evaluated by the 1985 Committee on Hearing and Equilibrium guidelines." Otolaryngol Head Neck Surg 1993;109(4): 680-9.
60. Shinkawa, H. and R. S. Kimura. "Effect of diuretics on endolymphatic hydrops." Acta Otolaryngol 1986; 101(1-2): 43-52.
61. Silverstein H and others. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: A prospective, randomized double-blind crossover trial. Am J. Otol. 19:196-201, 1998
62. Sennaroglu L, Sennaroglu G, Gursel B, Dini FM. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 125: 537-43.
63. Doyle, K. J., C. Bauch, R. Battista, et al. "Intratympanic steroid treatment: a review." Otol Neurotol, 2004; 25(6): 1034-9.
64. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. Lancet, 1990; 335: 1078-1080
65. Tarp BD, Obel N. Familial Mediterranean fever with pseudodominant inheritance. P Ugeskr Laeger, 2000; 162: 6261-6262.
66. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet, 1998; 351: 659-664

TEŞEKKÜR

Dört yıllık ihtisas hayatım boyunca baŐta İç hastalıkları bölüm baŐkanı Prof. Dr. Ali Demir hocam olmak üzere tüm emeği geçen hocalarıma teŐekkürü borç biliyorum. Özellikle tez danışmanım olan Doç. Dr. Recep Tunç hocama tez konusunun bulunması, romatolojik hastaların temini ve tezin yazımı aŐamasındaki katkılarından dolayı çok müteŐekkirim. KBB ABD Öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yavuz Uyar hocama da Meniere hastalığı için gerek vaka konusunda gerekse diğer hastaların değerlendirilmesindeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Yine tez boyunca desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, ayrıca mesleğimde bu noktaya ulaşmamda maddi-manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve yüzlerce kilometre ötede olmasına rağmen tezimin her aŐamasında desteğini her an yanımda hissettiğim eŐime çok teşekkür ederim.

Ek-1

Hastanın Adı-Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Telefon numarası:

Hastalık:

Tekrarlayan Ateş:

Tekrarlayan Peritonit:

Tekrarlayan Artrit:

Tekrarlayan Plörit:

Tekrarlayan Erizipel benzeri eritem:

Tekrarlayan Testiküler ağrı:

FMF aile öyküsü:

Tekrarlayan Vertigo:

Tekrarlayan Tinnitus:

Tekrarlayan İşitme kaybı:

Tekrarlayan Kulakta dolgunluk hissi:

Bulantı:

Odiyolojik bulgu:

MEFV gen mutasyonu: