



Ailevi Akdeniz Ateşi

Familial Mediterranean Fever

Sefer Üstebay, Döndü Ülker Üstebay, Yunus Yılmaz

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ÖZ

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), otozomal resesif olarak geçen ve başlıca Yahudi, Arap, Türk ve Ermeni kökenlilerde görülen kalıtsal bir hastalıktır. FMF tekrarlayan ateş ile birlikte karın ağrısı, plevrit, artrit ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize bir hastalıktır. FMF tanısı esasında klinik bulgulara dayanır; bu nedenle birçok FMF'li hastada tanınan zorluklar yaşanır. Bu yazıda FMF hastalığına tanınan yaklaşım üzerinde durulmuştur. (JAREM 2015; 5: 89-93)

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, tanı kriterleri, ayırıcı tanı

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive hereditary disease that affects mainly the people of Jewish, Arabic, Turkish, and Armenian origins. FMF is a disease characterized by recurrent fever, abdominal pain, pleuritis, arthritis, and erysipelas-like skin lesion. The diagnosis of FMF is based on clinical manifestations; therefore, diagnostic difficulties are experienced in many FMF patients. This article is focused on a diagnostic approach to the FMF disease. (JAREM 2015; 5: 89-93)

Keywords: Familial Mediterranean Fever, diagnostic criteria, differential diagnosis

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever; FMF); ateşin eşlik ettiği, seröz zarların ağrılı, non-enfeksiyöz enflamasyon nöbetleri ve zamanla amiloidoz gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (1). Hastalık otozomal resesif kalıtımla geçer ve özellikle belirli toplumlarda sık görülür (2). Yahudiler, Ermeniler ve Arapların yanı sıra Türkler hastalıktan en çok etkilenen etnik gruplardır (3-6). Hastalığa dünyanın değişik bölgelerinde sporadik olarak da rastlanabilir (7, 8). Ülkemizde sık rastlanan bir sağlık sorunu olan FMF hastalığında tanının erken konması, hastalığın tedavisi ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi bakımından önemlidir.

FMF Ataklarının Ortak Özellikleri

FMF belirgin ateş ve ağrı atakları ile karakterizedir. Hastalığın klinik tablosunu yineleyen ateş ve serozit atakları oluşturur. Atakların sıklığı değişken olup atak aralarında hasta tamamen sağlıklıdır. Hastalar uzun bir dönemi ataksız geçirebilirler. Hastaların %90'ında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar (9, 10). Hastaların %50'sinde yaşamın ilk on yılı içerisinde, %5'inde ise otuz yaşından sonra hastalık belirtileri görülebilir (11). Atığın süresi çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmesine rağmen daha uzun veya daha kısa süren nöbet şekilleri olabilir. Tetikleyici etmenler genellikle bilinmemekle birlikte enfeksiyonların veya stresin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ataklar çoğunlukla herhangi bir bulgu vermesizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur (12). Bazı hastalarda sinirlilik, baş dönmesi, iştah artışı, tat duyusunda değişiklikler gibi çeşitli duysal ve fiziksel şikâyetler prodromal belirti olabilir (13). Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen nöbet şekli; ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının bir arada olduğu nöbet şeklidir (12).

Ateş

Sadece ateş ile seyreden nadir ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülür. Ateş atak boyunca yüksek kalır (12). Hemen hemen bütün hastaların nöbetlerinin bir döneminde ateş vardır. Ancak az sayıda hastada ateşsiz nöbet de tanımlanmıştır. Ateşin şiddeti hafiften 40°C'ye kadar değişebilir. Ateş birkaç saatten dört güne kadar yüksek kalabilir, fakat genellikle 24 saatte düşer (1). Bazı hastalarda ateş çok yükselmeyebilir ve bu yüzden gözden kaçabilir. Aynı hastanın bazı nöbetlerinde yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilir. Eklem ataklarında sistemik ateş görülmeyebilir (12). Kolşisin (Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) tedavisi alan hastaların nöbetlerinde ateş görülmeyebilir (1).

Abdominal Ataklar

FMF'de %95 hastada en sık görülen özellik karın ağrısıdır. Karın ağrısı yatak istirahati gerektirecek kadar şiddetli, peritoniti taklit edecek kadar diffüz veya lokalize olabilir (13). Karın ağrısı genellikle ateş başlamadan birkaç saat önce başlar ve ateş düştükten sonra 1-2 gün daha devam eder (14). Bazı hastalarda akut karın tablosu olabilir bu da pek çok hastaya gereksiz yere apendektomi ve laparotomi yapılmasına neden olur (9, 10, 14, 15).

Eklem Atakları

Ateş ve karın ağrısından sonra en sık (%75) görülen üçüncü klinik bulgudur. Ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Klasik olarak artrit; gezici olmayan, eklemde tahribat yapmayan, sekel bırakmayan, mono veya oligoartiküler tarzdadır. Genel olarak büyük eklemleri ve en sık alt ekstremitte eklemlerini tutar. Eklem atakları birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ayak bileğinde oluşan artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir (1, 15). Hastaların %95'inde akut artrit atakları

görülürken, %5'inde kronik artrit görülebilir (16). Küçük travmalar, uzun yürüyüş gibi olaylar atakları provake edebilir. Akut atakda sinovyal sıvı sterilidir. Eklemdeki sinovitin şiddetine göre eklem sıvısının görünümü hafif bulanıktan pürülanaya kadar değişebilir (1). Birkaç ay yada bir yıla kadar uzayan spontan ve sekelsiz kaybolan kronik seyirli artritlerin %5 kadarında geriye dönüşümü olmayan hatta artroplasti yapılmasını gerektirecek değişiklikler görülebilir (15). Kronik artritlerde genellikle kalça, diz eklemi etkilenirken ayak bileği, temporomandibular veya sternoklavikular eklemler de etkilenebilir (1, 17).

Göğüs Atakları

Göğüs ağrısı hastalarda %30 oranında rapor edilmiştir. (13). Plörezi nedeniyle tipik göğüs ağrıları tek taraflı ve şiddetlidir. Fizik muayenede efüzyona bağlı akciğer seslerinde azalma, bazen frotman veya perküsyonla dolgunluk alınabilir ancak belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur (1). Hastaların %0-5'inde tekrarlayan perikardit vakaları bildirilmiştir. FMF perikarditi hastalığın geç aşamalarında görülme eğilimindedir (14). Hastaların çekilen akciğer grafilerinde geçici efüzyon, efüzyona bağlı kostafrenik sinüste küntleşme ve nadiren atelektaziler görülebilir (1, 14).

Cilt Atakları

FMF'de en karakteristik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir ve görülme sıklığı %3-46 olarak bildirilmiştir (4). En sık alt ekstremitelerde bacağın ön yüzünde, ayak bileğinde, ayak sırtında veya malleol üzerinde görülür. Tek taraflı pembe-mor renkli, yaklaşık 10-15 cm çapında ciltten hafif kabarık eritem şeklindeki döküntülerdir. Lezyonun bulunduğu cilt bölgesi gergin, ödemli ve ısı artışı mevcuttur (10, 14, 16). Semptomlar genellikle 2-3 gün içerisinde kendiliğinden geriler (14, 16). Erizipel benzeri döküntü dışında alt ekstremitelerde oluşan purpura, cilt altı nodül, makülo-papüler döküntü ve ürtiker de görülebilir (12).

Skrotal Tutulum

Çocuklar ve genç erişkinler de daha sık görülür. 20 yaşından sonra nadir görülür. Şişlik, kızarıklık ve hassasiyet ile kendini belli eder. Anatomik sekel bırakmadan 12-24 saat içerisinde kendiliğinden geçer. Testiste tunica vaginalisin enflamasyonu sonucu genellikle tek taraflı oluşur. Erkek hastalarda sadece skrotal şişlik FMF'nin ilk belirtisi olabilir (1, 10). Tekrarlayan orşitlerde ayırıcı tanıda FMF akla gelmelidir (12).

Kas Bulguları

FMF hastalarının %25'inde kas ağrıları ortaya çıkabilir. Hastada oluşan kas ağrıları kendiliğinden geçen, egzersiz kaynaklı oluşan veya uzamış febril miyalji sendromu şeklinde klinik prezentasyon oluşturabilir (10, 18). Klasik FMF miyaljisinde, uzamış febril miyaljiden farklı olarak ağır, hassasiyet ve fonksiyon kaybı daha az şiddetlidir (1). Uzamış febril miyaljide çoğunlukla eklem bulgusu olmaz ve kas enzimleri, elektromiyografik incelemeler ve kas biyopsisi normal olarak saptanır (12). FMF'nin nadir dramatik bir klinik belirtisi olan uzamış febril miyalji kolşisin tedavisine rağmen oluşabilir ve kortikosteroid ile tedavi gerektirir (10, 12).

Vaskülit

FMF hastalığı ile birlikteliği olan önemli bir hastalık grubunun vaskülit olduğu bilinmektedir. Vaskülit tablosu ile FMF atağının klinik ve laboratuvar sonuçları yönünden benzerlik göstermesi nedeniyle vaskülitin hem ayırıcı tanıda hem de FMF ile birlikte görülebileceği akılda tutulmalıdır (16). FMF'de en sık görülen vas-

külit henoch schönlein purpurası (HSP)'dir. Normal topluma göre FMF'de daha sık görülen diğer bir vaskülit tablosu poliarteritis nodosa (PAN)'dir. Çocukluk ve gençlik dönemlerinde ortaya çıkan PAN'da FMF mutlaka sorgulanmalıdır (12).

Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum FMF atakları sırasında nadir de olsa olabilir. Nörolojik tutulumda en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren aseptik menenjit atakları görülebilir. Kolşisin (Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) tedavisine duyarlı psödotümör serebri ve kranial sinir tutulumu olan vakalar da rapor edilmiştir (10, 12).

Pelvik Tutulum

FMF kadın hastalarda fertilitateyi olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Bunun nedeninin oluşan enflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar sonucu gelişen düşüklük olduğu sanılmaktadır (19, 20). FMF hastalarında pelvik bölgeye sınırlı atakların pelvik inflamatuvar hastalık (PID) oluşumunu stimüle ettiği bilinmektedir (10).

Karaciğer-Dalak Tutulumu

Akut hepatit ve tekrarlayan hiperbilirubinemi kolşisin ile tedavi edilen FMF hastalarında bildirilmiştir (10). Hastaların %30-50'sinde splenomegali tarif edilmiştir. Bakılan rektal biyopsilerin çoğunun amiloid için negatif olması dalak büyümesi sonucunda amiloid birikimi olmadığını düşündürmektedir (14).

Oftalmik Tutulum

Optik nörit FMF'nin nadir bir klinik belirtisi olarak bildirilmiştir (10).

Amiloid

FMF hastalığının prognozunu belirleyen en temel özellik amiloidozun varlığıdır. Serum amiloid A (SAA) olarak adlandırılan bu proteinin karaciğer tarafından üretildiği; enfeksiyon, malignite, doku hasarı, FMF atağı ve diğer inflamatuvar olaylar sırasında oluşturulan bir akut faz reaktanının parçalanma ürünü olduğu tahmin edilmektedir (21, 22). FMF ile ilgili amiloidozun ilk klinik belirtisi proteinürüdür (13, 21). Proteinüri zamanla nefrotik sendrom, üremi ve sonunda böbrek nakli veya son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hastalar genellikle normotansif ve non-hematüriktir. Kolşisin tedavisinin yaygın kullanımı nedeniyle FMF hastalarının sadece az bir kısmında amiloidoz oluşmaktadır. Çalışmalar etnik kökenin, kalıtımın ve çevre şartlarının amiloidoza yakalanma riskini etkileyen faktörler olduğunu ortaya koymuştur (9, 21-24). Amiloid yavaş yavaş çeşitli organ ve dokularda birikir, böbreklerde ki birikim organ disfonksiyonunun en belirgin halidir (13). Tanı anında amiloidoz gelişmemişse kolşisin tedavisiyle ortalama yaşam beklentisi sağlıklı bir kişi ile hemen hemen aynıdır (9). FMF'de inflamatuvar olayın şiddeti ile amiloidoz sıklığı arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Amiloidoz gelişmiş olan FMF hastalarının bir kısmında geçmişe ait herhangi bir atak öyküsü bulunmamakta ve kendini nefropati ile göstermektedir. Bu durum hastalarda subklinik bir inflamasyon varlığını ve akut atak olmadan amiloidoz ve nefrotik sendrom gelişimini açıklamaktadır (23-26). Amiloid tanısı tutulan organın biyopsisinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. En sık renal ve rektal biyopsi kullanılmaktadır (16). FMF hastalarında kalıcı proteinüri, diyaliz tedavisi veya böbrek nakli gereken son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda da kolşisin tedavisine en az 2 mg/gün devam edilmelidir (13).

Klinik Tanı

FMF hastalığı için kesin tanı koydurucu muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. FMF tanısı; klinik bulgular, aile öyküsü, biyokimyasal ve genetik laboratuvar verileri, tedaviye yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konmaktadır. Genetik analiz FMF hastalığı tanısında tanıyı desteklemekle birlikte kesin tanı koydurucu bir kriter değildir. Hasta eğer atak sırasında görülmüşse atağa eşlik eden inflamatuvar bulguların varlığı [lökositoz, sedimantasyon (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen yükselmesi] ve bu testlerin atak sonlanınca normal değerlere inmesi tanıya yardımcı olur. Bu testlerin pozitif bulunmasının FMF'ye özgü olmadığı, sadece vücutta inflamasyonun varlığına işaret ettiği unutulmamalıdır. Klinik pratikte hastalığın tanısını koymak için kabul edilmiş bazı tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1, 2) (13, 27-29).

Tablo 1. Livneh ve ark.nın (13) FMF tanı kriterleri

Majör Kriterler: Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)

1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar

Minör Kriterler: 1-3. İnkomplet bir ya da daha fazla aşağıdaki atakları içeren

1. Göğüs
2. Karın
3. Eklem
4. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
5. Kolşisinle tedaviye iyi yanıt

Destekleyici Kriterler:

1. Ailesinde FMF bulunması
2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESR, fibrinojen, sAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
10. Akraba evliliği

Kesin tanı: 1 majör kriter veya; en az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

sAA: serum amiloid A; ESR: eritrosit sedimantasyon hızı; FMF: Familia Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

Tedavi

Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin mitozla metafazda etki ederek hücre bölünmesini durdurur, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır. Lökosit cAMP düzeyini artırarak lizozomal degranülasyonu inhibe eder ve hücre duvarını sağlamlaştırır. Akut faz proteinlerinden SAA düzeyini azaltır (12, 30, 31). Düzenli kolşisin tedavisinin FMF hastalarının büyük çoğunluğunda atakların sayısı ve şiddetini azaltmasının yanında tüm hastalarda amiloid gelişimini önlediği gösterilmiştir (9, 16). Kolşisinin yaşam boyu kullanılması etkinliği için zorunludur (12). Kolşisin ile tedavi; yaş ya da vücut ağırlığına bakılmaksızın 1 mg/gün ile başlatılır. Remisyon elde edilene kadar bu doz 0,5 mg/gün artışlar olacak şekilde 1,5 mg veya 2 mg'a kadar arttırılır. 1,5 mg ve daha yüksek dozlarda tedavi gün içinde ikiye bölünerek verilmelidir, bazen uyum için tek doz 1,5 mg/gün olarak verilebilir (13, 32). Dozların vücut ağırlığı veya yüzey alanına göre ayarlanmasını önerenler de vardır (32). Çocuklarda kullanılabilecek kolşisin dozu hakkında çok belirgin bir fikir birliği yoktur. Vücut yüzey alanı 1 m^2 den fazla olan çocuklar için erişkin dozu bölünmüş dozlarda kullanılabilir (9). Çocuklarda etkin doz 0,02-0,03 mg/kg/gün (maksimum 2 mg/gün)'dür (8, 10). FMF tedavisinde sadece bir günlük tedavi ihmal bile yeni bir FMF atağına neden olabilir (32). Günlük kolşisin tedavisine düzenli uyum FMF hastalarının %65'inde atakların tam remisyonla sonuç-

Tablo 2. Tel-Hashomer FMF tanı kriterleri (27)

Majör kriterler

- Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
- Başka bir nedene bağlanamayan sAA tipi amiloidoz
- Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler

- Yineleyen ateşli ataklar
- Erizipel benzeri döküntü
- Birinci derece akrabada FMF varlığı

Olası Tanı: 1 majör + 1 minör kriter

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

sAA: serum amiloid A; FMF: Familia Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

Tablo 3. Tekrarlayan periyodik ateş sendromları (39)

1. Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
2. Hiperimmünglobülinemi D Periyodik Ateş Sendromu (HIDS)
3. Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendrom (NOMID/CINCA)
4. Ailesel Soğuk-Ürtiker İlişkili Sendrom (ASIS/FCAS)
5. Muckle-Wells Sendrom (MWS)
6. Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne İlişkili Sendrom (PAPA)
7. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA)'tir.

sAA: serum amiloid A; FMF: Familia Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

lanmasını sağlar. Bununla birlikte, hastaların %30'luk kısmında atak sıklığında anlamlı azalma olduğu görülür. Tedavi edilen hastaların %5'inde atak sıklığı ve şiddeti değişmeden kalmasına rağmen bu hastalarda amiloidoz oluşumunun önlenmesi için 2 mg/gün kolşisin tedavisine devam edilir (32). Kolşisin amiloidoz oluşan hastalara da verilmelidir. Renal amiloidoz gelişen hastalarda kolşisin 2 mg/gün dozunda verilmelidir. Ayrıca böbrek nakli yapılmış olan sekonder amiloidozlu hastalarda da kolşisin tedavisine devam edilmelidir (16). Kolşisin ve metabolitleri idrar ve safra yoluyla vücuttan atılır ve nispeten güvenli bir ilaçtır (10). Kolşisinin yan etkileri oldukça nadir ve genellikle hafiftir. En yaygın olarak görülen yan etkiler ise gastrointestinal kramp, karın ağrısı, ishal ve mide bulantısıdır ve özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında ortaya çıkar (9, 10, 13, 31, 32). Artrit tedavisine kolşisine ek olarak nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) eklenmelidir (12). Kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, intravenöz kolşisin, interferon-alfa (IFN- α) tedavisi kullanılabilir (10, 13, 32). Alternatif tedavi yaklaşımları IL-1 antagonistleri ve anti-TNF tedaviyi içermektedir (31). Etanersept (Wyeth Pharmaceuticals, Havant, İngiltere), İnfliksımab (Schering-Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) kullanımının FMF ataklarında fayda sağladığı gösterilmiştir. Talidomid (Er-Kim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) küçük bir hasta grubunda etkili bulunmuş fakat periferik nöropati ve teratojenite gibi yan etkileri kullanımını sınırlandırmıştır (13, 31).

Mutasyon Analizi

FMF geninin kodladığı pirin, 781 aminoasitlik bir proteindir. Bu protein lökositler, monositler ve az miktarda da fibroblastlarda bulunur. Pirin lökositler üzerinde otoregülatördür. Bu proteinle inflamasyon da önemli rol oynayan IL-1 β gibi bazı sitokinler ve apoptosisten sorumlu NF- κ B gibi sinyal molekülleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. FMF'de MEFV genindeki mutasyon, IL-1 β yapımını uyararak ve apoptosisi baskılayarak inflamatuvar atakların ortaya çıkmasına neden olur (12). Bugüne kadar 75 mutasyon tanımlanmıştır. En yaygın olarak 10. ekzonda mutasyonlar tespit edilmiştir. En sık görülen 5 mutasyondan 4'ü ekzon 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I) bir tanesi ise ekzon 2'de (E148 Q) yer almaktadır. Özellikle ekzon 10'daki mutasyonlara farklı oranlarda da olsa hastalık riski taşıyan hastaların tümünde rastlanmıştır (15, 16, 25, 33-37).

Laboratuvar Bulguları

FMF için tanı koydurucu hiçbir laboratuvar test yoktur. Akut ataklar sırasında yapılan rutin kan testi sonuçları spesifik değildir. Atak sırasında lökositoz, ESR, CRP, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4 ve SAA da dahil olmak üzere yükselmiş akut faz reaktanları (AFR) bulunmaktadır. Atak sırasında belirgin yükselme gösteren AFR ataksız dönemde ya normale dönmekte ya da atakların en az üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş göstermektedir. CRP atak döneminde hastaların tümünde yükselmekte, ESR %90'ında, fibrinojen %60'ında artmakta ve lökositoz ise hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır. FMF'de IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi inflamasyon mediatörlerinin salgılanmasının atak sırasında arttığı, interferon aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Serozal sıvılarda özellikle periton boşluğu ya da sinovyanın C5a inhibitörü aktivitesi azalmıştır. Atak sırasında trombositoz görülmemekte ve ferritin düzeyleri artmamaktadır. Hastanın akut atağı sırasında bakılan eklem sıvısında protein artışı ve nötrofil hâkimiyeti mevcuttur. PAN veya glomerülonefriti olan FMF hastalarının %5'inde

hematüri ortaya çıkar. Proteinüri renal amiloidoz olasılığını gündeme getirmelidir. FMF atağı sırasında geçici hematüri ve albüminüri görülebilmektedir (10, 12, 14, 28, 29, 38).

Ayrırcı Tanı

FMF hastalığı klinik ve laboratuvar benzerliği nedeniyle birçok hastalıkla karıştırılabilmektedir. İyi bir klinisyen için tipik atakların kliniği ile tanı basitçe konabilir (13). FMF hastalığı ayrırcı tanısı esas olarak periyodik ateş sendromları dikkate alınarak yapılır. Periyodik ateş sendromları, tekrarlayan ateş ve inflamatuvar ataklarla karakterize, otoantikörlerin yanı sıra antijene spesifik T hücrelerinin de kanda bulunmadığı bir grup otoinflamatuvar hastalaktır (Tablo 3) (39). Ülkemiz için hasta kliniği FMF dışında diğer periyodik ateş sendromlarının hangisine uyarsa uysun FMF mutlaka dışlanmalıdır (40).

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.Ü., D.Ü.Ü.; Tasarım - Y.Y.; Denetleme - S.Ü., D.Ü.Ü., Y.Y.; Analiz ve/veya Yorum - S.Ü.; Literatür Taraması - D.Ü.Ü.; Yazıyı Yazan - S.Ü.; Eleştirel İnceleme - S.Ü., D.Ü.Ü., Y.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.Ü., D.Ü.Ü.; Design - Y.Y.; Supervision - S.Ü., D.Ü.Ü., Y.Y.; Analysis and/or Interpretation - S.Ü.; Literature Search - D.Ü.Ü.; Writing Manuscript - S.Ü.; Critical Review - S.Ü., D.Ü.Ü., Y.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısal yaklaşım. AÜTD 2003; 35: 1-6.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever a survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967; 43: 227-53. [CrossRef]
- Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean Fever in Turkey Sohar E, Gani J, Pras M, eds. Proceedings of the 1st International Conference on FMF (Jerusalem, 1997) Tel Aviv: Freund, 1997; 66-71.
- Özer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean Fever in Turkey. A report of twenty cases. Am J Med 1971; 50: 336-9. [CrossRef]
- Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armaniens. Analysis of 100 cases. Medicine (Baltimore) 1974; 53: 453-62. [CrossRef]
- Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, El-Sobki Ni, Fenech FF. Familial Mediterranean Fever in Arabs-a study of 175 patients and review of the literature. Q J Med 1986; 60: 837-47.
- Müferet E, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevi Akdeniz Ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 283-90.
- Abraham Gedalia (Çeviri: K.Özterhan), Behrman R., Kliegman R. Jensen H.(Edit.) FMF Nelson Pedi. Nobel Tıp Kitabevi; 2008; 821-2.
- Kavak US, Özen S. Ailesel Akdeniz Ateşi. Sted 2003; 12: 137-40.
- Haghighat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. Shiraz E Medical Journal 2006; 7: 1-18.
- Paşa S, Altıntaş A, Devcioğlu B, Cil T, Danis R, İsi H, et al. Familial Mediterranean Fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. Amyloid 2008; 15: 49-53. [CrossRef]

12. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Ars* 2006; 41: 9-17.
13. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65: 318-24.
14. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *The Lancet* 1998; 351: 659-64. [CrossRef]
15. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri, Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar I. Enfeksiyon Hastalıkları, Romatizmal Hastalıklar, Afetlerde Ezilme Yaralanmaları, Sempozyum Dizisi. 2007; 55: 43-54.
16. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12: 1-7.
17. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1416-9. [CrossRef]
18. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlı G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 235-8.
19. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean Fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1186-91. [CrossRef]
20. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one pregnancies in patients with Familial Mediterranean Fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 245-6. [CrossRef]
21. Kivity S, Danilesko I, Ben-Zvi I, Gilburd B, Kukuy O L, Rahamimov R, et al. Serum Amyloid a Levels in Kidney-Transplanted patients with Familial Mediterranean Fever-Amyloidosis. *Imaj* 2011; 13: 202-5.
22. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 853-9. [CrossRef]
23. Ben-Chetrit E, Levy M. Enigmas in familial Mediterranean fever. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19: 1-5.
24. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in Familial Mediterranean Fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-92. [CrossRef]
25. Yılmaz S. Ailesel Akdeniz Ateşinde böbrek tutulumu. *İst Tıp Fak Derg* 2009; 72: 71-4.
26. Livneh A, Shtrasburg S, Langevitz P. Regression of nephrotic syndrome in amyloidosis of Familial Mediterranean Fever following colchicine treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1713-4. [CrossRef]
27. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85. [CrossRef]
28. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 79-81. [CrossRef]
29. Akkuş Ş, Çalışkan S, Kasapçopur Ö. Tubular functions in Familial Mediterranean Fever. *Turkish J Pediatr* 2002; 44: 317-20.
30. Schwabe AD, Terasaki PI, Barnett EV, Territo MC, Klinenberg JR, Peters RS. Familial Mediterranean fever. Recent advances in pathogenesis and management. *West J Med* 1977; 127: 15-23.
31. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011; 4: 86-98.
32. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatric Clin North Am* 2005; 52: 577-609. [CrossRef]
33. Touitui I; Familial Mediterranean Fever. *Orphanet encyclopedia*, May 2003 Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-fmf.pdf>.01.11.2011.
34. Samli H, Doğru Ö, Bukulmez A, Yüksel E, Ovalı F, Solak M. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of a Turkish Familial Mediterranean fever patients. *Saudi Med J* 2006; 27: 1822-6.
35. Fisher PW, Ho LT, Goldschmidt R, Semerdjian RJ, Rutecki GW. Familial Mediterranean Fever, inflammation and nephrotic syndrome: fibrillary glomerulopathy and the M680I missense mutation. *BMC Nephrol* 2003; 4: 1-7. [CrossRef]
36. Elshafey AE, Abdel Kader N, Barakat N, Azab A, Bastaki L, Al-Awadi S. Clinical and molekular genetic study of Familial Mediterranean Fever in a mixed Arab population. *Inter J of Academic Research* 2011; 3: 204-8.
37. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, Thomopoulos K, Sidiropoulos P, Rafail S, et al. Increased frequency of mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect? *Dig Dis Sci* 2006; 51: 687-92. [CrossRef]
38. Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında akut faz yanıtı ile Tümör Nekrozis Faktör-a, İnterlökin-8 ve İnterlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 55: 123-8.
39. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 74-81. [CrossRef]
40. Ünüvar E. Çocuklarda periyodik ateş sendromları. *ANKEM Derg* 2010; 24: 164-7.