

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA KLİNİK GİDİŞATIN MEFV GEN MUTASYONLARIYLA OLAN İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL OUTCOME AND MEFV GENE MUTATIONS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS

Refika KARAER BÜBERCİ¹, Murat DURANAY¹, Semahat KARAHİSAR ŞİRALI¹

ÖZET

AMAÇ: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ateş ve serozit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Tanı Tel-hashomer kriterlerine göre konulur. Genetik testler tanıyı desteklemeye yönelik yardımcı yöntemlerdir. Çalışmamızın amacı genetik testlerin fenotip, subklinik inflamasyon ve komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 2000-2020 yılları arasında nefroloji polikliniğinde takip edilen, ek hastalıkları olmayan, genetik testleri çalışılmış 97 AAA hastası alındı. Tüm hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastalar genetik özelliklerine göre üç gruba ayrıldı. Grup I M694V homozigot mutasyonu olan, grup II M694V heterozigot veya M694V birleşik heterozigot mutasyonu olan, grup III M694V dışı homozigot, heterozigot veya birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalardan oluştu. Verilerin karşılaştırılması yapıldı.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 36.64±10.78, teşhis yaşı 25.05±1.47, takip süresi 6.3±4 yıldır. En sık görülen semptom %88.7 ile karın ağrısıdır. Hastaların %26.8'inde subklinik inflamasyon tespit edildi. %13.4'üne böbrek biyopsisi yapıldı. Tanı anında hastaların %16.5'inde kronik böbrek hastalığı varken 6.3 yıllık takip sonrası bu oran %27.8'e yükseldi. Üç grup arasında klinik bulgular açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak grup-1'de kas-iskelet sistemi bulguları daha ön plandaydı. CRP ve fibrinojen düzeyi grup-I ve grup-II'de anlamlı yüksek bulundu.

SONUÇ: AAA hastalarına genetik test yaptırılıp özellikle M694V homozigot mutasyon tespit edildiyse, ataklar ve subklinik inflamasyon açısından hastalar yakın takip edilmelidir. Kontrollere geldiklerinde atak döneminde olmasalar bile CRP, fibrinojen gibi inflamatuvar parametreler ölçülmelidir. Yüksek değerlere sahip olan hastalar, AA amiloidoz, kronik böbrek hastalığı gibi komplikasyonlara karşı yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: AA amiloidoz, Ailevi Akdeniz Ateşi, Kronik böbrek hastalığı, M694V mutasyonu, subklinik inflamasyon

ABSTRACT

AIM: Familial Mediterranean Fever(FMF) is an autosomal recessive genetic disease characterized by fever and serositis attacks. The diagnosis is made according to Tel-hashomer criteria. Genetic tests are helpful methods to support the diagnosis. The aim of study is to evaluate the relationship of genetic tests with phenotype, subclinical inflammation, and complications.

MATERIAL AND METHOD: A total of 97 FMF patients who were followed-up in the nephrology clinic between 2000 and 2020, without any additional diseases and whose genetic tests were studied, were included in the study. Demographic, clinical characteristics, and laboratory data were recorded. Patients were divided into three groups according to their genetic characteristics. Groups-I, II, III consisted of patients with M694V homozygous mutation, M694V heterozygous or M694V combined heterozygous mutation, and non-M694V homozygous, heterozygous or combined heterozygous mutation, respectively.

RESULTS: The patients' mean age was 36.64±10.78, the diagnosis age was 25.05±1.47, and the follow-up period was 6.3±4 years. The most common symptom was abdominal pain with 88.7%. Subclinical inflammation was detected in 26.8% of the patients. Kidney biopsy was performed in 13.4% of them. While 16.5% of the patients had chronic kidney disease at the time of diagnosis, after 6.3 years of follow-up, this rate increased to 27.8%. No significant difference was found between the three groups in terms of clinical findings. However, in group-I, musculoskeletal system findings were more prominent. CRP and fibrinogen levels were found significantly higher in group-I and group-II.

CONCLUSION: If genetic testing is performed in FMF patients and especially M694V homozygous mutation is detected, they should be closely followed up in terms of attacks and subclinical inflammation. When patients come to the controls, even if they are not in the attack period, inflammatory parameters such as CRP, fibrinogen should be measured. Patients with high values should be followed closely for complications such as AA amyloidosis and chronic kidney disease.

Keywords: AA amyloidosis, Familial Mediterranean Fever, Chronic kidney disease, M694V mutation, subclinical inflammation

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Nisan 2021 / April 2021

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Refika KARAER BÜBERCİ

Adres: SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Hacettepe Mah.

Ulucanlar Cad. No: 89, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta: refikakaraer@gmail.com

Tel: +90 505 299 0707 ORCID: 0000-0003-4737-6681

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Şubat 2022 / February 2022

Yazar Bilgileri / Author Information:

Murat DURANAY: ORCID: 0000-0002-2893-4484, duranaymurat@hotmail.com

Semahat KARAHİSAR ŞİRALI: ORCID:0000-0003-0981-8928, drsemahat@hotmail.com

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ateş ve serozit bulguları ile karakterize, ataklar tarzında seyreden, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Tüm dünyada yaygın olmasına karşın Türk, Arap, Ermeni ve Musevi ırkında daha fazla gözlenir¹. Tanı Tel-hashomer kriterlerine göre konulur. Genetik testler tanıyı desteklemeye yönelik yardımcı yöntemlerdir. MEFV geni 6. kromozomda yer alıp, inflamasyonda önemli rol oynayan pyrin proteinini sentezler. Pyrin proteini ise IL-1'nin yüksek düzeyde salınımını uyandır.² En sık tespit edilen mutasyonlar 10. Ekzondaki M694V, V726A, M680I, M694I ve 2.Ekzondaki E148Q'dur.³⁻⁴ Türklere en sık tespit edilen mutasyon M694V mutasyonu olup AAA'nın önemli komplikasyonu olan amiloidoz ile yakın ilişkisi söz konusudur.⁵⁻⁶ Çalışmamızın amacı genetik testlerin fenotip, subklinik inflamasyon ve komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ-YÖNTEM

Hastalar ve çalışma dizaynı

Çalışmaya 2000-2020 yılları arasında nefroloji polikliniğinde takip edilen, ek hastalıkları olmayan, genetik testleri çalışılmış 97 AAA hastası alındı. AAA tanısı Tel hashomer kriterlerine göre konuldu. (tablo-1)

Tablo 1: Tel-Hashomer Ailevi Akdeniz Ateşi tanı kriterleri

Majör kriterler
• Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
• Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloido
• 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 1major+ 2 minör kriter

Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, AAA aile hikayesi, böbrek biyopsisi, karın ağrısı, göğüs ağrısı, ateş, artirit, erizipel benzeri eritem, ilaçlar, ilaç dozları, ilaç uyumu, atak sayısı, teşhis yaşı, takip süresi, ilk ve son başvuru anında kronik böbrek hastalığı (KBH) olup olmadığı kaydedildi. KBH tanı kriterleri olarak KDIGO-2012 CKD kılavuzunda belirtilen bilgiler göz önünde tutuldu. Hastalar teşhis yaşlarına göre; 20 yaş altı erken başlangıçlı, 21-40 yaş arası erişkin başlangıçlı, 41 yaş ve üstü geç başlangıçlı olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Hastalar genetik özelliklerine göre de üç gruba ayrıldı. Grup I M694V homozigot mutasyonu olan, grup II M694V heterozigot veya M694V birleşik heterozigot mutasyonu olan, grup III M694V dışı homozigot, heterozigot veya birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalardan oluştu. Subklinik inflamasyon, hastaların atak olmadıkları dönemlerde ölçülen CRP ve fibrinojen değerinin normal limitin üstüne çıkması ve kontrollerin %75'inde bu durumun tespit edilmesi olarak tanımlandı. Mevcut çalışma için hastanemizin etik kurulundan Helsinki deklarasyonu göz önünde bulundurularak onay alındı (Onay numarası:26.06.2020-290).

Laboratuvar testleri

Hastaların ilk ve son başvuru anındaki üre, kreatinin, eGFR, 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi kaydedildi. eGFR, CKD-EPI formülüne göre hesaplandı. Hastaların tüm kontrollerinde bakılan eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen ve tam kan sayımı tahlillerinin aritmetik ortalaması kaydedildi. Ayrıca albumin, glukoz, ortalama kan basıncı da not edildi. Hastaların mutasyon analizleri PCR-ARMS (Polimeraz zincir reaksiyonu- amplifikasyon dirençli mutasyon sistemi) yöntemi ile yapıldı ve 12 farklı mutasyon (E148Q, P369S, F479L, M680I G/C, M6980 I G/A, 1692 del, M694V, M694I, V726A, K695R, A744S, R791H) araştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 (IBM corp. Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken kantitatif değerler normal dağılıma uyuyor ise ortalama ve standart sapma (\pm SD) olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değerler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak ifade edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, gruplar arasında parametreler normal dağılıyorsa One Way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun belirlenmesinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 36.64 ± 10.78 , teşhis yaşı 25.05 ± 1.47 , takip süresi 6.3 ± 4 yıldır. En sık görülen semptom %88.7 ile karın ağrısı olup bunu %67 ile ateş, %62.9 ile artirit takip etti. Hastaların %38.1'inde aile hikayesi vardı. Hastaların %26.8'inde subklinik inflamasyon tespit edilmiş olup %13.4'üne böbrek biyopsisi yapıldı. Tanı konulduğu anda hastaların %16.5'inde KBH varken 6.3 yıllık takip sonrası bu rakam %27.8'e yükseldi. Hastaların %34.3'ü üçden fazla ilaç kullanırken, ilaç uyumu %87.6 tespit edildi. Hastaların temel özellikleri ve üç grubun karşılaştırması tablo-2'de gösterildi.

Tablo 2: Üç grubun temel özelliklerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tüm hastalar (n:97)	Grup -1 (n:21)	Grup -2 (n:46)	Grup -3 (n:30)	P
Cinsiyet					
Kadın	%56.7	%47.6	%58.7	%60	0.633
Yaş	36.64 ± 10.78	38 (17.5)	33.5 (15.5)	34.5 (15.5)	0.927
Ortalama kan basıncı	81.6 ± 7.34	83 (10)	81.5 (14.75)	80 (11)	0.805
Teşhis yaşı	25.05 ± 1.47	24 (21)	22 (13.25)	25 (14.5)	0.695
Takip süresi	6.3 ± 4	7 (6)	9 (8)	4 (8.25)	0.222
Karın ağrısı	%88.7	%90.5	%84.8	%83.3	0.495
Göğüs ağrısı	%10.3	%0	%19.6	%3.3	-
Ateş	%67	%71.4	%67.4	%63.3	0.830
Artirit	%62.9	%76.2	%54.3	%66.7	0.201
Klimiğin başlangıç dönemi	%39.2	%38.1	%39.1	%40.2	0.889
Erken başlangıç					
İlaç sayısı (>3)	%34	%61.9	%19.6	%36.7	0.003
İlaç uyumu	%87.6	%85.2	%87	%83.3	0.438
Atak sayısı (>3/yl)	%11.3	%9.5	%13	%10	0.880
Aile hikayesi	%38.1	%19	%54.3	%26.7	0.007
Subklinik inflamasyon	%26.8	%52.4	%23.9	%13.3	0.007
Böbrek biyopsisi	%13.4	%28.6	%13	%6.6	0.034
İlk başvuru anındaki KBH	%16.5	%23.8	%19.6	%6.7	0.198
Son başvuru anındaki KBH	%27.8	%38.1	%21.7	%30	0.364

KBH: Kronik böbrek hastası

Tablo-3'de ise diğer laboratuvar verilerinin karşılaştırılması yer almaktadır. Tablo 3: Üç grubun laboratuvar verilerinin karşılaştırması

Parametreler	Tüm hastalar (n:97)	Grup -1 (n:21)	Grup -2 (n:46)	Grup -3 (n:30)	P
CRP	2.09±3.64	1.5(2.85)	0.85(1.23)	0.35(0.7)	0.001 ^{bc}
Fibrinojen	360±86	421(157.5)	347(82)	296.5(79.5)	0.000 ^b 0.008 ^c
ESR	12.12±10.78	11(10.5)	8(11)	8(8.75)	0.052
AKş	88±7.5	88(12)	89(10.5)	85.5(11)	0.106
Albumin	4.38±0.63	4.3(0.66)	4.5(0.5)	4.5(0.5)	0.003 ^a 0.002 ^b
EGFR ¹	99.5±21.2	110(42.9)	95.3(36.2)	93.1(19.7)	0.356
Proteinüri ¹	509±1898	100(515)	100(100)	100(200)	0.163
EGFR ²	103±25	104(47)	109.3(25.6)	101.7(38.8)	0.282
Proteinüri ²	226±966	100(225)	100(100)	100(150)	0.290
WBC	7768±2073	8000(4200)	7550(2700)	7820(2975)	0.826
Nötrofil	4897±1813	5000(4350)	4550(2250)	4800(2750)	0.862
Lenfosit	2117±588	2000(1350)	2100(855)	2100(650)	0.771
NLO	2.54±1.39	2.38(1.73)	2.12(1.29)	2.1(1.45)	0.727
PLO	138.1±48.32	140.3(103.2)	130.8(55.5)	127.1(37.2)	0.333
Platelet	278639±89448	265000(167500)	261000(92000)	2545000(84500)	0.872
MPV	8.5±1.05	8.3(0.95)	8.6(1.55)	8.5(1.77)	0.287
Hemoglobin	13.8±1.5	13.1(1.75)	13.8(2.4)	13.9(2.1)	0.323
RDW	14.9±7.78	14.6(2.9)	13.35(1.95)	13.25(1)	0.001 ^a 0.000 ^b

1- ilk başvuru anı ndaki değerler , 2 son başvuru anı ndaki değerler, a-Grup I -II, b- Grup I-III, c-Grup II -III arası olan karşılaştırmalar. CRP: C -reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, AKş: Açık kan şekeri, EGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, NLO: Nötrofil -lenfosit oranı, PLR: Platelet -lenfosit oranı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği

Üç grup arasında klinik bulgular açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Ancak grup-1'de kas-iskelet sistemi bulguları daha ön plandadır. Hastaların ilk ve son başvurdıkları andaki KBH görölme yüzdesi üç grup arasında anlamlı farklılığa sahip olmamasına rağmen, böbrek biyopsi oranlarının en fazla %28.6 ile grup-1'de olduğu tespit edildi. Ayrıca subklinik inflamasyon %52.4 ile en fazla grup-1'de bulundu. Aile hikayesi en fazla grup-2'de, üç ve daha fazla ilaç kullanımı ise grup-1'de anlamlı yüksekti.

Laboratuvar verileri açısından CRP ve fibrinojen düzeyi M694V homozigot veya heterozigot mutasyon gruplarında, diğer mutasyon grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca albumin seviyesi en düşük grup-1'de tespit edildi. Hemoglobin seviyeleri üç grupta benzer olmasına rağmen grup-1'de RDW düzeyi anlamlı yüksek bulundu. Diğer laboratuvar verileri açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

TARTIşMA

AAA tekrarlayan ateş ve serozit bulgularıyla karakterize, kendini sınırlayabilen genetik bir hastalıktır. Genelde çocukluk çağında gözlenir. Yirmi yaş altı vakalar %70-90 arasındadır.⁷⁻⁸ Çalışmamızda ise bu oran %39 bulundu. Bunun sebebi ise araştırmanın yetişkin nefroloji kliniğinde yapılmış olması olabilir. En sık tespit edilen bulgu %88.7 ile karın ağrısı olup Türk AAA çalışma grubunun verilerine benzerdir.³

AAA hastalığına ait olan MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alıp günümüzde bu gene ait 50'den fazla mutasyon tespit edildi. AAA hastaları, bu mutasyonları homozigot veya birleşik heterozigot (bir alelde farklı, diğer alelde farklı) olarak taşırlar. Hastaların %80'inde mutasyon saptanırken, %20'sinde klinik belirti olmasına rağmen mutasyon saptanmayabilir.⁵ Etnik ve çevresel faktörler farklı ırklarda farklı mutasyonların daha ön planda olmasına sebep olmaktadır. Türkler ve Musevilerde M694V mutasyonu daha yaygınken, Araplarda daha azdır.³⁻⁵ İspanyollarda ise R202Q mutasyonunun AAA kliniği oluşturduğu görüldü. ⁹ Çalışmamızda M694V homozigot mutasyon %21.6, heterozigot mutasyon %47.4 oranında bulundu. En dikkat çekici nokta ise M694V homozigot mutasyon olan grupta subklinik inflamasyon %52.4 idi. Yani iki hastanın birinde subklinik inflamasyon devam etmekteydi. Laboratuvar verileri de bu bilgiyi destekledi. Subklinik inflamasyon ise anemi, osteoporoz, infertilite, erken doğum, çocuklarda büyüme geriliği, proteinüri, amiloidoz gibi birçok komplikasyona zemin hazırlar.¹⁰⁻¹³ Serum amyloid A (SAA) karaciğerden salgılanan bir peptiddir ve inflamasyon özellikle IL-6 seviyesindeki yükseklik karşısında salınımı artmaktadır.¹⁴⁻¹⁵ Artan SAA birçok doku ve organda, özellikle böbreklerde, birikerek amiloidoz hastalığına sebep olmaktadır. Zaten çalışmamızda da böbrek biyopsi oranları %28.6 ile en yüksek, inflamasyonunda en yüksek olduğu, grup-1'de tespit edildi. Bütün biyopsi sonuçları ise AA

amiloidoz olarak raporlandı. Ayrıca her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da grup-1'deki hastaların KBH olma riskinin daha fazla olduğu görüldü.

M694V mutasyonu AAA hastalarında hastalığı ağır seyretirir. Artirit atakları daha ön plandadır.¹⁴⁻¹⁶ Hem M694V mutasyon varlığı hem de artirit atakları AA amiloidoz gelişimi açısından önemli predispozan faktörlerdir. Nikolay A ve ark. yaptığı çalışmada rekurent artirit ataklarının AA amiloidoz gelişiminde 2,28 kat etkili olduğunu raporladı.¹⁷ Bu durum; sinovyal hücrelerdeki SAA mRNA yapımının romatoid artiritli hastalarda artmasına benzer bir ilişkinin¹⁸, FMF hastalarında da geçerli olabileceği şeklinde yorumlandı. Çalışmamızda anlamlı olmasa da artirit ataklarının grup-1'de daha fazla olduğu gözlemlendi.

M694V mutasyonunun hastalığı biraz daha ağır seyrettirmesindeki bir diğer neden, hastalığın erken yaşlarda başlayıp, hastaların daha fazla atağa maruz kalmasıdır.¹⁹ Erken yaşlarda başlamanın bir diğer dezavantajı ise hastaların ilaç uyumsuzluğudur.²⁰ Halbuki kolşisin atak sayılarını azaltıp inflamasyon ilişkili komplikasyonları önler. Hatta hastada, ister semptomatik olsun ister asemptomatik olsun, subklinik inflamatuvar parametrelerin düzeylerini de azaltır.²¹⁻²² Çalışmamızda üçden fazla ilaç kullanımı en fazla grup-1'de olup ilaç uyumu açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

Çalışmamızı kısıtlayan noktalar; hastalık şiddetinin değerlendirilmemesi, cross-sectional bir çalışma olup IL-6 ve serum amyloid A (SAA) düzeylerinin ölçülmemesidir. Bununla birlikte yakın zamanda CRP ile SAA arasında yakın bir ilişkinin olduğu raporlandı.²³

SONUÇ

AAA hastalarında genetik test yaptırılıp özellikle M694V homozigot mutasyon tespit edilirse, ataklar ve subklinik inflamasyon açısından hastalar yakın takip edilmelidir. Hastalar kontrollere geldiklerinde atak döneminde olmasalar bile CRP, fibrinojen gibi inflamatuvar parametreler ölçülmelidir. Yüksek değerlere sahip olan hastalar yakın takip edilmeli ve gerekli tedbirler alınmalıdır. Aksi halde bu hastaların gelecekte AA amiloidoz, kronik böbrek hastası olma riski yüksektir.

TEŐEKKÜRLER

Çalışmada herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluştan maddi destek sağlanmadı. Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet. 1998; 351:659-64.
- 2-Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. Br J Haematol. 2009;146:467-78.
- 3-Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine. 2005;84:1-11.
- 4-Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. Clinical and Experimental Rheumatology. 2015;33:152-5
- 5-Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol. 2003;18:853-9.
- 6-Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. Rheumatology (Oxford). 2014 ;53:741-5.
- 7-Üreten K, Gönülalan G, Akbal E, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia Rheumatol Int. 2010; 30:911-5.
- 8-Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. Rheumatol Int. 2014;34:207-12.
- 9-Aldea A, Calafell F, Arostegui JI, et al. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination "hot-spot" at the MEFV locus. Human Mutation. 2004;23:399-406.
- 10-Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Clin Exp Med. 2005;5:87-98.
- 11-Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. Pediatr Hematol Oncol 2005;22:657-65.
- 12-Duzova A, Ozaltın F, Ozon A, et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol 2004;23:230-4.

- 13- Babaoğlu H, Armagan B, Bodakci E , et al. Predictors of persistent inflammation in familial Mediterranean fever and association with damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60:333-39.
- 14- Bayram MT, Çankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015; 35:1393-8
- 15- Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:105–112
- 16- Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2014 ;73:662-7
- 17- Mukhin N A, Kozlovskaya LV, Bodganova MV, et al. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015; 35:1257-61
- 18- O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, et al. Acute-phase serum amyloid A production by rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Res*. 2000; 2:142–8
- 19- Yalcinkaya F, Ozcakar ZB, Tanyildiz M, et al. Familial Mediterranean fever in small children in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29:87–90
- 20- Sönmez HE, Esmeray P, Batu ED, et al. Is age associated with disease severity and compliance to treatment in children with FMF? *Rheumatol Int*. 2019; 39:83-7
- 21- Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Yuksel S, et al. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:149–52
- 22- Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21:509–14
- 23- Stankovic Stojanovic K, Hentgen V, Fellahi S, et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: a study of 218 patients. *Clin Biochem*. 2017; 50:206–9.