

DERLEME

Oktay Sarı¹
Alpaslan Tanoğlu²
Ümit Aydoğan¹

¹Gülhane Askeri Tıp Fakültesi,
Aile Hekimliği Anabilim Dalı,
Ankara

²Gülhane Askeri Tıp Fakültesi,
Haydarpaşa Gastroenteroloji
Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi:

*Yrd. Doç. Dr. Oktay Sarı
GATF Aile Hekimliği Anabilim
Dalı Etlik (06018), Ankara
E-mail: osari@gata.edu.tr*

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralpgeneltip@gmail.com

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Birinci Basamakta Ailevi Akdeniz Ateşine Genel Yaklaşım

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçiş özelliği olan ve özellikle Sefardik Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi Doğu Akdeniz halklarında yaygın rastlanılan bir otoinflamatuvar periyodik hastalıktır. AAA; tekrarlayan ateş ve özellikle periton, plevra ve eklemlerde, poliserözite sekonder olarak ortaya çıkan ağrı ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Bulgular ani başlangıçlıdır, sıklıkla 20 yaşından önce ortaya çıkar ve genellikle 1 ile 4 gün içinde kendiliğinden kaybolur. Tüm dünyadaki AAA'li hastaların büyük çoğunluğu ülkemizde görüldüğü için, birinci basamakta çalışan hekimlerin AAA'li hastalara yaklaşımı önemlidir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Birinci Basamak

General Approach to Familial Mediterranean Fever in Primary Care

SUMMARY

Familial Mediterranean fever (FMF), an autoinflammatory periodic disorder, is an autosomal recessive disease that is prevalent among eastern Mediterranean populations, mainly Sephardic Jews, Turks, Armenians and Arabs. FMF is characterized by recurrent attacks of fever and pain secondary to polyserositis, especially peritoneum, pleura and joints. The symptoms are sudden onset, usually happen before the age of 20 and generally decrease spontaneously within 1-4 days. Since a large proportion of all the FMF patients in the world live in Turkey, approach to patients with FMF in the primary care is discussed in this article.

Key words: Familial Mediterranean Fever, Primary Care

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); periyodik ateş sendromları içerisinde en sık karşılaşılanı olup, genetik geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak 1908 yılında AAA ile uyumlu olabilecek bir olgu literatürde bildirilmiş olmakla birlikte net bir şekilde 1945 yılında “benign paroksizmal peritonit” adı altında tanımlanmıştır (1).

Epidemiyoloji: Doğu Akdeniz bölgesindeki Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda sık gözlenmekle birlikte son yıllarda tüm dünyada artan sayıda olguya rastlanmaya başlanmıştır (2). Literatürdeki AAA ile ilişkili araştırmalara göre Türkiye, en fazla AAA hastası yaşayan ülkedir. Türkiye’de AAA prevalansı kaynaklara göre 1/400 ve 1/1000 arasında olduğuna göre, ülkemizde tahmini olarak 100.000’in üstünde AAA hastası yaşamaktadır (3,4). Türkiye’de Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, aile kökenleri Kastamonu, Sinop, Tokat, Sivas, Ankara, Erzincan, Çorum, Çankırı, Kayseri, Malatya, Kars, Erzurum, Ağrı ve Erzincan’a dayanan bireylerde daha sık görülmektedir. Coğrafi bölge dağılımı açısından bakıldığında; Batı ve Orta Karadeniz, İç ve Doğu Anadolu bölgelerinden köken alan hastaların oranı diğer bölgelere göre daha yüksektir (5,6).

Sık rastlanılan bir hastalık olması nedeniyle birinci basamakta AAA’li hastalara uygun klinik yaklaşımın nasıl yapılacağına hekimlerimizce bilinmesi oldukça önem arz etmektedir.

Genetik: Otozomal resesif kalıtıma sahip bu hastalıktan sorumlu olan genin 16. kromozomun kısa kolunda (16p 13-3) bulunduğu saptanmıştır. 1997 yılında, iki farklı grup (International FMF Consortium ve French FMF Consortium) tarafından sorumlu genin yapısı açıklanmıştır. MEFV (Mediterranean FeVer) adı verilen bu gen 781 amino asitlik, Pysin ya da Marenostin adı verilen bir proteini kodlamaktadır (7,8). MEFV geninin protein kodlayan 10 fonksiyonel bölgesi (ekzonu) bulunmaktadır. Bu bölgelerde meydana gelen DNA dizisi mutasyonları AAA hastalığına neden olmaktadır. Bugüne kadar MEFV geninde saptanan mutasyon sayısı 200’den fazladır ve çoğu genin 10. ekzonunda bulunmaktadır. Bunlardan en sık tespit edilenler M680I, M694V, V726A, M694I ve E148Q olup ülkemizde de oldukça sık rastlanmaktadır (9,10). “MEFV” geni polimorfonükleer lökositler ve monositlerde kendini göstermektedir. Bu hücrelerde kendini gösteren pysin, interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, TNF- α gibi inflamasyonda çok önemli bazı sitokinler ve hücrenin ölümünden sorumlu NF-kB gibi bazı sinyal molekülleri ile iletişime girmektedir. IL-1 β inflamatuvar cevabın başlamasında en önemli rol oynayan sitokinlerdendir. TNF- α , akut inflamasyonda T helper-1 (Th1) hücrelerinin aktivasyonunu artırır (11,12). Bir yandan Th1 cevabı da inflamatuvar cevabın gelişimine katkıda bulunur. IL-6, TNF- α ile sinerjistik etkileri olan bir sitokindir,

karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezini artırır. Çalışmalarda tüm bu inflamatuvar sitokinlerin AAA’li hastalarda belirgin olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda interlökin-1 β , TNF- α ve NF-kB, AAA hastalığında yeni tedavi hedefleri gibi durmaktadır (13,14).

AAA hastalığı otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğundan heterozigot durumundaki anne ve baba, fenotipik olarak normal, ancak hastalık için taşıyıcıdır. Her iki ebeveyn de hastalık taşıyan genlerini çocuklarına aktardıkları zaman bu genler bakımından homozigot olan çocuk fenotipik olarak AAA hastalığını göstermektedir. Kız ve erkek çocuklarının hasta olma oranı aynıdır. Anne ve baba taşıyıcı olduğunda; çocukların %25’i homozigot hasta, %50’si anne ve babaları gibi heterozigot taşıyıcı ve %25’i ise homozigot sağlıklı olmaktadır. Anne ve babanın akraba olduğu durumlarda, hastalığın ortaya çıkma oranı, akraba olmayan bireylere göre daha fazladır (15).

Son yıllarda genetik analizlerin ülkemizde de yaygın bir şekilde yapılabilmesi, yukarıda belirttiğimiz gen mutasyonlarının ortaya konularak AAA tanısının kesinleştirilmesini sağlamıştır. Tipik hastalık bulgularının gözlenmediği hastalarda, genetik tanı çalışmalarının yapılması tanıyı koymada büyük fayda sağladığı gibi; ülkemiz gibi hastalığın sık görüldüğü ülkelerde genetik testlerin sonuçlarının negatif olması hastalığın dışlanması açısından da büyük önem taşımaktadır (2).

KLİNİK

AAA hastalığı; tekrarlayıcı ateş atakları, karın-göğüs ağrıları, artralji, artrit, miyalji ve erizipel benzeri deri döküntüleriyle karakterizedir. Genellikle çocukluk çağı ve erken ergenlik döneminde başlar. Ataklar sıklıkla birkaç hafta ya da ayda bir tekrarlamaktadır. Atak süresi 2-5 gün arasında sürmektedir (16).

Bu hastalığın belirtileri ele alındığında; özellikle tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artralji ya da artrit ön plandadır. Ateş sıklıkla 38°C’nin üzerine çıkar, genellikle 12 saat içinde düşmeye başlar. Bazı hastalarda ateş subfebril seyir gösterdiği gibi, nadir vakalar ateşsiz de seyredebilir. Karın ağrısına genellikle rebound ve defans gibi peritonit bulguları eklenmektedir. Hastalar artralji ile hekime müracaat edebilirler. Artrit bulguları özellikle alt ekstremitelerde görülür, geri dönüşlüdür ve sekel bırakmaz. Sık olmamakla birlikte plevrit ile seyreden AAA olgularına rastlanabilir, perikard tutulumu olan hastalar perikardit tablosuyla hekime başvurabilirler. Ayak bileğinin özellikle dış kısmında yerleşen erizipel benzeri döküntü hastalığın karakteristik bulgularındandır (17).

Çocukluk çağında, AAA’ne özgü olan “kısa süreli ve kendiliğinden düzelen ağrılı ve ateşli ataklar”, erişkinlerde tanımlanan bulgulardan farklı değildir. Ancak önemli olan hastalığı aklımıza getirmek ve erken tanı konmasını sağlayarak “Amiloidoz” komplikasyonunu engellemeye çalışmaktır. Nedeni

saptanamayan ateş, tekrarlayan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve özellikle ayak bileği ve diz eklemlerinde ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı durumlarında AAA'nden şüphelenilmelidir.

1. Özellikle küçük yaştaki çocuk hastalarda; Açıklanamayan veya tekrarlayan üst solunum

yolu enfeksiyonu, orta kulak enfeksiyonu tanıları ile antibiyotik verilen ateş atakları,

2. "Psikolojik" ya da "dikkat çekme" şeklinde yorumlanan karın ağrıları ve göğüs ağrıları,
3. Tanı alamayan ya da romatizma tanısı konulan eklem şişliklerinde, AAA hastalığı olma olasılığı akılda tutulmalıdır (6,16,17).

Tablo 1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri (22)

Major Kriterler	Minor Kriterler
- Peritonit, sinovit veya plörit ile giden tekrarlayıcı ateşli ataklar - AA tipi amiloidoz - Kolşisine cevap	- Tekrarlayıcı ateş atakları - Erizipel benzeri eritem - Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 major veya 1 major + 2 minor kriter	
Şüpheli tanı: 1 major +1 minor kriter	

Tablo 2. Livneh Tanı Kriterleri (23)

Majör Kriterler: Peritonit (yaygın) Plörit (tek taraflı) ya da perikardit Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) Tek başına ateş Tam olmayan karın ağrısı atakları
Minör Kriterler: Tam olmayan ataklar iki ya da tek bölgeyi tutabilen Göğüs Eklem Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Destekleyici Kriterler: Ailede AAA öyküsü Uygun etnik köken Hastalığın 20 yaşından önce başlaması
Atak özellikleri Ağır ve yatak istirahatını gerektiren ataklar Kendiliğinden geçmesi Ataklar arasındaki bulgusuz dönem Aşağıdaki testlerden bir ya da daha fazlasında oluşan geçici inflamatuvar yanıt: lökosit, sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen Aralıklı proteinüri ve hematüri Apendektomi ya da diagnostik laparotomi öyküsü Ailede akrabalık
Tanı: 2 majör ya da 1 majör ve 1 minör kriter gereklidir.

LABORATUVAR

Hastalık bulgularına, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit, fibrinojen ve C-reaktif protein gibi akut faz reaktanlarındaki artış eşlik eder. Ataklar arasında tümüyle klinik olarak 'sağlıklı' bir dönem yaşanır. Atak dönemleri dışında da akut faz reaktanlarındaki artışın saptanması, süreklilik arzeden bir subklinik inflamasyona işaret etmektedir. Bahsedilen akut faz reaktanlarına ilave olarak, serum amiloid A proteini (SAA), interlökin-1 β , interlökin-6, tümör nekrozis faktör-alfa gibi bazı inflamatuvar mediyatörler de AAA atakları sırasında yükselmektedir (18-20). Yapılan araştırmalarda süreklilik gösteren inflamasyon, artan SAA ile ilişkilendirilmiştir. Bu artış sekonder amiloidoza neden olup, amiloid proteinlerin böbrek, bağırsaklar, dalak, karaciğer ve kemik iliği gibi organlarda birikim yapmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu hastalarda kolşisinin tedavi edici ajan olarak kullanımından önce, birçok AAA hastasında 40 yaşlara varmadan amiloidoza bağlı

kronik böbrek yetmezliği geliyordu (21). Hastalığın kronik böbrek yetmezliği açısından potansiyel bir risk taşıması yanında, akut karın ağrısı ataklarının 'akut karın' tablolarını taklit ederek gereksiz apendektomi ve kolesistektomi operasyonlarına neden olması da morbidite nedenleri arasında sayılabilir.

TANI

Tanı klinik bulgulara dayanarak konulmaktadır. Başlangıçta Tel-Hashomer tanı kriterleri (22) kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1). Daha sonra, bu kriterlerinin yeniden düzenlenmesi ile geliştirilen Livneh tanı kriterlerinin (23) kullanımı kabul görmüştür (Tablo 2). Bu tanı kriterleri, ülkemiz gibi hastalığın sık rastlandığı ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktan ziyade, bilimsel çalışmalarda ortak görüş ve izleme kriterleri olarak başvurulmaktadır. Klinik pratikte, anamnez ve fizik muayene ışığında tekrarlayan ateşli serozit atakları ile birlikte

bahsedilen klinik özellikleri taşıyan vakalar, genetik testleri pozitif olan olgular ve bazı olgularda ise kolşisin tedavisine yanıt verenlere AAA tanısı konur (24).

AAA'ye özgü bir laboratuvar incelemesi yoktur, bu nedenle laboratuvar testleri tanı koydurucu değildir. Ancak yükselmiş değerler AAA tanısını destekler. Akut atak sırasında şu testlerde artış saptanabilir:

1. Lökosit sayısı
2. Eritrosit sedimentasyon hızı
3. Fibrinojen
4. C-reaktif protein (CRP)
5. Serum amiloid A proteini (SAA)

İdrar incelemesinde hafif hematüri tespit edilebilir ve gaitada gizli kan pozitif olabilir. Serum fibrinojen düzeylerindeki artışın AAA için çok tipik olduğu düşünülse de, en duyarlı göstergeler CRP ve SAA'dır (25).

Amiloidozun kesin tanısı böbrek biyopsisidir, alternatifi de rektal biyopsidir. Bu nedenle birinci basamakta proteinüri tespit edilen vakaların, 2. ya da 3. basamak sağlık kuruluşlarına yönlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

AYIRICI TANI

Birçok hastalığın süreci AAA ile karışabilmektedir. Bu nedenle AAA'in klinik tanısını koymadan önce aşağıdaki hastalıklar dışlanmalıdır;

- Cerrahi aciller (Akut Apandisit, İnvajinasyon, Perfore peptik ülser vs.),
- Hereditör anjiödem,
- Akut intermittant porfiria,
- Tekrarlayan pankreatit,
- Sistemik Lupus Eritematozus ve vaskülitler,
- Hipertrigliseridemi,
- Abdominal epilepsi ve abdominal migren.

Ayrıca diğer nadir ailesel periyodik ateş sendromlarını da ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır;

Hiperimmünglobulin D Sendromu (HIDS):

Ailesel geçişlidir. Ateş, karın ağrısı, deri döküntüleri ve eklem ağrısı atakları ile seyredir. 'Mevalonat kinaz' enzimini kodlayan gen hastalığa yol açar, çeşitli mutasyonları mevcuttur. AAA benzeri bulguların yanısıra serumda IgD yüksekliği, idrarda mevalonik asidüri ile tanı konur. Karın ağrısı olabilir ancak peritonit yoktur, ishal ve kusma sıklıkla gözlenir. Servikal lenfadenopati varlığı, artralji, vücutta yaygın makülo-papüler döküntüler ve kolşisine cevapsızlık AAA'den ayıran klinik bulgularıdır (26).

Tümör Nekrozis Faktör (TNF) Reseptör-1 ile ilgili periyodik sendrom (TRAPS):

Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. TNF reseptörlerinde mutasyon vardır. Ateş dönemleri AAA'ne göre daha uzundur. Şiddetli kas ağrısı ve sertliği, ciltte yer değiştiren yama tarzı geniş, eritematöz lezyonlar, konjunktivit, göz etrafında ödem ve kolşisine steroidlerden daha az cevap vermesi AAA'nden ayırt edicidir (27).

Periyodik ateş aftöz stomatit ve adenopati (PFAPA): Otozomal dominant geçişlidir. Sadece ateş ve/veya boğaz ağrısı atakları vardır, ağızda aftlar tespit edilebilir. PFAPA'ya her ülkede rastlanabilir. Ateş periodları yaklaşık 24–48 saat sürer. Kolşisine yanıt vermezken, steroid tedavisiyle 2–4 saat gibi kısa bir sürede dramatik iyileşme görülür (28).

Behçet Hastalığı: AAA gibi Türkiye ve Ortadoğu'da sık rastlanır. Tekrarlayan ateşli artrit, karın ağrısı veya epididimit görülebilir ancak artrit daha uzun sürelidir ve karın ağrısı AAA kadar belirgin değildir. Behçet hastalığının karakteristik bulguları olan tekrarlayan ağız ve genital bölge ülserleri, üveit ve eritema nodosum ayırıcı tanıda yol göstericidir (29).

Komorbidite: Vaskülitler; AAA ile en sık birlikte görülen hastalık grubudur. Henoch-Schönlein purpurası (HSP), poliarteritis nodoza (PAN) ve Behçet hastalığı bu hastalıkların başında gelmektedir.

Bu birliktelikten; her iki hastalığın ortak bir patogenezi paylaşımları ve/veya streptokok gibi bakteriyel, viral enfeksiyonlara karşı bozulmuş immün yanıt, genetik dışı ve çevresel faktörler sorumlu olabilir. Ayrıca juvenil idiopatik artrit, erişkin tipi romatoid artrit ve üveit de literatüre göre AAA hastalarında sık görülmektedir (30).

Komplikasyonlar: Türk AAA Çalışma Grubunun 2005 yılında, Medicine dergisinde yayınlanan makalesine göre; tüm çalışma grubunda AAA'li hastaların %12.9'unda amiloidoz mevcuttu ve bu oran 40 yaş üstü hastalarda %27.8'e ulaşmaktaydı (3). Bu oranlar ne yazık ki ülkemizdeki AAA hastalarında amiloidoz gelişim oranlarının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle uygun dozda ve erken kolşisin kullanımı büyük önem taşımaktadır. Amiloidoz gelişiminin ilk bulgusu intermitan proteinürüdür. Protein kaybı daha sonra sürekli hale gelir, miktarı artar ve tedavi edilmezse 3-5 yıl içinde "nefrotik sendrom" gelişir. Sonuçta hasta kronik böbrek yetmezliğine gider.

TEDAVİ

Kolşisin, AAA'nin temel tedavisidir. Günlük doz yetişkinler için 1.5-2 mg'dır. İlaç gün içinde 2-3 dozda almak en uygun yoldur ve sadece ağırlı günlerde değil her gün kullanılmalıdır. Kolşisin dışında anti-inflamatuvar anti-romatizmal ilaçlar (indometazin, ibuprofen, naproksen vs.) belirtileri hafifletebilir ancak AAA atağını engellemez. Beş yaş üzerindeki AAA'li çocuklarda amiloid gelişimini önleyen en düşük kolşisin dozu günde 1 mg, amiloid gelişmiş olan çocuk hastalarda en düşük doz günde 2 mg olarak bildirilmiştir. Küçük yaşlarda (2 yaş altında) tanı konulan hastalarda verilecek kolşisin dozu ile ilgili bilgiler sınırlıdır, bununla ilgili çalışmalar sürmektedir. Amiloidoz komplikasyonunu engellemenin en etkin yolu sürekli kolşisin tedavisine bağlı kalmaktır. Kolşisin kullandığı halde akut atakları olan hastalar bile

kolşisini kullanmaya devam etmelidirler (31). Amiloidoz gelişmiş hastalarda da kolşisin kullanılmalıdır. Çünkü kolşisin atakları engellemekte, amiloidozu geriletmekte, en azından ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Bu hastalar kolşisini mümkün olan en yüksek dozda kullanmalıdırlar. Günlük uygulamada bu doz 2 mg/gün'dür.

Literatürde kolşisinin İV kullanımına yönelik olarak, oral tedaviyi takiben haftada bir verilen 1 mg kolşisinden yanıt alındığı ifade edilmiştir. Ancak bu tedavinin uzun dönemdeki etkileri bilinmediğinden güvenilir olup olmadığı tartışmalıdır (32).

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri sindirim sistemi kaynaklıdır. %2-5 hastada diyare, bulantı ve kusma, gaz, karın içi kramplar görülebilir. Gastrointestinal yan etkiler süt ve süt ürünlerinden kaçınmakla azalabilir. Diğer nadir yan etkileri ise; lökopeni, trombositopeni, alopesi, miyopati ve nöropati, karaciğere toksik etkidir. Bunlar, ilacın aşırı yüksek dozlarda alınması, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olan kişilerde görülen sorunlardır. Günlük uygulamada hemen hiç bir zaman görülmezler (33,34).

Kolşisin kullanımının infertiliteye neden olduğuna dair bilgiler net değildir. Öte yandan kolşisini düzenli kullanan kadınlarda daha başarılı bir cinsel hayat ve artan bir doğurganlık olduğu bildirilmiştir. Yapılan araştırmalarda, gebeliğinde kolşisin kullanan kadınlarda sakat doğum yapma oranı

kolşisin kullanmayanlardan farksız bulunmuştur. Kolşisin süte geçer, fakat annenin ilacı kesmesini gerektirecek kadar yüksek düzeylere ulaşmaz. Bu nedenle emziren anneler de kolşisine düzenli olarak devam edilmelidir (35,36).

Kolşisin dışında tedavide interferon alfa denenmiştir. Çeşitli çalışmalarda AAA ataklarını durdurma ya da önlenmesinde interferon alfanın potansiyel rolü tanımlanmıştır. AAA ataklarının erken döneminde 3-10 milyonIU subkutan verildiğinde atakların durdurulmasında yaralı olduğu belirtilmiş ancak aynı grubun sonraki yaptığı çalışma bu sonuçları desteklememiştir (37,38). Yazarlar interferon alfanın sadece erken dönemde etkili olduğunu iddia etmişlerdir.

Bunlar dışında kolşisine dirençli vakalarda talidomid (başlangıç dozu 100 mg), etanercept (25 mg subkutan, haftada iki kez), infliksimab ve nakinra (IL-1 reseptör agonisti) gibi ilaçların duyarlılıkları gösterilmiştir (39-42).

Korunma: Hastaların kolşisin ilacını düzenli kullandıkları sürece hiçbir konuda diğer bireylerden farklı yaşamaları gerekmez. Yine de bazen aşırı bedensel yüklenmeyi gerektiren meslekler, ağır sporlar, çok uzun süre ayakta kalmak AAA ataklarını uyarabilir ya da atakların ağırlığını artırabilir. Hastaların beslenmelerinde herhangi bir değişiklik yapmalarına gerek yoktur, ama çok uzun süre aç kalmak atakları uyarıcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bernot A, Clepet C, Dasilva C, on behalf of the French FMF consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17(1): 25-31.
2. Ben-Chetrit E, Toutou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Rheum* 2009; 61(10): 1447-53.
3. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 1-11.
4. Cobankara V, Fidan G, Turk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(4 suppl 34): 527-30.
5. 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(4 Suppl 34): 31-4.
6. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int*. 2009; 29(11): 1307-17.
7. Etem E, Deveci SD, Erol D, Yuce H, Elyas H. Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Clinical and Molecular Study in the East of Anatolia Region of Turkey. *Open Rheumatol J* 2010; 4: 1-6.
8. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(7): 553-5.
9. Tüzün A, Dursun A, Ateş Y, et al. Ailesel Akdeniz Ateşi düşünülen 110 vakada sık görülen MEFV gen mutasyonları analiz sonuçları ve klinik bulgularla korelasyonu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46 (3): 238-41.
10. Coker I, Colak A, Yolcu I, et al. MEFV gene mutation spectrum in familial Mediterranean fever (FMF): a single center study in the Aegean region of Turkey. *Z Rheumatol* 2011; 70(6): 511-6.
11. Örün E, Yalcinkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör- α , interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 55(2): 123-8.
12. Lin E, Calvono SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127(2):117-26.
13. Dinarello CA. IL-1: discoveries, controversies and future directions. *Eur J Immunol* 2010; 40(3): 599-606.

14. Dinarello CA. Interleukin-1 beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med* 2009; 360(23): 2467-70.
15. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for Familial Mediterranean Fever patients with Chronic Arthritis and/or Sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol* 2011; 17(7): 358-65.
16. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 82(8): 705-6.
17. Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, Oubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM* 1999; 92(6): 309-18.
18. Guza G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on familial Mediterranean fever. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(3): 309-15.
19. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 890-7.
20. Kivity S, Danilesko I, Ben-Zvi I, et al. Serum amyloid A levels in kidney-transplanted patients with familial Mediterranean fever-amyloidosis. *Isr Med Assoc J* 2011; 13(4): 202-5.
21. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(4): 268-30.
22. Ergüven M, Emeksiz C, Deveci M, Özlü SG. Relation between microalbuminuria and gene mutations in familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr* 2008; 50(4): 326-5.
23. Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısal yaklaşım. *AÜTD* 2003; 35: 1-6.
24. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1879-85.
25. Guzel S, Andican G, Seven A, et al. Acute phase response and oxidative stress status in Familial Mediterranean Fever (FMF). *Mod Rheumatol* 2012; 22(3): 431-7.
26. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3): 133-44.
27. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: A 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(9): 806-12.
28. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135(1): 98-4.
29. Atagündüz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4 Suppl 30):S35-7.
30. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Akar N, Misirlioglu M, Cakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with familial Mediterranean fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000; 89(2): 177-6.
31. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34(8): 973-7.
32. 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(12): 2620-3.
33. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan B, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314(16): 1001-5.
34. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291(18): 932-4.
35. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment at conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with Familial Mediterranean Fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28(3-4): 245-6.
36. 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(12): 1186-6.
37. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*. 1997;36(9):1005-8.
38. Tunca M, Akar S, Soytürk M, 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(4 Suppl 34): 37-40.
39. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, et al. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (5 suppl 42): 99-5.
40. Ozgocmen S, Ozçakar L, Ardicoglu O, et al. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol* 2006; 25(1): 83-7.
41. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008; 167(6): 695-6.