

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ'NDE BÖBREK TUTULUMU

RENAL INVOLVEMENT IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Sema YILMAZ*

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve sinovit atakları ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. AAA'nin en önemli özelliğinden birisi sistemik amiloidoz ve amiloidoz dışı diğer böbrek patolojilerine neden olmasıdır. AAA ile ilişkili amiloidoz, başlangıçta proteinüri ile kendini gösterir, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Son 30 yılda hastalığa erken tanı koymak ve kolşisinle erken tedaviye başlamakla, AAA ile ilişkili amiloidoz insidansı giderek azalmıştır.

Anahtar kelimeler: Ailesel akdeniz ateşi, böbrek

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive inherited disease characterized by recurrent attacks of fever, peritonitis, pleuritis and synovitis. The most serious manifestation of FMF is the development of systemic amyloidosis and non-amyloid renal pathologies. It begins insidiously causing proteinuria, then progresses to nephrotic syndrome, and eventually ends in renal failure. The overall incidence of amyloidosis in FMF has diminished markedly in the last 30 years, due to increased recognition and earlier diagnosis of this disease and the widespread use of colchicine.

Key words: Familial Mediterranean Fever, kidney

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), etyolojisi tam olarak bilinmeyen, tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. AAA hastalığının en önemli özelliklerinden birisi de sekonder amiloidoz riskinin artmış olmasıdır. Hastalık ilk kez 1908'de Janeway ve Rosenthal tarafından bildirilmesine karşın, 1945 yılında Siegal, abdominal ağrı şeklinde tanımlanmış ve daha sonra bu hastalık için periyodik hastalık deyimi kullanılmıştır. Sohar ve çalışma grubunun (29) önerisiyle 1967 yılında bu hastalık için "Familial Mediterranean Fever" ismi benimsenmiştir. Goldfinger (12) tarafından 1972 yılında kolşisinin hastalık ataklarının önlemede etkili olduğu gösterilmiş, 1992 yılında sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olduğu bildirilmiştir (21). Bu tarihten sonra ilgili genin klonlanması için iki ayrı merkezde yoğun çalışmalar yapılarak genin klonlanması başarılmıştır (32,33).

Hastalık, en sık Kuzey Afrika ve Irak Yahudileri, Ermeni, Türk ve Arap halkında görülmektedir. Özellikle Kuzey Afrika'daki Sefardik Yahudiler, bildirilen olguların %60'ını oluşturur, hastalığın en şiddetli seyrettiği ve amiloidozun en sık görüldüğü etnik gruptur. AAA olgularının

%30'unu Ermeniler, %10'unu diğer Akdeniz ülke halkları oluşturmaktadır (26).

AAA'den sorumlu olarak bilinen MEFV geni, 16 nolu kromozomun kısa kolunda 60 kb'lık bölgede lokalize bulunmaktadır (27). MEFV geni 10 eksondan oluşmakta ve pirin (marenostirin) adı verilen proteini kodlamaktadır. Pirin sınırlı doku ekspresyonu olan, özellikle nötrofil aktivasyonunu dolayısıyla inflamasyonu baskılayan düzenleyici bir proteindir. MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda gelişen pirin disfonksiyonunun AAA etyopatogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir (34). Pirindeki mutasyon sonucunda, nötrofil aktivasyonundaki regülasyon bozulmakta, nötrofil aktivasyonu kolaylaşmakta ve sonuçta klasik bir AAA atağı gelişebilmektedir.

Hastalık ilk kez çocukluk ve genç erişkin çağlarında ortaya çıkmaktadır. Hastaların %75'inde yaşamın ilk 10 yılında ilk atak olmaktadır. Hastaların %90'ında ise, ikinci dekadın sonuna kadar ataklar başlamaktadır. Erkek kadın oranı 3/2 olup, hastaların %30-50'sinde AAA aile öyküsü pozitifdir (2).

Ataklar genellikle 12-72 saat süreçte olmakta, ataklar arası dönemde hasta asemptomatik kalmaktadır. Ataklar arası sürenin düzensiz oluşu ve atakların önceden belirlenemeyen bir zamanda ortaya çıkması önemli bir özelliktir. Atağı tetikleyen

Dergiye geldiği tarih/ Date received: 21.01.2008 Dergiye kabul edildiği tarih: 18.09.2008

* Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Konya
(İletişim kurulacak yazar: drsemayilmaz@hotmail.com)

faktörleri belirlemek de genellikle mümkün olamaz (14). AAA en önemli klinik bulguları; ateş, karın ağrısı, yan ağrısı, artrit, erizipel benzeri deri lezyonu ve amiloidozdur.

AAA ile ilişkili amiloidoz: AAA'nın en önemli ve korkulan komplikasyonu amiloidozdur. AAA'da görülen amiloidoz tipik olarak AA tipi sekonder amiloidozdur. Son 30 yılda hastalığa erken tanı koymak ve kolşisinle erken tedaviye başlamakla, AAA ilişkili amiloidoz insidansı giderek azalmıştır.

Amiloidoz, AAA'inin farklı bir fenotip özelliğidir ve etnik özellik amiloidoz gelişme sıklığını belirlemektedir. MEFV genindeki çeşitli mutasyonlara bağlı oluşan değişik haplotipler, AAA'inin değişik etnik gruplarda farklı şiddetle seyretmesini ve amiloidoz sıklığının değişik etnik gruplarda farklı olmasını belirlemektedir (3). AAA ilişkili amiloidoz prevalansı, Kuzey Afrika Sefardik Yahudileri'nde %37, Irak Yahudileri'nde %21, Türkler'de ve Ermeniler'de %8 oranında görülmektedir. Araplar'da ve Amerika'da yaşayan Ermeniler'de amiloidoz gelişimi daha az olmaktadır (16,20,22) Genotip-fenotip çalışmalarında, AAA'da görülen amiloidoz ile spesifik bir MEFV haplotipi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (8). MEFV lokusundaki 9 farklı çekirdek haplotipin en yaygın olanı alel 1 olarak bilinmektedir. Alel-1'in homozigotluğu, AAA ile ilişkili amiloidozla yüksek oranda birliktelik göstermektedir. Bu alel, Kuzey Afrika Sefardik Yahudileri'nde %98, Türkler'de %43 ve Ermeniler'de %42 oranında görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, homozigot M694V mutasyonuna sahip olan Yahudi, Ermeni ve Arap toplumunda amiloidoz gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (4,6,10). Özellikle M694I ve V727A-E148Q kompleks aleline sahip olan bu toplumlarda, amiloidoz gelişimi açısından risk oluşmaktadır (17). Ayrıca M694V mutasyonu taşıyan hastalarda, hastalık daha erken yaşlarda başlamakta, eklem tutulumu ve erizipel benzeri cilt lezyonları daha belirgin olmakta ve atakların kontrolü için daha yüksek kolşisin dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Türk toplumu üzerinde yapılan çalışmalarda, Türkler'de AAA ile ilişkili amiloidoz görülmekle birlikte, spesifik MEFV mutasyonu tanımlanmamıştır (30,38).

AAA ile ilişkili amiloidoz gelişiminde MEFV mutasyonu dışında daha farklı genetik faktörlerin de rol oynadığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda, serum amiloid A-1 (SAA) a/a genotipine sahip erkek hastalarda amiloidoz gelişimi açısından risk olduğu gösterilmiştir (1,11). Yapılan diğer bir çalışmada ise, major histokompatibilite kompleks sınıf I ile ilişkili gene (MICA) sahip olanlarda, AAA'nın daha erken yaşta görüldüğü ve atakların daha sık olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, MICA geni ile amiloidoz gelişimi açısından ilişki tespit edilememiştir (36).

AAA ile ilişkili amiloidoz gelişiminde çevresel faktörlerin de etkisi olmaktadır. AAA'ne bağlı amiloidoz sıklığı, Ermenistan'da yaşayan Ermeniler'de %25 iken, Amerika'da yaşayan Ermeniler'de %1 ve Lübnan'da yaşayanlarda ise %4,7 olarak bulunmuştur (7). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, AAA hastalarında amiloidoz gelişimi erkek hastalarda kadınlara oranla daha yüksek oranda bulunmuş, bu farklılığın amiloidoz gelişimi üzerinde östrojen hormonunun engelleyici etkisine bağlanmıştır. Aynı çalışmada, AAA'li hastalarda amiloidoz gelişimi açısından pozitif aile öyküsü en önemli risk faktörü olarak be-

lirlenmiştir (24). AAA'li hastalarda, ailelerinde amiloidoz olanların amiloidoz gelişimi açısından riskleri belirgin olarak artmaktadır. AAA'nin erken tanısı ve kolşisinle tedavisi amiloidoz gelişiminin önlenmesi açısından önemli olmaktadır. Yeterli ve düzenli dozda kolşisin tedavisi alan hastalarda amiloidoz gelişimi son derece az görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, kolşisin alan hastalarda amiloidoz gelişimi %2,3 olarak bildirilmesine karşılık diğer bir çalışmada ise düzenli ve yeterli dozda kolşisin almakta olan hastalarda amiloidoz gelişmediği tespit edilmiştir (24,41).

AAA'nde inflamatuvar olayın şiddeti ile amiloidoz sıklığı arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Hastaların çoğunda klinik bulgular silik olmasına rağmen, amiloidoz ile karşılaşmak mümkün olabilmektedir (15). AAA'nde tekrarlayıcı akut ataklar, akut faz reaktanı olan SAA proteini artışı ile birliktedir. Hastalığın yıllarca sürmesi ve tekrarlayıcı akut ataklar, bu proteinin yapısında değişikliklere neden olarak böbrekte ve diğer organlarda amiloid depolanmasına yol açmaktadır (13).

Amiloidoz gelişmiş olan AAA'li hastaların çoğu 40 yaşın altında bulunmaktadır. Amiloidoz gelişmiş olan AAA'li hastaların bir kısmı, geçmişe ait herhangi bir atak tanımlamayan kendini nefropatiyle gösteren hasta grubunu içermektedir. Fenotip II olarak tanımlanan bu hastaların serumlarında SAA proteinin sağlıklı kontrollere oranla belirgin olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, hastalarda subklinik bir inflamasyon varlığını, akut atak olmadan amiloidoz ve nefrotik sendrom gelişimini açıklamaktadır (9).

AAA'li hastalarda amiloidoz, kendini proteinüri ile göstermektedir. Amiloidoz, gastrointestinal sisteminde tutulum göstererek inatçı ishallerle karakterize malabsorbsiyona yol açmaktadır. Karaciğer ve dalak sıklıkla tutularak hepatosplenomegaliye neden olmaktadır. Kalp tutulumuna bağlı restriktif kardiomyopati, konjestif kalp yetmezliği ve aritmi gelişebilmektedir (40). Sürenal bezde amiloid infiltrasyonuna bağlı Addison hastalığı, testiste ise amiloid birikimine bağlı azospermi ve infertilite görülmektedir. Sinir ve eklem tutulumu ise AAA ile ilişkili amiloidozda nadir görülmektedir.

Amiloidoz gelişiminde mikroalbuminüri ve b-2 mikroglobulinüri varlığı, erken belirti olarak ortaya çıkmaktadır. AAA'li hastalarda inatçı proteinürinin varlığı, aksi kanıtlanmadıkça amiloidoz lehine değerlendirilmeli ve hastaya biyopsi yapılmalıdır. Biyopside amiloidoz tanısı, polarize ışık mikroskopunda kongo-kırmızısı boyalı dokuda elma yeşili çift kırılmanın görülmesi ile konulmaktadır. AAA ile ilişkili amiloidoz tanısında renal biyopsinin duyarlılığı %88, testis biyopsinin %87, kemik iliği biyopsinin %80, rektal biyopsinin %75, karaciğer biyopsinin %48 ve dişeti biyopsinin ise %19 olarak bulunmuştur (5). Çoğu klinisyen rektal biyopsinin invaziv olmamasından dolayı AAA ilişkili amiloidoz tanısında tercih etmektedir. Karın cilt altı yağ dokusu biyopsisi, diğer biyopsilere oranla AAA ilişkili amiloidoz tanısında daha az duyarlılığa sahiptir (35).

AAA ilişkili amiloidoz tanısı konan hastalara etkin tedavi yapılmazsa 5-10 yıl içinde nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Renal amiloidoz gelişmiş hastalar daha önceden kolşisin almasalar bile bu hastalara kolşisin mutlaka başlanmalıdır. Kolşisin, diğer organlarda amiloidoz gelişimini önlediği gibi renal amiloidoz gelişmiş hastalar-

da amiloidozun gerilemesini sağlamaktadır. AAA'li hastalarda, renal amiloidoz geliştikten sonra kolşisin tedavisi ile amiloidozun gerileyebilmesi için ilaç dozunun 2 mg/gün kadar yüksek dozlara çıkılması önerilmektedir (42).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygulanan hemodiyalizle, AAA'li hastalarda atak sıklığının azaldığı bildirilmiştir (23). Erken aşamada yapılan renal transplantasyon tercih edilmektedir. Kolşisinle, greftteki amiloid birikimi önlenirken, kalp, tiroid ve gastrointestinal sistemdeki amiloid birikimi daha belirgin hale gelebilmektedir (37). Renal transplantasyon sonrası uygulanan siklosporinin yer aldığı anti-rejeksiyon tedavisi kolşisin toksisitesine neden olabilmektedir. Siklosporin, kolşisinin böbrek ve karaciğer atılımı için gerekli olan multidrug resistans transport sistemi (MDR) inhibe ederek bu komplikasyona yol açabilmektedir (18).

AAA'nde amiloid dışı böbrek tutulumu: AAA seyri esnasında, Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve poliarteritis nodoza (PAN) gibi vaskülitler de görülebilmektedir. Özdoğan ve arkadaşları (19), AAA tanısıyla izledikleri 207 hastalık serilerinde HSP sıklığını %7 olarak bildirmişlerdir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda, AAA tanısı HSP tanısından sonra konulmuştur. AAA ile HSP birlikteliği ile beraber böbrek tutulumu olan hastaların yapılan böbrek biyopsilerinde, membranoproliferatif glomerülo nefrit, mezanjioproliferatif glomerülo nefrit ve Ig A nefropatisi gibi değişik histopatolojik bulgulara karşılaşılmıştır (31). Özdoğan ve arkadaşlarının (19) yaptığı aynı çalışmada PAN sıklığı da %1 olarak bulunmuştur. PAN ve AAA'nin birlikte görüldüğü hastalar, yalnızca PAN tanısı alan hastalardan daha gençtir ve bu hastaların bir kısmında izole PAN için nadir bir bulgu olan perirenal hematoma görülebilmektedir. PAN ve HSP'da görülen şiddetli miyaljiler, AAA atakları ile karışabilir, fakat AAA'nde ataklar daha kısa süreli olmakla birlikte, diğerlerinde ataklar daha şiddetli olmakta ve uzun sürmektedir. Bununla beraber, PAN ve HSP'da, AAA'nin aksine hipertansiyon ve trombositoz da tabloya eşlik etmektedir (28).

Son on yılda böbrek biyopsilerinde immünofloresan mikroskopik çalışmaların kullanılmasıyla AAA'li hastalarda amiloidoz dışında; mezanjiokapiller glomerülo nefrit, fokal ve diffüz glomerülo nefrit, hızlı ilerleyici glomerülo nefrit, Ig A nefropatisi ve Ig M nefropatisi gibi değişik histopatolojik bulgularla karşılaşılmıştır. Amiloidoz olmadan görülen bu tür glomerül hastalıkların etyopatogenezi konusunda tartışmalar sürmektedir (25). AAA'nde genetik mutasyona bağlı olarak görülen inflamasyonun baskılanmasındaki bozukluğun bazı antijenlere karşı verilen aşırı immunolojik yanıtın engellenememesi sonucu oluşan aşırı miktardaki immün komplekslerin glomerüllerden temizlenmesindeki yetersizlik, amiloid dışı glomerül hastalık gelişimine yol açabilmektedir (39).

KAYNAKLAR

1. Akar N, Hasipek M, Akar E. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor-alpha alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Amyloid* 2003; 10:12-16.
2. Ben-Cherit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998; 351: 659-667.
3. Ben-Cherit E. Familial Mediterranean Fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlations, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16: 431-438.
4. Ben-Cherit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 146-149.
5. Blum A, Sohar E. The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures. *Lancet* 1962; 1: 721-724.
6. Brik R, Shinawi M, Kepten I. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; 103: 70-76.
7. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C. MEFV-gene analysis in Armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999; 65:88-97.
8. Dagan T, Danon Y, Lotan R. Phenotype-genotype in FMF: Familial Mediterranean Fever. The official book of 1 st International Conference on FMF, September 1997; 239-245.
9. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 509-514.
10. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 145-149.
11. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149-1155.
12. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302.
13. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:79-81.
14. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006; 33: 1089-1094.
15. Livneh A, Shtrasburg S, Langevitz P. Regression of nephrotic syndrome in amyloidosis of familial Mediterranean fever following colchicine treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1713-1714.
16. Majeed HA, El-Shanti H, Al-Khateeb MS. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:371-376.
17. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C. Familial Mediterranean fever in Lebanon: mutation spectrum, evidence cases in Maronites, Greek Orthodoxes, Greek Catholics, Syriacs and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M691 mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 51-55.
18. Minetti EE, Minetti L. Multiple organ failure in a kidney transplant patient receiving both colchicine and cyclosporine. *J Nephrol* 2003; 16: 421-425.
19. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, Mat C, Yazıcı H. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-327.
20. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-2449.
21. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L. Mapping of a gene causing fa-

- mial Mediterranean fever to the short of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1507-1509.
22. Pras E, Livneh A, Balow JE. Clinical differences between north African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75: 216-219.
 23. Rubinger D, Friedlaender MM, Popovtzer MM. Amelioration of familial Mediterranean fever during hemodialysis. *N Engl J Med* 1979; 301: 142-144.
 24. Saatçı U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-623.
 25. Said R, Hamzeh Y, Tarawneh M, el-Khateeb M, Abdeen M, Shaheen A. Rapid progressive glomerulonephritis in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 412-416.
 26. Shonat M, Danon YL, Rotter JI. Familial Mediterranean fever: Analysis of inheritance and current linkage data. *Am J Med Genet* 1992; 44: 183-188.
 27. Shonat M, Livneeh A, Zemer D. Twin studies in familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1992; 44: 179-186.
 28. Sidi G, Shinar Y, Livneh A. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 174-176.
 29. Sohar E, Gafni J, Pras M. Familial Mediterranean fever a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
 30. Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever. is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000; 57: 430-434.
 31. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Cakar N, Kocak H, Ozkaya N, Gencgonul H. Familial Mediterranean fever- renal involvement by diseases other than amyloid. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 475-479.
 32. 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.
 33. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
 34. Tidow N, Chen X, Muller C. Hematopoietic- specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000; 95: 1451-1459.
 35. Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 395-397.
 36. Touitou I, Picot M-C, Domingo C. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 163-169.
 37. Turkmen A, Yıldız A, Erkoc R. Transplantation in renal amyloidosis. *Clin Transplant* 1998; 12: 375-378.
 38. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000; 93: 681-684.
 39. Yalcinkaya F, Tumer N. Glomerular lesions other than amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 21-23.
 40. Yıldız A, Akkaya V, Kılıcaslan R. Cardiac and intestinal amyloidosis in a renal transplant recipient with familial Mediterranean fever. *J Nephrol* 2001; 14: 125-127.
 41. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 973-977.
 42. Zemer D, Pras M, Sohar E. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 2001-2005.
-