

# Ailevi Akdeniz Ateşi

## FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Özlem ERDOĞAN\*, Ayşe ÖNER\*\*

\* Uz., Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Merkezi, Pediatrik Nefroloji Departmanı,

\*\* Prof., Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Merkezi, Pediatrik Nefroloji Departmanı, ANKARA

### Özet

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), rekurrent febril epizodlar ve seröz membranların inflamasyonu ile karakterize genetik bir hastalıktır. Akdeniz kökenli etnik gruplarda sık görülmektedir. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ve FMF geni (MEFV) 16 nolu kromozomun kısa koluna lokalize bulunmuştur. MEFV geninin protein ürünü pyrin/Marenostrin olarak adlandırılmıştır. Wild-tip pyrin, özellikle nötrofillerde, inflamasyonu önler. Fakat mutasyona uğramış pyrin inflamasyonu önleyemez ve febril serozal ataklar oluşur. Amiloidoz, tedavi edilmeyen FMF hastalarında çok sıktır. FMF amiloidozunda prezantasyon persistan ağır proteinüriyle olur ve nefrotik sendroma, sonunda son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Günlük profilaktik kolşisin tedavisi FMF hastalarının %95'inde febril serozal atakların komplet veya parsiyel remisyonunu sağlar, ayrıca nefropatik amiloidoz gelişimini önler.

**Anahtar Kelimeler:** FMF, MEFV mutasyonları, Amiloidoz, Kolşisin tedavisi

T Klin Pediatri 2002, 11:160-170

### Summary

Familial Mediterranean fever (FMF) is a genetic disorder characterized by recurrent febrile episodes and inflammation of serous membranes. It affects mainly ethnic groups living around the Mediterranean basin. It is transmitted in an autosomal recessive form of inheritance and the gene responsible for FMF (MEFV) has been mapped to the short arm of chromosome 16. The protein encoded by MEFV was named pyrin/Marenostrin. The wild-type pyrin is a direct down-regulator of inflammation, specifically in neutrophils. However, mutant pyrin can not down-regulate inflammation and results in febril serosal attacks. Amyloidosis is very frequent in untreated FMF patients. The presenting symptom of amyloidosis in FMF is persistent heavy proteinuria leading to a nephrotic syndrome and at finally end-stage renal failure. Daily prophylactic treatment with colchicine results in complete or partial remission of febrile serosal attacks in 95 % of FMF patients, and also prevents the development of nephropathic amyloidosis.

**Key Words:** FMF, MEFV mutations, Amyloidosis, Colchicine treatment

T Klin J Pediatr 2002, 11:160-170

Ailevi Akdeniz ateşi, herediter periyodik ateş sendromlarından en yaygın olan ve en iyi bilinendir. Rekurrent febril epizodlar ve periton, pleura, synovium gibi seröz membranların inflamasyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.

### Tarihçe - Epidemiyoloji

Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından, 16 yaşında, rekurrent ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda paroksizmal bir hastalık olarak bildirilmiştir (1). 1945 yılına kadar bir yayın mevcut olmayıp aynı

yıl Shepard Siegal kendisinde ve New York'da yaşayan 10 Ashkenazi Yahudisinde aynı tablonun olduğunu saptamış ve benign paroksizmal peritonit olarak yayınlamıştır (2). 1950'de Fransız Mamou ve Cattan, ilk kez hastalığın ailesel olduğunu ve lethal nefropatiye neden olabileceğini bildirmiştir (3). 1955'de nefropati gelişmiş ilk Türk vakalar yayınlanmıştır (4,5). Literatürde aynı hastalık tablosu rekürrent poliserozit, periyodik peritonit, rekürrent herediter poliserozit ve periyodik hastalık başlığı altında bildirilmiştir. 1950'lerde Yahudilerin kuzey Afrika, Irak ve Türkiye'den İsrail'e göçü ile geniş vaka raporları İsrail'den

bildirilmeye başlanmış, ve Heller ve ark. hastalığın klasik bulgularını tanımlayan Familial Mediterranean Fever (FMF) ismini önermişler ve uluslararası kabulünü sağlamışlardır (6). Hastalık adından da anlaşıldığı gibi familiyaldır, otozomal resesif olarak kalıtlıdır ve %50 vakada pozitif aile hikayesi mevcuttur. Akdeniz kökenli Yahudiler, Ermeniler, Araplar, Türkler ve Yunanlar'da sık görülmektedir. Sefardik Yahudilerde FMF prevalansı (1:250-1:1000) ve taşıyıcı sıklığı (1:8-1:16) çok yüksek bildirilmektedir (7). Hastalık çoğunlukla erken dönemde semptom vermekte olup vakaların %90'ı 20 yaşın altında, %60'ı 10 yaşın altında tanı almaktadır. Süt çocukluğu ve yaşlılık döneminde de FMF tanısı alan vakalar olmakla beraber 40 yaşın üzerindeki tanılarda şüpheli olunmalıdır. Geç dönemde tanı konulan vakaların, semptomların hafif olmasına bağlı olarak, gecikmiş teşhis olduğu düşünülmektedir (8). FMF sıklığı, çocuklukta her iki cinsde eşit olmasına rağmen erişkinlerde erkeklerde 1.5-2 kat daha sık görülmektedir. Bu durum, kadın seks hormonlarının atakları önleyici olduğu (mensurasyon periyodunda atak artmakta, gebelikte azalmakta, doğumdan sonra yine artmakta) veya kadınlarda mutasyon penetransının düşük olduğu şeklinde açıklanmaktadır (9).

### Klinik

FMF tipik olarak ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı ile karakterize olmasına rağmen deriden skrotuma kadar her lokalizasyonda semptomlar bildirilmiştir. Atakların genel özellikleri kısa süreli (12 saat-4 gün) olması, iyileşmenin spontan ve hızlı (2-4 saat) olması, atak sıklığının irregüler (1/hafta-<1/yıl) olmasıdır (8). Aile bireylerinde atakların özellikleri farklı olabildiği gibi aynı kişide de ataklar arasında süre, şiddet ve semptomlar açısından farklılık olabilir. Atakları başlatan spesifik moleküler tetikleyiciler kesin bilinmemekle beraber menstrasyon, emosyonel stres, yoğun fiziksel aktivite ve egzersiz tetikleyici faktörlerdir (9).

Hastalığın klinik bulguları, yaygın ve yaygın olmayan bulgular olarak iki başlık altında incelenebilir.

### Yaygın Bulgular

**ATEŞ:** Atak sırasında >38°C ateş teşhis için zorunlu kabul edilmekle beraber subfebril ateşli veya afebril ataklar da bildirilmektedir. Bu durumun ateşin ölçülmemesi nedeniyle subfebril ateşlerin saptanamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ateş titremeye hızlı yükselme, plato çizme ve ardından hızlı düşme ile karakterizedir. İzole kısa süreli ateş ve/veya konstitusyonel semptom ve bulgular (generalize kas, eklem ve kemik ağrısı, baş ağrısı, migren, geçici servikal veya generalize LAP, farenjial ağrı) şeklinde de ataklar olabilir (8,9).

**ABDOMİNAL BULGULAR:** Abdominal ağrı, en sık (%90-95) görülen bulgu olup genellikle bir kadranda lokalize başlayıp generalize olmaktadır. Ağrının şiddeti, hafif gaz ağrısından akut karın tablosuna (distansiyon, rijidite, rebound, peristaltizmde yavaşlama, konstipasyon, %10-20 diare, ayakta direkt batın grafisinde hava-sıvı seviyeleri) kadar değişebilen düzeylerde olabilir. Genellikle hasta veya ailesinden apendektomi, eksploratif laparotomi, laparoskopi hikayesi alınabilir (8).

**ARTRALJİ VE ARTRİT:** Vakaların %75'inde görülür. Eklem bulguları spontan veya travma/uzun süreli egzersizle ortaya çıkabilir. FMF'de görülen klasik eklem tutulumu akut monoartrit şeklinde olup genellikle alt ekstremitenin büyük eklemleri (ayak bileği, diz, kalça) tutulur, ateş eşlik eder, birkaç gün maksimum bir ay sürer ve sekel bırakmadan kendiliğinden düzelir. Vakaların çok az kısmında üst ekstremitte eklemleri ve temperomandibuler eklemler de tutulur. Synovial sıvı fazla sayıda nötrofil (100.000/mm<sup>3</sup>) içerdiğinden bulanıktır ancak sterildir. Radyolojik inceleme normaldir (8,9).

**PLÖREZİ:** Genellikle unilateral, ani başlangıçlı pleural effüzyon şeklinde olup hızla rezolusiyona uğramasıyla enfeksiyondan ayırtebilebilir. Vakaların %40-50'sinde saptanabilir. İnspiriumda artan göğüs ağrısı, solunum seslerinde azalma, hızlı, kısa ve yüzeysel solunum ile karakterizedir (8).

**CİLT BULGULARI:** FMF'in karakteristik cilt lezyonu "erizipel-like eritem" olup vakaların %3-46'sında görülür. Genellikle diz altında ön bacak üzerinde ayak sırtında keskin kenarlı, sıcak, hassas, şiş, kırmızı plaklar şeklinde görülür. Unilateral veya simetrik olabilir. Cilt biyopsisinde dermiste ödem, hiperemi, nötrofil infiltrasyonu görülür (8,9).

### Yaygın Olmayan Bulgular

**BASİT MYALJİ:** Vakaların %20-30'unda, genellikle alt extremitelerde akşamları yorgunlukla ortaya çıkan, maksimum 2 günde istirahat veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAID) düzelen kas ağrıları şeklinde görülür. Ateş ve objektif bir bulgu yoktur (9).

**UZAMIŞ FEBRİL MYALJİ:** Şiddetli, paralize edici kas ağrısı, ateş, abdominal ağrı, artrit, diare ve purpura ile karakterize olup kas enzimlerinde, elektromyografi (EMG)'de ve kas biyopsisinde anormal bir bulgu saptanamaz. Kolşisin ve NSAID'a cevapsız olup prednizon (1 mg/kg/gün, 6 hafta) semptomları suprese eder. Beraberinde hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit olması ve prednizona cevap vermesi nedeniyle patogeneizde otoimmünite suçlanmaktadır (10).

**UZAMIŞ ARTRİT:** Vakaların %5-6'sında görülür. Ateş yoktur veya subfebrildir. Kalça ve diz eklemleri sık tutulur. Genellikle birden fazla eklem tutulumu şeklindedir. Ayak bileği, üst ekstremitte eklemleri, omuz, temporomandibular eklem ve sternoklavikuler eklem tutulumu nadiren (<%5) görülebilir. Komplet iyileşme sık olmakla beraber kas atrofi, jukstaartikuler osteoporoz, litik erozyonlar ve osteonekroz gelişebilir. Kalça eklemde aseptik nekroz sıklıkla, tekrarlayan aspirasyon osteonekrozu önleyebilir, ancak eklem replasmanı gerektiren vakalar da bildirilmiştir. Diz eklemi tutulumunda synovektomi gerekebilir (11).

**SERONEGATİF SPONDİLOARTROPA-Tİ:** Bir çalışmada 160 hastanın 14'ünde bildirilmiştir. HLA-B27 negatiftir. Unilateral veya bilateral sacroileitis, rekürrent entesitis (topuk ağrısı, plantar fasciitis), sırt ve boyun ağrısı (apofizyal eklem obliterasyonu, vertebra füzyonu)

ile karakterize olup kolşisine dirençli, NSAID ve 2. kuşak antiromatizmal ilaçlara cevaplıdır (12).

**VASKÜLİT-GLOMERULONEFRİT:** Son zamanlarda FMF ile vaskülitik hastalıkların birlikteliği bildirilmektedir (13-16). FMF vakalarının %5-7'sinde HSP, %1'inde PAN görülmektedir. Bu oranlar genel popülasyonda bildirilen oranlardan belirgin derecede yüksektir. Bir çalışmada, 6000 FMF hastasının 3'ünde hafif SLE bulguları, 2'sinde antifosfolipid sendromu saptanmış, ancak insidans genel popülasyona göre yüksek bulunmamıştır (16). Şimdiye kadar 30 FMF hastasının kendisinde veya 1-2° akrabasında Behçet hastalığı olduğu bildirilmiştir (17). Vaskülitlerin yanısıra FMF hastalarında çeşitli glomerulonefritler postenfeksiyöz diffüz mesangial proliferatif glomerulonefrit (Ig A veya IgM depolanması ile), Tip II (immun kompleks) hızlı seyirli glomerulonefrit (RPGN) bildirilmiştir. Ancak sıklığının genel popülasyona göre yüksek olup olmadığı kesin bilinmemektedir (18).

**AKUT SKROTAL ATAKLAR:** Çocuklarda ve genç adultlarda daha sıklıkla (<%5). Tunica vaginalis testisin inflamasyonu ile genellikle unilateral skrotumda kırmızı ve ağrılı şişlik oluşur. FMF'de ateş ve ağrının dereceli (>12saat) gelişmesi ve sintigrafide hiperperfüzyon saptanması ile testis torsiyonundan ayrılarak gereksiz cerrahi girişim önlenir. Ancak rekürrent akut skrotal ataklar ile hidrosel, adhezyon ve kan damarlarında strangulasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden vakalar bildirilmiştir (19).

**PERİKARDİT:** Nonüremik perikardit nadir (<%1) görülür. Retrosernal ağrı, EKG'de ST elevasyonu ve EKO'da perikardial effüzyon saptanması ile tanı konulur. Vakaların çoğu hafif, unkomplike olmasına rağmen nadiren kronik restriktif perikardit ve tamponad gelişen vakalar bildirilmiştir (20).

Ayrıca FMF'de baş ağrısı, aseptik menenjitin klinik ve BOS bulguları, febril konvulsiyon, EEG anormallikleri (21), splenomegali (%10-60 vakada  $\leq 5$  cm, reaktif veya amiloid birikimi nedeniyle) (8) görülebilen diğer bulgulardır. Kadınlarda abortus

(%20-30) ve defektif ovulasyon, peritoneal inflamasyon sonucunda oluşan tubal adhezyonlar nedeniyle infertilite (%30) görülebilir (22). Erkeklerde fertilite etkilenmez.

Ataklar arasında hafif halsizlik ve ateş dışında genellikle semptom yoktur. Fizik incelemede splenomegali, laboratuvar incelemesinde hafif anemi, fibrinojen ve serum immunglobulinlerinde artış saptanabilir (9).

### Amiloidoz

FMF'in en ciddi ve tek lethal bulgusudur. Tedavi edilmeyen hastaların çoğunluğu (%90) 40 yaşına kadar amiloidoz geliştirir. Vakaların %6'sında ise erken dönemde 10 yaşına kadar amiloidoz gelişir (23). Amiloidoz bazı vakalarda febril serozal atakları takiben gelişirken (fenotip 1), bazı vakalarda febril serozal ataklar oluşmadan gelişir (fenotip 2). Fenotip 2 vakalar, amiloid gelişim prevalansının atak sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu görüşünün doğmasına neden olmuştur, ancak FMF'de deneyimli otörler (E. Pras) bu görüşün karşısındadırlar (9).

#### Amiloid gelişimini etkileyen faktörler

**1. Heredite:** Anne-baba akrabalığının ve ailede amiloidoz hikayesinin olduğu vakalarda amiloid gelişim riski 6 kat fazla bulunmuştur (24).

**2. Etnik farklılık:** Amiloid gelişme riski, tedavi edilmeyen kuzey Afrika Yahudilerinde %90, Türklere %60 bildirilmiştir (25,26).

**3. Çevresel faktörler:** Ermenistan'da yaşayan Ermeniler'de amiloid gelişme riski Amerika'da yaşayan Ermeniler'den daha fazla saptanmıştır (27).

FMF amiloidozu histolojik ve biyokimyasal olarak reaktif amiloidozu benzer. Serum amiloid A proteini (SAA), kromozom 11'deki 3 genle kodlanan, hepatosit, monosit ve fibroblastlarda sentezlenen, 104 aminoasitden oluşan bir akut faz proteinidir. İnflamasyon durumlarında kısa sürede 100-1000 kat artar. Fazla miktarda oluşan SAA'nın parçalanması ile oluşan 76 aminoasitlik amino terminal insolubl amiloid A proteini şeklinde ekstrasellüler ortamda birikerek organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olur (28). Karakteristik olarak

FMF amiloidozu nefropatik olup 5 safhası mevcuttur: prelinik, proteinürik, nefrotik, azotemik ve üremik (8). FMF amiloidozunda böbrek dışında, adrenal (adrenal yetmezlik), mide-barsak (malabsorbsiyon, diare), dalak (splenomegali), karaciğer (hepatomegali, asit, KCFT'de bozulma), tiroid (guatr, hipotiroidi), nadiren kalb (restriktif kardiomyopati, EKG bulguları, konjestif kalb yetmezliği), akciğer ve testislerde de amiloid birikimi olur (8,29). Renal amiloidozlu vakaların dializ ve renal transplantasyon gibi tedavilerle yaşam sürelerinin uzatılması ile FMF'in tek lethal bulgu renal amiloidoz kabul edilirken günümüzde diğer organ amiloidozları ile de ölümler bildirilmeye başlanmıştır. Pras şiddetli intestinal tutulumla bağlı malabsorbsiyon ile ölüm gelişen 8 vakasını bildirmiştir (30). Amiloidozda renal yetmezlik gelişse bile hipertansiyon nadir (%35) görülür, bu durum adrenalde (hipoaldosteronemi), vasküler duvarda (vazokonstrüksiyonun oluşması) ve otonom sinir sisteminde amiloid birikimine bağlıdır (17).

Amiloidozda kesin tanı, tutulan organ ya da dokudan biyopsi ile konulabilir: böbrek ve karaciğer biyopsisi (%80-100), submukozayı içeren rektal biyopsi (%70-80), kemik iliği biyopsisi (%60), abdominal yağ biyopsisi (%40), gingiva biopsisi (%19). Amiloidoz tip AA için kongo red ile boyanıp polarize ışık altında incelendiğinde elma yeşili çift kırıcılık görülmesi spesifiktir (9).

#### Laboratuvar Bulguları

FMF tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Kan incelemelerinde lökositoz, sola kayma, yüksek ESR, artmış akut faz reaktanları (fibrinojen, CRP, SAA, haptogloblin, C3 ve C4) ve artmış gammaglobulinler (özellikle Ig A ve D) saptanabilir. İdrar incelemelerinde atak sırasında transient proteinüri ve mikroskopik hematüri (<%5) saptanabilir. Persistan hematüri durumunda Ig AN, persistan proteinüri durumunda renal amiloidoz akla gelmelidir (8,9). Görüntüleme yöntemlerinde akut peritonit, pleurit ve artrit bulguları nonspesifiktir. Uzamış artritde osteoporoz, skleroz, eklem mesafesinde daralma, kayma, erozyon,

**Tablo 1.** Tel-Hashomer FMF tanı kriterleri

Major kriterler	Minor kriterler
1. Peritonit, synovit veya pleurit ile beraber rekürrent febril epizodlar	1. Rekürrent febril epizodlar
2. Predispoze hastalık olmadan Amiloidoz Tip AA	2. Erizipel-like eritem
3. Kolşisin tedavisine iyi cevap	3. Ailede (1° akrabalarında) FMF

kalça eklemde aseptik nekroz saptanabilir. Abdominal bilgisayarlı tomografide nefrotik safhada büyük hipodens böbrekler, üremik safhada küçük hiperdens böbrekler saptanır. Kardiyak amiloidozda EKO'da myokarda artmış dansiteler, sol ventrikuler duvar kalınlığında artış, EKG'de düşük voltaj (RV1+SV5/6 <20mm), sintigrafide kardiyak Tc-pirofosfat uptake'inde artış saptanır (31).

### Tanı

FMF tanısı için spesifik bir laboratuvar testi mevcut olmayıp karakteristik klinik gidişi ve aile hikayesi tanıda hala esas teşkil etmektedir. Tanıda Tel-Hashomer tanı kriterleri kullanılmaktadır (32) (Tablo 1). Hastada 2 major veya 1 major ve 2 minor kriter mevcutsa kesin tanı, 1 major ve 1 minor kriter mevcutsa muhtemel tanı konulur. Akut faz reaktanları ve ESR tanı kriterleri değil destekleyici kriterlerdir. Tanıda hala şüphe mevcutsa tedaviden tanıya (terapotik çalışma) gidilebilir. Kolşisin tedavisi (1 mg/gün) 6-12 ay verilir ve ardından tedavi kesilir. Hasta kolşisin alırken remisyonunda ve tedavi kesilince ataklar

tekrar oluşuyorsa FMF tanısı alır. Ancak FMF hastalarının %5'i 2 mg/gün dozundaki tedaviye bile cevap vermez ve tedaviye cevapsızlık her zaman FMF'i ekarte ettirmez (33).

### Genetik Tanı

1992 yılında pozisyonel klonlama tekniği ile FMF geninin (MEFV) 16 nolu kromozomun kısa kolunda (16p) lokalize olduğu saptanmıştır (34). MEFV 10 exondan oluşan orta büyüklükte bir genidir. Şimdiye kadar 16 mutasyon saptanmış olup çoğunluğu bir aminoasitin yer değiştirmesi ile oluşan missense mutasyon, ikisi aminoasit delesyonu şeklindedir (9,35,36). Mutasyonların 11'i exon 10'da, 3'ü exon 2'de, 1'i exon 3'de, 1'i exon 5'de saptanmıştır. Mutasyonların yaklaşık %85'inden 5 mutasyon sorumludur. Bunlar M694V (exon 10), V726A (exon 10), M680I (exon 10), M694I (exon 10) ve E148Q (exon 2)'dur. Ancak klinik olarak kesin FMF olan hastaların sadece %41-76'sında homozigot veya compound heterozigot MEFV mutasyonu saptanabilmektedir, diğerleri ise heterozigot (+/-) veya mutasyon (-/-) dir. Bu durum FMF'de hala bilinmeyen mutasyonların olduğunu veya FMF'den sorumlu ikinci bir genin olduğunu düşündürmektedir. Ya da hastanın FMF tanısı hatalıdır (overt FMF), hasta diğer herediter periyodik ateş sendromlarından biri olabilir (9). FMF'de genetik teşhise günümüzdeki yaklaşım Tablo 2'de gösterilmiştir (37). Tabloda görüldüğü gibi klinik tanı kesinse genetik tanı ne olursa olsun tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir. Genetik tanı, özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir ve şüpheli klinik tanıda mutasyon (++) saptanırsa tanı kesinleşir ve tedavi başlanır. Aile taramalarında

**Tablo 2.** FMF'de genetik teşhise yaklaşım

Klinik teşhis	Genetik teşhis	Final teşhis	Tedavi kararı
Kesin FMF	+/+, +/-, -/-	Kesin FMF	Kolşisin
Şüpheli FMF	++ +/-, -/-	Kesin FMF Şüpheli FMF	Kolşisin Takip veya terapotik çalışma
FMF (-)	++ +/-, -/-	Preklinik veya düşük penetrans Taşıyıcı, FMF (-)	Kliniğin ve proteinüri takibi Tedavi ve takip φ

**Tablo 3.** FMF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

<i>Febril ataklar:</i> Periyodik ateş ve farenjit (PFAPA) Hiperimmunglobulin D sendromu (HIDS) Febril nötropeni	<i>Eklem atakları:</i> Septik artrit Juvenil romatoid artrit Akut eklem romatizması Behçet hastalığı Reiter hastalığı Spondiloartropatiler
<i>Abdominal ataklar:</i> Nefrolithiasis (Renal kolik) Rekürrent Pyelonefrit Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) HIDS Ülseratif kolit Behçet hastalığı Porfiria Abdominal epilepsi Peptik hastalık Ülseratif kolit	<i>Göğüs Atakları:</i> Pnömoni Enfeksiyöz pleuroperikardit Otoimmün pleuroperikardit
	<i>Skrotal ataklar:</i> Testis torsiyonu Epididimit, Orşit Behçet hastalığı

asemptomatik bireylerde 2 mutasyon saptanması, düşük penetrasyonlu bir mutasyona veya prelinik safhada olan hastanın erken saptanmasına bağlı olabilir. Bazı otörler klinik olmasa da kötü prognozu gösteren homozigot M694V mutasyonlu hastaların tedavi edilmesini önerirler. Bütün bu bulgular, tanıda hala klinik gidiş ve aile hikayesinin genetik tanıya daha üstün olduğunu, sadece klinik şüpheli vakalarda genetik tanıya gidilmesi gerektiğini göstermekte ve genetik teşhis minor veya destekleyici bir kriter olarak kabul edilmektedir.

### Ayırıcı Tanı

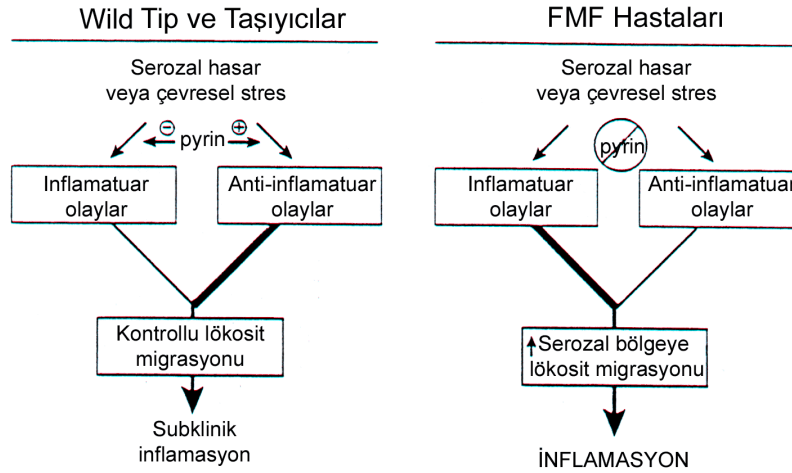
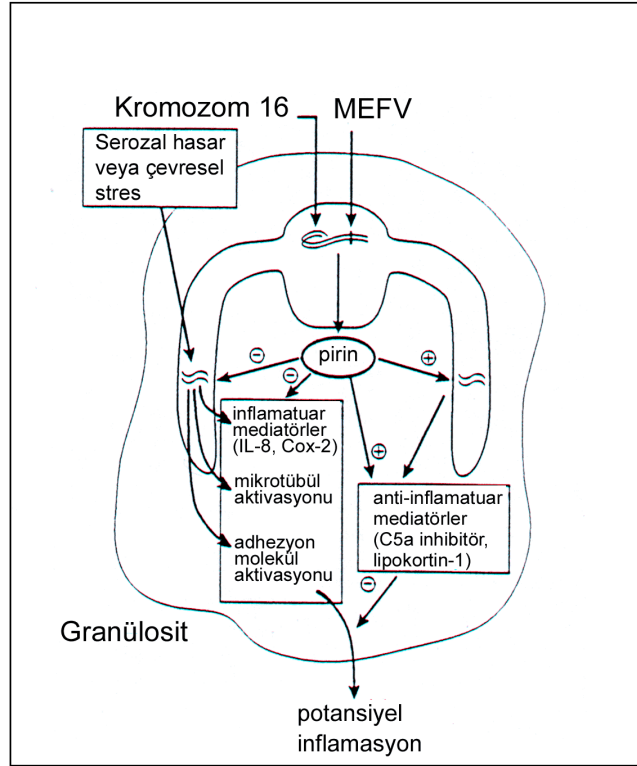
Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken durumlar Tablo 3’de gösterildi (17).

### Patogenez

FMF atağında, inflamasyon alanında aşırı nötrofil akümülyasyonuna yönelik çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür ve çalışmalar yapılmıştır (38-40). Bir çalışmada FMF hastaları ile normal bireylerin nötrofil morfolojisi ve fonksiyonları karşılaştırılmış, FMF nötrofillerinin normal morfoloji, fagositoz, kemotaksis ve mikrotubuler fonksiyon gösterdikleri ancak uyarana karşı fazla miktarda lizozim degranülasyonu olduğu saptanmıştır (41). Atak sırasında serum immunglobulinlerinde poliklonal artış olması nedeniyle otoimmün mekanizma suçlanmış ancak immunolojik anormalliklerin primer defekt olmadığı sekonder

geliştiği düşünülmektedir (42). Ataklarda antiinflamatuvar C5a inhibitör ve IL8 inhibitörün düşük bulunması nedeniyle otoinflamatuvar bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür (40,43). Emosyonel stres ile atakların başlaması nedeniyle katekolamin metabolizmasında defekt olduğu ileri sürülen hipotezlerden biridir (44).

Kromozom 16’nın kısa kolunda (16p) MEFV geninin bulunması ile FMF patofizyolojisine yönelik tüm çalışmalar, MEFV protein ürününün moleküler ve hücresele rolünün anlaşılmasına yönelmiştir (9). MEFV geninin ürünü, ateş (pyrexia) regülasyonunda rol oynadığından International FMF konsorsiyumu tarafından “pyrin”, Fransız konsorsiyumu tarafından Mediterranean Sea’nin eski latin adı Mare Nostrum’dan esinlenilerek “marenostriin” olarak adlandırılmıştır. Pyrin 781 aminoasit içeren 86 kDa ağırlığında pozitif yüklü bir proteindir. MEFV mRNA ve wild-tip pyrin özellikle periferel kan granüositlerinin stoplazmasında eksprese olur (45). Stimule olmamış nötrofillerde pyrin çok az bulunur veya yoktur. Wild- tip pyrin, çeşitli tetikleyici faktörlerle serozal hasar oluştuğunda, inflamasyona neden olan inflamatuvar mediatörlerin (IL-8, Cox-2) salınımını, mikrotubul aktivasyonunu ve adhezyon molekül ekspresyonunu inhibe ederken, antiinflamatuvar mediatörlerin (C5a inhibitör, lipokortin-1) salınımını artırarak lökosit migrasyonunu kontrol eder ve inflamasyonun subklinik kalmasını sağlar.



Şekil 1. Pirin ve FMF’de inflamasyon patofizyolojisi.

FMF’de ise mutasyona uğramış pyrin yapısal değişikliğe uğrar ve inflamasyonu inhibe etmek için gerekli olan serin proteaz zincirini içermediğinden serozal alanlara fazla miktarda lökosit migrasyonu olarak inflamasyon oluşur (Şekil 1). Heterozigotlarda ise atağı oluşturan tetikleyici moleküle normalden fazla fakat

kontrollü bir inflamatuvar cevap oluşur. Wild-tip pyrin C5a inhibitörün transkripsiyonel aktivatörüdür, mutasyona uğrayınca C5a inhibitörü kodlanamaz, sürekli C5a aktivasyonu, granülosit kemotaksisi ve tekrar C5a aktivasyonu ile önlenemeyen bir inflamasyon döngüsü oluşur (9,45-47). Granülosit spesifik gendeki bir

mutasyonun nasıl sadece serozal inflamasyona yol açtığı bilinmemektedir. Sadece serozal/synovyal membranlara tropizm gösteren ekzojen tetikleyici bir ajan, atak oluşumundan sorumlu olabilir. İkinci görüş ise mutasyona uğramış pyrin, nötrofiller üzerindeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirerek onların sadece belli dokulara yönelmesine neden oluyor olabilir (9).

### Genotip-Fenotip Analizi

FMF’de şiddet riskinin yüksek olduğu durumlar; semptomların erken yaşta başlaması, atak sıklığının fazla olması, yüksek dozda kolşisine ihtiyaç duyulması, artrit ve/veya erizipel-like eritemin bulunması, hastada veya ailede amiloidoz olmasıdır (30). Genotip-fenotip analizi yapıldığında bazı çalışmalarda, hastalığın şiddet skoru ve amiloid gelişim riski homozigot M694V hastalarda homozigot V726A hastalara göre fazla bulunmuştur (48). Ancak klinik FMF tanılı 100 hasta grubunda, mutasyon +/+, +/- ve -/- gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında atak sıklığı, şiddeti ve semptomların cinsi yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir (9). Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından FMF’li Türk çocuklarında yapılan çalışmalarda (49,50), MEFV mutasyonları ile klinik bulgular ve amiloid gelişme riski açısından bir korelasyon saptanamamıştır. Bu çalışmalarda genotip-fenotip korelasyonunun saptanamaması ve aile hikayesinde amiloidoz ve/veya anne-baba akrabalığının bulunması durumunda amiloidoz gelişiminin sık olduğunun gösterilmesi nedeniyle FMF’de farklı klinik tabloların oluşmasında ve amiloid gelişiminde sadece bilinen MEFV mutasyonlarının değil çevresel ve diğer genetik faktörlerin de etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

### Tedavi ve Prognoz

1950-1960 yıllarında FMF’e yönelik spesifik bir tedavi olmadığından fatal bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. Goldfinger’in 1972 yılında gut hastalığı için kolşisin kullanan bir hastada ve takiben kullandığı diğer 4 hastada FMF ataklarında düzelme olduğunu gözlemesi ve sonradan yapılan çift kör çalışmalarla bu görüşün doğrulanması ile günlük profilaktik kolşisin tedavisi FMF’de kullanılmaya başlanmıştır (51). Aynı tarihlerde

Özkan ve arkadaşları da periyodik ateşin tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak kolşisin tedavisini bildirmişlerdir (52).

Kolşisin nötral ve liposolubl bir alkaloiddir. Albumine düşük, nötrofillerdeki P-glikoprotein effluks pompasının yokluğu nedeniyle mikrotubullere yüksek afiniteyle bağlanır ve nötrofillerde plazmadan yüksek düzeyde bulunur (53,54). Başlıca ileumdan absorbe olur ve maksimum plazma konsantrasyonuna (t<sub>max</sub>) oral alımdan 0.5-2 saat sonra ulaşır, enterohepatik sirkülasyon nedeniyle 6. saatte ikinci piki oluşur. İlacın etkisi ile intestinal mukozada değişiklik olduğundan, tedavinin 12. gününden sonra absorpsiyon ve biyoyararlanımda azalma olur. Vücuttan atılımı başlıca safra, %20-30 idrarla olmaktadır. İlaç düşük bir terapotik indekse sahiptir, steady state plazma konsantrasyonu 0.5-3 ng/ml iken toksisite 3 ng/ml’de oluşmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü (t<sub>1/2</sub>) oral alımdan sonra 9-16 saatdir, böbrek veya karaciğer yetmezliğinde 2-3 kez, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde 10 kez uzadığından doz ayarlaması gerekir (55).

**Kolşisin dozu:** Yaş ve ağırlıktan bağımsızdır. Önerilen 1 mg/gün (1draje: 0.5-0.6 mg) dozunda başlanması, artırılarak remisyonun başarılı olduğu doza (maksimum 2 mg/gün) ulaşılması ve böylece ilaca toleransın artırılması, yan etkinin azaltılmasıdır. 1 mg üzerindeki dozlar 2 doza bölünerek verilmelidir. Tedavide önemli olan kolşisin devamlı günlük olarak kullanılmasıdır, tek bir dozun atlanması ile bile atak oluşabilir (30,56).

**Etki Mekanizması:** Kolşisin, yüksek konsantrasyonda bulunduğu nötrofil mikrotubullerini fiske ederek yeni mikrotubullere polimerizasyonu, intrasellüler transportu, mitozu, inflamatuvar mediator salınımını ve kemotaksisi önler. Ayrıca membran üzerindeki adhezyon moleküllerinin (endotel hücrelerinde E-selektin, nötrofillerde L-selektin) ekspresyonunu azaltarak nötrofillerin hedef serozal dokulara bağlanmasını engeller (57,58). Böylece inflamatuvar atak oluşumu açısından hastaların %65’inde komplet remisyon, %30’unda kısmi cevap oluşur. Vakaların %5’inde ise maksimum doza bile cevap yoktur, ancak amiloidoz oluşumunu engellemek için tedaviye



devam edilmelidir. İnflamatuar atak önlemenin yanısıra kolşisin tedavisi ile normal büyüme, gelişme ve fertilité sağlanır, abortus sıklığı azalır (59). Kolşisin hepatositlerden SAA sentezini inhibe ederek amiloid oluşumunu engeller. Zemer ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 9 yıllık takipde kolşisin tedavisini düzenli kullanan 906 FMF hastasının sadece %2'sinde amiloidoz gelişirken, tedaviye uyumsuz 54 hastanın %49'unda amiloidoz gelişmiştir (60). Pras ve arkadaşlarının çalışmasında, proteinürisi yokken tedavi başlanan hastaların 23 yıllık takiplerinde hiçbirinde amiloidoz gelişmemiştir (30). Kolşisin tedavisi ile amiloid nefropatisi gelişmiş hastalarda bile proteinüride, nefrotik sendromda düzelme olduğu, hatta renal biyopside amiloid depolanmasında azalma olduğu bildirilmiştir (61-63). Amiloidoz gelişen hastalarda  $\geq 1.5$  mg/gün doz önerilir. Ayrıca kolşisin apoptoz inhibisyonu ve kollajenaz aktivasyonu ile fibrozis, glomeruloskleroz ve kronik böbrek yetmezliği gelişimini önler (60,64, 65). Renal transplantasyon yapılan hastalarda bile greft amiloidozunu ve diğer organ depolanmalarını önlemek için kolşisin kullanılmaya devam edilmelidir (66).

**Yan etkiler:** Dar terapötik indeksine rağmen, kolşisin yan etkisi önerilen dozlarda nadirdir (9,17,67). En sık görülen yan etki akut ve kronik gastrointestinal rahatsızlıklar, bulantı, kusma, diare, abdominal kramplar ve laktoz intoleransıdır. Laktoz intoleransı normal populasyona göre 3 kat fazla görülmektedir, ancak laktozsuz diet ve simetikon ile kolşisin kesilmesine gerek kalmadan tedavi edilebilir (68). Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda, siklosporin kullanımında miyopati ve nöropati görülebilir (69). Miyopatide şiddetli proksimal kas güçsüzlüğü olur, serum kas enzimleri artar, EMG'de miyopatik patern, anormal spontan aktivite, kas biyopsisinde otofajik vakuoller ve lizozom agregasyonu saptanır. Miyopati reversibldir ve ilacı kesince 4-6 saatde düzelir. Nöropatide disestezi, tendon reflekslerinde azalma, assendan paralizi, mental bozukluklar (delirium, stupor, koma) ve konvulsiyon görülür, iyileşme yavaştır. Nadiren sitopeni (düzenli kan sayımı yapılmalıdır), DIC, döküntü, alopesi

(<%0.2) görülür. Erkeklerde sperm fonksiyon ve üretiminde bozulmaya neden olabilir, ancak reversibldir.

Kolşisin plasentaya çok az geçer ve teratojenik olmadığından gebelikde devam edilmelidir. Ancak mitoz ve mayozu durdurduğundan ve genel populasyona göre fazla sıklıkda olmasa da bazı hastalarda trisomi 21 görülmesi nedeniyle amniosentez yapılarak kromozom defektleri araştırılmalıdır (22). Kolşisin anne sütüne çok az geçtiğinden emzirmeye devam edilebilir (70).

FMF tedavisinde günümüzde kolşisine alternatif bir tedavi mevcut değildir. Bir çalışmada maksimum doz kolşisine cevap vermeyen 7 rezistan FMF vakasında, interferon-alfa tedavisi ile 21 atağın 18'inin 3 saatde düzeldiği gözlenmiştir. Ancak plasebo kontrollü çift kör bir çalışma yoktur (71).

Sonuç olarak, FMF zamanında ve uygun şekilde tedavi edilirse kendini sınırlayan bir hastalıkken, zamanında ve uygun tedavi edilmezse amiloid depolanması ile kronik böbrek yetmezliğine ve fatal gidişe yol açar (72).

#### KAYNAKLAR

1. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908; 23:504-18.
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23:1-21.
3. Mamou H and Cattan R. La maladie periodique (sur 24 cas personnels dont 8 compliques de nephropathies). *La Semaine de Hopitaux de Paris* 1952; 28:1062-70.
4. Artunkal S, Seyahi V. Five cases of periodic disease. *Turk Tıb Cem Mec* 1955; 21:282.
5. Yarkin C, Bankman N. La maladie perodique en Turquie. *Presse Med* 1957; 65:1633.
6. Sohar E, Pras M, Heller J and Heller H. Genetics of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1961; 107:529-38.
7. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1995; 57:455-7.
8. Sohar E, Gafni J, Pras M and Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227-53.
9. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, and Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the Millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. 1998; 77:268-97.

10. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21:1708-9.
11. Yalçınkaya F, Tekin M, Tümer N, Özkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheum* 1997; 36:1228-30.
12. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Sero-negative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27:67-72.
13. Tınaztepe K, Güçer Ş, Tınaztepe B. Vasculitides associated with familial Mediterranean fever (FMF): A clinicopathological study of eleven pediatric cases. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceedings of the 1<sup>st</sup> International Conference on FMF*. Jerusalem, Tel Aviv: Freund, 1997:125-8.
14. Özen S, Saatçi Ü, Balkancı F, Beşbaş N, Bakkaloğlu A and Tacal T. Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. *Scand J Rheumatol* 1992; 21:312-3.
15. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, Akar N, Mısırlıoğlu M, Çakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with familial Mediterranean fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000; 89:177-82.
16. Langevitz P, Livneh A, Padeh S, Dolitzky M, Pras E, Pras M. Systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS) in FMF Patients. *Clin Exp Rheum D-22* (abstract), p:293.
17. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Shai P, Migdal A, Sohar E, and Pras M. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:612-27.
18. Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, al-Khateeb M. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1992; 41:414-9.
19. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:72-4.
20. Zimand S, Tauber T, Hegesch, et al. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:67-9.
21. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of Familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9:301-2.
22. 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.
23. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D and Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J* 1982; 150:22-6.
24. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu 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 Paediatr* 1997; 156:619-23.
25. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S and Beşbaş N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 81:705-6.
26. Özer Fİ, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey. *Am J Med* 1971; 50:336-9.
27. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53:453-62.
28. Skinner M. Protein AA/SAA. *J Int Med* 1992; 232:513-4.
29. Kavukçu S, Türkmen M, Eroğlu Y, Canda T, Yörükoğlu K, Iğci E, Büyükgebiz A. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:210-2.
30. Pras M. What is familial Mediterranean fever? *Familial Mediterranean Fever II. International Conference 3-7 May, 2000 Antalya, Turkey.* (lecture) p:8-13.
31. Simons M, Isner JM. Assessment of relative sensitivities of noninvasive tests for cardiac amyloidosis in documented cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1992; 69:425-7.
32. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75:216-9.
33. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's Clin Rheum*
34. Pras E, Aksentijevich I, Gurberg L, Balow JE, Prosen L, Dean M, Steinberg AD, Pras M and Kastner DL. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New Engl J Med* 1992; 326:1509-13.
35. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB and Hawkins PN. Pypin/Marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *Q J Med* 1998; 91:603-6.
36. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chai JJ, Oddoux C, Wood G, Azzaro MP, Palumbo G, Giustolisi R, Pras M, Ostrer H and Kastner DL. Mutation and haplotype studies in familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999; 64:949-62.
37. Livneh A. The role of diagnostic criteria in familial Mediterranean fever. *Familial Mediterranean Fever II. International Conference 3-7 May, 2000 Antalya, Turkey.* (lecture) p:37-41.
38. Matzner Y, Eisenberg S, Stepenski P, Shoval SU, Azar Y: A C5a/IL-8 inhibitor deficiency in serosal fluids and fibroblast cultures of familial Mediterranean fever patients. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceedings of the 1<sup>st</sup> International Conference on FMF*. Jerusalem, Tel Aviv: Freund, 1997:3-10.
39. Matzner Y, Ayesh SK, Celniker DH, Ackerman Z, Ferne M. Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990; 150:1289-91.
40. Direskeneli H, Özdoğan H, Korkmaz C, Akoğlu T, Yazıcı H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26:1983-6.
41. Territo MC, Peters RS, Cline MJ. Leukocyte function in familial Mediterranean fever. *Am J Hematol* 1976; 307-11.

42. Ehrenfeld M, Pras M, Shoenfeld Y. Is familial Mediterranean fever an autoimmune disease or an immune mediated condition? In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. Proceedings of the 1<sup>st</sup> International Conference on FMF. Jerusalem, Tel Aviv: Freund, 1997:267-74.
43. Ayesh Sk, Azar Y, Barghouti II, Ruedi JM, Babior BM, Matzner Y. Purification and characterization of a C5a-inactivating enzyme from human peritoneal fluid. *Blood* 1995; 85:3503-9.
44. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention-leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989; 43:763-69.
45. 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.
46. Eisenberg S, Urieli-Shoval S, Azar Y, Centola M, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. C5a inhibitor and pyrin/marenostrin: Possible relationship. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. Proceedings of the 1st International Conference on FMF. Jerusalem, Tel Aviv: Freund, 1997:275-8.
47. Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JJ. Hypothesis: Familial Mediterranean fever-a genetic disorder of the lipocortin family? *AM J Med Genet* 1989; 34:163-7.
48. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M and Pras E. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid Int J Exp Clin Invest* 1998; 6:1-6.
49. Yalçınkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N and Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000; 93:681-4.
50. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Özkaya N and Elhan AH. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000; 39:67-72.
51. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *New Eng J Med* (letter to the editor). 1972; 287:1302.
52. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tağ T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972; 5:44-9.
53. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses* 1998; 51:377-80.
54. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:48-59.
55. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Schermann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:874-83.
56. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E and Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291:932-4.
57. Bauer EA, Valle KJ. Colchicine-induced modulation of collagenase in human skin fibroblast cultures. Stimulation of enzyme synthesis in normal cells. *J Invest Dermatol* 1982; 79:398-402.
58. Kiraz S, Ertenli I, Arıcı M, Çalgüneri M, Haznedaroğlu I, Çelik I, Pay S, Kirazlı S. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:721-4.
59. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34:973-7.
60. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314:1001-5.
61. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Int Med* (letter to the editor). 1992; 116:426.
62. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, and Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever: An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1804-11.
63. Öner A, Erdoğan Ö, Demircin G, Bülbül M, Memiş L. The effect of colchicine treatment in renal amyloidosis in childhood. *Clin Exp Rheum G-2* (abstract) p:301.
64. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Okur H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A. Apoptosis in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheum A-7* (abstract), p:277.
65. Schattner A. Colchicine-expanding horizons. *Postgrad Med J* 1991; 67:223-6.
66. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney-transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60:418-22.
67. Putterman C, Ben-Chetrit E; Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features and management. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:143-55.
68. Fradkin A, Yahav J, Zemer D. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1995; 31:616-20.
69. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987; 316:1562-8.
70. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1213-7.
71. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hızlı N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks. A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1005-8.
72. Gateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:61-4.

---

**Geliş Tarihi:** 08.12.2000

**Yazışma Adresi:** Dr. Ayşe ÖNER

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Merkezi  
Pediatrik Nefroloji Departmanı, ANKARA  
ayseoner99@hotmail.com