

İç hastalıkları

Ailesel Akdeniz Ateşi

SERVET ARIOĞUL *
TÜMAY SÖZEN**
ALİ OTO ***
AHMET OKTAY ****

AAA nedeni bilinmeyen, özellikle peritonl, sinovia ve plevranm yineleyici ateşli yangısal (enflamatuvar) tutulumu ile belirlenen kalıtsal bir hastalıktır.

En az beşyüz yıldan beri bilindiğine ilişkin kanıtlar bulunmakla birlikte ilk tanımı 1945 yılında Siegal¹ tarafından yapılmıştır. İlk tanımlamadan sonra hastalık ayrıntılı olarak incelenmiş, kavram olarak belirlenmiş ve genişletilmiştir. Bu arada yapılan çeşitli yayınlarda değişik pek çok isimle anılmıştır. "Recurrent polyserositis", "periyodik hastalık", "familial recurring polyserositis", "benign paroxysmal peritonitis", "periodic peritonitis" ve "ailesel Akdeniz ateşi" bunlardan bazılarıdır². Ancak bunların tümü de hastalığı gerçek anlamıyla betimleyebilmekten uzak gibi görünmektedir.

AAA'nin esas olarak Akdeniz yöresi halklarında, özellikle Sephardic Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde görüldüğü bildirilmiştir^{3,4,5}. Bununla birlikte son yıllarda ülkemizden yayımlar Türk Ulusunda da hastalığın seyrek olmayarak saptandığını ortaya koymuş ve konu ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunu olarak görülmeye başlanmıştır^{6,7,8,9}.

Hastalığın kesin nedeni henüz bilinmemektedir². Belirtiler genellikle 20 yaş altında başlamakta ve olguların bir bölümünde (Türkler ve Sphardic Yahudiler'de daha fazla olmak üzere) hemen her zaman ölümlü sonuçlanamioidozise gelişmektedir^{3,6,7,11,12,13}.

Son 10 yılda hastalığın tedavisi ile ilgili önemli gelişmeler olmuştur. 1972 yılında Goldfinger'in¹⁴ colchicine'i AAA tedavisi için önermesinden sonra hastalığın gidişi etkilenebilmiştir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Olguların çoğunluğunda hastalık belirtileri erken yaşlarda başlamaktadır, örneğin önceden yayınladığımız 71 olguluk AAA serimizde olguların % 71.2'sinde hastalık belirtilerinin 20 yaşından önce,% 33.3'ünde de 10 yaşından önce başladığı belirlenmiş ve hastalarımızın yaşlarının 2-39 arasında (ortalama 15.5)

olduğu saptanmıştır. AAA daha çok erkeklerde (2.7/1) ortaya çıkmaktadır¹⁰.

Ailesel adına karşın AAA olgularında aile öyküsünün varlığı her zaman gösterilememektedir. örneğin geniş serilerinde soyda AAA bulunma olasılığını Schwabe⁴ % 43, Siegal¹⁵ % 28 ve Sohar³ % 80 olarak bildirmişlerdir. Bizim serimizde bu oran % 33.3 olarak bulunmuştur¹⁰.

Çeşitli çalışmaların sonuçları hastalığın kalıtsal olduğu konusunda birleşmektedirler^{3,16}. Ancak kalıtım biçimi ile ilgili veriler hünez kesin olmaktan uzaktır. Bununla birlikte birçok yazarca da desteklenen "otozomal resessif" kalıtım biçimi en çok kabul görenidir¹¹.

Hastalığın en belirgin özelliklerinden biri yineleyen (paroksizmal) nöbetler şeklinde gidiş göstermesidir. Olguların çoğunluğunda belirli bir dönüşüm biçimi gözlenebilmekte ve dönüşüm sıklığı haftada bir ile iki yıl arasında değişmektedir¹⁰. Çeşitli yayınlarda stres, ekzersiz, soğukta kalma, menstruasyon gibi durumların nöbetleri ortaya çıkarmada etkin olabileceği ileri sürülmüşse de bu konu tartışmalıdır^{5,11,10}. Ayrıca birçok yazar gebelik süresince hastalığın alevlenmediğini ve bu durağanlığın laktasyon dönemine de uzanabileceğini bildirmişlerdir^{3,11,17}.

Hastalığın özelliği olan alevlenme dönemlerinin süresi kişiden kişiye ve hatta aynı kişide de nöbetten nöbete farklılıklar gösterebilmektedir. Bizim serimizde olguların çoğunluğunda (% 60) nöbetlerin 24-72 saat sürdüğü saptanmıştır¹⁰.

AAA alevlenmesinde ateş, olguların tümünde gözlenir. Serozal semptomlardan önce ortaya çıkar veya onlara eşlik edebilir. Genellikle birkaç saatte hızla yükselerek 38-40°C'ye dek ulaşır. Daha sonra hızla düşer ve çoğu kez diğer belirtilerden önce kaybolur. Alevlenmeler bazan yalnızca ateş yükselmesi ile geçebilir^{11,10}.

Ateşle birlikte şiddetli kann ağnsı en sık karşılaşılan alevlenme biçimidir⁸. Kann ağnsı genellikle bir

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

kadrandan başlayıp tüm karna yayılır. Ağrının şiddeti kannda hafif bir rahatsızlık duygusundan tipik akut cerrahi karına kadar değişen bir yelpaze oluşturur. Bazan bulantı, kusma ya da diyafragma irritasyonuna bağlı omuz ağrısı da eşlik edebilir². Çoğu kez peritonitis düşündürülen fizik hatta radyolojik bulgular da vardır. Bu nedenle önemli bir sıklıkta AAA'li olgulara akut kann nedeniyle cerrahi girişimde bulunulur, ancak laparotomide olumlu bulgu saptanamaz. Eğer herhangi bir girişimde bulunulmazsa 6-12 saat içinde ağrı şiddeti azalır ve genellikle 48 saat içinde de hastanın yakınması geçer.

Alevlenmelerde ikinci sıklıkta tutulan bölge eklemelerdir. Olguların % 25'inde ilk belirti eklem tutulumudur². Eklem tutulumunun olguların çoğunluğunda (% 75) atralji şeklinde kendini göstermesine karşın bir bölümünde de gerçek artrit söz konusudur^{10,11,8}. Genellikle monoartrit, seyrek olarak da poliartrit şeklindedir. Eklemde ani başlayan ağrı, şişlik ve duyarlılık vardır. Herhangi bir eklem olaya katılabilirse de diz, ayak bileği, kalça ve omuz eklemlerinin tutulumu en siktir⁴. Olguların % 5 kadarında uzun süreli (subakut ya da kronik) artrit oluşur. Akut artrit hızla gerileyip düzelmesine karşın bu hastalarda klinik ve radyolojik olarak destrüktif artropatiye varabilen değişiklikler gelişebilir. Ayrıca bu olgularda AAA'nın gidişi sırasında ankilozan spondilit benzeri artrit de ortaya çıktığı bildirilmektedir¹⁹.

Plevral yüzeylerin tutulumunun etnik özellikler gösterdiği ileri sürülmektedir². Gerçekten plevral tutulum Yahudilerde¹⁵ % 40, Ermenilerde⁴ % 81 ve Türklerde de^{6,10} % 20 ve % 15.5 olarak bildirilmiştir. Hastada akut plörit tablosu vardır. Hastanın ateşi yüksek, solunumu sık ve solumakla artan yan ağrısı vardır. Fizik inceleme normal bulunur. Radyolojik olarak kostodiyafragmatik sinüslerde kapanma saptanabilir. Torasentez yapılırsa berrak ve steril sıvı alınır. Kann ağrısında olduğu gibi belirtiler 12-24 saatte azalır ve 48 saatte tümünden düzelir.

AAA'li olguların % 25-35'inde kann ağrısı ve göğüs ağrısından bağımsız olarak da ortaya çıkabilen deri lezyonları saptanmıştır^{23,16}. Erişipel benzeri eriteni olarak da tanımlanan bu lezyonlar soliter, duyarlı, deriden kabarık 6-8 cm çaplı, dizin altında ve çoğu kez medial malleol üzerine yerleşen görünümündedir. Daha çok kadın hastalarda saptanmaktadır. Ayrıca yine alt ekstremitelerde eritendi, makülopapüler döküntüler de bildirilmiştir¹⁰.

Çok seyrek olmakla birlikte bazı yayınlarda serozal tutulumun kendisini pelvik enflamasyon ya da idnekslerin hastalığı olarak gösterebileceği bildirilmektedir. Bu olgularda pelvik incelemede overlerin ve serviks hareketlerinin duyarlılığı saptanabilir⁴.

Yine seyrek olarak AAA'li olgularda tipik Henoch-Schönlein purpurası gözleendiği bildirilmektedir. Klinik tablonun bu iki hastalıkta benzerliği nedeniyle ortak nedensel köken ileri sürülmektedir^{21,20}.

Bunlara ek olarak AAA gidişi sırasında non-üremik perikardit⁵ uzun süreli lenfadenopati^{11,11,13}, kas ağrıları^{12,1}, amiloidozis bulunmaksızın hematüri^{11,10}, alevlenmeler sırasında ya da kronik ishal ve malabsorpsiyon^{11,10,22,23} da bildirilmiştir.

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİNDE AMİLOİDOZİS

Amiloidozis AAA'nın iyi bilinen ve sonuçta ölüm götüren bir komplikasyonudur. Bazı yazarlar amiloidozisin gelişim zamanına göre iki ayrı klinik tip ayırdederler⁵:

Fenotip I: Diğer klinik belirtiler ortaya çıktıktan bir süre sonra proteinüri ve dolayısıyla amiloidozis gelişir. Hastalığın başlangıç yaşı, süresi ya da serozal belirtilerin şiddeti ile amiloidozis gelişmesi arasında ilişki bulunamamıştır.

Fenotip II: Hastalığın başlangıç belirtileri amiloid nefropatisi şeklindedir. Bu durumda tanı ancak aile öyküsünün varlığı ve daha sonra seroza belirtilerinin gelişmesi ile konabilir.

Hastalarda gelişen proteinüri ilerleyicidir. Nefrotik sendrom oluşur ve sonunda üremi tablosu içinde hasta ölür. Amiloidozis gelişen olgularda yaşam süresinin proteinüri ortaya çıktıktan sonra ortalama 7-9 yıl, nefrotik sendrom geliştikten sonra da 3 yıl kadar olduğu bildirilmiştir¹⁸.

AAA de amiloidozis prevalansı konusunda yazarlar arasında fikir birliği yoktur. Değişik etnik gruplarda hatta aynı etnik grup içinde bile farklı sıklıklar bildirilmektedir. AAA'ne bağlı amiloidozisin Sephardic Yahudilerde sık görüldüğü bilinmekte ve görülme sıklığı % 1242 olarak bulunmaktadırlar^{3,13}. Bununla birlikte Ermeniler ve Askenasic Yahudilerde çok seyrek geliştiği bilinmektedir^{4,15}. Ülkemizden daha önce yapılan yayınlara göre amiloidozis en sık Türk ırkında görülmektedir. Gerçekten Özdemir ve ark.⁶ ve Özer ve ark.⁷'nin serilerinde bu oran % 60 olarak bildirilmiştir. Bizim serimizde ise bu oran % 38 olarak bulunmuştur¹. Bu sonuç Türklerde AAA'ne bağlı amiloidozisin seyrek olmadığını ancak sanıldığı gibi tüm ırklara göre en sık olmadığını düşündürmektedir. Önceki yayınlarda gözlenen farklılık, büyük olasılıkla önceki çalışmalardaki olgu sayısının azlığına ve kaçınılmaz olarak olguların seçilmiş olmasına bağlı gibi görünmektedir. Ek olarak çok yakın zamanda Paykoç ve ark.¹'lannın yayınladığı bir seride AAA'de amiloidozis gelişme sıklığının Türk ırkında % 2.5 olarak bildirilmiş olması oldukça şaşırtıcıdır. Farklı etnik gruplarda AAA'ne bağlı amiloidozisin farklı görülme sıklığı gerçeğinden genetik özelliklerin farklılığı sorumlu olabilir. Ancak bu önemli farklılıkların basit ve yapay nedenlere bağlı olabileceğini de unutmamak gerekir¹³.

Son sınıflamalarda AAA'e bağlı amiloidozisin klinik özellikleri ikincil amiloidozise benzeyen hered-

familial amiioidozis olarak belirlenmektedir. Histolojik olarak ve biyokimyasal olarak AA protein fibrillerinin depolanmasının gösterilmesi de ikincil amiloidozise benzer özelliklerdir²⁴.

LABORATUVAR BULGULARI

AAA'de özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Nöbetler sırasında eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı ve plazma fibrinojen düzeyleri yükselir. Beyaz küre sayısı genellikle 13000-18000/mm³ arasında olmakla birlikte, 28000/mm³'e ulaşan değerler saptanabilir. Sedimentasyon hızındaki artış da genellikle 40-60 mm/saat dolayındadır, bazı olgularda 120 mm/saat'a ulaşabilir.

Alevlenmeler sırasında sinovia ve peritondaki patolojik değişiklikler özgül olmayan akut serözit şeklindedir. Daha önce de belirtildiği gibi amiioidozis, ikincil amiioidozis benzeri histokimyasal özellikler gösterir. Rektal ya da renal biyopsi patolojik tanı için genellikle yeterli olmaktadır.

Radyolojik inceleme ile de hastalıkla ilgili özgün bir bulgu saptanamaz. Alevlenmeler sırasında akut peritonitte görülene benzer radyolojik görünümler ortaya çıkabilir.

TANI

Hastalıkla ilgili tüm çalışmalara karşın AAA tanısı günümüzde de klinik özelliklere göre konmaktadır. Laboratuvar verileri daha çok diğer hastalıkların ayırılmasında yardımcı olmaktadır. Uygun klinik özelliklerle birlikte hastalığın sık görüldüğü etnik gruptan olma bu tanıyı akla getirmelidir. Yineleyen nöbetler şeklinde gelen ve kendi kendine geçen ateş yükselmeleri ile birlikte kafa ağrısı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı nöbetleri hastalığı düşündürmelidir. Nöbetlerin AAA'ne bağlanabilmesi için ateşin bulunması zorunludur. Daha önce de belirtildiği gibi nöbetler bazan yalnızca ateşle seyredebilir. Aile öyküsünün ve sistemik amiloidozisin varlığı tanıyı destekler. AAA'ne bağlı belirtiler ve bulgular birçok sistemik hastalığın seyri sırasında da ortaya çıkabileceğinden AAA tanısına ulaşabilmek için altta yatabilecek herhangi bir hastalığın bulunmadığının kanıtlanması gerekir^{17,25}.

ETİYOLOGENİZ

Hastalığın nedenini bulmaya yönelik çalışmalarda henüz belli bir ilerleme kaydedilememiştir. Sitogenetik çalışmalar herhangi bir kromozom bozulduğu göstermemiş, ayrıca hasta olmayanlardan ayırtıcı özellik gösterebilecek bir HLA örneği de saptanamamıştır. Bir ara etiyoetiyolojinin suçlanması üzerine yoğunlaşan çalışmaların sonuçları da kesinlik kazanmamıştır⁵.

Son 10 yılda, özellikle bağışıklık mekanizmalarının patogenezi etkisi olabileceği düşüncesi ağırlık kazanmıştır. AAA'li hastalarda serum kompleman düzeylerinde (C₂, C₃, C₄) artış ve kriyofibrinojenin varlığı

gösterilmiştir^{26, 27}. Bunun yanında AAA'li hastaların % 50'sinde dolaşan immün kompleksler ve % 29 hastanın serumlarında da soğukta reaksiyon veren lenfotoksinler saptanmıştır²⁸. Çok yeni bazı çalışmalarda da AAA'li hastalarda baskılayıcı Thüresini (suppressor T celi) işlevlerinde bozukluk bulunduğunu gösteren ipuçları elde edilmiştir²⁹. İlginç olarak bu bozukluğun hemodiyaliz ile düzeldiği gözlenmiştir²⁹. Ancak tüm bu ayrıntılı çalışmalara karşın bağışıklık mekanizmasının hastalığın patogenezinde kesin etkisi ve yeri henüz belirlenmiş değildir.

TEDAVİ

Bir hastalık olarak tanımlanmasından sonra pek çok tedavi yöntemleri (az yağlı diyet, kortikosteroidler, salisilatlar, antibiyotikler, paraaminobenzoik asit, immüno-supresif ilaçlar, desensitizasyon) denenmiş, ancak hiçbirinden kesin sonuç alınamamıştır⁷. Hastalığın etkin bir tedavisi 1972 yılında Goldfinger'in¹⁴, colchicine'in AAA nöbetlerinin yinelenmesini önlediğini göstermesine değin bulunamamıştır. Daha sonra bu konuda yapılan kontrollü çalışmalarda alınan sonuçlar, nöbetlerin önlenmesinde ve alevlenmelerin geçirilmesinde colchicine'in başarısını

kanıtlamıştır^{30, 31, 32}. Bir çalışmanın sonunda nöbetlerin geçirilmesinde migrende ergo türevlerinin kullanımına benzer şekilde bir colchicine kullanım biçimi önerilmiştir. Buna göre hasta, nöbetin başlangıcını hissedince; ilk dört saatte, saat başı 0.6 mg, ikinci dört saatte, iki saatte bir 0.6 mg, sonra da iki gün süre ile 12 saatte bir 0.6 mg colchicine almalıdır. Bu yöntemle olguların çoğunluğunda nöbetin tamamen geçtiği ya da çok hafif atlatıldığı saptanmıştır³³. Nöbetlerin önlenmesinde salık verilen colchicine dozu ise günde iki-üç kez 0.6 mg'dır⁵. Sürekli colchicine tedavisi altında olan olguların % 65'inde hiç nöbet görülmediği, % 27'sinde ise seyrek olarak nöbetlerin ortaya çıktığı bildirilmiştir¹⁸.

Colchicine'in AAA'de amiioidozis üzerine olan etkileri, hastalığın doğal gidişini değiştiren çok çarpıcı sonuçlar doğurmuştur. Gerçekten de bu konuda genel izlenim colchicine'in kullanıma girmesi ile AAA'li hastaların yaşam sürelerinin belirgin olarak uzadığı ve yaşam kalitesinin düzeldiği şeklindedir. Çeşitli çalışmalar colchicine ile proteinürinin azaldığını, hatta erken dönemde kullanılmaya başlanırsa amiioidozis gelişimini önlediğini gösteren ipuçları vermektedirler^{14,38}. Bizim sınırlı deneyimlerimizin sonuçları da bu yöndedir¹⁰.

Colchicine'in AAA'deki olumlu etkisinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Ancak bugün için bilinen nötrofil mikrotübül oluşumunu ve degranülasyonunu bozabildiğidir. Bu ve benzeri hücre tasarrufla mekanizmalarla yangısal yanıtı (inflammatory response) değiştirebileceği söylenmektedir. Gerçekten çalışmalar colchicine'in hücre bölünmesini metafaz aşamasında durdurduğunu, hücre mobilitesini

bozduğunu, makrofaq ve polimorfların fagositozunu ve endositozunu engellediğini ve fibroblastlar tarafından fibril yapımını da azalttığını göstermiştir. Amiloidozisteki etkileri ise, amiloidozis patogenezindeki son görüşlerimizin ışığı altında üç ana noktada özetlenmeye çalışılmaktadır.

- a. Amiloid maddesinin öncülleri olan SAA proteininin yapımının azalması,
- b. Bu öncülerin fagositozunun önlenmesi,
- c. Çözünür olmayan lifsel yapıların oluşumunun önlenmesi^{21,34}.

Uzun süreli olarak kullanılan tüm ilaçlarda olduğu gibi colchicine ile de bazı yan etkiler ortaya çıkabilir. Ancak çoğunlukla bunlar önemsiz ve tedavinin durdurulmasını gerektirmeyen düzeydedirler. İshal ya da karın ağrısı şeklinde ortaya çıkan gastrointestinal belirtiler göreceli olarak sıktır. Bu belirtiler genellikle dozun azaltılması ile ya da semptomatik tedavi ile

gerilerler. Deri döküntüleri, kas ağrıları, anjiyonötik ödem nadiren ilacın kesilmesini gerektirecek boyutlara ulaşır. Colchicine ile ilgili en Önemli sorun fertilité üzerine olan etkisidir. Olgu bildirimleri şeklinde azospermi veya kromozom anomalilerine neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle kadınlarda gebe kalınmasından üç ay önce ilacın kesilmesi önlem olarak salık verilmektedir. Bununla birlikte colchicine tedavisi altında normal doğumla sonuçlanan pek çok gebelik de bildirilmiştir³⁴.

PROGNOZ

Amüoidozis gelişmeyen olgularda AAA, önemli sorunlar bulunmakla birlikte genellikle öldürücü değildir. Amiloidozis ile ilgili ölüm oranının ise son yıllarda colchicine'in kullanıma girmesi ile önemli değişim göstereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945; 23:1.
2. Wolff SM. Familial Mediterranean fever: A status report. *Hosp.Pract.* 1978; 11: 113.
3. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am. J. Med.* 1967; 43: 227.
4. Schwabe AO, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine.* 1974; 53:453.
5. Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: Report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine.* 1980; 59:66.
6. Özdemir AI, Sökmen C. Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol.* 1969; 53:336.
7. Özer FL, Kaplaman E, Zileli Ş. Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of 20 cases. *Am J Med.* 1971; 50:336.
8. Paykoç, Z. Negüz S. Periyodik hastalık. 402 vakanın prospektif incelemesi. *Ankara Tıp Bülteni.* 1982;4:151.
9. Sökmen C, Şardaş O ve ark. Ailevi Akdeniz humması. *AOTF Mecmuası.* 1977; 753.
10. Oktay A, Oto A, Anöğül S, Sözen T, Sandıkçı S, Biberöglü K. Familial Mediterranean fever. *Hac Bull Med/ Surg. (Baskıda).*
11. Pras M, Gafni J, Bronsiegel N. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J.* 1982;150: 22.
12. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial Mediterranean fever: A population study. *Israel J. Med Sci.* 1968; 4:995.
13. Eliakim M. Incidence of amyloidosis in recurrent polyserositis. *Israel J Med Sci.* 1970; 6:1.
14. Goldfinger SE. Colchicine for FMFJM *Engl J Med.* 1972; 287:1302.
15. Siegal S. Familial paroxysmal polyserositis. *Am J Med.* 1964;36:893.
16. Sohar E, Pras M, Heller J, et al. Genetics of FMF. *Arch Intern Med.* 1961; 107:529.
17. Gozlan R, Pras M, Bettoun A. Grossesse et stérilité au cours de la maladie périodique. *Ann Med Interne.* 1981; 132:493.
18. Pras M, Zemer D, Revach M, Shemer Y, Cabili S. La fièvre Méditerranéenne familiale. *Ann Med Interne.* 1981; 132:461.
19. Brodsky A, Vinceneux P, Kahn MF, Burgeois P, Gintzburger S, Kaplan G. Atteints articulaires subaiguës et chroniques au cours de la maladie périodique. *Ann Med Intern.* 1981 ; 132:475.
20. Flatan E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthntis Rheumatism.* 1982; 25:142.
21. Nathanson M, Scart G, Prelman R, Manifestations musculaires de la maladie périodique. *Ann Med Interne.* 1981; 132:487.
22. Ravid M, Sohar E. Intestinal malabsorption: First manifestations of amyloidosis in FMF. *Gastroenterology.* 1974; 66:446.
23. Oktay A, Sözen T, Karacadag Ç. Intestinal malabsorption: A rare manifestation of amyloidosis in FMF. *Hac Bull Med/Surg.* 1980; 13:72.
24. Franklin EC. Immunopathology of amyloid disease. *Hosp Pract.* 1980; 13:70.
25. Heller H, Sohar E, Sherf L, Familial Mediterranean fever. *Arch Interne.* 1981 ; 132:467.
26. Ollier-Hartmann MP, Godean P, Gouet E, Hartmann L. Le système du complement dans la maladie périodique. A propos de 41 familles. *Ann Med Interne.* 1981; 132: 467.
27. Fautier JL, Mosesson M, Dervichian M, Cattani D. Complement serique et cryofibrinogene dans la maladie périodique. *AnnMed Interne.* 1981; 132:472.
28. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Immunoregulatory abnormalities in familial Mediterranean fever. *Clinical Immunology and Immunopathology.* 1981 ; 18: 261.
29. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Correction of a suppressor

- cell deficiency and amelioration of familial Mediterranean fever by hemodialysis. 1982; 25:38.
30. Zemer O, Revach M, Pras M, Modem, B, Shor S, Sohar K, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974; 291:932.
 31. Goldstein RC, and Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in FMF. *Ann Intern Med.* 1974; 81:972.
 32. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Ailing DVV. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double blind trial. *Ne Engl J Med.* 1974;291 :934.
 33. Wright DO, Wolff SM, Fauci AS and Ailing DW. Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1977; 86,162.
 34. Lagrue G, Koelger AC, Benaym JC, Sobel A. Amylose rénale de la maladie périodique. *Ann Med Interne* 1981 ; 132:496.
 35. Ravid M, RobsonM, Kedar I. Prolonged colchicine treatment in four patients with amyloidosis. *Ann Intern Med.* 1977;87:568.
 36. Zemer D, Pras M, Sohar E, Gafni J. Colchicine in familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1976 ; 294:170.
 37. Akoğlu E, Akoğlu T, Gürçay A, Turgan Ç. Yasavul U, Çağlar Ş. *Bulletin of Çukurova Medical Faculty* 1982; 7:48
 38. Turgan Ç, Yasavul U, Çağlar Ş. The effect of colchicine on urinary protein excretion in patients with amyloidosis (Abstracts). XIXth Congress of the European Dialysis and Transplant Assoc. EDTA Madrid, 1982:144.