



DERLEME
REVIEW
CBU-SBED, 2020, 7(3): 413-417

Ailesel Akdeniz Ateşi

Familial Mediterranean Fever

Esra Nagehan Akyol Önder^{1*}, Pelin Ertan²

¹Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi AD, Manisa, Türkiye

² Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi AD, Manisa, Türkiye
e-mail: esra.nagehan.7@hotmail.com, pelinertan@hotmail.com.

ORCID: 0000-0003-0321-2204

ORCID: 0000-0002-1882-5962

*Sorumlu yazar/Corresponding author: Esra Nagehan Akyol Önder¹

Gönderim tarihi/Received:29.02.2020

Kabul tarihi/Accepted:08.04.2020

DOI:10.34087/cbusbed.696594

Öz

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve ateşe eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterli otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuvar hastalıktır. Özellikle Yahudiler, Araplar, Türkler ve Ermeniler’de sık olarak görülür. Kendi kendini sınırlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ve şişliği, erizipel benzeri eritem atakları en sık belirti ve bulgulardır. Henoch Schönlein Purpura ve Poliarteritis Nodosa ile AAA birlikteliği sıktır. Tanı koymak amacı ile kullanılan spesifik bir test olmayıp hastalığın tanısı klinik olarak konulur. Atak sırasında bakılan akut faz reaktanlarında artış ve atak dışı dönemde bunların normale dönmesi tanıyı destekler. AAA ayırıcı tanısında, başta diğer periyodik ateş sendromları olmakla birlikte romatolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, akut batın sendromları, maligniteler, porfiria gibi genetik hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. 1972 yılından beri hastalığın tedavisinde etkin ilaç olarak kolşisin kullanılmaktadır. Kronik inflamasyona sekonder olarak gelişen AA (sekonder) amiloidoz, AAA’nın en ciddi komplikasyonudur. Kolşisin tedavisi atakların süre, sıklık ve şiddetini azalttığı gibi amiloidoz riskini de önler. Son yıllarda kolşisin tedavisini tolere edemeyen veya ilaca yanıt alınamayan hastalarda interlökin-1 antagonistlerinin kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, amiloidoz, kolşisin

Abstract

Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common autosomal recessive autoinflammatory disease, characterized by recurrent fever and inflammation of the serous membranes. It is commonly seen in Jews, Arabs, Turks and Armenians. The most common signs and symptoms are self-limiting fever, abdominal pain, chest pain, joint pain and swelling, erysipelas-like erythema. FMF association with Henoch Schönlein Purpura and Poliarteritis Nodosa is common. There is no specific test used for diagnosis, and the diagnosis is made clinically. The elevation of acute phase reactants during attack and their return to normal during attack free period supports the diagnosis. In the differential diagnosis of FMF, other periodic fever syndromes, other rheumatological diseases, infections, acute abdomen syndromes, malignancies and porfiria should be considered. Colchicine has been used as an effective drug in the treatment of the disease since 1972. Amyloid A (secondary) amyloidosis due to chronic inflammation is the most serious complication of FMF. Colchicine treatment reduces the duration, frequency and severity of attacks as well as prevents the risk of amyloidosis. Successful results have been achieved recently with the use of interleukin-1 antagonists in patients who have not tolerated colchicine therapy or not responded to the drug.

Key words: Amyloidosis, colchicine, Familial Mediterranean Fever

1. Giriş ve Tarihçe

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel benzeri cilt bulguları ile karakterize kendi kendini sınırlayan, otozomal resesif kalıtılan, etnik kökenli otoinflamatuvar bir hastalıktır [1]. İlk olarak Janeway ve Mosenthal tarafından 1908 yılında tekrarlayan ateş ve karın ağrısı şikayetleri olan 16

yaşında Yahudi asıllı bir kız hastada tanımlanmıştır ve “sıradışı rekürren peritonit” olarak adlandırılmıştır [2]. 1945 yılında ise Siegal "Benign Paroksizmal Peritonitis" başlığı altında 10 hastadan oluşan ilk seriyi bildirmiştir [3]. 1946 yılında Marmaralı tarafından ülkemizde “Garip bir Karın Ağrısı Sendromu” adı ile ilk AAA hastası bildirilmiştir [4]. 1951’de Catton ve Mammou hastalığın

ailevi olduğunu, 1952’de ise bu hastalarda amiloidoz gelişebileceğini bildirmişlerdir [5]. 1958 yılında ise İsraili araştırmacı Heller tarafından ilk kez "Ailesel Akdeniz Ateşi" tanımı kullanılmıştır [6]. 1972 yılında Emir Özkan [7] ve Goldfinger [8], kolşisinin tedavi etkinliğini bildirmiştir. 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda hastalıktan sorumlu olan Pysin/Marenostirin geninin izole edilmesi ile hastalığın moleküler patogenezi ortaya konmuştur [9].

2. Epidemiyoloji

AAA en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır ve etnik dağılım göstermektedir. Özellikle Yahudiler, Araplar, Türkler ve Ermeniler’de sık olarak görülür [10]. Fakat günümüzde yaşanan yoğun kıtalar arası göçlere bağlı olarak tüm dünya çapında görülebilen bir hastalık haline gelmiş ve İtalya, Fransa, Japonya, Almanya, Avustralya, Polonya ve Brezilya’dan da AAA hastaları bildirilmiştir [11]. Taşıyıcı sıklığı; Türk, Yahudi ve Araplarda 1/5, Ermenilerde ise 1/7 olarak bildirilmektedir [12]. Hastalığın Türklerde görülme sıklığı 1/1075 olarak bildirilirken Akdeniz Bölgesi yerine daha çok İç Anadolu (Sivas, Ankara, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Giresun, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu’da (Malatya) görülmektedir [13,14]. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olması nedeni ile akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. AAA’lı hastaların ebeveynlerinde akraba evliliği sıklığı %30-40 civarındadır [15].

3. Genetik

1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda yer alan (16p13.3) ve hastalıktan sorumlu olan MEFV (MEditerranean FeVer) geni tanımlanmıştır. Bu gen Uluslararası AAA konsorsiyumu tarafından Yunanca bir kelime olan ve "ateş" anlamına gelen "Pysin", Fransız AAA konsorsiyumu tarafından ise Latince bir kelime olan ve "bizim deniz" anlamına gelen "Marenostirin" adı verilen 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır [16,17]. MEFV geninde 100’e yakın mutasyon saptanmıştır. Bunların çoğunluğu nükleotid yer değiştirmesi şeklinde olup büyük oranda 10. ekzonda toplanmıştır. En sık görülen beş mutasyondan 4’ü 10. ekzon üzerinde yer alan M694V, M680I, V726A, M694I ve 2.ekson üzerinde yer alan E148Q’dur. 2005 yılı Türk AAA Çalışma Grubu verilerine göre ülkemizde en sık görülen mutasyon M694V’dir [13]. Söylemezoğlu ve ark., 2016 yılında sağlıklı kişilerde yaptığı bir popülasyon çalışmasında %14,8 oranında MEFV gen mutasyonu saptamışlar. En sık görülen heterozigot mutasyonlar M694V ve E148Q olarak bulunmuştur [18]. AAA hastalarının %10-20’sinde tanımlanmış mutasyonlardan hiçbiri saptanamamıştır [19].

AAA genotip-fenotip ilişkisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte heterozigot M694V en ağır fenotiple ilişkilidir. Bu mutasyonu taşıyan hastalarda diğer hastalara kıyasla hastalığın başlangıç yaşı daha erken, seyri daha ağır ve amiloidoz daha sıktır [20].

AAA tanısı klinik olarak konulur. Genetik test tanıyı destekleyebilir fakat AAA tanısını dışlamaz [21].

4. Etyopatogenez

AAA ilk tanımlanan ve en sık görülen herediter otoinflamatuvar sendromdur. MEFV geninin kodladığı Pysin/Marenostirin proteininin, apoptoz ilişkili bir adaptör protein olan ASC (apoptoz associated speck like protein) aracılığıyla kaspaz-1 aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Kaspaz-1, IL-1 β ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına ve apoptozisi uyarak inflamasyonun oluşmasına yol açar [22].

Pysin, ayrıca nötrofillerde eksprese olur ve kompleman sisteminin inflamasyon mediatörü olan C5a’yı inhibe eder. AAA ataklarında, kontrolsüz IL-1 β yapımına bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyonda, C5a’nın pysin tarafından inhibisyonu da yetersiz olduğu için, nötrofil kemotaksisi yeterince kontrol edilemez. AAA ataklarında, seröz sıvılarda ve sinoviyal yüzeylerde bulunan nötrofil aktivasyonuna bağlı semptomlar görülür. Kolşisinin AAA ataklarını önlemesi de nötrofil kemotaksisini bloke etmesi ile açıklanabilir [23].

5. Klinik Bulgular

AAA semptomları hastaların %65’inde hayatın ilk on yılında, %90’ında ise ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır [24]. Hastalık bulguları geç ortaya çıkan çocuklarda yıllık atak sayısının daha az, hastalık seyrinin daha hafif, atak kontrolü için kullanılması gereken kolşisin dozunun daha düşük olduğu bildirilmiştir [25].

AAA tekrarlayan ateş ve vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı ağrı olması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın, 12-72 saat içinde kendi kendini sınırlayarak tamamen düzelen ve tekrarlayan ataklarla seyretmesi tipiktir. Atak sıklığı haftada birden, yılda bire kadar değişkenlik gösterebilir. Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir ve bu özellik tanı için önemlidir. Hastalarda ateş %82-93, karın ağrısı %84-93, göğüs ağrısı %14-31, artrit %33-47, artralji %49, miyalji %40-58, erizipel benzeri eritem %20 civarında görülmektedir [26].

Ateş: Vücut ısısı çoğunlukla 38-40°C arasında olup 12-72 saat içinde kendiliğinden düşmektedir. Ateş yükseklik düzeyi hastadan hastaya, bir ataktan diğerine değişebilir. Aynı hastanın bazı ataklarında yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilmektedir. M694V heterozigot veya birleşik heterozigot mutasyon taşıyanlarda daha sık görülür [20].

Karın ağrısı: Karın ağrısı peritonda oluşan aseptik serözitten kaynaklanmaktadır. Ataklar genellikle 24-48 saat sürmektedir. Karın ağrısının şiddeti hafif hassasiyetten akut karın semptomlarına kadar değişiklik gösterebilmektedir. Peritondaki inflamasyonun peristaltizmi yavaşlatmasına bağlı olarak hastalar kabızlık yakınması ile de başvurabilmektedirler. %10-20 hastada ise ishal görülebilir. Ağrının yeri lokalize olabileceği gibi, bele veya kasıklara da vurabilmektedir. Bazı vakalarda tekrarlayan abdominal ataklar peritoneal yapışıklıklara yol açabilir. Bu ince barsak obstruksiyonu, volvulus ve strangulasyon gibi nadir geç

komplasyonların nedenidir. 24-72 saat içinde ağrının kendiliğinden geçmesi beklenir [28]. Şiddetli ağrı akut apandisit taklit edebilir. %20 hastada apendektomi öyküsü mevcuttur [29,30].

Eklemler tutulumu: Eklemler tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda artralji şeklinde görülmektedir. Artrit sıklıkla monoartriküler ve non-destrüktiftir. Özellikle alt ekstremitenin büyük eklemlerini (diz, ayak bileği) tekrarlayan ataklar şeklinde tutar. 1 hafta içinde erozyon bırakmadan iyileşir [28].

Göğüs ağrısı: Plevral inflamasyona bağlı oluşur. Ağrı çoğunlukla tek taraflıdır ve 24-72 saat sürmektedir. Bu hastaların bir kısmında çekilen akciğer grafisinde plevral efüzyon saptanmaktadır. Nefes alıp verirken ağrı ve etkilenen tarafta solunum seslerinde azalma görülebilmektedir. Bazı hastalarda göğüs ağrısı ataklarına perikardit sebep olmaktadır. Perikardit, AAA'lı hastaların %0,5'inde raporlanmıştır [31].

Cilt bulguları: En sık görülen cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir. Çoğunlukla ayak sırtında, malleoller üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan sıcak, kızamık, şiş ve ağrılı bir lezyondur [28].

Kas bulguları: Özellikle aşırı egzersiz sonrasında, dinlenmekle hafifleyen, 1 saatten 3 güne kadar sürebilen miyalji tablosu görülebilir. En az bir M694V mutasyonu taşıyan bir grup hastada uzamış febril miyalji sendromu tanımlanmıştır. Bu tabloda; yükselen ateşle birlikte kuvvet kaybına neden olan şiddetli kas ağrısı, periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, sedimentasyon yüksekliği, lökositoz ve hiperglobulinemi görülmektedir. Çoğunlukla eklem bulgusu olmaz. Klinik tablo iki aya kadar uzayabilmektedir. Steroid tedavisine yanıt vermektedir [32].

Diğer: AAA'lı erkek hastaların %5'inden daha azında skrotal inflamasyon görülmektedir. Tunica vaginalis inflamasyonunun sebep olduğu genellikle tek taraflı ağrı ve kızamıklıkla seyreden bir klinik tablodur [12]. AAA'lı hastalarda Henoch Schönlein Purpurası ve Poliarteritis Nodosa gibi vaskülitlerin ortaya çıkma oranı genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Patogenez tam bilinmemekle beraber immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır [15]. Baş ağrısı ataklara eşlik edebilmektedir. Hepatomegali ve splenomegali görülebilmektedir.

Amiloidoz: AAA'nın en önemli ve prognozu belirleyen komplasyonudur. Karaciğerde serum amiloid A (SAA) proteininin artmış sentezi ve üç boyutlu yapısının değişimi sonucu, böbrekten atılımının azalması ile öncelikle böbreklerde daha sonra tüm sistemlerde birikimi ile oluşan geri dönüşümsüz bir hastalıktır. Ülkemizde sıklığı %12,9 olarak saptanmıştır [13]. Geçtiğimiz yıllarda amiloidoz için en önemli risk faktörleri ailede amiloidoz öyküsü, tanı gecikmesi, M694V mutasyonu olarak sayılırken son çalışmalarda en önemli risk faktörünün hastanın doğduğu ve yaşadığı ülke olduğu saptanmıştır [33]. Amiloidozlu hastaların %32'si proteinüri, %40'ı nefrotik sendrom ve %28'i kronik renal yetmezlik ile tanı almaktadır [34].

6. Laboratuvar

AAA atakları sırasında nonspesifik bir akut faz yanıtı olur. Buna bağlı olarak C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum amiloid A (SAA), fibrinojen ve beyaz küre sayısı artmaktadır [12,14]. Akut faz göstergeleri atakları tanımlamak veya amiloidoz gelişimini öngörmek için özgül bulunmamıştır. %30 hastada akut faz reaktanlarından en az birinin yüksek kalabileceği ve bu durumun subklinik inflamasyonu yansıttığı düşünülmektedir [26]. Son zamanlarda SAA subklinik inflamasyonun en önemli belirteci olarak değerlendirilmektedir [35].

7. Tanı

AAA tanısı klinik bulgularla konulmaktadır. Genetik testler tanıyı desteklemek amacı ile kullanılmaktadır. Hastalığın tanısını koymak amacı ile ilk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından belirlenmiştir. Ancak günümüzde en sık kullanılan kriterler Tel Hashomer tanı kriterleridir (Tablo 1) [36]. Tel Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de 1998'de Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerdir [37].

Tablo 1. AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri

Mağör kriterler	Minör kriterler
1. Serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Yatıklaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3. Birinci derece akrabalarında AAA varlığı

Kesin tanı: 2 mağör kriter veya 1 mağör + 2 minör kriter

Olası tanı: 1 mağör + 1 minör kriter

Tel Hashomer ve Livneh kriterleri erişkin hastalarda tanımlanmıştır. Küçük çocukların ağrının yerini ve şiddetini tam olarak ifade edememesi nedeni ile mevcut kriterlerin çocuk hastalarda tanı ve tedavinin gecikmesine neden olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle Yalçınkaya ve arkadaşları AAA'da pediatrik tanı kriterlerini tanımlamışlar ve daha az semptomla daha kesin tanı konulabileceğini öne sürmüşler (Tablo 2) [38]. Pediatrik kriterlerin kolay uygulanabilir olması önemli bir avantajdır. Fransız AAA çalışma grubu ise Yalçınkaya ve ark.'nın önerdiği 2 kriter yerine 3 kriter esas alınarak özgüllüğün %92'den %95'e çıktığını göstermişlerdir [39].

8. Ayırıcı Tanı

AAA tanısı konulmadan önce dışlanması gereken hastalıklar karın ağrısı ile bulgu veren akut karın yapabilen cerrahi hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, akut intermittant porfiriya, pankreatit, abdominal epilepsiden vaskülitler ve periyodik ateş sendromları gibi birçok hastalık grubunun olduğu geniş bir yelpazedir.

Tablo 2. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçınkaya kriterleri

Kriterler	Tanım
Ateş	≥3 kez, 6-72 saat süren aksiller >38°C ölçülen ateş
Karın ağrısı	≥3 kez, 6-72 saat süren karın ağrısı
Göğüs ağrısı	≥3 kez, 6-72 saat süren göğüs ağrısı
Artrit	≥3 kez, 6-72 saat süren artrit
AAA için aile hikayesi	

Kesin tanı: 5 kriterden 2'sinin olması

9. Tedavi

Tedavide temel amaç atakların sıklığının ve şiddetinin azaltılması ve amiloidoz gelişiminin önlenmesidir. Tedavide kullanılan en önemli ilaç kolşisinidir. İlk kez 1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından kolşisin tedavide etkin ajan olarak tanımlanmıştır [7,8]. Kolşisin bitkisel kökenli bir fenantren derivativesidir. Nötrofillerde proinflatuar olarak görev yapan mikrotübül oluşumunu bozarak sitokin sekresyonunu, fagositozu hücre migrasyonunu ve kemotaksisi önler. Kaspaz-1 aktivasyonunu baskılar, aktif IL-1β oluşumunu engileyerek antiinflatuar etki gösterir [40].

Çocukluk çağında ortalama kolşisin dozları 0,03±0,02 mg/kg/gün veya 1,16±0,45 mg/m²/gün olarak bildirilmiştir. Kolşisini yeterli dozda, düzenli kullanan AAA hastalarının %60-75'inde ataklar tamamen düzeler, %25-30'unda atak süresi kısalmış, şiddeti hafifler, atak araları açılır [26]. AAA hastaları ömür boyu kolşisin kullanmalıdır. Hamilelikte ve emzirme döneminde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. En önemli komplikasyonu ishaldir. Diğer komplikasyonları bulantı, kusma, laktoz intoleransı, miyopati, nöropati, pansitopeni ve nadiren döküntüdür. İlaç kullanımı ile fertilizasyonda azalma, düşük ya da ölü doğum riskinde artış saptanmamıştır. İlacın 0,5-0,8 mg/kg arası dozları toksiktir. Antidotu yoktur. Toksikitesinde diyaliz yöntemleri etkisizdir. Ağır böbrek yetmezliği olan (GFR<10ml/dk) hastalarda doz %50 azaltılmalıdır [14]. Ataklar esnasında semptomatik bazı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Hafif ataklarda nonsteroid anti-inflatuar ilaçlara başvurulabilirken, ağır ataklarda opioidler kullanılabilir. Ataklar esnasında kolşisin dozunun artırılmasının ise şikayetleri azaltıcı bir etkisi izlenmemiştir [29].

Kolşisin tedavisi çok etkin olmasına rağmen hastaların %5'inin tedaviye yanıtız olduğu bilinmektedir. Bunların %95'inde ilaç uyumsuzluğu mevcuttur [13]. Bu hasta grubunda kullanılabilir alternatif tedavilerin başında anti- IL-1β ajanlar (anakinra, kanakinumab, rilonacept) gelmektedir [41]. Bununla beraber kolşisin, atakları ve amiloidoz gelişmesini önlemede hala en uygun tedavi seçeneğidir. [42].

Sonuç olarak ülkemizde çok sık görülen AAA hastalığının erken tanısı ve tedavisi ile atakların sıklığı ve

şiddeti azalmakta, en korkulan komplikasyon olan amiloidozun önüne geçilebilmektedir. Halen tedavide kullanılan en önemli ilaç kolşisin olup ilaca yanıtızlığın en önemli nedeni tedaviye uyumsuzluktur. Bu nedenle hastaların hastalıkları ile ilgili bilgilendirilmesi ve tedaviyi düzenli kullanmalarının sağlanması hedeflenmelidir.

Referanslar

1. Ben-Chetrit, E, Levy, M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998, 351, 659-64.
2. Janeway, TC, Mosenthal, H. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism, *Transactions of the Association of American Physicians*, 1908, 23, 504-518.
3. Siegal, S. Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of Internal Medicine*, 1945, 23, 1-21.
4. Marmaralı, A, Garip bir karın ağrısı sendromu, *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*, No:12, 1946.
5. Mamou, H, Cattan, R, La maladie periodique, *Semane des hopitiaux*, 1952, 1062-70.
6. Heller, H, Sohar, E, Sherf, L. Familial Mediterranean fever. *Archives of Internal Medicine*, 1958, 102(1), 50-71.
7. Özkan, E, Okur, Ö, Ekmekçi, A, Özcan, R, Tag, T, A new approach to the treatment of periodic fever, *Medical Bulletin of Istanbul*, 1972, 5, 44-49.
8. Goldfinger, SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever, *New England Journal of Medicine*, 1972, 287, 1302.
9. Fonnesu, C, Cerquaglia, C, Giovinale, M et al., Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management, *Joint Bone Spine*, 2009, 76, 227-233.
10. Onen, F, Familial Mediterranean fever, *Rheumatology Internationale*, 2006, 26(6), 489-96.
11. Ben-Chetrit, E, Toutou, I, Familial Mediterranean Fever in the World, *Arthritis&Rheumatology*, 2009, 61, 1447-53.
12. Lidar, M, Livneh, A, Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and advancements, *The Journal of Medicine*, 2007, 65 (9), 318-324.
13. Turkish FMF Study Group, Familial Mediterranean Fever in Turkey, Results of a Nationwide Multicenter Study, *Medicine*, 2005, 84, 1-11.
14. Baskın, E, Saatçi, Ü, Familial Mediterranean Fever, *Current Rheumatology Reviews*, 2006, 2, 101-108.
15. Kasapçopur, Ö, Arsoy, N, Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflatuar hastalıklar, *Türk Pediatri Arşivi*, 2006, 41, 9-17.
16. The international FMF Consortium, Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause FMF, *Cell*, 1997, 90, 797-807.
17. French FMF Consortium, A candidate gene for familial mediterranean fever, *Nature Genetics*, 1997, 17, 25-31.
18. Soylemezoglu, O, Kandur, Y, Gonen, S, Düzoza, A, Ozcahar, ZB, Fidan, K et al, Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies in a sample Turkish population, *Clinical and experimental Rheumatology*, 2016, 102(6), 97-100.
19. Toutou, I, Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature, *Journal of Medical Genetics*, 2013, 50(6), 349-59.
20. Ozturk, C, Halıcıoğlu, O, Coker, I, Gulez, N, Sutcuoglu, S, Karaca, N et al, Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey, *Clinical Rheumatology*, 2012, 31, 493-501.
21. Arıcı, ZS, Bilginer, Y, Özen, S, Ailesel Akdeniz Ateşi: Epidemiyoloji ve Genetik, *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology-Special Topics*, 2017, 10(1), 1-7.
22. Manukyan, G, Rustam, A, Update on Pyrifunctions and mechanisms of Familial Mediterreanean Fever, *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7, 456.
23. Wang, DQH, Bonfrate, L, de Bari, O, Wang, T.Y, Portincasa, P, Familial Mediterranean fever: From pathogenesis to treatment, *Journal of Genetic Syndromes Gene Therapy*, 2014, 5, 248.
24. Tamir, N, Langevitz, P, Zemer, D, Pras, E, Shinar, Y, Padeh, S, et al, Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics, *The American Journal of Medical Genetics*, 1999, 87(1), 30-5.

25. Özdel, S, Özçakar, Z.B, Şahin-Kunt, S, Elhan, AE, Yalçinkaya, F. Late-onset disease is associated With a mild phenotype in children with familial Mediterranean fever, *Clinical Rheumatology*, 2016, 35(7),1837-40.
26. Aydın, F, Özçakar, Z.B, Yalçinkaya, F, Çocuklarda Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı ve Tedavisi, *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology-Special Topics*, 2017, 10(1), 46-54.
27. Saatçi, Ü, Özen, S, Özdemir, S, Bakkaloğlu, A, Beşbaş, N, Topaloğlu, R, Arslan, Ş, Familial mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis, *European Journal of Pediatrics*, 1997, 156, 619-23.
28. Sarı, I, Birlik, M, Kasifoğlu, T, Familial Mediterranean fever: An updated review, *European Journal of Rheumatology*, 2014, 1(1), 21-33.
29. Tunca, M, Akar, S, Onen, F, Ozdogan, H, Kasapcopur, O, Yalcinkaya, F, Et al; Turkish FMF Study Group, Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study, *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84(1), 1-11.
30. Mor, A, Gal, R, Livneh, A, Abdominal and digestive system associations of familial mediterranean fever, *The American Journal of Gastroenterology*, 2003, 98, 2594-604.
31. Lidar, M, Pras, M, Langevitz, P, Livneh A, Thoracic and Lung Involvement in Familial Mediaterranean Fever, *Clinics in Chest Medicine*, 2002, 23, 505-511.
32. Langevitz, P, Zemer, D, Livneh, A, Shemer, J, Pras, M. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. *Journal of Rheumatology*, 1994, 21, 1708-09.
33. Yalcinkaya, F, Tekin, M, Çakar, N, Akar, E, Akar, N, Tümer, N, Familial Mediterrenean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients, *Quarterly Journal of Medicine*, 2000, 93, 681-4.
34. Yalçinkaya, F, Tümer, N, Glomerular lesions other than amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1999, 14(1), 21-3.
35. Padeh, S, Periodic fever syndromes, *Pediatric Clinics of North America*, 2005, 52, 577-609.
36. Sohar, E, Gafni, J, Pras M, Heller, H, FMF: A survey of 470 cases and review of the literature, *The American Journal of Medicine*, 1967, 43, 227-5.
37. Livneh, A, Langevitz, P, Zemer, D et al. Criteria for the diagnosis of Familial mediterranean Fever, *Arthritis-Rheumatology*, 1997, 40, 1879-85.
38. Yalçinkaya, F, Ozen, S, Ozcakar, Z.B, Aktay, N, Çakar, N, Düzova, A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood, *Rheumatology*, 2009, 48, 395-98.
39. Kondi, A, Hentgen, V, Piram, M, Letierce, A, Guillaume-Czitrom, S, Koné-Paut, Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders, *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49, 2200-03.
40. Slobodnick, A, Shah, B, Pillinger, M.H, Krasnokutsky, S, Colchicine: Old and New, *The American Journal of Medicine*, 2015, 128, 46170.
41. Van der Hilst, JCH, Moutschen, M, Messiaen, P1, Lauwerys, BR, Vanderschueren, S, Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature, *Biologics*, 2016, 4(10), 75-80.
42. Mitroulis, I, Papadopoulos, VP, Konstantinidis, T, Ritis, K, Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient, *The Journal of Medicine*, 2008, 66, 489-91.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

