

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

*Huri Özdoğan, **Özgür Kasapçopur

*İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

**İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TANIM

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize tekrarlayan ataklarla seyreden ve ikincil amiloidoz ile komplike olabilen herediter periodik ateş sendromlarının en sık görülenidir. Otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. İltihaplı atakların ortaya çıkmasına yol açan bilinen bir patojen ya da otoantikor veya antijene özgü T-hücre olmadığı için otoenflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1-11).

Demografik özellikler

Hastalık özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan halklarda artmış sıklıkta görülmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi en sık Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde ortaya çıkar. Son zamanlarda hastalık daha iyi tanımlandıkça İtalyanlarda, Yunanlılarda, İspanyollarda da bildirilmeye başlanmıştır. Hastalığa sporadik olgular şeklinde Japonya'da, Avustralya'da, Amerika Birleşik Devletleri'nde de rastlanabilmektedir (1-11). Ülkemizde ise hastalık Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, kökleri Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolu, Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz, Gümüşhane,

Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz, Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu'ya dayanan bireylerde daha sık olarak görülmektedir. Karadeniz bölgesinin de daha çok İç Anadolu ve Doğu Anadolu'ya bakan iç bölgelerinde yoğunlaşmaktadır (12). Hastalığın sıklığının ülkemizde 1/1000 olduğu bildirilmiştir (13). Sivas'ta yapılan bir çalışmada ise bu oran 1/500 olarak bulunmuştur (12). Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Bölgelere göre değişmekle birlikte AAA'da akraba evliliği sıklığı %30 civarındadır.

Etyopatogenez

Ailesel Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Hastaların %40-50'sinde pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. Hastalık geninin taşıyıcılık oranı Akdeniz kökenli Yahudilerde (Sefardik) 1/6, Ermenilerde 1/5, Türklerde ise 1/5-1/8 civarındadır. Taşıyıcılık oranı bu denli yüksek olduğu için bazı ailelerde otozomal dominant modeline uygun geçişe de rast-

Dirim 2006; 81 (2): 197-205

Yazışma Adresi: Özgür KASAPÇOPUR

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

lanmaktadır (pseudo-dominant geçiş) (1-11).

Ailesel Akdeniz Ateş'i'ne yol açan gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. 1997 yılında MEFV geni klonlanmıştır (14, 15). Bugüne kadar 40'tan fazla mutasyonun hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu mutasyonlar taşıyıcı kromozomların %80-85'inde bulunmaktadır. Dolayısı ile AAA kliniğı olan hastaların beşte birinde ya tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı), ya da bilinen mutasyonlardan hiçbirini gösterilememektedir. Bu nedenle gen analizinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır. En sık görülen 5 mutasyondan 4'ü Ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise Ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır. Özellikle Ekson 10'daki mutasyonlara, farklı oranlarda da olsa, hastalık riski taşıyan halkların tümünde rastlanmıştır. Homozigot M694V mutasyonunun daha ağır klinik seyir ve amiloidoz gelişimi ile ilişkisi tartışılmaktadır (1-11).

Bu genin kodladığı 781 aminoasitlik proteine 'pirin/marenostrin' (ateş/bizim deniz = Akdeniz) ismi verilmiştir. Bu proteinin lökositler üzerinde otoresgülatuar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Pirin özellikle lökositler, monositler ve bir miktar da fibroblastlarda eksprese edilir. Normalde bu protein ile IL-1 β gibi inflamasyonda önemli rol oynayan bazı sitokinler ve NF- κ B gibi apoptozdan sorumlu sinyal molekülleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. AAA'da olduğu gibi MEFV geninde bir mutasyon varsa hem inflamasyonun en önemli araçlarından

IL-1 β 'nin yapımı uyarılır, hem de apoptoz baskılanır ve dolayısı ile ufak uyarılar sonucu artmış iltihap yanıtı (ataklar) ortaya çıkar.

KLİNİK BULGULAR

Ailesel Akdeniz Ateşli hastaların %90'ında klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. İlk AAA atağı ise %75 hastada yaşamın ilk 10 yılı içerisinde görülür. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı çocuklarda 5'dir. Hastalığın daha çok erkeklerde görülebileceğı bildirilmesine karşın ülkemizde kız ve erkek hasta sayıları birbirine eşittir (1-12). Hastalığın klasik klinik tablosunu yineleyen ateş ve poliserözit atakları oluşturur. Atağın süresi çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmesine karşın daha uzun ya da daha kısa süren nöbet şekilleri de olabilir. Ataklar, çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen nöbet birleşimi ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada olduğu nöbet şeklidir.

Ateş

Ailesel Akdeniz Ateş'i'nin en sık görülen klinik bulgusudur. Yalnız ateş ile seyreden nadir ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgular ile birlikte görülür. Ateş, atak boyunca yüksek kalır. Vücut ısı 40° C düzeyine kadar yükselebilir. Hatta ateşli dönemlerde ateşli konvülsiyon dahi görülebilir. Bazı hastalarda ateş çok yük-

selmediği için gözden kaçabilir. Aynı hastanın bazı nöbetlerinde yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilir. Eklem ataklarında sistemik ateş olmayabilir.

Karın ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur. Hastaların ortalama %95'inde bulunur. Karın ağrısına yol açan peritonda oluşan aseptik serözittir. Karın ağrısı çoğunlukla orta karın bölgesine yerleşir. Karın ağrısı klinikte sıklıkla akut karın tablosu ile karıştırılabilir. Bu nedenle hastaların ortalama %30-40'ında tanı atlanmakta ve apendektomi uygulanmaktadır. Bu yüzden AAA'lı hastalara elektif apendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır. Karın ağrısına çoğunlukla bulantı, kusma ve kabızlık eşlik edebilir. Atak sonrasında belirginleşen ishal hastalığın önemli klinik bulgularından birisidir ve bu olguların yarısında bu dönemde dışkıda gizli kan bulunmaktadır (16, 17).

Eklem bulguları

Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen 3. klinik bulgusudur (%60-70) ve ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki artrit, çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, erozyona yol açmayan akut bir monoartritir. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki eklem tutulumundan en çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Daha sonra

ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler hastalığa katılabilir. Tutulan eklem oldukça şiş ve kızamık görünümündür. Ayak bileğinde oluşan artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu ve uzamış artritler görülebilir. Birkaç ay ya da yılı bulan ancak yine spontan ve sekelsiz kaybolan bu kronik seyirli artritlerin %5 kadarında geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir, hatta artroplasti endikasyonu konabilir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nin ilginç eklem tutulumlarından birisi de sakroiliak eklemlerin de tutulduğu seronegatif spondilartropati tablosudur. Bu olguların çoğunda HLA-B27 negatif bulunmakla birlikte bir kısmında pozitif olabilir. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki artrit atakları sıklıkla akut romatizmal ateş ve juvenil kronik artrit ile karıştırılmakta ve hastalara uzun yıllar gereksiz penisilin koruması uygulanmaktadır. Ailesel Akdeniz Ateşi akut artritinde alınan sinovyal sıvı lökosit zengindir, akışkanlığı azalmıştır, buna karşılık münşin pıhtısı parçalanmaz. Bu da bize AAA akut artritinde yüzeysel bir sinovit olduğunu gösterir (1-12, 18, 19).

Göğüs ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Oluşan ağrı çoğunlukla tek taraflıdır, göğüs alt yarısına ve dış yana yerleşir. Atak sırasında çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir. Bu sıvı atak geçtikten sonra kaybolur, bu da tanıyı destekleyici bir bulgudur. Plörit ve perikardit sekel bırakmaz. Göğüs ağrısı ateş ile birlikte gözlenir.

Perikard tutulumu oldukça nadirdir. Ağrı genellikle göğüs ön duvarında olur ve bazen omuza yayılım gösterir. Nadiren akut perikardiyal tamponat gelişebilir (1-12).

Cilt bulguları

Hastaların yaklaşık %20-25'inde cilt bulgularına rastlanır. En sık rastlanan cilt bulgusu 'erizipeli benzer eritem'dir. Çoğunlukla ayak sırtında, malleolar üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan kızamık, sıcak, şiş ve ağrılı bir lezyondur. Döküntü sıklıkla ayak bileği artrite eşlik eder. Ayakta uzun süre durmakla ya da gebelikte özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkabilen nonspesifik purpuradan başka subkütan nodüller, makülopapüler döküntü ve ürtiker de görülebilir.

Vaskülit

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin seyri sırasında belirgin olarak artmış sıklıkta vaskülitlere rastlandığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en sık görülen vaskülit Henoch-Schönlein purpurasıdır (HSP). Buradaki ilginç olan noktalardan birisi HSP geçiren hastalar iyi sorgulandıklarında bir çoğunda AAA olduğu ortaya çıkmaktadır. Normal popülasyona göre AAA'da artmış sıklıkta görülen diğer bir vaskülit tablosu ise poliarteritis nodosadır. Poliarteritis nodosa çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda perirenal hematoma sık rastlanmaktadır. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'da AAA mutlaka sorgulanmalıdır (17). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde saptanan bir diğer vaskülitik tablo

ise uzamış febril miyaljidir (20). Yüksek sedimentasyon hızı ve kortikosteroidlere belirgin yanıt ile karakterizedir. Uzamış febril miyaljide çoğunlukla eklem bulgusu olmaz ve kas enzim düzeyleri, elektromiyografik incelemeler ve kas biyopsisi normal sınırlarda saptanır. Önemli laboratuvar bulgularından birisi ise hipergamaglobülinemidir.

Diğer sistem tutulumları

Tekrarlayan orşit ayırıcı tanısına AAA mutlaka girmelidir. Nörolojik tutulumda ise en sık görülen bulgu başağrısıdır. Nadiren de hastalığın gidişi sırasında aseptik menenjit atakları görülebilir.

Amiloidoz

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonu amiloidozdur. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan ikincil amiloidoz AA tipindedir. AA tipinde amiloidozun öncü proteini akut faz reaktanlarından serum amiloid A'dır. Ailesel Akdeniz Ateşi'ne ikincil olarak oluşan amiloidozun sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ülkemizde amiloidoz sıklığı eski yayınlarda %60'lara varan oranlarda bildirilmiş olmakla birlikte bunun gerçek sıklığı yansıtmadığı, nefroloji kliniklerinin gözlemlerine dayandığı için yanıltıcı olarak yüksek bulunduğu düşünülmektedir. Bu oranın yeni serilerde, kolşisin kullanmayanlarda %20-25 civarında olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmemektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan amiloidozun nöbet sayısı,

tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan gen çalışmaları ile amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir (1-12).

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne ikincil olarak görülen amiloidozda klinik tablonun iki farklı şekilde ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Fenotip I, klasik ataklardan sonra amiloidozun ortaya çıktığı tablodur. Varlığı tartışılan Fenotip II ise, ailesinde AAA olan bireylerde tipik ataklar olmaksızın hastalığın amiloidoz ile başladığı tablodur. Amiloidozda tanı yöntemi olarak renal ya da rektal biyopsi kullanılmaktadır. Kolşisin tedavisi altında amiloidozun gelişmediği ve hatta gerilediği bildirilmektedir. Amiloidozlu hastaların kliniği, proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Amiloidozlu hastalara kronik böbrek yetersizliği döneminde tedavi amaçlı böbrek transplantasyonu yapılabilmekte ve kolşisin değiştirilmiş böbreği ikincil amiloidozdan korumaktadır. Ailesel Akdeniz Ateşi'nin gidişi sırasında nadir olarak glomerülonefrit gibi amiloidoz dışı böbrek patolojileri de görülebilmektedir (12).

Laboratuvar bulguları

Hastalığın tanı koydurtucu ve özgün olan bir laboratuvar verisi bulunmamaktadır. Atak sırasında akut faz proteinlerinde belirgin yükselme olmakta ve ataksız dönemde ya normale dönmekte ya da atakların üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş göstermektedir. C reaktif protein atak döneminde hastaların tümünde yük-

selmekte, sedimantasyon %90'ında, fibrinojen %60'ında artmakta ve lökositoz ise hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Ataklarda trombositoz görülmemekte ve ferritin düzeyleri artmamaktadır (21). Atak sırasında geçici albüminüri ve hematürilere rastlanabilmektedir (22).

Tanı

Hastalığın tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Daha önce önerilen Heller tanı ölçütleri 1997'de yeniden gözden geçirilmiştir (Tablo I). Tanı için öncelikle klinik veriler ve anamnez yol göstermektedir. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Bunlar da hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konur (23).

Son çalışmalardan sonra tüm dikkatler genotip çalışmalarına yöneltilmiştir. Daha önce sözü edilen 4 mutasyon hastaların %80-85'inde bulunmaktadır. Şüphelenilen bir hastada bu mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Ancak klinik olarak AAA olan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta, %5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiç birine rastlanılmamaktadır. Ayrıca serbest popülasyonda taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Dolayısı ile AAA günü-

TABLO 1: LIVNEH AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANI KRİTERLERİ

Majör kriterler:

Tipik ataklar

- 1- Peritonit (yaygın)
- 2- Plörüt (tek taraflı) ya da perikardit
- 3- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- 4- Tek başına ateş
- 5- Tam olmayan karın ağrısı atakları

Minör kriterler:

Tam olmayan ataklar iki ya da tek bölgeyi tutabilen

- 1- Göğüs
- 2- Eklem
- 3- Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
- 4- Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Destekleyici kriterler:

- 1- Ailede AAA öyküsü
 - 2- Uygun etnik köken
 - 3- Hastalığın 20 yaşından önce başlaması
- Atak özellikleri*
- 4- Ağır ve yatak istirahati gerektiren ataklar
 - 5- Kendiliğinden geçmesi
 - 6- Ataklar arasındaki bulgusuz dönem
 - 7- Aşağıdaki testlerden bir yada daha fazlasında oluşan geçici enflamatuvar yanıt: lökosit, sedimantasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen
 - 8- Aralıklı proteinüri ve hematüri
 - 9- Apendektomi ya da tanılandırıcı laparotomi öyküsü
 - 10- Ailede akrabalık
- Σ Tanı için 2 major ya da 1 major ve 1 minor kriter gereklidir.

müzde hala klinik verilere dayanan bir tanıdır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ise Tel-Hashomer hastalık ağırlık skoru kullanılmaktadır (24).

Ayırıcı tanı

Bugün AAA ile klinik benzerlikler gösteren başka kalıtsal hastalıkların da olduğu bilinmektedir. Otoenflamatuvar olarak tanımlanan bu hastalıklara periodik ateş sendromları adı verilmektedir. Bu grupta AAA'dan başka hiper-IgD sendromu (HİDS), TNF-reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Muckle-Wells sendromu, ailesel soğuk ürtikeri sendromu, Blau sendromu, CINCA ve PAPA sendromu gibi nadir bazı hastalıklar vardır. Bu hastalıkların genetik temellerinin aydınlatılması sayesinde apoptoz, inflamasyon ve kontrol mekanizmaları hakkında yeni bilgiler edinilmektedir (1-11).

Ayrıca bu konuda PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis) da ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.

Karın ağrısının ayırıcı tanısında ise akut karın sendromuna yol açan hastalıklar ve enflamatuvar barsak hastalıkları göz önüne alınmalıdır.

Tedavi

Hastalığın tanımlanmasından 1970'li yılların başına gelene dek çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmış olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı kolşisinidir. Kolşisinin, AAA tedavisinde ancak sürekli kullanılırsa etkili olabileceği ilk kez Emir

Özkan ve bunu izleyerek SE Goldfinger tarafından 1974'te bildirilmiştir (25, 26). Bitkisel kökenli bir fenantren derivativesi olan kolşisin mitozu metafazda keserek hücre bölünmesini durdurur. AAA'daki etkisinin ise tam olarak bilinmemesine karşın lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını stabilize etmek yolu ile olduğu sanılmaktadır. Bir diğer önemli etkisi ise akut faz proteinlerinden serum amiloid A düzeyini baskılamasıdır (27, 28). Kolşisin tedavisi ile AAA'lı hastalarda hem nöbet şiddeti, hem de nöbet sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Hastaların yarısında nöbetler tamamen kaybolurken, %30-40 kadarında parsiyel remisyon sağlanmakta, %10 kadarında ise ataklar tam kontrol altına alınamamaktadır. Kolşisinin sadece atak sırasında kullanılırsa ya da o sırada doz artırılırsa etkili değildir, esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır. Kolşisinin tedavide kullanılacak minimal dozu 1 mg/gün ve maksimal dozu ise 2 mg/gün olmalıdır. İlacın bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal ve çok nadiren geçici lökopeni ve trombopeni, miyozit, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkileri bulunmaktadır. İshalin ortaya çıktığı durumlarda doz azaltımına gidilebilir. İlaç dozu ishal geçtikten sonra artırılır. Kolşisin özellikle glomerül filtrasyon hızı düşük olgularda ciddi miyopatiye yol açabilmektedir (1-11, 27). Kolşisinin hamilelik süresince de kesilmeden kullanılması gerekmektedir. Bu olgularda 3. ayın sonunda amniosentez uygulanması

önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar ilacın teratojenik ve azospermik etki göstermediğini göstermektedir. Kolşisin ayrıca emzirme döneminde de kullanılabilir (29, 30).

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne bağlı olarak ortaya çıkan artritlerde kolşisin tedavisine non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar eklenmelidir. Bu noktada en çok kullanılan ilaçlar endometasin ve ibuprofendir. Hastalığa ikincil olarak ortaya çıkan vaskülitlerde ise tedaviye steroidler ve özellikle PAN'da siklofosamid gibi immün-baskılayıcı ilaçlar eklenebilir.

Kolşisine yanıtız olgularda ise alfa interferon, talidomid gibi ilaçlarla çalışmalar vardır (31).

İzlem

Ailesel Akdeniz Ateşli olgular kolşisin tedavisi altında ortalama 4-6 aylık aralar ile mutlaka görülmelidir. İzlem sırasında olguların her birinde oluşabilecek olan anemi, lökopeni, trombopeni ve kas enzim düzeyleri ile idrar değişiklikleri kontrol edilmelidir. Kolşisin tedavisi ile olgularda belirgin bir komplikasyon ortaya çıkmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005; 4: 77-80.
2. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Cur Opin Rheumatol*

2006; 18: 108-117.

3. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology* 2005; 74-81.

4. Van der Hilst JHC, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fevers and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005; 5: 87-98.

5. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17: 586-599.

6. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (suppl 40): S79-S85.

7. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 30): S49-52.

8. Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 449-53.

9. Ben-Chetrit, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.

10. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 477-498.

11. Kastner DL, Aksentjevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions* (15th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1411-1461.

12. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.

13. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O,

Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.

14. The French Consortium. A candidate gene for FMF. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 603-12.

15. 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.

16. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2594-604.

17. Ozdoğan H, Arisoy N, Kasapcopur O et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-7.

18. Ince E, Cakar N, Tekin M, Kendirli T, Ozkaya N, Akar N, Yalcinkaya F. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2002; 21: 213-7.

19. Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Caliskan S, Yazici H, Ozdogan H. The clinical features of childhood familial Mediterranean fever in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, editors. *Familial Mediterranean Fever*. London and Tel Aviv: Freund Publishing House Ltd. 1997; 169-72.

20. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1992; 21: 1708-9.

21. Korkmaz C, Ozdoğan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in famil-

- ial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 6: 79-81.
22. Akkus S, Caliskan S, Kasapcopur O. Tubular functions in Familial Mediterranean fever. *Turkish J Pediatr* 2002; 44: 317-20.
23. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arth Rheum.* 1997; 40: 1879-85.
24. Pras E, Livneh A, Balow JE et al. Clinical differences between north African Jews and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75: 216-9.
25. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972; 5: 44-9.
26. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287: 1302.
27. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine 1998 Update. *Semin Arthritis Rheumatism* 1998; 28: 48-56.
28. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 509-14.
29. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial Mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 34: 549-52.
30. Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Hum Reprod.* 1998; 13: 360-2.
31. Tunca M, Akar S, Soy Turk M et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 34): S37-S40.