

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Ali Rıza ODABAŞ, Ramazan ÇETİNKAYA, Hasan KAYA

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) otozomal resesif geçişli daha ziyade Ortadoğu ve civarında yaşayan insanlarda görülen periyodik ateş, peritonit, plörezi, artrit ve erizipel benzeri cilt döküntüleri ile karakterize bir hastalıktır. Şahıs, ataklar arasında genellikle semptomsuzdur. Hastalık tedavi edilmezse sıklıkla AA amiloidozis ile komplike olabilir. Profilaktik kolşisin kullanılması hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu olumlu yönde değiştirmiştir

Anahtar kelimeler: *Ailevi Akdeniz ateşi*

Summary

Familial Mediterranean fever (FMF); is an autosomal recessive hereditary disease which primarily affects populations surrounding the Mediterranean basin. It is characterised by periodic episodes of fever with peritonitis, pleurisy, arthritis or erysipelas like skin disease. Between attacks, the affected individual, usually is symptom-free. It is frequently complicated by AA amyloidosis. Prophylactic chronic colchicine treatment has changed the quality of life and the prognosis of patients with FMF.

Key words: *Familial Mediterranean fever*

Tarihçe

Hastalığı ilk kez 1945 yılında Siegal, abdominal ağrı atakları şeklinde tanımlamış ve daha sonraları bu hastalık için periyodik hastalık deyimi benimsenmiştir. Sohar ve çalışma grubunun önerisi ile 1967 yılında bu hastalık için, familial Mediterranean Fever ismi benimsenmiştir (1). Hastalığın tedavisi konusunda yapılan çalışmalar ilk meyvelerini vermiş ve 1972 yılında Goldfinger tarafından kolşisinin hastalık ataklarını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (2). 1992 yılında sorumlu genin 16 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize olduğu bildirildi (3). Bu tarihten sonra ilgili genin klonlanması için iki ayrı merkezde (International FMF Consortium ile French FMF Consortium) yoğun çalışmalar yapılarak genin klonlanması başarıldı (4,5).

Genetik

İki farklı çalışma grubunun sonuçlarına göre kodlanan FMF geni 16 nolu kromozomun kısa kolunda 60 kb'lık bölgede lokalize bulunmaktadır. Bu gene MEFV ismi verilmiştir. FMF geninin kodladığı 781 amino asitten oluşan ürüne Fransızlar Akdeniz'i kastederek Latince bizim deniz anlamına gelen 'marenostin' (4), Amerikalıların başını çektiği diğer grup ise FMF' de görülen ateş yapan anlamına gelen pyrin (5) adını verdiler. FMF geninde değişik mutasyonlar saptanmış olup, bu mutasyonların her biri yukarıda tanımlanan 781 aminoasitlik bir protein ürününde tek bir amino asit yerleşiminde değişikliğe yol açmaktadır. Hastalarda en sık karşılaşılan mutasyonlar Tablo 1'de görülmektedir. Söz konusu bu mutasyonlar taşıyıcı kromozomların %85'inde bulunmaktadır. Taşıyıcıların geri kalan %15 kadarında ise saptanabilen herhangi bir mutasyon bulunmamıştır (6). Çok eski zamanlardan beri bulunduğu sanılan bu mutasyonların göçlerle farklı coğrafi bölgelere dağıldığı kabul edilmektedir.

Epidemiyoloji

FMF hemen daima non-Askenazi museviler, Ermeniler, Arap ve Türklere görülen bir hastalıktır. Musevi FMF hastaların %90 dan fazlası sefardik veya Orta Doğu kökenlidir (6). Almanya, Polonya ve Avustralya'dan da FMF vakaları bildirilmiş olmakla birlikte bu hastaların atalarının orijinleri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır (6). Hastalık çok nadiren Yemen'li musevilerde de bildirilmiş olmakla beraber, Etiyopya'dan İsrail'e göç eden musevilerde bu hastalığın görüldüğüne ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır (7). İsrail'de yaklaşık 5000 kadar FMF hastası mevcut olup hastalığın prevalansı 1/500, taşıyıcılık oranı ise 1/11 dir (6). Lübnan'da yaşayan Ermeniler'de hastalık

sıklığı 1/500 dolaylarındadır (7). Arap ve Türklere ait gerçek epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Türkiye'de bulunan FMF' li hastalar daha ziyade Sivas ili başta olmak üzere İç Anadolu kökenlidir. Sivas ilinde 83274 kişiden basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 3881 kişiyi içine alan bir çalışmada FMF sıklığının % 0.3 olduğu bildirilmektedir (8).

Tablo 1. FMF' de Tesbit Edilen Başlıca Mutasyon Tipleri

| mutasyon | tanımlama |
|----------|------------------------------------|
| M680I | metionin yerine izolösin geçmiştir |
| M694V | metionin yerine valin geçmiştir |
| V726A | valin yerine alanin geçmiştir |
| M694I | metionin yerine izolösin geçmiştir |

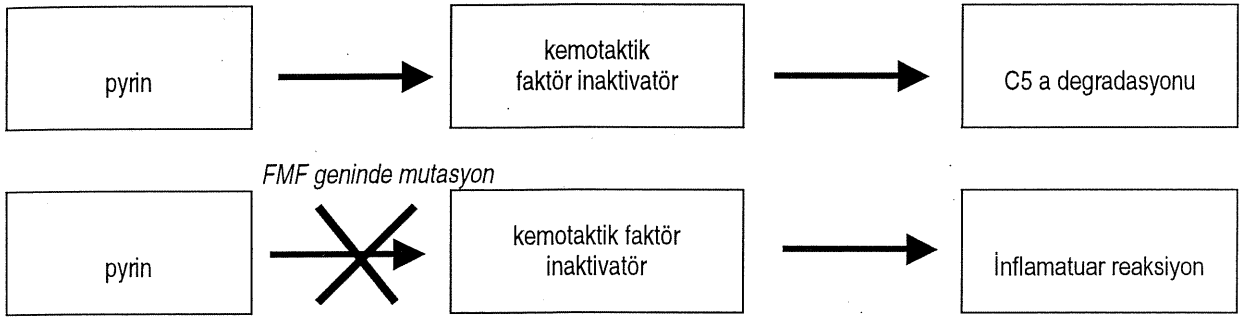
Patogenez

Hastalığın patogenezi karışık olup bu konuda değişik açıklamalar önerilmektedir. Hastalığın patogenezine açıklık getirmek için en çok önerilen teori Matzner ve arkadaşlarının (9) yapmış olduğu çalışmalara dayanmaktadır. Bu teoriye göre ailevi Akdeniz ateşi olan hastalarda serozal sıvılarda kemotaktik faktörü inaktive eden enzim eksiktir. Bu enzim normalde serozal sıvılarda bulunur ve kemotaktik faktörün salgılanmasını önler. Enzim eksikliği sonucu inaktivasyon olamayacağı için C5a üzerinden compleman aktivasyonunun başlaması ile inflamasyon sürecinin tetiği çekilmiş olacaktır. Matzner ve arkadaşları FMF' li hastaların eklem ve sinovial sıvılarında C5a inaktivatör aktivitesini son derece düşük düzeylerde tesbit ettiler (10). C5a granülosit aktivasyonunda rol oynayan bir madde olması dolayısıyla inflamasyonun başlamasında inaktivatör aktivitesinin yetersiz oluşu olayın patogenezine ışık tutabilir (Şekil 1). Yukarıdaki hipotezin yanında olayın patogenezini aydınlatmaya yönelik bir takım teoriler de öne sürülmüştür. Bir grup araştırmacı metaraminol infüzyonu ile atakların başlaması nedeniyle olayın patogenezinde katekolamin metabolizmasında bir bozukluk olduğunu ileri sürmüştür (11,12). Yine hastalığın ateş, artrit, serözit gibi klinik belirtilerinin sistemik lupus eritematosusa benzerlik göstermesi nedeniyle altta yatan otoimmün bir patolojiyi ileri sürmüşlerdir (9). Hastalığın patogenezi konusunda hala tam bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Tablo 2. FMF'de Tanı Kriterleri

| atak komponentleri | diğer özellikler |
|--------------------|------------------------------|
| ateş | AA tipi amiloidoz |
| karın ağrısı | kolşisine iyi yanıt |
| plöritik ağrı | FMF için pozitif aile öyküsü |
| periferik artrit | |

Şekil 1. FMF’de İnflamatuar Reaksiyonun Gelişiminin Patogenezi (Referans 11’den Değiştirilerek Alınmıştır)



Klinik Belirtiler

Hastalarda başlangıç yaşı vakaların 2/3’de yaşamın ilk 10 yıllık periyodudur. Hastalık ilk yıl içerisinde de başlayabilir. Hastaların %90’da hastalık ilk 20 yaşında başlamıştır. Ataklar genellikle 48 saat içinde tamamlanarak hastalar sağlıklarına kavuşur. Ataklar bazen daha da uzun sürebilir ancak 4 günü aşması pek mutad değildir.

Ateş: Ateş hastalarda hemen daima rastlanan bulguların başında gelir. Ateş tipik olarak üşüme titreme ile 39 - 40 dereceye kadar yükselir tedavisiz olarak 12 - 36 saat arasında kendiliğinden düşer. Çok nadir olarak FMF’in tek belirtisi olarak görülebilir. Kolşisin alan hastalarda ataklar ateş olmadan da oluşabilir.

Karın ağrısı: Hastaların %90’dan fazlasında karın ağrısı mevcut olup,%90’ı aşkın oranda karın ağrısı ateşe iştirak eder. Ağrının şiddetli olduğu dönemde karında hassasiyet, rijidite defans ve distansiyon gelişir. Peritonitin lokalizasyonuna göre ağrı akut apandisit, renal kolik veya akut kolesistiti taklit edebilir. Hastaların %30-40 kadarı akut batın zannıyla opere edilmişlerdir. Erkek çocuklarda peritonun uzantısı olması nedeniyle tunika vaginalis tutulmasına bağlı olarak testislere vuran ağrı ve hidrosel görülebilir (7). FMF’li hastalarda da akut apandisit ile karşılaşabileceğinden bazı yazarlar koruyucu olarak laparoskopik apendektomi önermektedir (13). Ataklar sırasında laporotomi yapılan hastalarda, peritonda hiperemi ve az miktarda nötrofiliden zengin eksuda vardır. Bu eksudanın organizasyonu, fibröz yapışıklıklara neden olarak mekanik ileusa neden olabilir (10). Yine kadınlarda aynı neden infertiliteye de yol açmış olabilir (14).

Yan ağrısı: Plevral tutulumdan kaynaklanan tipik yan ağrıları hastalığın bir başka bulgusunu oluşturur.

Barakat ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada plörit %33 oranında bulunmuştur (15). Türkiye’de yapılan bir çalışmada bu oranın %15.5 olduğu saptanmıştır (16). Plevral tutulumu olan FMF’li hastalarda ataklar sırasında seyrek de olsa az miktarda plevral mayiye rastlanmaktadır. Plevra gibi perikart da olaya iştirak ederek göğüs ağrısı ile hasta karşımıza çıkabilmektedir (18).

Artit: FMF’in sık ve en önemli bulgularından bir tanesidir. Hastaların %50-70 kadarında görülür (7). Bazı hastalarda yıllarca tek başına eklem tutulumu olup diğer bulgular tabloya daha sonradan eklenmiş olabilir. FMF’de artrit genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerinden birisini içine alan mono artrit şeklindedir. En sık olarak tutulan eklem diz ve ayak bileğidir. Tutulan eklem oldukça ağrılı şiş ve kızarıktır. Artrit atakları intermittent olup genellikle diğer hastalık belirtilerinden daha uzun sürer. Ataklar sırasında eklemlerin çevresindeki kaslarda spazm olur. Ataklar arasında eklem fonksiyonları tamamen düzelir. Bazende kullanılmamaya bağlı atrofi gelişebilir. Hastaların %2-5 kadarında kronik destrüktif artrit gelişebilir (7). Bazı olgularda da, sakroiliyak eklemler tutulabilir ve ayırıcı tanı güçleşir (19). Kalça eklemi tutulmuşsa ankiloza kadar giden artrit gelişebilir (19).

Myaljji: Ataklar sırasında kol ve bacaklarda ağrılar ortaya çıkabilir ve atakların olmadığı dönemlerde uzun süre ayakta kalmaları takiben ayak bileği baldır ve diz bölgesinde ağrı görülebilir. Myaljjiye yüksek ateşin eşlik ettiği ve kolşisin almaya rağmen geçmeyen, steroid tedavisi gerektiren olgulara da seyrek olarak rastlamak mümkündür (20).

Erizipel benzeri cilt lezyonu: Özellikle alt ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde ince bir çizgi halinde ayak sırtından başlayıp yukarıya doğru uzanım gösteren erizipel benzeri cilt lezyonu görülebilir. Söz

konusu lezyon FMF için oldukça patognomonik olup vakaların %25-40 kadarında görülür (21).

Diğer organ tutulumları: FMF'in seyri sırasında vaskülit olabilir. Özdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMF hastaları arasında Henoch-Schonlein purpurası sıklığı %7 PAN sıklığı ise %1 olarak bildirilmektedir (22). FMF'de splenomegali sıklığı %40'dır (7). Eğer hastada amiloidoz gelişmişse splenomegali hemen daima vardır (7). Hepatomegaliye %20, lenfadenopatiye ise %6 olguda rastlanılır (17). Akut orşit ve scrotal ödem de hastalığın diğer nadir belirtilerini teşkil eder (23).

Amiloidoz: Hastalığın en önemli ve korkulan komplikasyonu amiloidozdur. FMF'de görülen amiloidoz tipik olarak AA tipi amiloidozdur. Bazı milletlerde amiloidoz sıklığı daha belirgindir, örneğin Türklerde daha sık, buna karşılık Ermenilerle Askenazi musevilerde daha seyrek. Hastalarda inflamatuvar olayın şiddeti ile amiloidoz sıklığı arasında bir ilişki yoktur, hastaların bir çoğunda klinik bulgular çok siliik olmasına karşılık amiloidoz ile karşılaşmak mümkün olabilmektedir (24, 25). Hastalarda klinik olarak amiloidoz kendini proteinüri ile gösterir. Mikroalbuminürinin varlığı, erken bir belirti olabilir. FMF'li hastalarda proteinüri mevcutsa aksi kanıtlanmadıkça amiloidoz lehine değerlendirilmeli ve hastaya biyopsi yapılmalıdır. Amiloidoz tanısı için böbrek, rektum, cilt altı yağ dokusu biyopsileri yapılabilir. Eğer etkin tedavi yapılmazsa 5-10 yıl içerisinde nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği gelişir. Amiloidoz kalb karaciğer barsak gibi organları da tutabilir. Barsak tutulması sonucu inatçı ishaller görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

Hastalarda FMF atakları sırasında eritrosit sedimentasyon hızı ve serum CRP, fibrinojen alpha 2 ve Beta globulin düzeyleri artar. Lökositoz olur. Eklem ponksiyonunda sinovial sıvı viskozitesi azalmıştır, sinovial sıvıdaki lökosit oranı değişken olup septik artriti anımsatacak kadar yüksek düzeylere çıkabilir. Radyolojik bulgular non spesifiktir. Akut ataklar sırasında yumuşak doku şişliği görülebilir. Kronik artritte eklem aralığı daralır ve proliferatif marjinal kemiksi değişiklikler gelişir. İliumda asetabulumun yukarısında üçgen şeklinde bir kondensasyon, kronik kalça tutulumunu gösterir (19). Uzun süreli FMF artritinde kaba trabeküler metafizyel osteoporoz psödo kistlere neden olur.

Tanı

FMF tanısı koymada özgül bir kriter yoktur. Karın ağrısı ve ateş krizleri olan hastada diğer nedenlerin ekarte edilmesi, ailede FMF öyküsü, akraba evliliği ve hastanın etnik kökeni tanıda yardımcıdır. Ayrıca kolşisin profilaksisi ile krizlerin engellenmesi de tanıyı destekleyebilir. Tablo 2'de FMF tanısı konulmasında önerilen tanı kriterleri yer almaktadır (17). Tanı için ateş veya karın ağrısından birisi mutlaka olmalıdır. Ek olarak iki tane atak komponenti veya 1 atak komponenti ve diğer özellik bulunmalıdır.

Ayırıcı Tanı

FMF'de özellikle ataklar sırasında ayırıcı tanı sorun yaratabilmektedir. Hastalarda karın ağrısı, özellikle akut apandisit başta olmak üzere akut karın tablosu ile karışabilmektedir. Lökositoz, sedimentasyon yüksekliği, fibrinojen artışı akut batın tablosunda da görülebileceği için laboratuvar olarak ayırıcı tanıda fazla katkı sağlamaz. Burada, daha öncesine ait ateş ve karın ağrısı ayırıcı tanıda yardımcı olabilir, ancak, akut batın tablolarının normal insanlarda olduğu gibi FMF'li hastalarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Eklem ağrıları ayırıcı tanıda sorun yaratabilir. Mono artrit veya oligo artrit şeklinde seyir gösteren ve daha çok büyük eklemleri tutma eğiliminde olan kristal artritleri, septik artrit, çocukluk çağında görülen juvenil kronik artrit, Behçet hastalığının seyirinde görülen artrit ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalarda tekrarlayıcı yan ağrısı ve göğüs ağrısı şeklinde belirti göstererek seyreden plevral veya perikardial tutulum karşısında pnömoni, pulmoner emboli, SLE ayırıcı tanıda unutulmamalıdır. FMF benzeri bir tablo ile seyreden ailesel İrlandalı ateşi (familial Hibernian fever) ile Hiper IgD sendromu da ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır. İlkinde kortizona kısa süreli olsa iyi yanıtın olması ve otozomal dominant geçiş, ikincisinde ise Ig D ve IgA düzeylerinin yüksek oluşu, deri biopsisinde lökositoklastik vaskülit, akut faz cevaplarının abartılı artışı, etnik özellikler ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Tedavi

Goldfinger'ın (2) 1972 yılında kolşisinin tedavide etkili olduğunu bildirmesinden bu yana geçen sürede atakların önlenmesinde ve amiloidozun engellenmesinde yegane ilaç olduğu görülmekte ve kolşisin tedavisine alternatif de bulunmamaktadır. Kolşisinin erişkin dozu ile çocuk dozu arasında bir fark yoktur. Normal doz 1-1.5 mg, cevapsız olgularda ise 2 mg' dir. Hastalarda 2 mg etkisiz ise dozu arttırmakla cevap alınmaz. Kolşisinin gastrointestinal intoleransı nedeniyle bölünmüş dozlarda alınması daha uygun

olur. Kolşisinin kesilmesi ile ataklar 24 saat ile birkaç gün içinde yeniden başlar. Akut ataklar sırasında kolşisin ile beraber indometasin gibi non steroid anti inflamatuvar ilaçlarda kullanılabilir, steroidler ise etkisizdir. Kolşisin kullanan hastalarda %65 oranında komplet remisyon, %25-30 kadarında belirgin cevap alınır. Hastaların% 5-10 kadarında tedaviye yanıt alınmaz, ancak bu hastaların büyük bir kısmında ilaçların vaktinde ve yeterli dozda alınması gibi konularda uyum sorunları bulunmaktadır (6). Karın ağrısı ve plevral ataklar tedaviye iyi yanıt vermesine karşın eklem bulguları tedaviye dirençlidir. Kolşisin atakları önlemenin ötesinde amiloidoz gelişmesini de büyük oranda engeller. Kolşisinin verilmeye başlanması ile amiloid oluşumu durdurulur, hatta bir miktar geri döndürülmesi de mümkün olabilir (26). Bunun yanısıra kolşisin proteinüri gelişmiş olan hastalarda proteinürinin miktarını azaltabilir. Atak sıklığı seyrek hastalarda bile amiloidoz oluşumunun engellenmesi açısından kolşisinin tam doz kullanılması önerilmektedir (6,7). Kolşisin genelde güvenilir bir ilaçtır. Kolşisin mitoz inhibisyonu yaptığından bu nedenle büyüme ve gelişmesini tamamlamamış çocuklarla hamilelerde yan etkilerinin olabileceği ileri sürülmüş fakat büyüme ve gelişmeleri seri olarak ölçülen çocuklarla, kolşisin kullanan gebelerde ilaçdan kaynaklanan herhangi bir yan etki görülmemiştir (27,28). İlacın yan etkilerinden kaçınmak için aralıklı verilen kolşisin etkili olmamaktadır. Aralıklı kolşisin tedavisi ile amiloidoz gelişimi de önlenemez. FMF'e bağlı amiloidoz gelişen hastalarda diğer organlarda da amiloidoz gelişimini önlemek açısından kolşisin tedavisi mutlaka devam ettirilmelidir. Amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda hemodiyaliz ve transplantasyon ile yaşam süreleri uzatılabilmektedir.

Prognoz

FMF'li hastalarda atakların dolayısıyla amiloid oluşumunun önlenmesinde bu gün için kolşisin tek tedavi seçeneği durumundadır. Bu nedenle tedaviye uyum ve hastaların eğitimi son derece önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

1. Sohar M, Gafni J, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253
2. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302
3. Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1507-1509
4. 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
5. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31

6. Saatçi , Özen S, Özdemir S. Familial Mediterranean fever in children :report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J pediatr* 1997;156: 619-623
7. Ben-Chedrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *The Lancet* 1998; 351:659-663
8. Önen F, Sümer H, Türkay S, et al. Sivas ilinde ailesel Akdeniz ateşi sıklığı. *Ulusal Romatoloji Kongresi (Abstrakt kitapçığı)*; Antalya, 1998: 173
9. Matzner Y, Ayesh S, Hochner D, et al. Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990; 150:1289 -1291
10. Matzner Y, Brezezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984; 311: 287-290
11. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene - cloned at last. *N Engl J Med* 1997; 337:1 548-1549
12. Barakat MH, Gumaa KA, Malhas LN, et al. Plasma dopamine beta hydroxylase: rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. *Lancet* 1988 ii: 1280-1283
13. Reissman P, Durst AL, Rivkind A. Elective laparoscopic apendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *Word J Med* 1994;18:139-142
14. Ismajovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sohar. The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. *Fertil Steril* 1973;11:844-847
15. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60:837-847
16. Saatçi Ü. Ailevi Akdeniz ateşi ve yeni gelişmeler. XV. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, ve Transplantasyon Kongresi (abstrakt kitapçığı); İzmir, 1998; 92-104
17. Keser G, Doğanavşargil E. Ailesel Akdeniz ateşi, klinik ve tedavisi. *RAED Bülteni*, 1998; 1: 55-59
18. Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever. *QJM* 1997; 90: 643-647
19. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Pras M. Familial Mediterranean fever in: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, ed. *Oxford textbook of Rheumatology*. 2nd edn. Oxford University press, Oxford, 1998; 1445-1450
20. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, et al. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21:1708-1709
21. Sohar E, Gafni J, Pras M et al familial Mediterranean fever a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J med* 1967; 43: 227-253
22. Özdoğan H, Arisoy N, Kasapçapur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24:3 23-327
23. Eshel G, Vinograd I, Barr J. Acute scrotal pain complicating Familial Mediterranean fever in children. *Br J surg* 1994;81:894-896
24. Blum A, Gafni J, Sohar E, Heller H. Amyloidosis as the sole manifestation of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1962; 57: 795-799
25. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, et al. MEV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloidosis* 1999; 6:1-6
26. Zemer D, Livneh A, Langewitz P. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992; 116: 42-46
27. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1186-1191
28. 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;28:245-246

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza ODABAŞ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hast. Anabilim Dalı, Erzurum