

# KOLŞİSİNE DİRENÇLİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ ve KOMPLİKASYONLARININ TEDAVİSİ

**Doç. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu**

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş*

## ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan, kendini sınırlayan serözit ve ateş atakları ile seyreden kalıtsal inflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle böbrekleri etkileyen ve böbrek yetmezliğine neden olabilen AA tipi amiloidoz uzun dönemde bu hastalığın en önemli komplikasyonudur. Günlük 1-2mg düzenli profilaktik kolşisin tedavisi hastaların %90'ında klinik iyileşme sağlamaktadır. Bununla birlikte %10 oranında AAA hastası bu tedaviye yanıt vermemektedir. Bu hastalarda kullanılması gereken diğer farmakolojik tedaviler hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Hem AAA ataklarının ve hem de gelişebilecek sekonder amiloidozun önlenmesinde en etkili tedavi kolşisindir.

**Anahtar kelimeler:** Kolşisin, Ailevi Akdeniz ateşi, FMF, tedavi

## ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary inflammatory disease characterized by sporadic, self-limited recurrent attacks of fever and serositis. The most important long-term complication is AA amyloidosis, principally affecting the kidney and may cause chronic renal failure. Regular prophylactic treatment with colchicine at a dose of 1-2 mg daily prevents or substantially reduces the clinical manifestations of FMF in at least 90% of cases. However, approximately 10% of patients are reported to be resistant or non-responsive to colchicine and there is no consensus which second line agents should be used. Colchicine is the treatment of choice in FMF for the prevention of both attacks and secondary amyloidosis.

**Key words:** Colchicine, Familial Mediterranean fever, FMF, treatment

## GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) etiyojisi tam olarak bilinmeyen, genellikle ateşin eşlik ettiği tekrarlayan peritonit, plörit ve artrit atakları ile seyreden, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermeniler gibi Akdeniz havzasında bulunan etnik gruplarda daha yaygın olarak görülür. Ataklar arasındaki semptomsuz dönemin süresi bir hafta ile birkaç ay arasında değişir (1). Sinsice gelişen ve böbrek yetmezliği ile birlikte olan sekonder amiloidoz mortalitenin en önemli sebebidir.

AAA'nde tedavinin iki amacı vardır;

- Akut atakların önlenmesi
- Amiloidozun gelişmesinin veya ilerlemesinin önlenmesi (2-5)

## KOLŞİSİN İLE ATAKLARIN ÖNLENMESİ

Günlük yeterli dozda kolşisin kullanımı AAA tedavisi için esastır. Hastaların çoğunda bu tedavi ile ataklarının sıklığı, süresi ve şiddetinde azalma olmaktadır

(3, 4). AAA atakları kolşisin tedavisine dirençli olsa bile hem amiloidoz gelişiminin önlenmesi, hem de gelişmiş amiloidozun ilerlemesinin önlenmesi için kolşisin kullanımı hayati öneme sahiptir (5).

AAA için ilk etkili tedavi 1972 yılında Goldfinger tarafından bildirilmiştir (3). Goldfinger AAA olan beş hastaya 0.6-1.8 mg/gün verilen kolşisin ile atak sayılarında belirgin azalma olduğunu göstermiştir. Bu bulguların ardından çift kör, plasebo kontrollü ve çapraz olarak dizayn edilmiş üç çalışma ile kolşisin'in bu etkisi doğrulanmıştır (4, 6, 7). Dinarello ve arkadaşlarının 43 hasta ile yaptığı bir çalışmada plasebo alan hastalardaki atak sayısı 178 iken kolşisin alan hastalarda atak sayısı 29 idi. Kolşisin kullanan hastaların %70'inin atağı daha hafif seyrederken plasebo grubunda bu oran %25 olarak saptandı (7).

Kolşisin'in uzun dönem etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma 1991 yılında yayınlandı (8). Bu çalışmaya göre AAA olan 45 hasta 15 yıl boyunca profilaktik kolşisin kullandı. Kolşisin dozu 1-3 mg/gün arasında değişiyordu. Hastaların çoğu kolşisini 1-1.5 mg/gün

dozunda kullanıyordu. Buna göre hastaların %72'si kolşisine iyi cevap verdi ve 6 ayda 1 ataktan daha az atağı oldu. Hastaların %15'i kolşisine kısmi cevap verdi ve 3 ayda 1 ataktan daha az atağı oldu. Hastaların %13'ü kolşisine cevap vermedi. Bu çalışma atakların süresinin, şiddetinin ve sıklığının kolşisin ile belirgin olarak azaldığını göstermiştir. Sadece eklem bulguları kolşisine iyi cevap vermemiştir. Uzun dönem kolşisin tedavisi hafif ve seyrek yan etki profili, yüksek etkinliği ile güvenilir bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir.

### ORAL KOLŞİSİNE CEVAPSIZ HASTALARDA TEDAVİ

AAA'i olan hastaların yaklaşık %5-10'u kullanılan oral kolşisine cevap vermemektedir. Bu hastaların atak sayısında, sıklığında ve şiddetinde oral kolşisin ile bir azalma olmamaktadır. Kolşisine cevap vermeyen AAA hastalarının özellikleri tam olarak anlaşılamamıştır. Kolşisine cevap vermeyen 59 hastanın kolşisine cevap veren 51 hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kolşisine cevap vermeyen hastaların daha düşük bir sosyoekonomik düzeye sahip olduğu, daha az eğitilmiş oldukları ve hastalıklarının daha şiddetli bir formda seyrettiği görülmüştür (9). Ek olarak bu hastalarda kolşisinin mononükleer hücrelerde daha düşük konsantrasyonda bulunduğu saptanmıştır. Bunun sonucu olarak kolşisine cevap vermeyen hastalarda genetik olarak kolşisinin mononükleer hücrelerde konsantrasyonunun yetersiz olabileceği düşünülmüştür. Diğer bir faktör, kolşisinin gastrointestinal emiliminin hastalar arasında farklılık göstermesi olabilir (10). Kolşisinin oral alımdan sonra emilimi %24-88 arasında farklılık gösterebilmektedir.

Oral kolşisin kullanımına rağmen atakları devam eden hastalarda yapılması gerekenler üç basamakta özetlenebilir.

1. **Basamak:** *Hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmelidir.* Kaliforniya'da kolşisine cevapsız kabul edilen 23 hastada yapılan bir araştırmada bu hastalardan 11'inin aslında tedavi uyumunun iyi olmadığı, diğer 8'inin alkol, opioid kullanımı gibi tedaviyi etkileyebilecek alışkanlıklarının olduğu saptanmıştır (11).
2. **Basamak:** Tedaviye uyumunun tam olduğu gözlenen oral kolşisine cevapsız hastalarda yapılması gereken ikinci adım, *tanının doğruluğunun tekrar gözden geçirilmesidir.* AAA'ni taklit eden

TRAPS (TNF ile ilişkili periodik ateş) ve hiperimmunoglobulin D sendromu gibi diğer herediter otoinflamatuar hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir.

3. **Basamak:** Kolşisin tedavisine uyumu tam olan, AAA tanısından şüphe edilmeyen ve atakları kolşisine cevap vermeyen hastalarda *oral kolşisin dışı kullanılacak diğer ilaç tedavileri değerlendirilmelidir.* Bu tedaviler konusunda yapılan çalışmalar aşağıda anlatılmıştır.

### ORAL KOLŞİSİNE DİRENÇLİ HASTALARDA KOLŞİSİN DIŞI KULLANILABİLECEK FARMAKOLOJİK TEDAVİ

**İntravenöz (İV) kolşisin:** Açık etiketli bir pilot çalışmada oral kolşisin alımı devam ederken 12 hafta boyunca haftada 1 mg İV kolşisin verilen hastalarda atak sayısı ve şiddetinde azalma saptandı. Özellikle İV kolşisinin abdominal ve plevral ataklar üzerinde daha etkili olduğu saptandı (12). Ancak İV kolşisinin uzun dönem güvenilirliği bilinmemektedir.

**İnterferon alfa (IF- $\alpha$ ):** Bazı çalışmalarda IF- $\alpha$ 'nın atakları önlediği veya durdurduğu belirtilmiştir. Tunca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken atak döneminde tek doz 3-10 milyon ünite derialtına uygulanan IF- $\alpha$ 'nın 7 hastada 21 atağın 18'ini durdurduğu gösterildi (13). Daha sonra aynı grup tarafından çift kör plasebo kontrollü yapılan başka bir çalışmada bu durum kanıtlanamamıştır. IF- $\alpha$ 'nın atak sırasında inflamatuvar belirteçlerin düzeyini azalttığı, ancak ortalama atak süresine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (14). Açık etiketli çapraz bir çalışmada oral kolşisin ve İV kolşisin birlikte verilmesine rağmen atakları devam eden 10 hastada atak başlangıcında tek doz 3 milyon ünite IF- $\alpha$  deri altına uygulandı (15). Tedavi verilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ataklar tedavi edilenlerde belirgin derecede daha az ağırlı seyretti. En yaygın yan etkisi üşüme ve halsizlik olarak belirlendi. Çalgüneri ve arkadaşlarının (16) yaptığı başka bir çalışmada; vaskülit veya artrit nedeniyle immunsupresif tedavi alan 8 kolşisine dirençli hastada uygulanan IF- $\alpha$ 'nın AAA ataklarını başarılı bir şekilde önlediği gösterildi.

**Anti-TNF ajanlar:** Oral kolşisine cevap vermeyen hastalarda Anti-TNF ajanlarının kullanımı konusunda sınırlı sayıda vaka bildirilmiştir. Etanersept ve İnfliksimab ile alınan olumlu sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre oral kolşisine dirençli olan

**Tablo 1. Anti-TNF ajanlar ile tedavi edilen oral kolşisine dirençli AAA hastaları**

	Yaş	Cinsiyet	Bulgular	Mutasyon	Tedavi	Takip süresi (ay)	Cevap	Komorbidite
Nakamura, ve ark. (17)	36	K	Ateş, plörit, peritonit, artrit	Heterozigot E148Q/M694I	İnfliksımab + Metotreksat (9 ay sonra kesilmiş)	15	Remisyon	?
Aldea, ve ark. (18)	24	E	-Ateş, artrit, peritonit, erizipel	Heterozigot H748Y	İnfliksımab	12	Ataklar kesildi veya azaldı	Yok
	23	E	benzeri eritem -ek olarak amiloidoz			12		
	49	K				3		
Özgöçmen, ve ark. (19)	35	K	Peritonit, artrit	?	İnfliksımab	18	Abdominl atak düzeldi	Spondilit Kalçanın aseptik nekrozu
Daysal, ve ark. (20)	21	K	Peritonit, artrit	Homozigot M694V	İnfliksımab	2	Kolşisin ile abdominal atak, Inf. İle artrit düzeldi	Jüvenil idiyopatik artrit
Yüksel, ve ark. (21)	12	E	Ateş, Peritonit, artrit, amiloidoz	Compound heterozigot M680I/M694V	İnfliksımab	20	Ataklar düzeldi, amiloidoz semptomları düzeldi	Yok
Mor, ve ark. (22)	35	E	Peritonit, artrit, skrotal atak	Heterozigot V726A	Etanersept	36	Ataklar düzeldi	İnkomplet Behçet h.
Seyahi, ve ark. (23)		E E	?	?	Etanersept	8	Ataklarda azalma	?
Sakallıoğlu, ve ark. (24)	15	E	Tekrarlayan Poliartrit	?	Etanersept		İlaç kesildikten sonra da 4 ay tam remisyonunda	?

ve Etanersept veya İnfliksımab ile tedavi edilen hastaların ya kısmi ya da tam remisyonla girdiği görülmektedir.

**Talidomid:** Talidomid kemotaksisi inhibe eder ve monosit fagositozunu azaltır (25). Ayrıca selektif olarak TNF- $\alpha$  üretimini inhibe eder (26). Teratojenite ve periferik nöropati gibi toksik etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Seyahi ve arkadaşları kolşisine ek olarak talidomid 100mg/gün verdikleri kolşisine dirençli hastalarda hem atak sayısında, hem de akut faz yanıtlarında belirgin azalma olduğunu bildirdiler (23, 27).

**Anakinra (interlökin-1 reseptör antagonisti):** Anakinra interlökin (İL)-1 reseptör inhibitörüdür ve AAA'de defektif pirinin neden olduğu IL-1, aktivasyonu nedeniyle tedavide etkili olabileceği düşünülmüştür. Calligaris ve arkadaşları (28) kolşisine rağmen atakları devam eden bir hastada oral kolşisin ile birlikte 3 ay boyunca Anakinra 50mg/gün deri altı olarak uyguladılar ve hasta üç kez hafif atak geçirdi. Daha sonra Anakinra kesildi ve kolşisi-

sine devam edildi. Atakların tekrar başlaması üzerine Anakinra tekrar başlandı. 15 aylık takipte yeni bir atak olmadı ve akut faz yanıtlarında azalma gözlemlendi. Başka bir vakada sadece atak sırasında Anakinra 100mg/gün deri altı olarak kolşisin ile birlikte verilmiş ve atakların daha erken sonlandığı gözlemlenmiştir (29).

**Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI):** Depresyon ve stres gibi faktörlerin AAA olan hastalarda atağı başlatabileceği bilinmektedir. Stres ile birlikte proinflamatuvar sitokinler artarak, sitokin iletişim ağını aktive edebilir. Onat ve arkadaşları (30) oral kolşisine cevapsız 11 hastada oral kolşisine ek olarak SSRI başladılar ve bunu retrospektif olarak değerlendirdiler. Hastaların atak sıklığında ve akut faz yanıtında anlamlı azalma saptadılar.

**Kortikosteroidler:** Erken ve arkadaşları (31) 1, 5-2mg/gün kolşisin kullanıyor olmasına rağmen AAA atağının ilk 24 saatinde başvuran 31 hastada yaptıkları bir çalışmada; 19 hastaya 40 mg metil-prednizolon (MP) 250 mg salin içinde ve 12 hastaya da

sadece salin plasebo olarak aynı şekilde infüze edildi. Hastalar 0. , 6. , 24. , 48. ve 72. saatlerde hem klinik hem de akut faz yanıtları açısından değerlendirildi. MP grubunda abdominal ağrıda anlamlı olarak azalma saptandı. Ateş ve plöritik ağrıda 6. saat dışında anlamlı bir yanıt yoktu. MP grubunda IL-6 seviyesinde 6. saatteki azalma dışında CRP, SAA ve TNF- $\alpha$  için anlamlı bir azalma saptanmadı.

**Allojenik kemik iliği transplantasyonu:** Konjenital diseritropoetik anemisi ve AAA olan 7 yaşındaki bir kız çocuğunda allojenik kemik iliği transplantasyonunun tedavi edici etkisinin olabileceği bildirilmiştir (32). Kemik iliği transplantasyonunun önemli komplikasyonlarının ve transplantasyon ile ilişkili mortalitesinin olabileceği düşünüldüğünde AAA'ndeki diğer tedavilerin yerini alması zor gözükmemektedir.

## KOLŞİSİN İLE AMİLOİDOZUN ÖNLENMESİ

Tedavi edilmeyen FMF hastalarında AA amiloidozu hastaların etnik orijinlerine bağlı olarak çeşitli sıklıklarda saptanmıştır. Amiloidoz sıklığı Ermenilerde %2, Askenazi olmayan yahudilerde %30 oranında saptanmıştır. Amiloidozu önleyici tedavi olarak kolşisin tedavisi klinik renal hastalığın insidansını azaltmada ve ılımlı proteinürlü hastalarda glomerül filtrasyon oranını korumada etkilidir (2, 33). Çalışma başlangıcında proteinürisi olmayan AAA hastalarının değerlendirildiği büyük bir çalışmada; 9-11 yılda proteinüri gelişme oranı 960 tedaviye uyumlu hastada %1.7, tedaviye uyumsuz 54 hastada %49 olarak saptanmıştır (2). Tedaviden önce nefrotik olmayan düzeyde proteinürisi olan 86 hasta arasında yapılan değerlendirmede 5 hastada proteinüri düzeldi, 68 hastada renal fonksiyonun kötüleşmesini durdurdu, 13 hastada ise progresyon saptandı. Nefritik sendrom veya üremisi olan 24 amiloidozlu AAA hastasında bir iyileşme olmadı. Profilaktik kolşisin kullanımını amiloidozun önlenmesinde etkili olduğu için AA-A'nin yaygın olduğu bir çok ülkede günde 2-3 kez 0.5 mg kolşisin, atakları seyrek ve ılımlı seyreden hastalara bile verilmektedir.

Nefrotik sendromlu AAA hastalarında hastalığın ilerlemesinin engellenmesi ve protein atılımının azaltılması tedavide önemlidir. Bununla birlikte bu hastalarda 1.5-2mg/gün gibi daha yüksek kolşisin dozu gerekiyor gibi gözükmemektedir ve bu tedavi plazma kreatinin konsantrasyonu 1.5mg/dl'ye ulaşmadan önce

yapılmalıdır. Bu tedavi ile protein atılımı günde 1.5-2g'a kadar azaltılabilir. Tedavinin yararı 1-2 yıldan fazla bir sürede aşamalı olarak gözlenir (34).

## KOLŞİSİN DOZUNUN ARTIRILMASINA RAĞMEN PROTEİNÜRİSİ DEVAM EDEN HASTALARDA TEDAVİ

Proteinürisi olan hastalarda kolşisin 2mg/gün dozuna çıkarılmalı ve amiloidoz varlığı için histolojik kanıt elde edilmelidir. Kolşisin dozunun artırılmasına rağmen proteinürisi devam eden hastalarda kullanılacak tedavi konusunda çeşitli veriler mevcuttur.

**Eprodisat:** Amiloidogenik proteinler ve glikozaminoglikanlar arasındaki etkileşimi engelleyen Eprodisat, amiloid fibrillerinin polimerizasyonunu ve dokularda depolanmasını engeller. AA amiloidozlu ve böbrek tutulumu olan hastalarda eprodisatın etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılan çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada (35); 27 merkezden 183 hasta Eprodisat veya plasebo koluna randomize edildi. İki yılın sonunda Eprodisatın AA amiloidozda renal fonksiyonun kötüleşmesini yavaşlattığı, son dönem böbrek hastalığının ilerlemesine ise önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

**Azatioprin:** Biopsi ile amiloidoz olduğu kanıtlanmış, 1.5 mg/gün kolşisin alan ve buna rağmen yılda 5-6 atak geçiren üç FMF hastasında bizim yaptığımız bir gözlemede (36) şu sonuçları elde ettik; bu hastalara kolşisine ek olarak 100mg/gün azatioprin başlandı. Azatioprin sonrası hem ataklarda hem de proteinüri düzeyinde belirgin azalma saptandı. Ayrıca hastaların kan albümin düzeyinde artma ve kreatinin düzeylerinde azalma gözlemlendi.

## KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN YA DA TRANSPLANTASYON YAPILMIŞ HASTALARDA TEDAVİ

Kolşisin irreversibl kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişen hastalarda etkili değildir. Bununla birlikte atakları önlemek-azaltmak, diğer organ sistemlerini amiloidozdan korumak ve transplantlı hastalarda nakledilen böbreği amiloidozdan korumak için etkilidir (37). Bu durumda optimal kolşisin dozu 1.5-2 mg/gün'dür, daha düşük dozların etkisi daha azdır.

Amiloidoz ile ilişkili son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda renal transplantasyon iyi bir tedavi seçeneğidir. Bu hastalarda uzun dönem transplantasyon sonuçları genel transplantasyon popülasyonunun sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.



Amiloidozun kolşisine uyumu olmayan hastalarda tekrar edebileceği bildirilmiştir (38, 39). Devamlı ayaktan periton diyalizi uygulanan son dönem böbrek yetmezliği olan AAA hastalarında abdominal atak sıklığının arttığı düşünüldü (40). Altıparmak ve arkadaşlarının (41) yaptığı bir çalışmada bu tedavin AAA hastaları için etkili ve güvenli bir tedavi olduğu bildirildi.

## SONUÇLAR

Kolşisin halen AAA ataklarının ve amiloidozun önlenmesinde etkisi tam olarak kanıtlanmış tek ilaçtır.

Kolşisin dışındaki tüm ilaçlar için veriler yetersizdir.

AAA tanısı konur konmaz yeterli dozda kolşisin tedavisine başlanmalı ve yaşam boyu kullanılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Sohar E, Gafni J, Pras M, ve ark. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53.
- 2- Zemer D, Pras M, Sohar E, ve ark. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-5.
- 3- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302.
- 4- Zemer D, Revach M, Pras M, ve ark. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-4.
- 5- Livneh A, Zemer D, Langevitz P, ve ark. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-11.
- 6- Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1974; 81: 792-4.
- 7- Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, ve ark. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974; 291: 934-7.
- 8- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: Reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 241-6.
- 9- Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, ve ark. Colchicine nonresponsiveness in familial mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 273-82.
- 10- Niel, E, Scherrmann, JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 672-8.
- 11- Peters, RS. Non-response to daily colchicine attack suppression in familial Mediterranean fever. *Proceedings, 1st International Conference on FMF, Jerusalem, Israel* 1997. p. 8.
- 12- Lidar, M, Kedem, R, Langevitz, P, ve ark. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003; 30: 2620-3.
- 13- Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, ve ark. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1005-8.
- 14- Tunca M, Akar S, Soytürk M, ve ark. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S37-40.
- 15- Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, ve ark. Interferon-alpha as a Treatment Modality for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 2008; 35: 1362-5.
- 16- Çalgüneri M, Apraş S, Özbalkan Z, ve ark. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S41-4.
- 17- Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, ve ark. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2007; 46: 1247-9.
- 18- Aldea A, Campistol J, Arostegui JI, ve ark. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *Am J Med Genet* 2004; 124: 67-73, .
- 19- Özgöçmen S, Özçakar L, Ardiçoğlu O, ve ark. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol* 2005; 25: 83-87.
- 20- Daysal S, Akçıl G, Göker B, ve ark. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 146-7.
- 21- Yüksel S, Yaçınkaya F, Acar B, et al. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1307-8.
- 22- Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, ve ark. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 38-40.
- 23- Seyahi E, Özdoan H, Çelik S, ve ark. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S99-103.
- 24- Sakallıoğlu O, Düzova A, Özen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 435-7.
- 25- Drenth JP, Vonk AG, Simon A, ve ark. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks

- of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1221-6.
- 26- Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, ve ark. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703.
- 27- Seyahi E, Özdoğan H, Masatlıoğlu S, ve ark. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S43-4.
- 28- Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, ve ark. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine resistant FMF. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 695-6.
- 29- Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, ve ark. Anakinra suppresses familial Mediterranean crises in a colchicine resistant patients. *Neth J Med* 2008; 66: 489-91.
- 30- Onat AM, Öztürk MA, Özçakar L, ve ark. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial mediterranean Fever. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 9-14.
- 31- Erken E, Özer HT, Bozkurt B, ve ark. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 370-2.
- 32- Milledge J, Shaw PJ, Mansour A, ve ark. Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. *Blood* 2002; 100: 774-7.
- 33- Saatçi U, Bakkaloğlu A, Orens S, ve ark. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 82: 705-6.
- 34- Livneh A, Zemer D, Langevitz P, ve ark. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-11.
- 35- Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, ve ark. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2349-60.
- 36- Sayarlıoğlu H, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, ve ark. Successful treatment of nephrotic syndrome due to FMF amyloidosis with azathioprine: report of three Turkish cases. *Rheumatol Int* 2006; 27: 197-9.
- 37- Livneh A, Zemer D, Siegal B, ve ark. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60: 418-22.
- 38- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
- 39- Keven K, Şengül S, Kutlay S, ve ark. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36: 2632-4.
- 40- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, ve ark. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996; 26: 612-27.
- 41- Altıparmak MR, Pamuk ON, Ataman R, ve ark. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: c119-23.