

Sekonder Amiloidozda Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Analizi

Analysis of Clinical and Laboratory Findings of Secondary Amyloidosis

ÖZ

AMAÇ: Çalışmamızda AA-amiloidozlu hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya AA-amiloidoz'u olan 59 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup-1 Ailevi Akdeniz Ateşine (FMF) bağlı AA-amiloidozlu 23 hasta ve Grup-2 FMF harici AA-amiloidozlu 36 hastadan oluşmaktaydı. Tüm hastaların laboratuvar ve klinik bulguları gruplar arası karşılaştırıldı.

BULGULAR: Ödem 47 (%79.6), hepatomegali 8 (%13), splenomegali 9 (%14.7), hipertansiyon 21 (%35.6) hastada saptandı. Ortanca yaş, sistolik/diastolik kan basıncı, serum albumin, total kolesterol, kreatinin, proteinüri değerleri Grup-1 ve Grup-2 için sırasıyla: 29 (16-73) ve 50 (16-76) (p: 0.001), 135±12.4 / 73.1±9.2 ve 133±13.1 / 72.4±8.9mmHg (p > 0.05), 3.33±0.86 ve 2.60±0.92 mg/dl (p:0.04), 238.08±115.68 ve 227.77±82.52mg/dl (p>0.05), 2.51±2.74 ve 3.81±3.31mg/dl (p>0.05), 4.35±3.53 ve 5.58±5.10 g/gün (p>0.05) idi. Grup-1'de 5 hasta (%21.7), Grup-2'de 11 hasta (%30.6) renal replasman tedavisi (RRT) alıyordu (p: 0,458).

SONUÇ: Çalışmamızda en sık neden FMF, ikinci sırada bronşektazi idi. FMF'e bağlı amiloidozu olan hastalar, diğer etiyolojilere bağlı amiloidozu olanlara göre daha gençti. RRT ihtiyacı her iki grupta benzer saptandı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Amiloidoz, Ailevi Akdeniz Ateşi, Kronik böbrek yetmezliği

ABSTRACT

OBJECTIVE: Our aim was to investigate the clinical and laboratory findings of patients with AA-amyloidosis.

MATERIAL and METHODS: Fifty-nine patients with AA-amyloidosis were included in this study. The patients were divided into 2 groups. Group-1 consisted of 23 patients with AA-amyloidosis due to familial mediterranean fever (FMF) and Group-2 consisted of 36 patients with AA-amyloidosis due to etiologies other than FMF. The laboratory and clinical characteristics of all patients were compared between groups.

RESULTS: Of the patients, edema was found in 47 (79.6%), hepatomegaly in 8 (13%), splenomegaly in 9 (14.7%), and hypertension in 21 (35.6%). The median age, systolic/ diastolic blood pressure, serum albumin, total cholesterol, creatinine, and proteinuria values of Group-1 and Group-2 were 29 (16-73) and 50 (16-76) years (p: 0.001), 135±12.4 / 73.1±9.2 and 133±13.1 / 72.4±8.9 mmHg (p>0.05), 3.33±0.86 and 2.60±0.92 mg/dl (p:0.04), 238.08±115.68 and 227.77±82.52 mg/dl (p>0.05), 2.51±2.74 and 3.81±3.31 mg/dl (p>0.05), 4.35±3.53 and 5.58±5.10 g/day (p>0.05) respectively. Renal replacement therapy (RRT) was performed in 5 patients in Group-1 and 11 patients in Group-2.

CONCLUSION: The most common cause of AA-amyloidosis in our study was FMF, followed by bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. Patients with amyloidosis due to FMF were younger than the patients with amyloidosis due to other etiologies. The need for RRT was similar between the groups.

KEY WORDS: Amyloidosis, Familial Mediterranean Fever, Chronic renal failure

Kadir Gökhan ATILGAN¹

Ali Rıza ODABAŞ²

Fatih DEDE³

Mehmet Deniz AYLI¹

1 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

2 Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

3 Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 15.03.2018

Kabul Tarihi : 07.05.2018

Yazışma Adresi:

Kadir Gökhan ATILGAN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel : +90 312 596 30 35

E-posta : drgokhanatilgan@gmail.com

GİRİŞ

Amiloidoz; protein yapıda, fibriller içeren çözünmeyen bir maddenin hücre dışı dokuda birikimi ile kendini gösteren hastalıklara verilen genel isimdir (1). AA amiloid fibrillerini oluşturan serum amiloid A (SAA) proteini başlıca karaciğerde yapılan bir akut faz reaktanıdır (2). SAA yapımı inflamasyon veya malignite gösteren olgularda artar. AA-amiloidozda klinik seyir ilerleyicidir. Böbrek, karaciğer, dalak başta olmak üzere tek ya da multi organ tutulumu ile seyredebilir (3). Renal tutulum renal replasman tedavisini (RRT) gerektirecek düzeylere gelebilir. En sık karşılaşılan amiloidoz tipi AA-amiloidozdur. AA-amiloidozun etiyoloji, sıklığı ve seyri ülkeden ülkeye değişmektedir. Bu nedenle seyri, kliniği ile ilgili bilgiler farklılık göstermektedir. Hastalıkta temel bir süreç olmayıp altta yatan hastalığın seyri ve tedavisi de önem arz etmektedir. Ülkemizde AA-amiloidozun en sık nedeni Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığıdır (4).

Çalışmamızdaki amacımız bu bilgilerden hareketle AA-amiloidoz tanısı almış hastalarımızda klinik seyir ve laboratuvar bulgularını incelemek; en sık AA-amiloidoz nedeni olan FMF'e bağlı ve FMF harici AA-amiloidoz nedeni hastalıklardaki klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırmak olacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 2005 ile 2007 yılları arasında biyopsiyle kanıtı 42 erkek, 17 kadın toplam 59 AA amiloidoz olgusu dahil edilmiştir. Olguların 28'inde renal, 31 olguda rektal biyopsi ile tanı konuldu. RRT'si uygulanan 16 hastanın 15'i hemodiyaliz (HD), 1'i periton diyalizi (PD) idi. Tüm hastaların yaşı, geliş semptomu, aile öyküsü, etiyolojik nedenleri kaydedildi. Fizik muayenede ödem, hepatomegali, splenomegali, sistolik ve diastolik kan basınçları bakıldı. Hastaların kan basıncı değeri manşonlu sfigmometre ile 15 dakikalık istirahat sonrası 5 dakika ara ile 2 kez ölçüldü. Tansiyon değerlerinin ortalaması alındı. Hastalardan 10-12 saatlik açlık sonrası sabah venöz kan örnekleri alınarak biyokimyasal parametreleri çalışıldı. Üre, kreatinin, albumin, total kolesterol, trigliserit ve hemogram değerleri rutin olarak hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Proteinüri, usulüne uygun olarak toplatılan 24 saatlik idrarda nefelometrik yöntemle değerlendirildi. Proteinürisi olan hastalarda diyet olarak günde 0.6 g/kg/gün proteinli ve cinsiyet, yaş ve çalışma temposuna göre 30-40 kcal/kg/gün kalorilik 100 mmol sodyum içeren bir diyet uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS-11.0 (SPSS Inc Chicago, IL, ABD) istatistik programıyla yapıldı. Sürekli değişkenlerden normal dağılımlı olanlar ortalama±standart sapma (SD), normal dağılımlı olmayanlar ortanca(minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki korelasyonun gösterilmesinde ki-kare testi (Pearson Chi-Square) ve Fischer Exact Test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin

dağılımlarının parametrik ya da non parametrik oluşunun değerlendirmesini Kolmogorov-Smirnov ile, varyansların homojenliğini göstermek için Levene testi incelendi. Parametrik değişkenlerde iki grup arası farkları değerlendirmek için t testi, non parametrik değişkenler için ise Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri için p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada; 42 (%72) erkek, 17 (%28) kadın toplam 59 hasta mevcuttu. Hasta yaş dağılımı 16 ile 76 arasında idi. Ortanca yaş 42 olarak bulundu. Bir ölüm kaydı ve 15'i hemodiyaliz (HD) ve 1'i periton diyalizi (PD) olmak üzere 16 hastada RRT kaydı vardı. Çalışmamızda 23 hasta ile en sık AA-amiloidoz nedeni FMF tespit edildi (%38.9). İkinci neden 7 hasta ile bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) idi (%11.86). Bunları takiben sırasıyla: ankilozan spondilit (AS) 5 hasta (%8), romatoid artrit (RA) 3 hasta (%6.5) ve tüberküloz 2 hastada (%3.2) bulunmuştur. Diğer başlığı altında bulunan 18 (%31) hastanın etiyolojisi tespit edilenler; Behçet hastalığı 1 hasta, flariasis 1 hasta, akciğer kanseri 1 hasta, maxiller tümör 1 hasta ve Henoch Schonlein Purpurası (HSP) 1 hastada mevcuttu. Geriye kalan 13 hastada etiyolojik nedene yönelik taramalar yapılmış fakat sonuca ulaşılammış ve idiyopatik olarak kabul edilmiştir (Tablo I). Çalışmamızda FMF'e bağlı AA-amiloidoz'da belirlenebilmiş MEFV gen mutasyonu sıklık sırasına göre oranları: M694V homozigot 10 hastada (%43.4), M680I(G/C) homozigot 6 hastada (%26), M680I(G/C) ve M694V birleşik heterozigot 4 hastada (%17.4), M680I(G/C) ve V726A birleşik heterozigot 3 hastada (%13) olarak bulunmuştur. Klinik bulgular sırasıyla; ödem 47 hastada (%79.6), hepatomegali 8 hastada (%13), splenomegali 9 hastada (%14.7), hipertansiyon 21 hastada (%35.6) kaydedilmiştir.

FMF'e bağlı AA-amiloidoz saptanmış ve FMF harici AA-amiloidoz saptanmış hastalarda SKB ve DKB, serum albumin, total kolesterol, kreatinin, hematokrit, trigliserit, 24 saatlik idrarda proteinüri değerleri, hepatomegali, splenomegali, ödem,

Tablo I: Sekonder amiloidoz tanılı hastaların primer hastalık nedenine bağlı dağılımı.

Hastalık	Sıklık (%)	Sayı (n)
FMF	38.9	23/59
Bronşektazi ve KOA	11.86	7/59
Ankilozan spondilit	8.0	5/59
Romatoid artrit	6.5	3/59
Tüberküloz	3.0	2/59
Diğer	31.0	18/59

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, **KOA:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

yaş, RRT ihtiyacı verileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Serum albümin düzeyi 3.33 ± 0.86 ve 2.60 ± 0.92 mg/dl ($p:0.04$), demografik olarak yaş 29 (16-73) ve 50 (16-76) ($p:0.001$) istatistiksel olarak anlamlı, diğer bulgular istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (bütün değerler için $p > 0.05$) (Tablo II).

TARTIŞMA

Amiloidoz, renal biyopsilerin yaklaşık %2.5 gibi bir kısmını oluşturur ve AA: AL amiloidoz oranı ise yaklaşık 2:1 gibidir (3). AA-amiloidoz tedavisiz bırakılırsa doğal seyri progressiftir. Organ yetmezlikleri ve ölümlerle sonuçlanabilir (5). Hastalarda değişen derecelerde proteinüri görülür. Ayrıca renal tübüler tutulum ve renal vasküler tutulum görülebilir. Primer vasküler yoğun depolanmalar nefrotik ya da non-nefrotik proteinüriyle birlikte kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. İdrar sedimenti genellikle benigndir. Kast nadiren bulunur. Hastanemize 2005-2007 yılları arasında baş vurmuş ve yapılan renal ya da rektal biyopsilerin patolojik değerlendirmesi sonucu AA-amiloidoz olarak bildirilmiş hastaların etiyolojik dağılımı sonucu en sık karşımıza çıkan AA-amiloidoz nedeni bizim çalışmamızda da FMF tespit edilmiştir (%38.9). Bu sonuç 2002 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli çalışma ile uyumlu idi (4). Tuğlular ve ark.nın yaptığı bu çok merkezli

çalışmada FMF'e bağlı AA-amiloidoz sıklığı %64 ile birinci sırada etiyolojik neden olarak tespit edilmişti (4). Bizim çalışmamızda ikinci en sık etiyolojik neden bronşektazi ve KOAH 7 hastada (%11.86) tespit edildi. Bu iki nedeni takiben sırasıyla AS (%8), RA (%6.5) ve tüberküloz (%3.2) ile takip etmektedir. Ülkemizde en sık karşılaşılan amiloid tipi ikincil amiloidozdur. Kronik enfeksiyonlar (tüberküloz, lepramatöz lepra, bronşektazi, osteomyelit), kronik inflamatuvar hastalıklar (RA ve varyantları, AS, psöriatik artrit, Reiter sendromu), neoplastik hastalıklar (Hodgkin hastalığı, makroglobülinemi, lenfoma, renal hücreli karsinom, ağır zincir hastalığı, Castleman hastalığı), daha nadir olarak Crohn, Behçet, Gaucher hastalığı ve sistemik lupus eritematosus sekonder amiloidoz nedeni olabilir (3,6).

FMF; hereditör, otozomal resesif kalıtmı ile seyreder. Klinik ve genetik tanı almış olgular değişik etnik gruplardan bildirilmesine rağmen hastalığın başlıca görüldüğü gruplar: Yahudiler, Araplar, Türkler ve Ermeniler'dir. Hastaların %80'inden fazlasında ilk semptomlara 20'li yaşlardan önce, ergenlik ve çocukluk çağlarında rastlanılmasına rağmen yenidoğan döneminde de rastlamak mümkün olabilmektedir. İlk ataklar daha ileri yaşlarda da rastlanılmış olabilmesine rağmen, semptomların 40 yaşından sonra ortaya çıkan hastalarda durumdan şüphe etmek gerekir (7,8).

Tablo II: AA-amiloidoz hastalarında laboratuvar ve klinik sonuçlar.

	FMF (Grup-1)	FMF harici (Grup-2)	p
Hasta sayısı (n)	23	36	
Yaş (ortanca, aralık)	29 (16-73)	50 (16-76)	0.001
Kadın / Erkek (n)	8/15	8/28	0.29 ^a
SKB (mm Hg)	130.0 ± 19.06	133.75 ± 25.47	0.547
DKB (mm Hg)	76.96 ± 13.63	81.25 ± 18.72	0.346
Hepatomegali (n,%)	1 (%4.3)	7 (%19.4)	0.133 ^b
Splenomegali (n,%)	4 (%17.4)	5 (%13.9)	0.725 ^b
PTÖ (n,%)	19 (%82.6)	28 (%77.8)	0.749 ^b
RRT (n,%)	5 (%21.7)	11 (%30.6)	0.458 ^a
Kreatinin (mg/dl)	2.51 ± 2.74	3.81 ± 3.31	0.122
Albümin (g/dl)	3.33 ± 0.86	2.60 ± 0.92	0.04
Trigliserit (mg/dl)	177.78 ± 94.02	166.22 ± 64.18	0.576
Total Kolesterol (mg/dl)	238.08 ± 115.68	227.77 ± 82.52	0.691
Hematokrit (%)	35.31 ± 5.69	33.72 ± 5.87	0.308
Proteinüri (g/gün)	4.35 ± 3.53	5.58 ± 5.10	0.313

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, **PTÖ:** Pretibial ödem, **RRT:** Renal replasman tedavisi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı.

^aKi-kare testi, ^bFischer Exact Test, $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir

Çalışmamızda FMF tanısı almış erkek/kadın oranı 1.88 (15/8) idi. 2005 yılında yayınlanan Türk FMF Çalışma grubunda ise bu oran 1.2/1 (1541/1297) olarak raporlanmıştır (8). Türk FMF çalışma grubunun bir alt başlığı da kolşisine cevaptır. Kolşisin verilen 2258 hastadan oluşan grupta hastaların %80'i ilacı düzenli kullandığını, %17'si düzensiz bir kullanımı olduğunu, %0.6'lık bir grup ise ilaç kullanımının ataklar esnasında olduğunu belirtmiştir. Sonuçta %51.2 tam remisyon, %46 kolşisine rağmen nadir ataklar, %2.8 cevapsız olarak kabul edilmiştir. Atak süresi ve sıklığı kolşisin kullanımı sonrası belirgin olarak azaldığı kabul edilmiş ($p<0.001$). Kolşisine cevabın iyi olduğuna dair sonuçların mevcudiyeti dolayısı ile çalışmamıza katılan tüm hastalarda kolşisin standart tedavimizde mevcuttu (9, 10). 2002 yılındaki çok merkezli çalışmada %10 ile tüberküloz AA-amiloidoz nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta idi (4). 2005 yılında Ensari ve ark.nın yaptığı çalışmada FMF'e bağlı AA-amiloidoz %73 ile ilk sırada, tüberküloz %7.2 ile yine ikinci sırada yer almakta idi (11). Tüberküloz tanısı çalışmamızda AA-amiloidoz etiolojisinde %3.2 oranında tespit edilmiştir. Hastanemizde göğüs hastalıkları bölümünün yataklı tedavi hizmetinin olmaması bir etken kabul edilebilir. Tuğlular ve ark.nın 2002 yılı çalışmasını takiben, 2005 yılında Ensari ve ark.nın çalışmasında tüberküloza bağlı AA-amiloidoz oranının ülkemizde %10'dan %7.2'e kadar azaldığını görmekteyiz. Bu durumda çalışmamızdaki AA-amiloidoz etiolojik nedenlere bağlı dağılım oranlarını, gelişmiş ülkelere ait AA-amiloidoz etiolojik dağılım oranları ile benzer kabul edebiliriz. Olgularımızın diğer kısmında yer alan ve tespit edebildiğimiz nedenler arasında Behçet Hastalığı (1), malignite (2), flariasis (1), HSP (1) yer almaktaydı. Flariasis ile tanımlanmış olgular literatürde yer almaktadır fakat tanı için ajanın tespiti boyamada gösterilmesi gerekmektedir. Hastanın klinik bulgular ve laboratuvar düzeyinde neden olabilecek başka primer sık nedenler araştırılmış fakat tespit edilememiştir. HSP olan hastanın FMF genetik analizi o dönemde hastanemizde yapılmadığı için birlikteliği gösterilemedi. Türk FMF çalışma grubunda bu birlikteliğin %2.7 olduğu kabul edilmektedir (8). Hasta daha sonra takiplere gelmediği için birliktelik konusunda net bir bilgi vermemiz söz konusu değildir. Çalışmamızdaki hipertansiyon oranının yoğunluğunu prediyaliz dönem hasta sayımızın fazlalığına, sosyoekonomik, sosyokültürel durum ve hastalarımızın büyük bir kısmının il dışı hasta olması dolayısıyla tedavi uyumsuzluğuna bağlandı. 2007 Haziran ayında Lachmann ve ark.nın yayınladığı bir çalışmada AA-amiloidoz tanısı aldıktan sonra ortalama sağkalımın 133 ay olduğunu belirtmişlerdir. AA-amiloidoz seyrinde renal yetmezliğin etkisinin dominant olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada SAA konsantrasyonu değerleri ile klinik korelasyon varlığı araştırılmış ve AA-amiloidozda ortalama SAA konsantrasyon değerinin 10mg/L'nin altı olduğu tespit edilmiş. SAA konsantrasyonu 4 mg/L'nin altında olan hasta grubunda klinik sonuçların daha iyi seyrettiği sonucunu açıklamışlardır (12). Çalışmamızda hastaları FMF'e bağlı AA-amiloidoz ve FMF harici AA-amiloidoz şeklinde iki gruba

ayırarak klinik ve laboratuvar bulgularını incelediğimizde; serum albumin ve hasta yaşı haricinde FMF'e bağlı AA-amiloidoz ile FMF harici AA-amiloidoz klinik ve laboratuvar bulgularının farklı olmadığını gördük. Bu olay her iki hasta grubunda da biriken AA amiloidin benzer patolojik olaylara yol açması ile izah edilebilir. Grup-1'de erken yaşta böbrek tutulumu, grup-2'de hipoalbuminemi daha derin bulundu (Tablo II). Diyaliz ihtiyacı her iki grupta benzer saptandı. Bronşiektaziye bağlı AA-amiloidozu olan, hipertansif, hemodiyalize giren 74 yaşında erkek hastada ölüm görüldü.

Çalışmamız iki yıl gibi kısa bir gözlem süresini içermektedir. Amiloidozun klinik sonuçlarının belirginleşmesi açısından iki yıl kısa bir süre olarak nitelenebilir. Yakın dönem sekonder amiloidoz sonuçlarını göstermek açısından ise değerli bir çalışmadır. Daha uzun süreli çalışma planlandığında FMF'e bağlı AA-amiloidoz grubumuz hastalarının daha genç yaşta olmaları ve kolşisin ile tedavide AA-amiloidoz sürecinin daha kolay kontrol altına alınabileceği göz önüne alındığında hasta sağkalımının ve diyalize başlama sürelerinin FMF harici AA-amiloidoz grubuna oranla daha uzun olması beklenmelidir.

Çalışmamızın sonuçları FMF'in erken yaşta fark edilmesi ve nefrolojik takibiyle, FMF harici amiloidoz hastalarının ise nispeten nefrolojiye geç referansı veya fark edilmesi ile izah edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Lachmann HJ, Hawkins PN: Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:214-220
2. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN: Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24-29
3. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM: Presentation, Survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000;93:535-542
4. Tuğlular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utaş C, Bozfakioğlu S, Ataman R, Akpolat T, Ok E, Sen S, Dusunsal R, Evrenkaya R, Akoglu E: A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2003-2005
5. Gertz MA, Kyle RA: Amyloidosis: Prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:124-138
6. Queffeuilou G, Berenbaum F, Michel C, Mougenot B, Mignon F: AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus: An unusual complication. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1846-1848
7. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL: Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998;77:268-297

8. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E : Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11
9. Goldfinger SE: Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302
10. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J: A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291:932-934
11. Ensari C, Ensari A, Tumer N, Ertug E: Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1721-1725
12. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-2371