



Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacmi Değeri Enflamasyon Belirteci Olarak Kullanılabilir mi?

Can Mean Platelet Volume Value Be Used as Inflammation Marker in Children with Familial Mediterranean Fever?

Erhan AYGÜN¹, Fatih Mehmet KELEŞOĞLU², Rukiye ÖMEROĞLU EKER²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), *MEFV* geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu organizmanın enflamasyona verdiği yanıtın bozulmasıdır. Enflamatuvar hastalıkların pek çoğunda ortalama trombosit hacminin belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada tam kan sayımındaki ortalama trombosit hacmindeki değişikliklere bakarak enflamasyonun belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almış 570 çocuk dahil edildi. Ayrıca 73 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, genetik tarama sonuçları, tam kan sayımı parametreleri, ortalama trombosit hacminin düzeyleri, C-reaktif protein değerleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verileri tedavi altında ataklı ve ataksız dönemlerine göre ayrı ayrı kaydedildi.

Bulgular: Ortalama trombosit hacmi ataklı dönemde $8,4 \pm 2,4$ fL iken ataksız dönemde $9,5 \pm 1,9$ fL olarak saptandı. Hastaların ataklı dönem ortalama trombosit hacminin düzeyleri, ataksız döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Beyaz küre sayıları ve C-reaktif protein seviyeleri atak döneminde ataksız döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Sonuç: AAA tanılı hastalarda ortalama trombosit hacmi, enflamasyonun etkisiyle atak döneminde azalmaktadır. Kan sayımı sonucu değerlendirilirken ortalama trombosit hacminin değerinin de göz önünde bulundurulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, enflamasyon, ortalama trombosit hacmi

ABSTRACT

Aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is disrupted response to inflammation by the organism as a result of mutations in the *MEFV* gene. It has been shown that the mean platelet volume could be used as a marker in many inflammatory diseases. In this study, it was aimed to determine inflammation by observing the changes in the mean platelet volume in the complete blood count.

Materials and Methods: The study included 570 children diagnosed with the FMF based on the Tel-Hashomer Criteria. We also included 73 healthy children as a control group. Demographic features, results of genetic analyses, complete blood count parameters, mean platelet volume levels, and C-reactive protein results were evaluated retrospectively. Data of the patients were recorded separately based on the acute attack and attack-free periods under treatment.

Results: The mean platelet volume was found to be 8.4 ± 2.4 fL in the attack period and 9.5 ± 1.9 fL in the attack-free period. The mean platelet volume was significantly lower in patients with an attack period compared to the patients at an attack-free period. Leukocyte count and C-reactive protein were statistically significantly higher in the attack period compared to the attack-free period.

Conclusion: The mean platelet volume decreases in patients with FMF with the effect of inflammation during the attack period. We think that it is important to consider mean platelet volume while evaluating the blood count.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, inflammation, mean platelet volume

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erhan AYGÜN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: dr.erhanaygun@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4495-5824

Geliş tarihi/Received: 15.08.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 02.03.2021

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif kalıtılan bir enflamatuvar hastalık olup, ateşin eşlik ettiği, kısa süreli poliserözit atakları ile karakterize tekrarlayıcı bir hastalıktır. Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplar gibi Akdeniz ve Orta Doğu kökenli topluluklarda sık tanımlanmıştır¹. On altıncı kromozomun kısa kolunda, pyrin proteinini kodlayan *MEFV* geninin bulunmasıyla hastalığın kliniğinin, enflamasyonun baskılanamaması sonucu oluştuğu anlaşıldı^{2,3}. AAA atak dönemlerinde C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon, serum amiloid A (SAA), interlökin-2 (IL), IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi akut enflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır^{4,5}. Bununla birlikte ataksız dönemlerde de enflamatuvar sürecin devam ettiği bildirilmiştir⁶. Ortalama trombosit hacmi (MPV); tam kan sayımında (CBC) rutin olarak ölçülen ve MPV'yi gösteren ucuz bir laboratuvar değeri olup, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermektedir⁷. Büyük trombositler fonksiyonel, metabolik ve enzimatik olarak küçük olanlardan daha aktiftir⁸. Literatürde, MPV'nin enflamasyon belirteci olarak önemli bir rolü olduğu ve kronik enflamatuvar hastalıklarda hastalığın aktivitesi ile ilgili belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir⁹⁻¹³. AAA'lı hastalarda MPV'nin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur, ancak birbiri ile çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Bu çalışmada, pediatrik AAA hastalarında basit bir test olan CBC'deki MPV'deki değişikliklere bakarak, enflamasyonu belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde 2014-2016 yılları arasında Tel-Hashomer Kriterleri'ne göre AAA tanısı almış olup düzenli aralıklarla izlenen 570 hasta retrospektif olarak incelendi. Mutasyon sonuçları kaydedildi. Hastaları iki gruba ayırdık: Atak grubu (aktif klinik semptomları ve CRP >10 mg/L olanlar) ve ataksız grup. Ayrıca sağlam çocuk polikliniğine başvuran ve enflamatuvar bulguları olmayan 73 olguyu kontrol gurubu olarak dahil ettik. Mutasyon analizi sonuçları ve klinik verileri olmayan veya anakinra ile tedavi edilen olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar parametreleri olarak; beyaz küre, trombosit sayıları, MPV, CRP düzeyleri kaydedildi. Ataklı ve ataksız dönemlerde yapılmış olan tetkikler ayrı ayrı kaydedildi. Dipotasyum etilendiamin tetraasetik asit içeren tüplere alınan kan örnekleri ile otomatik hücre sayımı yapan cihazlarda (LH 780 Beckman Coulter) CBC çalışıldı. CRP titreleri, standart analizörler kullanılarak kurumumuz laboratuvarında bulunan Beckman-Coulter DXC 800 marka cihazlarda analiz edildi.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Araştırma ve yayın etiğine uyuldu. İstanbul Üniversitesi

Etik Komitesi'nden Mart 2016 tarihinde, 2016/363 etik numarası ile onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Sayısal değişkenler için grup karşılaştırmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılırken kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student's t-test kullanıldı. Bu çalışmadaki 3 grubun karşılaştırılması için, istatistiksel analizde tek yönlü ANOVA ve ardından post-hoc Bonferroni testi yapıldı. Analizler Statistical Package for the Social Sciences v.21 programı kullanılarak elde edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Toplam 570 AAA hastası ve 73 sağlıklı olgu çalışmaya dahil edildi. Atak grubu 33 erkek (%54) ve 28 kız (%46), ataksız grup 239 erkek (%47) ve 270 kız (%53), kontrol grubu 34 erkek (%47) ve 39 kız (%53) içermektedir. Yaş ortalaması AAA atak grubunda $9,8 \pm 4,63$ yıl, ataksız grupta $11,2 \pm 4,46$ yıl ve kontrol grubunda $10,4 \pm 5,8$ yıldır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kolşisin tedavisi almaktaydı. Toplam 527 (%91,9) hastada bir veya daha fazla mutasyon tespit edildi. Mutasyonların sıklığı, en yaygın mutasyon olarak M694V heterozigotitesi %16,8, takiben E148Q %12,3, M694V homozigotluğu %11,2, R202Q heterozigotitesi %10,4 ve M680I G/C heterozigotluğu %5,7 olarak saptandı. Bu gruplar ayrıca Tablo 1'deki spesifik mutasyonlar açısından kategorize edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Gruplar klinik

Tablo 1. Mutasyon tipleri

Mutasyon tipi	Hastaların sayısı
M694V heterozigot	89 (%16,8)
E148Q heterozigot	65 (%12,3)
M694V homozigot	59 (%11,2)
R202Q heterozigot	55 (%10,4)
M680I heterozigot	30 (%5,7)
M680I/M694V kompozit heterozigot	27 (%5,1)
R202Q/M694V kompozit heterozigot	24 (%4,5)
V726A heterozigot	22 (%4,1)
V726A/M694V kompozit heterozigot	16 (%3)
R202Q homozigot	13 (%2,4)
R202Q/M694V homozigot	12 (%2,1)
E148Q/M684V kompozit heterozigot	11 (%2)
E148Q/R202Q kompozit heterozigot	9 (%1,7)
M680I/R202Q homozigot	8 (%1,5)
Diğer mutasyonlar saptanan hastalar	87 (%16,5)
Toplam	527 (%91,9)

atak durumuna ve mutasyon tiplerine göre ayrıldı. Ortalama takip süresi $4,1 \pm 2,5$ yıl, ortalama hastalık başlangıcı $8,2 \pm 3,99$ yıl idi. Altmış bir hasta atak döneminde ve 509 hasta ataksız dönemde idi. Tüm gruplar CRP ve lökosit değerleri açısından değerlendirildi. AAA atak grubunda, CRP ve lökosit düzeylerinin ataksız grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. MPV değeri ise atak döneminde, ataksız ve kontrol dönemine göre düşük saptandı. Ataksız grup ile kontrol grubu arasında MPV, CRP ve lökosit değerleri açısından fark yoktu. Her grup Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ortalama MPV değeri atak döneminde, ataksız döneme göre düşük saptandı. Trombosit aktivasyonu artmış aterosklerotik risk ile ilişkilidir. MPV, trombosit aktivasyonunu ve fonksiyonunu gösterebilen, kolay ulaşılabilir ve uygun maliyetli bir testtir¹⁴. AAA tanılı çocuklarda, atak anında ve ataksız dönemde MPV değerlerinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışmada, anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁸. Literatürde, ataksız dönemlerde AAA hastalarında MPV'nin anlamlı derecede yüksek olduğu çalışmalar vardır^{17,18}. Bunların aksine, kronik hastalıklarda atak sırasında trombosit sayılarının, kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ve MPV değerlerinin ise anlamlı derecede düşük olduğunu gösteren çalışmalar da vardır^{6,19-21}.

Çalışmamızda MPV değerleri, atak dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Trombositlerin mikrotübüler yapısında meydana gelen değişikliklerin, enflamasyon esnasında trombosit şeklini değiştirerek MPV değerini azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca, büyük trombositlerin enflamasyon sahasına göçü ile MPV'nin dolaşımda göreceli olarak azalması görülebilmektedir¹². Bu nedenle, çalışmamızda AAA atağı sırasında saptadığımız düşük MPV'nin, AAA'da atak dönemlerini göstermek için yararlı olabileceği sonucuna vardık.

Kolşisin kullanımı, trombosit aktivasyonunu baskılayabilir²²⁻²⁴. Hastalarımızın hepsi kolşisin tedavisi almaktaydı. Bu durum, ataksız grup ve sağlıklı kontroller arasındaki MPV değerlerinin anlamlı olmayan farkını kısmen açıklayabilir.

Literatürde, ataksız dönemdeki hastalar ile kontrol grubunun CRP değerini karşılaştıran çalışmalarda, CRP değerinde anlamlı artış görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların örneklem büyüklüğünün yeterli olmadığı görülmektedir^{22,25}. Çalışmamızın güçlü yönleri, her grubun yeterli sayıda denek içerdiği örneklem büyüklüğü ve negatif CRP değerleri olan ataksız bir grubun dahil edilmesidir. Özer ve ark.²⁵ çalışmalarında, enflamasyonun ataksız dönemde kontrol grubundan yüksek olduğunu belirtmiştir. Ancak çalışmalarında AAA hastalarının ataksız dönemde kontrol grubuna göre daha yüksek CRP değerleri vardı. Çalışmalarına dahil edilen hasta grubunun ataksız dönemde olduğu belirtilse de, CRP değerlerinin AAA grubundaki anlamlı yüksekliği, çalışmanın zayıf noktası olarak düşünülmelidir. Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, atak anında CRP ve beyaz küre yüksekliği vardı. Ataksız dönemde ve kontrol grubunda CRP değerleri normaldi. Bu sonuçların atak esnasındaki enflamasyona bağlı olduğunu düşündük. AAA tanısı ile takip edilen hastada M694V genotipinde amiloidoz gelişme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca M694V homozigot hastalarda artrit ve ağır hastalık görülme sıklığının da daha fazla olduğu saptanmıştır²⁶. Hastalarımızın hiçbirinde amiloidoz yoktu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, tek merkezde gerçekleştirilmiş olması, hastaların enflamasyonu azaltabilecek kolşisin tedavisi altında olmaları ve retrospektif dizaynıdır. Kan alımını gerçekleştiren personelin farklı olması, kan alım tekniği ve laboratuvara götürülme süresini bilmiyor olmamız diğer önemli kısıtlılıklardır. Yeni tanı almış kolşisin kullanmayan hastalarda yapılacak prospektif çalışmalarda MPV değişimlerinin atak öncesinde, atak anında ve sonrasında izlenmesi daha güvenli sonuçlar verecektir.

SONUÇ

AAA'lı hastalarda atak döneminde enflamasyonun etkisiyle MPV'nin azaldığını gösterdik. Ucuz, kolay ve her klinikte bakılabilen kan sayımı sonucu değerlendirilirken MPV değerinin de göz önünde bulundurulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 2. Atak grubu, ataksız grup ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Atak grubu (Kişi sayısı: 61)	Ataksız grup (Kişi sayısı: 509)	Kontrol grubu (Kişi sayısı: 73)	P1	P2	P3
Yaş (yıl)	9,8	11,2	10,4	0,695	0,262	0,035
Cinsiyet				0,997	0,597	0,580
Kız (n)	33	239	34			
Erkek (n)	28	270	39			
CRP (mg/L)	50,25	1,46	1,12	<0,001	0,999	<0,001
MPV (fL)	$8,4 \pm 2,4$	$9,5 \pm 1,9$	$9,6 \pm 1,1$	<0,001	>0,05	<0,001
WBC (/mm ³)	11460 ± 4650	8460 ± 2450	7860 ± 1850	<0,001	>0,05	>0,05

CRP: C-reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, WBC: Beyaz küre sayısı, P1: Kontrol ve atak grup, P2: Kontrol ve ataksız grup, P3: Atak ve ataksız grup

Literatürdeki çalışmaların birbiri ile çelişen sonuçları göz önüne alındığında, MPV'nin klinik uygulamalardaki güvenilirliğini artırmak ve etkin klinik kullanımını sağlamak için daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi Etik Komitesi'nden Mart 2016 tarihinde, 2016/363 etik numarası ile onay alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.A., F.M.K., R.Ö.E., Dizayn: E.A., F.M.K., R.Ö.E., Veri Toplama veya İşleme: E.A., F.M.K., R.Ö.E., Analiz veya Yorumlama: E.A., F.M.K., R.Ö.E., Literatür Arama: E.A., F.M.K., Yazan: E.A., F.M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Yavuz S, Duru NS, Elevli M. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları, Hastalık Ağırlık Skorları ve Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki. *Med Bull Haseki*. 2018;56:58-64.
2. Abuhandan M, Kaya C, Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tıp Derg*. 2015;42:61-5.
3. Battal F, Silan F, Topaloğlu N, Aylanç H, Yıldırım Ş, Binnetoğlu FK, et al. The MEFV gene pathogenic variants and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in the Çanakkale population. *Balkan J Med Genet*. 2017;19:23-8.
4. Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz, Taşlıpınar A, Akıncı SB, İnal A. Serum IL-2, IL6, IL-10, TNF α level in familial mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*. 2003;22:99-101.
5. Keleşoğlu FM, Aygün E, Okumuş NK, Ersoy A, Karapınar E, Sağlam N, et al. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında subklinik inflamasyonun değerlendirilmesi: mutasyon tipleri ve atak durumu ile ilişkiler: retrospektif bir çalışma. *Klinik Romatol*. 2016;35:2757-63.
6. Doğruel D, Ekinci RMK, Balci S, Yılmaz M, Altıntaş DU. Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2019;4:589-92.
7. Karagoz I, Aktas G, Yoldas H, Yildiz I, Ogun MN, Bilgi M, et al. Association Between Hemogram Parameters and Survival of Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2019;34:511-3.
8. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015;10:e0119437.
9. Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol*. 2016;35:1579-83.
10. Purnak T, Efe C, Yuksel O, Beyazit Y, Ozaslan E, Altıparmak E. Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Ups J Med Sci*. 2011;116:208-11.
11. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yesil Y, Purnak T, et al. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36:162-8.
12. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- α therapy. *Rheumatol Int*. 2010;30:1125-9.
13. Verma R, Mahapatro S, Kumar A, Rizvi I, Garg RK, Malhotra HS, et al. Platelet dysfunction and coagulation assessment in patients of tuberculous meningitis. *Neurol Sci*. 2020;41:2103-10.
14. Uluca Ü, Ece A, Şen V, Karabel D, Yel S, Güneş A, et al. Usefulness of mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio for evaluation of children with Familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit*. 2014;20:1578-82.
15. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. *J Res Med Sci*. 2017;22:35.
16. Ustun N, Ulaşlı AM, Çelik T, Yula E, Turhanoglu AD. Mean Platelet Volume in Children with Familial Mediterranean Fever and the Relationship with Attack Status, Colchicine Treatment and Gene Mutation. *Eur J Gen Med*. 2014;11:169-73.
17. Sakallı H, Kal O. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1185-90.
18. Hu ZD, Chen Y, Zhang L, Sun Y, Huang YL, Wang QQ, Xu YL, et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta*. 2013;425:202-5.
19. Sert A, Aypar E, Odabas D. Mean platelet volume in acute rheumatic fever. *Platelets*. 2013;24:378-82.
20. Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. *J Clin Lab Anal*. 2014;28:245-8.
21. Naghipour Hamzekolaei M, Jafarizadeh M, Farajzadeh A, Aghayan SS, Atashi A, Yarmohammadi M, et al. Changes in mean platelet volume and hematologic indices in patients with panic disorder due to oxidative stress. *Brain Behav*. 2020;10:e01569.
22. Uslu AU, Devci K, Korkmaz S, Aydın B, Senel S, Sancakdar E, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int*. 2013;2013:185317.
23. Menche D, Israel A, Karparkin S. Platelets and microtubules. Effect of colchicine and D2O on platelet aggregation and release induced by calcium ionophore A23187. *J Clin Invest*. 1980;66:284-91.
24. Levy M, Eldor A, Zylber-Katz E, Eliakim M. The effect of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A2. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16:191-4.
25. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit*. 2015;21:298-303.
26. Çağlar A, Özçelik G. Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip-fenotip ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi*. 2018;8:144-50.