

Ailesel Akdeniz Ateşinin Atak ve Remisyon Dönemlerinde Sitokin Düzeyleri

Cytokine Levels Of Familial Mediterranean Fever (FMF) in Attack and Remission Periods

Ruşen Köçeroğlu*

Mehmet Ramazan Şekeroğlu**
Erdem Çokluk**

Ragıp Balahoroğlu**
Haluk Dülger***

* Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Van, Türkiye

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

*** Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Başvuru Tarihi: 12 Kasım 2014

Kabul Tarihi: 01 Aralık 2014

ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif bir hastalık olup, periyodik karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısına yol açan seröz membranların tekrarlayan inflamatuvar ataklarıyla karakterizedir. MEFV genindeki mutasyonların hastalıktan sorumlu olduğu gösterilmişse de hastalığın fizyopatolojisi bilinenden daha karmaşık görünmektedir. Hastalığın patogenezinde çeşitli sitokinlerin de rol oynadığı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Van yöresinde AAA tanısı alan çocuklarda hastalığın aktif ve pasif dönemlerinde sitokin düzeylerinin kontrollerle karşılaştırılarak hastalığın gelişiminde sitokinlerin rolünün değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla 5-15 yaşlarında 157 hasta çalışmaya alındı. Hastalar klinik bulgularına göre aktif (n=81) ve pasif (n=76) grup olarak ikiye ayrıldı. Ayrıca kontrol grubu olarak 30 çocuk çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarında IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve CRP düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: IL-1 β seviyeleri aktif grupta kontrol grubundan yüksek bulunurken, IL-8, TNF- α ve CRP seviyeleri hem aktif hem de pasif grupta kontrollerden daha yüksekti (p<0,05). IL-6 seviyeleri ise hem aktif hem de pasif grupta kontrol grubundan yüksekken aynı zamanda aktif grubun seviyesi pasif gruptan da anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda, başta IL-6 olmak üzere IL-8, TNF- α ve CRP düzeylerinin akut atak tanısı ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Yine pasif dönemde artmış sitokin düzeyleri bu hastalarda subklinik inflamasyonun devam ettiği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Ailesel Akdeniz Ateşi; mutasyon; sitokinler.

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease, and it is characterized by recurrent inflammatory attacks of the serous membranes which cause periodic abdominal pain, fever and joint pain. The physiopathology of the disease seems more complex than it has been known. It has been considered that various cytokines have also played role in the pathogenesis of the disease. The aim of this study was to evaluate the role of cytokines in the development of the disease by comparing cytokine levels in controls and in active and passive periods of the disease in Van region.

Materials and Methods: The study included 157 patients aged 5-15 years. The patients were divided into two groups as active (n = 81) and passive (n = 76) according to their clinical findings. In addition, 30 children were included in the study as a control group.

Results: The level of IL-1 β in the active group was found higher than that of the control group, the levels of IL-8, TNF- α and CRP were higher both in the active and in the passive group than the controls (p <0.05). While the levels of IL-6 both in the active and in the passive group were higher than those of the control group, the level of active group was also significantly higher than that of the passive group (p <0,001).

Conclusion: The results of this study thought that, the levels of IL-8, TNF- α , CRP and especially IL-6 could be used in the diagnosis of acute attack and monitoring the response to the treatment. However, increased cytokine levels in the passive period have supported the view that the subclinical inflammation has continued in these patients.

Keywords: Familial Mediterranean Fever; mutation; cytokines.

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA, Familial Mediterranean Fever: FMF); tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın, göğüs ve eklem ağrılarına ateşin eşlik ettiği bir hastalıktır. AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülür. Hastalığın prevalansı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir (1).

AAA'ya yol açan gen ilk kez 1997 yılında iki ayrı grup tarafından klonlanmıştır. AAA gelişiminden sorumlu tutulan bu gen **M**editerranean **F**eVer (MEFV) geni olarak adlandırılmıştır (2). MEFV genindeki mutasyonların hastalıktan sorumlu olduğu gösterilmişse de hastalığın patofizyolojisi bilinenlerden daha karmaşık görünmektedir. AAA'da T ve B hücreleri ve sitokin aktivitelerinde değişiklikleri kapsayan bazı immunolojik bozukluklar rapor edilmiş ve AAA hastalığının patogenezinde sitokinlerin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (3-4). Musabak ve ark. (5), AAA'lı hastalarda atak ya da remisyon dönemlerinde T hücrelerinin anormal derecede aktif olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak Th1 polarizasyonunun nedeni ve

hastalığın patogenezi ve klinik bulgularına katkısı tam olarak belirlenememiştir. Th1 tip immün yanıtta proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle monosit-makrofaj grubu hücrelerin aktive olduğu belirtilmiştir. Monosit-makrofaj grubu hücrelerin yetersiz supresyonunun AAA'da proinflamatuvar sitokin ve Th1 tip aktivasyona neden olduğu öne sürülmüştür (3).

MEFV geninin nötrofildeki ekspresyonuna ek olarak monosit ve eosinofilde de ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Monositlerin Th1 tip sitokinler (IFN- γ gibi) ya da proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β gibi) tarafından in vitro uyarılmaları sonucu MEFV geni ekspresyonu artarken, Th2 tip sitokinler (IL-4, IL-10, TGF- β) tarafından ekspresyonu azalır (6). Centola ve ark. (6); IFN- γ , TNF ve LPS gibi proinflamatuvar aktivatörlerin MEFV gen ifadesini artırdığını ve bunun Th1 aracılı yanıtta önemli bir yere sahip olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar proinflamatuvar ataklar sırasında MEFV geninin Th1 duyarlılığını negatif feed-back ile inhibe ettiğini ve AAA'nın patofizyolojik bulgularının bu inhibitör aktivitedeki defektin sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir. Dolayısıyla MEFV geni fonksiyonunun Th1 sitokinleri ya da

proinflamatuvar mediatörleri inhibe etmek olduğunu ve AAA'da altta yatan mekanizmanın sitokin/MEFV gen ifadesi seviyelerindeki dengesizliğe bağlı olduğu belirtilmiştir (7).

IL-6 otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklarda doku hasarına yanıtta başlıca mediatör olarak kabul edilmektedir (8). Hasar gören ya da IL-1 veya TNF- α tarafından uyarılan hücrelerden salınan multifonksiyonel bir sitokindir (4). IL-6, B hücrelerinin plazma hücrelerine maturasyonunu ve multipotent hematopoetik progenitörlerin stimülasyonunu indüklemektedir. Aynı zamanda doku hasarı veya inflamasyonda akut faz reaktanlarının major indükleyicisi olarak rol oynamaktadır (9). IL-8, dokularda lökosit göçünü ve lökosit-endotel adezyonunu düzenleyerek AAA patogenezinde önemli bir rol alan kemotaktik bir sitokindir (10). Başlıca makrofajlardan sentezlenir. IL-10, Th1 hücrelerden inflamatuvar sitokin sentezini azaltır ve makrofaj fonksiyonlarını, NK hücrelerini, periferik kandaki mononükleer hücreleri ve Th1 hücrelerini inhibe eder (11,12). IL-10 en büyük etkisini başta makrofajlar olmak üzere antijen sunan hücreler üzerinden gerçekleştirir (13).

Yapılan çeşitli çalışmalarda hastalığın hem atak hem de remisyon dönemlerinde sitokin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bazı hastalarda akut faz reaktanlarının sadece ataklar sırasında değil, atak aralarında da yüksek seyrettiği gözlenmiş ve sonuç olarak asemptomatik dönemde de subklinik bir inflamasyonun devam ettiği ileri sürülmüştür (7,14).

Bu çalışmada Van ve çevresinde AAA tanısı ile takip edilen çocukların, hastalığın atak ve remisyon dönemlerinde proinflamatuvar sitokin ve CRP düzeylerinin hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile karşılaştırılarak hastalığın gelişiminde sitokinlerin rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Livneh ve ark.(15)'nin yayınladığı kriterlere göre tanısı konulmuş 5-15 yaşları arasında

157 hasta (81 erkek, 76 kız) çalışma grubuna alındı. Hastalar, klinik şikayeti olanlar atak grubu, olmayanlar ise remisyon grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Atak grubu 81 (41 erkek, 40 kız), remisyon grubu 76 (40 erkek, 36 kız) hastadan oluştu. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk (19 erkek, 11 kız) çalışmaya alındı. Çalışma Van Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından uygun görülmüş olup, Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve hastalardan bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Kontrol ve çalışma grubundan düz tüplere alınan kanlar pıhtılaştıktan sonra 4000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar analiz edilinceye kadar -20 C'de bekletildi. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α (Siemens Immulite 1000) ve hsCRP (Siemens Immulite 2000) testleri kemilüminesans immünometrik yöntemle serumdan çalışıldı.

İstatistik Analiz

Sonuçlar aritmetik ortalama ve Standart Sapma, olarak ifade edilmiştir. Grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) kullanılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve SPSS 13 istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışılan parametrelerin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Tablo 1'de görüldüğü gibi IL-1 β seviyeleri atak grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0,005$). IL-6 seviyesi remisyon grubunda kontrol grubuna göre, atak grubunda ise hem remisyon hem de kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0,001$). IL-8 ve TNF- α seviyeleri hem atak hem de remisyon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0,05$). Ayrıca atak grubunun CRP seviyeleri hem remisyon hem de kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$).

Tablo 1. CRP ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

	Atak Grubu (Ort ± SD) n=81	Remisyon Grubu (Ort ± SD) n=76	Kontrol Grubu (Ort ± SD) n=30	p değeri
IL-1 β	8,34±14,71 ^a	5,08±5,42	1,25±1,65	<0,005
IL-6	22,36±14,84 ^{a,b}	7,58±13,17 ^a	2,20±1,69	<0,001
IL-8	17,04±18,80 ^a	14,06±8,56 ^a	6,44±5,18	<0,05
IL-10	1,71±4,90	0,90±1,04	1,76±2,11	>0,05
TNF- α	22,77±17,98 ^a	21,69±16,44 ^a	12,62±5,05	<0,05
CRP	26,13±28,56 ^{a,b}	1,63±1,74	0,72±0,65	<0,001

^a kontrol grubu, ^b remisyon grubu ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

AAA'da inflamatuvar aktivite ve patogenetik kaskad mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak Oluşan mutasyonlar sonucu AAA hastalarında, MEFV gen ifadesinin azalmış olduğu iyice belgelenmiştir (16). MEFV geninin ürünü olan pirin proteininin, aktive nötrofillerin inaktivasyonunu sağlayarak inflamatuvar yolakta düzenleyici bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (4,17). Pirin/- mutant farelerde yapılan bir çalışmada yabancı-tip pirinin kaspaz-1'in proteolitik aktivasyonunu inhibe ederek IL-1 β parçalanmasını regüle ettiği ileri sürülmüştür. İleri sürülen bu mekanizmaya göre, ASC (Apoptosisle ilişkili CARD içeren speck protein, CARD: Kaspaz toplama alanı) proteini, pro-kaspaz-1 ile birleşerek inflamazom denilen bir kompleks oluşturur. Bu makromoleküler kompleks, ön yangı sitokinlerinin varlığında pro-kaspaz-1'i (IL-1 β yarılayıcı enzim, IL-1 β converting enzyme (ICE)) aktive eder. Oluşan aktif kaspaz-1, IL-1 β 'nin bir bölümünü kırarak ateş ve yangı aracısı olan aktif forma dönüştürür. Pirin bu metabolik yolda yangı önleyici sitokinlerin uyarımı ile (Apoptosisle ilişkili CARD içeren speck protein) ASC'ye bağlanır ve prokaspaz-1'in aktif hale geçmesini ve IL-1 β salınımını engeller. Mutant pirin ise ASC'ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyemez (18). Böylece AAA hastalığında ortaya çıkan tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve eklem ağrısı gibi klinik belirtilerin sebebi kısmen açıklanabilir.

Mege ve ark. (19) ile Gang ve ark. (20)'nin yaptığı iki ayrı çalışmada IL-1 β için, remisyon grubuyla kontrol grubu ve atak grubuyla remisyon grubu arasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı fark bulunmamıştır.

Ancak bizim çalışmamızda atak grubunda IL-1 β seviyeleri kontrol grubundan anlamlı oranda daha yüksekti. Bu bulgu, pirin proteininin inflamasyon durumunda IL-1 β oluşumunu azalttığı, mutant pirinin ise bu fonksiyonu gerçekleştiremediği görüşünü desteklemektedir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda atak, remisyon ve kontrol gruplarında IL-6 seviyeleri karşılaştırılmıştır. Hemen hemen tüm çalışmalarda atak grubundaki IL-6 seviyeleri remisyon ve/veya kontrol gruplarına göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur (4,20,21,22). Ayrıca bazı çalışmalarda IL-6 seviyelerinde remisyon grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gözlenmiştir (21,23-24). Bağcı ve ark. (23), AAA'da remisyon döneminde de IL-6'da artış olduğunu göstermişler ve bu durumu hastalarda remisyon döneminde de sitokin aktivasyonunun devam ettiği şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamızda, remisyon grubunda kontrol grubuna göre ve atak grubunda hem remisyon hem de kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek IL-6 seviyeleri elde edildi. Hem remisyon hem de atak gruplarındaki bu önemli artış IL-6'nın AAA'da en önemli mediatörlerden biri olduğunu desteklemektedir. Ayrıca remisyon döneminde IL-6'daki artış, sitokin aktivasyonunun atak dönemdeki kadar olmasa da devam ettiği görüşünü desteklemektedir. Direskeneli ve ark (25); AAA hastalarında atak, remisyon ve kontrol gruplarında IL-8 seviyelerini karşılaştırmışlar, atak grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit etmişlerdir. IL-8 ile birlikte SICAM-1 düzeylerinin ölçüldüğü bu çalışmada araştırmacılar remisyon döneminde de subklinik inflamasyonun devam ettiğini belirtmişlerdir. Çolak ve ark. (9) ile Kiraz ve

ark. (24), kontrol ve remisyon gruplarında IL-8 seviyelerini karşılaştırmış ve remisyon grubunda anlamlı yükseklik gözlemiştir. Çalışmamızda IL-8 için atak ve remisyon grupları arasında anlamlı fark yokken, bu iki hasta grubunun IL-8 seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. IL-8'in atak ve remisyon dönemlerindeki bu yüksekliği inflamasyonda IL-8'in rolü olabileceğini ve remisyon döneminde subklinik inflamasyonun devam edebileceğini düşündürmektedir.

Şimşek ve ark. (3) ile Baykal ve ark. (4); atak, remisyon ve kontrol gruplarında IL-10 seviyelerini ölçmüş ve gruplar arasında anlamlı fark gösterememişlerdir. Musabak ve ark. (5), remisyon döneminde atak ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük seviyeler tespit etmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise atak ve/veya remisyon gruplarında anlamlı yükseklik izlenmiştir (21,23,26). IL-10 ölçümlerinde çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar alınmasının, 24-72 saatte kendini sınırlayan ataklar sırasında farklı zamanlarda örnekleme yapılmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (27,28). Çalışmamızda IL-10 açısından her üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

TNF- α ; salınımı endotoksin, inflamatuvar mediatör veya sitokinler tarafından uyarılan bir polipeptiddir. IL-6 ile sinerjik etki gösterir (4). Nötrofil aktivasyonu için önemli bir mediatördür. Kronik infeksiyöz veya malign hastalıklarla ilişkili kaşekside, septik şokta ve graft versus host hastalığında majör role sahiptir (9). TNF- α , akut inflamasyonda Th hücrelerinin aktivasyonunu artırır (10). Örün ve ark. (10), yaptıkları bir çalışmada TNF- α düzeylerinde atakla beraber artış olduğunu göstermişler ve AAA hastalarında TNF- α 'nın, atak sırasında gelişen inflamasyon kaskadında ve ataksız dönemde subinflamasyonun oluşumunda önemli bir sitokin olduğunu belirtmişlerdir. Baykal ve ark. (4); atak, remisyon ve kontrol gruplarında TNF- α düzeylerini ölçmüşler, atak grubunda kontrol ve remisyon gruplarına göre anlamlı yükseklik tespit etmişlerdir. Çalışmamızda TNF- α için atak ve remisyon grupları arasında anlamlı fark yokken, bu iki grup kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

AAA hastalarında CRP ölçümlerinin yapıldığı hemen hemen tüm çalışmalarda atak grubunda anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında atak grubunda remisyon grubuna göre anlamlı yükseklik gözlenirken (4,23,29), bazı çalışmalarda remisyon grubunda da kontrole göre anlamlı yükseklik bulunmuştur (3,9,21). Çalışmamızda CRP için atak grubu, hem remisyon hem de kontrol gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak, bu çalışmada, IL-1beta,IL-6, IL-8, TNF- α ve CRP düzeylerinin atak döneminde yüksek bulunması bu parametrelerin, akut atak tanısı ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabileceklerini düşündürmektedir. Yine remisyon döneminde IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerinin yüksek saptanmış olması, hastaların klinik olarak şikayetlerinin olmasına rağmen bu dönemde subklinik inflamasyonun devam ettiği görüşünü desteklemektedir. Ancak AAA'da inflamatuvar aktivite ve patogenetik kaskad mekanizmaları henüz tam olarak bilinmediğinden, özellikle tanı ve tedaviye yanıtın izlenmesinde sitokin düzeylerinin kullanılabilmesi açısından, AAA akut atağı patogenezindeki sitokinler arası etkileşim üzerine daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

Bilgi ve Teşekkür

Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (BAPB) tarafından 2010-TF-U079 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Makale Uzmanlık tezi çalışmasından hazırlanmış olup bazı verileri AACC (American Association for Clinical Chemistry) 24-28 Temmuz 2011 Kongresinde Atlanta, Georgia -USA'da poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Turkish FMF Study Group, Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1-11.
2. 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.

3. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2007; 27:807-11.
4. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, et al. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 99-101.
5. Musabak U, Şengül A, Öktenli C, Pay S, Yeşilova Z, et al. Does immune activation continue during an attack free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol* 2004; 138:526-33.
6. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95:3223-31
7. Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002; 3:43-5.
8. Kitamura K, Nakamoto Y, Kaneko S, Mukaida N. Pivotal roles of interleukin-6 in transmural inflammation in murine T cell transfer colitis. *J Leukoc Biol* 2004; 76:1111-7.
9. Çolak B, Gürlek Y, Yeğin ZA, Değer SM, Elbek S, et al. The Relationship between the MEFV Genotype, Clinical Features, and Cytokine-Inflammatory Activities in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Renal Failure* 2008; 30:187-91.
10. Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör- α , interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *AÜTF Mecmuası* 2002 ;55:123-8.
11. Corinti S, Albanesi C, Sala A, Pastore S, Girolomoni G. Regulatory activity of autocrine IL 10 on dendritic cell functions. *J Immunol* 2001; 166:4312-8.
12. Prakken BJ, Wendling U, van der Zee R, Rutten VPMG, Kuis W, et al. Induction of IL-10 and inhibition of experimental arthritis are specific features of microbial heat shock proteins that are absent for other evolutionarily conserved immunodominant proteins. *J Immunol* 2001; 167:4147-53.
13. Moore KW, Malefyt RW, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 ve the Interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:683-765.
14. Haznedaroğlu S, Ozturk MA, Sancak B, Goker B, Onat AM, et al. Serum IL 17 and 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:77-80.
15. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1879-85.
16. Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, Seguret F, Demaille J, et al. Reduced MEFV messenger RNA expression in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2785-93.
17. Oktem S, Yavuzsen TU, Sengul B, Akhunlar H, Akar S, et al. Levels of interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and their first degree relatives. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:34-6.
18. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular Cell* 2003; 11:591-604.
19. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993; 20:1544-9.
20. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26:890-7.
21. Manukyan GP, Ghazaryan KA, Ktsoyan ZhA, Tatyana MV, Khachatryan ZA, et al. Cytokine profile of Armenian patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem* 2008; 41:920-2.
22. Keskin G, Inal A, Ozişik L. Serum Adiponectin Levels in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Protein Pept Lett* 2010; 17:1258-62.
23. Bağcı S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2004; 23:333-7.
24. Kiraz S, Ertenli I, Arıcı M, Calguneri M, Haznedaroğlu I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:721-4.
25. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26:1983-6.
26. Erken E, Ozer HT, Gunesacar R. Plasma interleukin-10 and interleukin-12 levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26:862-4.
27. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *PNAS* 2006;103:9982-7.
28. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:183-95.
29. Toy B, Tarçın O, Bağcı S, Üstündağ Y, Inal A, et al. Serum Leptin Is not a Diagnostic Marker for Familial Mediterranean Fever Attacks. *Mediators Inflamm* 2006; 2:1-5.

Yazışma adresi:

Dr. Erdem Çokluk

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Van, Türkiye

Tel: 0432 216 47 10

Faks: 0432 216 75 19

E-mail: erdemcokluk205@hotmail.com
