

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

7-88583

ATAK VE ATAK-DIŞI DÖNEMDEKİ AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARI İLE BİRİNCİ DERECE YAKIN AKRABALARINDA
İNERLÖKİN-1 β DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman KÖZ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Mehmet TUNCA

İZMİR-1999

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince yetişmemde emeği olan bütün hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve çalışma ortamının sağlanmasında katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin her aşamasında paha biçilmez katkılarda bulunan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mehmet Tunca'ya minnet duygularımı ayrıca ifade etmek istiyorum; kendilerinin bilimsel ve pratik katkıları sayesinde bu çalışma ortaya çıkabildi.

Tezimin çeşitli aşamalarında katkıda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Güldal Kırkalı ve Uz. Halil Resmi'ye, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr. Coşkun Kesgin ve Dr. Ahmet Topuzoğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Süleyman Köz
Temmuz-99, İzmir

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II.	AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (FAMİLİAL MEDİTERRANEAN FEVER-FMF)	
	II.1 Giriş.....	2
	II.2. Epidemioloji.....	2
	II.3. Genetik.....	3
	II.4. Protein.....	5
	II.5. Klinik bulgular ve belirtiler.....	5
	II.5.1. Karın ağrısı.....	5
	II.5.2. Göğüs ağrısı.....	6
	II.5.3. Eklem ağrısı.	6
	II.5.4. Erizipel benzeri eritem.....	6
	II.5.5. Seyrek görülen belirtiler.....	6
	II.5.6. Ataklar arası dönem.....	7
	II.6. Patogenez.....	7
	II.7. Laboratuvar bulguları.....	9
	II.8. Tanı.....	9
	II.9. Ayırıcı tanı.....	9
	II.10. Tedavi.....	12
	II.11. Amiloidoz.....	13
III.	FMF, SİTOKİNLER VE AKUT FAZ CEVABI	
	III.1.1. Akut faz cevabı.....	14
	III.1.2. Akut faz cevabının regülasyonu.....	16
	III.2.1. İnterlökin-1.....	18
	III.2.2. IL-1 reseptörleri.....	19

İÇİNDEKİLER (devam...)

III.2.3. IL-1 β 'nın biyolojik fonksiyonları.....	19
Hücre ve doku üzerine etkileri.....	19
Genel etkileri.....	20
III.2.4. Non-mikrobiaI IL-1 indüktörleri.....	21
IV. YÖNTEM.....	22
V. SONUÇLAR.....	24
VI. TARTIŞMA.....	29
VII. TÜRKÇE ÖZET.....	33
VIII. İNGİLİZCE ÖZET.....	35
IX. KAYNAKÇA.....	37

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean fever-FMF) ile ilgili olarak yapılan son çalışmalarla hastalığa sebep olan mutant gen ve bunun sonucunda ortaya çıkan protein ürünü tanımlanmıştır.^{1,2} Bu gelişme, hastalığın patogenezi ve diğer yönlerinin anlaşılmasında anahtar rol oynayacaktır.

FMF'de akut faz cevabı ve akut faz proteinlerine ilişkin bir çok çalışmalar yapılmış ve akut faz proteinlerindeki yükselme, hastalığın tanısında destekleyici kriter olarak kabul edilmiştir.³ FMF hastalarının birinci derece yakın akrabalarında (heterozigot) da akut faz proteinlerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴ Bu durumda FMF hastalarında ve yakınlarında süregelen bir subklinik inflamasyonun varlığından bahsedilebilir.

İnterlökin-1 β (IL-1 β), akut faz cevabının düzenlenmesinde yer alan proinflamatuvar bir sitokindir.⁵ Akut faz cevabı her durumda farklı sitokinlerin etkileşimiyle düzenlenmektedir.⁶ FMF'de sitokinlerle ilgili çalışmalar yapılmışsa da kesin sonuçlara ulaşılamamıştır; IL-1 β 'nin rolü de açık değildir (bu konudaki çalışmalar tablo 3'de özetlenmiştir).

FMF'de IL-1 β 'nin rolünü aydınlatmak amacıyla, atak ve atak-dışı dönemdeki hastalarla birinci derece yakın akrabaları ve normal kişileri kapsayan bu çalışma planlanmıştır.

II. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ [FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF)]

II.1. Giriş

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF), otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Tekrarlayan yüksek ateş ve peritonit en sık belirtileridir; plörezi, artrit ve erizipel benzeri cilt bulguları gösteren ataklar da olabilir. FMF, bazı hastalarda amiloidoza neden olabilir.

Tıp literatürüne ilk kez 1908'de yayınlanan bir vakayla giren FMF'i, Siegle tarafından, 1945'de 10 vakalık serinin yayınlanmasına kadar klinik ve laboratuvar olarak ayrı bir antite teşkil ettiği fark edilmemişti. Siegle, hastalığı "benign paroksizmal peritonit" olarak adlandırmıştır. Reküren poliserozit, reküren herediter poliserozit hastalığa verilen diğer isimlerdir. FMF adı daha sonra kullanılmaya başlanmasına rağmen, daha geniş bir kabul görmüştür.^{7,8}

FMF isim olarak hastalığın üç klasik yönüne işaret etmektedir: Otozomal resesif kalıtım, Akdeniz kökenli atalar ve reküren ateş. Ancak aile öyküsü hastaların yarısında vardır (otozomal resesif kalıtım nedeniyle).⁹ Ortadoğu ve kuzey Afrika dışındaki Akdeniz ülkelerinde hastalık sık değildir, ataları Akdenizli olmayanlarda da hastalık bildirilmiştir.¹⁰ Bazı kişiler ateşlerinin farkında olmadıkları için ateş öyküsü vermeyebilirler; ancak yakın izleme bu kişilerdeki ateş dokümanate edilebilir.

II.2 Epidemiyoloji

FMF birçok etnik gurupta görülmele birlikte, hastaların çoğunluğu Ortadoğu kökenlidir. Sefarad Yahudilerinde FMF prevalansı 1/250-1/1000 arasında değişmektedir. Bu popülasyonda taşıyıcı frekansı 1/8-1/16 arasındadır. Aşkenazi Yahudilerinde hastalık prevalansı 1/73.000, taşıyıcı frekansı 1/135 olarak bildirilmektedir.¹¹ Amerikan Ermeni toplumunda taşıyıcı frekansı 1/7 olarak bildirilmiştir.¹²

Türkiye'de hastalığın sıklığını belirleyebilecek bir genel bir çalışma henüz yoktur. Hastalığın nispeten daha sık görüldüğü Sivas ilinde yapılan bir çalışmada prevalans %0.3 olarak tespit edilmiştir.¹³ Hacettepe Üniversitesi tarafından yapılan ve

46.813 çocuğu içeren bir saha çalışmasında, sadece daha önceden “kesin FMF” tanısı almış çocuklar göz önüne alındığında prevalans 2.8/10.000 olarak tespit edilmiştir. Klinik kriterlere göre “muhtemel FMF” olarak değerlendirilen çocuklar da ilave edildiğinde prevalans 9.3/10.000 olarak bulunmuştur.¹⁴ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji bölümünde kayıtlı 933 ocuk hasta arasında juvenil kronik artrit sonra en sık görülen hastalığın FMF olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %45 ve %24).¹⁵

Bazı vakalarda ilk atak bebeklik çağında ortaya çıkarken, çoğunlukla ilk atak çocukluk ve ergenlik döneminde görülür. Hastaların %80-90’ında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar. Literatürde ihtiyaşlık döneminde hastalığı başlayan vakalar bildirilmişse de, 40 yaşından sonra FMF tanısı konulurken dikkatli olunmalıdır.¹⁶

Hastalık erkeklerde kadınlara oranla %10 daha fazla görülmektedir. Bazı hastaların atakları gebelikle remisyona girmekte, gebelikten sonra yeniden ortaya çıkmaktadır; bu nedenle seks hormonlarının hastalığın seyri üzerinde etkili olduğu öne srlmştir.^{7,8}

II.3. Genetik

1997’de ABD ve Fransa’dan birbirinden bağımsız iki grup, FMF genini klonlamıştır.^{1,2} Genin 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olduğu, 10 ekson içerdiği, 3505 nükleotid uzunluğunda olduğu ve 781 amino asit uzunluğunda bir proteini kodladığı belirlenmiştir. Bu proteine Amerikalı grup tarafından pyrin (ateş patogenezindeki olası rolü düşünülerek), Fransız grup tarafından marenostin* adı verilmiştir. Başlangıçta yayınlanan bu iki çalışmada 10. eksonda lokalize 4 ayrı mutasyon saptanmışken, daha sonra yapılan çalışmalarda mutasyon sayısı 8’e çıkmıştır. Mutasyonlardan biri 2. eksonda, diğerleri 10. eksonda lokalizedir. Bazı FMF hastalarında birden fazla mutasyon birarada bulunmuştur. şimdiye kadar saptanan mutasyonlar tablo1’de gösterilmiştir.^{1,2,7}

* Laniter, Akdeniz’i marenostira (bizim deniz) olarak adlandırmaktaydılar.
Latınlar

Tablo 1: MEFV gen mutasyonları ⁷

1.....	M694V.....694. pozisyonda metionin yerine valin
2.....	V726A.....726. pozisyonda valin yerine alanin
3.....	M680I 680. pozisyonda metionin yerine izoleosin
4.....	M694I 694. pozisyonda metionin yerine izoleosin
5.....	K695R.....695. pozisyonda lizin yerine arginin
6.....	A744S 744. pozisyonda alanin yerine serin
7.....	R761H.....761.pozisyonda arginin yerine histidin
8.....	E148Q..... 148. pozisyonda glutamik asit yerine glutamin

Amerikalı grubun, FMF ön tanısıyla refere edilen 100 hasta (200 kromozom) üzerinde yaptığı çalışmada, 86 hasta klinik FMF kriterlerini sağlamış ve bunların 47'sinde mutasyon saptanabilmiştir. Bu 47 hastanın 24'ünde iki mutasyon saptanabilmiş, geri kalan 23 hastada ise bir mutant gen saptanmıştır (hastalığın ortaya çıkabilmesi için iki mutant alelin birarada bulunması gereklidir). Klinik olarak tipik FMF tablosu gösteren bazı hastalarda herhangi bir mutasyon saptanamaması da göz önüne alındığında, otörler, bilinen mutasyonlar yanında yenilerinin keşfedilmesinin olasılıklı olduğunu belirtmektedir. Mevcut bilgiler ışığında, genetik testin sensitivitesinin %41 ile %76 arasında olduğu ileri sürülmüştür.⁷

Bu gurubun çalışmasında spesifik mutasyonlarla hastalığın başlangıç yaşı, atakların sıklığı ve şiddeti, belirli semptomların relatif prevalansı veya kolşisine cevap arasında bir ilişki saptanamamıştır.⁷

Samuels ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan mutasyon sıklığı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: MEFV gen mutasyonlarının sıklığı⁷

E148Q.....%24	K695R.....%3
M680I.....%8	V726A.....%31
M694V.....%23	A744S.....%1
M694I.....%7	R761H.....%4

II.4. Protein

Pyrim/marenostriin 781 amino asit uzunluğunda, 86 kDa ağırlığında, pozitif yüklü bir protein olup nötrofil ve öncüllerinde bulunduğru saptanmıştır. Doğrudan veya dolaylı olarak inflamasyonu baskıladığı ileri sürülmektedir. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Nükleusta görev yapan bazı proteinlerle kısmi benzerlik göstermesinden dolayı nükleusta görev yapan bir transkripsiyon faktörü olabileceğı ileri sürülmektedir.⁷

II.5. Klinik Bulgular ve Belirtiler

FMF, tipik olarak, akut ateş epizoduna eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı veya eklem ağrısıyla karşımıza çıkar. Birkaç saat süren prodromal bir dönem olabilir. Ataklar genellikle 24-72 saat sürer. Ataklar arasındaki sessiz dönem günler veya aylar sürebilir. Ara dönemde hastalar asemptomatiktir. Atakların sıklığı aynı kişide zaman içinde değişiklik gösterebileceğı gibi, her atak farklı belirtilerle (pleura, periton veya sinovya) ortaya çıkabilir. Ağır egzersiz ve ruhsal stresle ataklar başlayabilir.⁸

II.5.1. Karın ağrısı

Hastaların hemen tümünde karın ağrısı atağı olmaktadır. Hastaların %50'sinde karın ağrısı ilk semptomdur. Karın ağrısı diffüz veya lokalize, hafif şişkinlikten ciddi peritonite kadar uzanan bir klinik spektrumda ortaya çıkabilir. Hastalara laparotomi yapılırsa, steril eksuda ve periton inflamasyonu ile karşılaşılır.^{7,8}

II.5.2. Göğüs ağrısı

Pleural atak hastaların %50'sinde bildirilmiştir. Pleurezi genellikle tek taraflıdır. Muayenede genellikle azalmış solunum sesleri ve frotman duyulabilir. Akciğer grafisinde az miktarda pleural efüzyon ve ateletazi saptanabilir.^{7,8,17,18}

II.5.3. Eklem ağrısı

Artrit ve artralji, Kuzey Afrika Yahudilerinde %75'e varan oranlarda bildirilmesine rağmen diğer etnik topluluklarda %50'den daha az oranda bildirilmiştir.^{7,8,18} Artrit klasik olarak monoartiküler ve genellikle de ayak bileği, diz, kalça gibi büyük eklemleri tutar.¹⁹ Sakroileit tek başına veya spinal tutulumla birlikte olabilir.²⁰ HLA B-27 genellikle negatiftir.^{21,22} Artritte sıklıkla steril efüzyon görülür. Birkaç gün içinde genellikle iyileşmekle birlikte, iyileşme süresi bir aya kadar da uzayabilir.¹⁹ Akut artrit epizodlarının küçük bir kısmı aylarca devam edebilir.^{23,24,25} Artritli hastaların çoğunluğu herhangi bir sekel bırakmadan iyileşirken, özellikle uzamış kalça artritli hastalarda fonksiyonel kısıtlılık kalabilmektedir. Kronik diz artriti olgularında sinovektomi gerekli olabilir.^{23,25}

II.5.4. Erizipel benzeri eritem

Bir çok otör bu lezyonu FMF'deki en karakteristik cilt lezyonu saymakta ve hastalık için patognomonik olduğunu belirtmektedir. Farklı yayınlarda görülme sıklığı %3 ile %46 arasında bildirilmiştir. Lezyon 10-15 cm çapında olup genellikle dizaltında görülür.^{7,18,26}

II.5.5. Seyrek görülen belirtiler

Akut skrotal inflamasyon prepubertal erkeklerde ilk belirti olabilir. Torsiyon görülebilir; ancak sintigrafide perfüzyonda azalma saptanmazsa konservatif tedavi yeterlidir.^{27,28,29}

FMF hastalarının yaklaşık %20 kadarında mialji görülebilir.³⁰ Hafif biçimleri 1-2 gün sürer ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt verir. Seyrek karşılaşılan ağır biçimlerinde ise ateş ile birlikte şiddetli kas ve karın ağrısı, artrit, diare, purpura görülür ve kortikosteroid tedavisine çok iyi yanıt alınır.

Baş ağrısı, aseptik menenjit, febril konvülsiyonlar, perikardit, kardiak tamponad, adhezyonlara veya abdominal ataklar sırasında oluşan düşüklere bağlı olarak fertilitate problemleri oluşabilir.^{31,32,33,34,35,36,37,38}

Henoch-Schönlein purpurası ve polyarteritis nodosa (PAN) genel popülasyona göre daha sıklıkta bildirilmiştir (sırasıyla %5-7 ve %1).³⁹

II.5.6. Ataklar arası dönem

Uzamış artritli olgular dışında ataklar arası dönemde hastalarda ateş ve inflamasyon belirtileri görülmez. Nadiren hastalar hafif bir huzursuzluk ve hafif ateşten yakınabilirler. Muayenede splenomegali (amiloidoz olmadan) saptanabilir. Laboratuvar olarak hafif anemi, fibrinojende ve immünoglobülin seviyelerinde yükselme saptanabilir.⁹ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada FMF hastaları (atakdışı dönemde) ve heterozigot yakınlarında serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir.⁴ Tekrarlayan ataklara veya laparotomilere bağlı olarak bazı hastalarda intraabdominal adhezyon ve intestinal obstrüksiyon gelişebilir.⁴⁰

II.6. Patogenez

Alta yatan genetik bozukluğun ve mutasyona uğramış proteinin tanımlanmasına rağmen FMF patogenezini henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan araştırmalarda MEFV geninin yoğun olarak polimorfonükleer lökositlerde eksprese olduğu anlaşılmıştır. Lenf nodu, dalak, ve diğer non-hematolojik hücrelerde gen ekspresyonu saptanmamıştır.^{1,7} Sinovial sıvılarda bazı araştırmacılar gen ekspresyonu saptamış, ancak diğerleri bunu desteklememiştir.^{7,41}

FMF'li hastaların serozal sıvılarında C5a ve IL-8 inhibitörü eksikliği^{41,42,43,44} saptanmış olmasından yola çıkan bazı otörler, pyrinin/marenostrin bulunmasından sonra bu proteinin nükleusta C5a inhibitörünün kodlanmasını düzenleyen bir faktör (transkripsiyon faktörü) olduğunu, protein malfonksiyonu nedeniyle inhibitör oluşamadığı ve bu nedenle, normalde inflamasyon oluşturmayacak stimulusların serozal yüzeylerde inflamasyona yolaçtıklarını ileri sürmektedir.⁴¹ Bu görüş yaygın bir kabul görmemiştir.

Samuels ve ark. hipotezine göre MEFV gen ürünü pyrin/marenostrin, nötrofiller aracılığıyla oluşan inflamasyonu baskılar. Mutasyon sonucu protein bu fonksiyonunu yitirdiğinden, “bazı faktörlerin” etkisiyle inflamasyon kolayca oluşabilmektedir. İnflamasyonu başlatan bu faktörler henüz bilinmemektedir. Pyrin/marenostrin nükleusta proinflamatuvar moleküllerin baskılayıcısı (down-regulator) veya antiinflamatuvar moleküllerin sentezini arttıran (up-regulator) bir faktör olabilir. İnflamasyonun temel olarak serozada oluşması ise, “serozaya afinitesi olan dışsal bir ajanın inflamasyonu başlatması” veya proteindeki defekt nedeniyle nötrofil adhezyon moleküllerinin değişmesi ve nötrofillerin serozalara yönlendirilmesi biçiminde açıklanmaya çalışılmıştır.⁷

FMF’de birtakım immünolojik anormallikler saptanmıştır; hastaların serozal sıvılarında C5a ve IL-8 inhibitörü eksikliği,^{41,42,43,44} poliklonal immünglobin artışı, supresör T-hücre aktivitesinde azalma^{45,46,47} ve seyrek olarak otoantikörlerin saptanması sayılabilir.^{48,49,50,51} Bugün için immün olayların sekonder olduğu düşünülüyor.⁵²

FMF’de nötrofillerin fagositoz, kemotaksis ve mikrotübül fonksiyonlarının normal olduğu,^{8,53} asemptomatik FMF hastalarının nötrofillerinin sıcak ve hipotonisiteye daha çok lizozim salgılayarak yanıt verdiği bildirilmiştir.^{54,55} Yine asemptomatik hastaların nötrofilleri, bazı uyarılara aşırı oksidatif metabolik yanıt verirler.⁵⁴

Stresle atakların provoke olmasından yola çıkarak, katekolamin metabolizmasındaki bozuklukların FMF’e yolaçtığı ileri sürülmüştür. Metaraminol (sempatomimetik) infüzyonuyla FMF ataklarına benzeyen semtomlar ortaya çıkmış ve kolşisinle bu semptomların önlenmiş olmasına rağmen bugün için revaçta olan bir teori değildir; metaraminol testi de kullanılmamaktadır.^{56,57} Dopamin β -hidroksilaz seviyesinde artış bildirilmiş,⁵⁸ ancak diğer otörler tarafından doğrulanamamıştır.⁵⁹

FMF hastalarında monosit fonksiyonları ve sitokinlerle ilgili bazı çalışmalar yapılmış, ancak sonuçlar birbiriyle uyumlu değildir. Çalışmaların sonuçları tablo 3’de kısaca özetlenmiştir.

II.7. Laboratuvar bulguları

Lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme, akut faz reaktanlarında artış (CRP, SAA proteini, fibrinojen, haptoglobin, C3 ve C4) sıklıkla görülen laboratuvar bulgularıdır. Bazı hastalarda geçici albuminuri ve mikroskopik hematuri görülebilir.

II.8. Tanı

Genotip tayini dışında halen FMF’de tanıya yardımcı olabilecek spesifik bir laboratuvar tetkiki mevcut değildir. Bugün için genotip tayini yaygın olarak kullanılmamaktadır. 1997 yılında Livneh ve ark.³ tarafından yayınlanan klinik kriterler yaygın olarak kullanılmaktadır; bu kriterlerin sensitivite ve spesifitesinin, sırasıyla, %95 ve %97’nin üstünde olduğu belirtilmektedir. Bu kriterler tablo 4’de belirtilmiştir.

II.9. Ayırıcı Tanı

Her hastada atak tipine göre ayırıcı tanı spektrumu değişmektedir. Karın ağrısıyla gelen hastada akut apandisit, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken önemli bir durumdur. Ateşin kendiliğinden düşmesi FMF lehine ilk bulgu olabilir.⁸

Akut porfiri de karın ağrısı ve ateşle prezente olabilir. Ataklar sırasında hipertansiyon, otozomal dominant kalıtım, idrar porfirin düzeyinde yükselme ile FMF’den ayırdedilebilir.^{8,60}

Hereditör anjioödem de karın ağrısıyla prezente olabilir; ancak ateş olmaması, otozomal dominant geçişli olması ve serum C1q esteraaz düzeyinin düşük saptanmasıyla FMF’den ayrılabilir. Bayanlarda endometrioz ve pelvik inflamatuvar hastalık (pelvic inflammatory disease-PID), karın ağrısıyla gelen FMF vakalarının ayırıcı tanısında düşünülmalıdır.⁸

Tablo 3: FMF’de monosit fonksiyonları ve sitokinlerle ilgili olarak yapılmış çalışmalar

Ayesh SK ve ark. ^{61,62} FMF periton sıvısında, in vitro	C5a ve IL-8 inaktive eden enzim eksikliği
Mege J L. ve ark. ⁶³ Behçet, FMF ve normal kontrollerin monositlerinde sitokin sentezi, in vitro	IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF sentezi bazal şartlarda ve LPS ile stimulyasyondan sonra kontrollerle aynı düzeyde
Schattner A. ve ark. ⁶⁴ monositlerde TNF sentezi, in vitro,	atak sırasında: TNF ↓*, atak-dışı : TNF ↑* atak geçtikten sonra: TNF ↑* (Hasta ve kontrollerin plazmasında TNF saptanamamış.)
Schattner A. ve ark. ⁶⁵ heparinize tam kanda TNF sekresyon paterni, in vitro	1. basamak stimulyasyon: TNF ↑* 2. basamak stimulyasyon: TNF ↓*
Bar-Eli M. ve ark. ⁶⁶ monositlerde fagositoz, in vitro.	Staf. Albus ve şigella fagositoz kapasitesi azalmış*
Mallet AC. ve ark. ⁶⁷ monositlerde lizozim, IL-1 ve prokoagulan sentezi, in vitro	Prokoagulan aktivite ↑*, IL-1=, lizozim=
Melamed A. ve ark. ⁴⁵ monositlerde sitokin sentezi, in vitro	IL-1 ↑*, IL-2 ↓*
Rosenbaum M.ve ark. ⁶⁸ monositlerde sitokin sentezi(atakta ve atak-dışı dönemde), in vitro	atak dışı: IL-1= atak sırasında: IL-1 ↓* atak geçtikten sonra: IL-1= (normale dönmüş)
Drenth J P H. ve ark. ⁶⁹ atak-dışı dönemde monositlerde sitokin sentezi, in vitro	Bazal: LPS ile stim. sonrası IL-1 ↑* IL-1= IL-6 ↑* IL-6 ↑* TNF-α= TNF-α=
Erken E. ve ark. ⁷⁰ Serum soluble IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeyi	Atak döneminde sIL-2R miktarı yükselmiş ve ataktan sonra normale inmiştir.*
Gang N. ve ark. ⁷¹ atak sırasında serum sitokin düzeyleri	TNF= soluble TNF reseptörleri: IL-1= sTNFrp55 ↑* IL-6 ↑* sTNFrp75 ↑*
Kiraz S. ve ark. ⁷² serum sitokin ve adhezyon molekül seviyesi ölçümleri	atak dışı dönemde: IL-6 ↑*, IL-8 ↑*, TNF ↑* E-selektin ↑*, L-selektin ↑* İki aylık kolşisin tedavisinden sonra değerler normale inmiştir. P-selektin =, tedaviyle sonuç değişmemiş

↑yükselmiş, ↓azalmış, =kontrollerle aynı düzeyde, * istatistiksel olarak anlamlı, LPS:Lipopolisakkarid, TNF-α: Tumor necrosis factor-α, IL:İnterlökin

Tablo 4: FMF Tanı Kriterleri³

Majör kriterler

1. Peritonit
2. Pleurit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Ateş (tek başına)

Minör kriterler

Aşağıdaki bölgelerden bir veya daha fazlasını tutan inkomplet ataklar

(ilk üç madde)

1. Abdomen
2. Göğüs
3. Eklem
4. Bacak ağrısı (eforla)
5. Kolşisine yanıt

Destekleyici kriterler

1. Ailede FMF olması
2. Uygun etnik orijin
3. Başlangıç yaşınının 20'den küçük olması
- 4 --7 atakların özellikleri
 4. Yatak istirahati gerektirecek şiddette olması
 5. Spontan remisyon
 6. Arada semptomsuz dönem olması
 7. Ataklar sırasında şu testlerin bir veya daha fazlasında geçici enflamatuvar yanıt saptanması :
Lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojen
8. Epizodik proteinüri/hematüri
9. Negatif laparotomi ve normal apendektomi materyali
- 10 Ebeveynin akraba olması

Tipik ataklar: Reküren (3 veya daha fazla aynı atak tipi), febril (38 °C veya üzerinde ateş), kısa ataklar (atakların 12 saat ile 3 gün arasında sürmesi) olarak tanımlanmıştır.

İnkomplet ataklar: Ağrılı, reküren ve tipik ataklardan bir veya iki özelliğiyle ayrılan ataklar olarak tanımlanmıştır. Tipik ataklardan ayrılabilen özellikler: 1) ateşin 38C'den düşük olması, 2) atakların 6-12 saat veya 3-7 gün sürmesi 3) Abdominal atak sırasında peritonit bulgusu olmaması 4) Lokalize abdominal ağrı 5) Kalça, diz ve ayak bileği dışındaki eklemlerde artrit

FMF tanısı en az bir majör kriter veya en az iki minör kriter veya bir minör kriter artı en az beş destekleyici kriter veya bir minor artı ilk dört destekleyici kriter gerektirmektedir.

Çocuklarda sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artrit (JRA) FMF ile karışabilir. JRA'daki karakteristik döküntü, ateş paterni ve lenfadenopati olması tanıda yardımcıdır. Septik artrit ve kristal artropati de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.⁸

FMF ile ayırıcı tanısı yapılması gereken diğer hastalıklar gurubu ise, herediter epizodik ateş sendromlarıdır: Hiperimmünglobünemi D sendromu ve Familial Hibernating Fever (ailesele İrlanda ateşi).

Hiperimmünglobünemi D Sendromu (HİDS)⁷³

Otozomal resesif geçişli olan bu hastalıkta bir hafta kadar süren ateş, karın ağrısı, lenfadenopati, cilt döküntüleri ve/veya simetrik oligoartrit atakları görülür. Karın ağrısı veya artrit atağıyla gelen hastalar FMF ile karışabilir. Akut atak sırasında lökosit sayısı ve akut faz reaktanları artar. IgD seviyesi 100 IU/ml (14 mg./dL) üzerindedir. FMF hastalarının %13'ünde IgD seviyesi yükselebilir. HİDS hastaları kolşisine yanıt vermezler. Klinik bulgular ayırıcı yardımcı olabilir.

Ailesele İrlanda Ateşi (Familial Hibernating Fever-FHF)

Otozomal dominant bir hastalık olup epizodik ateş, karın ağrısı ve lokalize myalji görülür. Konjunktivit, epizodik eritemli alanlar, unilateral periorbital ödem, erkeklerde inguinal herni bildirilmiştir. Ailenin bir bireyinde amiloidoz görülmüştür. Genetik bozukluk 12. kromozoma lokalize edilmiştir. Ataklar FMF'e göre daha uzun sürer.^{8,74,75}

II.10. Tedavi

Kolşisin, FMF'in temel ve tek ilacıdır. 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanan kolşisinin etkinliği, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır.⁸ Bazı hastalarda ataklar sona ererken, bazılarında belirgin iyileşme olmaktadır. Az sayıdaki hastada 0.6 mg./gün dozu akut atakları önlemekte yeterliyse de çoğunlukla 1.2-1.8 mg./gün dozu sürekli kullanılması gereklidir. Amiloidoz profilaksisi için de yüksek doz önerilmektedir. Yine bazı kişilerde intermittan kullanım akut atakları önlemekte, ancak amiloidoz profilaksisi için sürekli kullanım gereklidir.^{76,77} 11 yıl süren prospektif bir çalışmada, kolşisin kullanımını aksatmadıklarını belirten grupta amiloidoz oranı %2 iken, 9 yıl süren çalışmada tedaviye uyumsuz olduğunu kabul eden 54 hastanın

%49'unda amiloidoz gelişmiştir.⁷⁷ Proteinürisi olan hastalar da, amiloidozu stabilize etmek veya azaltmak amacıyla, kolşisin almaya devam etmelidir.⁷⁸ Kolşisin kullanımıyla birlikte, diare, laktoz intoleransı oluşabilmektedir. Myopati ve nöropati seyrek ve daha çok renal fonksiyon bozukluğu olan yaşlılarda görülmektedir.⁷⁹ Kolşisinin kadın fertilitasını etkilemediği kabul edilmekte; erkeklerde ise geri dönüşümlü olarak sperm sayısını azaltabildiği bilinmektedir.⁸⁰ Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kolşisinin gebelikte kullanımının doğumsal anomalilere yolaçtığını düşündürecek kesin bir sonuç elde edilememiştir. İlacın mitotik ve meiotik bölünmeyi durdurduğu bilindiğinden, ebeveynlerden herhangi biri ilacı kullanıyorsa amniosentez yapılması önerilmektedir.⁸¹

Kolşisin aynı dönemde hem oral hem de parenteral kullanılırsa multipl organ yetmezliğine yolaçabilir.^{82,83,84}

Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, akut ataklarda interferonun yararlı olabileceği bildirilmiştir.⁸⁵

II.11. Amiloidoz

FMF'in en korkulan komplikasyonu amiloidozdur. Amiloid A proteini, bir akut faz reaktanı olan SAA proteininin yıkım ürünüdür. Amiloidoz böbrekler, adrenal, barsak, dalak ve karaciğeri tutabilir. Tiroid, akciğer, kalp, mide ve testisler daha seyrek tutulan organlardır. Nöropati ve artropati görülmez. Amiloidoz genellikle 40 yaşından önce ortaya çıkar ve en çok nefrotik sendrom ve üremi tablosuyla karşılaşılır.^{7,86}

Kolşisin kullanımından sonra amiloidoz hastaların çok küçük bir kısmında görülmektedir. Amiloidoz prevalansının atak sıklığı ve şiddetiyle doğrudan ilintili olmadığı ileri sürülmektedir; bu görüş, daha çok, tip II fenotipe sahip hastalardaki (amiloid nefropatinin ateş ve inflamasyonun ilk atağından önce görüldüğü hasta gurubu) gözlemlere dayanmaktadır. Bu görüşün tersine, amiloidoz sıklığının, genel olarak hastalığın şiddetiyle orantılı olduğunu ileri süren otörler de vardır.⁷

Amiloidoz gelişiminde çevre ve genetik yapının rolünün önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, ailede amiloidoz öyküsünün olması durumunda, amiloidoz riskinin 6 kat arttığı belirtilmektedir.⁷⁶ Amerikada yaşayan

Ermenilerdeki amiloidoz sıklığının, Ermenistan'da yaşayanlara oranla daha az olması çevresel faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.⁹

Türkiye'de amiloidoz sıklığına ilişkin değişik rakamlar bildirilmiştir. Yazıcı ve arkadaşlarının (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi) serisinde %7 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Nefroloji bölümlerinden bildirilen rakamlar genellikle daha yüksektir. Ankara Üniversitesi pediatrik nefroloji bölümünden Yalçinkaya ve arkadaşlarının 110 vakalık çocuk serisinde 37 hastada anormal idrar bulguları görülmüş ve bunların 32'sinde (%29) renal amiloidoz saptanmıştır.⁸⁷

Son dönem böbrek yetmezliğinde transplantasyon yapılırsa, profilaktik olarak kolşisin kullanımının devamı gerekmektedir.⁸⁸

III. FMF, SİTOKİNLER ve AKUT FAZ CEVABI

FMF'de akut faz proteinlerindeki artış, tanıda destekleyici kriter olarak kabul edilmektedir.³ Akut faz proteinlerinin heterozigotlarda da normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır.⁴ Ancak bu cevabın oluşumundan sorumlu sitokinler ve patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir; yapılan sınırlı sayıdaki çalışmaların bulguları birbiriyle uyum göstermemektedir (Çalışmaların sonuçları tablo 3'de özetlenmiştir).

FMF açısından heterozigot kişilerde sitokinlerle ilgili olarak İngilizce literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanamadı.

III.1.1. Akut faz cevabı

“Akut faz” kavramı ilk kez 1941'de enfeksiyon hastalarının serumlarında gözlenen değişiklik nedeniyle girmiştir. Akut faz cevabı, organizmanın doku hasarına verdiği yanıt olarak değerlendirilmektedir. Hastalıkların sadece akut döneminde değil, kronik inflamasyon sırasında da gözlenmektedir.⁸⁹

Akut faz değişiklikleri, plazma proteinlerinde meydana gelen değişikliklerle davranışsal, fizyolojik ve beslenmede meydana gelen değişiklikler olarak ikiye ayrılabilir. Akut faz proteinleri, inflamasyonla serum düzeyi en az %25 oranında artan (pozitif akut faz proteinleri) veya azalan (negatif akut faz proteinleri) proteinlerdir.⁹⁰

Bu proteinler karaciğerden sentezlenmekte ve vücut savunma sistemine, antioksidan olarak, bazı serum proteinaz enzimlerinin etkilerini sınırlandırarak veya bazı patojenleri elimine ederek katkıda bulunmaktadır. Tablo 5’de bazı akut faz proteinleri ve görevleri gösterilmiştir. SAA ve α -1 asid proteinin görevleri tam olarak bilinmemektedir. SAA, apolipoprotein ailesindedir. Sentezlendikten sonra yüksek yoğunluklu lipoproteine (high density lipoprotein-HDL) bağlanır ve inflamasyon sırasında kolesterol metabolizmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.^{91,92} SAA’nın, fagositik hücrelerin ve lenfositlerin adhezyon ve kemotaksisine yolaçtığı, düşük yoğunluklu lipoproteini (low density lipoprotein-LDL) oksitlemek suretiyle ateroskleroza yolaçtığı belirtilmiştir.⁹³

Albumin, transferrin, transthyretin, α -fetoprotein, tiroksin bağlayıcı globülin, insülin benzeri büyüme faktörü (insulin like growth factor-IGF) ve Faktör XII inflamasyon sırasında serum konsantrasyonu azalan akut faz reaktanlarından bazılarıdır.⁹⁴

Bazı otörler akut faz proteinlerini tip I ve tip II olarak ikiye ayırmaktadır.⁹⁵ Buna göre :

Tip I proteinler: SAA, CRP, complement C3, haptoglobin(rat),

α -1 asit glikoprotein

Tip II proteinler: Fibrinojen, haptoglobin (insan), antichymotripsin

α -1 antitripsin

Tip I proteinlerin IL-1 ailesi (IL-1 β , TNF) tarafından, tip II proteinlerin ise IL-6 ailesi tarafından (IL-6, LIF-Leukemia inhibitory faktor, IL-11, OSM-oncostatin M, ciliary neurotrophic factor-CNTF) indüklendiği ileri sürülmektedir. IL-1Ra, hepatoma hücrelerinde (Hepatoma cell line), IL-1 tarafından indüklenen tip I akut faz proteinlerinin sentezini engellemiştir; ancak CRP ve SAA sentezini kısmen baskılamış, tip II akut faz proteinlerinin sentezini engellememiştir.^{96,97,98} IL-1 β ’nin etkilerini antagonize eden IL-1Ra da bir akut faz reaktanıdır; sentezi IL- β ve IL-6 tarafından indüklenebilmektedir.⁹⁹

III.1.2. Akut faz cevabının regülasyonu

Akut faz cevabının oluşumunda IL-1 β , IL-6, TNF α , transforming growth factor β , IFN- γ (gama interferon)¹⁰⁰ ve muhtemelen IL-8¹⁰¹ temel rol oynarlar. IL-6 ailesinden olan IL-11, oncostatin M; ciliary neurotrophic factor, cardiotrophin-1'in de IL-6'ya benzer rolü vardır. Bu sitokinlerin etkileri, insulin, hepatosit büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, IL-Ra, transforming growth factor β ve glukokortikoidler tarafından modüle edilmektedir.^{89,99}

Tablo 5: Akut faz proteinlerinin görevleri⁸⁹

Fonksiyonel grup	Protein	Fonksiyon
Vücut savunma proteinleri	CRP	kompleman aktivasyonu, opsonizasyon
	Mannan bağlayıcı protein (MBP)	Kompleman aktivasyonu, opsonizasyon
	Fibrinojen	Yara iyileşmesi, hemostaz
	Kompleman proteinleri C3, C4, C5 Faktör B, C9 Faktör H, C4bp	Vasküler permeabilitede artış, opsonizasyon, bakteri lizisi
Proteinaz inhibitörleri	α -1 proteinaz inhibitörü (α 1-PI)	Ekstrasellüler matrisin yıkımının kontrolü (engellenmesi)
	α -1 Antikimotripsin (α -1-Achy)	Ekstrasellüler matrisin yıkımının kontrolü
	α -2 antiplazmin (α -2AP)	Plazminin kontrolü
	C1 inhibitörü (C1 İNH)	Kompleman ve kontakt sistem aktivasyonunun kontrolü
Antioksidanlar	Seruloplazmin	Oksijen radikal oluşumunun engellenmesi
	Hemopeksin (Hx)	lipid peroksidasyonunun engellenmesi Heme bağlanması
	Haptogloblin (Hp)	Hemoglobini bağlama lipid peroksidasyonunun önlenmesi
Fonksiyonu bilinmeyenler	SAA α -1 asit glikoprotein	?

Tablo 6: Diğer akut faz değişiklikleri⁹⁴

Nöroendokrin değişiklikler

Ateş, uyuşukluk ve anoreksi
Kortikotropin salgılayıcı hormon, kortikotropin ve kortizol salgılanmasında artış
Arginin vazopresin salgısının artması
İnsülin like growth factor I salgısının azalması
Adrenal katekolamin sekresyonunda artış

Hematolojik değişiklikler

Kronik hastalık anemisi
Lökositoz
Trombositoz

Metabolik değişiklikler

Kas kaybı ve negatif nitrojen balansı
Glukoneogenezde azalma
Osteoporoz
Hepatik lipogenezin artışı
Adipoz dokuda lipoliz artışı
Kas ve yağ dokularında lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma
Kaşeksi

Hepatik değişiklikler

Metalothionein (metal bağlayıcı bir protein), Nitrik oksid sentetaz hem oksijenaz, manganez süperoksit dismutaz doku metaloproteinaz I seviyelerinde artış
Fosfoenol pürivat karboksikinas aktivitesinde azalma

Diğer plazma değişiklikleri

Çinko, bakır ve demir seviyelerinde azalma
Plazma retinol ve glutathion konsantrasyonlarında artma

Bu sitokinler birçok hücre tarafından üretilebilir; ancak temel olarak hasarlı bölgedeki monosit ve makrofajlar tarafından üretilirler. Birçok akut faz proteininin üretiminde IL-6 temel rol oynamaktadır;¹⁰¹ diğer sitokinler de bazı akut faz protein subgruplarını etkilemektedir. Bir hücre aynı zamanda birçok farklı etkiye sahip sitokin ve hormonla karşılaşmaktadır. Sitokin karışımlarının etkisi additif, sinerjistik veya antagonistik olabilir.¹⁰²

Sitokin üretimi ve akut faz cevabı, her enflamatuar durumda farklı bir biçim ve yolla gerçekleşmektedir. Örneğin IL-6 knock out farelerde lipopolisakkaride yanıt

olarak akut faz proteinleri üretilebilirken, turpentin verildiğinde bu cevap oluşmamaktadır.⁶

III.2.1. İnterlökin-1 (IL-1)

Genel bir ifadeyle, sitokinler, gelişme sırasında hücre farklılaşmasını, bölünmelerini, yaşam ve ölümünü düzenler; matür organizmada ise homeostazı sağlar ve hasarlanmaya karşı vücudun savunma ve bağışıklık sistemini düzenler.¹⁰³ İnterlökinler de sitokinler içinde değerlendirilen, birbirinden farklı biyolojik fonksiyonlara sahip moleküllerdir.

İnterlökin-1 (IL-1), multifonksiyonel sitokinlerin prototipi olarak değerlendirilebilir. IL-1 hemen tüm hücre türlerini etkilemektedir ve daha çok “proinflamatuvar” bir sitokin olarak değerlendirilmektedir. IL-1 ailesinin üç üyesi vardır: IL-1 α , IL-1 β , IL-1 Ra (interlökin -1 reseptör antagonisti). Her üç molekülün de genleri 2. kromozoma lokalizedir.¹⁰⁴ IL-1 α ve IL-1 β prekürsör olarak sentezlenmektedir; her birinin molekül ağırlığı 31 kDa olup daha sonraki işlemlerle 17 kDa ağırlığındaki olgun biçime dönüştürülmektedir. IL-Ra ise değişikliğe uğramadan sekrete edilmektedir. IL-1 β , IL-1 converting enzim (ICE) tarafından aktif forma dönüştürülmektedir. IL-1 α , ICE tarafından değil, başka substratları da olan diğer proteazlar tarafından olgun biçimine dönüştürülmektedir.⁵

IL-1 β , inflamasyona ateş ve akut faz cevabının oluşumunda kritik öneme sahip bir sitokindir.^{105,106} Daha çok sistemik bir hormon gibi davranır.⁵ IL-1 salgılayan hücreler aynı zamanda IL-1Ra da salgılamaktadır. IL-1 Ra reseptöre bağlandığında sinyal transdüksiyonu olmaz. Bu nedenle ortaya çıkacak etki, bu iki molekülün (IL-1 β ve IL-1Ra) ortamdaki konsantrasyonuna bağlıdır. IL-1 etkileri doğrudan veya diğer mediatörler aracılığıyla olmaktadır.¹⁰³ IL-1 α ise sitozolde bulunur ve nekroz olmadıkça seruma salınmaz. Serumda saptanması hastalığın (hasarın) şiddetli olduğunu gösterir.⁵

IL-1 β serum seviyesi sepsiste genellikle 10 pmol/L veya daha düşük olarak ölçülmektedir; seyrek olarak 500 pg/mL (30 pmol/L) varan konsantrasyonlar bildirilmiştir. Sentezlenen IL-1 β 'nın tamamının sekrete edilmemesi, plazmaya salgılanan molekülün önemli bir kısmının proteinlere ve reseptörlere bağlanması

nedeniyle plazma seviyesinin düşük ölçüldüğü belirtilmektedir; serum IL-1 seviyesinin, IL-1 üretim ve aktivitesini tam olarak yansıtmadığı, oysa IL-1 ve TNF'nin synerjistik etkisiyle sentezlenen IL-6 plazma düzeyinin aynı zamanda IL-1 üretim ve etkisini de daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir.⁵

Rekombinan insan IL-1 β ile yapılan çalışmalarda, serum yarı-ömrünün (dağılım yarı-ömrü) 2-3 dakika arasında olduğu, eliminasyon yarı-ömrünün ise 40 dakika civarında olduğu gösterilmiştir.^{107,108} Yine ratlarda, rekombinan insan IL-1 β ile yapılan çalışmalarda, temel degradasyon ve ekskresyon yerinin böbrekler olduğu, karboksil proteazın da inaktivasyonda rol alan bir enzim olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁹

III.2.2. IL-1 Reseptörleri

IL-1RI, IL-1RII Fit I resptörleri tanımlanmıştır.^{110,111,112} IL-1 RII serumda soluble formda bulunur ve IL-1 β 'yı potent bir biçimde bağlar.¹¹³ IL-RII ile bağlanma sinyal transdüksiyonuna sebep olmadığı için "tuzak" reseptör olarak da adlandırılmaktadır.^{114,115} IL-1'in fizyolojik etkileri IL-1RI üzerinden olmaktadır.^{114,115,116} Birden çok ikincil mesajcı aracılığıyla efektör hücrelerde farklı etkiler oluşmaktadır. IL-1 Ra da IL-1 RI'e bağlanabilir, ancak transdüksiyon oluşturmaz.⁵

İnterlökin-1, lösemiler, multiple myelom, solid tümörler, ateroskleroz ve enflamatuar hastalıkların (artrit, kolit, astım, Tip I diabet mellitus, multiple skleroz) patogenezinde rol almaktadır.⁵

III.2.3. IL-1 β 'nın biyolojik fonksiyonları^{5,103,117}

Hücre ve doku üzerine etkileri

T hücreleri	Aktivasyon, Lenfokin üretimi IL-2 reseptör indüksiyonu
B hücreleri	Büyüme ve maturasyon IgM sentezinde artma Kemotaksis
Makrofajlar	IL-1 ve TNF üretiminin artması
Naturel Killer Hücreler	Anti-tümör aktivitenin artması
Nötrofiller	Kemotaksis Depolardan mobilize edilmesi Adhezyon (adherence) artışı Tromboksan sentezinde artış

IL-1 β 'nın hücre ve doku üzerine etkileri (devam...)

Nötrofiller	PGE ₂ ve süperoksid üretiminde artış
Bazofiller	Histamin serbestleştirilmesi
Eozinofiller	Degranülasyon
Trombositler	Trombositoz
Fibroblastlar	Proliferasyon
	Prostaglandin E üretiminde artış
	Metalloproteinaz enziminde artış
	Tip I ve Tip II kollajen sentezinde artış
	GM-CSF üretiminde artış
Sinovial hücreler	Proliferasyon, Kollagenaz induksiyonu
	PGE ₂ induksiyonu
Hepatositler	Akut faz proteinlerinin üretimi
	Albumin azalması
Epitelyal hücreler	Proliferasyon
Endotel Hücreleri	Proliferasyon
	Prostaglandin üretimi
	Lökosit adhezyon moleküllerinin induksiyonu
Beyin	Ateş
	ACTH artışı
	yavaş dalga (slow wave) uykusu artışı
Osteoklast	Kemik rezorpsiyon kapasitesinde artış

IL-1 β 'nın genel etkileri

Nötrofili
Lenfopeni
Hipoferrimi
Hiperlipidemi
Akut faz proteinlerinde artış
Kalp hızı ve kardiyak debide artış
Sodyum ekskresyonunda artış
Hipotansiyon
Anoreksi
Bağ dokusu degradasyonu (örneğin eklem kıkırdağı)

IL-1 sentezi, başta mikrobiyal etkenler olmak üzere birçok faktör tarafından indüklenebilir. Non-mikrobiyal IL-1 indüktörlerinden bazıları aşağıda gösterilmiştir. Kortikosteroidler, lipooksijenaz inhibitörleri, omega-3 yağ asitleri, IL-4, IL-10, IL-13, Transforming Growth Factor β (TGF β), siklooksijenaz inhibitörleri, İnterferon- γ , IL-6, leukemia inhibitory factor (LIF), IL-11, oncostatin-M, cardiotropin-1 ve CNTF ise IL-1'in sentez ve etkilerini inhibe ederler.⁵

Non-mikrobiai IL-1 indüktörleri⁵

Stres faktörleri

Hiperosmolalite
Hipoksi/hiperoksi, iskemi-reperfüzyon
Ultraviöle B, laser, gama radyasyon
Termal hasar

Nöroaktif maddeler

Substance P, isopreteronol, methamphetamin
phenitoin, melatonin

Enflamatuvar maddeler

C5a
Ürat kristalleri, Ca pirofosfat kristalleri
silica/asbestos
C-reaktif protein, alfa-1 antitripsin

Hücre matriksi

Fibronektin, collagen

Pıhtılaşma faktörleri

Fibrin yıkım ürünleri, plasmin, trombin

Lipidler

okside LDL (low density lipoprotein)
platelet aktive edici faktör (PAF)

Sitokinler

IL-1, TNF, IL-2, IL-3, IL-12, GM-CSF, M-CSF, PDGF

IV. MATERYEL VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda klinik kriterlere göre "kesin FMF" tanısı almış olan hastalar, onların birinci derece yakın akrabaları (ana, baba, çocuk) ile akut FMF atağı nedeniyle hastanemize müracaat eden hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastanemiz personelinden sağlıklı gönüllüler kontrol gurubu olarak alınmıştır.

Guruplar ve çalışmanın düzeni

A GURUBU: Akut atak gurubu. (Akut FMF atağı nedeniyle DEÜTF Hastanesine müracaat eden hastalar).

B GURUBU: Atak-dışı FMF gurubu. (Klinik kriterlere göre "kesin FMF" tanısı almış ve çalışma sırasında remisyonunda olan hastalardan oluşan gurup).

C GURUBU: Heterozigot gurup. (B gurubundaki hastaların ana, baba ve çocuklarından oluşan gurup. Bu guruptaki olgular FMF açısından zorunlu olarak heterozigottur).

K GURUBU: Kontrol gurubu.

Bütün FMF hastaları kolşisin kullanmaktaydılar

Kan örneklerinin toplanması ve saklanması

B ve C guruplarındaki olguların kanları evlerinde alınarak buz içinde hastaneye getirildi. A gurubundaki olguların kanları atak sırasında hastaneye müracaat ettiklerinde alındı. K gurubunun kanları hastanede, sabah saatlerinde alındı. Kanlar en kısa süre içinde santrifüj işlemine tabi tutularak serumları ayrıldıktan sonra vakit kaybedilmeden, sitokin tayini yapılana kadar, -70 °C'de donduruldu.

Örneklerin toplanma zamanı açısından B ve C gurupları ikişer alt guruba ayrıldı (B1, C1, B2, C2). B1 ve C1 guruplarında kanlar sabah saatlerinde alındı; B2 ve C2 guruplarında kanlar akşam saatlerinde alındı.

Sitokin tayini:

İnterlökın-1 β tayini, streptavidin kaplı kuyucuklarda fotometrik enzim immünassay yöntemiyle yapılmıştır. (h-İnterleukine-1 β ELISA, catalog no:1 600 729, BOEHRİNGER MANNHEİM)

İstatistiksel yöntem:

İstatistiksel analizde grup ortalamaları karşılaştırmasında, bağımsız gruplarda Mann Whitney U, bağımlı gruplarda Wilcoxon testi ve çoklu gruplarda tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Veri analizi SPSS V.7.5 paket istatistik programda yapıldı. İstatistik incelemede anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



V. SONUÇLAR

Toplam 107 olgudan elde edilen 144 IL-1 β sonucu (veri/ölçüm) değerlendirilmiştir. Olguların demografik özellikler tablo 7’de topluca gösterilmiştir.

Tablo 7:Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri

GURUPLAR	Olgu/Ölçüm Sayısı	Yaş Ortalaması (min-max.)	Cinsiyet (Kadın/Erkek)
A gurubu (akut atak FMF)	16 (23 atak)	31.7 (20-46)	5/11
B1 gurubu* (atak-dışı FMF)	26 (26 ölçüm)	30.32 (8-53)	17/9
B2 gurubu* (atak-dışı FMF)	24 (26 ölçüm)	32.3 (11-53)	11/13
C1 gurubu* (heterozigot akraba)	27 (27 ölçüm)	41.81 (10-69)	16/11
C2 gurubu* (heterozigot akraba)	31 (32 ölçüm)	42.40 (11-72)	17/14
K gurubu (Sağlıklı kontrol)	10 (10 ölçüm)	25.4 (18-35)	5/5
TOPLAM	134 (144ölçüm)		71/63

* B1 ve C1 guruplarının kanları sabah, B2 ve C2 guruplarının kanları akşam saatlerinde alınmıştır.

Tablo 8 ve şekil 1’de gurupların ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleri, 25. ve 75. persentilleri topluca gösterilmiştir.

FMF guruplarında (A, B1, B2) veri dağılımı, heterozigot guruplara göre (C1 ve C2) daha geniş bir aralıkta yer almaktadır; ekstrem ve taşan değerler FMF guruplarında yoğunlaşmıştır. Kontrol gurubunda veriler normal dağılıma uymaktadır (Kolmogorov-Smirnov testi $P>0.05$, Lilliefors testi $P>0.05$).

A gurubunda (akut atak FMF gurubu) 16 hastanın 23 atağı sırasında elde edilen veriler değerlendirildi. Ortalama 10.02 pg/mL, Median 3.04 pg/mL, 25.persentil 1.37 pg/mL, 75. persentil 6.37 pg/mL olarak bulundu. Bu gurupta 3 ölçüm sonucu 0 pg/mL olarak çıkmıştır (yöntemin sensitivite sınırları dışında). Toplam 23 ölçümden 3 tanesi 10pg/mL düzeyini geçmektedir; 17 ölçüm 5 pg/mL seviyesinin altındadır. Kadın ve erkek olguların IL-1 β medianları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (Mann Whitney U testi, $U=31.5$, $P=0.046$).

B1 gurubunda (kanı sabah alınan atak-dışı FMF gurubu) 26 olgudan elde edilen 26 ölçüm mevcuttur. Ortalama 12.21 pg/mL, median 4.03 pg/mL, 25 ve 75. persentiller sırayla, 2.54 pg/mL ve 11.53 pg/mL olarak bulundu.

Tablo 8:Gurupların IL-1 β düzeyleri

GURUPLAR	Ortalama \pm SD (min-max.) pg/mL	Median pg/mL
A gurubu	10.02 \pm 24.38 (0-115.12)	3.04
B1 gurubu	12.21 \pm 19.34 (1.38-83.72)	4.03
B2 gurubu	8.37 \pm 17.91 (0-82.62)	2.41
C1 gurubu	5.31 \pm 8.20 (0-44.36)	3.29
C2 gurubu	4.50 \pm 5.47 (0-22.62)	2.62
K gurubu	3.75 \pm 3.20 (0-8.82)	3.93

B2 gurubunda (kanı akşam alınan atak-dışı FMF gurubu) 24 olgudan elde edilen 26 ölçüm mevcuttur. Ortalama 8.37 pg/mL, median 2.41 pg/mL, 25 ve 75. persentiller sırayla 0 pg/mL ve 6.47 pg/mL olarak bulundu

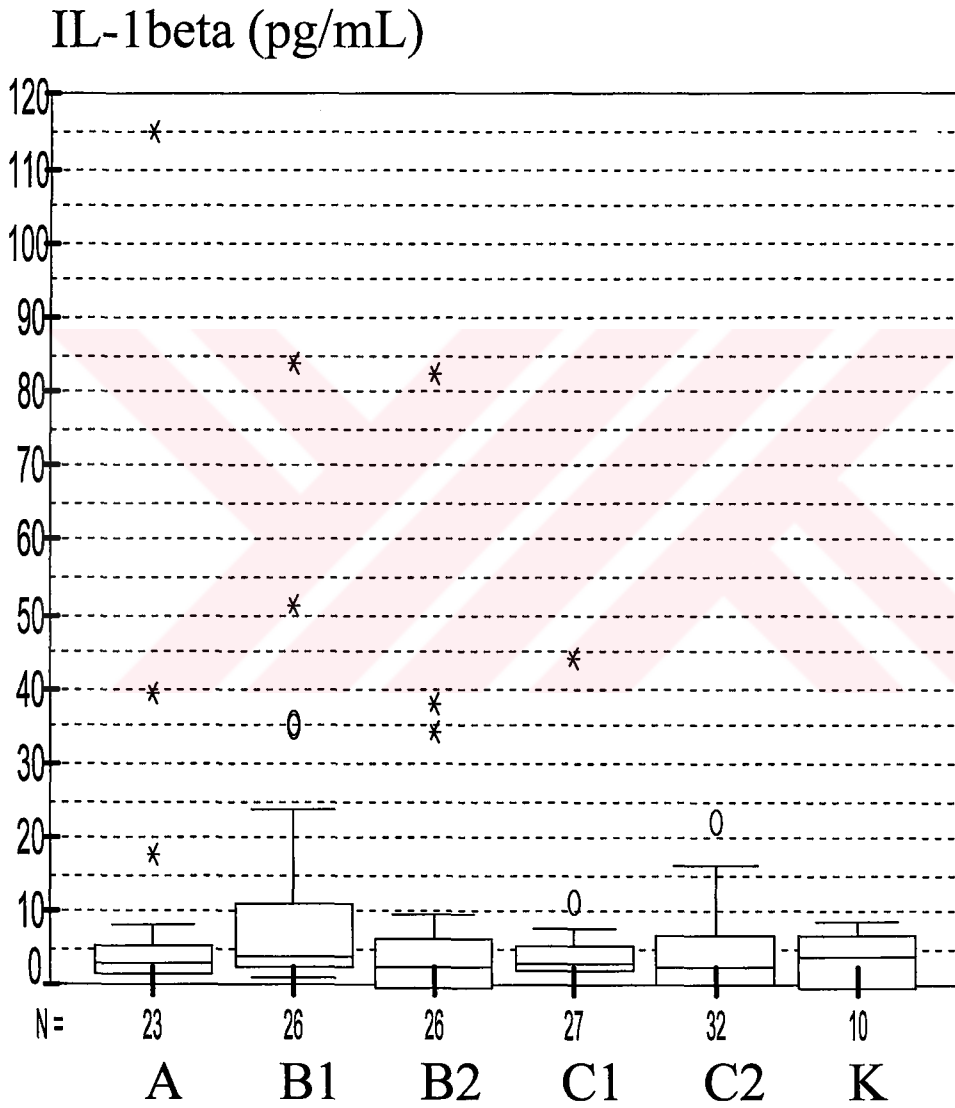
B1 gurubunun median değeri B2 median değerine göre daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann Whitney U testi, U=227, P=0.04). Bu guruplarda hem sabah hem de akşam kanı alınmış olan 13 olgunun akşam median değerleri sabah değerlerinden yüksektir (sırayla 6.79 ve 4.36), ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Wilcoxon testi P=0.7). Bağımlı guruplar dışlanarak yapılan karşılaştırmada da sabah median değeri akşama göre yüksek olup medianlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann Whitney U testi U=34, P=0.03)

B1 ve B2 guruplarında IL-1 β düzeyleri yüksek çıkan bazı olguların 2 ölçümü mevcuttur. Sonuçlar tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: B gurubundaki bazı olguların IL-1 β düzeyleri

	IL-1 β Düzeyi (pg/mL)	
	SABAH	AKŞAM
Olgu1	83.72	38.04
Olgu2	35.00	82.62
Olgu3	11.30	9.7
Olgu4	13.51	0
Olgu5	4.36	34,29

C1 gurubunda (kanı sabah alınan heterozigot akrabalar) 27 olgudan elde edilen 27 ölçüm mevcuttur. Bu gurupta ortalama 5.31 pg/mL, median 2.02 mg/mL, 25. persentil 2.02 pg/mL, 75. persentil 5.63 pg/mL olarak bulundu.



Şekil 1:Grupların IL-1beta dağılımları

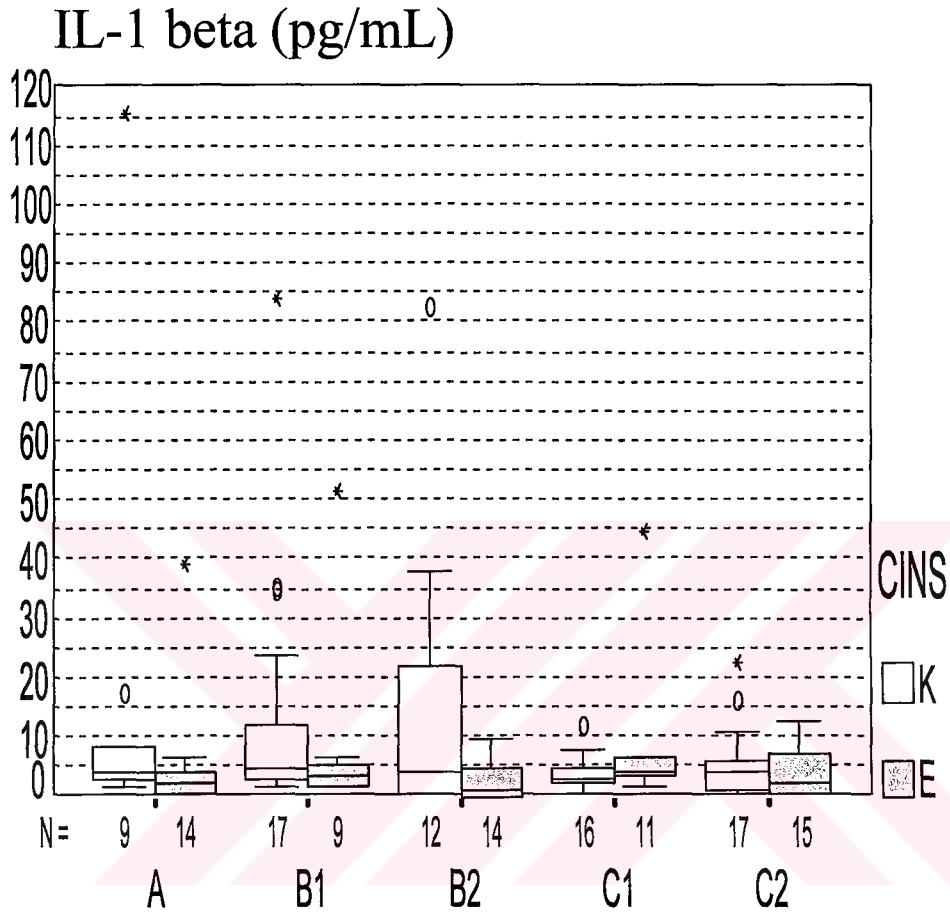
C2 gurubunda (kanı akşam alınan heterozigot akrabalar) 31 olgudan elde edilen 32 ölçüm mevcuttur. Bu gurupta ortalama 4.50 pg/mL, median 2.62 pg/mL, 25. persentil 0.12 pg/mL, 75. persentil 7.20 olarak bulundu

C1 gurubunun medianı C2'den daha yüksektir, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Mann Whitney U testi, $U=372$, $P=0.36$). C1 ve C2 guruplarında hem sabah hem de akşam kanı alınmış olan 14 olgu mevcut olup C2 (akşam) median değeri C1'den (sabah) yüksektir (sırayla 4.64 ve 4.14), ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Wilcoxon testi $P=0.1$).Bağımlı guruplar dışlanarak yapılan karşılaştırmada da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Mann Whitney U testi $U=89.5$, $P=0.58$)

Sağlıklı kontrol gurubunda 10 olgudan elde edilen 10 veri mevcuttur. Bu gurupta ekstrem değerler yoktur. Ortalama 3.75 pg/mL, median 3.93 pg/mL olarak tespit edildi.

A, B1, B2, C1, C2 ve K gurupları medianları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Kruskal Wallis testi, $ki-kare=5.96$, $p=0.3$). Sadece FMF gurupları (A, B1, B2) kendi aralarında analiz edildiğinde de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis testi, $ki kare=4.79$ $P=0.09$)

Cinsiyete göre gurupların IL-1 β dağılımları şekil 2 ve tablo10'da gösterilmiştir. FMF guruplarında (A, B1 ve B2) kadınların 25. 50. (median) ve 75. persentil değerleri erkeklere göre daha yüksektir. Kadın olguların verileri daha geniş bir aralıkta dağılmıştır. Ekstrem ve taşan değerler de kadın subguruplarında yoğunlaşmıştır.



Şekil 2:Cinsiyete göre IL-1 beta dağılımı

Tablo 10: Verilerin cinsiyet açısından değerlendirilmesi

	IL-1 β (median)		Mann Whitney U test P<0.05 anlamalı olarak kabul edildi(*)	
	Kadın	Erkek		
A gurubu	3.87	2.41	U=31.5	P=0.046*
B1 gurubu	4.46	3.51	U=55	P=0.24
B2 gurubu	5.12	0.74	U=54	P=0.12
C1 gurubu	2.65	4.14	U=60	P=0.16
C2 gurubu	4.29	2.20	U=108	P=0.47
K gurubu	4.57	3.29	U=12	P=0.91

VI. TARTIŞMA

Akut faz cevabının oluşumunda IL-1 β 'nin önemli bir rolü vardır.^{94,95,106} Fakat bir çok çalışmayla açık biçimde gösterildiği gibi, akut faz cevabı farklı enflamatuvar durumlarda farklı sitokinlerin etkisi/etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır.^{6,95} FMF'de akut faz cevabının oluşumunda etkili sitokinler tam olarak belirlenememiştir (bu konuda yapılmış olan çalışmalar tablo3'de. özetlenmiştir). FMF açısından heterozigot kişilerde de akut faz proteinlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir,⁴ fakat bu kişilerde sitokinlerle ilgili olarak daha önce herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Sitokin çalışmaları kuşkusuz FMF patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Akut atak gurubunda (A gurubu) olgular ataklarının başlangıcından itibaren engeç 12 saat içinde hastaneye müracaat etmişlerdir. Elde edilen veriler incelendiğinde, 23 ölçümden sadece 3'ü 10 pg/mL düzeyini aşmakta, 17 ölçüm ise 5 pg/mL düzeyinin altındadır. Bu grupta 3 olgunun ölçümü 0 pg/mL bulunmuştur. Beklenenin aksine A gurubu, medianı en yüksek olan grup değildir. Atak-dışı FMF gruplarının (B1 ve B2) median değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup (P=0.04), IL-1 β serum seviyesinin diurnal farklılık gösterdiği izlenimi vermektedir. FMF gruplarında (A, B1 ve B2) ekstrem değerler daha belirgindir. Yine bu grupların üçünde de kadınların ortalama ve medianları erkeklere göre daha yüksektir; erkeklerde veri dağılımı daha homojen olup bahsedilen ekstrem değerler daha çok kadın gruplarında bulunmaktadır. Öyle ki, B1 ve B2 gruplarında değerleri 10 pg/mL'yi aşan toplam 14 ölçümden 13'ü kadın gruplarında yer almaktadır, fakat cinsler arasındaki fark sadece A gurubunda istatistiksel olarak önemlidir (P=0.046).

IL-1 β düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel bakımdan anlamlı fark saptanmadı.

A gurubunda birkaç ölçüm dışında değerlerin normal kontrollerle benzer olması dikkat çekicidir. Örneklerin alınma zamanı IL-1 β serum seviyesini etkileyen faktörlerden olabilir. Sitokin üretiminin prelinik evrede artması ve örneklerin alınma zamanına kadar giderek azalması bir olasılık olarak gözönünde bulundurulmalıdır. Nitekim Schattner ve arkadaşlarının^{64,65} FMF hastalarında TNF ile ilgili olarak yaptıkları ex-vivo çalışmada atak-dışı FMF'lerin monositlerinde TNF üretimi normale

göre artmış, akut atak sırasında azalmış ve atak geçtikten sonra yeniden yükselmiştir. Otörler bu durumu aşırı üretim nedeniyle oluşan bir “tükenme-exhaustion” olarak değerlendirmiştir. Rozenbaum ve arkadaşlarının⁶⁸ çalışması benzer bir mekanizmanın IL-1 için de geçerli olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, atak-dışı FMF hastalarının monositlerinde IL-1 sentezi normal kontrollerle aynı düzeydeyken, atak sırasında azaldığı ve atak geçtikten sonra yine normale döndüğü bildirilmiştir. Meningokokkal enfeksiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, IL-1 β 'nın hastalığın erken dönemlerinde pik yaptığı ve kısa bir süre içinde azalarak 12-24 saat içinde normal düzeye indiği gözlenmiştir.¹¹⁸

Gang ve arkadaşlarının⁷¹ yaptığı çalışmada akut atakların IL-1 düzeyini (hem serum düzeyini hem de ex-vivo üretimini) etkilemediği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada IL-6 serum düzeyinin ataklarla arttığı bildirilmiştir. IL-1'in FMF patogenezinde önemli bir rolü olmadığı, buna karşılık IL-6'nın hastalığın bazı özelliklerini açıklayabileceği iddia edilmiştir.

Bizim akut atak gurubumuzda mevcut olan yüksek IL-1 β düzeylerinin, başka nedenlerden kaynaklanan koinsidental bir durumu mu, yoksa “tam zamanında yakalanmış” olguları mı temsil ettiği tam olarak açık değildir. Bu sorunu açıklığa kavuşturmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, bütün FMF guruplarında (A, B1 ve B2 gurupları) ekstrem değerlerin daha yoğun olduğu ve subgurup analizinde bu ekstrem değerlerin çoğunlukla kadın subguruplarında yer aldığı gözlenmektedir.

IL-1 β sentezini mikrobial ve non-mikrobial bir çok etken arttırabilmektedir.⁵ FMF dışında herhangi bir sağlık sorunu olanlar, başka bir nedenle ilaç kullanmakta olan olgular çalışmaya alınmadılar. Ancak subklinik bir enfeksiyon veya başka subklinik inflamatuvar durumlar sorgulamayla gözden kaçabilir. Sonuçlar değerlendirilirken bu olasılık dikkate alınmalıdır.

Yaş bakımından erkeklere benzer bir gurup kadında yapılan çalışmalarda, idrarda ve monosit kültürlerinde IL-1 β miktarının erkeklere göre, midfolikuler evrede 13-28 kat, luteal evrede 5-10 kat arttığını gösteren bulgular elde edilmiştir.^{119,120} Başka bir çalışmada normal menstrual siklusun değişik dönemlerinin IL-1 β düzeyini

etkilemediği bildirilmiştir.¹²¹ Tip II IL-1 reseptörü (IL-1sRII), α -2-mikroglobün ve kompleman gibi bazı proteinler IL-1'i bağlayarak serum seviyesinin doğru olarak tayinini güçleştirebilmektedir.⁵ Kadın ve erkeklerde serum IL-1 β bağlama kapasitesindeki farklılığı araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada kadınların IL-1 β bağlama kapasitesi daha yüksek bulunmuştur.¹²² Bu duruma rağmen FMF guruplarımızda kadınların IL-1 β düzeyi erkeklere göre daha yüksektir.

C1 gurubunda (kanı sabah alınan heterozigot gurup) erkek olguların median değerinin kadınlardan daha yüksek olması da göz önüne alınırsa, FMF guruplarındaki (A, B1 ve B2) kadın-erkek farklılığını sadece cinsiyete bağlamak güçleşmektedir. Bazı FMF subguruplarında IL-1 β 'nın diğerlerine göre yüksek olması da mümkündür. Aynı olgularda farklı zamanlarda ölçülen IL-1 β sonuçlarının nicelik olarak birbirinden çok farklı olması "IL-1 β düzeyi sürekli yüksek subgurup" olasılığını azaltmaktadır.

Heterozigot guruplarda (C1 ve C2) veriler FMF guruplarına göre daha dar bir aralıkta yer almaktadır. C1 gurubunda erkeklerin, C2 gurubunda kadınların median değerleri daha yüksektir, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sağlıklı kontrol gurubunda hiç bir olgunun IL-1 β düzeyi 10 pg/mL düzeyini aşmamaktadır ve veriler normal dağılıma sahiptir.

IL-1 β sentezinde diurnal farklılık olup olmadığını araştırmak amacıyla B ve C guruplarında analiz yapıldı. B ve C guruplarında sabah median değerleri akşam median değerlerine göre daha yüksektir, ancak sadece B gurubundaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. B ve C guruplarında hem sabah hem de akşam kanı alınan subguruplarda sabah median değerleri akşam median değerlerine göre daha düşüktür. Çalışmanın diurnal farklılığı göstermek amacıyla planlanmamış olması nedeniyle ortaya çıkan yöntem sorunları, sağlıklı yorumlar yapılmasını engellemektedir. Elde edilen sonuçların başka çalışmalarla verifiye edilmesi uygun olacaktır.

Akut atak süresince IL-1 β seyrinin belirlenmesi amacıyla seri IL-1 β takibi yapılması, FMF guruplarında ve daha çok kadın olgularda belirgin olan ekstrem değerlerin FMF dışındaki nedenlerinin ekarte edilmesi amacıyla olguların daha detaylı

—

linik ve gerekirse laboratuvar incelemeye tabi tutulması durumunda IL-1 β 'nın FMF patogenezindeki rolü daha net bir biçimde anlaşılacaktır.



ÖZET

ATAK VE ATAĞ-DIŞI DÖNEMDEKİ AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARI İLE BİRİNCİ DERECE YAKIN AKRABALARINDA İNERLÖKİN-1β DÜZEYLERİ

Ailesel Akdeniz ateşi (familial Mediterranean fever–FMF) otozomal resesif geçişli, reküren ateş, peritonit, artrit ve pleurezi ataklarıyla karakterize genetik bir hastalıktır. Akut faz cevabı hastalığın iyi bilinen bir yönüdüş. Halen, hastalığın patogenezi ve akut faz cevabının mediatörleri (sitokinler) tam olarak anlaŐılamamıŐtır.

Birçok enflamatuvar durumda akut faz cevabının oluŐumuna aracılık eden proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1β'nın FMF'deki olası rolünü aydınlatmak amacıyla, klinik kriterlere göre “kesin FMF” tanısı almış ve hepsi kolşisin kullanmakta olan hastalar, hastaların birinci derece yakın akrabaları (ana-baba ve çocuk) ve sağlıklı kontrollerden oluşan toplam 107 olgu [16 akut atak FMF (5 kadın, 11 erkek), 37 atak-dışı FMF (19 kadın, 18 erkek), 44 hasta yakını (heterozigot, 25 kadın ve 19 erkek), 10 sağlıklı kontrol (5 erkek ve 5 kadın)]çalışmaya alınmıştır. Bazı olgularda birden çok ölçüm yapılmış olması nedeniyle toplam 144 veri elde edildi (23 akut atak FMF, 52 atak-dışı FMF, 59 heterozigot akraba 10 sağlıklı kontrol). FMF dışında herhangi bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadılar.

Gurupların IL-1β median değerleri, A gurubunda (akut atak FMF gurubu) 3.04 pg/mL, B1 gurubunda (kanı sabah alınan atak-dışı FMF gurubu) 4.03 pg/mL, B2 gurubunda (kanı akşam alınan atak-dışı FMF gurubu) 2.41 pg/mL, C1 gurubunda (kanı sabah alınan heterozigot akraba gurubu) 3.29 pg/mL, C2 gurubunda (kanı akşam alınan heterozigot akraba gurubu) 2.62pg/mL, sağlıklı kontrol gurubunda 3.93 pg/mL olarak bulundu. Guruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Kruskal Wallis testi, ki kare=5.96, P=0.3). Akut atak gurubunda 3 olgunun sonucu 0 olarak ölçülmüŐtür (yöntemin sensitivite sınırları dışında, çok düşük).

Hem akut atak hem de atak-dışı FMF guruplarında kadınların median IL-1β düzeyleri erkeklerden yüksek bulundu. Akut atak gurubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Mann Whitney U testi U=31.5, P=0.046). Hem atak-dışı FMF guruplarında hem de heterozigot akraba guruplarında sabah IL-1β düzeyleri akşam

değerlerine göre daha yüksek bulundu. FMF guruplarındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (Mann Whitney U testi $U=227$, $P=0.04$). Fakat hem sabah hem de akşam saatlerinde kanı alınmış subguruplarda akşam IL-1 β düzeyleri daha yüksek çıktı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Wilcoxon testi, B gurubunda $P=0.7$, C gurubunda $P=0.1$)

FMF guruplarında ekstrem değerler daha sık gözlenmektedir. Ekstrem değerlere sahip olguların IL-1 β düzeyini yükseltebilecek diğer nedenler açısından daha detaylı klinik ve gerekirse laboratuvar incelemeye tabi tutulması ve akut atak seyrinde IL-1 β düzeyinin değişiklik gösterip göstermediğinin anlaşılması durumunda IL-1 β 'nin FMF patogenezindeki rolü daha net bir biçimde anlaşılacaktır.



SUMMARY

IL-1 β LEVEL IN ATTACK AND ATTACK FREE FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF) PATIENTS AND THEIR FIRST DEGREE RELATIVES

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive genetic disease, characterized by recurrent self-limited attacks of fever, peritonitis, arthritis and pleurisy. Acute phase response is a well known aspect of the disease, yet mediators of acute phase response and pathogenesis are not understood exactly.

This study is designed to elucidate the role of IL-1 β , if any, in FMF. IL-1 β is a proinflammatory cytokine of IL-1 family, responsible for acute phase response in many conditions. Attack-FMF patients, attack-free FMF patients (all diagnosed as definite FMF by clinical criteria and all using colchicine), their first degree relatives (parents and children of the patients only, all of whom are necessarily heterozygote for FMF) and healthy controls are included in the study. A total of 107 cases [16 attack-FMF patients (5 female, 11 male), 37 attack-free FMF patients (19 female, 18 male), 44 heterozygote cases (25 female, 19 male)] were studied. A total of 144 measurements of the IL-1 β were available (23 from acute attack-FMF patients, 52 from attack-free patients, 59 from heterozygote relatives and 10 from healthy controls). Cases having diseases other than FMF have been excluded.

Median values of IL-1 β were 3.04 pg/mL in group A (attack-FMF patients), 4.03 pg/mL in group B1 (attack-free FMF patients whose blood samples were collected in the morning), 2.41 pg/mL in group B2 (attack-free FMF patients whose blood samples were collected in the evening), 3.29 pg/mL in group C1 (heterozygote relatives of the FMF patients whose blood samples were collected in the morning), 2.62 pg/mL in group C2 (heterozygote relatives of the FMF patients whose blood samples were collected in the evening) and 3.93 pg/mL in control group. Differences between groups were not statistically significant (Kruskal Wallis test, chi square=5.96, P=0.3).

Interestingly, three cases from acute attack group had no IL-1 β detectable (very low).

Females have higher median IL-1 β values than males both in attack and attack-free FMF groups . The difference in attack-FMF group is statistically significant (Mann Whitney U test, U=31.5, P=0.046).

Median morning IL-1 β values of both attack-free FMF and heterozygote groups are higher than the evening values. The difference between FMF groups is statistically significant (Mann Whitney U test, U=227, P=0.04). But in subgroups in which both morning and evening blood samples were available, the evening values were higher than the morning values. These differences between subgroups were not statistically significant (Wilcoxon test, P=0.7 for group B, P=0.1 for group C).

Extreme values are more frequently observed in FMF groups. A more detailed clinical and laboratory examination of these cases to exclude other causes which may lead to IL-1 β elevation together with serial determination of IL-1 β during acute FMF attacks will determine the role of IL-1 β in pathogenesis of FMF more precisely.

KAYNAKÇA

1. 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.
2. French FMF consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genet* 1997;17:25-31.
3. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheum* 1997;40:1879-85.
4. Tunca M, Güldal K, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever . *Lancet* 1999;352:1415.
5. Dinarello CA. Biologic basis for Interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
6. Fattori E, Cappelletti M, Costa P, et al. Defective inflammatory response in interleukine 6-deficient mice. *J Exp Med* 1994;180:1243-50.
7. Samuels J, Aksentijevich I, Centola M, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium; clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:268-97.
8. Daniel LK. Intermittent and periodic arthritic syndromes. Editor:Kopman JK. *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*, 13.ed. Williams and Wilkins Comp. 1997:1279-1306.
9. Schwabe AD, Peters RS. Familial mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:453-62.
10. Takahashi M, Ebe T, Kohara T, et al. Periodic fever compatible with familial Mediterranean fever. *Internal Med* 1992;31:893-98.
11. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995;57:455-57.

12. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, Rotter JJ. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168-72.
13. Önen F, Sümer H, Türkay S, et al. Sivas ilinde ailesel Akdeniz ateşi sıklığı. *SSK İzm Eğ Hst Tıp Derg* 1997;3:93-96.
14. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, Saatçi Ü, Köroğlu E, Tezcan S. Prevalance of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
15. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean fever in Turkey. Editor:M Pras, J Gafni, E Sohar. *Familial Mediterranean fever*. Freund Publishing House. 1997:66-71.
16. Rozenbaum M, Rosner L. The clinical features of familial Mediterranean fever of elderly onset. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:347-48.
17. Bauman A, Gilboa Y. Recurrent pulmonary atelectasis as a manifestation of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1987;147:378-79.
18. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HWA, El-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserozitis) in Arabs. A study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60:837-47.
19. Garcia-Gonzales A, Weissman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:139-50.
20. Brodey PA, Wolff SM. Radiographic changes in the sacroiliac joints in familial Mediterranean fever. *Radiology* 1975;114:331-33.
21. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegatif spondiloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:67-72.
22. Lehman TJ, Hanson V, Kornreich H, Peters RS, Schwabe AD. HLA-B27 negative sacroileitis: A manifestation of familial Mediterranean fever in childhood. *Pediatrics* 1978;61:423-26.

23. Salai M, Zemer D, Segal E, et al. Chronic massive knee effusion in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:169-72.
24. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 1977;16:102-6.
25. Yalçinkaya F, Tekin M, Tümer N, Ozankaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheum* 1997;36:1228-30.
26. Azizi E, Fischer BK. Cutaneous manifestations of familial mediterranean fever. *Arch Dermatol* 1976;112:364-66.
27. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 1994;81:894-96.
28. Livneh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Urol* 1994;151:431-32.
29. Moskovitz B, Bolker M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *J Pediatr Surg* 1995;30:1517-18.
30. Langevitz P, Zemer D, Linveh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patient with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:1708-9.
31. Barakat MH, Mustafa HT, Shakir RA. Mollaret's meningitis is a variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. *Arch Neurol* 1988;45:926-27.
- ~~32. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993;9:301-2.~~
33. Schwabe AD, Monroe JB. Meningitis in familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1988;85:715-17.
34. Ehrenfeld M, Brezezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaechol* 1987;94:1186-91.

35. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchine treatment in conception and pregnancy: Two hundred thirty one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever . Am Reprod Immunol 1992;28:245-46.
36. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: An echocardiographic study. Chest 1982;81:592-95.
37. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever. Q J Med 1997;90:643-47.
38. Zimand S, Tauber T, Hegesh T, Aladjem M. Familial mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. Clin Exp Rheumatol 1994;12:67-69.
39. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçapur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1997;24:323-27.
40. Çiftçi AO, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Adhesive small bowel obstruction in familial Mediterranean fever: The incidence and outcome. J Pediatr Surg 1995;30:577-79.
41. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene-cloned at last. N Engl J Med 1997;337:1548-49.
42. Ayesh SK, Azar Y, Barghouti II, Babior BM, Matzner Y. Purification and characterization of a C5a-inactivating enzyme from human peritoneal fluid. Blood 1995;85:3503-9.
43. Matzner Y. Biological and clinical advances in familial Mediterranean fever. Crit Rev Oncol Hematol 1995;18:197-205.
44. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor defficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1984;311:287-90.
45. Melamed A, Cabili S, Zakuth V, Spirer Z. The immun regulation in familial Mediterranean fever (FMF). J Clin Lab Immunol 1988;26:125-8.

46. Schlessinger M, Ilfeld D, Handzel ZT, et al. Effect of colchicine on immunoregulatory abnormalities in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 1983;54:73-9.
47. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Correction of a suppressor cell deficiency in familial Mediterranean fever by colchicine. *Clin Exp Immunol* 1981;46:77-81.
48. Ben-Chetrit E, Levy M. Autoantibodies in familial Mediterranean fever (recurrent polyserositis). *Br J Rheumatol* 1990;29:459-461.
49. Swissa M, Schul V, Korish S, Livneh A, Pras M, Shoenfeld Y. Determination of autoantibodies in patients with familial Mediterranean fever and their first degree relatives. *J Rheumatol* 1991;18:606-608.
50. Rozenbaum M, Rosner I. Familial Mediterranean fever is not associated with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:578-579.
51. Rosenbaum M, Rosner I, Naschitz Y, Golan TD. Absence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1995;22:376-77.
52. Ehrenfeld M, Pras M, Shoenfeld Y. Is familial Mediterranean fever an autoimmune disease or an immune mediated condition? Editors: M Pras, J Gafni, E Sohar. *Familial Mediterranean fever*. Freund Publishing House, 1997:267-74.
53. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC. Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci* 1982;284:2-7.
-
54. Anton PA, Targan SR, Vigna SR, Durham M, Schwabe AD, Shanahan F. Enhanced neutrophil chemiluminescence in familial Mediterranean fever. *J Clin Immunol* 1988;8:148-56.
55. Bar-Eli M, Territo MC, Peters RS, Schwabe AD. A neutrophil lysozyme leak in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Hematol* 1981;11:387-95.

56. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF. Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet* 1984;1:656-57.
57. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamin metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention-leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989;43:763-69.
58. Barakat MH, Gumaa KA, Malhas LN, El-Sobki NI, Moussa MA, Fenech FF. Plasma dopamin- β hydroxylase: Rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. *Lancet* 1988;2:1280-83.
59. Ben-Chetrit E, Gutman A, Levy M. Dopamin- β hydroxylase activity in familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1990;1:176.
60. Desnick RJ. The porphyrias. Editors: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's principles of internal medicine*. McGrawHill, 13. ed.1994:2073-2079.
61. Ayesh SK, Azar Y, Babior M, Matzner Y. Inactivation of interleukine-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. *Blood* 1993;81:1424-7.
62. Matzner Y, Ayesh SK, Hochner-Celniker D, Ackerman Z, Ferne M. Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990;150:1289-91.
63. Mege JL, Dilşen N, Sanguedolce V, et al. Over production of monocyte derived tumor necrosis factor α , Interleukine (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993;20:1544-9.
64. Schattner A, Lachmi M, Livneh A, Pras M, Hahn T. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1991;90:434-38.
65. Schattner A, Gurevitz A, Zemer D, Hahn T. Induced TNF production in vitro as a test for familial Mediterranean fever. *QJM* 1996;89:205-10.

66. Bar-Eli M, Gallily R, Levy M, Eliakim M. Monocyte function in familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci* 1977;274:265-70.
67. Courillon-Mallet A, Bevilacqua M, Wautier JL, Dervichian M, Cattan D, Caen J. Increased procoagulant response of monocytes from patients with familial Mediterranean fever. *Thromb Haemost* 1986;56:211-3.
68. Rozenbaum M, Katz R, Rozner I, Pollack S. Decreased IL-1 activity released from circulating monocytes of patients with familial Mediterranean fever during in vitro stimulation by lipopolysaccharide. *J Rheumatol* 1992;19:416-8.
69. Drenth JPH, Van Der Meer J W M, Kushner I. Unstimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with the Hyper-IgD syndrome produce cytokines capable of potent induction of C-reactive protein and serum amyloid A in Hep3B cells. *J Immunol* 1996;157:400-404.
70. Erken E, Güneşçar R, Özbek S, Konca K. Serum soluble interleukine-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 1996;55:852-855.
71. Gang N, Drenth J P H, Livneh A, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever (FMF). Editors: M Pras, J Gafni, E Sohar. *Familial Mediterranean fever*. Freund Publishing House, 1997:193-196.
72. Kiraz S, Ertenli I, Arıcı M, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:721-724.
73. Livneh A, Drenth JP, Klasen IS, et al. Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome: Two disease with distinct clinical, serologic and genetic features. *J Rheumatol* 1997;24:1558-63.
74. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: A 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997;72:806-17.
75. Ostuni P, Vertolli U, Marson P. Atypical hypergammaglobulinemia D syndrome with amyloidosis: An overlap with familial Mediterranean fever ? *Clin Rheumatol* 1996;15:610-12.

76. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children : Report of a large series and discussion of the risk and prognostik factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-23.
77. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314:1001-5.
78. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine in the treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1804-11.
79. Kunci RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987;316:1562-68.
80. Ehrenfeld M, Levy M, Margalot EJ, Eliakim M. The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 1986;18:420-26.
81. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchine treatment in conception and pregnancy: Two hundred thirty one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am Reprod Immunol* 1992;28:245-46.
82. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: Clinical pharmacology, risk factors, features and menagement. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:143-55.
-
83. Simons RJ, Kingma DW. Fatal colchicine toxicity. *Am J Med* 1989;86:356-57.
84. Wallace SL, Singer JZ. Systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine-guidelines for use. *J Rheumatol* 1988;15:495-99.
85. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hızlı N, Gönen Ö. The efficacy of interferon- α on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36:1005-1008.

86. Kavukçu S, Türkmen M, Eroğlu Y, et al. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 1997;11:210-12.
87. Yalçinkaya F, Tümer N, Tekin M, Çakar N, Akçakuş M. Familial Mediterranean fever in Turkish children (analysis of 110 cases). Editors: M Pras, J Gafni, E Sohar. *Familial Mediterranean fever*. Freund Publishing House, 1997:157-61.
88. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever . *Nephron* 1992;60:418-22.
89. Volanakis JE. Acute-phase proteins in rheumatic disease. Editor: Kopman JK *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*, 13. ed. Williams and Wilkins Comp, 1997:505-514.
90. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:406-418.
91. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427-35.
92. Banka CL, Yuan T de Beer MC, Kindy M, Curtiss LK, De Beer FC. Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1995;36:1058-65.
93. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanism-oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.
94. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
95. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathology* 1997;181:257-266.
96. Bevan S, Raynes JG. IL-1 receptor antagonist regulation of acute phase protein synthesis in human hepatoma cells. *J Immunol* 1991;147:2574-2578.

97. Gabay C, Genin B, Mentha G, Iynedjian PB, Roux-Lombard P, Guerne PA. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) does not inhibit the production of C-reactive protein or serum amyloid A protein by human primary hepatocytes. Differential regulation in normal and tumor cells. *Clin Exp Immunol* 1995;100:306-313.
98. Conti P, Bartle L, Barbacane RC, Reale M, Sipe JD. The down-regulation of IL-6 stimulated fibrinogen steady state mRNA and protein levels by human recombinant IL-1 is not PGE2 dependent: effects of IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). *Mol Cell Biochem* 1995;142:171-178.
99. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukine-1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *J Clin Invest* 1997;99:2930-40.
100. Kushner I. Regulation of the acute-phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993;36:611-22.
101. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdrop P, Bauman H. Interferon β 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte stimulating factor and regulates the major acute-phase protein response in liver cells. *Proc Natl Sci USA* 1987;84:7251-5.
102. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032-7.
103. Martin L. Cytokines and their receptors. Editor:Kopman JK. *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*, 13. ed. Williams and Wilkins Comp, 1997:439-478.
-
104. Webb AC, Collins KL, Auron PE, et al. Interleukine-1 gene (IL-1) assigned to long arm of human chromosome 2. *Lymphokine Res* 1986;5:77-85.
105. Fantuzzi G, Faggioni R, Sironi M, et al. Defective inflammatory response and cytokine synthesis in IL-1 deficient mice. *Cytokine* 1995;7:608-13.

106. Zheng H, Fletcher D, Kozak W, et al. Resistance to fever induction and impaired acute phase response in IL-1 β deficient mice. *Immunity* 1995;3:9-19.
107. Lofthouse SA, Andrews AE, Barcham GJ, Nash AD. Parameters related to the application of recombinant ovine interleukine-1 β as an adjuvant. *Vaccine* 1995;13:1277-87.
108. Reimers J, Wogensen LD, Welinder B, Hejnaes KR, Poulsen SS, Nilsson P Nerup J. The pharmacokinetics, distribution and degradation of human recombinant interleukin-1 β in normal rats. *Scand J Immunol* 1991;34:597-610.
109. Kurdo S, Mizuno K, Hirai Y, Shimizu T. Clearance and tissue distribution of recombinant human IL-1 β in rats. *Cancer Res* 1990;50:5751-5.
110. Arend WP. Interleukine-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 1993;54:167-227.
111. Carlotta F, Re F, Muzio M, et al. Interleukine-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 1993;261:472-475.
112. Bergers G, Reikerstorfer A, Braselman S, Graninger P, Buslinger M. Alternative promotor usage of the Fos-responsive gene Fit-1 generates mRNA isoforms coding for either secreted or membrane bound proteins related to the IL-1receptor. *EMBO J* 1994;13:1176-1188.
113. Symons JA, Eastgate JA, Duff GW. Purification and characterisation of a novel soluble receptor for IL-1. *J Exp Med* 1991;174:1251-1254.
114. Sims JE, Gayle MA, Slack JL, et al. Interleukine-1 signaling occurs exclusively via type I receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:6155-9.
115. Sims JE, Giri JG, Dower SK. The two interleukine-1 receptors play different roles in IL-1 activities. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:9-14.
116. Stylianou E, O'Neill LAJ ; Rawlinson L, Edbrooke MR, Woo P, Saklatvala J. IL-1 induces NF κ B through its type I but not type II receptors in lymphocytes. *J Biol Chem* 1992;267:15836-41.

117. Rosenwasser L J. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:344-50.
118. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Vannier V, et al. The pattern of interleukine-1 β (IL-1 β) and its modulating agents IL-1 receptor antagonist and IL-1 soluble receptor type II in acute meningococcal infections. *Blood* 1997;90:1101-1108.
119. Cannon JG, Dinarello CA. Increased plasma interleukine-1 activity in women after ovulation. *Science* 1985; 227:1247-9.
120. Lynch EA, Dinarello CA, Cannon JG. Gender differences in IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1 receptor antagonist secretion from mononuclear cells and urinary excretion. *J Immunol* 1994;153:300-6.
121. Makinoda S, Mikuni M, Sogame M, et al. Erythropoietin, granulocyte-colony stimulating factor, interleukine-1 beta and interleukine-6 during the normal menstrual cycle. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55:265-71.
122. Cannon JG, Abad LW, Vannier E, Lynch EA. Menstrual- and gender-dependent variations in circulating IL-1 agonists, antagonists, and binding proteins. *J Leukoc Biol* 1998;63:117-23.