

Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda lenfosit alt grupları ve serum adenozin deaminaz düzeyleri

Serum adenosine deaminase levels and lymphocyte subgroups in familial mediterranean fever

Yüksel ATEŞ¹, Hakkı ERGÜN¹, Ahmet TÜZÜN¹, Sait BAĞCI¹, İsmail KURT², Ali İNAL³, Zülfikar POLAT¹, Necmettin KARAEREN¹, Kemal DAĞALP¹

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Biyokimya Anabilim Dalı², İmmünoloji Bilim Dalı³, Ankara

Giriş ve amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayıcı poliserozot atakları ile karakterize en sık görülen periyodik sendromdur. AAA olan hastalarda T ve B lenfosit sayılarında ve bazı sitokinlerin salınımında anormallikler olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada; AAA'lı hastalarda serum adenozin deaminaz (ADA) düzeylerini ve periferik kan lenfosit alt grupları yüzdesini tayin etmek ve ADA'nın bu hastalık için bir aktivasyon kriteri olup olmadığını araştırmak amaçlandı. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya AAA olan 17 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 17 sağlıklı birey dahil edildi. AAA klinik tanısı Tel-Hashomer kriterlerine göre kondu. Serum ADA aktivitesi Giusti ve Galanti'nin tanımladığı şekilde kolorimetrik metot ile saptandı. Periferik kan lenfosit alt gruplarının (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD3-CD16+CD56+, aktive T lenfosit) yüzdesini saptamak için ise akım sitometri kullanıldı. **Bulgular:** AAA'lı hastaların remisyon ve atak dönemlerindeki serum ADA düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hasta ve kontrol grubu arasında da serum ADA düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Lenfosit alt grupları açısından remisyon ve atak dönemleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak remisyon dönemindeki CD4+ T lenfosit (T helper) oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, remisyon ve atak dönemindeki CD8+ T lenfosit (T supressör/sitotoksik) oranı ise kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. CD4/CD8 yüzde oranları karşılaştırıldığında ise, gerek hasta ve kontrol grubu arasında, gerekse remisyon ve atak dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. **Sonuç:** AAA olan hastalarda remisyon ve atak esnasında serum ADA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması, ADA'nın aktivasyon kriteri olarak değerli olmadığını ortaya koymuştur. Remisyon ve atak dönemlerinde CD4+ ve CD8+ T lenfosit oranlarında tespit edilen farklılıklar normal kabul edilen sınırlar içerisinde olduğundan lenfosit alt gruplarının farklılığından kaynaklanan anormallikler hastalık patogenezinde rol oynamamaktadır.

Anahtar sözcükler: Ailesel Akdeniz Ateşi, adenozin deaminaz, lenfosit alt grupları

Background/aim: Familial Mediterranean fever (FMF) is the most frequent periodic syndrome characterized by recurrent attacks of polyserositis. Studies showing the existence of some immunologic abnormalities including changes in T and B cell numbers and cytokines in FMF patients have been reported. In the present study, we aimed to investigate the percentage of peripheral blood lymphocyte subsets and the levels of serum adenosine deaminase (ADA) in patients with FMF and to determine if ADA is an activation criterion for this disease. **Materials and methods:** Seventeen male patients with FMF and 17 sex- and age-matched healthy volunteers were enrolled into the study. The clinical diagnosis of FMF was based on the Tel-Hashomer criteria. Serum ADA activity was determined by colorimetric method as described by Giusti and Galanti. Flow cytometry was used to determine the percentage of peripheral blood lymphocyte subgroups (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD3-CD16+CD56+, active T lymphocyte). **Results:** No significant difference was found between the acute phase and the remission period of FMF patients when serum ADA levels were considered. Furthermore, no significant difference was found in serum ADA levels between patients and control subjects. When lymphocyte subgroups were compared, there was no significant difference between the acute phase and the remission period of FMF patients. However, the percentages of CD4+ T lymphocytes (T helper) were significantly higher in patients in remission period than those of control subjects, and the percentages of CD8+ T lymphocytes (T suppressor/cytotoxic) were significantly lower in both acute attacks and remission periods than those of control subjects. There were no statistical differences for CD4/CD8 ratios between the study and control groups both at the acute phase and the remission period. **Conclusion:** There was no statistically meaningful change in ADA levels in the acute phase and the remission period in FMF patients. Because the differences determined in CD4+ and CD8+ T lymphocytes were in normal ranges, the differences arising from lymphocyte subgroup do not play a role in the pathogenesis of FMF.

Key words: Familial Mediterranean fever, adenosine deaminase, lymphocyte subgroups

GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi özellikle Akdeniz orijinli halklarda görülen, otozomal resesif geçişli herediter bir hastalıktır. Hastalık; tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizipel benzeri deri lezyon-

ları ile karakterizedir (1, 2). Hastalığın patogenezini aydınlatmak için yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak genetik faktörler araştırılmıştır. Bugün için MEFV geni ve bu genin ürünü olan pyrin'i

eksprese eden nötrofiller bu hastalıktan sorumlu tutulmaktadır (3). MEFV geninden bugüne kadar 40 civarında mutasyon saptanmış olmasına rağmen, hastalık tanısı hala klinik olarak konmaktadır (4).

Özellikle atak dönemlerinde immün sistemin aktivasyonu ile hastalığın tipik klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkmaktadır. Yaygın olarak görülen laboratuvar bulguları; lökositoz (sola kayma), eritrosit sedimentasyon hızında artma, C-reaktif protein, fibrinojen, seruloplazmin, haptogloblin, kompleman C3 ve C4 ve serum amiloid A protein gibi akut faz reaktanlarında artmadır. Bunlar immünolojik aktivasyonun indirekt göstergeleridir (1, 2).

Adenozin deaminaz; pürin nükleotidlerinin katabolizmasında rol oynayan, adenozin ve deoksiadenozini irreversibl olarak inozin ve deoksiinozine deaminize eden bir enzimdir (5). İnsan dokularının hemen hepsinde bulunur. ADA'nın majör fizyolojik rolü lenf nodları, dalak ve timus gibi lenfoid sistemin farklılaşması ve olgunlaşması ile ilgilidir. T hücrelerindeki ADA aktiviteleri B lenfositlerine göre daha yüksektir. ADA düzeyleri, T hücre aktivasyonunun ve hücrel immünitenin nonspesifik bir markın olarak kabul edilmektedir (5, 6).

Artmış serum ADA aktivitesi hücrel immünitenin uyarıldığı birçok hastalıkta gösterilmiştir. Bu hastalıklar; tifo, infeksiyöz mononükleoz, bruselloz, akut pnömoni, tüberküloz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, çeşitli maligniteler ve romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), Behçet Hastalığı gibi otoimmün hastalıkların aktivasyon döneminde artış göstermektedir (6-14).

Ailesel Akdeniz Ateşinde humoral ve hücrel immün sistemlerle ilgili bazı anormallikler olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (15-17). Bu çalışmalarda T ve B lenfositlerin sayı ve fonksiyonları ile bunların ürünleri olan antikor ve sitokin düzeylerinde birtakım değişiklikler bulunmuştur. Ayrıca monosit ve polimorf nükleer lökositlerin fagositik ve bakterisidal aktivitelerinin bozulduğu gösterilmiştir (18, 19).

Bu çalışmada; AAA'lı hastalarda gerek remisyon, gerekse atak dönemlerinde serum adenozin deaminaz (ADA) düzeylerini ölçerek ADA'nın bu hastalık için bir aktivasyon kriteri olup olmadığını saptamak ve periferik kan lenfosit alt gruplarını tayin etmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı konan 17 erkek hasta ile, kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 17 sağlıklı erkek dahil edildi (20). Hastalardan detaylı bir anamnez alınarak, dikkatli bir fizik muayene yapıldı. Remisyon ve akut atak dönemleri hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına (lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen düzeyleri) göre değerlendirildi.

Periferik lökosit sayımı; EDTA-K₃ içeren tüplere alınan 3-5 ml kandan 1 saat içinde, Abbott (Santa Clara, USA) firmasının Cell-Dyn 1700 otomatik kan sayım cihazı ile ölçüldü. 3600-10000/mm³ arasındaki değerler normal olarak kabul edildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nın ölçülmesinde Westergren yöntemi kullanıldı. Erkekler için 0-15 mm/saat ve kadınlar için 0-20 mm/saat değerleri normal olarak kabul edildi.

Fibrinojen düzeyleri; fibrinojen reaktifi kullanılarak (Sigma Diagnostics) foto-optik metotla Amelung AMAX 190 Plus cihazında ölçüldü. 200-400 mg/dl arasındaki değerler normal olarak kabul edildi.

Lenfosit alt gruplarını tespit etmek için kan örnekleri belirleyici testleri için asit sitrat dekstroz içeren özel tüplere alındı ve en geç 30 dakika içerisinde çalışıldı. Bu amaçla Becton Dickinson firmasından edinilen florokrom işaretli monoklonal antikorlar (IgG1 FITC/IgG2a PE, CD3 FITC/CD19 PE, CD4 FITC/CD8 PE, CD3 FITC/CD16+56+ PE, CD4 FITC/CD8 PE, CD3 FITC/HLA DR PE) ve aynı firmanın FACSCalibur akım sitometri cihazı kullanıldı. Bu yöntem ile 5.000 lökosit sayılmakta ve bunun içindeki lenfosit alt grupları % olarak ifade edilmektedir.

Adenozin Deaminaz ölçümleri için alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve çalışma anına kadar -20 derecede saklandı. Serum ADA düzeylerinin tayini Giusti ve Galanti'nin kolorimetrik yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi (21).

Adenozin + H₂O → İnozin + NH₃

NH₃ + OCl⁻ + 2-Fenol-OH → Renkli indofenil

Oluşan son renk spektrofotometrede 630 nm'de ölçüldü. Renk oluşumu direkt olarak serum ADA aktivitesi ile orantılıdır. Normal değeri 0-30 Ü/L'dir.

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 10.0 (SPSS FW, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Tüm verilerin normallik testleri yapıldık-

tan sonra, normal dağılıma uymayan veriler için uygun dönüşümler (karakök, logaritmik) yapıldı. Atak dönemi ve ataksız dönem (remisyon) arasındaki değerler "Paired Samples T test" ve "Wilcoxon Signed Ranks test" ile, hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için ise, "Independent Samples T test" ve "Mann-Whitney U testi" kullanıldı. Yanılma düzeyi olarak $\alpha=0.05$ değeri kabul edildi. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 17 erkek hasta 20-28 yaşları arasında ve yaş ortalaması 22.4 ± 2.94 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise, 22.2 ± 2.87 idi. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırması yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Atak esnasında 15 hastada karın ağrısı, 9 hastada eklem ağrısı, 5 hastada göğüs ağrısı tespit edildi. Hastaların 5'inde (%19) apendektomi skarı, 8 hastada (%47) birinci derece akrabalarında AAA tanısı mevcuttu. Hastalık süresi olgular arasında en az 2 yıl en çok 20 yıl, 1 ayda geçirilen atak sayısı 1-2'dir. 4 hasta 3 ayda 1 kez atak geçirmektedir. Hastalardan 10'una daha önceden AAA tanısı mevcut olup tedavi almakta idi. 7 hastanın AAA tanısı kliniğimizde konup tedavisi başlandı.

Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastaların remisyon ve atak dönemleri ile sağlıklı kontrollerde ölçülen parametrelerin değerleri ve istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. AAA olan hastaların remisyon ve atak dönemlerindeki serum ADA düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak remisyon döneminde bir hastanın, atak döneminde de iki hastanın değerleri normal değer olan 30 Ü/L'den yüksek tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında da serum ADA düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızda akut faz yanıtını göstermek için araştırdığımız lökosit seviyeleri atak sırasında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Atak öncesi lökosit düzeyleri 16 hastada normal sınırlarda ve 1 hastada yüksek iken, atak esnasında 16 hastada yüksek (%94) bir hastada normal değerlerde bulunmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Atak öncesi ve atak esnasındaki lökosit değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan lenfosit yüzde oranlarında anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubuna ait parametreler (ortalama \pm standart sapma değerleri)

Parametreler	Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalar		Kontrol grubu
	Remisyon dönemi	Atak dönemi	
Lökosit sayısı (/mm ³)	8143 \pm 1805	13423 \pm 3392	6588 \pm 1175
Adenozin Deaminaz (Ü/L)	20.7 \pm 4.86	20.4 \pm 6.6	19.9 \pm 3.5
Lenfosit (%)	30.9 \pm 15.3	25.7 \pm 11.7	26.3 \pm 4.6
CD3 (%)	69.1 \pm 9.6	69.1 \pm 10.5	68.4 \pm 5.8
CD19 (%)	11.4 \pm 5.5	10.9 \pm 4.4	12.9 \pm 3.7
CD4 (%)	44.1 \pm 6.9	40.8 \pm 10.3	37.1 \pm 5.7
CD8 (%)	24.3 \pm 6.1	25.5 \pm 7.2	32.8 \pm 7.7
Aktive T lenfosit (%)	2.8 \pm 0.9	3.4 \pm 1.7	3.6 \pm 2.8
CD4/CD8	1.9 \pm 0.5	1.6 \pm 0.5	2.9 \pm 3
CD16+CD56+ (%)	6.5 \pm 6.7	8.1 \pm 5.5	8.8 \pm 5.3

Lenfosit alt gruplarını incelediğimizde total T lenfosit sayısını gösteren CD3 yüzde oranlarında anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Ayrıca CD4+ lenfosit oranları (T helper) AAA olan hastaların remisyon dönemindeki değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Atak esnasında düşüş göstermiştir. Diğer taraftan CD8+ lenfosit (T supressör/sitotoksik) oranı AAA olan hastaların remisyon ve atak dönemindeki değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmiştir.

Aktive T lenfosit ve CD3-CD16+CD56+ hücre [Natural killer (NK)] hücre oranlarında AAA olan hastaların atak döneminde artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmamıştır. CD19+ lenfosit (B lenfosit) ve CD4/CD8 oranları karşılaştırıldığında ise, gerek hasta ve kontrol grubu arasında, gerekse remisyon ve atak dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tablo 2. Ailesel Akdeniz Ateşli hastalar ve kontrol gruplarında ölçülen değişkenlerin istatistiksel karşılaştırılmış sonuçları

Parametre	Remisyon-Atak	Remisyon-Kontrol	Atak-Kontrol P
Lökosit sayısı (/mm ³)	0.001	0.008	0.001
Adenozin Deaminaz	0.765	0.560	0.490
Lenfosit (%)	0.052	0.099	0.109
CD3	0.996	0.799	0.817
CD19	0.834	0.365	0.188
CD4	0.249	0.003	0.219
CD8	0.259	0.002	0.013
Aktive T lenfosit	0.192	0.332	0.837
CD4/CD8	0.083	0.540	0.857
CD16+CD56	0.196	0.105	0.557

TARTIŞMA

Adenozin Deaminaz, pürin yıkım yolunda adenozin ve deoksiadenozini irreversibl olarak deaminaze eden bir enzimdir. ADA insan vücudundaki birçok hücrede bulunur. İki izoenzimi vardır. ADA-1 tüm dokularda bulunur iken, ADA-2 monosit ve makrofajlarda daha çok bulunur (8). ADA'nın en önemli özelliği immün sistem hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşmasında rol almamasıdır. ADA'nın serum konsantrasyonu romatoid artrit, sistemik skleroz, SLE, psöriazis, viral hepatit gibi birçok otoimmün hastalıkta, stres ve angina pektoris gibi durumlarda arttığı bildirilmiştir (5). ADA en çok lenfoid dokuda bulunur. Lenfoid hücrelerin farklılaşma derecesi ile doğru orantılıdır. Bu nedenle ADA hücrel immünite ve T lenfosit aktivasyonunun nonspesifik göstergesi olarak düşünülmektedir (5).

Literatürde AAA olan hastalarda ADA aktivasyonunun araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamıştır. AAA ile benzer immün sistem değişikliklerin görüldüğü bazı otoimmün hastalıklarda, ADA'nın hastalığın patogeneğinde oynadığı rolü göstermek için birçok çalışma yapılmıştır.

Taysi ve arkadaşları aktif SLE'li hastalarda serum ADA ve Cytidine deaminaz aktivitesini araştırmışlar ve serum total ADA ve ADA-2 düzeylerini sağlıklı kontrollere göre yüksek saptamışlardır. Sonuç olarak bu parametrelerin hastalığın aktivasyonunu göstermede kullanılabileceğini bildirmişlerdir (8).

Hitoglou ve arkadaşları Jüvenil romatoid artritli ve SLE'li hastaların serum ve periferik kan lenfositlerinde total ADA aktivitesinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca artmış total ADA aktivitesinin serumda artmış ADA-2 aktivitesi ile, periferik kan lenfositlerinde ise ADA-1 aktivitesi ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak; bu çalışmada, ADA'nın klinik hastalık aktivitesi ve nüks ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (7). Diğer bir çalışmada, plazma ADA aktivitesi Behçet Hastalığı olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve plazma ADA aktivitesinin Malondialdehit (MDA) düzeyleri ile pozitif bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda hastaların remisyon ve atak esnasındaki ADA değerleri karşılaştırıldığında ve hasta grubundaki ADA değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgular ADA'nın hastalık aktivasyonunun bir göstergesi olamayacağını ortaya koymaktadır.

Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda lenfosit alt gruplarında bir değişiklik olup olmadığını ortaya çıkarmak için yaptığımız ölçümlerde, remisyon ve atak dönemlerinde lenfosit alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Total lenfosit popülasyonu içindeki CD8+ T lenfosit, aktive T lenfosit (CD3+HLA DR+) ve CD4/CD8 oranı kontrol grubuna göre düşük, CD4+ T lenfosit oranı ise yüksek tespit edilmiştir. Ancak remisyon dönemindeki CD4+ T lenfosit oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken, CD8+ T lenfosit oranı remisyon ve atak dönemlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Her ne kadar lenfosit alt grup oranlarında farklılık tespit edilmiş olsa da, bu farklılıklar normal kabul edilen sınırlar içerisindedir.

Periyodik hastalığı olan 404 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, T lenfositlerin ve supressör alt grubunun fonksiyonel olarak aktiviteyi düşük olarak saptanmış, Th/Ts oranı yüksek bulunmuştur (17). Aynı çalışmada, kolşisin tedavisinin Ts aktivitesini uyardığı bildirilmiştir.

Melamed ve arkadaşları AAA olan hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar; buna göre total T ve B hücre sayılarını farksız, Ts ve Th sayılarını düşük, NK hücre sayısını yüksek bulmuşlardır (16). Bu sonuçlarla bizim çalışmamızdaki CD3 ve CD19 lenfosit yüzde oranları benzerlik göstermektedir.

Melamed ve arkadaşları 24 AAA olan hastada T supressör hücre sayısı, aktivasyon ve kemotaksis fonksiyonlarında azalma olduğunu, kolşisin ile CD8 yüzde oranları ile fonksiyonlarının düzeldiğini göstermişlerdir (22). Kolşisin immün sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, CD3 ve CD4 oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamış, CD8 oranlarında anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. Bu düşüklük kolşisin kullanılması sonucunda kaybolmuş, CD8 yüzde oranlarında yükselme gözlenmiştir (23).

Ilfeld ve arkadaşları; AAA olan bir ailede yaptıkları çalışmada, supressör hücre fonksiyonlarında azalma tespit etmişlerdir (24). Bu çalışmada, hastaların hücrelerinin lenfoproliferatif yanıtı baskılayabilme yeteneği, sağlıklı kontrollerden düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın devamı niteliğindeki başka bir çalışmada ise, AAA olan hastalarda saptanan supressör hücre fonksiyon anormalliğinin in vitro koşullarda kolşisin ile düzeltilmiş gösterilmiştir (25).

Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda remisyon ve atak esnasında serum ADA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması, ADA'nın aktivasyon kriteri olarak değerli olmadığını ortaya koymuştur. Lenfosit alt gruplarında tespit ettiğimiz farklılıklar normal kabul edilen sınırlar içerisinde olduğundan bu farklılıklardan kaynakla-

nan anormalliklerin hastalık patogenezinde rol oynadığını söylemek zordur. Diğer taraftan hasta sayımızın az olması nedeniyle daha güçlü bulgular elde etmek için hücresel parametrelerin de çalışmaya alındığı daha geniş bir hasta grubunda çalışmanın yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
2. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever- a review and update. *Minerva Med* 2001; 92: 421-30.
3. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM* 2000; 3: 217-221.
4. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2594-604.
5. Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, et al. Adenosine deaminase: function implications and different classes of inhibitors. *Med Res Rev* 2001; 21: 105-28.
6. Kose K, Yazıcı C, Ascioğlu O. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase activity in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2001; 34: 125-9.
7. Hitoglou S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, et al. Adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 411-6.
8. Taysi S, Polat MF, Sari RA, et al. Serum adenosine deaminase and cytidine deaminase activities in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 493-5.
9. Kalkan A, Bulut V, Erel O, ve ark. Adenosine deaminase and guanosine deaminase activities in sera of patients with viral hepatitis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94: 383-6.
10. Klosla SN, Kumar B, Singh V. Leukocytic adenosine deaminase activity in typhoid fevers. *Postgrade Med J* 1992; 68: 268-71.
11. Viciano P, Lama C, Pachon J, et al. Activity of adenosine deaminase in acute brucellosis and complicated brucellosis. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 445-8.
12. Gorguner M, Cerçi M, Gorguner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology* 2000; 5: 321-4.
13. Jackson EK, Koehler M, Mi Z, et al. Possible role of adenosine deaminase in vaso-occlusive diseases. *J Hypertens* 1996; 14: 19-29.
14. Eroglu A, Canbolat O, Demirci S, ve ark. Activities of adenosine deaminase and 5'-nucleotidase in cancerous and noncancerous human colorectal tissues. *Med Oncol* 2000; 17: 319-24.
15. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26: 890-7.
16. Melamed A, Cabili S, Zakuth V, et al. The immune regulation in familial Mediterranean fever (FMF). *J Clin Lab Immunol* 1988; 26: 125-8.
17. Karagezian KG, Nazaretian EE, Zavgorodniaia AM, et al. Immune disorders in periodic disease. *Klin Med (Mosk)* 2000; 78: 24-5. (Eng Abstr).
18. Bar-Eli M, Gallily R, Levy M, et al. Monocyte function in familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci* 1977; 274: 265-70.
19. Bar-Eli M, Levy M, Ehrenfeld M, et al. Phagocyte functions in familial Mediterranean fever. *Adv Exp Med Biol* 1979; 121B: 341-50.
20. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
21. Giusti G, Galanti B. Colorimetric method. In: Bergmeyer HU (ed.). *Methods of Enzymatic Analysis*. Verlag Chemie, Weinheim, 1984; 315-23.
22. Melamed I, Shemer Y, Zakuth V, et al. The immune system in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 1983; 53: 659-62.
23. Schlesinger M, Ilfeld D, Handzel ZT, et al. Effect of colchicine on immunoregulatory abnormalities in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 1983; 54: 73-9.
24. Ilfeld DN, Weil S, Kuperman O. Suppressor cell function in a family with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 357-61.
25. 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.