

AMILOİDOZİSDE SERUM IL-6, IL-1 α , TNF α DÜZEYLERİ

Sabite Kacar* • Oktay Karatan** • Hüseyin Tutkak***

ÖZET

Primer amiloidozis, sekonder amiloidozis, Ailevi Akdeniz Ateşi'ne (FMF) bağlı amiloidozisli toplam 32 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda serum interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 α (IL-1 α), tümör nekrozis faktör α (TNF α) düzeylerini ELISA yöntemiyle tayin ettik. Tüm hastalarda IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre ($p<0.001$), sekonder amiloidozis ve FMF'e bağlı amiloidozisde ise primer amiloidozis ve kontrol grubuna göre ($p<0.01$) anlamlı derecede yüksek idi. Tüm gruplarda IL-1 α ve TNF α açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). Biz serum IL-6 düzeylerinin tayininin sekonder amiloidozis ve FMF'e bağlı amiloidozis tanısında ve sekonder amiloidozise yol açabilen kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, malign hastalıkların takibi esnasında faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Amiloidozis, interlökin-6, interlökin-1 α , tümör nekrozis faktör α , serum amiloid A proteini.

SUMMARY

Serum IL-6, IL-1 α , TNF α Levels in Amyloidosis

Serum interleukin-6 (IL-6) interleukin-1 α (IL-1 α) tumor necrosis factor α (TNF α) levels were determined by ELISA in all 32 patients suffering from primary amyloidosis, secondary amyloidosis and amyloidosis due to Familial Mediterranean Fever (FMF) and 20 healthy control group.

Serum IL-6 levels in all patients were significantly higher than control group ($p<0.001$), in secondary amyloidosis and amyloidosis due to FMF were significantly higher than primary amyloidosis and control group ($p<0.01$). There were no differences for IL-1 α and TNF α in all groups ($p>0.05$). We think that the determination of serum IL-6 levels will be useful to diagnose secondary amyloidosis and amyloidosis due to FMF, during the following of the chronic infections, inflammatory diseases, malign diseases that may cause secondary amyloidosis.

Key Words: Amyloidosis, interleukin-6, interleukin-1 α , tumor necrosis factor α , serum amyloid A protein.

Amiloid suda erimeyen, fibriler yapıda anormal bir proteindir. Bu maddenin çeşitli organlarda, extrasellüler ve damar duvarında birikimi ile kronik infiltratif hastalıklar grubu olan amiloidozis oluşur (1, 2, 3).

Amiloid fibrillerinin biyokimyasal yapısına göre hastalığın sınıflandırılması yapılmaktadır. (Tablo 1).

Bugün için bilinen amiloid fibril proteinleri: Ig hafif zincir (A₂), beta₂ mikroglobülin, apolipoproteinler (AA/SAA, Apo-A₁), prokalsitonin, amylin, atrial natriüretik faktör, prion, sistatin C, transtiretin, aktin ile ilişkili protein ve gelsalindir.

Bu öncül proteinlerin birikiminin hangi faktörler ve araçlar ile olduğu açık olarak bilinmemektedir (3,4). Öncül amiloid proteinlerinden amiloid fibril birikimini gösteren basamaklar Şekil 1'de görülmektedir.

Amiloidozisin tanısı esas olarak doku biyopsi materyallerinin ışık mikroskobu, polarize mikroskop ve elektron mikroskopik incelenmesi ile konulmakla birlikte, fibril yapısı, birikim patogenezinin araştırılması esnasında serum ve idrarda tayin edilen bazı maddelerin ortaya konulması ile teşhiste yeni ufuklar açılmıştır.

Sekonder (AA) amiloidozis kronik inflamatuvar durumlarda serum amiloid A (SAA) maddesi olarak bilinen dolaşan akut faz lipoproteininden köken alan fibril proteininin biriktiği formdur (2,3,4,5). Fibrillere ek olarak amiloid birikimleri amiloid P komponenti SAP içerirler (5,6,7). Yapılan hayvan deneyleri, serum amiloid proteini (SAP) ile C-reaktif protein (CRP) ve dişi hamster proteininin yapısal benzerliklerini ortaya koymuştur. Bu noktadan hareketle amiloidozisin patoge-

* Yüksek İhtisas Hastanesi Gastro entoloji Ana Bilim Dalı

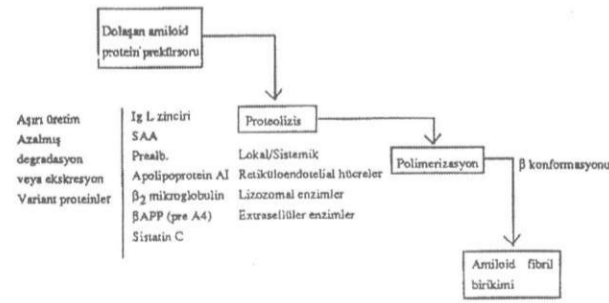
** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Profesörü

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

Tablo 1. Amiloidozisin Fibrillerdeki Major Protein Yapısına göre Sınıflandırılması (1.3)

Amiloid Tipi	Klinik Tip	Major Protein Komponenti
AL	Primer amiloidozis (immünoisitik)	Bence Jones protein Ig VL (K veya λ)
AL	Myelom ile ilişkili (immünoisitik)	Bence Jones protein Ig VL (K veya λ)
AA	Sekonder sistemik	Protein AA
AA	Familial: Otosomal resessif (FMF)	Protein AA
AA	Familial: Otosomal dominant polinöropatiler	Prealbumin (TTR) Apolipoprotein A-1
AF	Familial nefropatik Ostertag Muckle-Wells	Protein A
IAA	Senil kardiyak	Prealbumin (TTR) α ANP (atrial natriüretik faktör)
AA	Santral sinir sistemi Alzheimer hastalığı Down sendromu Hereditere serebral amiloid anjiyopati (Dutch) Hereditere serebral amiloid anjiyopati (Iceland)	β protein (A_4) β protein (A_4) Sistatin C
AE (AET)	Endokrin tümör ilişkili Medüller trioid Ca	Prokalsitonin
(AEP)	Adacık hücre tümörü	Adacık amiloid polipeptid
	Kutaneöz Lokalize	Keratin
AB	Diyaliz atropatisi ve karpal tünel sendromu	β_2 mikroglobulin

nezini aydınlatmak için öncül proteinlerle akut faz reaktanları arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır (8,9,10).

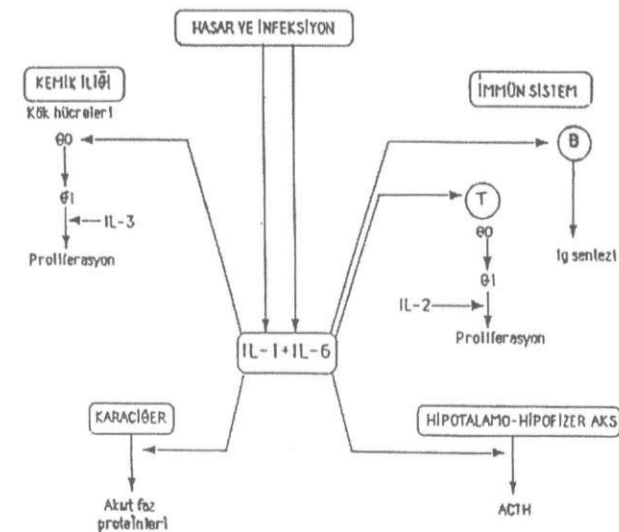


Şekil 1. Amiloidozisin patogenezi: Dolaşımdaki prekürsör proteinler proteolitik enzimler tarafından parçalanır, amiloid fibrilleri olarak dokularda depolanır. Benzer yol endokrin tümörlerle birlikte lokal amiloidozislerde de gerçekleşmektedir (3).

Akut faz cevabı inflamasyon, yanıklar, travma gibi doku hasarı ve malignitelere karşı oluşan sistemik bir reaksiyondur. Lökositöz, ateş, vasküler permeabilite artışı, akut faz proteinlerinin (opsonin, alfa₁ antitripsin, alfa₂ makroglobulin, diğer antiproteinazlar, seruloplasmin, fibrinogen, SAA, CRP) artışı, negatif akut faz reaktanlarının (albumin, transferrin) azalışı ile karakterlidir. Bu plazma protein konsantrasyon değişiklikleri, hepatositler tarafından sentezdeki değişikliğe bağlanmaktadır (11,12). Major düzenleyici proteinler interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 alfa (IL-1 a), tümör nekrozis faktör alfa (TNF a)dır. Hasar yerinde oluşan bu sitokinler lokal ve sistemik etki ile kanama kontrolü, doku hasarının sınırlandırılması ve onarım aşamasındaki hücrelerin uyarılması için sistemik cevap oluşturmaktadır. Akut faz proteinlerinden artan CRP, SAA doku hasarını yansıtan nonglikolize akut faz proteinleridir. Sekonder amiloidozisde akut faz proteinlerinin kronik inflamasyona cevap olarak yüksek kalması ve muhtemelen IL-6, IL-1 a, TNF a'nın mediatörlüğünde, başka bilinmeyen faktörlerin de etkisi ile SAA proteini AA amiloid fibrillerine dönüşmekte ve depolanmaktadır (2,6,9,12,13,14,15,16,17).

Şekil 2'de IL-6 ve IL-1a'nın ortak etkisi ile oluşan sistemik cevap görülmektedir.

SAA bir akut faz reaktanıdır. Sekonder amiloidozisde tesbit edilen AA maddesinin prekürsörü kabul edilir (2,3,13,18). Non immünglobüler yapıda, 8500 mol ağırlıklı, 76 aminoasitten oluşan fibriller bir proteindir. AA proteini reaktif olarak oluşmasının yanında, otozo-



Şekil 2. IL-1 ve IL-6 salgılanması ile oluşan sistemik cevap.

mal resesif Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF) vakalarında da görülen fibriler protein tipidir (19,20).

Hayvanlara IL-6, IL-1a, TNFa verilerek doku SAA düzeylerinde artma tesbit edilmiştir (9,14,15,21-26).

Akut faz cevabı hızlı başlangıçlı ve kısa süreli olmasına rağmen kronik inflamatuvar olaylar sırasında IL-6 IL-1 α , TNF α 'nın sürekli uyarımı ile reaktif amiloidozisde öncül SAA proteininin amiloid proteinine dönüştüğü ileri sürülmektedir (2,6,9,13-5).

Bu çalışmada primer, sekonder ve FMF'e bağlı nedenlerle gelişmiş amiloidozis vakalarında bir akut faz reaktanı olan SAA'nın sentezini başlatan IL-6, IL-1 α ,

TNF α sitokinlerinin serum düzeylerini tayin ederek gruplar arasındaki ilişkileri saptamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nefroloji Bilim Dalına 1992-93 yılları arasında başvuran, amiloidozis tanısı ile takip ve tedavi edilen 32 hastanın ve 20 sağlıklı kontrol grubunun serum IL-6, IL-1a, TNFa değerleri AÜTF İmmünoloji laboratuvarında enzim immün assay (ELISA) yöntemiyle Endogen (USA) firmasının kitleri kullanılarak tayin edildi (Tablo 2,3).

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri, sonuçlar.

Hasta	Cins	Yaş	Etyoloji	IL-6 (pg/ml)	IL-1 α (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
1 - AE	E	42	Pri	2,00	1,00	0,90
2 - AG	K	24	FMF	29,00	9,00	9,00
3 - AB	E	41	Pri	3,00	24,00	1,00
4 - AI	E	30	Sek [Sero (-) RA]	46,00	3,00	2,00
5 - AB	E	49	Pri	7,50	10,00	0,50
6 - BK	E	53	FMF	95,00	6,00	1,00
7 - CA	E	38	Sek [Akc.Tbc.]	4,00	16,00	0,50
8 - DT	E	26	FMF	20,00	2,00	0,50
9 - GD	K	27	FMF	2,00	34,	9,00
10 - HÖ	K	50	Pri	12,50	6,00	1,00
11 - MK	E	45	Pri	9,00	10,00	1,00
12 - İD	E	40	FMF	9,00	6,00	0,50
13 - MY	E	45	Sek [Ank. spondilit]	6,50	12,00	28,00
14 - MD	K	54	Sek [RA]	35,00	3,00	2,00
15 - MG	E	28	FMF	12,00	23,00	4,00
16 - MI	E	25	Sek [PAN, Kro.aktif hepatit, Akc. Tbc.]	0,50	1,00	2,00
17 - MS	E	34	FMF	52,00	10,00	4,00
18 - MS	E	53	Sek [Akc.Tbc]	11,00	35,00	1,00
19 - MY	E	29	Pri	1,50	6,00	1,00
20 - MT	E	28	Pri	6,00	6,00	2,01
21 - NB	E	32	Pri	2,00	6,00	1,00
22 - NA	E	34	Sek [Kro.bronşit]	56,00	6,00	2,00
23 - Ne	K	29	Pri	2,00	3,00	4,00
24 - NÖ	E	40	FMF	4,00	1,00	2,00
25 - NM	E	35	Pri	3,00	14,00	2,00
26 - Oİ	E	26	Pri	11,00	7,00	1,00
27 - RD	E	23	FMF	7,50	14,00	2,00
28 - CA	E	36	Sek [Ank. spondilit]	0,50	6,00	4,00
29 - Ri	E	27	FMF	1,50	6,00	4,00
30 - TD	E	31	Sek [Ank. spondilit]	0,50	6,00	5,00
31 - YÖ	E	37	Pri	4,00	14,00	1,00
32 - TY	E	40	Pri	3,01	5,00	11,00

Pri. : Primer amiloidozis
PAN : Poliarteritis nodoza

RA : Romatoid artrit
FMF : Ailevi Akdeniz Ateşi

Sek. : Sekonder amiloidozis

Tablo 3. Kontrol Grubunun Sonuçları

Kontrol Grubu	Cins	Yaş	IL-6 (pg/ml)	IL-1 α (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
1 - AY	K	36	1,50	2,00	6,00
2 - AS	L	33	0,10	7,00	3,00
3 - AA	K	26	0,50	1,00	2,00
4 - LT	K	32	1,50	8,00	2,00
5 - EA	E	30	0,50	20,00	2,00
6 - FM	K	24	0,50	5,00	0,50
7 - HM	E	52	0,50	5,00	0,50
8 - MK	E	50	3,00	11,00	5,00
9 - MG	K	42	0,50	67,00	1,00
10 - MI	E	48	0,10	7,00	1,00
11 - NK	K	44	0,50	6,00	6,00
12 - NO	K	46	1,50	6,00	2,00
13 - OS	E	30	0,10	62,00	1,00
14 - OL	K	31	0,10	50,00	4,00
15 - RG	E	56	0,50	8,00	3,00
16 - SB	K	48	2,00	10,00	2,00
17 - SB	K	36	0,50	6,00	1,00
18 - SK	K	38	0,10	14,00	3,00
19 - VY	E	54	0,50	21,00	4,00
20 - YG	E	50	0,10	4,00	4,00

Amiloidozis tanısı böbrek, tiroid, mide, duodenum, rektum, kemik iliği, testis, periton veya deri altı yağ dokusu biyopsi materyallerinin amiloid boyaları ile pozitif olarak değerlendirilmeleri sonucu konuldu. Hastalar klinik, fizik muayene, laboratuvar çalışmalarına dayanılarak etyolojilerine göre 1-Primer 2- Sekonder 3-FMF olarak 3 gruba ayrıldılar.

Sekonder amiloidozis grubunu biri seronegatif 2 romatoid artritli, 2 ankilozan spondilitli, 3 inaktif akciğer tüberkülozlu (birinde poliarteritis nodosa ve kronik aktif hepatit tanıları da mevcuttu), bir bronşektazili, bir kronik bronşitli hasta oluşturmaktaydı. Sekonder amiloidozisli hastalar primer hastalıkları açısından remisyon döneminde idiler. Hemodiyaliz uygulanan hastalar ve enfeksiyona ait klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

İstatistiksel analizler student-t testi, tek yönlü varyans analizi ve bağılı Duncan testi, Khi kare testi, Kruskal-Wallis varyans analizi uygulanarak yapıldı.

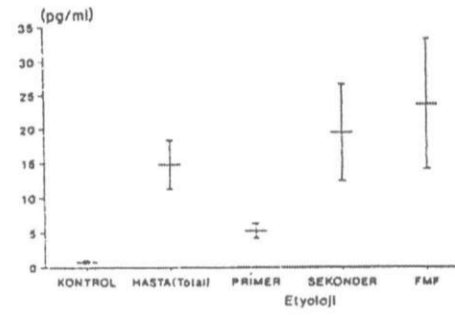
BULGULAR

Şekil 3 ve tablo 4'de serum IL-6 değerleri görülmektedir.

Gruplar karşılaştırıldığında toplam hasta grubunda IL-6 düzeyleri kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Sekonder ve FMF amiloidozis

Tablo 4. Serum IL-6 (pg/ml)

	IL-6 (pg/ml)		
	n	Ort.± std.sapma	Min-Max.
Kontrol	20	0,78±0,94	0,10-4,00
Toplam hasta	32	14,72±19,98	0,50-95,00
Primer	13	5,11±3,73	1,50-12,50
Sekonder	9	19,16±20,97	0,50-56,00
FMF	10	23,20±29,61	23,20-29,61



Şekil 3. Kontrol ve hasta grubunda etyolojiye göre IL-6 düzeyleri.

gruplarında ortalama IL-6 düzeyi, kontrol grubundan ve primer amiloidozisli olgulardan istatistiksel olarak daha yüksek idi ($p<0,01$). Primer ile kontrol ve sekonder ile FMF arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$).

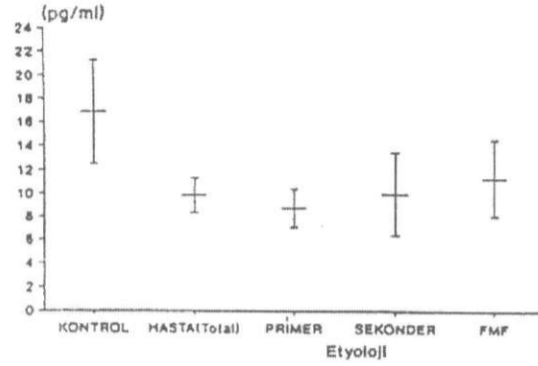
Şekil 4 ve tablo 5'de kontrol ve hasta gruplarının serum IL-1 α düzeyleri görülmektedir.

İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda gruplar arasında serum IL-1 α değerleri bakımından arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Şekil 5 ve tablo 6'da kontrol ve hasta gruplarının serum TNF α düzeyleri görülmektedir.

Tablo 5. Serum IL-1 α (pg/ml)

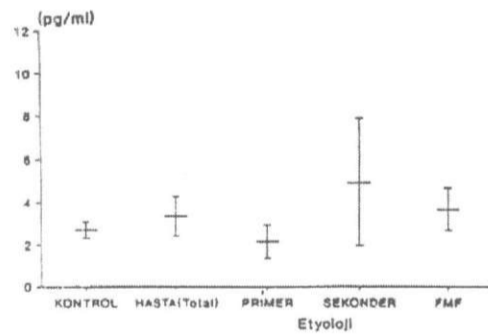
	IL-1 α (pg/ml)		
	n	Ort.± std.sapma	Min-Max.
Kontrol	20	16,85±19,56	1,00-67,00
Toplam hasta	32	9,72±8,41	1,00-35,00
Primer	13	8,61±5,99	1,00-24,00
Sekonder	9	9,77±10,55	1,00-35,00
FMF	10	11,10±10,23	1,00-34,00



Şekil 4. Kontrol ve Hasta Grubunda Etiyolojiye Göre IL-1 alfa Düzeyleri.

Tablo 6. Serum TNF α (pg/ml)

	TNF a(pg/ml)		
	n	Ort.± std.sapma	Min-Max.
Kontrol	20	2,70±1,68	0,50-6,00
Toplam hasta	32	3,34±5,26	0,50-28,00
Primer	13	2,10±2,81	0,50-11,00
Sekonder	9	4,83±8,78	0,50-28,00
FMF	10	3,60±3,16	0,50-9,00



Şekil 5. Kontrol ve hasta grubunda etiyolojiye göre TNF-alfa düzeyleri

Hiç bir grup arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. ($p > 0.05$)

TARTIŞMA

Amiloidozisde fibril protein birikiminin patogenezi ve mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla son 30 yılda pek çok hayvan deneyi, in vitro hücre kültür çalışmaları, primer amiloidozisde öncül proteinlerin ve

gen m-RNA'nın tayini, sekonder amiloidozisde kronik inflamasyona cevap olarak oluşan akut faz reaksiyonunun sürekliliği ve IL-1a, IL-6, TNF α ile aktivasyonu yönünde çalışmalar yapılmıştır. Akut faz reaktanlarından SAA'nın karaciğerde sentezinin arttığı, AA protein fibrillerine dönüşümünün ve dokularda fibril birikiminin olduğu ileri sürülmektedir (4,9,10,14,21,25-32).

İnfeksiyon, inflamasyon, zedelenmeye karşı oluşan sistemik bir reaksiyon olan akut faz cevabından aktif monositlerden salınan IL-6 sorumludur (17,27,28). IL-1a ve TNF α da bu olaya katılarak hepatositte SAA'nın salınımını inflamasyona cevap olarak saatler içinde normalin 100-1000 katı artırmaktadır (14,27,29,30)

SAA ve CRP bilinen en karakteristik ve hassas akut faz proteinleridir. SAA ve AA proteini arasında antijenik benzerlik mevcuttur. SAA'nın AA'nın prekürsörü olduğu gösterilmiştir (2,3,13,18,31).

Çalışmalar daha çok hayvan ve in vitro hepatosit kültür deneyleri niteliğinde olup, tümünde IL-6, IL-1a, TNF α ile SAA arasında pozitif ilişki saptanmış, SAA'nın AA proteinine dönüştüğü, sekonder amiloidozis ve FMF'e bağlı amiloidozisin patogenezi AA fibril protein birikiminin yattığı ileri sürülmüştür (21-24,31). Ancak literatürde amiloidozisli hastalarda sitokin düzeylerini gösteren bir çalışmaya rastlamadık.

Serum IL-1a, IL-6, TNF α sonuçlarının istatistiki analizlerinde, genel hasta grubunun serum IL-6 değerleri normal sağlıklı gruba göre ve sekonder ile FMF grubu primer ve kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). FMF ile sekonder amiloidozis grupları arasında ve primer amiloidozis ile kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Ramadori ve grubu SAA'nın kronik inflamasyon ve malignitelerde hayvanların serumunda 100-1000 kat arttığını, bu artışın farede endotoksin, kazein veya IL-6 ve IL-1a enjeksiyonları ile uyarıldığını göstermişlerdir. Çalışmalarında farelere haftada 3 gün tekrarlanan enjeksiyonlarla 4. haftada amiloidozis oluşturarak SAA'nın proteoliz ile AA proteinine dönüştüğünü ve bunun insanda sekonder amiloidozis gelişiminden sorumlu tutulabileceğini ileri sürmüşlerdir. (10,21)

Çalışmamız sonucunda sekonder amiloidozis ve FMF'de serum IL-6 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptamış olmamız, Castell ve arkadaşlarının (26), Marinkoviç ve arkadaşlarının (22) olayda rol oynayan başlıca sitokinin IL-6 olduğu şeklindeki görüşleri ile uyumludur. Ancak, çalışmamızda IL-1 α ve TNF α düzeylerinde gruplar arasında istatistiki anlamda fark el-

de etmememiz, bu sitokinlerin önemini reddetmez. İlgili sitokinlerin kronik inflamasyondaki kinetiklerini net olarak bilmememiz ile de bağlantılı olabilir.

Schindler ve arkadaşlarına göre de IL-6, IL-1 a, TNF a hepatik akut faz proteinlerinin sentezlerinin artışı uyarmakta, ancak periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde IL-1 a hücre bağımlı olup, supernatanta

geçmemekte, hücre içi düzeyleri yüksek kalmaktadır. IL-6'nın büyük kısmı ekstrasellüler iken, %5-15'i intrasellüler kompartmandadır (20). IL-1 a ve TNF a'da anlamlı yükseklik tesbit etmeyişimiz, bu sitokinlerin serum dışı komponentler ile mononükleer hücrelerde daha fazla bulunuşuna ve artan IL-6'nın supressif etkisine de bağlı olabilir. (25)

KAYNAKLAR

1. Massry SG, Glassock RJ. Textbook of Nephrology. Baltimore 1989; Williams Wilkins: 745-746.
2. Glassock RJ, Cohen AS, Adler SG ve ark. Secondary glomerular diseases in The Kidney Brenner B, Rector F. 1991; 1280-1368.
3. Stone M. Amyloidosis: A final common pathway for protein deposition in tissues. Blood 1990; 75, 3: 531-545.
4. Finn A, Peter D, Gorevic MD. Clinical and biochemical correlates in primary amyloidosis. Am J Clin Pathol 1990; Sep. 353-355.
5. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis; the b fibrilloses. N Engl J Med 1980; 302: 1283-1292, 1333-1343.
6. Hawkins PN, Lavander JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²⁵I labeled serum amyloid P component. N Engl J Med 1990; Aug, 23:508-513.
7. Catchcart ES, Skinner M, Cohen AS. Immunogenicity of amyloid. Immunology 1971; 20: 945-954.
8. Nakayama T, Satomi S, Takashi U. Monitoring both serum amyloid protein A and CRP as inflammatory markers in infectious diseases. Clin Chem 1993; 39, 2:293-297.
9. Kushner I, Ganapath MK, MacIntyre. Regulation of biosynthesis and secretion of human CRP and SAA. In acute phase proteins in the acute phase response. Pepys Springer-Verlag, London: 1989; 69-83.
10. Ramadori G, Sipe SD, Colten HR. Expression and regulation of the murine SAA gene in extrahepatic sites. J Immunol 1985; 135: 3645-3647.
11. Abul K. Abbas, Lichtman AH, Pober TS. Cellular and molecular immunology. 1991; Philadelphia: Saunders Company, 226-242.
12. Arai K, Miyojima A, Miyatake S, Yokota T. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. Ann Rev Biochem 1990; 59: 783-836.
13. Benson MD, Scheinberg MA, Shiroma T. Kinetics of serum amyloid protein A in case in induced murine amyloidosis. J Clin Invest 1977; 59: 412-416.
14. Downton B, Peters CN, Jestus JJ. Regulation of SAA gene expression in Syrian hamsters by cytokines. Inflammation 1991; 15, 5: 391-397.
15. Brissette L, Young I, Narindra SS. Differential induction of SAA gene family in response to an inflammatory agent and amyloid enhancing factor. J Biol Chem 1989; 264, 32: 19327-19323.
16. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin - TNF a. A primary mediator of the host response. Ann Rev Immunol 1988; 7: 625-655.
17. Andes T, Geiger T, Hirano T. Action of rh IL-6, IL-1 b and TNF α on mRNA induction of acute phase proteins. Eur J Immunol 1988; 18: 739-746.
18. Cohen AS, Shirahama JD. Amyloid proteins, precursors, mediator, enhancer. Lab Invest 1983; 48: 1-6.
19. Meyerhoff J. FMF. Medicine 1980; 59: 66-70
20. Blum A, Grafni J, Sohor E, Shibolets S. Amyloidosis as the sole manifestation of FMF. Ann Intern Med 1972; 57: 795.
21. Ramadori G, Sipe JD, Dinarello CA. Pretranslational modulation of acute phase hepatic protein synthesis by murine recombinant IL-1 and purified human IL-1. J Exp Med 1985; 162:930-942.
22. Marinković S, Jahreis GP, Wang. GG, Bavmann H. IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. J Immunol 1989; 142, 3: 808-812.
23. Woo P, Sipe J, Dinarello C, Colten HR. Structure of a human serum amyloid A gene and modulation of its expression in transfected L cell. J Biol Chem 1987; 262, 32: 15790-15795.
24. Ramadori G, Damme JV, Rieder KH. IL-6, the third mediator of acute phase reaction, modulates hepatic protein synthesis in human and mouse. Comparison with IL-1 and TNF. Eur J Immunol 1988; 18: 1259-1264.
25. Schindler R, Moncilla J, Endres S ve ark. Correlations and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells. IL-6 suppresses IL-1 and TNF. Blood 1990; 75, 1: 40-47.
26. Alan S, Cohen AS, Martha MD. New frontiers in the study of amyloidosis. N Engl J Medicine 1990; Aug. 23: 542-543.
27. Castel JV, Gomez Lechon MD, Davic M ve ark. Recombinant human IL-6 regulates the synthesis of acute phase

- proteins in human hepatocytes. 1988; FEBS Lett, 232: 347-350
28. Nijsten MW, Groot ER, Ten Duis HJ. Serum levels of IL-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987; Oct. 17: 921-922.
29. Darlington GJ, Wilson DR, Lachman LB. Monocyte-conditioned medium, IL-1 and TNF stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J Cell Biol* 1986; 103: 787-793.
30. Kurdowska A, Magielska-Zero D, Rokita H ve ark. Limited effects of recombinant human and murine IL-1 and TNF on production of acute phase proteins by cultured rat hepatocytes. *Biochem Int* 1987; 14, 3: 553-560.
31. Schultz PJ, Arnold D. Properties of four acute phase proteins: CRP, SAA, α_1 glycoprotein and fibrinogen. *Sem Arth Rheum* 1990; Dec. 20, 3: 129-147.
32. Husebek A, Skogen B, Husby G ve ark. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo. *Scand. J Immunol* 1985; 21: 283-287.