

---

# Akut Brusellozlu Hastalarda Serum Sitokin Düzeylerinin C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı ile İlişkisi

Neşe ATEŞ ARICA\*, F. Şebnem ERDİNÇ\*, Günay ERTEM\*, Cemal BULUT\*,  
M. Arzu YETKİN\*, Ufuk ÖNDE\*\*, Behiç ORAL\*, A. Pekcan DEMİRÖZ\*

\* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

\*\* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

## ÖZET

Bruselloz, dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen bir zoonozdur. Brusella infeksiyonunda etkili immün yanıt, Th1 hücresel immünite aracılığıyla olmaktadır. Brusellozun patogeneğinde, sitokinlerin önemli bir role sahip oldukları ve Th1/Th2 dengesinin hastalığa duyarlılık ya da dirençte önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, sağlıklı kontrol grubunda ve akut bruselloz tanısı konulan hastalarda, serum interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), interlökin-12 (IL-12) ve IL-6 düzeylerine bakılarak, iki grup arasındaki farkın belirlenmesi ve hasta grubunda, bu sitokinlerin eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza, Ağustos 2002-Ağustos 2006 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde akut bruselloz tanısı ile izlenen 50 hasta alındı. Kontrol grubu olarak, akut veya kronik herhangi bir hastalığı olmayan 31 sağlıklı birey alındı. Hasta ve kontrol gruplarında, ortalama serum IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-12 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Brusellozlu hasta grubundaki IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-12 düzeyleri ile ESH ve CRP değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; CRP ile IFN- $\gamma$ , IL-12 ve ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = 0.53$ ,  $p < 0.01$ ). Ayrıca IFN- $\gamma$  ile IL-12 arasında ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Serum sitokin düzeyleri ile ESH arasında; IL-6 ile diğer sitokinler, ESH ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Sonuç olarak, akut brusella infeksiyonunda, anlamlı derecede yüksek bulunan IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-12 düzeyleri, sitokinlerin bu hastalığın patogeneindeki rolünü desteklemektedir. Brusellozun patogeneğinde sitokinlerin rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için farklı klinik evrelerdeki daha fazla sayıda hastada, serum sitokin düzeylerinin araştırılacağı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Sitokinler, Patogenez

## SUMMARY

### Serum Cytokine Levels in Acute Brucellosis and Their Relation with C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate

Brucellosis is a common disease, seen worldwide and in our country as well. Effective immune response is mediated by Th1 cells in brucellosis. Cytokines are thought to have an important role in the pathogenesis of brucellosis and the Th1/Th2 balance may be involved in the susceptibility or resistance to the disease. The aim of this study was to detect the difference of serum interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin-6 (IL-6) and IL-

IL-12 levels between patients with acute brucellosis and the control group and to investigate the correlation between those cytokines, C-reactive-protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in acute brucellosis patients. Fifty patients with acute brucellosis followed between August 2002 and August 2006 in Ankara Research and Training Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department were included to our study. The control group included 31 healthy persons. The mean serum IFN- $\gamma$ , IL-6, and IL-12 levels in patients with acute brucellosis were higher than the control group and the difference between the two groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ). In acute brucellosis group, for CRP, we found positive correlation with IFN- $\gamma$ , IL-12 and ESR ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = 0.53$ ,  $p < 0.01$ , respectively). Also there was a positive correlation between IL-12 and IFN- $\gamma$  ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.01$ ). There was no significant correlation between ESR and the cytokines. For IL-6, there was not any significant correlation with the other cytokines, ESR and CRP ( $p > 0.05$ ). In conclusion, significantly high levels of IFN- $\gamma$ , IL-6 and IL-12 in acute brucellosis implies the role of those cytokines in the pathogenesis of that infection. Further studies including more patients at different stages of the disease would be helpful to understand the precise role of cytokines in brucellosis pathogenesis.

**Key Words:** Brucellosis, Cytokines, Pathogenesis

Bruselloz, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen bir zoonozdur ve önemli bir halk sağlığı sorunudur<sup>[1,2]</sup>. Bu hastalık, her yıl dünyada çok sayıda insanı etkilemekte, fiziksel yetersizlik ve önemli iş gücü kaybına neden olmaktadır<sup>[3]</sup>.

Brusellozun patogenezi tam aydınlatılmamış olmasına rağmen fakültatif hücre içi patojen olan brucella türlerinin, konak fagositer hücrelerinde yaşayabilme ve çoğalabilme yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir. Bakterinin fagositozundan polimorfonükleer hücreler ve makrofajlar sorumludur<sup>[1,2]</sup>.

Brucella infeksiyonuna karşı oluşan immün yanıt, hem humoral hem de hücrel immünite yoluyla olmaktadır<sup>[3]</sup>. Hücrel immün yanıtta, T-hücre kökenli sitokinler ile aktive olan makrofajların bakterileri fagosite etmesi ve öldürmesi söz konusudur<sup>[1,4]</sup>. Brusellozun patogenezinde, sitokinlerin önemli bir role sahip oldukları ve Th1/Th2 dengesinin hastalığa duyarlılık ya da dirençte önemli rol oynadığı düşünülmektedir<sup>[5,6]</sup>.

Bruselloz patogenezinin aydınlatmaya yönelik sitokin düzeylerinin araştırıldığı çok sayıda hayvan deneyi içeren çalışma mevcut olmakla birlikte, aynı amaçla insanlarda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>[7-15]</sup>.

İnterlökin-12 (IL-12), Th1 hücrelerinden ve "naturel killer" hücrelerinden interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) sentezini uyarır<sup>[16-18]</sup>. IFN- $\gamma$  ise CD4+ T-hücrelerinin Th1 alt grubuna farklılaşmasını sağlar ve Th2 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder<sup>[16,19,20]</sup>. IFN- $\gamma$  ve IL-12, Th1 aracılı immün yanıtın önemli birer mediatördür. IL-6, T lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilen

çok fonksiyonlu bir sitokindir, karaciğer hücrelerinde C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz proteinlerinin sentezini uyarır<sup>[13,16]</sup>.

Çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunda ve akut bruselloz tanısı konulan hastalarda, serum IFN- $\gamma$ , IL-12 ve IL-6 düzeylerine bakılarak, iki grup arasındaki farkın belirlenmesi ve hasta grubunda, bu sitokinlerin eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **MATERYAL ve METOD**

### **Hasta Seçimi**

Çalışmaya, Ağustos 2002-Ağustos 2006 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde akut bruselloz tanısı ile yatırılarak izlenen 50 hasta (26'sı erkek, 24'ü kadın) alındı.

Tüm hastaların detaylı öyküleri alındıktan sonra, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Bruselloz ile ilişkili klinik bulguların varlığında, serum standart tüp aglutinasyon (STA) testinin  $\geq 1/160$  olması veya iki hafta arayla tekrar edilen testte antikor titresinde en az dört kat artışın saptanması ve/veya kan kültürlerinde üreme olmasıyla hastalara bruselloz tanısı konuldu. Semptomların süresi iki aydan kısa olan hastalar akut bruselloz olarak değerlendirilip çalışmaya alındı. Hastaların hepsinden ilk başvurularında, kan kültürleri alındı, tam kan, ayrıntılı biyokimyasal inceleme, ESH, serum CRP, STA testleri yapıldı.

### **Kontrol Grubu**

Kontrol grubu olarak, akut veya kronik herhangi bir hastalığı olmayan 31 sağlıklı birey (17 erkek, 14

kadın) alındı. Hamileler, sigara içenler ve sürekli ilaç kullanma öyküsü olanlar kontrol grubuna dahil edilmedi. Kontrol grubundaki hastaların serum sitokin düzeylerine bakıldı.

#### Sitokin, ESH ve CRP Düzeylerinin Tespiti

Hasta ve kontrol grubu serumlarında IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-12 düzeyleri eş zamanlı olarak "Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA)" yöntemi ile çalışıldı. Bu amaç için ticari kitler (BioSource International, Camarillo, Kaliforniya, ABD) kullanıldı ve işlemler kitlerde tarif edilen protokole uygun olarak yapıldı.

ESH değerleri Westergren metodu ile, CRP değerleri nefelometrik yöntem ile (Immagine Immunochemistry Systems CRP reagent, Beckman Coulter, ABD) saptandı. ESH için 20 mm/saat üzerindeki değerler, CRP için 0.8 mg/L üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

#### İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi "SPSS 13.0 for Windows" programı kullanılarak, Student t-testi, Pearson korelasyon ve varyans analizi testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

Çalışmaya 26 (%52)'sı erkek, 24 (%48)'ü kadın olmak üzere toplam 50 akut bruselloz hastası alındı. Hastaların yaş ortalaması  $46.62 \pm 15.86$  (yaş dağılımı 18-72) yıl idi. Kontrol grubu olarak alınan 31 (17 erkek, 14 kadın) sağlıklı bireyin yaş ortalaması  $29.97 \pm 11.05$  (yaş dağılımı 16-65) idi.

Brusellozlu hastalarda, ortalama IFN- $\gamma$  düzeyi 14.26 pg/mL, ortalama IL-6 düzeyi 44.78 pg/mL ve ortalama IL-12 düzeyi 176.06 pg/mL olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarının IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-12 düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda sonuçlar daha yüksek saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Hastaların ve kontrol grubunun IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-12 düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Hasta ve kontrol gruplarında serum sitokin düzeyleri açısından cinsiyet farkına bakıldığında kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Brusellozlu hastaların laboratuvar incelemelerinde 39/50 (%78) hastada ESH yüksekliği, 37/50 (%74) hastada CRP pozitifliği saptandı. Bu hastalarda ESH değeri ortalama 43.20 mm/saat, CRP değeri ortalama 3.50 mg/L olarak bulundu. Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları arasında serum IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-12 düzeyleri açısından farklılıklar**

	Hasta grubu (n= 50)	Kontrol grubu (n= 31)	p
<b>• IFN-<math>\gamma</math> (pg/mL)</b>			
Ortalama $\pm$ standart sapma	14.26 $\pm$ 32.39	0.46 $\pm$ 2.60	
Minimum	0	0	<b>0.021</b>
Median	0.28	0	
Maksimum	155.57	14.49	
<b>• IL-6 (pg/mL)</b>			
Ortalama $\pm$ standart sapma	44.78 $\pm$ 91.18	2.43 $\pm$ 8.28	
Minimum	0	0	<b>0.012</b>
Median	20.52	0	
Maksimum	500	43.76	
<b>• IL-12 (pg/mL)</b>			
Ortalama $\pm$ standart sapma	176.06 $\pm$ 149.19	76.97 $\pm$ 36.92	
Minimum	23.62	21.32	<b>0.001</b>
Median	118.07	67.50	
Maksimum	500	183.82	

**Tablo 2. Brusellozlu hastaların ESH ve CRP değerleri**

	ESH (mm/saat)	CRP (mg/L)
n	50	50
Ortalama ± SS	43.20 ± 28.43	3.50 ± 3.90
Minimum	5	0.05
Median	42.00	1.90
Maksimum	145	15.50

SS: Standart sapma, n: Hasta sayısı.

Akut brusellozlu hasta grubundaki IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-12 düzeyleri ile ESH ve CRP değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; CRP ile IFN- $\gamma$  ( $r= 0.31$ ,  $p< 0.05$ ), IL-12 ( $r= 0.31$ ,  $p< 0.05$ ) ve ESH ( $r= 0.53$ ,  $p< 0.01$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca IFN- $\gamma$  ile IL-12 arasında ( $r= 0.62$ ,  $p< 0.01$ ) istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu. Sitokin düzeyleri ile ESH arasında ve IL-6 ile diğer sitokinler, ESH ve CRP arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p> 0.05$ ).

#### TARTIŞMA

Bruselloz, tüm dünyada insan ve hayvanlarda endemik olarak görülen bir zoonozdur. Değişik klinik şekillerde ortaya çıkması nedeniyle tanıda güçlüklereden neden olmaktadır. Zamanında ve etkili tedavi edilmediği takdirde, hastalık kronik gidiş göstermekte, komplikasyonlar ve relapslarla seyrebilmektedir<sup>[1]</sup>.

Brusella infeksiyonuna karşı asıl koruyucu immün yanıtın hücresel immünite yoluyla olduğu bilinmektedir. Hücresel immün yanıtta, T-hücre kökenli sitokinler ile aktive olan makrofajların bakterileri fagosite etmesi ve öldürmesi söz konusudur<sup>[2,4]</sup>.

IFN- $\gamma$ , Th1 hücreleri tarafından salınan en önemli makrofaj uyarıcı sitokindir. Aktive makrofajlarda, reaktif oksijen metabolitlerinin salınımını uyararak fagosite ettikleri mikroorganizmaların öldürülmesini sağlar<sup>[16]</sup>. Brusella infeksiyonunun kontrolünde IFN- $\gamma$ 'nın önemli role sahip olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir<sup>[21,22]</sup>.

IL-12, aktive mononükleer fagositler ve dendritik hücrelerden salınan, hücre içi mikroorganizmalara karşı, erken doğal immünitede önemli bir sitokindir<sup>[16,17]</sup>. IL-12'nin hem IFN- $\gamma$  salınımına neden olarak, hem de IFN- $\gamma$ 'dan bağımsız bir yolla brusella infeksiyonuna dirençte önemli bir role sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>[14,23]</sup>.

Brusella infeksiyonundaki Th1 hücrelerinin önemini gösteren, insanlarda yapılmış az sayıdaki çalışmalardan birinde Ahmed ve arkadaşları, brusellozlu hastaların serumlarındaki IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeylerinin, brusella negatif olanlar ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir<sup>[7]</sup>. Akbulut ve arkadaşları, 25 akut brusellozlu hastada tedavi öncesi ve sonrası IFN- $\gamma$  düzeylerini araştırmışlar, tedaviye cevap veren hastalarda, tedavi öncesi IFN- $\gamma$  düzeylerinin yüksek olduğunu ve tedavi sonrası IFN- $\gamma$  düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir<sup>[8]</sup>.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, bizim çalışmamızda da akut brusellozlu hastalarda serum IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonucun, interlökinlerin brusellozun patogenezinde oynadığı rolü desteklediğini düşünmekteyiz.

IL-6, inflamasyonun erken göstergelerinden biridir ve karaciğer hücrelerinde akut faz proteinlerinin sentezini uyarır<sup>[13,16]</sup>. Cerrahi veya travmatik doku hasarlarında, otoimmün hastalıklarda, maligniteler ve infeksiyon hastalıklarında serum IL-6 düzeyleri yüksek saptanır<sup>[13,24]</sup>. Saunders ve arkadaşları, farelerde brusella infeksiyonu sırasında, artan aktif makrofaj sayısına bağlı olarak, serum IL-6 düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir<sup>[9]</sup>. Refik ve arkadaşları, akut brusellozlu hastalarda serum IL-6 düzeylerini, subakut brusellozlu hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ve sitokin düzeylerinin yüksekliğinin, hastalığın ciddiyeti ve klinik şekline bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>[10]</sup>.

Bizim çalışmamızda da hastaların serum IL-6 düzeyleri yüksek bulundu. Hasta grubumuzu oluşturan bireylerin hepsi akut brusellozlu olduğu için, yüksek serum IL-6 düzeylerinin hastaların inflamasyonun erken evresinde olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Demirdağ ve arkadaşlarının, 27 akut brusellozlu hastada yaptıkları çalışmada, tedavi öncesi hastaların IFN- $\gamma$  düzeyleri ile ESH ve CRP değerleri, sağlıklı kontrol grubuna ve hastaların tedavi sonrası düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca bahsedilen bu çalışmada IFN- $\gamma$  artışı ile CRP artışı korele bulunmuştur<sup>[25]</sup>.

Akut brusellozlu hasta grubumuzda CRP değerleri ile IFN- $\gamma$  düzeyleri ve ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ESH ve serum sitokin düzeyleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. Farklı hastalıklarda IFN- $\gamma$  ile ESH ve CRP arasında pozitif korelasyon olduğunu

gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak literatür taramalarında Demirdağ ve arkadaşlarının çalışması dışında, brusellozda sitokinler, ESH ve CRP ilişkisini araştıran benzer başka bir çalışma bildirilmemiştir<sup>[26-27]</sup>. Çeşitli çalışmalarda brusellozlu hastalarda ESH ve CRP değerlerinin yükseldiği ve özellikle CRP'nin akut brusellozun tanısı ve takibinde faydalı bir gösterge olduğu rapor edilmiştir<sup>[28-31]</sup>. IL-6'nın, karaciğer hücrelerinde akut faz proteinlerinin sentezini uyardığı bilinmektedir, ancak çalışmamızda serum IL-6 düzeyleri ile bir akut faz reaktanı olan CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum beklemediğimiz bir sonuç olmakla birlikte karşılaştırabileceğimiz başka bir çalışma bulunmadığından doğruluğunu ve nedenini açıklayacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konulan, brusellozda etkili immün yanıtın Th1 hücreleri aracılığıyla olduğu şeklindeki sonuçlar ile uyumludur. Diğer birçok çalışmanın sonucuna benzer şekilde, brusellozlu hastalarda serum IFN- $\gamma$ , IL-12 ve IL-6 düzeylerini yüksek bulduk.

Sonuç olarak; akut brusella infeksiyonunda, anlamlı derecede yüksek bulunan IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-12 düzeyleri, sitokinlerin bu hastalığın patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Akut brusella infeksiyonunda ESH ve CRP düzeyleri beklendiği gibi yüksek bulunmuş, aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, bu anlamlı ilişkinin serum IFN- $\gamma$  ile IL-12 düzeyleri arasında ve CRP ile serum IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeyleri arasında da olduğu görülmüştür. Ancak IL-6 ile diğer sitokinler ve bir akut faz reaktanı olan CRP arasında bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde ESH ile sitokinler arasında da ilişki saptanmamıştır.

Brusellozun patogenezinde sitokinlerin rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için farklı klinik evrelerdeki daha fazla sayıda hastada, serum sitokin düzeylerinin araştırılacağı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn CW. *Brucella* species. In: Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn CW (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:482-91.
2. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2005:2669-74.
3. Gotuzzo E, Carillo C. *Brucella*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1717-24.
4. Oliveira SC, Harms JS, Rech EL, et al. The role of T cell subsets and cytokines in the regulation of intracellular bacterial infection. *Braz J Med Biolog Res* 1998;31: 77-84.
5. Fernandez-Lago L, Monte M, Chordi A. Endogenous gamma interferon and interleukin-10 in *Brucella* abortus 2308 infection in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996;15:109-14.
6. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:9-18.
7. Ahmed K, Al-Matrouk KA, Martinez G, Oishi K, Rotimi VO, Nagatake T. Increased serum levels of interferon- $\gamma$  and interleukin-12 during human brucellosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:425-7.
8. Akbulut HH, Kılıç SS, Bulut V, Ozden M. Determination of intracellular cytokines produced by Th1 and Th2 cells using flow cytometry in patients with brucellosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;45:253-8.
9. Saunders BM, Liu Z, Zhan Y, Cheers C. Interleukin-6 production during chronic experimental infection. *Immunology and Cell Biology* 1993;71:275-80.
10. Refik M, Mehmet N, Durmaz R, Ersoy Y. Cytokine profile and nitric oxide levels in sera from patients with acute brucellosis. *Braz J Med Biolog Res* 2004;37:1659-63.
11. Wyckoff JH 3<sup>rd</sup>. Bovine T lymphocyte responses to *Brucella abortus*. *Vet Microbiol* 2002;90:395-415.
12. Zhan Y, Kelso A, Cheers C. Differential activation of *Brucella*-reactive CD4<sup>+</sup> T cells by *Brucella* infection or immunization with antigenic extracts. *Infect Immun* 1995;63:969-75.
13. Bauer J, Herrmann F. Interleukin-6 in clinical medicine. *Ann Hematol* 1991;62:203-10.
14. Zhan Y, Cheers C. Endogenous interleukin-12 is involved in resistance to *Brucella abortus* infection. *Infect Immun* 1995;63:1387-90.
15. Stevens MG, Pugh GW, Tabatabai LB. Effects of gamma interferon and indomethacin in preventing *Brucella abortus* infections in mice. *Infect Immun* 1992;60:4407-9.
16. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB (eds). *Medical Immunology*. 10<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Companies, 2001:148-66.
17. Trinchieri G. Proinflammatory and immunoregulatory functions of interleukin-12. *Int Rev Immunol* 1998;16:365-96.
18. Biron CA, Gazzinelli RT. Effects of interleukin-12 on immune responses to microbial infections: A key mediator in regulating disease outcome. *Curr Opin Immunol* 1995;7:485-96.
19. De Maeyer E, De Maeyer-Guignard J. Interferon-gamma. *Curr Opin Immunol* 1992;4:321-6.
20. Frasca D, Adorini L, Landolfo S, Doria G. Enhancing effect of interferon-gamma on helper T cell activity and interleukin-2 production. *J Immunol* 1985;134:3907-11.
21. Jones SM, Winter AJ. Survival of virulent and attenuated strains of *Brucella abortus* in normal and gamma interferon-activated murine peritoneal macrophages. *Infect Immun* 1992;60:3011-4.

22. Zhan Y, Cheers C. Endogenous gamma interferon mediates resistance to *Brucella abortus* infection. *Infect Immun* 1993;61:4899-901.
23. Pasquali P, Adone R, Gasbarre LC, Pistoia C, Ciuchini F. Effect of exogenous interleukin-18 and interleukin-12 in the course of *Brucella abortus* 2308 infection in mice. *Clin Diag Lab Immunol* 2002;9:491-2.
24. Sun Y, Tokushige K, Isono E, Yamauchi K, Obata H. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with acute hepatitis. *J Clin Immunol* 1992;12:197-200.
25. Demirdag K, Ozden M, Kalkan A, Godekmerdan A, Kılıc SS. Serum cytokine levels in patients with acute brucellosis and their relation to the inflammatory markers. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;39:149-53.
26. Bakri Hassan A, Ronnelid J, Gunnarsson I, Berg L, Lundberg I. Increased serum levels of immunoglobulins, C-reactive protein, type 1 and type 2 cytokines in patients with mixed connective tissue disease. *J Autoimmun* 1998;11:503-8.
27. Nalbant S, Koc B, Top C, et al. Hypersensitivity vasculitis and cytokines. *Rheumatol Int* 2002;22:244-8.
28. Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in North-Western Greece: A retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 1996;155:1-6.
29. Pourbagher MA, Pourbagher A, Savas L, et al. Clinical pattern and abdominal sonographic findings in 251 cases of brucellosis in Southern Turkey. *AJR Am Roentgenol* 2006;187:191-4.
30. Bayraktar M, Bayraktar N, Bayındır Y, Durmaz R. Brusellozlu hastalarda serum C-reaktif protein, demir ve ferritin düzeylerinin tanı ve izlemdeki değeri. *ANKEM Dergisi* 2005;19:61-3.
31. Ozden M, Kalkan A, Demirdag K, Kılıc SS, Denk A, Yuçer P. Hepatocyte growth factor (HGF) in patients with acute brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2004;36:109-13.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Neşe ATEŞ ARICA

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ANKARA

e-mail: drneseaa@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 03.02.2007

Kabul Tarihi: 24.04.2007