

ARAŞTIRMA

Serdar Gül¹
Barış Öztürk²
Ferit Kuşçu²
Yunus Gürbüz²
Emin Ediz Tütüncü²
Rüçhan Türkyılmaz²

¹S.B. Sorgun Devlet Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Yozgat

²S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara

Yazışma Adresi
Dr. Barış Öztürk
Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH
Tel: 05056434048
Fax:03123186690
E mail: dbarisozturk@yahoo.com

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Brusellozlu Hastaların Serum İnterlökin-12 ve İnterferon Gama Düzeylerinin Saptanması ve Bruselloz Tanısındaki Rollerinin Araştırılması

ÖZET

Amaç: Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülen önemli bir zoonozdur. Hastalığın akut döneminde sitokin salınımı olmaktadır ve bu hastalığa karşı gerçekleşen ilk savunma mekanizmasıdır. Bu çalışmada, sitokinlerin brusella hastalığı tanısındaki rolünün araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, brusellozlu hastaların interferon gama (IFN- γ) ve interlökin-12 (IL-12) serum düzeyleri ölçülüp, sağlıklı kontrol grubunun serum değerleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda IFN- γ ve IL-12 düzeyleri, diğer gruba göre daha yüksek seviyelerde ölçüldü. Yapılan diskriminant analiz sonucu kontrol grubunda bulunanlar %100 oranında doğru olarak tahmin edilirken, hasta grubundakiler %94.4 oranında doğru olarak tahmin edildi.

Sonuç: Antikor yanıtının henüz oluşmadığı akut hastalık döneminde, ölçülecek olan IFN- γ ve IL-12 düzeylerinin, brusella ayırıcı tanısı için yardımcı bir yöntem olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, İnterferon gama, İnterlökin-12

Investigation of Serum Interleukin-12 and Interferon Gamma Levels in Patients with Brucellosis and Their Roles in Diagnosis of Brucellosis

ABSTRACT

Objective: Brucellosis is an important zoonotic infectious disease which is endemic in our country. Cytokine release is the first defense mechanism in the acute phase of the disease. In the current study, role of cytokine in brucellosis diagnosis was aimed to investigate.

Methods: In our study, Interferon gamma (IFN- γ) and Interleukin-12 (IL-12) levels of brucellosis patients were compared with levels in healthy control group.

Results: IFN- γ and IL-12 levels of brucellosis patients in our study were higher than control group. By discriminant analyze control group was predicted 100% and patient group was predicted 94.4%.

Conclusion: It was concluded that before the antibody response, detecting IFN- γ and IL-12 levels may be useful in the differential diagnosis of brucellosis.

Keywords: Brucellosis, Interferon gamma, Interleukin-12

GİRİŞ

Bruselloz, özellikle kırsal kesimlerde, hayvancılıkla yoğun olarak uğraşan ve süt hijyenine gerekli önemi göstermeyen toplumlarda yaygın izlenen bir zoonozdur (1). Hastalık Akdeniz, Orta Doğu, Güney Amerika'da yaygın olarak izlenmektedir. Yılda yaklaşık 500 bin yeni vakanın çıktığı tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde ise özellikle İç Anadolu, Doğu ve Güney Doğu Anadolu bölgeleri hastalık için endemiktir (3). Hastalık patogenezinde etkenin intrasellüler bakteri olmasının büyük rolü vardır. Hastalığın akut evresinde yoğun sitokin salınımı ve buna bağlı olarak makrofaj salınımı artmakta ve bakterilerin büyük kısmı öldürülmektedir. Bu dönemde yüksek ateş, kırgınlık gibi klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Daha sonra patojenin intrasellüler yaşama yeteneği, hastalığı kronik sürece sürüklemektedir (4). Hastalığın kesin tanısı mikroorganizmanın kan, kemik iliği veya diğer dokulardan üretilmesiyle konulur. Ancak bakteriyi üretmek zor olduğundan serolojik testler tanıda çok önem kazanmaktadır (5). Biz bu çalışmada brusellozlu olgularda interferon gamma (IFN- γ) ve interlökin-12 (IL-12) düzeylerinin ayırıcı tanıda kullanılabilirliğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, brusellozlu ve sağlıklı kontrol grubunda planlandı. Bruselloz düşünülen hastaların ve tamamen sağlıklı insanlardan oluşan kontrol grubunun serumları alındı ve -20 °C'de saklandı. Rose Bengal testi pozitif, standart tüp aglütinasyonu 1/160 üstünde olanlar çalışmaya dahil edildi. Tüm serumlardan enzyim-linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemiyle IFN- γ (BioSource Europe SA, 8 B-1400, Nivelles, Belgium) ve IL-12 (BioSource Europe SA, 8 B-1400, Nivelles, Belgium) çalışıldı. Sonuçlar SPSS 11.0 paket programına kaydedildi. Karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastalık tanısı tahmininde kullanılmasını belirlemek için diskriminant analiz yapıldı.

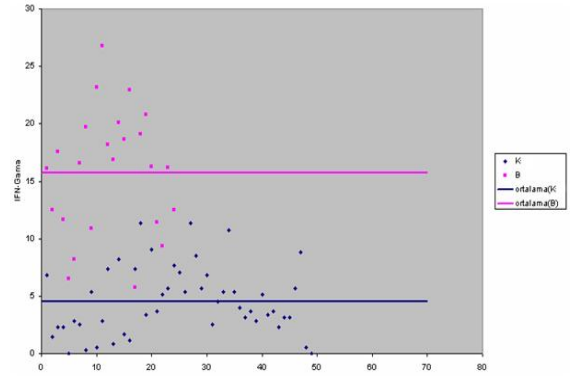
BULGULAR

Çalışmaya 24 brusellozlu, 48 sağlıklı kişi dahil edildi. Brusellozlu hastaların yaş ortalaması 38.5 (SD:10.5), kontrol grubunun yaş ortalaması 38.2 (SD:9.2) yıl olarak tespit edildi. Brusella grubunda IFN- γ düzeyleri 15.74 pg/ml (SD:5.45), kontrol grubunda 4.54 pg/ml (SD:2.98) iken ($p<0.05$), IL-12 düzeyleri brusella grubunda 5.25 pg/ml (SD:2.45), kontrol grubunda 2.95 pg/ml (SD:0.65) olarak tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 1 ve 2). Diskriminant analiz sonucunda kontrol grubu %100 oranında doğru tahmin edilirken, brusella grubunda %94.4 oranında doğru olarak tahmin edildi.

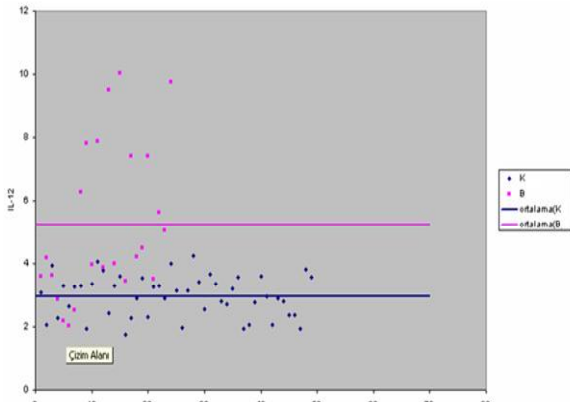
TARTIŞMA

Bruselloz, intrasellüler bir enfeksiyon olduğu için makrofaj kaynaklı sitokinler patogenezde önem arz etmektedir (4). Hayvan deneyleriyle brusella enfeksiyonuna bağlı sitokin salınımı ispatlanmıştır. Yapılan bir fare deneyinde, deneğin IL-12'si

endojen olarak yok edildiğinde brusella enfeksiyonunu şiddetli olarak geçirdiği gözlenmiştir (6). Başka bir çalışmada farede, yok edilen IL-12 sonrası T hücrelerden IFN- γ üretiminin azaldığı gözlenmiştir (7). Yine başka bir modelde brusella enfeksiyonu oluşturulmuş farelere ilk beş gün içinde IL-12 enjeksiyonu yapıldığında IFN- γ miktarında artış olduğu, ancak beşinci günden sonra yapılan enjeksiyonlarda artışın olmadığı gözlemlenmiştir (8).



Şekil 1. Brusella hastalarında ve kontrol grubunda IFN- γ düzeyleri



Şekil 2. Brusella hastalarında ve kontrol grubunda IL-12 düzeyleri

Bruselloz seyrinde artan sitokin salınımını insan üzerinde gösteren çalışmalar nadirdir. Ahmed ve ark. (9)'nın yaptığı çalışmada IL-8, IFN- γ ve IL-12 düzeylerinde yükselme, IL-4 düzeyinde ise azalma gözlenmiştir. Bu da akut brusellozda Th1 yolunun etkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak IFN- γ ve IL-12 serum düzeyleri hasta grubunda daha yüksek bulundu.

Bruselloz tanısı için bakteriyi izole etmek birçok etkene bağlı olduğu için zordur. Özellikle önceden kullanılan antibiyotikler sonucu olumsuz etkilemektedir. Bundan dolayı tanı için daha çok

serolojik testlerden yararlanılmaktadır (10). Ancak akut dönemde antikor yanıtı geç olduğundan, serolojik testler bazen tanıda yetersiz kalabilmektedir. PCR ise kullanılabilir diğer bir umut verici methodur, ancak yaygın kullanıma henüz geçmemiştir (11).

Hastalık döneminde serum değerlerinin yükseldiği ispatlanan IFN- γ ve IL-12 sitokinlerinin, negatif prediktif değerinin yüksekliğinden yararlanarak brusella ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini düşünüyoruz. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mantur BG, Amarnath SK. Brucellosis in India - a review. J Biosci 2008; 33(4): 539-547.
2. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. Vet Microbiol 2010; 140(3-4):392-398.
3. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010; 14(6): 469-478.
4. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. Lancet Infect Dis 2007; 7(12): 775-786.
5. Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis-a review of the literature. Part I: Techniques for direct detection and identification of Brucella spp. Clin Lab 2003;49(9-10): 487-505.
6. Zhan Y, Cheers C. Endogenous interleukin-12 is involved in resistance to *Brucella abortus* infection. Infect Immun 1995; 63(4): 1387-1390.
7. Zhan Y, Liu Z, Cheers C. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-12 contribute to resistance to the intracellular bacterium *Brucella abortus* by different mechanisms. Infect Immun 1996; 64(7): 2782-2786.
8. Pasquali P, Adone R, Gasbarre LC, Pistoia C, Ciuchini F. Effect of exogenous interleukin-18 (IL-18) and IL-12 in the course of *Brucella abortus* 2308 infection in mice. Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9(2): 491-492.
9. 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(3): 425-427.
10. Ciftçi C, Öztürk F, Öztekin A, ve ark. Comparison of the serological tests used for the laboratory diagnosis of brucellosis. Mikrobiyol Bul 2005; 39(3): 291-299.
11. Navarro E, Casao MA, Solera J. Diagnosis of human brucellosis using PCR. Expert Rev Mol Diagn 2004; 4(1): 115-123.