Enfeksiyon hastalıklarının ta biyobelirteç olarak sitokin ve kemokinler

Dr Banu Karaca
Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları AD

Sunum Planı

- Giriş-Tanımlar
- Bakteriyel
- Fungal
- Viral
- Paraziter enfeksiyonlarda sitokin ve kemokin paterni

Giriş-Tanımlar

- Enfeksiyonların kontrolünde doğal ve kazanılmış immun yanıt
- Bu 2 sistem arasında sitokinler orkestra şefi
- Makrofaj, lenfosit, PNL, endotelial, epitelial hücreler, adiposit ve bağ dokudan salınır
- Protein yapıda, kısa ömürlü
- Sitokinler

6 aile

L1, TNF, IL-17, IL-6 , Tip 1 ve Tip 2

- Kemokinler kemotaksis (inflamasyon alanına immun hücre göçü) görevi olan sitokinler

4 aile C-X-C, C-C, C, CX3C

Proinflammatory/T cells	IL-6, IL-7, IL-8, IL-9; Il-12 p40; Il-15; IL-17, IFN-γ, TNF-α, GM-CSF
Anti-inflammatroy/Th2 cells	Il-1Rα, sIL2Rα; Il-4, IL-5, Il-10, Il-13
Chemoattractants	CXCL10; CCL2, CCL7, CCL22, CCL3, CCL4, CCL11
Growth factors	VEGF, EGF, FGF-2

Gürtler, L.G. Cytokines and chemokines involved in the defense reaction against HIV-1 and hepatitis B virus: isn't it time to use a standardized nomenclature of the involved mediators?. *Virus Genes* **56,** 120–127 (2020). https://doi.org/10.1007/s11262-019-01721-8

Sitokin ve kemokin?

Esas görevleri

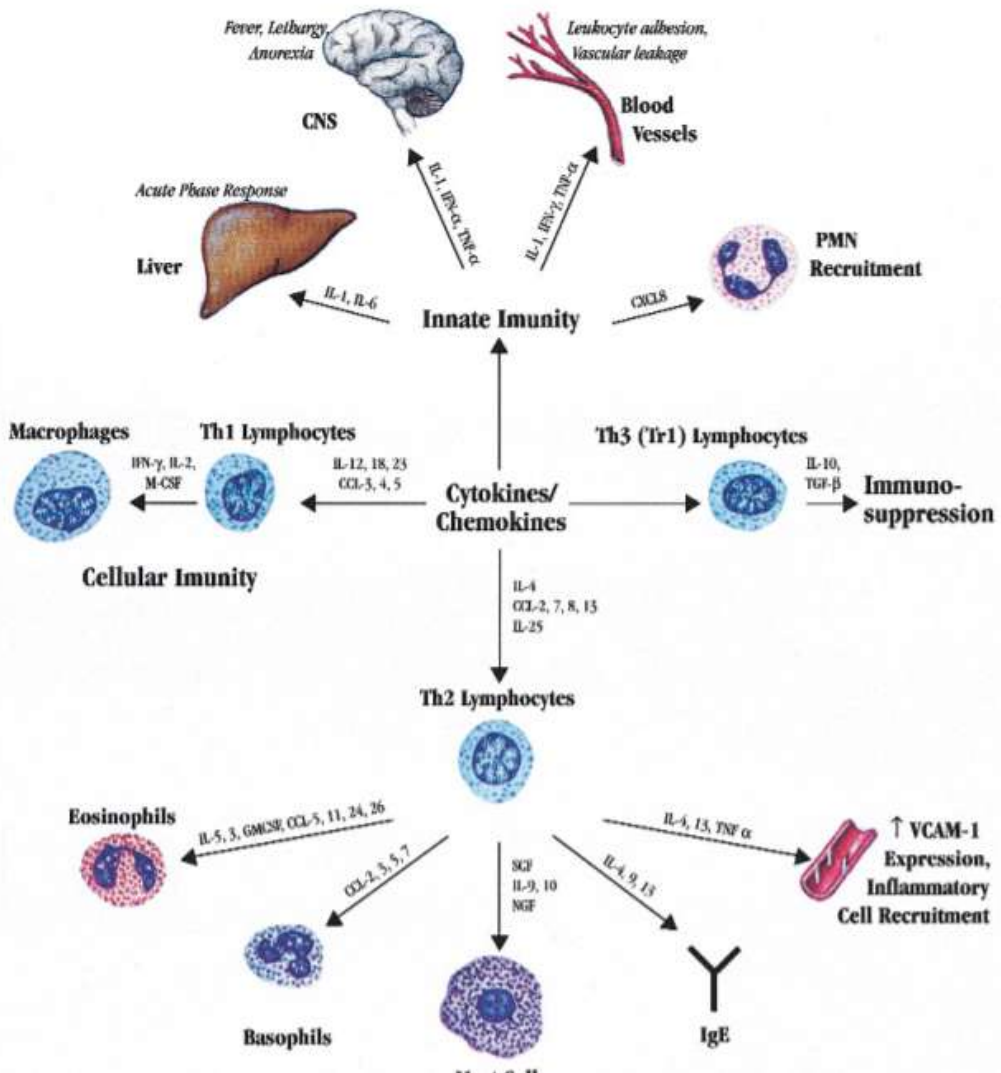
- İntersellüler iletişim
- Doğal ve adaptif yanıtın koordinasyonu
- Lokal ve sistemik enflamasyonun regule edilmesi
- İmmun hücre differansiasyonu
- Metabolik
- Kemotaksis
- Doku tamiri
- Anjiogenez
- Hematopoiezis

Disregulasyon

- Sepsis
- Kronik inflamasyon
- Allerjik reaksiyonlar (BA vb)
- KOAH
- *HIV*, AIDS demans kompleks, HIV ensefaliti
- RA
- MS, Alzheimer
- İnterstisyel fibrozis
- Psöriazis
- Stroke
- Tm gelişimi, kanser
- AS
- Otoimmun hastalık
- Crohn

Sitokin ve kemokinlerin fonksiyonları

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 111, NUMBER 2



Th1 like lenfositler IFN-γ üretimi ile sellüler immunite

Th2 like lenfositler IL-4,5,9,13 sentezi ile humoral ve allerjik yanıt

Th3 like lenfositler immun supresif eğilim IL-10, TGF-β sentezi

Yeni biyomarker ihtiyacı?

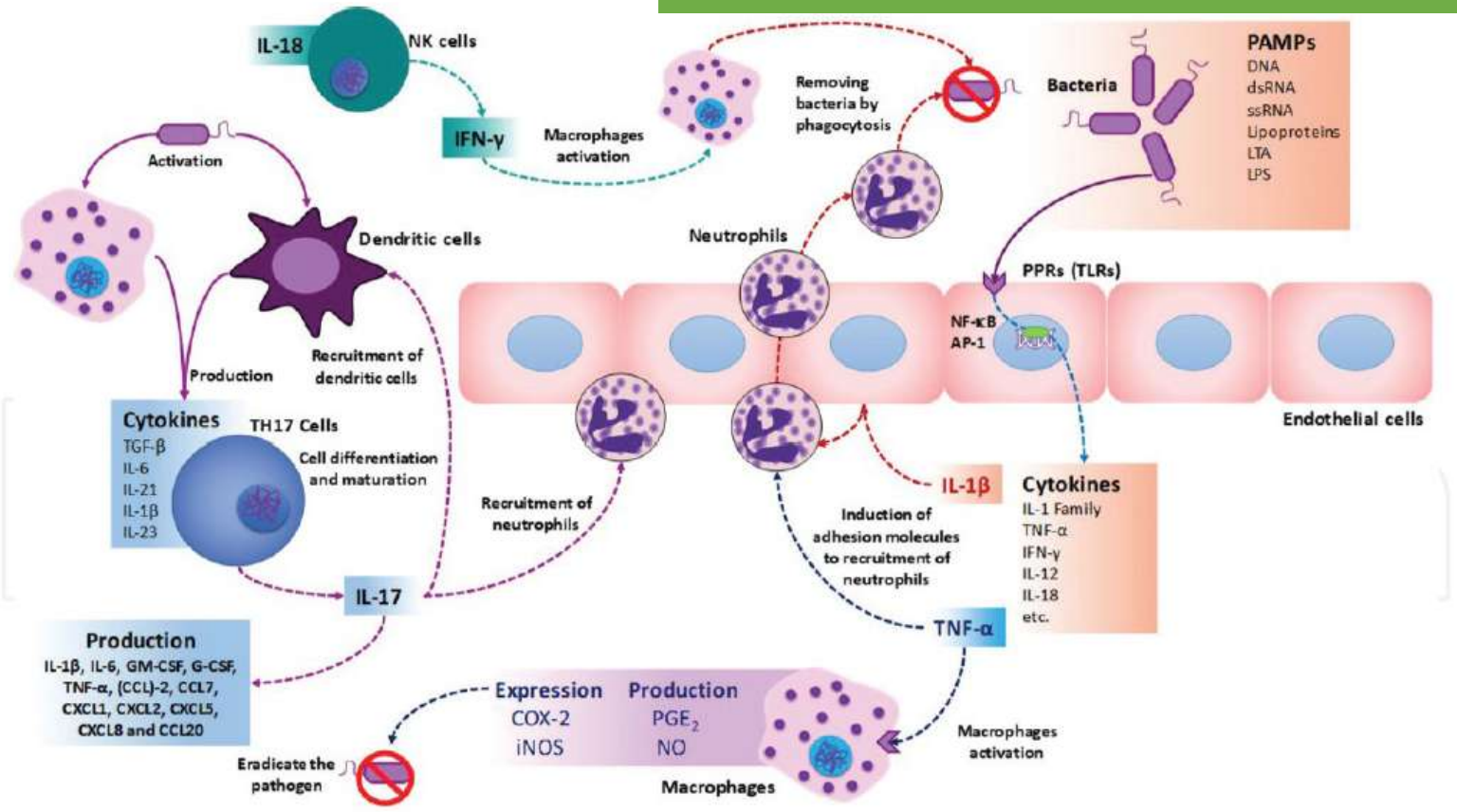
- Bakteriyel/viral enfeksiyon ayırımı etkin ampirik tedavide önemli
- CRP bakteriyel enf/otoimmun patoloji/hematolojik malignite ayırımında spesifitesi düşük

  Stres, CVS patolojilerde yükselir
- PCT enfeksiyon dışı nedenlere bağlı SIRS da yükselir

  (CP cerrahi, ısı hasarı)
- CRP ve PCT yarı ömrü uzun

Bakteriyel enfeksiyonlarda sitokin profili

IL-1β endotel hücresindeki adhezyon moleküllerinin ekpresyonunu indükler, enf alanına nötrofil migrasyonu
TNF-α nötrofil, makrofaj migrasyonu ve enf bölgesinde proinflamatuar mediatör ekpresyonu
Th17 hücresi IL-17A sentezler, IL-1β, IL-6, GM-CSF, G-CSF, TNF-α ve adhezyon molekülleri üretimini indükler
IL-18 TNF-α, IL-1β, IL-8, GM-CSF sentezini arttırır, nötrofil migrasyonu ve aktivasyonu



Mihret et al. BMC Infectious Diseases 2014, 14:125
http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/125

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE Open Access

Impact of HIV co-infection on plasma level of cytokines and chemokines of pulmonary tuberculosis patients

Adane Mihret[1,2,3*], Markos Abebe[1], Yonas Bekele[1], Abraham Aseffa[1], Gerhard Walzl[3] and Rawleigh Howe[1]

- 17 HIV negatif ve 17 *HIV* – pulmoner tbc koenfekte olgu
- HIV negatif tbc olgularında anti tbc tedavisinden sonra

  IFN-γ, MCP-3, MIP-1β artmış

  IL-4 ve IP-10 azalmış

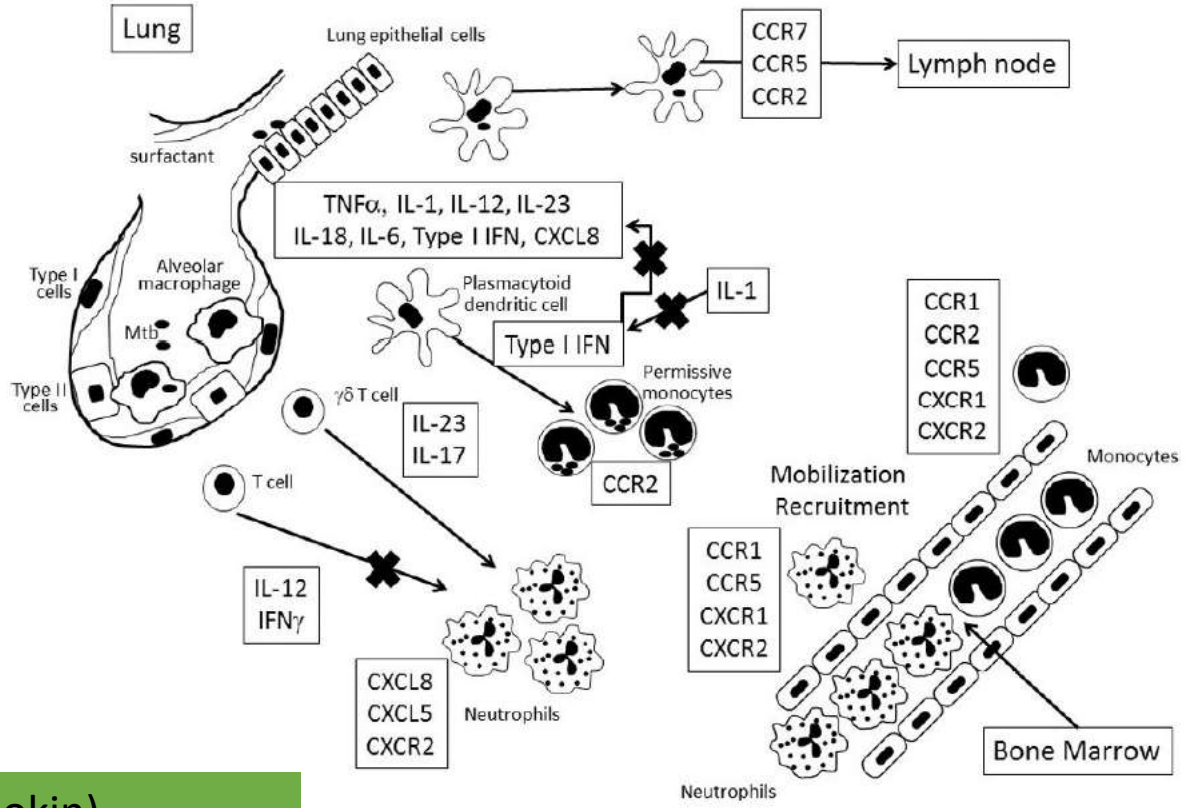
  IFN-γ/IL−10 ve IFN-γ/IL−4 oranında HIV negatif tbc da anlamlı artış, HIV pozitif olgularda saptanmamış.
- Uzamış immun yanıt bozukluğuyla ilgili olabilir
- Tbc ted HIV olgularında immun yanıtı düzeltememekte, immünolojik tabloyu HIV domine eder, sitokin kemokin üretiminin disregulasyonu

M tbc doğal immunitede sitokin ve kemokinlerin rolü

Published in final edited form as:
Microbiol Spectr. 2016 October ; 4(5): . doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0018-2016.

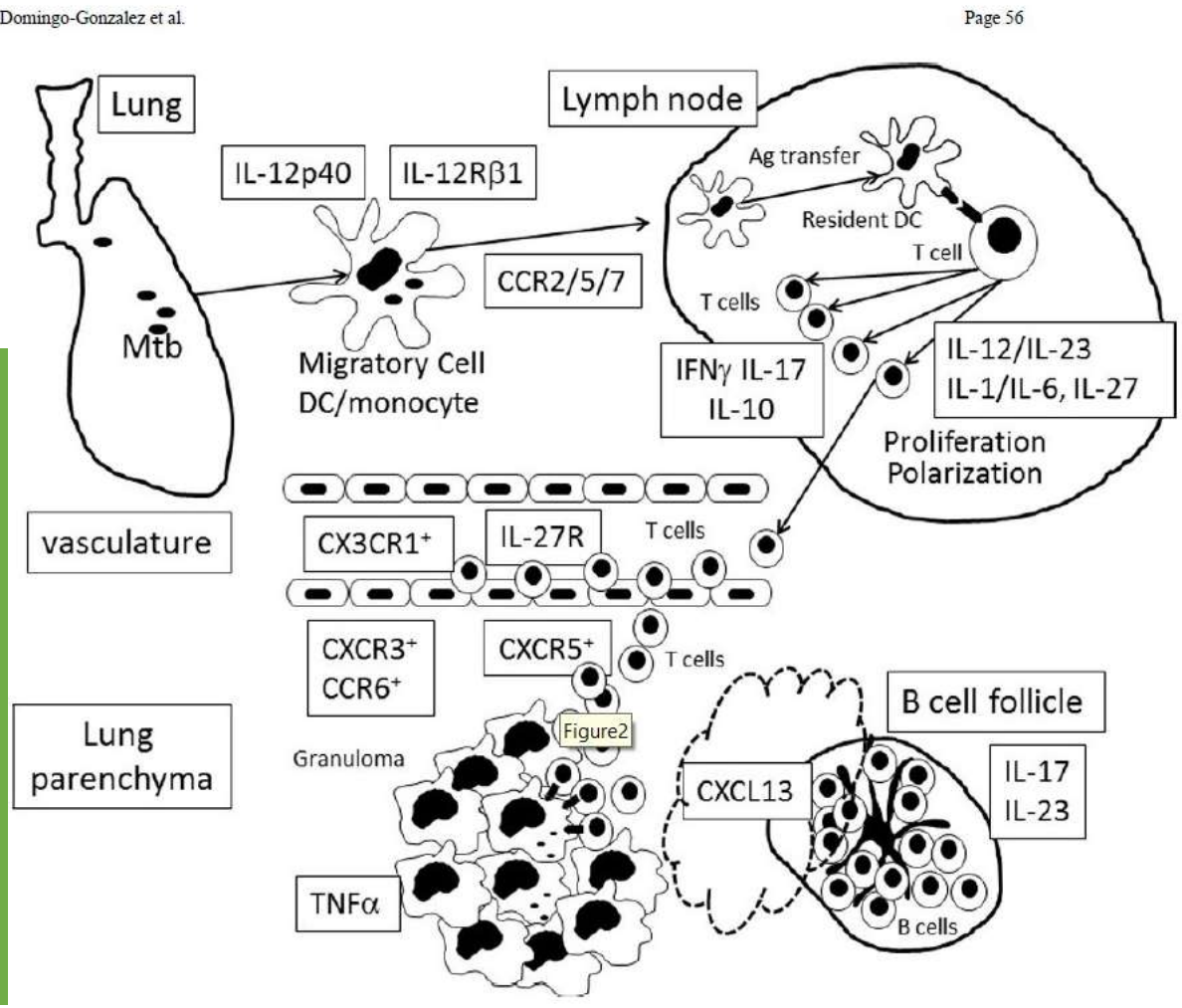
Cytokines and Chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* infection

Racquel Domingo-Gonzalez[*], **Oliver Prince**[*], **Andrea Cooper**[+], and **Shabaana Khader**[*]
[*]Department of Molecular Microbiology, Washington University in St. Louis, St. Louis MO U
[+]Department of Infection, Immunity and Inflammation, University of Leicester, UK



M tbc alveoler mak (TNFα)ve akc epitel hüc (diğer sitokin, kemokin)
CCR7 aracılı naive T cell uyarılır adaptif immun yanıt başlar
Sitokin-kemokin aracılığıyla Kİ den nötrofil, monosit göçü
Monosit göçünde IFN-1 gerekli, over ekspresyonunda CCR2 eksprese eden monosit artışı –bakteri üremesinin kontrolü azalır
Tip2 IFN (IFN-γ) IL-17 nin indüklediği nötrofil toplanmasını inh eder
CXCL5, CXCR2 hasar verici nötrofil toplanmasını düzenler

M tbc adaptif immun yanıtta sitokin ve kemokinlerin rolü



Migratuar hücreler bakteriyi IL-12p40, CCR2, CCR7 aracılığıyla LN a taşır
Aktive T hücreler LN dan inflame alana gelir
AG spesifik T hücreler CXCR5 eksprese eder
IL-23 ve IL-17 ye bağlı CXCL13 e yanıtı arttırır, granülom içinde enfekte makrofajları akt eder
Akciğerde T hücreler koruyucu ve negatif etkili olabilen IFNγ, TNFα, IL-17,IL10 ekspresyonu

Granulom oluşumu TNF, CXCL8
CCR7 konak savunması

TBC tanısında biyomarker olarak CXCL 10/IP-10

REVIEW ARTICLE

J Bacteriol Virol. Vol 50. No 4. December 2020: 50(4): 203–217
https://doi.org/10.4167/jbv.2020.50.4.203
eISSN 2093–0249

JBV

The Roles of Chemokines in Immune Response to Mycobacterial Infection

Seungwha Paik[1,2], Miso Yang[1,2], Hyun-Woo Suh[1,2], Eun-Kyeong Jo[1,2*]

- Tbc tanısında biyomarker CXCL10, IFN-α/β, IFN-γ
- Meta-analiz 18 çalışma 2836 olgu, pulmoner tbc için CXCL10/IP-10 tanısal

Qiu X, Xiong T, Su X, Qu Y, Ge L, Yue Y, et al. Accumulate evidence for IP-10 in diagnosing pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis 2019;19:924

- Sistematik derleme-meta-analiz 12 çalışma, 1023 olgu latent tbc tanısında IP-10 anlamlı

Qiu X, Tang Y, Yue Y, Zeng Y, Li W, Qu Y, et al. Accuracy of interferon-gamma-induced protein 10 for diagnosing latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2019;25:667-72

- IP-10, IL-18BP, IFN-γ ve IL-37 aktif pulmoner tbc olgularında sağlıklı kontrol /sağlıklı latent tbc dan yüksek

Wawrocki S, Seweryn M, Kielnierowski G, Rudnicka W, Wlodarczyk M, Druszczynska M. IL-18/IL-37/IP-10 signalling complex as a potential biomarker for discriminating active and latent TB. PLoS One 2019;14:e0225556

- PE-35(*rec mycob antijen prolin glutamat*) ve PE-68 stimulasyonu sonrası IP-10 düzeyi pulmoner tbc ve latent tbc olgularında sağlıklı kontrol olgularından yüksek, pulm ve latent tbc arasında fark yok

Mamishi S, Mahmoudi S, Banar M, Hosseinpour Sadeghi R, Marjani M, Pourakbari B. Diagnostic accuracy of interferon (IFN)-gamma inducible protein 10 (IP-10) as a biomarker for the discrimination of active and latent tuberculosis. Mol Biol Rep 2019;46:6263-9

- Çocuk tbc tanısında IP-10

Zhang W. IP-10 for the diagnosis of tuberculosis in children: Protocol for a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98:e15977.

- Pulmoner tbc da CCL1, CCL3, CXCL1,CXCL2, CXCL9 ve CXCL10 latent tbc /sağlıklı olgulara göre daha yüksek
- Kemokin yüksekliği bakteriyel yük ve hastalığın ciddiyeti ile korele ve anti tbc ted ile düşmekte

Kumar NP, Moideen K, Nancy A, Viswanathan V, Shruthi BS, Sivakumar S, et al. Plasma chemokines are biomarkers of disease severity, higher bacterial burden and delayed sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis. Sci Rep 2019;9:18217

- Aktif pulmoner /latent tbc ayırımında MCP-1 sensitif ve spesifik

Sun T, Wu B, Wang J, Yuan T, Huang H, Xu D, et al. Evaluation of the Diagnostic Efficacy of Monocyte Parameters and MCP-1 to Distinguishing Active Tuberculosis from Latent Tuberculosis. Clin Lab 2019;65.

- Düşük BMI tbc insidansında yükseklik TNF-α ve IL-2 ile ilişkili

Ekstrapulmoner tbc tanısında biyomarkerlar

- Tbc plevral effuzyon tanısında IFN-γ, IL-27 tanısal
- CXCL-9, CXCL-11, CXCL-12 tanısal? araştırılmalı

Zhang M, Li D, Hu ZD, Huang YL. The diagnostic utility of pleural markers for tuberculosis pleural effusion. Ann Transl Med 2020;8:607

- CXCL-13, IL-21 tbc plörezi hastalarında ciddiyet göstergesi

Jiang J, Cao Z, Qu J, Liu H, Han H, Cheng X. PD-1-expressing MAIT cells from patients with tuberculosis exhibit elevated production of CXCL13. Scand J Immunol 2020;91:e12858

- CCL27 anerjik tbc plevral eff olgularda>non anerjik plevral eff ve malıgn plevral eff

Kim HJ, Ryu S, Choi SH, Seo H, Yoo SS, Lee SY, et al. Comparison of biochemical parameters and chemokine levels in pleural fluid between patients with anergic and non-anergic tuberculous pleural effusion. Tuberculosis (Edinb) 2020;123:101940

- Tbc menenjit IL-12p40, IL-13, MIP-1α tanısal

Kwon JS, Park JH, Kim JY, Cha HH, Kim MJ, Chong YP, et al. Diagnostic Usefulness of Cytokine and Chemokine Levels in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Suspected Tuberculous Meningitis. Am J Trop Med Hyg 2019;101:343-9

0031-3998/07/6101-0093
PEDIATRIC RESEARCH
Copyright © 2006 International Pediatric Research Foundation, Inc.
Vol. 61, No. 1, 2007
Printed in U.S.A.

IP-10 Is an Early Diagnostic Marker for Identification of Late-Onset Bacterial Infection in Preterm Infants

PAK C. NG, KAREN LI, KIT M. CHUI, TING F. LEUNG, RAYMOND P. O. WONG, WINNIE C. W. CHU, ERIC WONG, AND TAI F. FOK

Departments of Pediatrics [P.C.N., K.L., K.M.C., T.F.L., R.P.O.W., T.F.F.] and Diagnostic Radiology and Organ Imaging [W.C.W.C.], Center of Epidemiology and Biostatistics [E.W.], Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

- Prospektif, düşük doğum ağırlıklı bebekler, 155 olası enf, 44 kanıtlanmış enf
- IP-10 (≥1250pg/mL) 0. saatte tüm septisemik bebeklerde %93 sensitif, %89 spesifik olarak yüksek bulunmuş
- IP-10 sepsisin erken dönem belirteci

Med Intensiva. 2013;37(8):510–518

medicina intensiva

www.elsevier.es/medintensiva

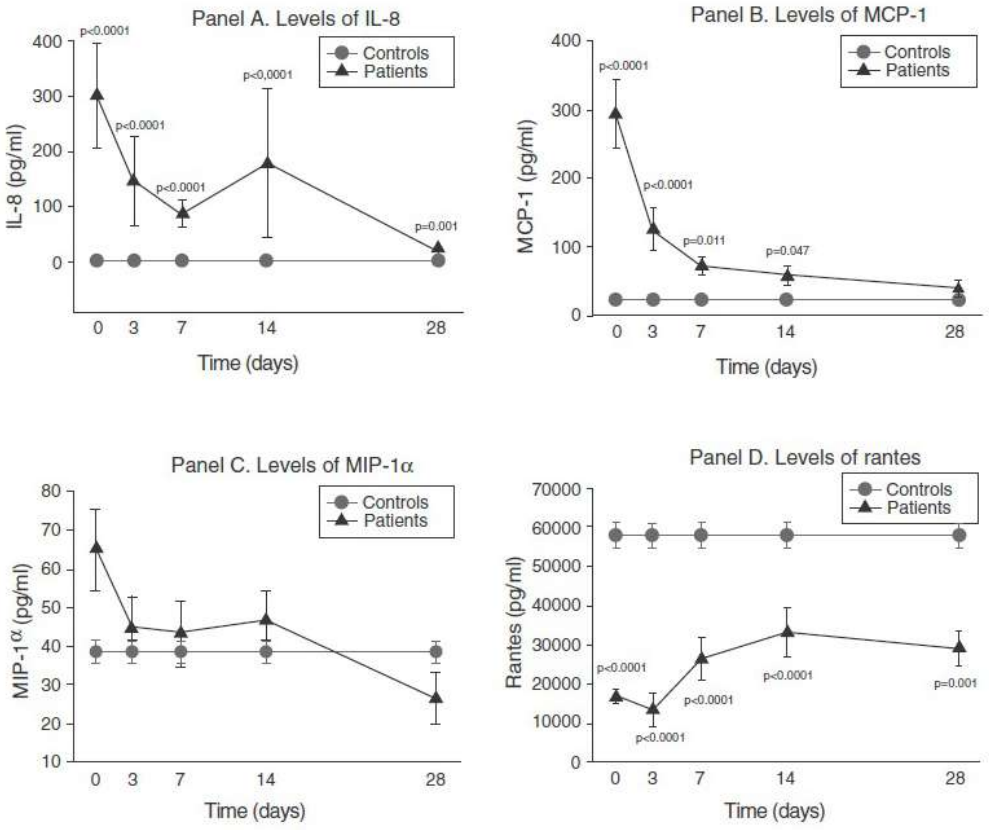
ORIGINAL

Role of circulating soluble chemokines in septic shock☆

R. de Pablo[a,b,*], J. Monserrat[b], A. Prieto[b], M. Álvarez-Mon[b,c]

[a] Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spain
[b] Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Unidad asociada al Centro Nacional de Biotecnología, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain
[c] Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe d

- Prospektif, gözlemsel
- ICU dahili ve cerrahi
- 52 septik şok olgusu, 36 kontrol
- IL-8 sepsisin indüklediği ABY, ARDS ve koagülopatinin güvenilir biyobelirteci
- MIP-1α artışı, RANTES düşüklüğü septik şok ve koagülopatide görülmekte
- Kemokinler septik şokta iyi bir mortalite belirteci değil



Mediators of Inflammation

Journal overview | For authors | For reviewers | For editors | Table o

Mediators of Inflammation / 2013 / **Article**

On this page

Abstract
Introduction
Methods
Results
Discussion
Conclusion

Clinical Study | Open Access
Volume 2013 | Article ID 190145 | https://doi.org/10.1155/2013/190145

Show citation

Cytokines and Chemokines as Biomarkers of Community-Acquired Bacterial Infection

Michal Holub,[1] David A. Lawrence,[2] Nancy Andersen,[2] Alžběta Davidová,[1] Ondřej Beran,[1] Vilma Marešová,[3] and Pavel Chalupa[1]

Show more

21 toplum kökenli bakt enf, 26 viral enf, 10 kontrol
IL-1Ra, IL-2, 6, TNF-α bakteriyel enf > viral ve kontrol gr
MIP-1β bakteriyel enf > kontrol gr
MCP-1 bakteriyel enf > viral enf
IL1Ra toplum kökenli bakteriyel enf markerı
septik şokta mortalite belirteci

Table 3: Serum cytokine and chemokine levels.

Analyte (pg/mL)	Bacterial infection ($n = 21$)	Viral infection ($n = 26$)	Control subjects ($n = 10$)	P value
IL-1Ra	15,868 ± 12,697*	4,090 ± 5,543	2,376 ± 2,563	<0.001
IL-2	22.2 ± 9.3*	11.2 ± 8.5	11,3 ± 7.2	0.002
IL-4	n.d.	n.d.	n.d.	n.t.
IL-6	237.4 ± 408.6*	n.d.	n.d.	<0.001
IL-8	49.3 ± 75.1	12.5 ± 15.2	12.1 ± 15.7	n.s.
TNF-α	20.7 ± 17.1*	3.0 ± 5.2	3.6 ± 8.1	<0.001
MCP-1	853.3 ± 1,175#	156.6 ± 104.4	223.3 ± 88.7	0.007
MIP-1β	222.1 ± 374.7+	56.0 ± 37.4	53.4 ± 26.4	0.005

Data are presented as mean ± standard deviation; n.d.: not detected; n.s.: not significant; n.t.: not tested; *$P < 0.05$, bacterial versus viral infection and control; #$P < 0.05$, bacterial infection versus viral infection only; +$P < 0.05$, bacterial versus control only.

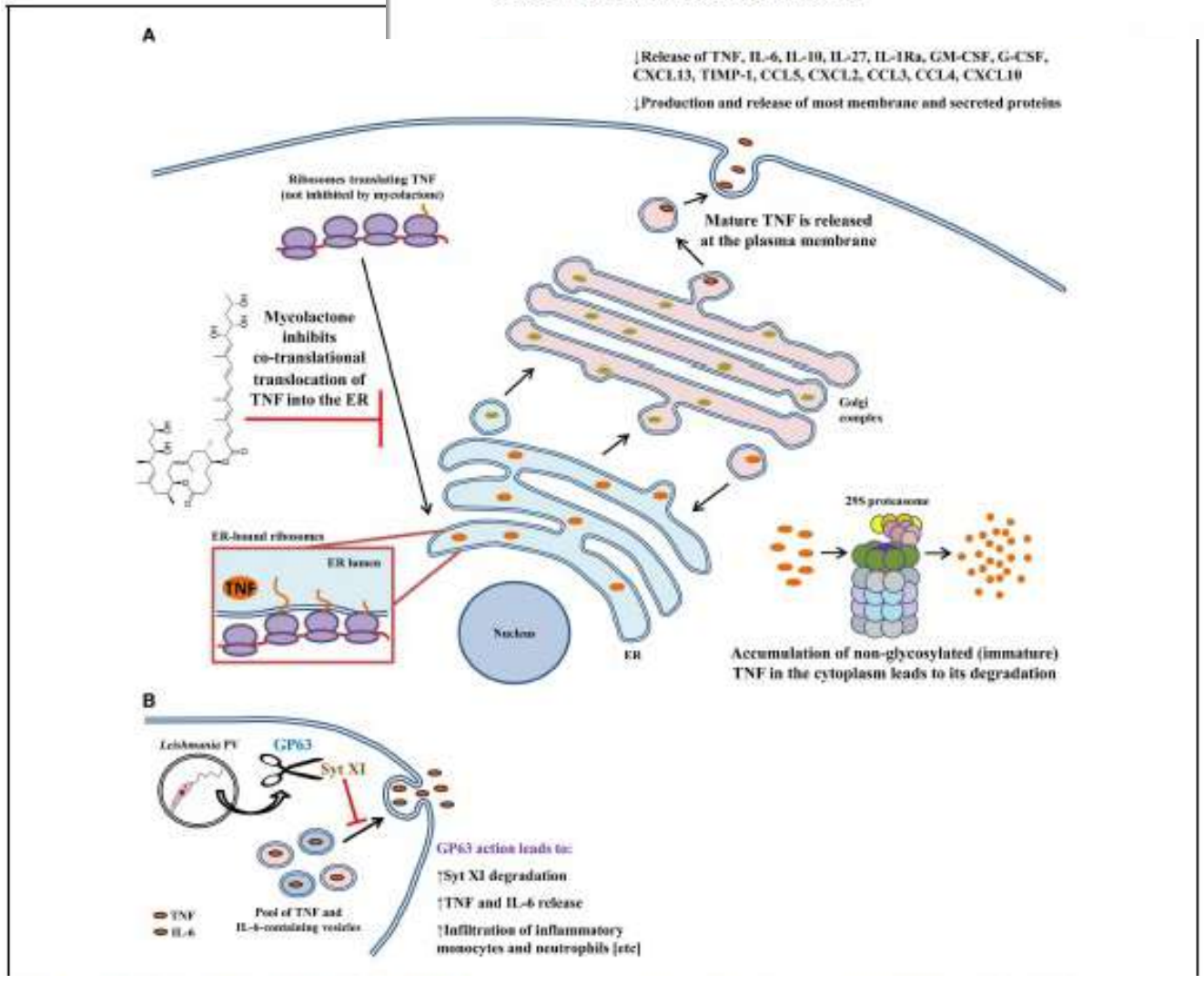
frontiers in IMMUNOLOGY

REVIEW ARTICLE
published: 07 October 2014
doi: 10.3389/fimmu.2014.00491

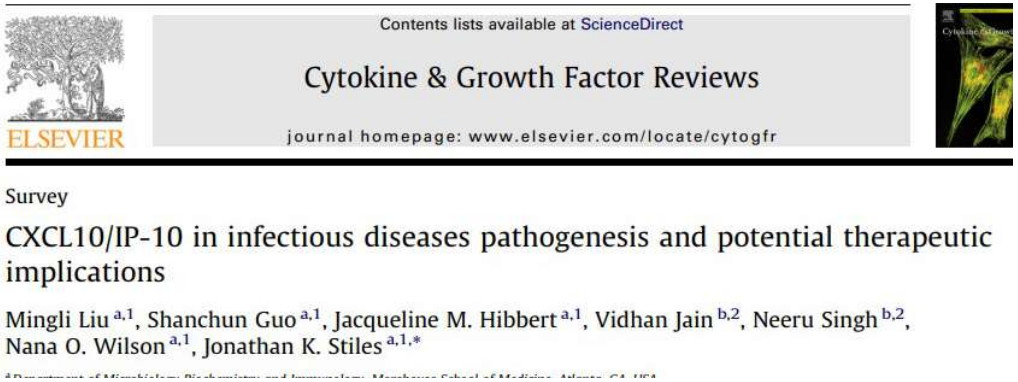
Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases

Guillermo Arango Duque[1,2]* and Albert Descoteaux[1,2]*

[1] INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada
[2] Centre for Host-Parasite Interactions, Laval, QC, Canada



M ulcerans Mycolactone TNF in modifikasyon için ER a transportuna engel olur
İmmun supresif ve sitotoksik etki


Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine & Growth Factor Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cytogfr

Survey

CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications

Mingli Liu [a,1], Shanchun Guo [a,1], Jacqueline M. Hibbert [a,1], Vidhan Jain [b,2], Neeru Singh [b,2], Nana O. Wilson [a,1], Jonathan K. Stiles [a,1,*]

- *Legionella pneumophila* enfeksiyonuna duyarlılıkta bozulmuş CXCL10 üretimi
- Leptospiroz plazma ve enfekte böbrek hücresinde CXCL10 artışı

Fungal enfeksiyonlarda sitokin profili

- 4 sınıf PRR(patern recognition reseptör)

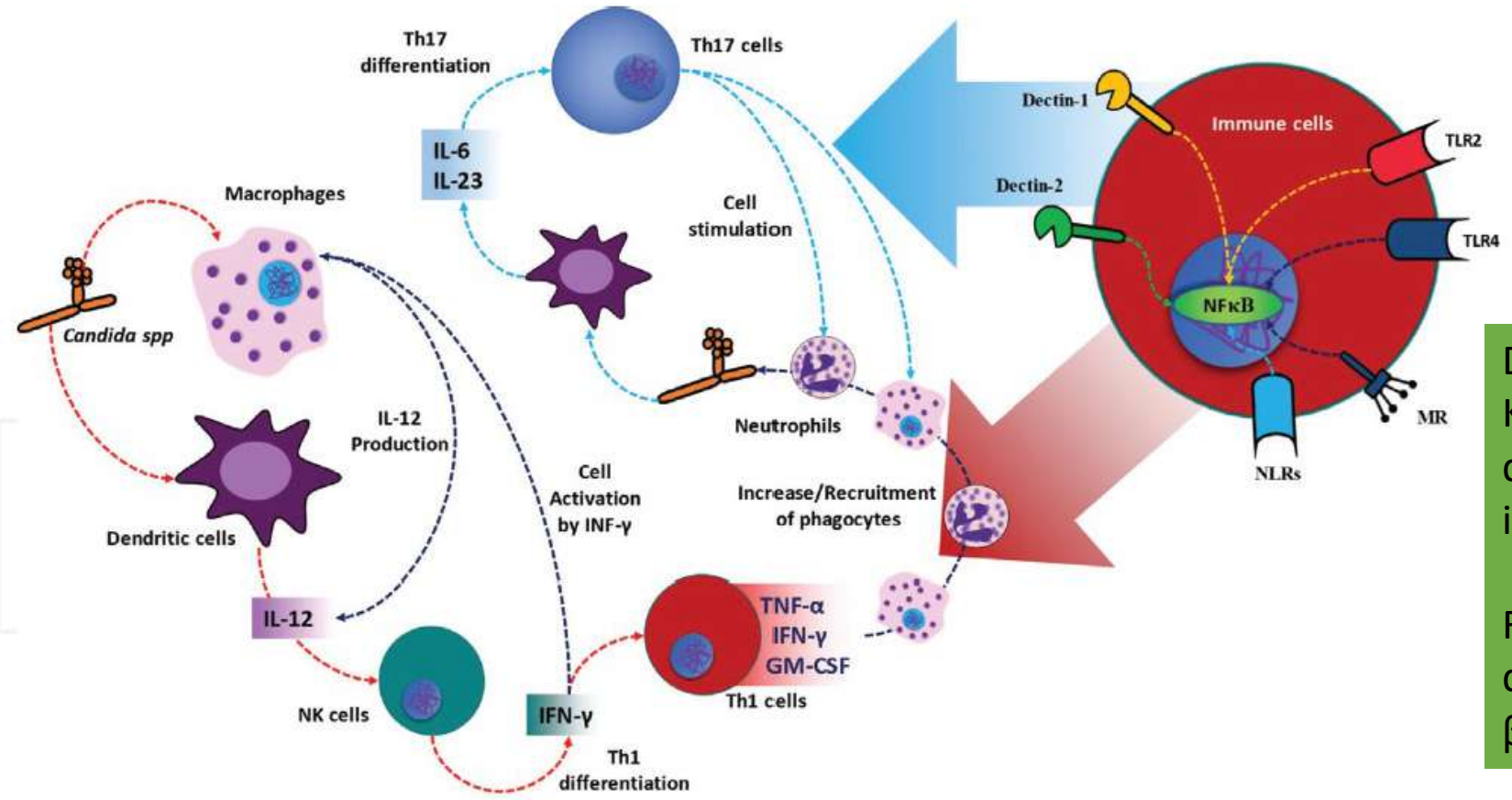
TLR

C tip lektin res (CLR)Dektin1,2 subgrup

NOD(nükleotid binding oligomerizasyon domain like res(NLR)

Retinoik asit inducible gene 1(RIG-1) like reseptörler(RLR)

PRR ler fungal PAMP(fungal antijen yapısı) leri tanır, sinyal sistemini başlatır, ve NF-κB vb sinyal yolakları ile IL-6, IL-1β, IL-12, TNF-α, GM-CSF, IFN-γ ve IL-23 sentezini indükler
Bu sitokinler fungal enfeksiyona karşı Th1 ve Th17 immun yanıtının differansiasyonu, nötrofil ve makrofajların migrasyon, adherens ve fagositozunu stimule eder



Dektin 1-2 *Candida spp*.nin tanınması, NF-KB transkripsyon faktörün aktivasyonu, diğer yollarla IL-6,IL-1β,IL-23 sentezini indükler ve bu da Th17 aktivasyonu

Fagositler mantar hücresini hücre duvarındaki mannan, β glukan, fosfokolin, β-1,6 glukan hatta DNA yı tanır

J Clin Lab Anal. 2020 Apr; 34(4): e23149.
Published online 2020 Jan 23. doi: 10.1002/jcla.23149

PMCID: PMC7171303
PMID: 31971308

Diagnostic efficacy of serum cytokines and chemokines in fungal bloodstream infection in febrile patients

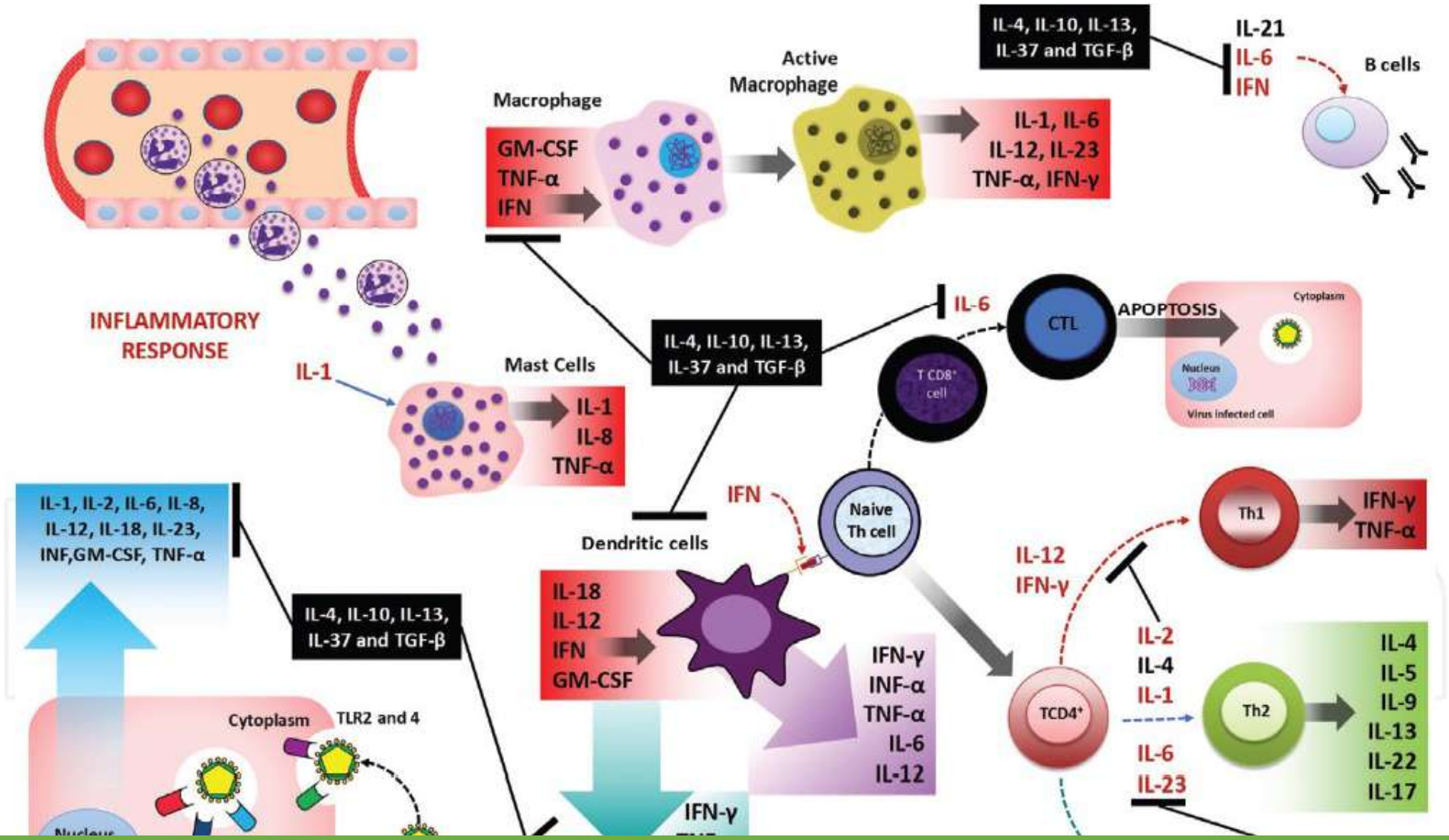
Qi Wang,[1,2] Ming Yang,[1,3] Chi Wang,[1] Jiayue Cui,[1,4] Xinjun Li,[1] and Chengbin Wang[1]

Author information · Article notes · Copyright and License information Disclaimer

- Fungemisi olan 41 hasta, 14 tip sitokin ve kemokin
- 57 kontrol
- IF-γ, TNF-α, MIP-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17 fungemi grubunda anlamlı olarak yüksek
- MIP-1β ve IL-17 kombinasyonu fungemi tanısında sensitif ve spesifik

Viral enfeksiyonlarda sitokin profili

- Epitelial hücreler IFN, IL-8, IL-6, IL-1, GM-CSF, TNF-α, IL-18, IL-12, IL-2, ve IL-23 salgılar
- IFN antiviral etki
- IL-8 enfeksiyon bölgesine fagosit hücrelerin göçünü sağlayan inflamatuar etki
- IL-1 apopitozu organize eder, nötrofiller için proinflamatuar ve kemotaktik
- GM-CSF hematopoietik büyüme faktörü, konak savunmasına immun hücre sağlar



Viral moleküller PRR tarafından tanınır, antiviral aktivite ve inflamasyon sinyal sistemi aktive olur

Virusle enfekte hücreden *IFNlar, IL-8, IL-6, IL-1,GM-CSF, TNF-α, IL-18, IL-12, IL-2, IL-23* salınır

Enfeksiyon bölgesine fagositler, mast hücreleri, NK göç eder

Th1 yolu aktive enfekte hücre ve virüs eliminasyonu

IL-4, IL-10, IL-13, IL-37, TGF-β iseTH2 ve Th17 yolağını aktive eder, immunomodulasyon ve anti-inflamasyon

- **Filovirus enfeksiyonu**

IL-1β, IL-5, IL-8, and IL-18, MIP-1α ve β gibi kemokinler, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), and IFN-γ–inducible protein 10(IP10)

- **Influenza enfeksiyonu**

TNF-α, IL-1α ve β, IL-6, IL-8

- **HCV**

IL-6, IL-8, MIP-1α, MIP-1β ve IL-1

- **Rota virüs**

IFN, IL-8, IL-6, IL-1 , TNF-α , IL-18 , IL-12, IL-2 ve IL-23 ekspresyonu gösterilmiştir

Viral enfeksiyonda sitokinlerin rolü

- IFN-1 antiviral protein ekpresyonunda majör rol

Viral replikasyon inh için otokrin/parakrin etki

NF ve makrofajlardan IL-12, IL-6, IFN-γ ve TNF-α sentezini indükler

Dendritik hücre differansiasyonu ile T ve B hücrelerine antijen sunumunu arttırır

- TNF-α

Endotelial hücrelerde adhezyon molekülü sentezini arttırarak nötrofil, monosit, ekstravazasyonunu sağlar

Kaspazları aktive ederek apopitozda rol alır

IFN-γ ile birlikte makrofajlara etki eder ve superoksid anyonları ve oksijen-azot radikalleri üretimi

- IL-1

IL-6 ile beraber hipotalamo pituiter aksa etki ederek ateş oluşumu

Histamin üretimi , vd,membran permeabilite arışı

Kemotaktik nötrofillerin enf alanına pasajı, bu aktivite CXCL8 kemokini ile artttırılır

- IL-18

IL-12, IL-6, IFN-γ, TNF-α, IFN-α indükler

IL-12 ile birlikte NK aktivasyonu, CD25 ve CD 69 ekpresyonunu stimule ederek sitotoksisite, NK apopitoza neden olur

- IL-6

Ateş mediatörü

CD8 hücrelerini aktive ederek osmotik lizis ile enfekte hücrelerin öldürülmesi

Th17 aktivasyonu yoluyla inflamasyon

B hücre aktivasyonu, plasma hücrelerine dönüşüm ve antikor sentezi

- IL-12

T cell uyarıcı faktör

Virusler IL-12 olmadığı ortamlarda da özgül olarak IFN sentezletebilir ve Th1 differansisasyonunu indükleyebilirler

- IL-2

Th2 differensiasyonu ve proliferasyonu

Th2: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ekprese eder, B hücre akt antikor sentezi

İmmunomodulatuar, anti-inflamatuar etki

- GM-CSF

Th 2 immunitesi ile ilişkili

Dendritik hücre aktivasyonu

İnflamatuar ve anti-inflamatuar etki

Nasal Cytokine and Chemokine Responses in Experimental Influenza A Virus Infection: Results of a Placebo-Controlled Trial of Intravenous Zanamivir Treatment

R. Scott Fritz,[1] Frederick G. Hayden,[4] David P. Calfee,[4] Lindsey M. R. Cass,[5] Amy W. Peng,[5] W. Gregory Alvord,[2] Warren Strober,[3] and Stephen E. Straus[3]

[1]*Science Applications International Corporation Frederick, Frederick Cancer Research and Development Center and* [2]*Data Management Services, Frederick, and* [3]*Laboratory of Clinical Investigation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland;* [4]*University of Virginia School of Medicine, Charlottesville;* [5]*GlaxoWellcome, Greenford, United Kingdom, and Research Triangle Park, North Carolina*

The Journal of Infectious Diseases 1999;180:586–93q 1999

Table 1. Correlations between nasal lavage fluid cytokine and chemokine responses and clinical features of experimental influenza A virus infection in 8 placebo recipients.

Feature	IL-6	TNF-α	IFN-γ	IL-10	MIP-1α	MIP-1β	MCP-1	RANTES
Viral titer	.76[a] (.04)	—	.76 (.04)	—[b]	.83 (.03)	—[b]	—[b]	—[b]
Symptoms								
Total	.83 (.03)	—[b]	.81 (.03)	.73 (.05)	.83 (.03)	.74 (.05)	—[b]	—[b]
Upper	.89 (.02)	—[b]	.83 (.03)	.81 (.03)	.80 (.03)	.81 (.03)	—[b]	—[b]
Lower	.89 (.02)	.87 (.02)	.92 (.02)	.93 (.01)	.84 (.03)	.87 (.02)	.77 (.04)	—[b]
Systemic	—[b]	—[b]	.89 (.02)	—[b]	.86 (.02)	—[b]	—[b]	—[b]
Temperature	.76 (.04)	—[b]	.88 (.02)	.74 (.05)	.81 (.03)	—[b]	—[b]	—[b]
Nasal discharge	.93 (.02)	.89 (.03)	.86 (.04)	.89 (.03)	.86 (.04)	.86 (.04)	—[b]	—[b]

NOTE. IFN, interferon; IL, interleukin; MCP, monocyte chemotactic protein; MIP, macrophage inflammatory protein; TNF, tumor necrosis factor.
[a] Spearman's rank correlation coefficient (*P*).
[b] Not significant, $P > .05$.

15 gönüllü H1N1 olgusundan nazal yıkama sıvısı örneklerinde sitokin ve kemokin ELISA
IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-10, MCP-1, and macrophage inflammatory protein–1α and –1β artmış
IL-6, IFN-γ virüs titresi, semptomlar, ateş, nazal akıntı miktarı, üst ve ASYE bulguları ile
IFN-γ sistemik semptomlarla
TNF-α, IL-10 nasal akıntı miktarı ile
MIP-1α tüm semptomlarla
MIP-1β ateş ve sistemik semptomlar dışı bulgularla
MCP-1 ASYE bulguları ile korele

RESEARCH FUND FOR THE CONTROL OF INFECTIOUS DISEASES

Role of cytokines and chemokines in severe and complicated influenza infections

Hong Kong Med J 2009;15(Suppl 8):S38-41

Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, NT, Hong Kong SAR
NLS Lee

- 39 H1N1 olgusu
- IL-6, IL-8, IP-10, MIG, RF, MCP-1 akut hastalıkta 2.5 kat artış, viral RNA konsantrasyonu ile korele
- Max değerler 3-4 gün, konvelesan dönemde düşme
- İleri yaş, komorbidite, kardiyak-respiratuar komplikasyonları olan olgularda sitokinler ve viral RNA yüksek
- IL-6 yüksek olgularda 5 günden uzun hastanede yatış oranı fazla

HIV ve sitokinler

MedCrave
Step into the World of Research
MOJ Immunology

Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview

- IL-2, IFN-γ azalır (Th1 sitokinleri)⬇
- IL-4, IL-10 (Th2 sitokinleri) ve proinflamatuar sitokinler IL-1,IL-6, IL-8, TNF-α artar ⬆
- TNF-α, TNF-β, IL-1, IL-6 HIV replikasyonunu arttırır
- IL-2, IL-7 ve IL-5 T hücrelerinde HIV-1 i arttırır

Review Article

Volume 4 Issue 2 - 2016

Kavita Gulati, Sreemanti Guhathakurta, Jagdish Joshi, Nishant Rai and Arunabha Ray*

Department of Pharmacology, University of Delhi, India

***Corresponding author:** Arunabha Ray, Director-Professor & Head, Department of Pharmacology, Vallabhbhai Patel Chest Institute, Faculty of Medicine, University of Delhi, Delhi-110 007, India; Tel: 91-9818037595; Fax: 91-11-27666549; Email: arunabha14@yahoo.co.in

Received: August 07, 2016 | **Published:** October 19, 2016

Yin et al. J Transl Med (2019) 17:417
https://doi.org/10.1186/s12967-019-02172-3

Journal of
Translational Medicine

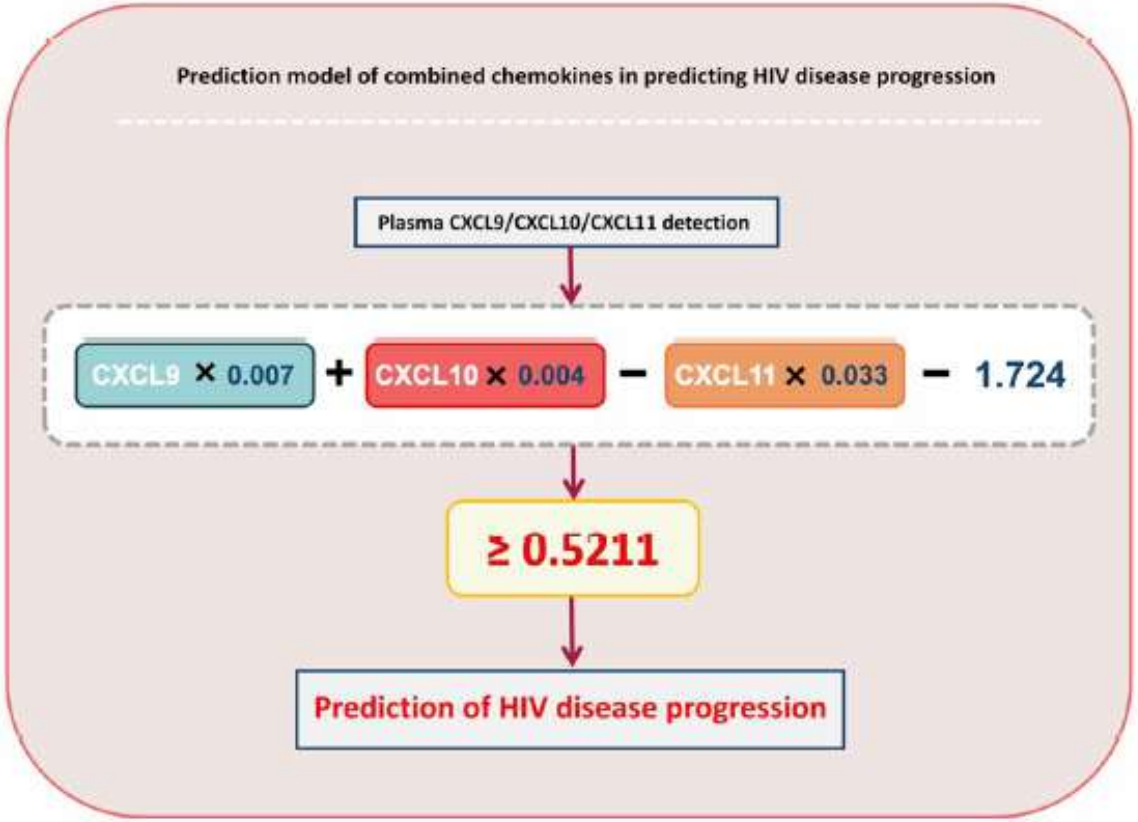
RESEARCH Open Access

The combination of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 levels during primary HIV infection predicts HIV disease progression

Xiaowan Yin[1†], Zhuo Wang[2,3†], Tong Wu[3†], Meichen Ma[1,3], Zining Zhang[1,3], Zhenxing Chu[1,3], Qinghai Hu[1,3], Haibo Ding[1,3], Xiaoxu Han[1,3], Junjie Xu[1,3], Hong Shang[1,3*] and Yongjun Jiang[1,3*]

- 54 MSM olgusu HIV öncesi ve sırasında, prospektif
- CXCL9, CXCL10 düzeyleri log viral yükü ≥4.5 olgularda daha yüksek
- CXCL9, CXCL10,CXCL11 ise CD4 sayısı <500 h/µL olgularda daha yüksek

- Progresyonu öngörmek için model
- MSM hasta grubunda uzun dönemde viral kontrol ve prognozu belirlemede bu 3 kemokin iyi biyomarkerlardır



Review > Curr Drug Targets. 2017;18(7):786-793. doi: 10.2174/1389450116666150804105937.

Chemokines in the Pathogenesis and as Therapeutical Markers and Targets of HCV Chronic Infection and HCV Extrahepatic Manifestations

Poupak Fallahi [1], Silvia Martina Ferrari [1], Dilia Giuggioli [2], Marco Sebastiani [2], Michele Colaci [2], Clodoveo Ferri [2], Alessandro Antonelli [3]

- *HCV* de Th1 immun yanıtın ve bu tip sitokinlerin predominansı kronik enfeksiyon ve ekstrahepatik tutulumlar
- CXCL 9,10,11 karaciğer hasarı, siroz
- IL28 B polimofizmi, ve dolaşan CXCL10 düzeyi tedavi etkinliğinin prognostik markerı
- Teorik olarak CXCL10 düzeyini düşüren ajanlar tedaviye yanıtı arttırabilir

J Viral Hepat. 2019 Apr;26(4):466-475. doi: 10.1111/jvh.13050. Epub 2019 Feb 1.

Role of soluble inflammatory mediators and different immune cell populations in early control of symptomatic acute hepatitis C virus infection

Julia Hengst [1], Andreas L Klein [1], Sebastian Lunemann [1 2], Katja Deterding [1 3], Svenja Hardtke [1], Christine S Falk [4 5], Michael P Manns [1 4], Markus Cornberg [1 4], Verena Schlaphoff [1], Heiner Wedemeyer [1 3 4]

- 26 semptomatik akut *HCV* olgusu
- 50 farklı sitokin, kemokin
- 13 olgu erken klirens
- 13 olgu 12 hafta sonunda HCV RNA pozitifliği devam eden
- Spontan erken *HCV* kontrolü IFN-α ve IL-16 ile ilişkili ve *HCV* RNA düzeyi ile korele

Springer Link

Review Paper | Published: 17 December 2019

Cytokines and chemokines involved in the defense reaction against HIV-1 and hepatitis B virus: isn't it time to use a standardized nomenclature of the involved mediators?

Lutz G. Gürtler

Virus Genes **56**, 120–127 (2020) | Cite this article

- HBV vireminin pik döneminde CXCL10 5 kat, CXCL9 2 kat artış
- Kronik HBV CXCL9,10,11 ve IL-10 düzeyleri yüksek
- IL-4 plazma HBV düzeyi pozitif korele
- HBV ilişkili ensefalopatide IL-6, IL-17a ve IFN-γ

- HIV co reseptör olarak CXCR4/CCR5 kemokin res nü kullanmakta (maraviroc, vicriviroc)
- Gp 120 ile TNF res 1-2 bağlanması HIV transkripsyonunu indüklemekte
- CCL2, CCL18, CCL19,CCL21, IL-6,IL-10 erken enf da artış
- CCR6, CCR7, CXCR3 blokaji HIV enfekte hücre rezervuar kontrolü
- Kadınlarda HIV ilişkili nörokognitif patolojiler CXCL10 ile korele

Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018 May 14;113(6):e170542. doi: 10.1590/0074-02760170542.

Analysis of the immunological biomarker profile during acute Zika virus infection reveals the overexpression of CXCL10, a chemokine linked to neuronal damage

Felipe Gomes Naveca [1,2], Gemilson Soares Pontes [3], Aileen Yu-Hen Chang [4], George Allan Villarouco da Silva [2,5], Valdinete Alves do Nascimento [1], Dana Cristina da Silva Monteiro [2], Marineide Souza da Silva [2], Lígia Fernandes Abdalla [2,6], João Hugo Abdalla Santos [7], Tatiana Amaral Pires de Almeida [1], Matilde Del Carmen Contreras Mejía [1], Tirza Gabrielle Ramos de Mesquita [5], Helia Valeria de Souza Encarnação [5], Matheus de Souza Gomes [8], Laurence Rodrigues Amaral [8], Ana Carolina Campi-Azevedo [9], Jordana Graziela Coelho-Dos-Reis [9], Lis Ribeiro do Vale Antonelli [9], Andréa Teixeira-Carvalho [9], Olindo Assis Martins-Filho [9], Rajendranath Ramasawmy [5,10]

- 54 *Zika virüs* enf olgusu

29 gebe olmayan kadın, 25 erkek

- 100 kontrol
- Fetal nöral apopitoz ve Gullian Barre Sendromunda belirteç olan CXCL10 akut enf göstergesi olarak klinik kullanıma girebilir

Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine & Growth Factor Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cytogfr

Survey

CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications

Mingli Liu [a,1], Shanchun Guo [a,1], Jacqueline M. Hibbert [a,1], Vidhan Jain [b,2], Neeru Singh [b,2], Nana O. Wilson [a,1], Jonathan K. Stiles [a,1,*]

- *HIV* olgularında ART tedavi sonrası immünolojik başarısızlık CXCL10 yüksekliği ile ilişkili
- *HCV* ve *HIV+HCV* de kc hasarı yüksek CXCL10 ile korele

Meta-Analysis > Front Immunol. 2021 May 5;12:666223. doi: 10.3389/fimmu.2021.666223.
eCollection 2021.

Profile of Circulatory Cytokines and Chemokines in Human Coronaviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis

Ayat Zawawi [1] [2], Abdallah Y Naser [3], Hassan Alwafi [4], Faisal Minshawi [5]

- 18 çalışma, meta-analiz

  15 SARS-CoV-2 (538 ciddi olgu)

  2 çalışma MERS-CoV (15 ciddi olgu)

  1 çalışma SARS-CoV (30 ciddi olgu)
- 3 viral etken için IL-6 ciddi hastalık
- SARS-CoV-2 TNF, IL-10, IL-8 ciddi hastalık
- MERS-CoV IP-10, MCP-1 ciddi hastalık

biomolecules

MDPI

Review

Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm

Alexandra Pum [1], Maria Ennemoser [1], Tiziana Adage [2] and Andreas J. Kungl [1,3,*]

Chemokine	COVID-19 Severity		Literature
CXCL-8/IL-8	Mild/Moderate/Severe	I	[32–39]
CXCL-9/MIG	Moderate/Severe	I	[37]
CXCL-10/IP-10	Mild/Moderate/Severe	I	[1,29,31,38–43]
CCL-2/MCP-1	Mild/Moderate/Severe	I	[1,29,31,40–43]

SARS CoV2 enfeksiyonunda kontrolsüz sitokin ve kemokin salınımı organizma hasarı, MODS

IL-6, GM-CSF, CD14 ve 16 pozitif monositler artar

IL-8, IL-10, TNF-α, IL-1 artışı

Kritik hastalık

İnflamatuar yetmezlik

Multiorgan yetmezliği

Mortalite

Table 1. *Cont.*

Chemokine	COVID-19 Severity		Literature
CCL-3/MIP-1 alpha	Mild/Moderate/Severe	I	[1,44]
		ND	[40]
CCL-4/MIP-1 beta	Mild/Moderate/Severe	I	[1]
		ND	[40]
CCL-8/MCP-2	Moderate/Severe	I	[42]
CCL-7/MCP-3		I	[42,44]
CCL-5/RANTES	Mild (but not severe)	I	[31]
	Severe (but not mild)	I	[29]
		ND	[37]
	Severe	I	[45]
CCL-11/Eotaxin		ND	[1]

Lancet. 2020 15-21 February; 395(10223): 497–506.
Published online 2020 Jan 24. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
PMCID: PMC7159299
PMID: 31986264

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China

Chaolin Huang, Prof, MD,[a,*] Yeming Wang, MD,[b,e,f,*] Xingwang Li, Prof, MD,[g,*] Lili Ren, Prof, PhD,[h,*] Jianping Zhao, Prof, MD,[j,*] Yi Hu, MD,[k,*] Li Zhang, Prof, MD,[a] Guohui Fan, MS,[b,c,e] Jiuyang Xu, MDc,[l] Xiaoying Gu, PhD,[b,c,e] Zhenshun Cheng, Prof, MD,[m] Ting Yu, MD,[a] Jiaan Xia, MD,[a] Yuan Wei, MD,[a] Wenjuan Wu, Prof, MD,[a] Xuelei Xie, Prof, MD,[a] Wen Yin, MD,[k] Hui Li, MD,[b,e,f] Min Liu, MD,[d] Yan Xiao, MS,[h] Hong Gao, Prof, PhD,[i] Li Guo, Prof, PhD,[h] Jungang Xie, Prof, MD,[j] Guangfa Wang, Prof, MD,[n] Rongmeng Jiang, Prof, MD,[g] Zhancheng Gao, Prof, MD,[o] Qi Jin, PhD,[h] Jianwei Wang, Prof, PhD,[h,†**] and Bin Cao, Prof, MD[b,e,f,p,†*]

Journal List › Emerg Microbes Infect › v.9(1); 2020 › PMC7170362

Emerging Microbes & Infections

Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1): 761–770.
Published online 2020 Mar 31. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363
PMCID: PMC7170362
PMID: 32228226

Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients

Yong Xiong,[a,*] Yuan Liu,[b,*] Liu Cao,[c,*] Dehe Wang,[b,*] Ming Guo,[b] Ao Jiang,[b] Dong Guo,[b] Wenjia Hu,[a] Jiayi Yang,[b] Zhidong Tang,[b] Honglong Wu,[d] Yongquan Lin,[d] Meiyuan Zhang,[d] Qi Zhang,[b] Mang Shi,[c] Yingle Liu,[b] Yu Zhou,[b,CONTACT] Ke Lan,[b] and Yu Chen[b]

Kemokinler CXCL-8, CXCL-10 (IP-10), CCL-2 (MCP-1), CCL-3, CCL-4
Sitokinlerde IL-1β, IL-1α, IL-7, IL-9, IL-10, G CSF, GM CSF, IFN-γ, PDGF, TNF-α, VEGF artış

BAL da RNA nın transkriptom sekanslaması
CXCL-1, CXCL-2, CXCL-6 artışı

Journal List › JCI Insight › v.5(13); 2020 Jul 9 › PMC7406242

JCI insight
Published by The American Society for Clinical Investigation | Founded 1908

JCI Insight. 2020 Jul 9; 5(13): e139834.
Published online 2020 Jul 9. doi: 10.1172/jci.insight.139834

PMCID: PMC7406242
PMID: 32501293

Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease

Yan Zhao,[1] Ling Qin,[1] Ping Zhang,[2] Kang Li,[1] Lianchun Liang,[1] Jianping Sun,[1] Bin Xu,[1] Yanchao Dai,[1] Xuemei Li,[1] Chi Zhang,[1] Yanchun Peng,[3,4] Yingmei Feng,[1] Ang Li,[1] Zhongjie Hu,[1] Haiping Xiang,[1] Graham Ogg,[3,4] Ling-Pei Ho,[3,4] Andrew McMichael,[3] Ronghua Jin,[1] Julian C. Knight,[2,3] Tao Dong,[3,4] and Yonghong Zhang[1,3]

- RANTES(regulated on activation ,normal T expressed and secreted,CCL-5) bilgi net değil?
- Hafif olgularda yüksek, ağır olgularda değil

JCI Insight. 2020 Jun 18;5(12):e138070. doi: 10.1172/jci.insight.138070.

Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19

Shaohua Li [1], Lina Jiang [1], Xi Li [1], Fang Lin [2], Yijin Wang [1], Boan Li [3], Tianjun Jiang [4], Weimin An [5], Shuhong Liu [1], Hongyang Liu [1], Pengfei Xu [1], Lihua Zhao [1], Lixin Zhang [1], Jinsong Mu [2], Hongwei Wang [6], Jiarui Kang [6], Yan Li [1], Lei Huang [4], Caizhong Zhu [4], Shousong Zhao [7], Jiangyang Lu [6], Junsheng Ji [4], Jingmin Zhao [1]

- Tam tersi geçerli

biomolecules

MDPI

Review

Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm

Alexandra Pum [1], Maria Ennemoser [1], Tiziana Adage [2] and Andreas J. Kungl [1,3,*]

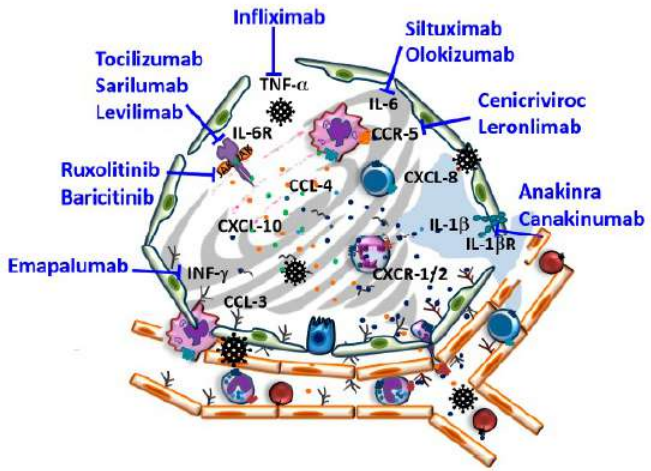


Figure 1. Schematic illustration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infected alveoli and therapeutically explored targets aiming to interfere with SARS-CoV-2 induced cytokine storm in coronavirus disease (COVID-19) (for further details, see text).

cytokine storm in coronavirus disease (COVID-19) (for further details, see text).

- Anti TNF-α
- IL-1β res inh
- IL-6 res antagonisti
- IF-ɣ inh(IP-10 düzeyini azaltır)
- Jak inhibitörü
- CCR5 antagonisti
- GAG (glukozaminoglukan)kemokinlere bağlanır ve SARS CoV2’nin koreseptörü, bu molekülle etkileşecek ajanlar? Gelecekte umut verici

Paraziter enfeksiyonlarda sitokin profili

- Sayı ve çeşitlilik fazla, konakta yerleşim lokalizasyonları farklı, immuniteyi genellemek zor

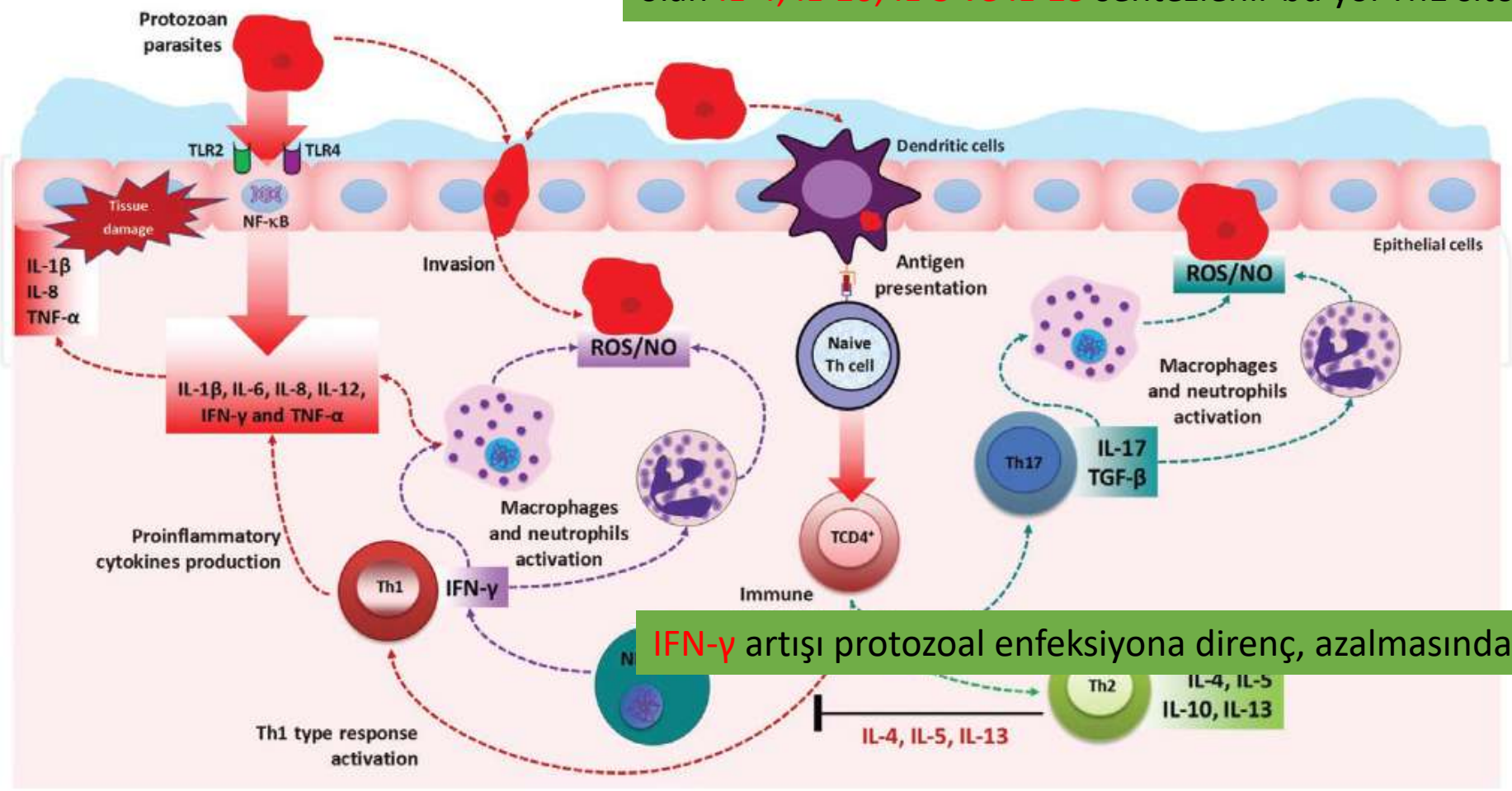
Protozoa enfeksiyonları

- Bakteri ve virüslerden daha büyük ve kompleks, konak immunitesinden kaçmak için farklı stratejiler
- Yaşam siklusları farklı, spesifik antijenite evrelerine sahip, farklı hücre, doku ve konakta canlı kalma yeteneği
- Kronik veya asemptomatik enfeksiyonlarda konak immunitesi elimine edememekte ve rezervuar
- Nötrofil, makrofaj, NK ekstraselüler protozoalara karşı doğal immuniteyi sağlar

  İntrasellüler protozoalarda ise esas NK ve makrofajlar
- Adaptif immunitede ise sitokin ve dendritik hücreler rol alır

Protozoa enfeksiyonları

Nötrofil, makrofaj, NK ve CD4 T hücreleri proinflamatuar sitokinler olan IL-1β, IL-6, IL-8, IFN-γ, TNF-α sentezler ve Th1 immun yanıt oluşur Protozoalar Th2 immun yanıtı indükler ve anti-inflamatuar sitokinler olan IL-4, IL-10, IL-5 ve IL-13 sentezlenir bu yol Th1 sitokinlerini inh eder



IFN-γ artışı protozoal enfeksiyona direnç, azalmasında duyarlılıkta artış

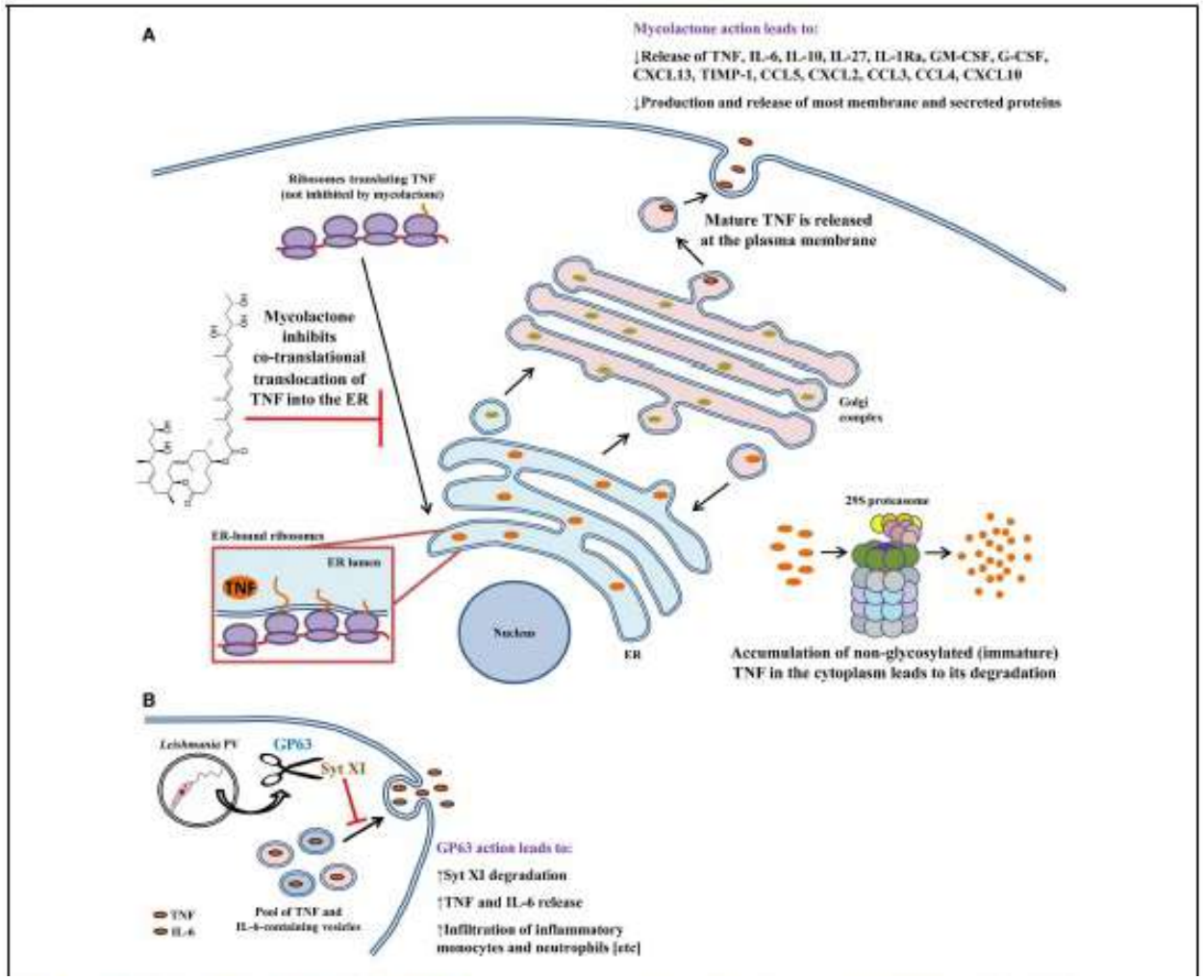
frontiers in IMMUNOLOGY

REVIEW ARTICLE
published: 07 October 2014
doi: 10.3389/fimmu.2014.00491

Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases

Guillermo Arango Duque[1,2]* and Albert Descoteaux[1,2]*

[1] INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada
[2] Centre for Host-Parasite Interactions, Laval, QC, Canada



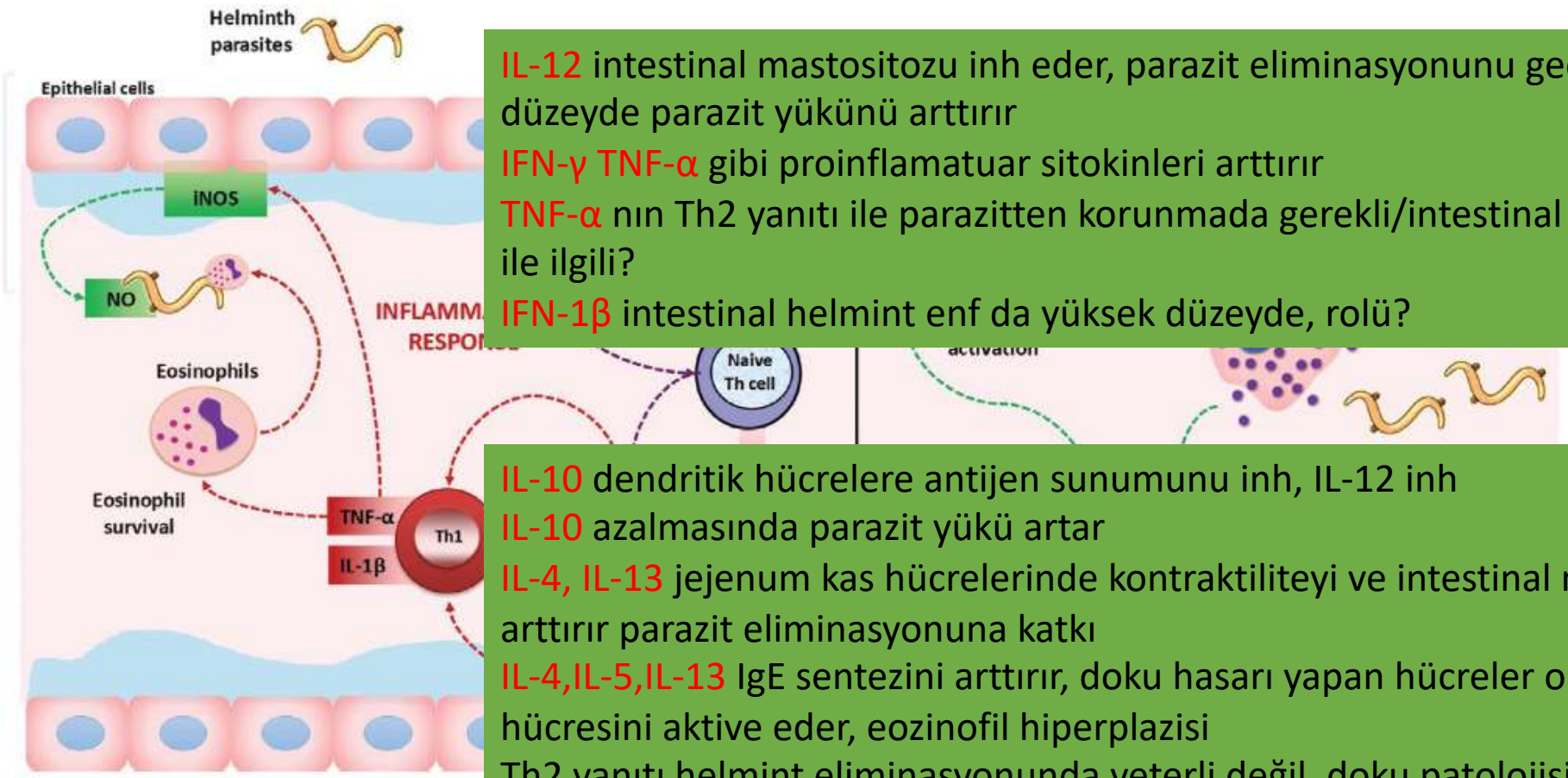
- *Leishmania* promastigotları

GP63 (Zn metalloproteaz) yoluyla, makrofajlardan TNF ve IL-6 salınımını arttırır

Enf alanına nötrofil, monosit göçünü arttırır

Helmint enfeksiyonları

Erken Th1 immun yanıt indüklenmesi ile IL-12, IFN-γ, IL-1β, TNF-α sentezi
Ardından Th2 immun yanıt IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 sentezi ile helmint eliminasyonu



IL-12 intestinal mastositozu inh eder, parazit eliminasyonunu geciktirir, musküler düzeyde parazit yükünü arttırır
IFN-γ TNF-α gibi proinflamatuar sitokinleri arttırır
TNF-α nın Th2 yanıtı ile parazitten korunmada gerekli/intestinal patoloji gelişimi ile ilgili?
IFN-1β intestinal helmint enf da yüksek düzeyde, rolü?

IL-10 dendritik hücrelere antijen sunumunu inh, IL-12 inh
IL-10 azalmasında parazit yükü artar
IL-4, IL-13 jejenum kas hücrelerinde kontraktiliteyi ve intestinal mastositozu arttırır parazit eliminasyonuna katkı
IL-4,IL-5,IL-13 IgE sentezini arttırır, doku hasarı yapan hücreler olan mast hücresini aktive eder, eozinofil hiperplazisi
Th2 yanıtı helmint eliminasyonunda yeterli değil, doku patolojisi gelişiminde rolü var

Noone et al. Malaria Journal 2013, 12:5
http://www.malariajournal.com/content/12/1/5

MALARIA JOURNAL

RESEARCH Open Access

Plasma cytokines, chemokines and cellular immune responses in pre-school Nigerian children infected with *Plasmodium falciparum*

Cariosa Noone[1], Michael Parkinson[1], David J Dowling[1], Allison Aldridge[1], Patrick Kirwan[2], Sile F Molloy[2], Samuel O Asaolu[3], Celia Holland[2] and Sandra M O'Neill[1*]

- *P falciparum* sıtmalı 5 yaş altı 231 çocuk hastada
- IL-12p70, IL-10, Nitric oxide, IFN-γ, TNF, IL-17, IL-4, TGF-β, C-C chemokine RANTES, MMP-8, TIMP-1
- *P. falciparum* parazitemisi plasma IL-10 ile pozitif korelasyon, IL-12p70 düzeyiyle negatif korele

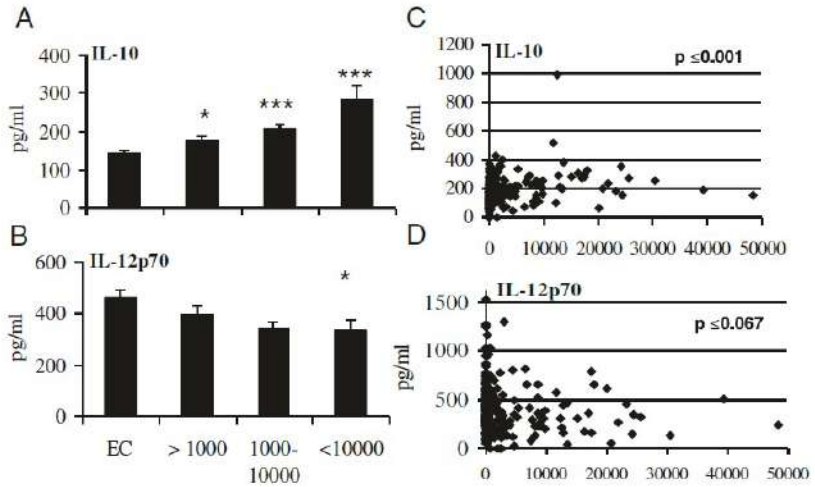


Figure 1 ***Plasmodium falciparum*** **parasitaemia was positively associated with IL-10 and negatively associated with IL-12p70 levels in the plasma of infected children.** Mean plasma levels of **(A)** IL-10 and **(B)** IL-12p70 were determined by ELISA for each group (low (<1,000; n=51), medium (1,000-10,000; n=65) and high (>10,000; n=22) mean parasite density (per μl of blood) and compared to endemic controls (EC) (n=89). *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$ and ***, $p \leq 0.001$ (ANOVA). Parasitaemia was plotted against **(C)** IL-10 and **(D)** IL-12p70 and association between variables was assessed using regression analysis. $p < 0.05$ was deemed significant.

Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine & Growth Factor Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cytogfr

Survey

CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications

Mingli Liu [a,1], Shanchun Guo [a,1], Jacqueline M. Hibbert [a,1], Vidhan Jain [b,2], Neeru Singh [b,2], Nana O. Wilson [a,1], Jonathan K. Stiles [a,1,*]

- *Leishmania pneumophila/majör, Plasmodium falciparum/vivax, Toxoplasma gondii* ciddi olgularda CXCL10 artışı
- Serebral malaria (*P. falciparum*)ciddiyet markerı CXCL10 ve CXCL4

- Enfeksiyon hastalıklarının patogenezinde pek çok hastalıkta olduğu gibi doğal ve kazanılmış immun yanıt çok önemli
- Antijene karşı antijen sunucu hücreler olan makrofaj, dendritik hücreler vb hücrelerden salgılanan proinflamatuar ve antiinflamatuar etkili olan sitokinler ve kemokinler hastalığın klinik gidişini etkilemekte
- Enfeksiyon hastalıklarında sitokin ve kemokinlerin biyobelirteç olarak kullanılması tanı, takip, tedavi seçeneği belirleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede bize ışık tutacaktır

Beni dinlediğiniz için teşekkür ediyorum