

Şap hastalıklı danalarda plazma monosit kemoatraktan protein-1 ve İnterlökin-1 α düzeylerinin ve bu düzeylerle kan lenfosit ve monosit sayıları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Gül Fatma YARIM¹, Cevat NİSBET¹, Naci ÖCAL², Gülay ÇİFTÇİ¹, Aydın COŞKUNER³

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun; ²Kırıkkale Üniversitesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Kırıkkale; ³Şap Enstitüsü Müdürlüğü, Virus Kültürü ve Aşı Hazırlama Laboratuvarı, Ankara.

Özet: Bu çalışmada, şap hastalıklı danalarda plazma monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve interlökin 1- α (IL-1 α) düzeylerinin ve bu düzeyler ile kandaki lenfosit ve monosit sayıları arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla, 1-1.5 yaşlarında 16 adet şap hastalıklı ve 11 adet sağlıklı dana kullanıldı. Şap hastalıklı danalarda plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri sağlıklı gruba göre önemli derecede yükselmiş bulundu ($p<0.001$). Şap hastalıklı danalarda plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri ile kandaki lenfosit ve monosit sayıları arasında önemli derecede ilişki olduğu belirlendi ($p<0.01$). Kandaki lenfosit ve monosit artışına paralel olarak plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeylerinin de önemli derecede artmış olması, MCP-1 ve IL-1 α 'nın şap hastalığının patogeneğinde rol aldığını düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Dana, IL-1 α , lenfosit, MCP-1, monosit, şap hastalığı.

The investigation of the plasma monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-1 α levels and the relationship between these levels and number of blood lymphocytes and monocytes in calves with foot and mouth disease

Summary: In this study, detection of plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-1 (IL-1 α) levels and correlations between these levels and blood lymphocyte and monocyte numbers was aimed. 1-1.5 years old 16 calves with foot and mouth disease and 11 calves with healthy were used in study. The levels of MCP-1 and IL-1 α in plasma were found to be significantly increased in calves with foot and mouth disease compared to healthy group ($p<0.001$). Between the plasma MCP-1 and IL-1 α levels and blood lymphocyte and monocyte numbers were determined to be significantly correlated ($p<0.01$) in calves with foot and mouth disease. In the present study, the number of blood lymphocytes and monocytes was positively correlated with plasma MCP-1 and IL-1 α concentrations that suggests MCP-1 and IL-1 α are involved in etiopathogenesis of foot and mouth disease.

Key words: Calf, foot and mouth disease, IL-1 α , lymphocyte, MCP-1, monocyte.

Giriş

Şap hastalığı, çift tırnaklı hayvanların akut, ateşli ve çok bulaşıcı bir viral enfeksiyonudur. Tüm dünyada, çok hızlı bulaşması ve etkilenen hayvanlarda verim kayıpları ve ölümlere neden olması ile oldukça önemli bir hayvan hastalığıdır (34). Mortalitesi düşük olmakla birlikte (%2-5), genç hayvanlarda miyokarditise bağlı olarak bu oran %50-60 civarına çıkabilmektedir. Morbidite oranı ise yüksek olup, hassas populasyonlarda %100'e ulaşabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı hastalık ekonomik ve ticari yönlerden önemli hastalıklar arasında yer almaktadır (10). Hastalık ve virus hakkında çok fazla bilgi olmasına rağmen hastalık hala dünyanın büyük bir kısmında etkilidir ve en çok yayılan hastalıklardan biridir (29).

Şap hastalığında en önemli savunma mekanizması humoral ve hücresele bağışıklık cevabıdır ve T-hücre

aracılı bağışıklık oldukça önemlidir. Başlıca hücreler, mikrobiyal patojenleri fagosite etme yeteneğine sahip, monositler ve makrofajlardır (31). Yangısal cevapların gelişmesi sonucunda, spesifik bağışıklık cevaplarını takiben sitokin ağında tetiklenme olur (18). Organizmada, yangı, enfeksiyon ve travma sonucunda doku yıkımının ardından akut faz yanıt oluşur. Bunun sonucunda, akut faz proteinlerinin kan dolaşımındaki düzeyi yükselir ve bu yükselme enfeksiyonlarda ve yangısal lezyonlarda yararlı klinik bilgiler verir (12). Akut faz cevap yangısal lezyonların veya enfeksiyonların olduğu bölgedeki monosit ve makrofajlardan salınan sitokinlerce uyarılır. Sitokinler, hücresele düzenleyici proteinlerdir ve çeşitli uyarılara cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler (19). İnterlökin 1- α (IL-1 α), yangı öncesi sitokin olarak bilinir

ve yangısal değişikliklerin oluşmasında, patojenin uzaklaştırılmasını sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alır (3). Başlangıçta salınan ön sitokinlerin parakrin etkileri ile sitokinlerin salınımı daha çok uyarılır ve çoğaltılır (16). Sonuçta sitokinlerin sistemik salınımı oluşur ve dolaşımında artan sitokinler hepatik akut faz yanıtı uyarır (12).

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), bir kemokindir ve endotelial hücreler, fibroblastlar, monositler ve T-lenfositler gibi pek çok hücreden salgılanır (20). Kemokinler, küçük molekül ağırlıklı kemotaksik sitokinler olup, lökositlerin kandan yangı alanına hareketinde rol alan bir protein grubudur ve enfeksiyonlara cevap olarak konakçı savunmasında ve hastalığın ilerlemesinde çeşitli biyolojik etkilere sahiptirler (14, 21, 27). Monositler, yangısal sitokinlere cevap olarak MCP-1 üretirler (7) ve MCP-1 monositler için güçlü bir çekicidir (35). Yangıda, kemokinler ve adezyon molekülleri dolaşım ile doku arasında lökositlerin hareketini düzenlerler. Kemokinler yangısal reaksiyonlar boyunca salgılanırlar ve yangı bölgesinde yüksek derişimlerde bulunurlar (14, 22).

Bu çalışmanın amacı, doğal olarak şap hastalığı virusu ile enfekte danalarda spesifik bağışıklık yanıtının ve hastalığın etiopatogenezinin anlaşılabilmesi için plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri ve bu düzeyler ile kandaki lenfosit ve monosit artışı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Materyal ve Metot

Çalışmada 12-18 aylık, şap hastalığı virusu ile doğal enfekte 16 adet ve klinik olarak sağlıklı 11 adet dana kullanıldı. Klinik olarak şap hastalığı bulgularını gösteren ve alınan marazi maddelere Şap Enstitüsü Müdürlüğü'nde yapılan tip tayinleri ile kesin tanı konulan 16 adet dana çalışmanın deneme grubunu, klinik olarak sağlıklı 11 adet dana da kontrol grubunu oluşturdu. Kan örnekleri hayvanların vena jugularisinden antikoagulanlı (EDTA'lı) vakumlu kan alma tüplerine her hayvan için iki tüp olacak şekilde alındı. Alınan kan örneklerinden birinde 1 saat içinde kan sayım cihazı (Ermax-18) ile kan hücre sayımı yapıldı (13). Diğer tüpler oda ısısında yarım saat bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma kandan ayrıldı. Plazma örneklerinde MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri bekletilmeksizin ELISA test kitleri kullanılarak ELISA yöntemi (8) ile ölçüldü.

İstatistik analizler

Analiz sonuçlarının istatistik değerlendirmesinde Mann-Whitney U testinden yararlandı. Şap hastalıklı danalarda plazma MCP-1, IL-1 α düzeyleri ve kan lenfosit ve monosit sayıları arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için "Pearson korelasyon testi" kullanıldı (26).

Bulgular

Şap hastalıklı ve sağlıklı danaların plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri ile kan lenfosit ve monosit değerleri Tablo 1 ve Tablo 2 ile Şekil 1 ve Şekil 2'de sunuldu.

Tablo 1. Şap hastalıklı ve sağlıklı danaların plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri.

Table 1. Plasma MCP-1 and IL-1 α levels in calves with foot and mouth disease and healthy.

Gruplar	MCP-1(pg/mL)	IL-1 α (pg/mL)
Hastalıklı (n=16)	95.1 \pm 35.2***	122.4 \pm 67.2***
Sağlıklı (n=11)	7.0 \pm 2.2	7.6 \pm 1.1

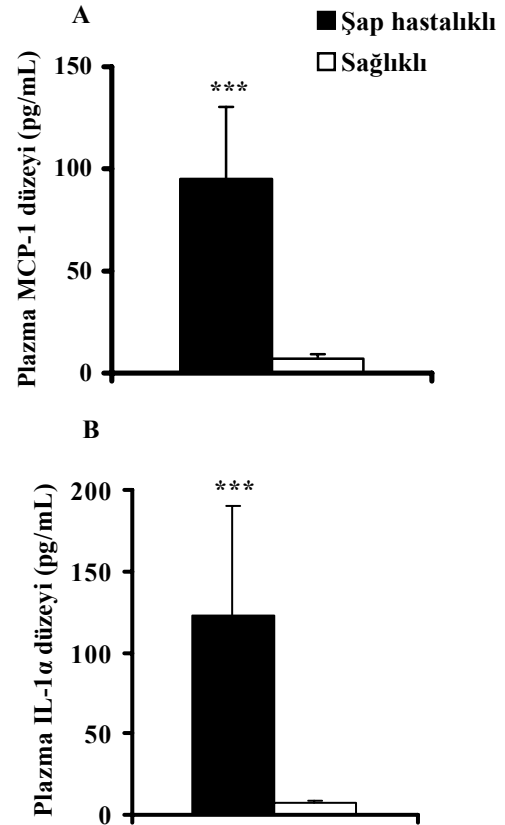
***: p<0.001.

Tablo 2. Şap hastalıklı ve sağlıklı danaların kan lenfosit ve monosit sayıları.

Table 2. Blood lymphocyte and monocyte numbers in calves with foot and mouth disease and healthy.

Gruplar	Lenfosit sayısı (x10 ³ / μ L)	Monosit sayısı (x10 ³ / μ L)
Hastalıklı (n=16)	44.8 \pm 23.3***	10.6 \pm 4.0***
Sağlıklı (n=11)	3.6 \pm 0.5	1.9 \pm 0.3

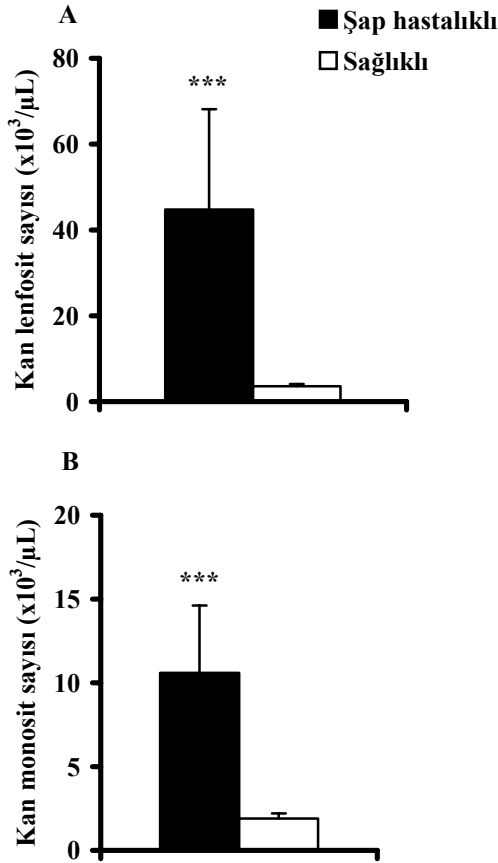
***: p<0.001.



***: p<0.001.

Şekil 1. Şap hastalıklı ve sağlıklı danaların plazma MCP-1 (A) ve IL-1 α (B) düzeyleri.

Figure 1. Plasma MCP-1 (A) and IL-1 α (B) levels in calves with foot and mouth disease and healthy.



***: p<0.001.

Şekil 2. Şap hastalıklı ve sağlıklı danaların kan lenfosit (A) ve monosit (B) sayıları.

Figure 2. Blood lymphocyte (A) and monocyte (B) numbers in calves with foot and mouth disease and healthy.

Tablo 3. Şap hastalıklı danalarda (n=16) plazma MCP-1, IL-1 α düzeyleri ile kan lenfosit ve monosit sayıları arasındaki ilişkiler.

Table 3. Correlations between plasma MCP-1 and IL-1 α levels and blood lymphocyte and monocyte numbers in calves (n=16) with foot and mouth disease.

	MCP-1 (pg/mL)	IL-1 α (pg/mL)	Lenfosit (x10 ³ /µL)	Monosit (x10 ³ /µL)
MCP-1 (pg/mL)	1.00	0.693**	0.664**	0.998**
IL-1 α (pg/mL)	0.693**	1.000	0.993**	0.677**
Lenfosit (x10 ³ /µL)	0.664**	0.993**	1.000	0.650**
Monosit (x10 ³ /µL)	0.998**	0.677**	0.65**	1.000

** : p<0.01.

Plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri (pg/mL) (ortalama±standart sapma), şaplı danalarda sırası ile 95.1±35.2 122.4±67.2 iken, sağlıklı danalarda 7.0±2.2,

7.6±1.1 olarak ölçüldü. Kan lenfosit ve monosit sayılarının (x10³/µL), şap hastalıklı danalarda 44.8±23.3, 10.6±4.0 ve sağlıklı danalarda 3.6±0.5, 1.0±0.3 olduğu belirlendi (Tablo 2). Şap hastalıklı danaların plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri ile kan lenfosit ve monosit sayıları sağlıklı danalardan istatistik olarak önemli ölçüde yüksek bulundu (p<0.001).

Şap hastalıklı danalarda plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri ile kan lenfosit ve monosit artışı arasında önemli bir ilişki (p<0.01) olduğu belirlendi (Tablo 3). Plazma MCP-1 düzeyi ile kandaki monosit sayısı arasında (0.998) ve IL-1 α düzeyinin de kandaki lenfosit sayısı ile daha güçlü bir ilişki olduğu (0.993) saptandı (Tablo 3). Hastalıklı danalarda MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri arasında da pozitif bir ilişki bulundu (p<0.01).

Tartışma

Şap hastalığı, ülkemizde sığırlarda verim düşüklüğü ve ölüm nedeniyle büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Sığırlarda şap virusu kan dolaşımından retikulo-endotelial sistem yolu ile temizlenmektedir (25). Doku yangısında, lökositlerin göçü ve aktivasyonu söz konusudur. Yangı hücrelerinin yangı alanına göçü, vasküler adezyon, direkt transendotelial göç ve hücre dışı matris boyunca hareketi destekleyen kemotaktik faktörler ile uyarılır (17). Viral hastalıkların çoğu başlıca mononükleer lökositlerin baskın olduğu özel bir infiltrasyon gelişimi ile karakterizedir. Antiviral konakçı savunmasında monositler önemli rol alır (6).

Yapılan çalışmalar ile monosit ve makrofajların virusa maruz kalmalarının, yangı öncesi sitokinlerin salınımı ile sonuçlandığı ortaya konulmuştur (1, 5). Çalışmamız sonucunda, şap hastalıklı danalarda, yangı öncesi sitokin olan IL-1 α 'nın plazma düzeylerinin, sağlıklı danalara göre önemli ölçüde (p<0.001) yükselmiş olduğu saptandı. Şap hastalıklı danalarda bu artış ile plazmadaki MCP-1 derişiminin ve kan lenfosit ve monosit sayılarının artışı arasında pozitif bir ilişki gözlemlendi. IL-1 α yangı öncesi alarm sitokini olup, yangının başında makrofajlardan salgılanmakta ve lokal ve sistemik yangısal cevapları uyarmaktadır (32). Çoğu hücre tipi, mikroplar, mikrobiyal ürünler, sitokinler ve diğer çevresel uyaranlar ile karşılaştığında IL-1 α üretmekte ve salgılamaktadır (2, 9).

MCP-1, monosit ve makrofajlar için kimyasal olarak çekici güce sahiptir ve astım, multiple skleroz ve ateroskleroz gibi çeşitli hastalıkların patobiyolojilerini düzenler (4, 15, 23). Aterosklerotik lezyonlarda, plazma MCP-1 düzeylerinin, monosit infiltrasyonu ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (26). Bu çalışmada, şap hastalığına yakalanmış danalarda plazma MCP-1 düzeyleri, sağlıklı danalara göre oldukça yüksek (p<0.001) bulunmuştur (Tablo 1).

Dunphy ve ark. (11) koyunların meme bezi, abomazum ve akciğerlerinin parazit ve allerjenlere maruz kalmaları sonucunda, MCP-1'i kodlayan DNA yazılımının arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışma, parazit ve allerjenlere karşı mukozal cevapta kemokinlerin rol aldığını göstermektedir. Başka bir çalışmada (19), keçi artritisi-ensefalitis virusu ile enfekte keçilerde MCP-1 gen yazılımının artışı belirlenmiştir. Domuzların üreme ve solunum sendromu virusu (PRRSV) ile deneysel enfekte edilmesinden 24 saat sonra IL-1 α ile ilgili olarak mRNA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (29). IL-1'in monosit kemoatraktan kemokinlerin üretimini uyardığı ortaya konmuştur (36). Çalışmamız sonucunda, şap hastalıklı danaların plazma MCP-1 ve IL-1 α düzeyleri arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğunun belirlenmesi, bu araştırmacıların bildirimleri ile paralellik taşımaktadır. Domuzlarda deneysel maymun immun yetmezlik virusu (SIV) enfeksiyonu sonucunda IL-1 düzeylerinin önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir (31). Enfekte danalarda plazma MCP-1 ve IL-1 α derişimleri ile kan lenfosit ve monosit artışı arasında önemli bir ilişki ($p < 0.01$) olduğu belirlendi. Plazma MCP-1 düzeyi ile kandaki monosit sayısı arasında ve IL-1 α düzeyi ile kandaki lenfosit sayısı arasında daha güçlü ilişki olması, şap hastalığında monosit artışı ile beraber plazma MCP-1 düzeylerinin ve artan lenfosit sayısı ile birlikte plazma IL-1 α düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Benzer bir çalışmada (33), korona virusun neden olduğu şiddetli akut solunum sendromlu insanlarda IL-1 ve MCP-1 düzeylerinin önemli düzeyde yükseldiği bildirilmiştir.

Çalışma ile elde edilen bulgular doğrultusunda, kandaki lenfosit ve monosit artışına paralel olarak plazma MCP-1 ve IL-1 α derişimlerinin de önemli derecede artmış olması, kanımızca şap hastalığında MCP-1 ve IL-1 α 'nın hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Aderka D, Holtmann H, Toker L, Hahn T, Wallach D (1986): *Tumor necrosis factor induction by Sendai virus*. J Immunol, **136**, 2938-2342.
2. Apte RN, Voronov E (2002): *Interleukin-1--a major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions*. Semin Cancer Biol, **12**, 277-290.
3. Baggiolini M, Dewald B, Moser B (1997): *Human chemokines: an update*. Annu Rev Immunol, **15**, 675-705.
4. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF (1998): *Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis*. Nature, **394**, 894- 897.
5. Breen EC, Rezai K, Nakajima K, Beall GN, Mitsuyasu RT, Hirano T, Kishimoto T, Martinez-Maza O (1990): *Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production*. J Immunol, **144**, 480-484.
6. Bubfeld D, Kaufmann A, Meyer RG, Gemsa D, Sprenger H (1998): *Differential mononuclear leukocyte attracting chemokine production after stimulation with active and inactivated influenza A virus*. Cell Immun, **186**, 1-7.
7. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM (1990): *Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells*. Proc Natl Acad Sci USA, **87**, 5134-5138.
8. Davies C (1994): Principles. In The Immunoassay Handbook. D. Wild, ed. Stockton Press, New York, p. 3-47.
9. Dinarello CA (1996): *Biologic basis for interleukin-1 in disease*. Blood, **87**, 2095-2147.
10. Dinter Z, Morein B (1990): *Virus Infections of Ruminants*, Elsevier Science Publishers B.V. p. 506-508.
11. Dunphy J, Horvath A, Barcham G, Balic A, Bischof R, Meeusen E (2001): *Isolation, characterisation and expression of mRNAs encoding the ovine CC chemokines, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1-alpha and -2*. Vet Immunol Immunopathol, **82**, 153-164.
12. Eckersall PD (2000): *Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals*. Revue Med Vet, **151**, 577-584.
13. England JM, Rowan RM, van Assendelft OW, Coulter WH, Groner W, Jones AR, Koepke JA, Lewis SM, Shinton NK, Thom R (1984): *Protocol for evaluation of automated blood cell counters*. International Committee for Standardization in Haematology (ICSH). Clin Lab Haematol, **6**, 269-84.
14. Gangur V, Birmingham NP, Thanesvorakul S (2002): *Chemokines in health and disease*. Vet Immunol Immunopathol, **86**, 127-136.
15. Gu L, Tseng S, Rollins BJ (1999): *Monocyte chemoattractant protein-1*. Chem Immunol, **72**, 7- 29.
16. Horadagoda NU, Knox KM, Gibbs HA, Reid SW, Horadagoda A, Edwards SE, Eckersall PD (1999): *Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation*. Vet Rec, **17**, 144, 437-441.
17. Imhof BA, Dunon D (1995): *Leukocyte migration and adhesion*. Adv Immunol, **58**, 345-416.
18. Janeway CA, Medzhitov R (2002): *Innate immune recognition*. Annu Rev Immunol, **20**, 197-216.
19. Kuby J (1997): *Immunology*, 3rd Ed., WH Freeman and Co, New York.
20. Lechner F, Machado J, Bertoni G, Seow HF, Dobbelaere DA, Peterhans E (1997): *Caprine arthritis encephalitis virus dysregulates the expression of cytokines in macrophages*. J Virol, **71**, 7488-7497.
21. Lu B, Rutledge BJ, Gu L, Fiorillo J, Lukacs NW, Kunkel SL, North R, Gerard C, Rollins BJ (1998): *Abnormalities in monocyte recruitment and cytokine expression in monocyte chemoattractant protein 1-deficient mice*. J Exp Med, **187**, 601-608.
22. Luster AD (1998): *Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation*. N Engl J Med, **338**, 436-445.
23. Mackay CR (2001): *Chemokines: immunology's high impact factors*. Nat Immunol, **2**, 95-101.

24. **Mahad DJ, Ransohoff RM** (2003): *The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)*. Semin Immunol, **15**, 23–32.
25. **Mc Cullough, KC, Crowther, JR** (1986): *The protective immune response against foot and mouth disease virus, relationship to virion topography*. FMD Bulletin, **23**, 2-6.
26. **Rao CR** (1973): *Linear statistical inference and its applications*. John&Sons, New York.
27. **Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, Metcalfe JC, Grainger DJ** (1999): *Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions*. Circulation, **99**, 2310-2306.
28. **Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR** (1998): *Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses*. Immunol Today, **19**, 568-574.
29. **Sorbino F, Saiz M, Jimenez-Clavero MA, Nunez JI, Rosas MF, Baranowski E, Ley V** (2001): *Foot and Mouth Disease Virus: a long known virus, but a current threat*. Vet Res, **32**, 1-30.
30. **Thanawongnuwech R, Young TF, Thacker BJ, Thacker EL** (2001): *Differential production of proinflammatory cytokines: in vitro PRRSV and Mycoplasma hyopneumoniae co-infection model*. Vet Immunol Immunopathol, **79**, 115-127.
31. **Usherwood EJ, Nash AA** (1995): *Lymphocyte recognition of picornaviruses*. J Gen Virol, **76**, 499-508.
32. **Van Reeth, Labarque G, Nauwynck H, Pensaert M** (1999): *Differential production of proinflammatory cytokines in the pig lung during different respiratory virus infections: correlations with pathogenicity*. Res Vet Sci, **67**, 47-52.
33. **Van Reeth K, Van Gucht S, Pensaert M** (2002): *In vivo studies on cytokine involvement during acute viral respiratory disease of swine: troublesome bu rewarding*. Vet Immunol Immunopathol, **87**, 161-168.
34. **Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, Lit LC, Hui DS, Chan MH, Chung SS, Sung JJ** (2004): *Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome*. Clin Exp Immunol, **136**, 95-103.
35. **Yadav S, Sharma R, Chhabra R** (2005): *Interleukin-2 potentiates foot-and-mouth disease vaccinal immune responses in mice*. Vaccine, **23**, 3005-3009.
36. **Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, Appella E, Kuratsu J, Leonard EJ** (1989): *Purification and amino acid analysis of two human glioma-derived monocyte chemoattractants*. J Exp Med, **169**, 1449-1459.
37. **Zoja C, Wang JM, Bettoni S, Sironi M, Renzi D, Chiapparino F, Abboud HE, Van Damme J, Mantovani A, Remuzzi G** (1991): *Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha induce gene expression and production of leukocyte chemotactic factors, colony-stimulating factors, and interleukin-6 in human mesengial cells*. Am J Pathol, **138**, 991-1003.

Geliş tarihi : 14.06.2005 / Kabul tarihi: 13.10.2005

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr.Gül Fatma Yarım
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Kurupelit, Samsun