

# Menenjitli Hastalarda SOCS3 Geninin mRNA Düzeyinde İfadesi

mRNA Expressions of SOCS3 Gene in Meningitis Patients

Serdar Öztuzcu<sup>1</sup>, Ahmet Arslan<sup>1</sup>, Ercan Sivaslı<sup>2</sup>, Mustafa Namıduru<sup>3</sup>, Yusuf Ziya İğci<sup>1</sup>,  
Esmâ Özkara<sup>1</sup>, Mehri İğci<sup>1</sup>, Zeynep Eşlik<sup>1</sup>, Recep Bayraktar<sup>1</sup>, Ecir Ali Çakmak<sup>1</sup>,  
Mehmet Yavuz Coşkun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

<sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

<sup>3</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı, Gaziantep

## Özet

Menenjit, çeşitli mikroorganizma ve virüslerin neden olduğu, beyin zarlarını ve beyin dokusunu zedeleyen, beyin omurilik sıvısında (BOS) hücrel ve biyokimyasal değişikliklere sebep olan, klinikte çeşitli nörolojik bulgular gösteren iltihabi bir hastalıktır. Menenjit mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın seyrinde ölüm ve tedavi sonrası kalıcı hasar olasılığı yüksektir. Her on hastadan biri kaybedilmekte ve yedi olgudan birinde sağrlık veya çeşitli beyin zedelenmeleri sonucu kalıcı hasarlara yol açmaktadır. Hayvan deneyleri ile geliştirilen menenjitlerde, bakterilerin sebep olduğu iltihap nedeni ile beyin omurilik sıvısına sızan lökositlerin, beyin dokusunda zedelenme gelişimine katkıda bulunduğu, beyin ödemi ve kafa içi basıncı arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada JAK/STAT sinyal ileti yolağının baskılamada etkili bir gen olan ve iltihabın önemli negatif düzenleyicilerinden olan SOCS3 geni ifadesinin menenjit hastalığı ile ilişkisi araştırıldı. Yaptığımız çalışmada insan beyin omurilik sıvısına sızan lökositlerin SOCS3 geni ifade düzeyleri real time PCR yöntemi ile araştırıldı. Bu çalışma sonuçlarına göre menenjitli hastalardaki kan SOCS3 geni ifadesi sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ). Ayrıca hastaların kan SOCS3 geni ifadesi ile beyin omurilik sıvısına sızan lökositlerdeki SOCS3 geni ifadesi arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Bu bulgular menenjit tedavisi ve tanısında daha ileri moleküler çalışmaların devamının gerekliliği ve iltihabi gelişimin baskılanmasında görevli diğer genlerin araştırılmasının önemli olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Menenjit; Real Time PCR; SOCS3

## Abstract

Meningitis is an inflammatory disease caused by microorganisms and viruses with various clinical symptoms, which damages the brain tissue and membranes, and which induces biochemical and cellular changes in cerebrospinal fluid (CSF). Meningitis is an infectious disease with higher rates of mortality and morbidity. The possibility of death or permanent damage to patient is considerable, mortality rate is one in ten patients and permanent damages like deafness or various brain damages are one in seven patients. Experimental animal meningitis revealed that the leukocytes infiltrated in CSF due to bacterial dissemination contributed to damage progression in brain tissue, increased brain edema and intracranial pressure. The association between gene expression of SOCS3 which is effective in repressing the JAK/STAT signal transduction pathway and meningitis disease were investigated in this study. Gene expression levels of SOCS3 in leukocytes leaked to CSF were investigated by using real-time PCR method in this study. As a result of our study, there was no difference in blood SOCS3 gene expression levels between meningitis patients and healthy controls ( $p>0,05$ ). Additionally, there was no meaningful difference between SOCS3 gene expression of blood and CSF samples in meningitis patients ( $p>0,05$ ). Our data suggests that further molecular studies are needed and important in meningitis disease diagnosis and treatment, and in the other genes responsible for repressing of inflammatory development.

**Keywords:** Meningitis; Real Time PCR; SOCS3

## Giriş

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarını ve beyin dokusunu zedeleyen, beyin omurilik sıvısında hücrel ve biyokimyasal değişiklikler ve klinikte nörolojik bulgularla karakterize akut veya kronik gidişli iltihabi bir hastalıktır (1). Menenjit hastalığında, beyni çevreleyen meningeal zarlarda ve spinal kordda iltihap gelişir (2). Bakteri, virus ve mantarlar gibi pek çok mikroorganizma menenjite yol açabilir (2). Menenjit çok sık olmamasına rağmen, sonuçları itibarı ile en ciddi enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Her on olgudan biri kaybedilmekte ve yedi olgudan birinde sağrlık veya çeşitli beyin zedelenmeleri sonucu kalıcı hasarlara yol açmaktadır (2). Menenjitte bağışıklık yanıt bireyler

arasında farklılık göstermekte ve farklı şiddetlerde iltihap gelişmektedir. Buna bağlı olarak ölümler ve hastalık sonrası kalıcı bazı hasarların görülmesi kişiden kişiye değişebilmektedir.

Sitokinler, bağışıklık hücrelerinin etkin hale gelmeleri, farklılaşmaları, çoğalmaları ve hayatlarını sürdürebilmelerini içeren birçok fizyolojik cevabı düzenlerler (3). Sitokinler genellikle janus kinaz (JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin kinaz 2 (Tyk2)) almaçlarına bağlanarak etkilerini gösterirler. Sitokinin almaca bağlanmasının ardından JAK'in hücre içi kısmı fosforile olur ve daha sonra STAT (signal transducer and activators of transcription) proteinleri fosforile edilerek etkinleşirler (4). JAK-STAT hücre içi iletim yolağı SOCS proteinleri tarafından engellenir (5,6). SOCS (suppressor of cytokine signaling proteins) proteinleri sitokinlerin bağışıklık sistemi üzerine etkilerini düzenleyen, önemli hücre içi proteinleridir (7).

**İletişim/Correspondence to:** Serdar Öztuzcu, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 27310 Gaziantep, TÜRKİYE  
**Tel:** +90 342 3606060/77653 oztuzcu@gantep.edu.tr

**Geliş Tarihi:** 23.12.2010 **Kabul Tarihi:** 06.01.2011  
**Received:** 23.12.2010 **Accepted:** 06.01.2011

www.gantep.edu.tr/~tipdergi  
ISSN 1300-0888

İnterlökin-6 (IL-6), öncül iltihabi bir sitokindir ve pek çok iltihabi hastalıkta önemli görevleri vardır (8). IL-10, bağışıklık sistemini düzenleyen bir sitokindir ve iltihap önleyici rol oynar (8). Bir transkripsiyon faktörü olan STAT3 hem IL-6 hem de IL-10'un işlev göstermesinde temel proteinlerdir (9). Bu iki karşı etkili sitokinin etkisini STAT3 üzerinden göstermesinin mekanizması tam olarak açık değildir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda karşıt etki gösteren bu iki sitokinin düzenleyicisi olarak SOCS3 proteini gösterilmiştir. SOCS3 geni eksik veya gp130 alması SOCS3 bağlanma bölgesinde (Y759F) bir mutasyon taşıyan makrofajlarda hem IL-10 hem de IL-6'da lipopolisakkarit (LPS) uyarısına bağlı TNF- $\alpha$  üretimi baskılanmıştır (8). SOCS3 proteini yapımı, LPS'ye cevap olarak IL-6 ve IL-10 tarafından güçlü bir şekilde uyarılır (8). Ancak SOCS3, IL-6 almasına bağlandığından seçici olarak sadece IL-6 uyarısını baskılar (8). SOCS3 IL-10 almasına bağlanmadığından bu uyarıyı baskılamaz (8). SOCS3 geni silinmiş makrofaj ve nötrofillerde, LPS uyarısı ile oluşan ani iltihaba karşı direnç gözlenmiştir (8). SOCS3 geni eksik farelerde IL6, STAT1'i ve interferon (INF) cevap genlerinin ifadesini güçlü bir şekilde uyarır (8). SOCS3 geni eksik makrofajlarda IL-6'nın temel işlevinin değiştiği görülmüştür (8). Sonuç olarak SOCS3'ün, gp130 ilişkili sitokinlerin biyolojik işlevlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

SOCS ailesi proteinleri, iltihabın önemli negatif düzenleyicilerindedir (10). SOCS proteinleri başlangıçta iltihap başlatıcı bir protein olan INF $\gamma$  ile muamele edilen makrofajlarda tanımlanmıştır. LPS ve CpG DNA gibi diğer iltihap uyarıcılar da SOCS ifadesi oluşumuna neden olmaktadır (11). Mikroglia ve astrosit hücreleri trombin gibi iltihap uyarıcılara maruz kaldıklarında 30 dakika ile 1-2 saat arasında hemen CIS,SOCS1 ve SOCS3 ifadesi gerçekleşmektedir (12).

SOCS1 yetmezlikli farede INF $\gamma$ 'ya aşırı duyarlılık gözlenmekte ve SOCS3 mutasyonu koliti şiddetlendirmektedir (13). INF $\gamma$ , JAK/STAT yolağı ile SOCS oluşumuna neden olur (14). Bunun dışında başka yollarda SOCS ifadesini sağlayabilir. CpG DNA, makrofajlarda MAPK/ERK sinyal ileti yolağı ile SOCS1 ve SOCS3 ifadesini sağlayabilir (16). LPS dolaylı olarak INF $\alpha/\beta$  yolu ile SOCS ifadesini sağlayabilir (17). Astrositlerde, trombin ile PLA2, COX2 ve LOX aracılığı ile üretilen reaktif oksijen türleri etkisi ile SOCS ifadesi gerçekleştirilir (17). JAK/STAT, ERK/p38MAPK, PKLE ve ROS mikroglia ve makrofajlardan öncü iltihap araçlarının ifadesini sağlayan önemli sinyal ileti yolaklarıdır (18). PLA2, COX2 ve LOX önemli iltihap araçları olan prostaglandinler ve leukotreinlerin üretimini katalizler (17). Görüldüğü gibi SOCS ve iltihap oluşturucular aynı sinyal ileti yolağını kullanmakta ve iltihap sırasında aynı anda oluşmaktadır.

Beyin iltihabında SOCS proteinlerinin etkisi üzerine güncel çalışmalar henüz yeterli değildir. Vücut dışı yapılan çalışmalarda astrosit ve mikroglia hücrelerinde SOCS ifadesi gösterilmiştir (17). Buna rağmen beyin

omurilik bariyerini geçen bağışıklık hücrelerinde özellikle SOCS1 ve SOCS3 ifadesinin etkileri henüz açıklanmamıştır. Menenjit gibi beyin iltihabının sebep olduğu yıkıcı aşırı etkilerde SOCS proteinin rolü mRNA düzeyinde araştırılması gereklidir.

Bu çalışmada menenjitli hastalarda BOS'a infiltrat olmuş lökositlerde bağışıklık yanıtını negatif yönde etkileyen SOCS3 gen ifade seviyesinin bu hastalıkla ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntemler

### Hastalık Tanısı ve Örneklerin Toplanması

Çalışma öncesi Gaziantep Üniversitesi etik kurulundan onay alınmış ve hasta ya da hasta ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onay formu ile izin alınmıştır. Bu çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı ve Gaziantep Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran, menenjit tanısı almış hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmaya, menenjit tanısı almış 61 birey, menenjit geçirmemiş 64 birey alınmıştır. Menenjit tanısı için rutin olarak alınan kan ve BOS örnekleri çalışmada kullanılmıştır.

Menenjitli hastalardan 34 tanesi on sekiz yaş altı çocuk, 27 tanesi on sekiz yaş üstü yetişkin grubuydu. Çocuk grubunda, 24 bakteriyel menenjit, 4 tüberküloz menenjit, 6 viral menenjit tanısı almış hasta vardı. Yetişkin grubunda, 14 bakteriyel menenjit, 13 tüberküloz menenjit tanısı almış hasta vardı. Çalışılan gruplar ile ilgili bilgiler Tablo 2'de verilmiştir. Çalışmada, hasta grubunun kan ve BOS örneklerinden RNA izolasyonu, hasta ve kontrol grubu kan örneklerinden RNA ve DNA izolasyonları yapıldı. Elde edilen RNA örneklerinden Ters Transkriptaz PCR yöntemi ile cDNA yapıldı.

Akut menenjit tanısı, öykü, fizik muayene bulguları (ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky bulguları, konvülsiyon, döküntü, bölgesel nörolojik bulgular) ve BOS bulguları (basınç, görünüm, hücre sayısı ve tipi, Pandy reaksiyonu, protein, glukoz seviyeleri, BOS'un Gram, Giemsa, Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyamaları, BOS kültürü, BOS'unserolojik incelenmesi) ile konuldu.

Akut bakteriyel menenjit tanısı BOS bulguları (bulanık görünüm, polimorfonükleer lökosit (PMNL) hâkimiyeti, protein yüksekliği, glukoz düşüklüğü) ve BOS kültüründe etkenin izole edilmesi ile konuldu. Etken izole edilemeyen durumlarda hastalar, BOS bulguları ve klinik gidiş göre değerlendirildi.

Tüberküloz menenjit olgularında BOS'un EZN boyamasında aside dirençli basil (ARB) görülmesi, bactec 460 sistemi ile *M. tuberculosis* varlığı tespiti, BOS'ta protein yüksekliği yanında glukoz düşüklüğü olması ve lenfosit hakimiyeti ile tanı konuldu. Viral menenjitlerde ise klinik gidiş, BOS bulguları (berrak

görünüm, devam eden lenfosit hâkimiyeti ve BOS glikozunun eş zamanlı kan glikozuna oranının  $\geq 0,6$  olması, proteinin normal veya hafif artmış olması) ile tanı konuldu. Ateş yüksekliği olan olgularda BOS kültürü alındığında eş zamanlı olarak kan kültürü de alındı.

Bütün olgularda zemin hazırlayan hastalık ve nörolojik tutulum açısından kulak burun boğaz ve nöroloji görüşü alışıveriş ile ayrıntılı inceleme yapılmıştır. Olguların çoğu bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile değerlendirildi. Lomber puncture (LP) yapılmadan önce kafa içi basınç artışı açısından göz dibi incelenerek papilödem varlığı araştırıldı veya beyin BT'si ile değerlendirildi.

#### Araştırma Yöntemleri:

Kan ve BOS örneklerinden RNA izolasyonu High Pure RNA izolasyon kiti (RocheDiagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak yapıldı. RNA örneklerden cDNA sentezi First StrandcDNA sentez (AMV) kiti (RocheDiagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak yapıldı. Hedef genlerin ifade tayini için Tablo 1'de verilen primer ve probalar tasarlandı. Primer ve problemlerin tasarımı için [www.roche-applied-science.com/sis/rtqpcr/upl](http://www.roche-applied-science.com/sis/rtqpcr/upl) web sayfası kullanıldı. Buradan elde edilen diziler Pubmed NCBI nükleotid dizileri ile karşılaştırılarak doğrulukları tespit edildi. Primerler IDT (Integrated DNA Technologies, Belçika) firmasına sentezlettiler. Çalışmada Universal ProbeLibrary (UPL) problemleri kullanıldı (RocheDiagnostics, Mannheim, Almanya). UPL problemleri 8-9 nükleotidlik kısa dizileri olarak, kilitli nükleotid (LockedNucleicAcid; LNA) teknolojisi kullanılmıştır. Real time PCR tepkimesi için 14 µl ditile su, 0,2 µl UPL probe (10 µM), 0,4 µlforward primer (10 µM), 0,4 µlreverse primer (10 µM), 4 µlLightcylerTaqmanmaster (faststartTaq DNA polimeraz, tampon, MgCl<sub>2</sub>, dNTP karışımı), 1 µl örnek cDNA karışımı hazırlandı. Hazırlanan karışım kapiller tüplere aktarıldı. Kapiller tüpler LightCycler® 2.0real time PCR cihazına yerleştirildi. 95 °C'de 10 dakika denatürasyon yapıldı. Daha sonra 45 döngü amplifikasyon için 95 °C 10 s denatürasyon, 60 °C 30 s annealing, 72 °C 60 s extansiyon yapıldı. Son aşamada bir döngü 40 °C 30 s tutulup PCR sonlandırıldı.

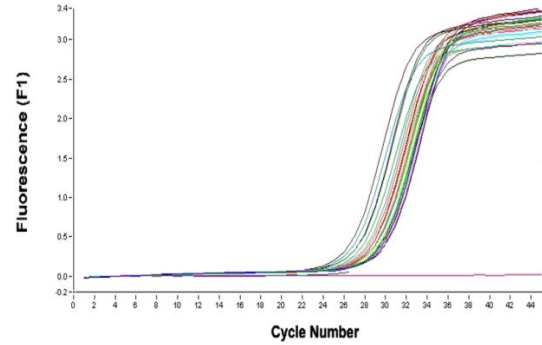
**Tablo 1.** Hamarat gen (housekeeping gen) ve hedef genlerin primer dizileri ve problemleri.

Gen	Primer Dizisi	UPL Probe	NCBI nükleotid no
HPRT1	5'-tgacctgattattttgcatacc-3' 5'-cgagcaagacgttcagtcct-3'	Probe 23	NM_000194.1
SOCS3	5'-agacctcgattcgggacca-3' 5'-aacttgetgtgggtgacca-3'	Probe 36	NM_003955.3

#### Sonuçlar

Her örnek için iki kez real time PCR reaksiyonu yapılarak sonuçlar kontrol edildi. Oluşan reaksiyon

eğrileri ile her örneğin çoğalma döngüleri hesaplandı (Şekil 1).



**Şekil 1.** SOCS3 gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları. SOCS3 gen ifadesi hamarat gen kadar veya daha fazla tüm hücrelerde ifade edilmektedir.

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamaları.

	Hasta Sayısı	Yaş ortalaması	Bakteriyel menenjit	Tüberküloz menenjit	Viral menenjit
Çocuk grubu	34	3.94	24	4	6
Yetişkin grubu	27	48.37	14	13	0
Kontrol grubu	64	23.97	-	-	-

Örnekler için anlık çoğaltımın başladığı eğriler tespit edildi. Her örnek için hedef gen CT (ThresholdCycle) ve hamarat gen CT değerleri tespit edilip  $\Delta CT$  oranları hesaplandı. Sonuçlar  $2^{-\Delta\Delta CT}$  yöntemiyle hesaplandı. (Livak et al., 2001), Tüm örneklerden elde edilen veriler GraphpadInstat istatistik programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizleri yapıldı. SOCS3 gen ifadesinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edemedik ( $P=0.3942$ ). Menenjitli hastalar ile sağlıklı hastaların kan, SOCS3 geni mRNA ifadesi karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. Menenjitli hastaların kan ve BOS örneklerindeki SOCS3 geni mRNA ifadelerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Menenjitli hastalar ile sağlıklı hastaların kan SOCS3 geni mRNA ifadelerinin karşılaştırılması.

SOCS3	Control (n=64) Median (min-max)	Cases (n=61) Median (min-max)	P*
$\Delta CT = Ct(\text{target}) - Ct(\text{housekeeping})$	-0.59 (-3.27-2.82)	-0.56 (-3.67-5.80)	0.3942
Content = $2^{-\Delta CT}$	151 (14.16-964.65)	147 (1.79-1272.90)	0.3942

\*Mann-Whitney U testi

**Tablo 4.** Menenjitli hastaların kan ve BOS örneklerindeki SOCS3 geni mRNA ifadelerinin karşılaştırılması.

SOCS3	Kan (n=61) Median (min-max)	BOS (n=61) Median (min-max)	P*
$\Delta CT = Ct(\text{target}) - Ct(\text{housekeeping})$	-0.56 (-3.67-5,8)	-0.62 (-5.68-7)	0.6671
Content = $2^{-\Delta CT}$	147.43 (1.80-1272.90)	164.72 (0.78-51625)	0.6671

\*Mann-Whitney U testi

### Tartışma

DeneySEL menenjitlerde bakterilerin sebep olduğu iltihap nedeni ile beyin omurilik sıvısına sızan lökositlerin beyin dokusunda zedelenme gelişimine katkıda bulunduğu, beyin ödemi ve kafa içi basıncı arttırdığı gösterilmiştir (1). Beyin omurilik sıvısına sızan lökositlerin, hastalığın gidişatı üzerinde önemli etkileri olmasında birçok moleküler mekanizmanın rolü vardır. Çalışmamızda özellikle bu moleküler mekanizmalardan bazılarının menenjitli hastalardaki ifadelerinin etkisini araştırmayı hedefledik. Çünkü bu moleküler mekanizmaların etkisi hastalığın gidişatını önemli bir şekilde etkilemektedir.

Özellikle iltihabın şiddetini arttıran veya azaltan proteinlerin ifadesi hastalığın tanı ve tedavisinde önemli açılımlar sağlayabilir. Çalışmamızda, özellikle iltihabın şiddetini SOCS3, IL- proteinlerin hem periferik kanda hem de beyin omurilik sıvısına sızan lökositlerde mRNA düzeyinde gen ifadeleri tayin edilerek bağışıklık yanıt değerlendirilmiştir.

SOCS proteinleri sitokinlerin bağışıklık sistemi üzerine etkilerini düzenleyen, önemli hücre içi proteinleridir (7). SOCS proteinlerinin keşfi, sitokin-JAK-STAT yolunun negatif düzenlenmesi mekanizmalarının anlaşılmasını sağladı (8). Bununla birlikte KO (knock-out) fare çalışmalarında SOCS proteinlerinin pek çok immünolojik ve patolojik süreçte önemli görevler üstlendiği tespit edildi (5). SOCS3 proteini yapımı, LPS'ye cevap olarak IL-6 ve IL-10 tarafından uyarılır (5). Ancak SOCS3, IL-6 almasına bağlandığından seçici olarak sadece IL-6 uyarısını baskılar (5). SOCS3 IL-10 almasına bağlanmadığından bu uyarıyı baskılamaz (5). SOCS3 geni silinmiş makrofaj ve nötrofillerde, LPS uyarısı ile oluşan akut iltihaba karşı duyarsızlık gözlenmiştir (5). Çalışmamızda menenjitli hastalarda iltihabın şiddetini etkileyeceğini düşündüğümüz SOCS3 gen ifadesini araştırdık. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edemedik ( $p=0.3942$ ). Ayrıca BOS'a sızmış lökositlerde de hasta kanına göre anlamlı bir fark tespit edemedik ( $p=0.6671$ ).

Sonuç olarak, iltihabın şiddetini etkileyen bağışık yanıt son derece karmaşık ve birçok mekanizmanın etkisi altındadır. Menenjit hastalığı gerek klinik özellikleri, gerek tedavi ve tanı yöntemleri açısından hala aydınlatılması gereken bir hastalıktır. Hastalığın gidişatı ve sonuçları birçok olaydan etkilenmektedir. Yaptığımız çalışmada menenjit hastalığında, iltihabın şiddetini etkileyebilecek SOCS3 geni ifadesini araştırdık. SOCS3

geni hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda yüksek miktarda ifade edilmekteydi. Birçok sitokin tarafından kullanılan JAK/STAT sinyal ileti yolağının düzenlenmesi için SOCS3 ifadesinin sürekli aktif olduğu görülmektedir. Bu da ileri tedavi yöntemlerinde SOCS gen ailesinin önem kazanacağını düşündürmektedir.

### Kaynaklar

1. Oktar M, Kliniğimizde Son Altı Yıldır İzlenen Menenjit Olgularının Değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık tezi, İstanbul. 2006.
2. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I etiopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:57-66.
3. Nicola NA. Guidebook to Cytokines and Their Receptors. Oxford: Oxford University Press, 1994.
4. Ihle JN. Cytokine receptor signaling. Nature 1995;377:591-4.
5. Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling pathways. Annu Rev Immunol 2000;18:143-64.
6. Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling (SOCS) in the immune system. Nat Rev Immunol 2002;2:410-6.
7. Dalpke A, Heeg K, Bartz H, Baetz A. Regulation of innate immunity by suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins. Immunobiology 2008;213(3-4):225-35.
8. Yoshimura A, Nishinakamura H, Matsumura Y, Hanada T. Negative regulation of cytokine signaling and immune responses by SOCS proteins. Arthritis Res Ther 2005;7:100-10.
9. Egan PJ, Lawlor KE, Alexander WS, Wicks IP. Suppressor of cytokine signaling-1 regulates acute inflammatory arthritis and T cell activation. J Clin Invest 2003;111:915-24.
10. Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. Annu Rev Immunol 2004;22:503-29.
11. Bellou A, Schaub B, Ting L, Finn PW. Toll receptors modulate allergic responses: interaction with dendritic cells, T cells and mast cells. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3(6):487-94.
12. Ji KA, Yang MS, Jou I, Shong MH, Joe EH. Thrombin induces expression of cytokine-induced SH2 protein (CIS) in rat brain astrocytes: involvement of phospholipase A2, cyclooxygenase, and lipoxygenase. Glia 2004;48:102-11.
13. Alexander WS, Starr R, Fenner JE, Scott CL, Handman E, Sprigg NS, et al. SOCS1 is a critical inhibitor of interferon gamma signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine. Cell 1999;98:597-608.
14. Gatto L, Berlato C, Poli V, Tinini S, Kinjyo I, Yoshimura A, et al. Analysis of SOCS-3 promoter responses to interferon gamma. J Biol Chem 2004;279:13746-54.
15. Dalpke AH, Opper S, Zimmermann S, Heeg K. Suppressors of cytokine signaling (SOCS)-1 and SOCS-3 are induced by CpG-DNA and modulate cytokine responses in APCs. J Immunol 2001;166:7082-9.
16. Crespo A, Filla MB, Russell SW, Murphy WJ. Indirect induction of suppressor of cytokine signalling-1 in macrophages stimulated with bacterial lipopolysaccharide: partial role of autocrine/paracrine interferon-alpha/beta. Biochem J 2000;349:99-104.
17. Yang M, Min K, Joe E. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. J Neurosci Res 2007;85:2298-305.
18. Min KJ, Pyo HK, Yang MS, Ji KA, Jou I, Joe EH. Gangliosides activate microglia via protein kinase C and NADPH oxidase. Glia 2004;48:197-206.