

# Yenidoğan sepsisi erken tanı ve prognozunda interlökin-10'un rolü

Yasin ŞAHİN (\*), Derya AYDIN-ŞAHİN (\*\*)

## ÖZET

Gaziantep Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Servisinde yapılan bu çalışmada, sepsis öntanılı 24 hasta ve 23 sağlıklı toplam 47 yenidoğanın plazma örneklerinde IL-10 konsantrasyonları araştırıldı. Çalışma ve kontrol grubundan bir kez analiz için kan alındı. Sepsisli yenidoğanların plazma IL-10 düzeylerinin ( $21 \pm 38$  pg/ml), kontrol grubunu oluşturan sağlıklı infanlara göre ( $12 \pm 14$  pg/ml) yüksek olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ). Ölen hastaların plazma IL-10 konsantrasyonlarının sağ kalanlara göre yüksek olmadığı da belirlendi ( $p > 0.05$ ). Elde ettiğimiz sonuçlar; sitokin ailesinin önemli bir üyesi olan IL-10'un yenidoğan sepsisi erken tanısında ve prognozunda önemli bir role sahip olmadığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** IL-10, yenidoğan sepsisi, prognoz

## SUMMARY

### *The role of interleukin-10 in early diagnosis of neonatal sepsis and its relation with the prognosis*

This study has been carried out on the 24 newborns who were preliminary diagnosed as neonatal sepsis in the NICU (Newborn Intensive Care Unit) as well as 23 healthy newborns at the Medical Faculty Hospital of Gaziantep University to investigate the role of plasma IL-10 concentration in early diagnosis of neonatal sepsis and its relation with the prognosis. In the study and control group plasma samples were taken only for once. Plasma IL-10 concentrations of the newborns with sepsis ( $21 \pm 38$  pg/ml) were not significantly higher than the control group ( $12 \pm 14$  pg/ml) ( $p > 0.05$ ). Plasma IL-10 concentrations of the patients who died were not significantly higher than the survivors ( $p > 0.05$ ). These data suggest that IL-10, an important member of the cytokine family, hasn't an important role in the early diagnosis and prognosis of neonatal sepsis.

**Key words:** IL-10, neonatal sepsis, prognosis

Yenidoğan sepsisi terimi, yaşamın ilk ayında bakteriyeminin eşlik ettiği, sistemik bulguların olduğu akut bir hastalık tablosudur<sup>(1,2)</sup>. Sıklığının her 1000 canlı doğumda 1 ile 8 arasında olduğu bildirilmektedir<sup>(1,3)</sup>. Neonatal sepsiste klinik semptomlar değişken ve özgül olmadığı için tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu gecikme septik şoka, DIC'a (dissemine intravasküler koagülasyon) ve saatler içinde ölüme sebep olabilir. Bu nedenle enfeksiyonu olan yenidoğanın ayırılması ve zaman kaybetmeden tedavinin başlanması gerekmektedir. Kesin tanı için kullanılan standart ve en özgün yöntem kanda mikroorganizmayı üretmektir. Kültürlerin sonuçlanması günlerce sürebileceği için erken tanıda kullanılabilecek daha güvenilir ve hızlı testlerin geliştirilmesi gerçeği önem kazanmaktadır<sup>(4)</sup>.

Çeşitli yaş gruplarında bakteriyel sepsis etyopatogene-

zine yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişinden itibaren immün mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin (hematopoetik büyüme faktörleri de dahil) ve inflamasyon mediatörünün rol aldığı gösterilmiştir. İmmün sistemi oluşturan elemanların etkileri ile çok sayıda sistemde değişiklikler oluşturularak olay sınırlandırmaya çalışılmakta, ancak bazen de olay organizmanın aleyhine sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, en iyi merkezlerde bile yenidoğan sepsis mortalitesi % 15-30 gibi yüksek sayılacak bir düzeydedir<sup>(5)</sup>.

IL-10 monositler, B lenfositler ve T lenfositler tarafından üretilir; endotoksinler ve ardışık olarak onların pro-inflamatuvar sitokin kaskadı tarafından uyarılırlar. IL-10'un in vitro olarak multipl pro-inflamatuvar sitokinlerle (tümör nekroz faktörü-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi)

Gaziantep SSK Bölge Hastanesi Çocuk Kliniği, Uz. Dr.\*; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Asist. Dr.\*\*

sentezinin supresyonu ve in vivo olarak da hücresele immünitenin supresyonu gibi birçok antiinflamatuvar özellikleri vardır (6,7). Ayrıca, IL-10 intestinal immün yanıtta düzenleyici faktör olarak rol oynayabilir. Kuhn ve ark. yaptığı çalışma, IL-10'dan yoksun farelerin inflamatuvar enterokolite maruz kaldığını ve sonuç olarak enterik antijenlerin ve yiyeceklerin stimüle ettiği inflamatuvar cevabı IL-10'un etkisiz hale getirdiğini göstermiştir (8). Edelson ve ark., nekrotizan enterokolitli pretermelerde IL-10 düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (9). Gerard ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada bolus olarak verilen IL-10'un monositlerin antijen sunma kapasitesini ve pro-inflamatuvar sitokin cevabını azalttığı ve farelerde endotoksine bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (10). Marchant ve ark. yetişkinlerde sepsiste, özellikle septik şokta IL-10 konsantrasyonlarının arttığını bildirmişlerdir (11). Meningokok'ta pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve ölen bebeklerde daha yüksek IL-10 konsantrasyonlarının bulunduğu gösterilmiştir (12). Yenidoğan sepsisinde hala IL-10'un rolü belirsizdir (13).

Bu çalışma, yenidoğan sepsisinin erken tanısında ve prognozunda IL-10'un rolünü araştırmak için yapıldı.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ocak 2003-Eylül 2003 tarihleri arasında yenidoğan servisinde yenidoğan sepsisi öntanısı ile takip ve tedavi edilen 24 yenidoğan ile 23 sağlıklı yenidoğan üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi ailelerden sözlü onay alındı. Çalışma ve kontrol grubunun seçiminde Silveira ve ark.'nın sepsis kriterleri kullanıldı (Tablo 1) (14). Olguların kronolojik yaşları 2-28 gün, gestasyon yaşları 28-40 hafta, doğum ağırlıkları 1050-4100 gr arasındaydı. Onüç olguda tanı infeksiyonun klinik bulguları ve pozitif kan kültürüyle kondu. Diğer 11 olguda ise hemokültürde üreme olmamasına karşın, belirgin sepsis kliniği ve tanıyı destekleyen hematolojik bulgular (lökopeni <5000/mm<sup>3</sup>, lökositoz >20.000/mm<sup>3</sup>, immatür/total nötrofil oranı >0.13, CRP >9mg/ml) yol gösterici oldu.

Kontrol grubu sağlıklı annelerden komplikasyonsuz olarak doğan, kronolojik yaşları 2 gün, gestasyon yaşları 38-41 hafta, doğum ağırlıkları 2800-4500 gr arasında olan 23 sağlıklı term yenidoğanlardan oluşuyordu. Hiçbirinde klinik infeksiyon bulguları yoktu.

Servise kabul edilen olguların tümünün ailelerinden annenin gebeliği, doğum öyküsü ve bebeğin yakınmalarıyla ilgili ayrıntılı bilgi alındı. Gestasyon yaşları ilk 24 saati içinde olan bebeklerde Dubowitz skoruyla, daha büyük kronolojik yaşta sahip olanlarda ise annenin son adet tarihine göre veya daha önce yapılmış olan obstetrik ultrasonografi bulgularına dayanarak hesaplandı.

**Tablo 1. Sepsis Kriterleri (A+B).**

A) Klinik bulgular (en az üç bulgu (+))
1) emme
2) hipotoni
3) respiratuvar distress, artmış oksijen gereksinimi
4) laterji
5) irritabilite
6) siyanoz
7) apne, takipne
8) hipotermi, hipertermi
9) bradikardi
10) taşikardi, hipotansiyon
11) beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, kusma
12) periferik dolaşım bozukluğu (gecikmiş kapiller dolun zamanı)
13) konvülsiyon
14) açıklanamayan ikter
B) İnflamatuvar fenomen (hemokültür(+) ya da en az iki bulgu(+))
1) Total lökosit sayısı <5000/mm <sup>3</sup> veya >20000/mm <sup>3</sup>
2) immatür/total nötrofil (I/T) oranı >0.13
3) CRP >9mg/ml

\*Silveira ve ark.'nın sepsis kriterleri kullanıldı.

Olgulardan, hastaneye yatırılışlarının ilk 24 saati içinde, herhangi bir antibiyotik tedavisi başlamadan önce, periferik veneden steril koşullarda alınan 1 ml kan örneği hazır kültür besiyerine (Bactec peds plus F) ekildi. Besiyerleri uygun koşullarda inkübatörde (Becton Dickinson, USA) bekletildi, inkübasyon süresi etken mikroorganizmaya göre değişmekle beraber ortalama 10-14 gün idi. Tam kan sayımları için 0,1 ml NaEDTA (Sodyum Ethylenediminetetraacetate) içeren plastik tüplere 0,9 ml venöz kan alındı. Sysmex XT-2000i tam kan sayım cihazı (Sysmex, Kobe, Japonya) ile hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit sayımları yapıldı. Lamın üzerine 1 damla kan damlatılarak, homojen bir şekilde yayıldı ve daha sonra Wright boyasıyla boyandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra periferik yaymalar mikroskop ile x100'de incelendi ve lökosit formülü yapılarak immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranı hesaplandı. CRP için herhangi bir solüsyon içermeyen test tüpüne 1 ml venöz kan alındı, kantitatif nefelometri yöntemi kullanılarak Behring nefelometre cihazı (Dade Behring, Germany) ile ölçümler yapıldı. Plazma IL-10 düzeyi için, içinde 0,1 ml NaEDTA bulunan tüplere 1 ml kadar venöz kan alındı. En fazla 2 saat içinde 3000 devirde 10 dk santirifüj edilip, plazması ayrıştırıldı ve -75°C'de derin dondurucuda, çalışma yapılmaya kadar saklandı. Plazma IL-10 düzeyleri chemiluminescence enzim immunometric assay yöntemi ile (IMMULITE Automated immunoassay system; Immulite DPC, Los Angeles, CA, USA) değerlendirildi.

Kontrol grubundaki yenidoğanlardan birer kez lökosit sayımı, CRP düzeyi ve IL-10 düzeyleri için kan örneği alındı, hemokültür için işlem yapılmadı. Sepsis grubundaki hastalara ise rutin yenidoğan bakım protokolü ve ampisilin ile amikasin iv. başlandı, LP'de hücre olan hastalara ise ampisilin yerine sefo-taksim iv. başlandı.

Tüm olguların kronolojik yaş, tartı, lökosit sayısı, I/T oranı, CRP değerleri ortalamaları ve standart deviasyonları saptandı. Çalışma ve kontrol grubundaki plazma IL-10 konsantrasyonlarının ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanarak, grupların karşılaştırılması ki-kare ile, ortalamaların karşılaştırılması ise parametrik olmayan bir test olan Mann-Whitney U ile yapıldı. p <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Kontrol grubunda erkek sayısı 15, kız sayısı 8, kronolojik yaş  $2\pm 0.0$  gün, tartı ortalaması  $3380\pm 425$  gramdı. Çalışma grubunda erkek sayısı 13, kız sayısı 11, kronolojik yaş  $11\pm 8.0$  gün ve tartı ortalaması  $2532\pm 947$  gramdı (Tablo 2). Klinik bulgular değerlendirildiğinde; septik grupta olguların % 75'inde emme, % 70'inde sıkıntılı solunum, artmış oksijen gereksinimi ve % 58'inde ise hipotoni mevcuttu. Kontrol grubunu oluşturan olgularda hiçbir klinik sorun yoktu. Sepsisli yenidoğanların 13'ünün hemokültüründe üreme oldu; 6'sında *S. epidermidis*, üçünde *Klebsiella pneumoniae*, ikisinde *Acinetobacter calcoaceticus*, birinde *Serratia species* ve birinde de *Enterobacter species* identifiye edildi. Dört olgunun BOS kültüründe üreme oldu, bir olgunun BOS kültüründe ise *Klebsiella* ve *S. epidermidis* birlikte üredi. BOS kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üreyen 2 olgunun kan kültüründe de aynı mikroorganizma tespit edildi. İdrar kültürlerinde ise 5 olguda *Candida species* (100.000 cfu/ml) ve 2 olguda *Klebsiella species* (100.000 cfu/ml) üredi. Boğaz ve dışkı kültürlerinde ise özellik yoktu.

Septik grupta ortalama beyaz küre sayısı  $19129\pm 19429/\text{mm}^3$  ve I/T oranı  $0.14\pm 0.06$ , CRP  $51\pm 53$  mg/dl bulundu. Kontrol grubunun lökosit sayısı ortalaması  $17247\pm 5383/\text{mm}^3$ , I/T oranı  $0.09\pm 0.02$  ve CRP düzey-

leri ise  $4\pm 3$  mg/dl tespit edildi (Tablo 2). Kontrol grubunda plazma IL-10 düzeyleri  $12\pm 14$  pg/ml, septik grupta ise  $21\pm 38$  pg/ml bulundu. Kontrol grubu ile sepsis grubu plazma IL-10 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Sepsis sendromu, infeksiyonun indüklediği, multipl organ yetersizliği ve ölümlerle sonuçlanabilen bir dizi hemodinamik ve metabolik değişikliklerle karakterizedir. Antimikrobiyal ajanlarla altta yatan infeksiyon etkin olarak tedavi edilse bile, sistemik inflamatuvar yanıt ve sonuçlarını geri döndürmede yetersiz kalınmaktadır (15). Yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle yenidoğan döneminde sepsis tanısının erken ve doğru olarak konulması ve etkin tedavinin en kısa zamanda başlaması prognoz yönünden son derece önemlidir.

Yenidoğan sepsisinde klinik semptomlar değişken ve özgül olmadığı için tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu nedenle, her türlü klinik bozulma infeksiyon ve sepsis olasılığını akla getirmelidir (16). Ancak, sadece klinik bulgular esas alınarak sepsis tanısına varılması mümkün değildir. Çalışmamızda, sepsis tanısını koyarken, kolay uygulanabilirliği yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle Silveira ve ark.'nın sepsis kriterlerini esas aldık (14). Bu yöntemle yenidoğan sepsisi er-

Tablo 2. Çalışma grubu demografisi ve laboratuvar bulguları

Tartı (g)	Yaş (gün)	Cins	Hemokültür	Lökosit ( $\text{mm}^3$ )	I/T	CRP (mg/dl)	IL-10 (pg/ml)
3500	14	E	S.epidermidis	14530	0.023	24.00	111.0
1550	3	E	Steril	11490	0.133	32.00	20.1
3600	10	K	Kl.pneumoniae	8730	0.129	84.00	5.0
2400	3	K	S.epidermidis	18480	0.116	8.30	5.0
2800	5	K	Steril	4200	0.142	73.80	6.3
1280	17	K	S.epidermidis	2500	0.250	41.90	5.0
4000	2	E	Steril	50200	0.133	56.90	20.3
2290	5	E	Steril	24360	0.166	3.20	5.0
3700	27	E	Steril	90630	0.240	205.00	7.0
3000	20	E	S.epidermidis	21500	0.062	38.00	5.0
4100	28	E	Steril	42850	0.206	130.00	132.0
3800	27	K	Steril	23200	0.180	3.20	5.0
1250	17	E	Serratia sp.	14000	0.157	29.70	113.0
1460	3	E	Steril	4700	0.266	18.20	5.0
1050	2	K	Acinetobacter c.	5450	0.093	10.80	5.0
2880	12	E	S.epidermidis	3200	0.166	3.60	6.1
2800	9	K	Kl.pneumoniae	28400	0.181	110.00	5.0
2300	8	E	Steril	5150	0.173	45.00	5.0
2350	11	K	Kl.pneumoniae	18260	0.114	3.20	11.0
2000	12	K	Steril	20500	0.064	30.30	6.0
3150	13	E	Acinetobacter c.	15400	0.083	138.00	7.0
1700	14	K	S.epidermidis	8870	0.200	126.00	8.4
1320	4	K	Enterobacter sp.	4090	0.243	29.50	5.9
2500	5	E	Steril	18420	0.166	9.20	5.0

ken tanısında plazma IL-10 düzeylerinin rolünü araştırdık. İnsanlarda yakın zamanda IL-10 düzeyleri sepsiste değerlendirilmiştir (11). Antiinflatuvar sitokin olarak endojen IL-10'un önemli bir role sahip olduğu ve ayrıca IL-10'un oteoregülatör rol oynayabileceği öne sürülmüştür (6).

IL-10 kültürde intestinal epitelyal hücreler tarafından eksprese edilir, üretimi endotoksin ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) tarafından artırılır. Makrofajlar veya lenfositler ortamda olduğu zaman henüz artmış olan IL-10 sunumunda daha da ileri bir artış olur (17). Romagnoli ve ark.'nın yaptığı çalışmada, nekrotizan enterokoliti (NEC) olan yenidoğanlarda daha düşük IL-10 seviyelerinin görülmüş ve bunun nedeni olarak da lokal intestinal faktörler öne sürülmüştür (18). IL-10'un antiinflatuvar aktivitesini etkileyen önemli bir faktör de onun sentezlenme zamanıdır (18). Ölümcül grup B streptokok sepsisli yenidoğan farelerde yakın zamanda yapılan bir çalışmada, mücadeleden 2-4 saat önce rekombinant IL-10 verilmesinin fareleri ölümden koruduğu gözlenmiştir (19). Bu, pro-inflatuvar sitokin sentezinin modülasyonunda IL-10'un üretim zamanının önemli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Derkx ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, fulminan meningokokal septik şoklu çocuklarda infeksiyonun erken döneminde daha yüksek IL-10 seviyelerinin görüldüğü bildirilmiştir (20). Meningokoksik septik şoklu hastalarda artmış IL-10 seviyelerinin bulunması hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir (20,21).

Romagnoli ve ark.'nın yaptığı çalışmada; sepsis grubunda kontrol grubuna göre IL-10 düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ), ayrıca ölen preterm yenidoğanlarda da IL-10 düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (18). Çalışmamızda ise sepsis grubunda kontrol grubuna göre IL-10 düzeyleri yüksek değildi ( $p > 0.05$ ). Ayrıca, ölen hastaların hepsinde de IL-10 düzeyleri ortalamanın altında idi. Romagnoli ve ark.'nın yaptığı çalışmada ölen preterm yenidoğanlarda çok yüksek plazma IL-10 düzeylerinin tespit edilmesi, IL-10'un sepsis erken tanısında ve prognozu belirlemede kullanılabileceği fikrini desteklemiş olmakla birlikte; zıt olarak çalışmamızda IL-10'un sepsis erken tanısında ve prognozu belirlemede yararı olmadığı görüldü. IL-10'un yenidoğan sepsisinde rolünü tam olarak açıklamak için daha ileri çalışmalar yapılması gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. **Ovalı F:** Bakteriyel İnfeksiyonlar. Editörler; Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji (1.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 679-707, 2000.
2. **Gomelia TL, Cun ningham MD, Eyal FG, Zenk KE:** Neonatology (4th ed) New York, McGraw-Hill Comp, 408-413, 1999.
3. **Jaffe DM:** Assessment of the Child with Fever. In: Rudolph DC, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds) Rudolph's Pediatrics (21st ed) New York, McGraw-Hill Comp, 302-309, 2002.
4. **Gotoff SP:** Infections of the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed) Philadelphia, WB Saunders Comp, 538-552, 2000
5. **Sanchez PJ, Siegel JD:** Sepsis Neonatorum. In: Mcmillan JA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). Oski's Pediatrics (3rd ed) Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 404-413, 1999
6. **De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, et al:** IL-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. J Exp Med 174:1209-1220, 1991.
7. **Matthes T, Werner-Favre C, Tang H, Zhang X, et al:** Cytokine mRNA expression during an in vitro response of human B lymphocytes: kinetics of B cell tumor necrosis factor  $\alpha$ , IL-6, IL-10 and transforming growth factor  $\beta$ 1 mRNAs. J Exp Med 178:521-528, 1993.
8. **Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, et al:** IL-10 deficient mice develop chronic enterocolitis. J Pediatr; 75:263-274, 1993
9. **Edelson MB, Bagwell CE, Rozycki HJ:** Circulating pro- and counter-inflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. Pediatrics 103:766-771, 1999.
10. **Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, et al:** IL-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. J Exp Med 177:547-550, 1993.
11. **Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, et al:** IL-10 production during septicaemia. Lancet 343:707-708, 1994.
12. **Riordan FAI, Marzouk O, Thomson APJ, Sills Ja, et al:** Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in meningococcal disease. Arch Dis Child 75:453-454, 1996.
13. **Cheda S, Palkowetz KH, Garofalo R, Rassin DK, et al:** Decreased IL-10 production by neonatal monocytes and T cells: relationship to decreased production and expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and its receptors. Pediatr Res 40:475-483, 1996.
14. **Silveira RC, Procianoy RS:** Evaluation of IL-6, TNF-alpha and IL-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. Acta Paediatr 88:647-650, 1999.
15. **Giroir B:** Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. Crit Care Med; 5: 780-789, 1993
16. **Edwards M, Baker C:** Sepsis in the newborn. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). Hotez's Infectious Diseases in Children (10th ed) St. Louis, Missouri, Mosby-Comp, 415-428, 1998.
17. **Ledbetter DJ, Juul SE:** Necrotizing enterocolitis and hematopoietic cytokines. Clin Perinatol 27:697-716, 2000:
18. **Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, de Luca A, et al:** Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. Eur J Pediatr 160:345-350, 2001
19. **Cusumano V, Genovese F, Mancuso G, Carbone M, et al:** Interleukin-10 protects neonatal mice from lethal group B streptococcal infection. Infect Immun 64:2850-2852, 1996:
20. **Derkx B, Marchant A, Goldman M, Bijlmer R, et al:** High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. J Infect Dis 171:229-232, 1995
21. **Van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AKM, van Dalen R, et al:** Correlation between pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. J Infect Dis 172:433-439, 1995.