



# Çocuklarda Kan Gruplarının *Brucella* Enfeksiyonu ile İlişkisi

## Association of *Brucella* Infection with ABO Blood Groups in Children

Hatice Uygun<sup>1</sup> (iD), İbrahim Hakan Bucak<sup>2</sup> (iD), Cüret Alev<sup>3</sup> (iD), Mehmet Enes Coşkun<sup>4</sup> (iD), Nurettin Erdem<sup>5</sup> (iD), Mehmet Turgut<sup>5</sup> (iD)

<sup>1</sup> Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Adıyaman, Türkiye

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

<sup>3</sup> Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye

<sup>4</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

<sup>5</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

**Makale atfı:** Uygun H, Bucak İK, Alev C, Coşkun ME, Erdem N, Turgut M. Çocuklarda kan gruplarının *Brucella* enfeksiyonu ile ilişkisi. J Pediatr Inf 2022;16(3):156-160.

### Öz

**Giriş:** Bruselloz dünya çapında en yaygın zoonotik enfeksiyondur. ABO kan grupları, bir dizi bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak çocuklarda *Brucella* enfeksiyonu oluşumunda kan gruplarının etkisinin olup olmadığını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinin çocuk enfeksiyon hastalıkları polikliniğine Ocak 2018-Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran bruselloz tanılı yaşları 1-216 ay arasında değişen toplam 101 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Kontrol grubu olarak, bruselloz veya kronik hastalık ile uyumlu bulgusu olmayan, herhangi bir nedenle kan grubu bakılmış 204 çocuk hasta alındı.

**Bulgular:** Kan grubu değerlendirmesinde hasta ve kontrol grubunda en sık A kan grubu izlendi. ABO kan gruplarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.454$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma brusellozlu çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında kan grupları açısından fark olmadığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** ABO kan grupları, bruselloz, çocuklar, Rh grupları, zoonoz

### Abstract

**Objective:** Brucellosis is the most prevalent zoonotic infection worldwide. ABO blood groups have been associated with a number of infectious and non-infectious diseases. However, there is no study that investigated whether blood groups have an effect on the occurrence of *Brucella* infection among children.

**Material and Methods:** The files of 101 patients with a diagnosis of brucellosis, aged between 1 and 216 months, who applied to the pediatric Infectious diseases outpatient clinic of a tertiary education and research hospital between January 2018 and August 2020, were retrospectively analyzed. The control group consisted of 204 pediatric patients who had no findings compatible with brucellosis or chronic disease, and whose blood group was performed for any reason.

**Results:** In the blood group evaluation, the most common blood group A was observed in the patient and control groups. No statistically significant difference was found in ABO blood groups between the two groups ( $p=0.454$ ).

**Conclusion:** This study showed that there was no difference in blood groups between pediatric patients with brucellosis and the control group.

**Keywords:** ABO blood types, brucellosis, children, Rh groups, zoonosis

### Giriş

Bruselloz dünya çapındaki en yaygın zoonotik enfeksiyondur ve gram-negatif bakteriler olan *Brucella* türünden kaynaklanır (1). *Brucella* spp. enfeksiyonu her yıl 500.000'den fazla insanı etkilemektedir. Akdeniz havzasındaki ülkelerde ve

Asya, Afrika, Güney Amerika, Doğu Avrupa, Orta Doğu ülkelerinde ve Türkiye'de ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bruselloz prevalansı, bölge, beslenme alışkanlıkları ve hayvancılık gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte çalışmalar bu faktörlerin etkisinden bahsetmiştir (2,3).

### Yazışma Adresi/Correspondence Address

#### Hatice Uygun

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği  
Adıyaman-Türkiye

E-mail: ozhanhatice@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.11.2021

Kabul Tarihi: 27.02.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 29.09.2022

Bruselloz prevalansı bölge, beslenme şekli, hayvancılık gibi çeşitli faktörlere bağlıdır ve etkileri çalışmalarla gösterilmiştir.

Kronik hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarında kan grubu antijen ekspresyonundaki farklılıklar konak duyarlılığını belirlemektedir. Literatürde, ABO kan grupları ile koroner kalp hastalığı, tümörler, *Plasmodium falciparum* enfeksiyonu, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve hepatit gibi birçok hastalık arasında ilişki olduğu literatürde bildirilmiştir (4-11). Bildiğimiz kadarıyla, Mohsenpour ve ark.'nın 2015 yılında yetişkinlerde bruselloz ve kan grubu antijenleri ilişkisini değerlendirdiği çalışma dışında bruselloz ile kan grubu antijenleri arasında bir çalışma yoktur (12). Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağında *Brucella* spp. enfeksiyonu tanısı alan hastalarda ABO kan gruplarını araştırmaktır.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza, Ocak 2018 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinin pediatrik enfeksiyon kliniğinde *Brucella* spp. sebebiyle tedavisi ve takibi yapılan 289 hasta dahil edildi. Dosyaların retrospektif analizi sonucunda olguların klinik bulguları, laboratuvar ve kan grubu parametreleri elde edildi. Herhangi bir sebeple kan grubu bakılan 101 olgu çalışmaya dahil edilirken 188 olgu, kan grubu sonuçları elde edilemediği için çalışma dışında bırakıldı. Bruselloz ve/veya herhangi bir kronik hastalık ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olmayan ancak herhangi bir sebeple kan grubu bakılan 204 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın onayı, hastane etik kurulu tarafından alındı (Karar sayısı: 2020/6-51).

Hasta grubundaki çocukların serumlarında *Brucella* Rose Bengal testi (Biomedica Diagnostics, Kanada) kullanılarak çalışıldı. Test için 50 µL'lik hasta serumu 50 µL'lik Rose Bengal antijeni ile beyaz arka planlı cam lam üzerinde dört dakika boyunca dairesel hareketlerle karıştırıldı ve aglütinasyon reaksiyonunun olup olmadığı değerlendirildi. Herhangi bir aglütinasyon görülmesi pozitif kabul edildi. Sonrasında klinik bulgulara rağmen Rose Bengal testine pozitif olan örnekler ve tüm pozitif örnekler *Brucellacapt* testi (Viracell, S.L., Granada, İspanya) kullanılarak önleyici antikorlar açısından değerlendirildi. Hastanemizde *Brucella* tüp aglütinasyon testi bulunmamaktadır ve *Brucellacapt* testi şüpheli bruselloz olgusu olan herkese uygulandı. *Brucellacapt* testi için hasta serumlarının seri dilüsyonları 1/20'den 1/5120'ye uygulandı ve 24 saat boyunca 37°C'de antijenlerle inkübe edildi. Kuyucuk duvarında antijenlerin homojen bağlanması pozitif kabul edildi ve antijenler duvara bağlanmadan mavi bir nokta olarak kuyucuğun dibine çöktüyse negatif kabul edildi. Klinik bulgularla birlikte  $\geq 1/160$  titredeki aglütinasyon bruselloz varlığını ortaya koydu.

Hastaların kan grupları, kolon aglütinasyon tekniğinin kullanıldığı otomatik kan grubu analizörü (Ortho AutoVue Innova, Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, Amerika Birleşik Devletleri) ile test edildi. Hasta ve kontrol grupları, A, B, AB ve O kan grubu olarak dört gruba ayrıldı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (IBM, Versiyon 21.0, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi ve ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi ve Mann-Whitney U test kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık yüzdesi  $p < 0.05$  kabul edildi. Ayrıca parametrik verilerin değerlendirilmesinde iki gruptan fazlasının karşılaştırılmasında Oneway ANOVA testi kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmamızda hasta grubunda bruselloz ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan ve kan grubu sonuçlarına ulaşılabilen 57 (%56.4)'i erkek ve 44 (%43.6)'u kız olmak üzere toplam 101 çocuk olgu dahil edildi. Kontrol grubunda, *Brucella* spp. enfeksiyonu veya herhangi bir kronik hastalığı düşündüren klinik veya laboratuvar bulguları olmayan, kan grubu bakılmış 108'i (%52.9) erkek ve 96'sı (%47.1) kız 204 çocuk dahil edildi. Cinsiyet dağılımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p = 0.325$ ). Hasta grubunun ortalama yaşı 156 (19-216) ay, kontrol grubununki ise 141.5 (4-216) ay idi ve gruplar arasında yaş farkı açısından istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı ( $p = 0.093$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının kan grubu incelemesinde çalışmadaki olgulardan 123 (%40.3)'ünün A kan grubuna sahip olduğu ve A kan grubun en yaygın grup olduğu bulundu. *Brucella* spp. enfeksiyonu ve ABO kan gruplarına ilişkin hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel bir farklılık bulunmadı ( $p = 0.454$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** ABO kan grupları ve hasta ve kontrol gruplarındaki olgu sayısı arasındaki ilişkiler

ABO n (%)	Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	Toplam n (%)	p
O	35 (34.7%)	60 (29.4%)	95 (31.1%)	p= 0.454
A	38 (37.6%)	85 (41.7%)	123 (40.3%)	
B	17 (16.8%)	44 (21.6%)	61 (20.0%)	
AB	11 (10.9%)	15 (7.4%)	26 (8.5%)	

**Tablo 2.** ABO kan grupları ve semptom-muayene bulguları arasındaki ilişkiler

Semptom-Muayene Bulguları	Kan Grupları				Toplam	p
	O	A	B	AB		
Ateş	19	19	8	2	55 (%54.4)	0.261
Artrit	12	12	8	6	38 (%37.6)	0.433
Hepatosplenomegali	10	13	4	4	31 (%30.7)	0.832
Kilo kaybı	25	14	8	9	66 (%65.3)	0.214
Miyalji	30	32	12	9	83 (%82.1)	0.579

Hasta grubundaki en yaygın semptomlar ateş, miyalji, kilo kaybıken en yaygın fizik muayene bulguları da artrit ve hepatosplenomegaliydi. Kan grupları ve semptom-muayene bulguları arasındaki ilişki araştırıldı ve istatistiksel anlamlılığa sahip herhangi bir ilişki bulunmadı ( $p > 0.005$ ) (Tablo 2).

*Brucellacapt* test titresi 50 hastada 1/160 (%495), 12 hastada 1/320 (%11.9), 15 hastada 1/640 (%14.9), 13 hastada 1/1280 (%12.9), 4 hastada 1/2560 (%3.9) ve 7 hastada 1/5120 (%6.9) olarak bulundu. *Brucellacapt* test titresi ve ABO kan grupları karşılaştırıldı fakat gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.132$ ).

### Tartışma

*Brucella* spp. küçük, spor oluşturmeyen, fakültatif, gram-negatif kokobasillerdir. Başlıca *Brucella* türleri *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella abortus* ve *Brucella canis* olup, *Brucella melitensis* insanlardaki enfeksiyonun çoğunluğundan sorumludur. (2,13). Dünya genelinde, bruselloz en yaygın zoonotik enfeksiyondur (1). Türkiye *Brucella* spp. insidansı en yüksek olan ülkelerden biridir ve bölgeler arasında değişken dağılımlar mevcuttur (16). Önceden brusellozun sporadik dağılımı sadece bölgelerin beslenme alışkanlıkları ile ilişkilendirilmiştir. Literatür incelendiğinde genetik duyarlılık gibi enfeksiyona yatkınlaştıran faktörler bazı çalışmalarda tartışılmıştır (6,10,17).

ABO antijenleri çoğunlukla kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde bulunur fakat birçok epitel ve endotel hücrelerinde, T hücrelerinde, B hücrelerinde, trombositlerde, birçok vücut sıvısında da tespit edilebilir ve birçok enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalıklar ile ilişkilidir (18).

2005 yılında Kanbay M ve arkadaşları *Helicobacter pylori* ve ABO kan grupları arasında bir ilişki bildirmiştir (19). 2009 yılında Rowe JA arkadaşları, O kan grubunun düşük eritrosit rozeti mekanizması yoluyla şiddetli *Plasmodium falciparum* sıtmasından koruduğunu göstermiştir (20). 2005 yılında Harris JB ve arkadaşları, O kan grubu olan bireylerin kolera enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olduğunu ve hastalığın seyrinin daha ciddi olduğunu ortaya çıkarmıştır (21). 2020 yılında yayımlanan bir meta-analize göre Wenzhan Jing ve arkadaşları ABO kan gruplarının hepatit B virüsü enfeksiyonu ile ilişkili olup olmadığını araştırmış ve B kan grubunun hepatit B virüsü enfeksiyonu riskinin daha düşük olduğunu bulmuştur (9).

Enfeksiyon hastalıkları dışında ABO kan gruplarının enfeksiyon-dışı hastalıklarda da ilişkisi araştırılmıştır. Son 50 yılda yapılan çalışmalarda ABO kan grupları ile kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki bulunmuştur (22-24). 2012 yılında Dentali F ve arkadaşları O kan grubu olmayanların venöz tromboembolizm geçirme riskinin iki kat daha fazla olduğunu bulmuştur (22). Aynı yıl, Franchini M ve arkadaşları ABO kan gruplarının pankreatik ve gastrik kanserdeki rolünü tanımlamış (25) ve 2014 yılında Liunbruno ve arkadaşları gastrik kanserli hastalarda A kan grubunun yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermiştir (26). Enfeksiyöz hastalıkların her zaman enfeksiyon ajanına maruz kaldıktan sonra ortaya çıktığı bilinmekle birlikte, bir bireyin genetik yapısının bu hastalıkların gelişimi için predispozan bir faktör olabileceği ihtimali, bizi ABO kan grupları ile bruselloz arasındaki ilişkiyi keşfetmeye yöneltmiştir (27).

Çalışmalar, belirli kan gruplarına sahip bireylerde T hücrelerinin ve bazı interlökinlerin (IL) daha yüksek veya daha düşük olduğunu ve bunun bir dizi bulaşıcı/bulaşıcı olmayan hastalıkla ilişkili olduğunu ayrıca bazı hastalıklar için artan veya azalan riskle ilişkili olduğunu göstermiştir (28-30). Keramat F ve arkadaşları bruselloz ve IL-17 gen polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu ve bazı genotiplere sahip bireylerin enfeksiyona daha dirençli olduğunu göstermiştir (31). Jin X ve arkadaşları çalışmalarında IL-6, IL-10 ve bruselloz arasındaki ilişkiyi araştırmış ve bazı popülasyonlarda IL-10'un daha düşük enfeksiyon riski ile ilişkili olabileceğini bulmuştur (32). Rodríguez-Zapata M ve arkadaşları T helper 1 (Th1) ile ilgili interlökinler ve bruselloz arasındaki ilişkiyi göstermiştir (33). Biz çalışmamızda Th1, IL düzeylerinin brusellozda etkili olabileceği ve farklı kan gruplarına sahip kişilerin farklı T hücresi ve IL seviyelerine sahip olduğunu bilgisinden hareketle bruselloz ile kan grupları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2015 yılında yetişkin yaş grubunda *Brucella* spp. ve kan grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen Mohsenpour ve arkadaşları, O kan grubuna kıyasla AB kan grubuna sahip insanlarda *Brucella* spp. enfeksiyonunun 6.26 kat daha fazla olduğunu bulmuştur. Literatürde Mohsenpour ve arkadaşlarının yetişkin yaşta hastalarda yürüttüğü bu çalışma dışında *Brucella* spp.

ve kan grupları arasında yürütülen herhangi başka bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada zoonotik bir hastalık olan bruselloz gelişiminde kan gruplarının rolünü, beslenme düzeni ve yaşam tarzı gibi mevcut risk faktörlerine ek olarak açıklamaya çalıştık. Ancak, bulgularımıza dayanarak çocuklarda *Brucella* spp. açısından ABO kan gruplarını risk faktörü olarak belirleyemedik.

## Sonuç

Bu çalışma, *Brucella* spp. enfeksiyonu ile kan grupları arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren ilk çalışmadır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2022/6-51, Tarih: 23.06.2020).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - HU, MT; Tasarım - HU, MT; Denetleme - İHB, CA; Kaynaklar - NE, MEC; Veri toplanması ve/veya işleme - İHB, CA; Analiz ve/veya yorum - NE, MEC; Literatür taraması - İHB, CA; Yazıyı yazan - HU, MT; Eleştirel inceleme - NE, MEC.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006;6:91-9. [CrossRef]
- Adetunji SA, Ramirez G, Foster MJ, Arenas-Gamboa AM. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of osteoarticular brucellosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007112. [CrossRef]
- Franc KA, Krecek RC, Häsler BN, Arenas-Gamboa AM. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: A call for interdisciplinary action. *BMC Public Health* 2018;18:125. [CrossRef]
- He M, Wolpin B, Rexrode K, Rexrode K, Manson JE, Rimm E et al. ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2314-20. [CrossRef]
- Li B, Tan B, Chen C, Zhao L, Qin L. Association between the ABO blood group and risk of common cancers. *J Evid Based Med* 2014;7:79-83. [CrossRef]
- Wang W, Liu L, Wang Z, Lu X, Wei M, Lin T, et al. ABO blood group and esophageal carcinoma risk: From a case-control study in Chinese population to meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2014;25:1369-77. [CrossRef]
- Miao S-Y, Zhou W, Chen L, Wang S, Liu X-A. Influence of ABO blood group and rhesus factor on breast cancer risk: A meta-analysis of 9665 breast cancer patients and 244,768 controls. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10:101-8. [CrossRef]
- Branch DR. Blood groups and susceptibility to virus infection: New developments. *Curr Opin Hematol* 2010;17:558-64. [CrossRef]
- Jing W, Zhao S, Liu J, Liu M. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10(1):e034114. [CrossRef]
- Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:801-70. [CrossRef]
- Rios M, Bianca C. The role of blood group antigens in infectious disease. *Semin Hematol* 2000;37:177-85. [CrossRef]
- Mohsenpour B, Hajibagheri K, Afrasiabian S, Ghaderi E, Ghasembegloo S. ABO blood groups and susceptibility to Brucellosis. *Jpn J Infect Dis* 2015;68(2):124-7. [CrossRef]
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352:2325-36. [CrossRef]
- Young EJ. *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005;p.2669-74.
- Doganay M, Mese Alp E. Bruselloz. In: Willke Topcu A, Soyletir G, Doganay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3rd ed. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008;p.897-909.
- Gur A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, et al. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J* 2003;44:33-44. [CrossRef]
- Alpoim PN, de Barros Pinheiro M, Junqueira DRG, Alpoim PN, de Barros Pinheiro M, Junqueira DR, Freitas LG, et al. Preeclampsia and ABO blood groups: A systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40:2253-61. [CrossRef]
- Dean L. *Blood Groups and Red Cell Antigens*. Available. (MD) B, editor. National Center for Biotechnology Information (US); 2005.
- Kanbay M, Gur G, Arslan H, Yilmaz U, Boyacioglu S. The relationship of ABO blood group, age, gender, smoking, and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005;50(7):1214-7. [CrossRef]
- Rowe JA, Opi DH, Williams TN. Blood groups and malaria: Fresh insights into pathogenesis and identification of targets for intervention. *Curr Opin Hematol* 2009;16(6):480-7. [CrossRef]
- Harris JB, Khan AI, LaRocque RC, Dorer DJ, Chowdhury F, Faruque AS et al. Blood group, immunity, and risk of infection with *Vibrio cholerae* in an area of endemicity. *Infect Immun* 2005;73(11):7422-7. [CrossRef]
- Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, Frattini F et al. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: Results from a meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:535-48. [CrossRef]
- Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Crestani S, Franchini M. ABO blood group and vascular disease: An update. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:49-59. [CrossRef]
- Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost* 2014;112(6):1103-9. [CrossRef]
- Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012;49:137-49. [CrossRef]
- Liumbruno GM, Franchini M. Hemostasis, cancer, and ABO blood group: The most recent evidence of association. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:160-6. [CrossRef]
- Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood* 2010;115(23):4635-43. [CrossRef]
- Johansson Å, Alfredsson J, Eriksson N, Wallentin L, Siegbahn A. Genome-wide association study identifies that the abo blood group system influences interleukin-10 levels and the risk of clinical events in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One* 2015;10(11):e0142518. [CrossRef]
- Volin MV, Koch AE. Interleukin-18: A mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(10):745-51. [CrossRef]

30. Li LL, Deng XF, Li JP, Ning N, Hou XL, Chen JL. Association of IL-18 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Genet Mol Res* 2016;15(1). [\[CrossRef\]](#)
31. Keramat F, Kazmi S, Saidijam M, Zamani A, Kohan HF, Mamani M, et al. Association of interleukin-17 gene polymorphisms and susceptibility to brucellosis in Hamadan, western Iran. *Microbiol Immunol* 2019;63(3-4):139-46. [\[CrossRef\]](#)
32. Jin X, Wu Y, Yin S, Chen X, Zhang Y. Association between the IL-10 and IL-6 polymorphisms and brucellosis susceptibility: A meta-analysis. *BMC Med Genet* 2020;21(1):63. [\[CrossRef\]](#)
33. Rodríguez-Zapata M, Matías MJ, Prieto A, Jonde MA, Monserrat J, Sánchez L, et al. Human brucellosis is characterized by an intense Th1 profile associated with a defective monocyte function. *Infect Immun* 2010;78(7):3272-9. [\[CrossRef\]](#)