

AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU HASTALARDA TEDAVİ VE KLİNİK GÖRÜNÜMLE SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ DEĞİŞİYOR MU?

DO SERUM CYTOKINES LEVELS VARY WITH CLINICAL PICTURE AND TREATMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS?

Özlem KANDEMİR¹, Sibel ATIS², Gülden ERSÖZ¹, Kahraman ŞAHİN³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

³Tekirdağ Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Tekirdağ

Anahtar Sözcükler: Sitokin, interlökin, tüberküloz, akciğer tüberkülozu

Keywords: Cytokine, interleukine, tuberculosis, pulmonary tuberculosis

Geliş: 02 Mart 2009

Kabul: 16 Mart 2009

ÖZET

Bu çalışmada tüberkülozlu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sırasında sitokin profillerini değerlendirmek ve hastalığın klinik tablosu ile sitokin düzeylerinin ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya 22 aktif tüberküloz hastası ile 30 PPD pozitif sağlıklı kontrol birey alındı. Serum sitokin düzeyleri (IL-1-β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 ve IFN-γ) anti-tüberküloz tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayında ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ayrıca yayma pozitifliği, hastalığın yaygınlık derecesi ve hastalığın klinik durumunun (yeni olgu, relaps veya dirençli olgu) bu sitokin düzeylerine etkisi araştırıldı. Hastaların dokuzu hafif, altısı orta ve yedisi yaygın akciğer tutulumu gösteriyordu. Bu hastaların 17'si yeni olgu, üçü nüks ve ikisi dirençli olgu idi. Hastaların sekizinde balgamda ARB negatif, 14'ünde ARB pozitif idi. Tüberküloz hastaları ile kontrol grubu arasında ve yine hasta ve kontrol grubunda tedaviden önce ve tedavinin 2. ayında IL-6 dışında serum sitokin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p<0.001 ve p=0.001 sırayla). Çok değişkenli analizde olgunun dirençli olması TH1 yanıtında belirleyici faktör olarak bulundu (p=0.012). TH2 yanıtında belirleyici faktörler ARB olumluluğu ve olgunun dirençli olması idi (p=0.034 ve p=0.015). Serum sitokin düzeyleri tüberküloz hastalarında azalma veya artmadan çok değişen denge içindedir. Ayrıca hastalığın klinik durumu tedavi sırasında sitokin düzeylerini etkilemektedir.

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate the cytokine profile in patients with tuberculosis before and during treatment and the association with the clinical picture of the disease.

Twenty-two patients with active pulmonary tuberculosis and 30 PPD positive healthy controls were included in the study. Serum cytokine concentrations (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 and IFN-γ) were measured before and in the second month of antituberculosis treatment by ELISA. Additionally, the effect of smear positivity, degree of spread of the disease and the state of the disease (new case, relapse, or multidrug-resistant case) on these cytokine levels were investigated. Of the 22 patients, 9 had mild, 6 moderate and 7 extensive pulmonary involvement. Seventeen patients were new, 3 were relapse and 2 were MDR cases. Eight patients had sputum AFB negative smears and 14 had positive smear. Significant differences between cytokine levels of the patients and the controls and between cytokine levels before and in the second month of treatment existed only for IL-6 (p<0.001 and p=0.001, respectively). Multivariate analysis showed that being a MDR case was determinant factor of TH1 response (p=0.012) and smear positivity and being MDR case were determinants of TH2 response (p=0.034 and p=0.015). Serum cytokine levels are affected by varying balance rather than by increase or decrease in tuberculosis patients. Additionally, clinical picture of disease affects the cytokine levels during the treatment.

GİRİŞ

Tüberküloz halen dünyadaki ölümlerin önemli bir nedeni olmasına rağmen, bu enfeksiyona karşı konak immun cevabının etkinliğinin anlaşılması yenilerde ortaya çıkmıştır.

Tüberküloz, sıvısal immunitenin minor rol oynadığı daha çok hücreli immun yanıtla (T lenfositler, makrofajlar ve bunlardan salınan sitokinlerle) kontrol edilebilen hücre içi enfeksiyonların tipik bir örneğidir (1).

Sitokinler, enfeksiyöz organizmaların neden olduğu hastalıkların patogenezinde, immun savunma mekanizmalarında anahtar rol oynarlar. TH1 lenfositler aktivasyonları sonucunda INF- γ , IL-2, IL-12 ve TNF- β gibi sitokinler salınarak makrofajları aktive ederken, TH2 lenfositler IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinler aracılığı ile makrofajların aktivasyonunu inhibe ederler.

Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonuna yanıt olarak gelişen koruyucu immunité esas olarak T lenfositlerinin yeterli fonksiyonuna bağlı olduğundan, farklı klinik sonuçların genellikle enfeksiyon esnasında gelişen immun yanıtın tipi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (2). Tüberkülozlu hastalarda immun yanıtları araştıran pek çok sayıda araştırma olmasına rağmen (3-5), anti-tüberküloz tedavi ile bu sitokin düzeyleri değişiklikleri araştıran daha az sayıda çalışma vardır (6, 7).

Çalışmamızın amacı, akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi öncesi ve iki aylık başlangıç fazı tedavi sonrası çeşitli serum sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu immun yanıtlara ARB pozitifliğinin, hastalığın yaygınlık derecesinin ve hastalığın klinik durumunun (yeni olgu, nüks, dirençli olgu) etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 22 (20 erkek, 2 kadın) aktif akciğer tüberküloz hastası ile PPD pozitif 30 (27 kadın, üç erkek) sağlıklı kontrol birey alındı. Tüm olgularda atopi ve steroid kullanımı, birlikte başka bir enfeksiyon hastalığı, diyabet, oto-immun hastalık ve alkolizm öyküsünün olmaması ile HIV negatifliğinin olması koşulu arandı. Tüm bireylerin akciğer grafileri ve tüberkülin testleri yapıldı. Akciğer tüberküloz tanısı balgam direkt ARB olumluluğu ve/veya *M. tuberculosis* Löwenstein-Jensen besiyerinde kültür pozitifliği ile kondu. Ayrıca direnç sapması için antibiyogram istendi. Hastaların tedavi öncesi, 1. ve 2. ayda balgam ARB incelemeleri tekrarlandı. Hastalar, yeni olgu, nüks ve dirençli olgular olarak gruplandı.

Ayrıca, radyografik olarak akciğer lezyonlarının yaygınlığına göre hafif, orta ve yaygın tutulumlu hastalar olarak gruplandı. Hafif tutulum: tek bir lob tutulumu ve görünür kavitenin olmaması, orta tutulum: unilateral iki ya da daha fazla lob tutulumunun olması, kavite olabilir ancak total kavite çapı <4cm olması, yaygın tutulum: çok sayıda kaviteler ya da bilateral hastalık olarak tanımlandı (2). Standart anti-tüberküloz tedavi (INH, RIF, MPZ ve EMB) hastalara başlandı. IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 ve IFN- γ düzeyleri tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayında ölçüldü.

Hasta serumları -70° C'de tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayında olmak üzere her hasta için iki ayrı serum şeklinde biriktirildi. Bütün sitokin düzeyleri hazır ticari ELISA kiti kullanılarak değerlendirildi. IL-4, IL-8, IL-12, IFN- γ ticari ELISA kiti (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) ile, IL-2, IL-6 ve IL-1 β ticari ELISA kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile ölçüldü. Değerler pg/mL olarak verildi.

İstatistiksel Analizler: SPSS 9.05 paket program kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama \pm standart hata olarak verildi. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamalarının karşılaştırılmasında parametrik testlerden Student-t test, nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U test kullanıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası interlökin düzeylerindeki değişimin önemli olup olmadığı parametrik verilerde paired-t test, nonparametrik olanlarda Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

Sitokin düzeylerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla multivariate analizler uygulandı. 1. multivariate analizde TH1 cevabına etkili faktörleri değerlendirmek için IL-2, IL-12 ve IFN- γ dependent variable olarak alındı, 2. multivariate analizde IL-1-beta, IL-4, IL-6 ve IL-8 dependent variable olarak alındı. Her ikisinde de ARB pozitifliği, hastalığın yaygınlık derecesi (hafif, orta ve yaygın), hastalığın durumu (yeni olgu, nüks, dirençli) yaş ve PPD değişkenleri covariate olarak alındı.

Nonparametrik dağılım gösteren sitokinlerde ikiden fazla grup arasında anlamlılığın karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunun yaş ortalaması 37.3 ± 14 , kontrol grubunun ise 23.9 ± 3.8 idi ($p < 0.001$). Yirmiiki tüberküloz hastasının dokuzu hafif, altısı orta ve yedisi yaygın akciğer tutulumu gösteriyordu. Bu hastaların 17'si yeni

Tablo 1. Tüberkülozlu hasta ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sırasında sitokin düzeyleri

Sitokin (pg/mL)	Çalışma grubu		Kontrol grubu
	Tedavi öncesi	Tedavi 2. ay	
IL4	11.93 ± 1.7	11.82 ± 2.9	9.3 ± 1.1
IL8	11.99 ± 1.7	16.92 ± 4.8	12.38 ± 1.36
IL1-beta	9.34 ± 2.7	16.1 ± 4.6	11.67*
IFN-gama	324.28 ± 39.9	307.99 ± 43.7	257.4 ± 45.1
IL2	14.32 ± 2.7	17.95 ± 3.9	22.94 ± 4.9
IL12	8.32 ± 3.7	5.9 ± 2.6	12.24*
IL6	13 ± 3.34 (#)	10.5 ± 2.7**	2.6*

Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir

*Normal dağılım göstermemekte

p<0.001, kontrollerle kıyaslandığında (MannWhitney U)

** p=0.001, tedavi öncesi seviyelerle kıyaslandığında (paired t test)

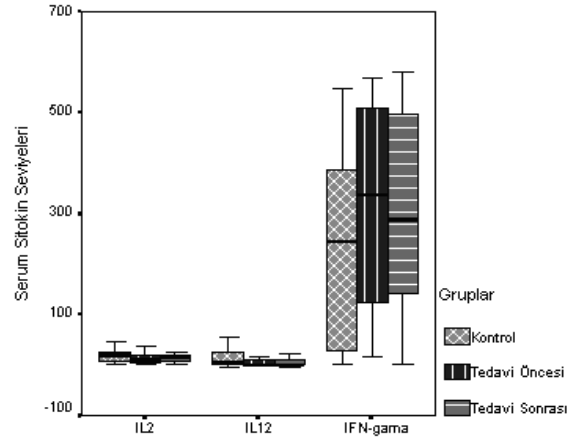
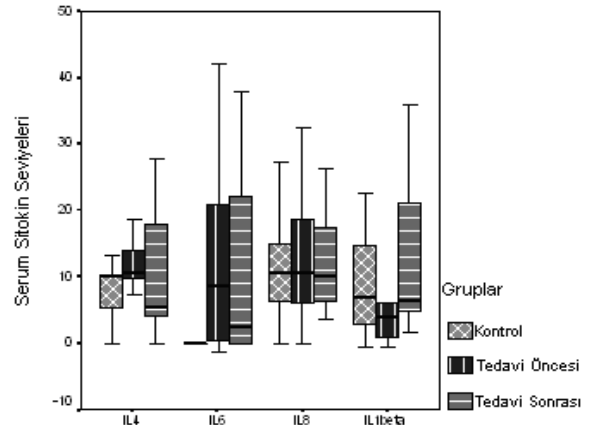
olgu, 3'ü nüks ve 2'si dirençli olgu idi. Hastaların sekizinde balgam ARB negatif, 14'ünde ARB pozitif idi. Tüm olguların balgam kültürlerinde *M. tuberculosis* üredi. Ortalama tüberkülin deri testi endurasyon çapı çalışma grubunda 17.2 ± 0.8 mm ve kontrol grubunda 11.1 ± 0.9 mm bulundu ($p<0.001$)

Tüberküloz hastaları ile kontrol grubu arasında serum sitokin düzeyleri açısından IL-6 dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Hastaların ortalama IL-6 seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0.001$) Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayındaki sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında yine IL-6 dışındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1 ve 2). Ortalama IL-6 düzeyi tedavi öncesi düzeylerle kıyaslandığında tedavinin ikinci ayında anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.001$). Çok değişkenli analizlerde olgunun durumu (yeni, nüks veya dirençli) TH1 yanıtında belirleyici faktör olarak bulundu. ($p=0.012$). IL-12 düzeyi için MDR'nin belirleyici faktör olduğu saptandı. TH2 yanıtını belirleyici faktörler ise olgunun durumu ($p=0.015$) ve ARB olumluluğu idi ($p=0.034$).

Dirençli olgularda IL-6 düzeyleri yeni ve nüks olgulara göre daha yüksek bulundu ($p=0.018$). Dirençli olgularda IL-6 ortalaması $32,5 \pm 9,7$, nükslerde $6,4 \pm 2,4$, yeni olgularda ise $11,7 \pm 3,8$ saptandı.

Asido-rezistan basil pozitif tüberkülozlu hastaların serum sitokin profilleri ARB negatiflerle karşılaştırıldığında, IL-6 dışında anlamlı farklılık bulunmadı. Serum ortalama IL-6 düzeyi ARB pozitiflerde 18.2 ± 4.5 , ARB negatiflerde 3.7 ± 2.6 idi ($p=0.034$).

Ayrıca ARB pozitifliği, IL-2 düzeylerinde tedavi ile görülen artışa etki eden bir faktör olarak bulundu ($p=0.026$).

**Şekil 1.** Grupların TH1 sitokin düzeyleri**Şekil 2.** Grupların TH2 sitokin düzeyleri

TARTIŞMA

Bu çalışmada tüberkülozlu hastaların serum sitokin düzeylerinde IL-6 dışında PPD pozitif sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark olmadığı, ayrıca iki aylık anti-tüber-

küloz tedavinin de yine IL-6 dışında diğer sitokin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, hastalığın klinik şeklinin (ARB pozitif ve/veya dirençli olgu) sitokin düzeylerini etkilediği saptanmıştır.

Mycobacterium tuberculosis'e karşı bağışık yanıtta T lenfositler başrolde. Bunlardan özellikle T helper lenfositler ayrı bir öneme sahip olup, birçok lenfokin salgılayarak makrofajları aktive ederler. TH1 lenfositler daha çok sitolitik aktivite gösterirken, TH2 lenfositler antikor yapımına etkin olarak katılır ve esas olarak sıvısal bağışık yanıtın gelişmesini sağlarlar. Her iki lenfosit grubundan salgılanan sitokinler çoğu zaman birbirlerinin yapımını engelleyebilir. Bu konuyla ilgili daha önce yapılmış olan çalışmalarda oldukça çelişkili sonuçlar bildirilmiş olup, bunlar sitokin düzeylerinin değişmediği, azaldığı veya arttığı şeklinde raporlardır (8, 9).

Önceki çalışmalarda tüberküloz hastalığında, aktif tüberküloz olan hasta grubunda güçlü sıvısal ve zayıf hücrel immunitenin olduğu gösterilmiştir (10, 11). Tüberkülozlu olgularda başlangıçta spesifik IgG düzeyleri yanında pro-inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi, bu dönemde daha çok TH2 lenfositlerin ve bunların sitokin kaskadının baskın olduğunu düşündürmektedir. Tip2 yanıtını kantitatif olarak ölçen çalışma sayısı oldukça azdır. Seah ve ark. (12) yaptıkları çalışmada, Tip2 sitokinlerin hastalığın ilk epizodu sırasında tedavi öncesi hastalardan alınan kanlarda arttığını ve özellikle de IL-4'ün artışının hastalığın radyolojik olarak yaygınlığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada (12), tip 2 sitokin gen aktivasyonunun hastalığın kötü sonuçlarıyla ilişkili olduğu gözlenmiş, ancak bunun hastalığın prognozunun bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğuna yorum getirilememiştir. Bu artışın muhtemel nedeni enfeksiyona karşı immun cevabın direkt disregülasyonu olabilir. Bu durumda pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar denge bozulur ve mikobakterinin gelişmesi için uygun ortam sağlanmış olur. Böylece hastalık daha fazla ilerleyebilir.

Verbon ve ark. (6) aktif tüberkülozlu hastalarda serum sitokin düzeylerini araştırmışlar ve bu hastalarda IL-6, IL-10 ve IFN- γ düzeylerini sağlıklı kontrollere göre yükselmiş olarak bulmuşlar, ancak IL-4 ve IL-12 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda tip 2 sitokinlerden IL-6 tüberkülozlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, diğer sitokin düzeylerinde kontrollere göre anlamlı bir farklılık

saptanmadı. Bulgularımız Verbon ve ark. (6)'nın sonuçlarıyla kısmen uyumluluk göstermektedir. Sonuçlarımız tüberküloz hastalığında serum sitokin düzeylerinde genellikle artma veya azalmadan çok değişen bir denge olduğu düşüncesini (3, 6) desteklemektedir.

Tüberkülozlu hastalarla kontroller arasında serum sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemesinin nedenlerinden bir diğeri, sitokin üreten hücrelerin hastalık esnasında akciğerde kompartmantalize ediliyor olabilmesi (13, 14) ve bu nedenle periferik kanda bir değişiklik gözlenmemesi olabilir. Bunu destekler nitelikte Taha ve ark. (14)'nin çalışmasında, özellikle TH1 yanıtını yansıtan INF- γ ve IL-12'nin bronkoalveoler lavaj sıvısında aktif tüberkülozda arttığı gösterilmiştir.

Tüberkülozlu hastalarda serum sitokin profiline etki edebilecek hasta ile ilgili faktörleri değerlendirmeye alan az sayıda çalışma vardır (2, 12, 15, 16). Tüberkülozun yaygınlık derecesi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan birinde (2), IFN- γ ve IL-2 hafif-orta derecede tutulumu olan hastalarda, yaygın hastalığı olanlara göre anlamlı derece daha yüksek bulunurken, IL-4 ve IL-10 yaygın tutulumu olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Seah ve ark. (12)'nin çalışmasında, IFN- γ ve IL-4 gen ekspresyonu ile hastalığın yaygınlık ve ciddiyeti arasında korelasyon gösterilmiştir. Çalışmamızda serum sitokin profiline ARB pozitifliğinin, hastalığın yaygınlık derecesinin ve hastalığın klinik durumunun (yeni olgu, nüks, dirençli) etkilerini araştırdık ve hastalık yaygınlık derecesi ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu sonuçlarımız önceki çalışmalarla farklılık göstermektedir. Sonuçlar arasındaki farklılıklar metodolojik prosedürler ve çalışmaya alınan hastaların klinik farklılıkları nedeniyle olabilir. Dahası, hastalığın şiddetine göre sitokin yanıt profiline değişiklikten sorumlu faktörler halen bilinmemektedir.

Verbon ve ark. (6)'nın çalışmasında, balgam yayması pozitif olgularda IL-12 düzeyleri daha yüksek bulunurken Seah ve ark. (12)'nin çalışmasında, yayma pozitifliği ile IL-4 gen ekspresyonu ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise, ARB pozitif tüberkülozlu hastalarda IL-6 düzeyi ARB negatiflere göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tüberkülozlu hastalarda, anti-tüberküloz tedavi ile sitokin düzeylerindeki değişiklikleri araştıran az sayıda çalışma vardır (6, 13). Torres ve ark. (13) yedi aktif tüberkülozlu hastada dört aylık anti-tüberküloz tedavi sonrası periferik

kan lenfositlerinden üretilen sitokin profilini değerlendirmişler ve IL-10 üretiminde azalma saptadıklarını, ancak IL-2, IL-4 ve IFN- γ cevabında belirgin bir değişiklik bulmadıklarını bildirmişlerdir.

Verbon ve ark. (6) aktif tüberkülozlu hastalarda tedavi sırasında ve tedavi sonrasında serum sitokin konsantrasyonlarını değerlendirmişler ve IFN- γ 'nın tedavi sırasında ve tedavi sonrasında azaldığını, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin ise arttığını saptamışlardır. Ayrıca Bekker ve ark. (7) anti-tüberküloz tedavi sırasında 42 günde TNF alfa, IL-2, IL-6 ve INF- γ 'nın azaldığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda tüberkülozlu hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayında alınan serum örneklerinde IL-6 dışında sitokin düzeylerinde anlamlı bir fark bulamadık. Bu sonuç tedavinin ikinci ay gibi erken döneminin TH1 ve TH2 cevabında değişiklik beklemek için uygun zaman olmadığını düşündürdü. Ancak tedavi ile TH1 (IL-2, IL-12) yanıtında rölatif bir değişiklik oluşturan hastalıkla ilgili iki faktör saptandı. Bunlardan ilki ARB pozitifliği idi. Tedavi öncesi düşük olan TH1 (IL2, INF gamma) yanıtının tedavi ile düzelmeye başladığını gösteren çeşitli

çalışmalar vardır (4, 13). Çalışmamızda ARB (+) tüberkülozlu hastalarda tedavi ile IL-2 düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu da bize yetersiz koruyucu immunitenin tedavi ile düzelmeye başladığı izlenimini vermiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre, iki aylık tedavi ile TH1 sitokin yanıtındaki değişiklik üzerine etkili ikinci önemli faktör basilin dirençli olması idi. Basilin dirençli olması IL-12 üzerine etkili bir faktör olarak bulundu. Çalışmamızda dirençli Igularda IL-12 düzeyinde tedavinin 2. ayında gözlenen düşüş, dirençli olgularda TH1 koruyucu sitokin yanıtının gelişemediğini düşündürmektedir. Ancak bu yorum için çalışmamızda dirençli olgu sayımızın az olduğunu belirtmeliyiz.

Sonuç olarak, sitokinler tüberkülozun *invivo* patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar. Tüberkülozda immun yanıt mekanizmasının bilinmesi tüberküloz patogenezinin daha iyi anlaşılmasını ve bu konuda yeni tedavilerin gelişimini sağlayabilir. Serum sitokin düzeyleri tüberküloz hastalarında azalma veya artmadan çok değişen bir denge içindedir. Ayrıca hastalığın klinik şekli anti-tüberküloz tedavi sırasında sitokin düzeylerini etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Schauf V, Rom Wn, Smith KA, Sampaio EP, Meyn PATramontana JM. Cytokine gene activation and modified responsiveness to interleukin-2 in the blood and tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1993; 168:1056-9.
2. Dlugovitzky D, Torres-Morales A, Rateni L, et al. Circulating profile of Th1 and Th2 cytokines in tuberculosis patients with different degrees of pulmonary involvement. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997; 18: 203-7.
3. Swaminathan S, Gong J, Zhang M, Samten B, Hanna LE, Narayanan PR, Barnes PF. Cytokine production in children with tuberculosis infection and disease. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1290-93.
4. Zhang M, Lin Y, Iyer DV, Gong J, Abrams JS, Barnes PF. T-cell cytokine responses in human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immunol* 1995; 63: 3231-34.
5. Sanchez FO, Rodriguez JI, Agudelo G, Garcia L. Immun responsiveness and lymphokine production in patients with tuberculosis and healthy controls. *Infect Immun* 1994; 62: 5673-8.
6. Verbon A, Juffermans N, Van Deventer JH, Speelman P, Deutekom HV, Van Der Poll T. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 110-3.
7. Bekker LG, Maartens G, Steyn L, Kaplan G. Selective increase in plasma tumor necrosis factor-alpha and concomitant clinical deterioration after initiating therapy in patients with severe tuberculosis. *J Infect Dis* 1998; 178: 580-4.
8. Surcell H-M, Troye-Blomberg M, Paulie S, et al. Th1/Th2 profiles in tuberculosis based on the proliferation and cytokine responses of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. *Immunology* 1994; 81:171-6.
9. Lai CKW, Ho S, Chan CHS, et al. Cytokine gene expression profile of circulating CD4+ T cells in active pulmonary tuberculosis. *Chest* 1997; 111: 606-11.
10. Torres M, Mendez P, Jimenez L, et al. Comparison of the immun response against *Mycobacterium tuberculosis* antigens between a group of patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 75-8.
11. Havlir D, Wallis R, Boom H, Daniel T, Chervenak K, Eilner J. Human immun response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *Infect Immun* 1991; 59: 665-70.
12. Seah GT, Scott GM, Rook GAW. Type 2 cytokine gene activation and its relationship to extent disease in patients with tuberculosis. *J Infect Dis* 2000; 181: 385-9.
13. Torres M, Herrera T, Villareal H, Rich EA, Sada E. Cytokine profile peripheral lymphocytes from patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts in response to the 30-kilodalton antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1998; 66: 176-80.
14. Taha RA, Kotsimbos C, Song YL, Menzies D, Hamid Q. IFN- γ and IL-12 are increased in active compared with inactive tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1135-9.

15. **Sodhi A, Gong J, Silva C, Qian D, Barnes PF.** Clinical correlates of interferon γ production in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* **1997**; 25: 617-20.
16. **Dlugovitzky D, Bay ML, Rateni L, et al.** *In vitro* synthesis of interferon- γ , interleukin-4, transforming growth factor- β and interleukin-1 β by peripheral blood mononuclear cells from tuberculosis patients: Relationship with the severity of pulmonary involvement. *Scan J Immunol* **1999**; 49: 210-7.

İLETİŞİM

Dr. Özlem KANDEMİR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
33079 MERSİN
e-posta: kandemir68@gmail.com