

Akciğer tüberkülozlu hastalarda serum interlökin-2 ve C-reaktif protein düzeylerinin klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisi

S. Sevkan CANER¹, Deniz KÖKSAL¹, Şeref ÖZKARA¹, Mine BERKOĞLU¹, Sabahat AKSARAY², Dilek TARHAN²

¹ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,

² Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

ÖZET

Akciğer tüberkülozlu hastalarda serum interlökin-2 ve C-reaktif protein düzeylerinin klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisi

Tüberkülozda meydana gelen doku hasarından basil değil, immünolojik olaylar sorumludur. İmmünolojik olayların açığa kavuşturulmasıyla, tüberküloz hastalığının tedavisi ve korunmaya yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilebilir. Bu çalışmanın amacı; akciğer tüberkülozlu hastalarda serum interlökin (IL)-2 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini ortaya koymak; bunların klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisini değerlendirmektir. Çalışmaya; yeni olgu akciğer tüberkülozu tanısı almış 60 hasta (yaş ortalaması: 37 ± 12 yıl, tümü erkek) ve 23 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması: 40 ± 13 yıl, tümü erkek) alındı. Hastaların başvuru semptomları, klinik özellikleri, demografik verileri, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik bulguları oluşturulan çalışma formuna kaydedildi. IL-2 ve CRP düzeylerinin belirlenmesi için alınan serum örnekleri -80°C 'de saklandı. Serum IL-2 düzeyleri, tüberkülozlu hasta ve sağlıklı kontrol grubunda benzer bulurken; serum CRP düzeyleri tüberkülozlu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Serum IL-2 düzeyi ile kavite çapı arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($p = 0.012$). Ateş ($p = 0.001$) ve kilo kaybı ($p = 0.024$) şikayetleriyle başvuran hastalarda CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Dört ve üzerinde zon tutulumu olan ($p = 0.029$) ve çok sayıda kaviteli hastalığı olan ($p = 0.001$) hastalarda serum CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Serum CRP düzeyi ile kavite çapı arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($p = 0.004$). Sonuç olarak; serum IL-2 düzeyleri, kavite çapı dışında hiçbir klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreyle ilişkili bulunmamıştır. Serum CRP düzeyleri ise hastalık ciddiyetinin iyi bir göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu, C-reaktif protein, interlökin-2.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Deniz KÖKSAL, Feneryolu Sokak No: 5/21 06010 Etlik, ANKARA - TÜRKİYE

e-mail: deniz_koksal@yahoo.com

SUMMARY**The relation of serum interleukin-2 and C-reactive protein levels with clinical and radiological findings in patients with pulmonary tuberculosis**

S. Sevkan CANER¹, Deniz KÖKSAL¹, Şeref ÖZKARA¹, Mine BERKOĞLU¹, Sabahat AKSARAY², Dilek TARHAN²

¹ Department of Chest Diseases, Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Educational and Training Hospital, Ankara, Turkey,

² Department of Microbiology, Ankara Numune Educational and Training Hospital, Ankara, Turkey.

Immunological events, not the bacilli, are responsible from the tissue damage of tuberculosis. Clarifying the immunological events may lead to the development of new approaches to treatment and defence against tuberculosis disease. In this study we aimed to determine the serum levels of interleukin-2 (IL-2) and C-reactive protein (CRP) in patients with tuberculosis and evaluate the relationship with clinical and radiological findings. The study included 60 patients (mean age: 37 ± 12 years, all male) with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and 23 healthy controls (mean age: 40 ± 13 years, all male). Admission symptoms, clinical features, demographic data, laboratory investigations and radiological findings were all recorded into the study form. Serum samples which were obtained for determination of IL-2 and CRP levels were preserved at -80°C. While serum IL-2 levels were similar in patients with tuberculosis and healthy controls, serum CRP levels were significantly higher in patients with tuberculosis ($p < 0.001$). There was a positive correlation between serum IL-2 level and the diameter of cavity ($p = 0.012$). CRP levels were significantly higher in patients who admitted with fever ($p = 0.001$) and weight loss ($p = 0.024$). Serum CRP levels were significantly higher in patients who had involvement of four or more zones ($p = 0.029$) and multiple cavitary disease ($p = 0.001$). There was a positive correlation between serum CRP level and the diameter of cavity ($p = 0.004$). In conclusion, apart from the diameter of cavity, serum IL-2 levels were not correlated with any clinical, laboratory or radiological parameter. Serum CRP levels were a good indicator of disease severity.

Key Words: Pulmonary tuberculosis, C-reactive protein, interleukin-2.

Mycobacterium tuberculosis ile infeksiyon sonrasında gelişen sitokin cevabı, tüberküloz patogenezinde önemli rol oynar. Tüberküloz basilinin solunum yoluyla alınması sonrasında basil alveollere kadar ulaşır. Alveoler makrofajlar tüberküloz basilini fagosite eder ve çeşitli mikobakteri antijenlerini T lenfositlere sunmak üzere dış hücre duvarına taşır. CD4+ T lenfositler, reseptörleri aracılığıyla sunulan antijeni algılayıp aktive olur. Aktive olan T lenfositlerden (Th₁) salınan başlıca sitokinler; interleukin-2 (IL-2), interferon-gama (IFN-γ) ve tümör nekroz faktörü-beta (TNF-β)'dir (1). Bu sitokinler, makrofaj aktivasyonu ve intraselüler yerleşmiş mikobakterilerin öldürülmesi için gereklidir. Sitokin salınmasındaki farklılıklar, tüberkülozun progresyonuna, iyileşmesine ya da latent kalmasına neden olabilir. Özellikle Th₁ ve Th₂ lenfositlerin sitokin cevabı arasındaki dengenin bozulması, primer infeksiyonu olan kişilerde hastalığın ortaya çıkmasını etkileyebilir (2).

IL-2, T-hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu sağlayarak, *M. tuberculosis*'e karşı oluşan T-hücre cevabının düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir sitokindir (3). Aktif pulmoner tüberkülozlu hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda, in vitro-stimüle edilmiş periferik kan mononükleer hücre (PBMC) kültürlerinde IL-2 üretiminde defekt olduğu gösterilmiştir (3-6). Bazı deneysel çalışmalarda, *Mycobacterium lepra*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis* gibi diğer mikobakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda, rekombinant IL-2'nin mikobakteriyel replikasyonu sınırladığı gösterilmiştir (7-9). IL-2'nin in vivo plazma düzeylerini araştıran az sayıda çalışma vardır (10,11).

M. tuberculosis infeksiyonunu takiben açığa çıkan sitokinler, karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezini uyararak akut faz yanıtına neden olur. Oluşan akut faz yanıtı yararlı olmakla bera-

ber, bazen doku hasarını arttırabilir (12). C-reaktif protein (CRP) önemli bir akut faz proteini-dir. Yapılan çalışmalarda, tüberküloz hastaların-da serum CRP düzeylerinin yüksek olduğu gös-terilmiştir (13-16).

Tüberkülozda meydana gelen doku hasarından basil değil, immünolojik olaylar sorumludur. Bu olaylarda yer alan sitokinler ve sitokinlerin uya-rısıyla hepatositlerden salınan akut faz reaktan-ları arasındaki ilişkinin açığa kavuşturulması önemlidir. Bunların anlaşılması ile tüberküloz hastalığının tedavisi, korunmaya yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilebilir. Bu çalışmanın amacı; yeni tanı almış akciğer tüberkülozlu hastalarda serum IL-2 ve CRP düzeylerini ortaya koymak; IL-2 ve CRP düzeylerinin klinik ve radyolojik bul-gularla ilişkisini değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOD

Olgular

Çalışmaya, Mart 2005-Eylül 2005 tarihleri ara-sında, hastanemize başvuran yeni olgu akciğer tüberkülozu tanısı almış 60 hasta ve 23 sağlıklı kontrol alındı. Akciğer tüberkülozlu 60 hastanın 56'sında balgam teksifinde aside dirençli basil (ARB) pozitif bulunmuş ve sonrasında kültürler-de *M. tuberculosis* üremiştir. Dört hastada bal-gam teksifinde ARB negatifti. Bunların üçünde kültürde *M. tuberculosis* üremiş, bir hastada da patolojik olarak (torakotomi, kitle eksizyonu) kazeifiye granülatöz iltihap saptanmıştır.

On sekiz yaşın altında veya 65 yaşın üstünde olan hastalar, immün sistemi baskılayıcı herhan-gi bir hastalığı olanlar (lenfoma, lösemi, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik ka-raciğer hastalığı,...), uzun süredir kortikosteroid tedavi veya immünsüpresif tedavi alanlar ve bir haftadan daha uzun süredir antitüberküloz teda-vi alanlar çalışma dışında tutuldu.

Çalışmamız, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Gö-ğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ye-rel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Metod

Çalışmaya alınan hastaların başvuru semptom-ları, demografik verileri, laboratuvar [tam kan

sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), albu-min, total protein düzeyleri, ARB teksif ve kültü-rü] ve radyolojik incelemeleri (akciğer grafisinde tek/çift taraflı tutulum, tutulan zon sayısı, kavite varlığı ve çapı) oluşturulan çalışma formuna kaydedildi. Hastalardan tanı anında alınan ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri bir saat içinde santrifüj edilip, serumları ayrıldı. Serum-lar, IL-2 ve CRP düzeyi ölçümü yapılmaya ka-dar -80 derecede saklandı. Serum IL-2 ve CRP düzeyleri, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışıl-dı. IL-2 düzeyi, ticari ELISA kiti (Bio Source In-ternational, Camarillo, USA-Cytoscreen) kulla-nılarak, sandviç tip enzim immünassay yönte-miyle belirlendi. Serum CRP düzeyi, immünone-felometrik BN sistemi (Dade Behring, USA) kul-lanılarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 versi-yonu kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirmede; tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sap-ma, minimum ve maksimum değerleri) ve iki or-talama arasındaki farkın önemlilik testi (Mann-Whitney U testi) yapılmıştır. İki sayısal paramet-re arasındaki ilişkinin incelenmesi için Spear-man's korelasyon testi yapılmıştır. İstatistiksel olarak 0.05'ten küçük olan p değeri anlamlı ka-bul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen yeni olgu akciğer tüber-külozlu 60 hastanın yaş ortalaması 37.4 ± 12.7 (yaş aralığı 18-65) yıl, 23 sağlıklı kontrol olgu-nun yaş ortalaması 40.4 ± 13.6 (yaş aralığı 21-64) yıldır. İki grup arasında yaş ortalaması açı-sından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.4$). Her iki gruptaki tüm olgular erkekti.

Hastaların ortalama semptom süreleri 2.5 ± 2.1 (0.25-12) aydır. En sık başvuru semptomları sı-rasıyla öksürük (%100), balgam (%88.3), kilo kaybı (%88.3), gece terlemesi (%78.3) ve halsizlik (%78.3) idi. Ortalama kilo kaybı miktarı 7.7 ± 6.3 (2-40) kilogramdır. Diğer başvuru semp-tomları sırasıyla ateş (%55), iştahsızlık (%55), nefes darlığı (%40), göğüs ağrısı (%33.3) ve he-moptizi (%28.3) idi.

Tablo 1’de akciğer tüberkülozlu hastaların ve kontrol grubunun serum IL-2 ve CRP düzeyleri görülmektedir. IL-2 düzeyi iki grup arasında farklı bulunmazken ($p= 0.2$), serum CRP düzeyi tüberkülozlu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p< 0.001$). Şekil 1’de IL-2 değerleri dağılımının, Şekil 2’de CRP değerleri dağılımının her iki grup için boksör torbası grafikleri görülmektedir.

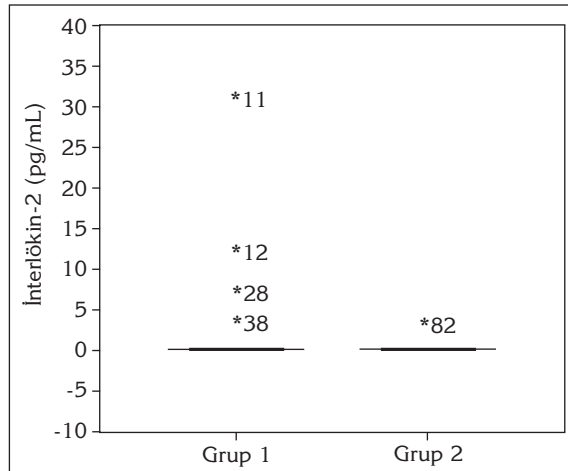
Tüberkülozlu hastalar başvuru semptomlarının varlığına göre sınıflanıp, IL-2 ve CRP değerleri arasında fark olup olmadığı araştırıldığında, IL-2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p> 0.05$). CRP değerleri ise ateş ($p= 0.001$) ve kilo kaybı ($p= 0.024$) şikayetleriyle başvuran hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Radyolojik bulguların serum IL-2 ve CRP düzeyleriyle olan ilişkisini araştırmak amacıyla hasta-

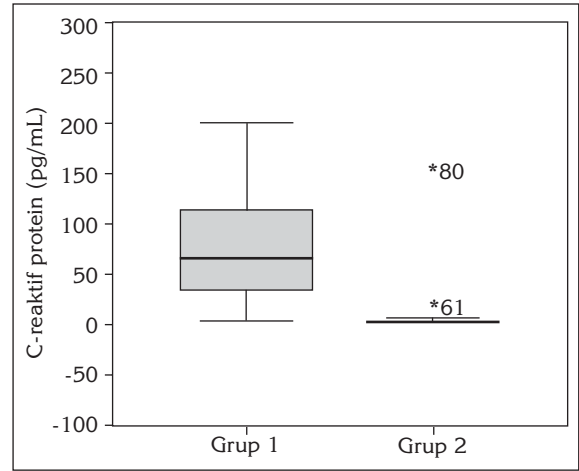
Tablo 1. Tüberkülozlu hastalar (grup 1) ve kontrol olguların (grup 2) ortalama serum IL-2 ve CRP düzeyleri.

	Grup 1 (n= 60)	Grup 2 (n= 23)	p
IL-2 (pg/mL)	1.12 $\pm$ 4.38	0.3 $\pm$ 0.6	0.2
CRP (mg/L)	78.5 $\pm$ 53.7	11.7 $\pm$ 31.7	< 0.001*

* İstatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 1. Çalışma gruplarındaki IL-2 değerleri dağılımının boksör torbası grafiği.



Şekil 2. Çalışma gruplarındaki CRP değerleri dağılımının boksör torbası grafiği.

lar radyolojik bulgularına göre gruplandığında, serum IL-2 düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmazken, serum CRP düzeyleri dört ve üzerinde zon tutulumu olan hastalarda ($p= 0.029$) ve çok sayıda kaviteli hastalık ($p= 0.001$) varlığında daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3). Tablo 4’te, serum IL-2 ve CRP düzeylerinin kilo kaybı miktarı, ARB pozitifliği, tutulan zon sayısı ve kavite çapı ile ilişkisi görülmektedir. Kavite çapı ile serum IL-2 ($p= 0.012$) ve CRP ($p= 0.004$) düzeyleri arasında ve CRP düzeyi ile tutulan zon sayısı arasında ($p= 0.007$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.

Serum IL-2 ve CRP düzeyleri ile rutin laboratuvar incelemeleri arasındaki korelasyonlar Tablo 5’te görülmektedir. IL-2 düzeyi ile CRP düzeyi ve diğer rutin laboratuvar tetkikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Serum CRP düzeyi ile hemoglobin ($p= 0.04$, $r= -0.37$) hematokrit ($p= 0.001$, $r= -0.42$) değerleri, MCV ($p= 0.02$, $r= -0.29$), protein ($p= 0.003$, $r= -0.38$) ve albumin ($p< 0.001$, $r= -0.8$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Serum CRP düzeyi ile ESH arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($p< 0.001$, $r= 0.46$) saptanmıştır. Serum CRP düzeyleri ile trombosit sayıları arasında pozitif korelasyon saptanmış, ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşamamıştır ($p= 0.052$, $r= 0.25$).

Tablo 2. Başvuru semptomlarının varlığına göre (+ olan, - olmayan) gruplanan tüberkülozlu hastalarda ortalama IL-2 ve CRP değerleri.

Semptom	IL-2 pg/mL (n= hasta sayısı)	CRP mg/L (n= hasta sayısı)
Öksürük (+)	1.12 ± 4.3 (n= 60)	78.7 ± 53.7 (n= 60)
Öksürük (-)	-	-
p	-	-
Balgam (+)	0.6 ± 2.03 (n= 53)	74.4 ± 49.3 (n= 53)
Balgam (-)	4.5 ± 11.7 (n= 7)	110 ± 77.2 (n= 7)
p	0.33	0.24
Hemoptizi (+)	0.16 ± 0.07 (n= 17)	60.9 ± 48.4 (n= 17)
Hemoptizi (-)	1.5 ± 5.1 (n= 43)	85.5 ± 54.6 (n= 43)
p	0.35	0.08
Göğüs ağrısı (+)	0.7 ± 1.7 (n= 20)	89.6 ± 60.7 (n= 20)
Göğüs ağrısı (-)	1.3 ± 5.2 (n= 40)	73 ± 49.7 (n= 40)
p	0.69	0.34
Nefes darlığı (+)	1.9 ± 6.4 (n= 24)	91.1 ± 57.1 (n= 24)
Nefes darlığı (-)	0.6 ± 2.1 (n= 36)	70.1 ± 50.4 (n= 36)
p	0.13	0.15
Ateş (+)	1.5 ± 5.7 (n= 33)	101.5 ± 57.8 (n= 33)
Ateş (-)	0.6 ± 1.5 (n= 27)	50.5 ± 30.8 (n= 27)
p	0.15	0.001*
Gece terlemesi (+)	1.3 ± 4.9 (n= 47)	78 ± 53.6 (n= 47)
Gece terlemesi (-)	0.4 ± 0.9 (n= 13)	80.6 ± 56.2 (n= 13)
p	0.07	0.83
Kilo kaybı (+)	1.2 ± 4.6 (n= 53)	83.7 ± 53.7 (n= 53)
Kilo kaybı (-)	0.18 ± 0.09 (n= 7)	39.1 ± 36.3 (n= 7)
p	0.84	0.024*

* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3. Serum IL-2 ve CRP düzeylerinin radyolojik bulgularla ilişkisi.

Radyolojik bulgu	IL-2 (pg/mL)	CRP (mg/L)
Tek taraflı hastalık	1.3 ± 3.8	65 ± 47.3
Çift taraflı hastalık	1.08 ± 4.5	81.2 ± 54.9
p	0.2	0.4
Tutulan zon sayısı < 4	1.1 ± 2.7	63.9 ± 51.4
Tutulan zon sayısı ≥ 4	1.1 ± 5	91.4 ± 53.1
p	0.8	0.029*
Kaviteli hastalık	1.4 ± 5.2	84.6 ± 57.6
Kavitesiz hastalık	0.5 ± 1.6	69.7 ± 42.2
p	0.8	0.4
Tek kavite	0.8 ± 2.5	58.8 ± 41.3
Çok sayıda kavite	2.3 ± 7.7	123.3 ± 58
p	0.2	0.001*

* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4. Serum IL-2 ve CRP düzeylerinin, kilo kaybı miktarı, ARB pozitifliği, tutulan zon sayısı ve kavite çapı ile olan ilişkisi.

	IL-2 (pg/mL)		CRP (mg/L)	
	p	r	p	r
Kilo kaybı miktarı	0.9	-0.003	0.09	0.23
ARB pozitifliği	0.7	-0.04	0.3	0.13
Tutulan zon sayısı	0.9	-0.01	0.007*	0.34
Kavite çapı	0.012*	0.39	0.004*	0.45

* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 5. Serum IL-2 ve CRP düzeyleri ile rutin laboratuvar incelemeleri arasındaki korelasyonlar.

	IL-2 (pg/mL)		CRP (mg/L)	
	p	r	p	r
Hemoglobin (g/dL)	0.17	-0.18	0.04*	-0.37
Hematokrit (%)	0.15	-0.18	0.001*	-0.42
MCV (fl)	0.39	-0.11	0.02*	-0.29
Beyaz küre/mL	0.13	0.19	0.06	-0.35
Trombosit/mL	0.71	0.04	0.052	0.25
Sedimentasyon (mm/saat)	0.6	0.05	< 0.001*	0.46
Total protein (g/dL)	0.07	-0.23	0.003*	-0.38
Albumin (g/dL)	0.23	-0.15	< 0.001*	-0.8
CRP (mg/L)	0.7	0.04	-	-

* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, yeni olgu akciğer tüberkülozlu hastalarda, serum IL-2 ve CRP düzeylerinin belirlenmesi ve bunların klinik ve radyolojik bulgularla olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda, serum IL-2 düzeyleri tüberkülozlu hasta ve sağlıklı kontrol grubunda benzer bulunurken; serum CRP düzeyleri tüberkülozlu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum IL-2 düzeyleri, kavite çapı dışında hiçbir klinik ve radyolojik parametreyle ilişkili bulunmazken, serum CRP düzeyleri klinik ve radyolojik bulgularla ilişkili bulunmuştur.

Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarla yapılan çalışmaların çoğunda, in vitro uyarılmış PBMC kültürlerinde IL-2 üretimi araştırılmış ve lenfositlerin IL-2 üretiminde defekt olduğu saptanmıştır (3-6). Khanna ve arkadaşları, yeni tanı almış akciğer tüberkülozlu hastalara oranla, kronik hastalarda IL-2 üretiminin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (4). Toossi ve arkadaşları ise akciğer grafisinde daha yaygın lezyonları olan hastaların IL-2 düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (5). Tüberkülozlu hastalarda IL-2'nin plazma düzeylerini araştırarak az sayıda çalışma vardır (10,11). Bir çalışmada, serum IL-2 düzeyleri saptanamazken, bir diğer çalışmada kontrol grubuna göre tüberkülozlu hastalarda IL-2 düzeyleri yüksek bulunmuştur (10,11). Bu çalışmada hafif ve orta derecede hastalığı olanlar

da, ciddi hastalığı olanlara oranla daha yüksek IL-2 düzeyleri saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda, tüberkülozlu hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda serum IL-2 düzeyleri benzer bulunmuştur. Serumda bakılan IL-2 düzeyleri, lenfositlerin IL-2 üretme yeteneğini göstermeyeceği için hastaların hücrel immüniteleri hakkında yorum yapmak güçtür.

IL-2, başlıca CD4 lenfositlerden salınan bir sitokindir. T lenfositlerin proliferasyon ve aktivasyonunu sağlayarak *M. tuberculosis*'e karşı oluşan T-hücre cevabının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (3). Buradan yola çıkarak IL-2'nin yetersiz üretildiği hastalarda, hastalığın daha yaygın olacağını tahmin etmek güç değildir. Ancak bu çalışmada IL-2 düzeyleri ile radyolojik yaygınlık arasında ilişki bulunmamış, ancak IL-2 düzeyleri ile kavite çapı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Literatürde radyolojik yaygınlıkla IL-2 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırarak çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. IL-2 düzeyi ile kavite çapı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Casarini ve arkadaşları; yeni olgu akciğer tüberkülozlu 40 hastanın en çok etkilenen akciğer lobundan bronkoalveoler lavaj almışlar ve çeşitli sitokin düzeylerini ölçmüşlerdir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) kullanarak yapılan skorlama sistemi ile hastalık şiddetini değerlendirmişlerdir. YRBT skoru ile IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, IL-2 düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (17). Kaviteli ve kavitesiz akciğer tüberkülozu olan hastaların serum sIL-2R, IL-4 ve TNF- α düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Serum sIL-2R, IL-4 ve TNF- α düzeyleri ile beden kitle indeksi, yaş, kilo kaybı miktarı, ateş ve ESH arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (18). Bizim çalışmamızda da serum IL-2 düzeyleri ile klinik ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

CRP, karaciğerde hepatositlerden sentezlenen bir akut faz proteinidir. Normalde serumda oldukça düşük konsantrasyonda bulunur. İnflamasyon bölgesinde açığa çıkan sitokinler, başta IL-6 olmak üzere, IL-1, TNF- α , TGF- β ve IFN- γ CRP'nin karaciğerden sentezini uyarırlar

(12,19,20). IL-2 ile böyle bir ilişki gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda da IL-2 ve CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.

M. tuberculosis infeksiyonu yavaş ilerlemesine rağmen serum CRP düzeylerinde hızla yükselme görülmektedir (13). Aktif akciğer tüberkülozlu hastaların büyük çoğunluğunda (%66-92) CRP düzeyleri yüksek saptanmaktadır (13-16). Tedavi sonrası CRP düzeylerini araştıran bir çalışmada hastaların %14'ünde çok yüksek CRP düzeyleri saptanmış ve CRP'nin tedavisini tamamlamış hastalarda, nüksün değerlendirilmesinde güvenilir bir belirleyici olamayacağı belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyleri, aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda kontrol olgulara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ateş ve kilo kaybı şikayetiyle başvuran hastaların serum CRP düzeyleri belirgin olarak daha yüksekti. Akut faz yanıtının infeksiyon veya hasara karşı sistemik inflamatuvar bir cevap olduğu düşünülürse, ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomları olan hastalarda serum CRP yüksekliği beklenen bir bulgudur (21).

CRP'nin doku hasarına homeostatik cevap ile ilgili olduğu ve serum CRP düzeylerinin doku harabiyeti ve inflamasyonun ciddiyetini yansıttığı düşünülmektedir. Bu düşüncüyü destekler doğrultuda, çalışmamızda, radyolojik olarak yaygın hastalığı olan (tutulan zon sayısı çok olan, çok sayıda kavitesi olan, kavite çapı geniş olan) hastalarda CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar tarafından desteklenmekteydi (14-16,22).

ESH ve serum albumin düzeyi, CRP gibi akut faz yanıtının iyi bir göstergesidir. Serum CRP düzeyleri yüksek olan tüberküloz hastalarında ESH de yüksek bulunmakta; negatif akut faz reaktanı olan albumin ise düşmektedir (23-26). Biz çalışmamızda da serum albumin düzeyleri düşük, ESH'leri yüksek olan hastalarda, serum CRP düzeyleri daha yüksek bulundu. Trombosit sayılarındaki artış tüberkülozlu hastalarda akut faz yanıtı olarak değerlendirilmektedir (27). Bu çalışmada serum CRP düzeyleri ile trombosit sayıları arasında pozitif korelasyon saptanmış, ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşamamıştı.

Çalışmamızda tüberküloz hastalarının hemoglobin, hematokrit ve MCV düzeyleri ile CRP arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Turken ve arkadaşları, 45 yeni olgu akciğer tüberkülozlu hastada tedavi öncesi ve sonrası hematolojik değerleri karşılaştırmıştır. Hastalarda tedavi öncesinde var olan anemi, lökositoz ve trombositozun tedavi ile düzeldiğini görmüşlerdir (23). Tüberkülozda kronik hastalık nedeniyle oluşan anemi parametrelerinin, akut faz yanıtını gösteren CRP ile negatif korele olması; hastaların kanında CRP düzeylerinin uzun süre yüksek kalabildiğini gösterebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda yeni olgu akciğer tüberkülozlu hastaların serum IL-2 düzeyleri, kavite çapı dışında hiçbir klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreyle ilişkili bulunmamıştır. Bir akut faz proteini olan CRP düzeyleri ise hastalığın şiddetini belirleyen bazı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Tüberküloz hastalığının ciddiye-tinden, meydana gelen belirgin akut faz yanıtı sorumlu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Tsuyuguchi I. Immunology of tuberculosis and cytokines. *Kekkaku* 1995; 70: 335-46.
2. Bai X, Wilson SE, Chmura K, et al. Morphometric analysis of Th (1) and Th (2) cytokine expression in human pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis* 2004; 84: 375-85.
3. Talreja J, Bhatnagar A, Jindal SK, Ganguly NK. Influence of *Mycobacterium tuberculosis* on differential activation of helper T-cells. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 292-8.
4. Khanna M, Srivastava LM, Kumar P. Defective interleukin 2 production and interleukin 2 receptor expression in pulmonary tuberculosis. *J Commun Dis* 2003; 35: 65-70.
5. Toossi Z, Kleinhenz ME, Lender JJ. Defective interleukin 2 production and responsiveness in human pulmonary tuberculosis. *J Exp Med* 1986; 163: 1162-72.
6. Andrade-Arzabe R, Machado IV, Fernandez B, et al. Cellular immunity in current active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 496-500.
7. Hoffenbach A, Lagrange PH, Bach MA. Deficit of interleukin-2 production associated with impaired T-cell proliferative responses in *Mycobacterium lepraemurium* infection. *Infect Immun* 1983; 39: 109-16.
8. Bermudez LE, Young LS. Tumor necrosis factor, alone or in combination with IL-2, but not IFN- γ , is associated

- with macrophage killing of *Mycobacterium avium* complex. *J Immunol* 1988; 140: 3006-13.
9. Colizzi V. In vivo and in vitro administration of interleukin 2-containing preparation reverses T-cell unresponsiveness in *Mycobacterium bovis* BCG-infected mice. *Infect Immun* 1984; 45: 25-8.
 10. Ida T, Tanai S, Makiguchi K, et al. Interleukin-2 (IL-2) in active pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1991; 66: 723-6.
 11. 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.
 12. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-8.
 13. Hosp M, Elliot AM, Raynes JG, et al. Neopterin, β 2-microglobulin and acute phase proteins in HIV-1-seropositive and seronegative Zambian patients with tuberculosis. *Lung* 1997; 175: 265-75.
 14. Caplin M, Grange JM, Morley S, et al. Relationship between radiological classification and the serological and haematological features of untreated pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Tubercle* 1989; 70: 103-13.
 15. Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990; 335: 387-90.
 16. Immanuel C, Acharyulu GS, Kannapiran M, et al. Acute phase proteins in tuberculous patients. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1990; 32: 15-23.
 17. Casarini M, Ameglio F, Alemanno L, et al. Cytokine levels correlate with radiologic score in active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 143-8.
 18. Kart L, Büyükoğlu H, Tekin OI, et al. Correlation of serum tumor necrosis factor- α , interleukin-4 and soluble interleukin-2 receptor levels with radiologic and clinical manifestations in active pulmonary tuberculosis. *Mediators of Inflamm* 2003; 12: 9-14.
 19. Önde G, Özyıldırım A, Yener O ve ark. Akciğer tüberkülozlu olgularda akut faz reaktanlarından CRP, ESH ve ferritin ölçümlerinin tedavi takibindeki rolü. *Solunum Hastalıkları* 1995; 6: 37-44.
 20. Castell JV, Gamez-Lechon MJ, David M, Farba R. Acute phase response of human hepatocytes: Regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179-86.
 21. Robson SC, White NW, Aronson I, et al. Acute phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol* 1996; 93: 943-9.
 22. Maasilta P, Kostiala AAI. Serum levels of C-reactive protein in patients with pulmonary tuberculosis and malignant tumors of the chest. *Infection* 1989; 17: 13-4.
 23. Turken O, Kunter E, Sezer M, et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 927-32.
 24. Evans CA, Jellis J, Hughes SP, et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-8 secretion and the acute phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis. *J Infect Dis* 1998; 177: 1582-7.
 25. Yoon HJ, Song YG, Park WII, et al. Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Yonsei Med J* 2004; 45: 453-61.
 26. Bhatnagar R, Malaviya AN, Narayanan S. Spectrum of immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 207-12.
 27. Ünsal E, Aksaray S, Köksal D, Şipit T. The potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J* 2005; 81: 604-7.