

Tüberküloz Aktivasyon Tayininde Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

Kürşat Uzun*, Bülent Özbay*, Erkan Ceylan*, Abdullah Gülsün*, Şafak Andiç**

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tümör nekrosis faktör-alfa'nın (TNF α) tüberküloz granülom oluşumunda sorumlu olabileceği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmada tüberkülozlu olguların serumunda TNF α düzeyi çalışılarak aktivite tayininde rolü araştırılmıştır. Çalışmaya alınan olguların 47'sini akciğer tüberkülozu (tb), 34'ünü akciğer dışı tb, 33'ünü sekeler ve 20'sini sağlıklı kişiler oluşturuyordu. Çalışmada Biosource marka ticari kit kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Buna göre ortalama serum TNF α değeri parankim tb olgularında 58.8 \pm 9.2 pg/ml, akciğer dışı tb'da 39.4 \pm 8.7 pg/ml, sekeler tb'da 38 \pm 8 pg/ml ve sağlıklı grupta 29.2 \pm 5.4 olarak bulundu. Buna göre ortalama serum TNF α değeri parankim tb'da yüksek olup sağlıklı kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık vardı (p<0.01). Diğer tb grupları ile kontrol grubu arasında farklılık yoktu (p>0.05). Ayrıca akciğer dışı tb ve sekeler ile akciğer parankim tb arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Sonuç olarak tüberküloz patogeneğinde TNF α 'nın önemli olduğu fakat, elde edilen değerlere göre sekeler ile karşılaştırıldığında tb aktivite tayininde kullanılamayacağı kanısına vardık.

Akciğer Arşivi: 2001; 2: 56-58

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, tümör nekrosis faktör-alfa

SUMMARY

Tumour Necrosis Factor-Alpha (TNF α) in Determination of Tuberculosis Activation

Several studies showed that tumour necrosis factor alpha (TNF α) may be involved in the granuloma formation. In this study, we investigated the role of TNF α in tuberculosis activation. Forty-seven active pulmonary tuberculosis, 34 extrapulmonary tuberculosis, 33 inactive tuberculosis and 20 healthy persons were prospectively studied. The level of serum TNF α was 58.8 \pm 9.2 pg/ml in active pulmonary tb, was 39.4 \pm 8.7 pg/ml in extrapulmonary tb, was 38 \pm 8 pg/ml in inactive tuberculosis and was 29.2 \pm 5.4 pg/ml in healthy persons. The level of TNF α was higher in active pulmonary tb than healthy persons, but no significant difference was found between active pulmonary tb and other groups with tuberculosis (extrapulmonary and inactive tb).

In conclusion, these findings showed that TNF α has important role in tuberculosis, but could not be used in determination of active pulmonary tuberculosis.

Archives of Pulmonary: 2001; 2: 56-58

Key words: Tuberculosis, tumour necrosis factor-alfa

Giriş

Mikobakteriyum tüberkülozis (Mtb), asemptomatik enfeksiyondan, ağır ölümcül klinik tabloya kadar değişen görünümüne gösterebilir. Mtb'a karşı gelişen savunma mekanizması, humoral yanıtta

çok hücreli immünitete bağlıdır. Yapılan deneysel çalışmalar, antimikobakteriyel immün savunma sistemindeki esas hücrelerin makrofajlar ve T lenfositler olduğunu göstermektedir. Özellikle alveolar makrofajlar Mtb için doğal savunma elemanlarıdır. İnsan mononükleer hücreleri ve alveolar makrofajlar Mtb'un uyarımı sonucu çok miktarlarda TNF α üretmektedir. TNF α granülasyon ve kazeöz nekroz oluşumu gibi tüberküloz patogeneğinde kompleks

Yazışma Adresi: Dr. Kürşat Uzun, YYÜ Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD, 65200 Van uzunkur@hotmail.com

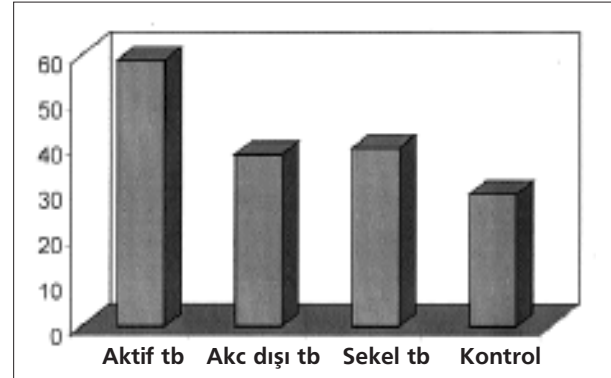
bir role sahiptir (1-4). Son yıllarda tüberküloz hastalığındaki kilo kaybı, ateş gibi tipik belirtilerini yapabilen bir sitokin olan TNF α 'nın aynı zamanda tüberkülozun gelişmesinde esas rolü oynadığı ileri sürülmektedir. Literatürde akciğer ve akciğer dışı tüberküloz aktivasyon araştırılmasında IL-1, IL-6, gama-interferon, IL-12, IL-8, monocyte chemotactic peptide-1 gibi belirteçler rapor edilmiştir. Son yıllarda ise sitokinlerin yanısıra TNF α 'nın da tüberküloz aktivasyonunun göstergesi olarak, tb'lu olguların serum, bronş lavajı ve plevra sıvısında yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Bundan dolayı biz de tüberkülozlu olguların serumunda TNF α çalışarak aktivasyon kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

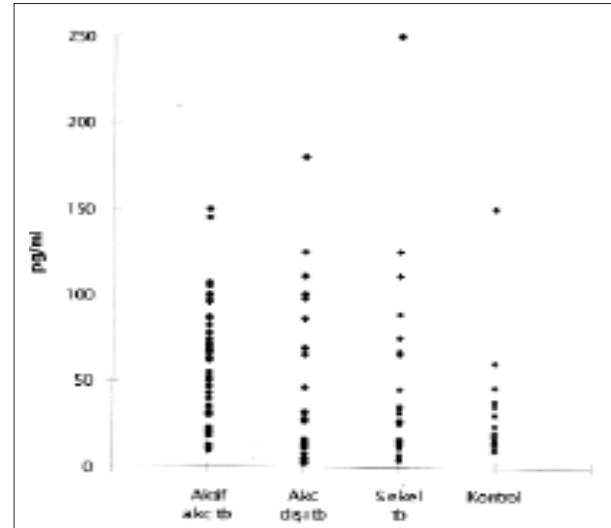
Çalışmaya aktif akciğer tüberkülozlu 47 (25 E, 22 K), sekel akciğer tüberkülozlu 33 (20 E, 13 K), akciğer dışı tüberkülozlu 34 (16 E, 18 K) ve sağlıklı herhangi bir hastalığı olmayan 20 (10 E, 10 K) olgu alındı. Akciğer dışı tb olguların 20'si plevra tüberkülozu, 4'ü kemik tb, 3'ü lenfadenit tb, 3'ü periton tb, 2'si meninks tb, 2'si miliyer tb idi. Olguların yaş ortalaması akciğer tb'unda 36 \pm 17 (20-57), sekel tb'da 47 \pm 16 (34-66), akciğer dışı tb'da 24 \pm 10 (15-35) ve kontrol grubunda 38 \pm 11 (24-51) idi. Akciğer tb tanısı olguların tümünde balgamda ARB'in gösterilmesi ile konuldu. Çalışmaya alınan olguların tümünde hastaneye yatışlarını takiben alınan serumlar, oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3000-5000 devirde santrifüj edildikten sonra topluca çalışılmak üzere derin dondurucuda -700C de saklandı. Çalışmada Biosource Cytoscreen (Camarillo, California, USA) marka ticari kit kullanılarak ELİSA 2nd generation Enzyme Linked Immunosorbent Assay(ELİSA) (Abbott, USA) yöntemi ile çalışıldı. Çalışmada istatistiksel yöntem olarak SPSS hazır istatistik programı kullanılarak t testi yapıldı.

Bulgular

Buna göre ortalama serum TNF α değeri parankim tb olgularında 58.8 \pm 9.2 pg/ml, akciğer dışı tb'da 39.4 \pm 8.7 pg/ml, sekel tb'da 38 \pm 8 pg/ml ve sağlıklı grupta 29.2 \pm 5.4 olarak bulundu (şekil 1). Buna göre ortalama serum TNF α değeri aktif ak-



Şekil 1: Grupların ortalama değere göre karşılaştırılması (Aktif akc tb-kontrol: p<0.01, Aktif akc tb-Akc dışı tb:p>0.05, Aktif akc tb-sekel tb: p>0.05), Akc dışı ve sekel tb-kontrol:p>0.05)).



Şekil 2: Grupların serum TNF α değerleri.

ciğer tb'lu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.01). Fakat akciğer dışı ve sekel tb olgularının ortalama serum TNF α değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). Tüberküloz olguları arasında serum TNF α açısından, parankim tb'da en yüksek, sekel tb'da en düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (p>0.05).

Tartışma

Tüberkülozda granülom oluşumunda, TNF α 'nın lokal üretimi ve salınımının sorumlu olabileceği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Kindler ve ark.

BCG enfeksiyonu esnasında gelişen karaciğer granülomunda aktive olmuş makrofajlar tarafından TNF α 'nın sentezlendiğini göstermiştir. Bu da granülom oluşumundan sorumlu makrofajların serum TNF α 'nın esas kaynağı olduğunu göstermektedir (6). Diğer çalışmalarda ise TNF α 'nın granülomanın lokal çevresinden ve dolaşımdaki monosit ve lenfositlerden salınabildiği bildirilmiştir (7,8). Tsao ve ark. (9) aktif akciğer tb'lu olguların serum ve bronş lavajlarında TNF α 'yı sağlıklı gruba göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da akciğer parankim tb'unda elde edilen değer, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamızda ortaya çıkan bu sonuç Tsao ve ark.nın çalışmasıyla aynıydı. Cadranel ve ark(2) tb'lu olgularda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak periferik mononükleer hücrelerin TNF α ürettiğini göstermişlerdir. Juffermans ve ark. (10) akciğer ve akciğer dışı tb olgularında serum TNF α konsantrasyonlarını benzer bulmuşlardır. Ancak aynı çalışmada, TNF α 'nın önemli bir aktif endojen düzenleyicilerinden olan TNF reseptör tip 1 ve 2'nin akciğer tb'lu olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, fakat akciğer dışı tb ile aralarında bir farklılık olmadığını da göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da aktif akciğer parankim tüberkülozunda elde edilen serum TNF α değerinin sağlıklı kişilerin ortalama değerinden anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen, akciğer dışı ve sekül tb'a göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Başka bir çalışmada ise TNF α değerleri büyük kaviteli tb olgularında, küçük kaviteli olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (11).

Sonuç olarak bu çalışmada aktif akciğer tüberkülozlu olgularda serum TNF α 'nın tüberküloz patogenezinde önemli bir role sahip olduğu, fakat aktivasyon tayinine katkısının olamayacağı kanısına vardık. Bununla birlikte olgu sayısının daha fazla olduğu ve diğer sitokinlerin de birlikte çalışıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Bu çalışmanın yapılmasında maddi imkan sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu Başkanlığına teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

1. Vanham G, Toossi Z, Hirsch CS, Wallis RS, Schwander SK, Rich EA, Eliner JJ. Examining a paradox in the pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: immune activation and suppression/anergy. *Tubercle and Lung Dis* 1997; 78: 145-158
2. Cadranel J, Philippe C, Perez J, Milleron B, Akoun G, Ardaillou R, Baud L. In vitro production of tumor necrosis factor and prostaglandin E2 by peripheral blood mononuclear cells from tuberculosis patients. *Clin exp Immunol* 1990; (81): 319-324
3. Barnes PF, Rom WN. Cytokine production in tuberculosis. In: Rom WN, Garay S; eds. *Tuberculosis. First edition.* New York: Little, Brown and Company; 1996: 291-303
4. Dlugovitzky D, Bay ML, Rateni L, Fiorenza G, Vietti L, Farroni MA, Bottasso OA. Influence of disease severity on nitrite and cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with pulmonary tuberculosis (TB). *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 343-9
5. Saltini C, Colizzi V. Soluble immunological markers of disease activity in tuberculosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 485-486
6. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguët PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56: 731-40
7. Strieter RM, Remick DG, Lynch JP, Genord M, Raiford C, Spengler R, Kunkel SL. Differential regulation of tumor necrosis factor- α in human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes: a cellular and molecular analysis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; 1:57-63
8. Christmas SE, Meager A, Moore M. Production of interferon and tumor necrosis factor by cloned human natural cytotoxic lymphocytes and T cells. *Clin exp Immunol* 1987; 69: 441
9. Tsao TCY, Li L, Hsieh M, Liao S, Chang KSS. Soluble TNF α receptor and IL-1 receptor antagonist elevation in BAL in active pulmonary TB. *Eur Respir J* 1999; 14: 490-495
10. Juffermans NP, Verbon A, Deventer SJH, Deutekom H, Speelman P, Poll T. Tumor necrosis factor and Interleukin-1 inhibitors as markers of disease activity of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1328-1331
11. Tsao TC, Hong JH, Li LF, Liao SK, Chang KS. Imbalances between tumor necrosis factor- α and its soluble receptor forms, and interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist in BAL fluid of cavitary pulmonary tuberculosis. *Chest* 2000; 117(1): 103-9