

## Tüberkülozlu Olgularda T Helper Lenfositlerin Araştırılması ve AIDS ile Karşılaştırılması\*

Ahmet Akkaya<sup>1</sup> Nihat Özyardımcı<sup>2</sup> Oktay Gözü<sup>2</sup> Ercüment Ege<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ISPARTA.

<sup>2</sup> Prof.Dr. UÜ Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA.

### Özet

*Araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tetkik ve tedavi gören reenfeksiyon tüberkülozlu 12 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Ayrıca 10 normal sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışıldı. Tetkik için kanlar hastaların antitüberküloz tedavisi başlamadan önce alındı.*

*Reenfeksiyon tüberkülozlu olguların T helper lenfositlerinin ortalama sayısı 827/mm<sup>3</sup>, oranı % 45.66 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise T helper lenfositlerin ortalama sayısı 845/mm<sup>3</sup>, oranı % 49.28 olarak bulundu. Kontrol grubuna göre araştırma grubu değerleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p<0.05; <0.005). Araştırma grubu CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranı ortalama 1.375 iken kontrol grubunda 1.707 olarak saptandı (p<0.001). Genel olarak CD<sub>4</sub>+ T Lenfositler tüberkülozdaki koruyucu bağışıklığın anahtar hücreleridir. AIDS'de T helper lenfositlerin azalması ve CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranının düşük olması tüberkülozlu olguların periferik kan değerleriyle benzerlikler göstermektedir.*

*Anahtar Kelimeler: T Helper lenfosit, akciğer tüberkülozu.*

### Investigation of T Helper Lymphocytes in Tuberculosis Cases and Comparison with AIDS

#### Abstract

*The research was carried on 12 cases of reinfection tuberculosis who were followed at Chest Diseases Department of Medical Faculty of Uludağ University. Also, 10 normal healthy people were studied as controls. The blood samples for investigation was taken before the initiation of antituberculosis chemotherapy.*

*Of the reinfection tuberculosis cases, the mean number of T helper lymphocytes and the ratio of T helper lymphocytes, to whole lymphocyte count was found to be 827/mm<sup>3</sup> and % 45.66 respectively. The values were 845/mm<sup>3</sup> and % 49.28 in the controls. The values of the patients were found to be significantly lower than the controls (p<0.05; <0.005). The CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> ratio of the patients was 1.375 while it was 1.707 for the controls (p<0.001). It is generally accepted that CD<sub>4</sub>+ T lymphocytes are the key cells in protective immunity in tuberculosis. The decrease in T helper lymphocytes and the smaller ratio of CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> in AIDS shows resemblance with the blood values of tuberculosis cases.*

*Key Words: T Helper lymphocyte, pulmonary tuberculosis.*

Tüberküloz yıllardır dünyanın en önemli sağlık sorunlarından biridir. AIDS vakalarında son zamanlarda belirgin artışlar gözlenmektedir. Tüberkülozun çok azaldığı gelişmiş ülkelerde, semptomsuz HIV enfeksiyonundan AIDS hastalığının ortaya çıkışına kadarki dönemde tüberkülozun önemli artış gösterdiği saptanmıştır (1-3). Tüberküloz immünitesi, monosit ve T hücrelerinin normal

fonksiyon yapımlarıyla sağlanır. AIDS'te CD<sub>4</sub>+ lenfositlerin harabiyeti ile hücrel immünitede major defisit oluşmaktadır (4).

Araştırmamızda reenfeksiyon tüberkülozlu olguların hücrel immünitesini ele alarak, literatürdeki AIDS'le ilgili son verilerle karşılaştırmayı amaçladık.

### Materyal ve Metod

Araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatarak tetkik ve tedavi gören 12 reenfeksiyon tüberkülozlu olgu üzerinde gerçekleştirildi. Ayrıca 10 normal sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışıldı. Araştırma grubu olguların yaşları 18-58 arasında değişme gösteriyordu, 10'u erkek 2'si kadındı. Kontrol grubu olguların yaşları ise 18-85 arasındaydı; 5'i erkek, 5'i kadındı.

Reenfeksiyon tüberkülozu tanısı klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik araştırmalara dayanılarak konuldu. Hastaların periferik kanları tüberküloz tedavisi başlamadan işleme alındı. Araştırma ve kontrol grubu olguların lenfosit grup ve alt grupları (T lenfosit, T helper lenfosit, T süpresör lenfosit) tayini öncesinde mononükleer hücreler Ficoll Hypaque dansite gradient yöntemi ile ayrıldı (5-9). T lenfositlerdeki CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> yüzey reseptörlerine karşı monoklonal antikorlar

kullanıldı. Bu antikorlara karşı da fluorescein isothiocyante ile konjuge ikinci antikor ilave edildi. Hücreler lam-lamel arasında fluoresan mikroskobu ile incelendi. Her lenfosit grubu için en az 200 hücre sayımı gerçekleştirildi. Bu sonuçlar AIDS'li olguların literatür değerleriyle karşılaştırıldı. Kontrol grubu ve tüberkülozlu olguların verileri student t testi kullanılarak değerlendirildi.

### Bulgular

Reenfeksiyon tüberkülozlu olguların 3'ünde periferik kan lökosit sayıları normal değerlerin üstünde (9600/mm<sup>3</sup>, 10000/mm<sup>3</sup>, 10200/mm<sup>3</sup>) bulunurken, sedimentasyon hızları tüm olgularda değişik oranda yüksek bulundu. Araştırma grubundaki 12 reenfeksiyon tüberkülozlu olgunun periferik kan T lenfosit (CD<sub>3</sub>+), T helper lenfosit (CD<sub>4</sub>+), T süpresör lenfosit (CD<sub>8</sub>+ oranları her olgu için ayrı ayrı saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Reenfeksiyon Tüberkülozlu Olguların Periferik Kan Lenfosit Grup ve Alt Gruplarının Orantısı ve Sayısal Değerleri.

No	T Lenfosit (CD <sub>3</sub> +) /mm <sup>3</sup>		T Helper Lenfosit (CD <sub>4</sub> +) /mm <sup>3</sup>		T Süpresör Lenfosit (CD <sub>8</sub> +) /mm <sup>3</sup>		T helper/ T süpresör lenfosit Oranı %
	%	/mm <sup>3</sup>	%	/mm <sup>3</sup>	%	/mm <sup>3</sup>	
1	75	2331	45	1049	32	746	1.41
2	70	2764	44	1216	33	912	1.33
3	60	960	45	432	33	317	1.36
4	69	584	49	286	35	204	1.40
5	75	3000	44	1320	31	930	1.42
6	71	1994	56	1089	41	797	1.37
7	68	2628	48	1261	30	788	1.60
8	72	959	50	480	38	364	1.32
9	56	784	39	306	33	259	1.18
10	64	2675	39	1403	32	856	1.22
11	82	1331	44	580	33	439	1.32
12	76	1902	45	856	29	544	1.57
Arit.Ort.	69.83	1821.8	45.66	827	33.3	596.3	1.375
S.H.±	2.079	250.3	1.35	111.7	0.97	78.1	0.035

Normal sağlıklı kontrol grubu olguların periferik kan lenfosit grup ve alt gruplarının oranları ve mutlak sayıları çalışıldı. Veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çalışmada reenfeksiyon tüberkülozlu olguların ve kontrol grubu olguların periferik kan ortalama lenfosit grup ve alt gruplarının

sayısal değerleri ve CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 1-2 ve 3'de görüldüğü gibi araştırma grubu reenfeksiyon tüberkülozlu olguların T helper lenfositlerinin (CD<sub>4</sub>+) ortalama oranı % 45.66, ortalama mutlak sayısı 827/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Aynı değerler SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1994; 1 (1): 13-17.

kontrol grubunda ise % 49.28 ve 845/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Tüberkülozlu olguların T helper lenfosit değerleri kontrol grubuna göre

anlamli olarak düşük bulundu (sirasıyla: p<0.005; <0.05).

**Tablo 2.** Kontrol Grubu olguların Periferik Kan Lenfosit Grup ve Alt Gruplarının Orantısal ve Sayısal Değerlerinin Dağılımı.

Sıra No	T lenfosit		T helper lenfosit		T süpresör lenfosit		T helper/T süpresör
	CD <sub>3</sub> +		CD <sub>4</sub> +		CD <sub>8</sub> +		Lenfosit oranı CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> +
	%	mm <sup>3</sup>	%	mm <sup>3</sup>	%	mm <sup>3</sup>	%
1	67.2	1637	47.1	771	30.7	503	1.53
2	73.5	1705	47.8	815	23.7	404	2.01
3	69.0	1507	49.0	738	32.0	482	1.53
4	78.0	1685	48.5	817	33.3	561	1.46
5	74.5	1466	50.4	739	32.3	474	1.56
6	74.0	2131	47.0	1002	25.0	533	1.88
7	72.8	1957	50.8	994	26.8	524	1.90
8	70.5	2707	50.7	1372	25.8	698	1.97
9	65.0	1638	49.5	811	31.0	508	1.60
10	73.6	74	52.0	386	32.0	238	1.63
Arit.Ort	71.81	1717.6	49.28	844.5	29.26	492.5	1.707
S.H ±	1.22	159.1	0.54	79.3	1.12	36.9	0.065

**Tablo 3.** Kontrol Grubu ve Tüberkülozlu Olguların Lenfosit/mm<sup>3</sup> Değerleri ve CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> Oranları.

Çalışma Grupları	T lenfosit	T helper lenfosit	T süpresör lenfosit	T helper/ T süpresör
	CD <sub>3</sub> +/mm <sup>3</sup>	CD <sub>4</sub> +/mm <sup>3</sup>	CD <sub>8</sub> +/mm <sup>3</sup>	Lenfosit Oranı CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> +
				%
Normal Sağlıklı Kontrol Grubu	1718	845	493	1.707
Reenfeksiyon	1822	827	596	1.375
Tüberküloz Grubu	p< 0.05	p< 0.05	p< 0.001	p< 0.001

### Tartışma

Mikobakteri alveole ilk ulaştığı zaman her yabancı partikül gibi derhal makrofajlar tarafından fagosite edilir. Enfekte makrofajların bazıları bölgesel lenf bezlerine giderek immün yanıtı başlatırlar. Makrofajların mikobakteriyel antijeni lenfositte tanıtmaları da genetik kontrol altında olmaktadır (10-12).

Pedrazzini ve arkadaşları fare deneyleriyle mikobakteri enfeksiyonlarına karşı oluşan dirençte T helper subgrubun çok önemli bir rol oynadığını saptamışlardır (13).

HIV (İnsan immün yetmezlik virusu) enfeksiyonu nedeniyle oluşan AIDS olgula-

rında T helper (CD<sub>4</sub>+) lenfositler etkilenmektedir ve hücrel immünitede bozukluklar oluşmaktadır (14). AIDS'in nedeni olan insan immün yetmezlik virüsü insanı enfekte ettiğinde aktif tüberküloz sık ve ciddi bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır (15).

Reenfeksiyon tüberkülozlu olguların periferik kan ortalama T lenfosit (CD<sub>3</sub>+) oranı (% 69.83) kontrol grubuna göre (% 71.81) düşük değerdeydi. Tüberkülozlu olguların periferik kan ortalama T helper (CD<sub>4</sub>+) lenfosit oranı (% 45.66) bulundu; kontrol grubuna göre (% 49.28) anlamli olarak düşüktü (p<0.005). Periferik kan ortalama T helper lenfosit sayısı ise (827/mm<sup>3</sup>) kontrol grubuna göre (845/mm<sup>3</sup>) düşük bulundu.

Görüldüğü gibi reenfeksiyon tüberkülozlu olgularımızın periferik kan T helper (CD<sub>4</sub>+) lenfosit oranı ve mutlak sayıları kontrol grubuna göre düşük değerlerdedir. Araştırma grubu tüberkülozlu olguların periferik kan ortalama T süpresör (CD<sub>8</sub>+) lenfosit oranı (% 33.3) ve mutlak sayısı (596/mm<sup>3</sup>) kontrol grubuna göre (% 29.26) (493/mm<sup>3</sup>) anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05; <0.001). Bu verilerden tüberkülozlu olgularda periferik kanda T süpresör (CD<sub>8</sub>+) lenfositlerin arttığı sonucu çıkarılabilir.

Araştırma grubu reenfeksiyon tüberkülozlu olgularının T helper/T süpresör (CD<sub>4</sub>+/CD<sub>8</sub>+) oranı 1.375 olarak bulundu, kontrol grubuna göre (1.707) anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.001). Singhal ve arkadaşları bu oranı 15 balgam pozitif reenfeksiyon tüberkülozlu olguda ortalama 0.82 olarak, kontrol grubunda ise ortalama 1.8 olarak bulmuşlardır (16).

AIDS'te CD<sub>4</sub>+ lenfositlerin harabiyeti ile hücrel immünitede major defisit oluşmaktadır (4,17). Ağır enfeksiyonlarda ve hücrel immüniteyi olumsuz etkileyen hastalıklarda PPD sıklıkla negatif bulunmaktadır (18).

Luzzati ve arkadaşları HIV ile enfekte 8 aktif akciğer tüberkülozlu olguda CD<sub>4</sub>+/-CD<sub>8</sub>+ oranını ortalama 0.62, CD<sub>4</sub>+ lenfosit sayısını ise ortalama 260/mm<sup>3</sup> olarak bulmuşlardır. Bu değerlerin bizim reenfeksiyon tüberkülozlu olgulardan daha düşük olduğu gözlenmektedir (19).

Carcaba ve çalışma grubu 570 tane HIV ile enfekte olguda 1984 ile 1991 yılları arasında yaptıkları incelemede 120 olguda tüberküloz tesbit etmişlerdir (20).

Lusaka ve Zambia'da 1993'de yapılan bir çalışmada 109 balgam kültürü M. tuberculosis müsbet hastanın 72 tanesinde HIV-1 antikorü müsbet, 37 tanesinde menfi bulunmuştur (21).

Van Deutekom yaptıkları çalışmada HIV riski yüksek olan bir bölgede tüberküloz insidansı 1984'de 16.1/100000 iken 1990'da bu oranı 34.7/100000 olarak bulmuşlardır (22).

Peloguın tarafından yapılan postmortem bir çalışmada AIDS'li olguların % 50'sinden

fazlasında yaygın M. avium enfeksiyonu teşhis edilmiştir (23).

Bir çok çalışmada görüldüğü gibi AIDS'li olgularda tüberküloz sık olarak gözlenmektedir. HIV ile enfekte olan ve AIDS'li olgularda periferik kan T helper lenfositlerin oran ve mutlak sayılarındaki belirgin azalma ve CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranındaki düşüklük bizim araştırma olgularımıza benzerlik göstermektedir. Fakat bunlar tüberkülozdan çok daha düşük düzeylerde. HIV primer olarak lenfotropik bir virustur ve CD<sub>4</sub> + lenfositlerde progresif olarak harabiyete yol açmaktadır (4). Bu nedenle AIDS olgularında latent bir tüberküloz çok kolay aktive olabildiği gibi eksojen bir tüberkülozun da kolay olarak gelişebileceği söylenebilir.

### Kaynaklar

- 1-Chaisson RE, Slutkin G. Tuberculosis and Human Immuno Deficiency virus infection. *J Infect Dis* 1989; 159 (1): 96-100.
- 2-Reichman LB. HIV infection, a new face of tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63 (3): 19-24.
- 3-Styblo K. The potential impact of AIDS on the tuberculosis situation in developed and developing countries. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63 (2): 28.
- 4-Kocabaş A, Enacar N. Tüberküloz kliniği ve kontrolü (AIDS ve Tüberküloz). Ankara: Emel Matbaası, 1991: 141-4.
- 5-Ingram Jr RH. Diseases of the pleura, mediastinum, and diaphragm. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf DG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editors. *Harrisons's Principles of Internal Medicine. Eleventh Edition, Volume 2*, New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1985: 1124-5.
- 6-Kochman S, Bernord J, Levaud F, Cazabat A, Montreynaud D. T Lymphocyte subsets in pleural fluids; Discrimination according to traditional and monoclonal antibody defined markers. *Eur Respir Dis* 1984; 65: 586-91.

- 7-Appelberg R, Silva MT. T Cell-dependent chronic neutrophilia during mycobacterial infections. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 478-83.
- 8-Lopez HM, Garcia CV, Aquirra JMI, Cavez AC, Lema MS and Taylor ML. Tuberculous anergic sera or purified protein derivative treatment induces modification in lymphocyte transformation of cells from patients with tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology* 1989; 28 (2): 344-49.
- 9-Luvicero G, Pierrucci G, Bonoma L. Lymphocyte subsets in peripheral blood and pleural fluid. *Euro Respir J* 1988; 1: 337-40.
- 10-Keller MA, Rodriquaz AL, Alvarez S et al. Transfer of tuberculin immunity from mother to infant. *Red Res* 1987; 22: 277-81.
- 11-Mosmann TR, Coffman RL. TH 1 and Th 2 Cells; Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Am Res Immunol* 1989; 7: 145-73.
- 12-Skamene E, Forget A. Genetic basis of host resistance and susceptibility to intracellular pathogens. *Adv Exp Med Biol* 1988; 249: 23-37.
- 13-Pedrazzini T, Hug K and Lous JA. Importance of L3 T4+ and Ly t2+ Cells in the immunologic control of infection with mycobacterium bovis strain basillus calmette-guerin in mice: Assessment by Elimination of T cell Subsets in Vivo. *The Journal of Immunology* 1987; 139 (6): 2032-37.
- 14-Toida I. AIDS and mycobacteriel infection, *Kekkaku* 1989; 64 (8): 487-97.
- 15-Rose RM. Immunology of the lung in HIV infection: the pathophysiologic basis for the development of tuberculosis in the AIDS setting. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991; 66 (1): 15-20.
- 16-Singhal M, Banavalikar JN, Sharma S, Saha K. Peripheral Blood T Lymphocyte Subpopulations in patients with tubercle and the effects of chemoterapy. *Tubercle* 1989; 70: 171-78.
- 17-Yamamoto S, Wada M, Toida I. Studies on the significance of CD4+ T Lymphocytes in the development of tuberculosis. *Kekkaku* 1993; 68 (1): 13-21.
- 18-Akkaynak S. Tüberküloz, Ankara: Ayyıldız Matbaası, 1986: 91-2.
- 19-Luzzatti R, Cazzadori A, Malena M, Mazzi R, Danzi MC, Ciaffoni S, Concia E, Bassetti D. Acute pneumonia and cell-mediated immunity in patients with HIV infection. *Minerve Med* 1993; 84 (3): 95-101.
- 20-Carcaba V, Carton JA, Moris J, Garcia AZ, et al. Tuberculosis and HIV infection. Evaluation of 132 Cases. *Rev Clin Esp* 1993; 193 (1): 12-6.
- 21-Elliot AM, Namaambo K, Allen BW, Luo N, Hayes RJ, Pobes JO, Mc Adam KP. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis* 1993; 74 (3): 191-4.
- 22-Van Deutekom H, Warris-versteegen AA, Krijnen P, Postema CA, et al. The HIV epidemic and its effect on the tuberculosis situation in the Netherlands. *Tuber Lung Dis* 1993; 74 (3): 159-61.
- 23-Peloquin CA. Controversies in the management of Mycobacterium avium complex infection in AIDS patients. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (7): 928-37.
- \* (CFC Research, Adam Projesi, Medsa AIDS Eğitim Günleri, 18-24 Temmuz 1994-Antalya)'da tebliğ edilmiştir.
- Yazışma Adresi:  
Yrd.Doç.Dr. Ahmet Akkaya  
SDÜ Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı.