

## بررسی مقایسه‌ای الگوی سایتوکاین‌های Th1 و Th2 در مبتلایان به بیماری سل ریوی خلط مثبت و افراد سالم PPD مثبت و تغییرات آن در طی درمان

دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی\*، دکتر علی اکبر امیرزرگر\*\*، دکتر مهرداد خالدی (دستیار)\*\*\*، فریده خسروی\*\*، دکتر مهران رسولی‌نژاد\*، دکتر زهرا احمدی‌نژاد\*، دکتر عبدالرضا سودبخش\*، دکتر سیروس جعفری\*، بیتا انصاری‌پور\*\*، دکتر بهروز نیک‌بین\*\*

\* بخش عفونی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* بخش ایمنونوتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\* دستیار عفونی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**زمینه و هدف:** درک بهتر مکانیسم‌های ایمنونوپاتولوژیک بیماری سل برای تولید واکنش‌های نوین و داروهای ایمنومدولاتور جایگزین ضروری می‌باشد. بدین منظور مطالعه‌ی زیر شامل اندازه‌گیری سایتوکاین‌های Th1 (ایترفرون-گاما و اینترلوکین-۲) و Th2 (ایترلوکین-۴ و اینترلوکین-۱۰) در سرم بیماران مبتلا به سل ریوی با اسمیر خلط مثبت و مقایسه‌ی آن با افراد سالم PPD مثبت طراحی گردید.

**روش بررسی:** جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران HIV منفی که براساس تعریف WHO مبتلا به سل ریوی خلط مثبت بوده و در بخش‌های عفونی بیمارستان امام خمینی تهران بستری شدند یا به مراکز بهداشتی-درمانی جنوب تهران مراجعه نمودند، بود. گروه شاهد شامل افراد سالم و PPD مثبت بود که در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به سل ریوی خلط مثبت قرار داشتند. در این تحقیق ۳۴ بیمار مبتلا به عفونت فعال سل ریوی (شامل ۱۷ مرد و ۱۷ زن) و ۲۳ فرد سالم با تست پوستی PPD برابر با ۱۰ میلی‌متر یا بیشتر (شامل ۱۲ مرد و ۱۱ زن) مورد مطالعه قرار گرفتند میانگین سنی افراد بیمار ۴۱/۷۳ سال و افراد سالم ۲۷/۷۴ بود.

**یافته‌ها:** میانگین سطح اینترفرون-گاما در سرم افراد مبتلا به سل ریوی بطور معنی‌دار از نظر آماری بالاتر از میانگین سطح آن در افراد سالم PPD مثبت بود در حالیکه در مورد اینترلوکین-۲، اینترلوکین-۴ و اینترلوکین-۱۰ این میزان در افراد سالم بطور معنی‌دار از نظر آماری بالاتر از افراد بیمار بدست آمد. مقایسه‌ی میانگین سطح این سایتوکاین‌ها قبل از درمان و حین درمان (حدود ۲ ماه بعد از شروع درمان) نشان داد که اگرچه در مورد اینترفرون-گاما و اینترلوکین-۴ این میزان افزایش یافت، در مورد اینترلوکین-۲ و اینترلوکین-۱۰ کاهش در این مقادیر مشاهده شد. این تغییرات فقط در مورد اینترلوکین-۱۰ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. سن و جنس بر تغییرات سایتوکاین‌ها قبل از درمان و حین درمان تأثیری نداشته است.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصله از اندازه‌گیری سایتوکاین‌های Th1 و Th2 در سرم بیماران مبتلا به سل ریه با نتایج حاصله از مطالعات انجام گرفته در محیط کشت سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی تحریک شده با آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس متفاوت می‌باشد. لذا اندازه‌گیری همزمان آنها در سرم و در محیط کشت و همچنین در مایع بلور و مایع BAL پیشنهاد می‌شود.

کلید واژه‌ها: سل، اینترفرون-گاما، اینترلوکین-۲، اینترلوکین-۴، اینترلوکین-۱۰

## زمینه و هدف

سل یکی از بیماری‌های عفونی مهم می‌باشد که باعث مرگ سالانه ۲ میلیون نفر می‌شود. در حال حاضر، ۳۰ میلیون بیمار مبتلا به سل در سراسر دنیا وجود دارند و اگر کوشش‌های رایج جهت مهار آن گسترش نیابند، این بیماری در طی ۱۵ سال آینده بیش از ۴۰ میلیون نفر را خواهد کشت (۱). شیوع بالای بیماری سل همراه با عفونت HIV و AIDS باعث شده است که امروزه سل در رأس علل مرگ افراد HIV مثبت با میزان مرگ و میری معادل ۸۰ درصد قرار گیرد (۲). درک اساس مولکولی و سلولی پاسخ ایمنی بر علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در آماده‌سازی واکنش‌های نوین ضد سل و داروهای ایمونومدولاتور جایگزین کمک می‌کند. ایمنی سلولی قسمتی از دفاع میزبان در برابر سل می‌باشد که در آن سلول‌های T اختصاصی با ترشح سایتوکاین‌های مختلف در فعالی کردن ماکروفاژها و کشتن مایکوباکتریوم‌های داخل سلولی نقش ایفا می‌کنند. لنفوسیت‌های Th1 با تولید سایتوکاین‌های اینترلوکین-۲ (IL-2) و اینترفرون-گاما (IFN- $\gamma$ ) در فعال کردن ماکروفاژها و سلول‌های سیتوتوکسیک دخیل هستند. لنفوسیت‌های Th2 با ساختن IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 و IL-B مسئول تمایز و فعال‌سازی سلول‌های B هستند. IFN- $\gamma$  یک نقش اصلی در مقاومت ایمونولوژیک بر علیه سل ایفا می‌کند. نشان داده شده است که بیماران فاقد رسپتور IFN- $\gamma$  استعداد بالایی جهت ابتلای به عفونت سل دارند (۳).

در مطالعات Ex Vivo، بدنبال تحریک سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی با آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، در بیماران مبتلا به سل در مقایسه با افراد سالم با تست PPD مثبت مقادیر کمتری IFN- $\gamma$  تولید می‌شود. به منظور بررسی in vivo، مطالعه زیر شامل اندازه‌گیری سایتوکاین‌های Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-2) و Th2 (IL-4, IL-10) در سرم بیماران مبتلا به سل ریوی با اسمیر خلط مثبت و مقایسه آن با افراد سالم در تماس با این بیماران (افراد PPD

مثبت) و همچنین مقایسه بین مقادیر این سایتوکاین‌ها قبل از شروع درمان و در پایان ماه دوم بعد از شروع درمان در این بیماران طراحی گردید. حساسیت کیت‌های سایتوکاین مورد استفاده از نظر حداقل مقدار قابل اندازه‌گیری بشرح زیر می‌باشد:

کیت IFN- $\gamma$  (با شماره کاتالوگ BMS228) ۱/۵ pg/ml،  
کیت IL-2 (با شماره کاتالوگ BMS221/2) ۵ pg/ml، کیت  
IL-4 (با شماره کاتالوگ BMS225/3) ۲ pg/ml و کیت  
IL-10 (با شماره کاتالوگ BMS215/2) ۱/۵ pg/ml می‌باشد.

از آزمون‌های آماری Mann-Whitney U test, Paired sample t-test برای مقایسه سایتوکاین‌های مذکور بین گروه‌های بیمار و سالم و مقایسه تغییرات در گروه بیمار استفاده شد. بررسی فاکتورهای مؤثر بر روی الگوی تغییرات سایتوکاین‌ها در افراد بیمار قبل و بعد از درمان با استفاده از روش آماری Repeated Measures Analysis صورت گرفت. مقایسه در کلیه آزمون‌های آماری بصورت دو دامنه (two-tailed) بوده است. همبستگی بین سطوح سرمی سایتوکاین‌ها در افراد مورد مطالعه در زمان‌های مختلف مطالعه با استفاده از روش Pearson Correlation اندازه‌گیری شد. نتایج مطالعه بصورت میانگین (mean) و خطای معیار (standard error) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (95% confidence interval) معنی‌دار در نظر گرفته شد. در این مطالعه کلیه ملاحظات اخلاقی لحاظ گردید.

## روش بررسی

برای مقایسه الگوی سایتوکاین‌های Th1 و Th2 در مبتلایان به سل ریوی خلط مثبت با افراد سالم PPD مثبت، از ۳۴ بیمار (شامل ۱۷ مرد و ۱۷ زن) که با تشخیص سل ریوی خلط مثبت در بخش‌های عفونی مردان و زنان بیمارستان امام خمینی تهران بستری شدند و یا به مراکز بهداشتی-درمانی جنوب تهران مراجعه کردند، قبل از شروع درمان با داروهای

مقایسه این مقادیر نشان می‌دهد که سطح  $\gamma$ -IFN در سرم افراد مبتلا به بیماری سل ریوی بطور معنی‌دار از نظر آماری بالاتر از افراد سالم PPD مثبت بوده است. برعکس، افراد سالم PPD مثبت با اختلاف آماری معنی‌داری دارای سطوح سرمی بالاتری از IL-2, IL-4, و IL-10 نسبت به افراد بیمار مبتلا به سل ریوی بودند.

میانگین مقادیر سایتوکاین‌های اندازه‌گیری شد در بیماران مبتلا به سل ریوی قبل از درمان و ۲ ماه پس از درمان در جدول ۲ نشان داده شده است.

**جدول شماره ۱-** مقایسه میانگین مقادیر سایتوکاین‌های اندازه‌گیری شده در افراد مبتلا به سل ریوی در ابتدای مطالعه قبل از شروع درمان و افراد سالم PPD مثبت بر حسب  $\text{pg/ml}$  (mean $\pm$ SD)

P. value	افراد سالم PPD مثبت (۲۳ نفر)	افراد بیمار (۳۴ نفر)	گروه
			سایتوکاین
۰/۰۰۰۱	۲۲/۱۱ $\pm$ ۵۸	۵۳/۹۹ $\pm$ ۳۷/۳۵	IFN- $\gamma$
۰/۰۱۱	۵/۷۱ $\pm$ ۵/۸۷	۴/۱۶ $\pm$ ۵/۸۷	IL-2
۰/۰۰۰۱	۳۵/۱ $\pm$ ۱۱/۸۷	۱۶/۱۹ $\pm$ ۱۲/۴۵	IL-4
۰/۰۰۰۱	۶۳/۳۹ $\pm$ ۵۶/۷۹	۲۹/۴۶ $\pm$ ۵۹/۰۵	IL-10

با توجه به اینکه اندازه‌گیری سطح این سایتوکاین‌ها در بعضی از بیماران بدلیل عدم مراجعه در پایان ماه دوم درمان و همچنین از دست رفتن نمونه‌های جمع‌آوری شده حین اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی مقدور نشد، مقادیری که در مورد میانگین سطح سایتوکاین‌ها در این قسمت مطالعه بدست آمدند، با قسمت قبلی تفاوت داشتند.

**جدول شماره ۲-** مقایسه میانگین مقادیر سایتوکاین‌های اندازه‌گیری شده در بیماران مبتلا به سل ریوی قبل از درمان و ۲ ماه پس از شروع درمان ضد سل بر حسب  $\text{pg/ml}$  (mean $\pm$ SD)

P. value	گروه		سایتوکاین
	قبل از درمان	پس از درمان	
N.S	۴۱/۱۰ $\pm$ ۶۱/۳۳	۴۸/۷۱ $\pm$ ۸۵/۵۲	IFN- $\gamma$

ضد سل نمونه‌های خون گرفته شدند و به آزمایشگاه بخش ایمنونوزنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران ارسال و در شرایط  $^{\circ}\text{C}$  نگهداری گردیدند. جهت گروه شاهد، از ۲۳ فرد (شامل ۱۲ مرد و ۱۱ زن) که در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به سل ریوی بودند و نتیجه تست PPD در آنها مثبت گزارش شد، نمونه‌های خون گرفته شدند. بیماران با سابقه تست HIV مثبت، ابتلای به بیماری‌های نقص ایمنی اولیه، مصرف کورتیکواستروئید و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، نارسایی کلیه، دیابت کنترل نشده، بیماری‌های کبدی و هیپاتیت دارویی از مطالعه خارج گردیدند.

برای مقایسه الگوی سایتوکاین‌های Th1 و Th2 در مبتلایان به سل ریوی خلط مثبت قبل و بعد از درمان، در پایان ماه دوم درمان با داروهای ضد سل، مجدداً از بیماران مذکور نمونه‌های خون گرفته و ارسال گردیدند.

غلظت‌های سایتوکاین‌های  $\gamma$ -IFN, IL-2, IL-4, و IL-10 در سرم بطور کمی با استفاده از کیت‌های (Bender Medsystems GmgH, Vienna, Austria) ELISA اندازه‌گیری شد. در این مطالعه ۵۷ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که از بین آنها ۳۴ نفر دچار عفونت فعال سل ریوی بودند و ۲۳ نفر نیز از بین افراد سالمی که سابقه تماس با بیماران مبتلا به سل ریوی داشتند و میزان سفتی پوست بدن با تست PPD در آنها مساوی ۱۰ میلی‌متر یا بیشتر بود، انتخاب گردیدند.

میانگین سنی افراد مبتلا به سل ریوی ۴۱/۷۳ سال و افراد سالم PPD مثبت ۲۷/۷۴ سال بوده است. از نظر توزیع جنسی افراد مورد مطالعه، در بین افراد بیمار ۱۷ نفر (۵۰٪) مرد و ۱۷ نفر (۵۰٪) زن و در بین افراد سالم PPD مثبت ۱۲ نفر (۵۲٪) مرد و ۱۱ نفر (۴۷٪) زن بودند.

## یافته‌ها

میانگین مقادیر سایتوکاین‌های اندازه‌گیری شده در افراد مبتلا به سل ریوی در ابتدای مطالعه قبل از شروع درمان و در افراد سالم PPD مثبت در جدول ۱ نشان داده شده است.

آماري معنی‌دار نبوده است اما در مورد IL-10 مشاهده شد که مقادير قبل از درمان آن با اختلاف آماری معنی‌دار بطور متوسط  $34/03 \pm 14/4$  pg/ml از مقادير پس از درمان آن بیشتر بوده است و پس از درمان مقادير IL-10 افت معناداری پیدا کرده است ( $38/64 \pm 68/29$  pg/ml) قبل از درمان در مقابل  $4/61 \pm 10/9$  pg/ml پس از درمان).

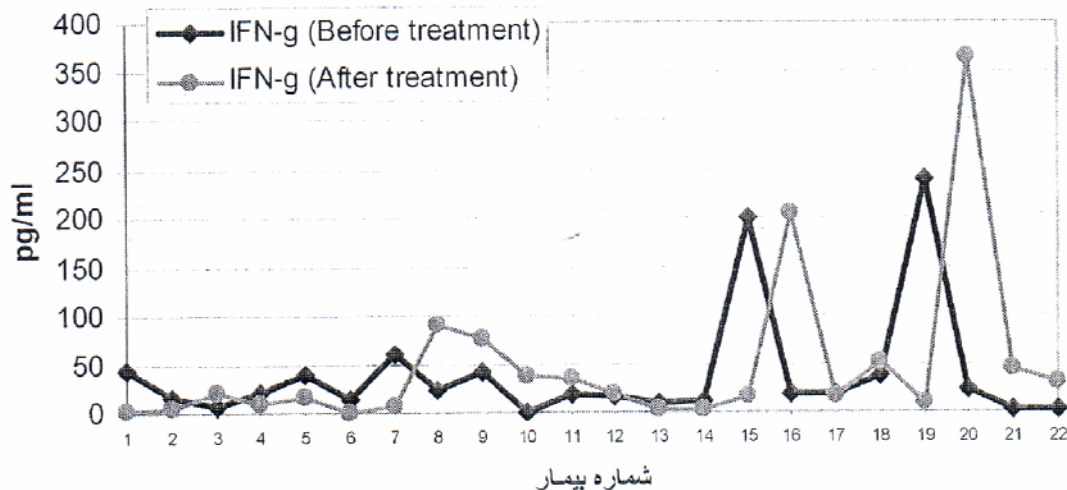
بين سطوح سایتوکاین‌ها در ابتدای مطالعه در افراد سالم و بیمار و نیز بين سطوح سایتوکاین‌ها قبل و بعد از درمان همبستگی آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

جنسیت و سن بیماران بر تغییرات مقادير سایتوکاین‌های فوق‌الذکر تأثیری نداشت.

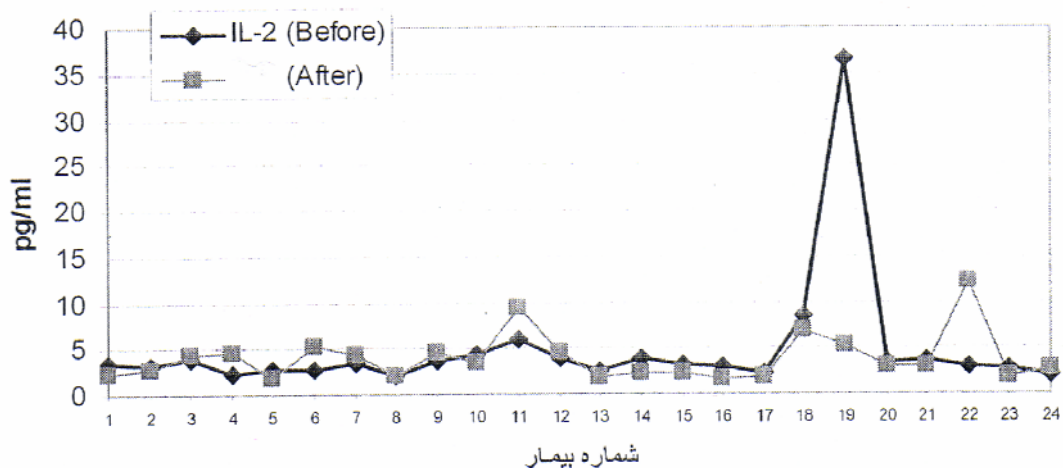
IL-2	N.S	$3/95 \pm 2/57$	$4/85 \pm 6/9$
IL-4	N.S	$25/27 \pm 33/23$	$15/09 \pm 12/40$
IL-10	0/027	$4/61 \pm 10/9$	$38/64 \pm 68/29$

N.S: غير معنی‌دار

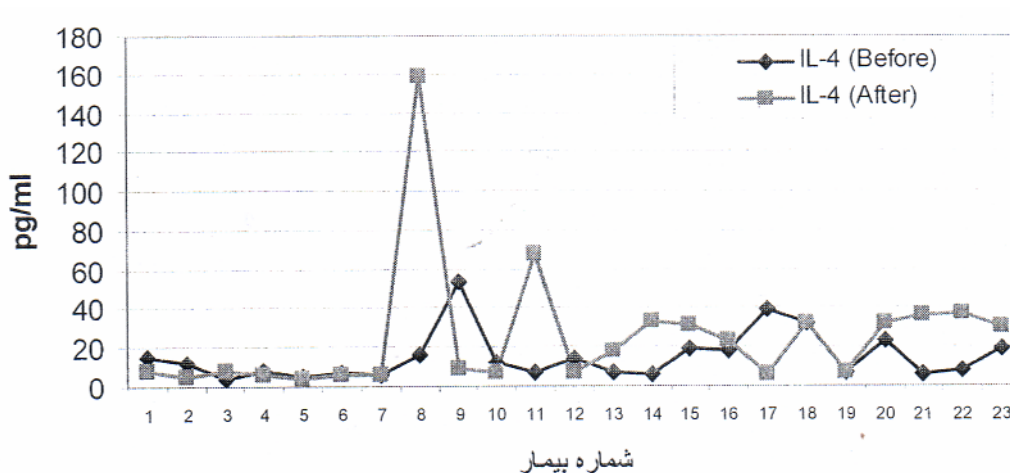
در نمودارهای ۱ تا ۴ تغییرات مقادير سایتوکاین‌های فوق‌الذکر قبل و بعد از درمان نشان داده شده‌اند. مقایسه این مقادير نشان می‌دهد که سطح سرمی IFN- $\gamma$  و IL-4 قبل از درمان کمتر از سطح سرمی آنها بعد از درمان بوده است ولی با توجه به توزیع تفاوت مقادير قبل و بعد از درمان این اختلاف‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. در مورد سطح سرمی IL-2 و IL-10 مقادير قبل از درمان بیشتر از مقادير بعد از درمان بوده است که در مورد IL-2 این اختلاف از نظر



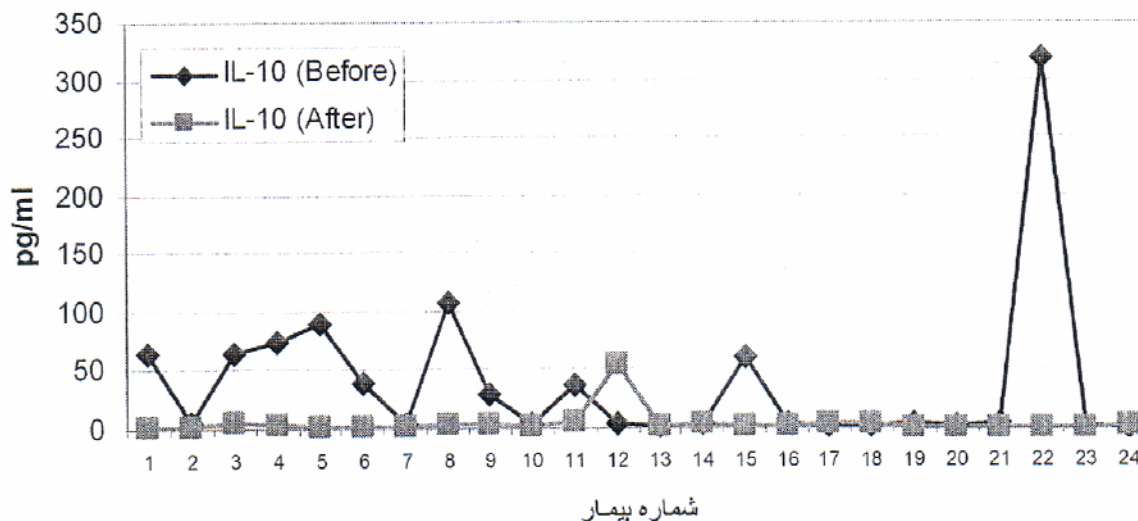
نمودار شماره ۱- تغییرات مقادير اینترفرون-گاما در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان



نمودار شماره ۲- تغییرات مقادیر اینترلوکین-۲ در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان



نمودار شماره ۳- تغییرات مقادیر اینترلوکین-۴ در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان



نمودار شماره ۴- تغییرات مقادیر اینترلوکین-۱۰ در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان

## بحث

در مطالعه حاضر، میانگین سطح IFN- $\gamma$  در سرم افراد مبتلا به بیماری سل ریوی بطور معنی‌دار از نظر آماری بالاتر از میانگین سطح آن در افراد سالم PPD مثبت بود در حالیکه در مورد IL-2, IL-4, و IL-10 این میزان در افراد سالم بطور معنی‌دار از نظر آماری بالاتر از افراد بیمار بدست آمد. مقایسه میانگین سطح این سایتوکاین‌ها قبل از درمان و حین درمان (حدود ۲ ماه بعد از شروع درمان) نشان داد که اگرچه در مورد IFN- $\gamma$  و IL-4 افزایش و در مورد IL-2 و IL-10 کاهش در این مقادیر مشاهده شد اما این تغییرات فقط در مورد IL-10 از نظر آماری معنی‌دار بوده است.

در مورد IFN- $\gamma$  همانند مطالعات Verbon و همکارانش (۴)، Vankayalapti و همکارانش (۵)، MORosini و همکارانش (۶) و Dlugovitzky و همکارانش (۷) میانگین سطح IFN- $\gamma$  در سرم بیماران مبتلا به سل ریوی بالاتر از افراد سالم PPD مثبت بدست آمد. در تمام این مطالعات از نظر متدولوژی آزمایشگاهی روشی مشابه یعنی اندازه‌گیری در نمونه سرم انجام گردید.

مقایسه نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج مطالعات دیگری که در آنها از روش *ex vivo* استفاده شده است یعنی تحریک سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC) گرفته شده از نمونه خون بیماران مبتلا به سل ریوی با اسمیر خلط مثبت و افراد سالم PPD مثبت، با محرک‌های ایمونولوژیک متفاوت مثل آنتی‌ژن 30-kDa در مطالعه Torres و همکاران (۸)، مایکوباکتریوم کشته شده در مطالعات Bhattacharyya و همکاران (۹) و Swaminathan و همکاران (۱۰) و Zhang و همکاران (۱۱)، محلول PPD در مطالعات Sanchez و همکاران (۱۲) و Lee و همکاران (۱۳)، محرک BCG در مطالعه Smith و همکاران (۱۴) و آنتی‌ژن 85B در مطالعه Jo و همکارانش (۱۵) و سایر محرک‌های ایمونولوژیک در مطالعات Van Crevel و همکاران (۱۶)،

Hussain و همکاران (۱۷) و Garcia و همکاران (۱۸)، نشان می‌دهد که میانگین سطح IFN- $\gamma$  حاصله در مبتلایان به سل ریوی کمتر از افراد سالم بوده است و با درمان این میزان افزایش یافته است (۸،۱۱) یک توجیه نتایج متناقض این دو دسته مطالعات در مورد سطح IFN- $\gamma$  می‌تواند ناشی از این واقعیت باشد که در بیماران مبتلا به سل، سایتوکاین‌ها از بافت‌های مبتلا به عفونت بداخل گردش خون نشت کرده و در نهایت سطح آنها در سرم بیماران افزایش می‌یابد. از طرف دیگر، کاهش تولید IFN- $\gamma$  در سلول‌های خون محیطی گرفته شده از این بیماران شاید ناشی از احتباس سلول‌های تولید کننده IFN- $\gamma$  در بافت‌های مبتلا مثل مایع پلور همراه با سرکوب ایمنی سیستمیک حاصله در بیماران باشد. این نکته که در بیماران مبتلا به سل در موارد پیشرفته‌تر بیماری سطح سرمی IFN- $\gamma$  بالاتر می‌باشد (۴)، این نظریه را تقویت می‌کند. این واقعیت که غلظت IFN- $\gamma$  در محل بافت‌های مبتلا در بیماران دچار عفونت شدیدتر و نهایتاً التهاب شدیدتر بافتی بالاتر می‌باشد، با نظریه مربوط به نشت سایتوکاین‌ها از محل بیماری به داخل گردش خون سازگار می‌باشد. از طرف دیگر، این انتظار وجود دارد که بعد از درمان و کاهش التهاب بافتی از سطح سرمی IFN- $\gamma$  کاسته گردد (۴) اما در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌دار آماری بین میانگین سطح سرمی IFN- $\gamma$  قبل و بعد از درمان مشاهده نمی‌شود. در این مطالعه، زمان پایان ماه دوم درمان در مورد تمام بیماران لحاظ شده است در حالیکه در مطالعه Verbon و همکاران (۴) در مورد ۲۶ بیمار از ۸۱ بیمار، نمونه سرم در زمان تکمیل درمان (حداقل پایان ماه ششم درمان) با نمونه سرم قبل از درمان مورد مقایسه قرار گرفته است. بنابراین یک توجیه تفاوت نتایج حاصله از این مطالعه با مطالعه Verbon و همکارانش (۴) در مورد اثر درمان بر روی سطح IFN- $\gamma$  احتمالاً ناشی از تفاوت طول زمان درمان می‌باشد. از طرف دیگر در مطالعه Verbon و همکارانش (۴) ۳۶ بیمار از ۸۱ بیمار مورد مطالعه، مبتلا به

سایتوکاین در افراد سالم بطور معنی‌دار از نظر آماری بالاتر از افراد مبتلا به سل ریوی بدست آمد.

مقایسه نتایج حاصله از برآورد سطح سرمی IL-4 و IL-10 در این مطالعه با سایر مطالعات مشابه از نظر متدولوژی آزمایشگاهی (۴،۵،۶،۷) نیز نتایج متفاوت را نشان می‌دهد. در مورد IL-4 در مطالعه Verbon و همکاران (۴) تفاوتی در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت در حالیکه در مطالعه Dlugovitzky و همکاران (۷) سطح سرمی IL-4 در گروه بیماران نسبت به افراد کنترل و سالم افزایش یافته بود. در مطالعات سرمی دیگر (۴،۵،۶،۷) سطح IL-10 در گروه بیماران مبتلا به سل ریوی نسبت به افراد سالم PPD مثبت بالاتر گزارش گردیده است که با نتایج مطالعه حاضر تفاوت دارد. نکته قابل توجه در این مطالعه این است که در مورد IL-10 مقادیر قبل از درمان با اختلاف آماری معنی‌دار بطور متوسط  $14/4 \pm 34/03$  pg/ml از مقادیر پس از درمان بیشتر می‌باشد و پس از درمان مقادیر IL-10 افت معنی‌دار پیدا کرده است در حالیکه این تغییر در مورد سایر سایتوکاین‌ها مشاهده نگردید. بدین ترتیب مشاهده می‌شود که علیرغم اینکه در افراد بیمار قبل از درمان سطح سرمی IL-10 کمتر از سطح آن

سل خارج ریوی بودند در حالیکه در این مطالعه تمام بیماران مبتلا به سل ریوی بودند. با توجه به اینکه سیر پاسخ درمانی و طول مدت آن در انواع مختلف سل خارج ریوی با یکدیگر متفاوت می‌باشند، علت دیگر تفاوت نتایج حاصله در مورد اثر درمان بر IFN- $\gamma$ ، شاید مربوط به تفاوت جمعیت بیماران در این دو مطالعه باشد.

در مطالعه بعمل آمده بوسیله Vankayalapti و همکاران (۵) تفاوت حاصله از ۲ متد *ex vivo* و *in vivo* مورد مقایسه قرار گرفته است بطوریکه سطح سرمی IFN- $\gamma$  در بیماران بالاتر از افراد کنترل بدست آمد اما با روش تحریک سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی با مایکوباکتریوم توپرکلوزیس در محیط کشت، میزان متوسط IFN- $\gamma$  در بیماران مبتلا به سل کمتر از یک سرم افراد سالم PPD مثبت بود (۵).

نتایج این مطالعه، با مطالعه Dlugovitzky و همکارانش (۷) در مورد سطح سرمی IL-2 متفاوت می‌باشند. در مطالعه Dlugovitzky و همکارانش (۷) سطح سرمی IL-2 در تمام بیماران نسبت به افراد کنترل افزایش یافته بود و تیترا متوسط IL-2 در بیماران مبتلا به فرم خفیف و متوسط بیماری نسبت به فرم پیشرفته بیماری بالاتر بود. در مطالعه حاضر، افراد سالم با اختلاف معنی‌دار دارای سطوح بالاتر IL-2 بودند. با توجه به اینکه در مطالعه حاضر مقایسه بین سطح IL-2 در بیماران با شدت بیماری ریوی خفیف، متوسط و پیشرفته انجام نگرفته است، شاید علت تفاوت نتایج حاصله در مورد سطح IL-2 در سرم در این دو مطالعه تفاوت جمعیت بیماران مورد بررسی از نظر شدت بیماری ریوی در آنها باشد.

در مطالعات بعمل آمده با هر دو روش *in vivo* و *ex vivo* سطح سرمی IL-2 در افراد سالم بالاتر از افراد بیمار مبتلا به سل ریوی بدست آمده است که منطبق با فرضیات مطرح شده در پژوهش حاضر می‌باشد اما در مورد IL-4 و IL-10 برخلاف نتایج حاصله از برخی مطالعات *ex vivo* که مؤید تفوق Th2 بر Th1 در بیماران مبتلا به سل ریوی بودند (۱۷، ۱۶، ۱۳، ۱۲، ۸، ۱۹)، در مطالعه حاضر سطح سرمی این دو

مثبت و اندازه‌گیری همزمان این سایتوکاین‌ها در سرم، مایع بلور و مایع BAL پیشنهاد می‌شود.

### نقدیر و تشکر

در خاتمه از زحمات و همکاری‌های صمیمانه دستیاران بخش عفونی بیمارستان امام خمینی (ره)، پرسنل آزمایشگاه بخش ایمنونوژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، معاونت محترم پژوهشی دانشگاه، جناب آقای دکتر صادقی معاونت محترم بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران، هم‌هانگ کنندگان سل شبکه بهداشت و درمان شهر ری و اسلام‌شهر و مرکز بهداشت جنوب تهران و مسئولین مبارزه با بیماری‌ها در مراکز بهداشتی درمانی شهید مبارکی، نیک‌نژاد، چهاردانگه، شهید آیت و شهید احمدی تشکر و قدردانی می‌شود. هزینه انجام این پژوهش توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تأمین گردیده است.

در افراد سالم می‌باشد (مخالف فرضیه پژوهش)، سطح سرمی آن بعد از پایان ماه دوم درمان کاهش قابل ملاحظه می‌یابد که شاید نشانه‌ای از تفوق نسبی دویاره سیستم Th1 بر Th2 در روند بهبودی بیماران مبتلا به سل ریوی باشد. بنظر می‌رسد برآورد تغییرات نسبت سایتوکاین‌های Th1 به Th2 و نه میزان مطلق آنها در سرم روند بهبود مکانیسم‌های ایمنونپاتولوژیک دخیل را بهتر منعکس می‌کند.

جهت تبیین بیشتر مکانیسم‌های ایمنونپاتولوژیک بیماری سل بویژه در رابطه با الگوی سایتوکاین‌های Th1 و Th2، اندازه‌گیری آنها بطور همزمان در سرم و در محیط کشت سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی تحریک شده با آنتی‌ژن‌های اختصاصی و غیراختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، تکرار اندازه‌گیری‌ها در مرحله تکمیل درمان (پایان ماه ششم)، انجام اندازه‌گیری‌ها در موارد سل خارج ریوی و در بیماران دچار نقص ایمنی بخصوص بیماران HIV

## REFERENCES

- World Health Organization. STOP TB. Geneva: World Health Organization 2001.
- World Health Organization. The world health report. Geneva: World Health Organization 2000.
- Neqport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. A mutation in the interferon-8-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1941-1949.
- Verbon A, Juffermans N, Van Derventer SJH, et al. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 110-113.
- Vankayalapati R, Wizel B, Weis SE, et al. Serum cytokine concentrations do not parallel mycobacterium tuberculosis- induced cytokine production in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 24-28.
- Morosinin M, Meloni F, Marone Bianco A, et al. The assessment of IFN-gamma and its regulatory cytokines in the plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(10): 994-1000.
- Dlugovitzky D, Torres-Morales A, Rateni L, et al. Circulatory profile of Th1 and Th2 cytokines in tuberculosis patients with different degrees of pulmonary involvement. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1997; 18(3): 203-207.
- Torres M, Herrera T, Villareal H, et al. Cytokine profiles for peripheral blood 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: 176-180.
- Bhattacharyya S, Singla R, Dey AB, et al. Dichotomy of cytokine profiles in patients and high risk healthy subjects exposed to tuberculosis. *Infect Immun* 1999; 67: 5597-5603.
- Swaminathan S, Gong J, Zhang M, et al. Cytokine production in children with tuberculous infection and disease. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1290-1293.



11. Zhang M, Lin Y, Iyer DV, et al. T cell cytokine response in human infection with *M. tuberculosis*. *Infect Immun* 1995; 63: 3231-3234.
12. Sanchez FO, Rodriguez JI, Agudelo, et al. Immune responsiveness and lymphokine production in patients with tuberculosis and healthy controls. *Infect Immun* 1994; 62: 5673-5678.
13. Lee JS, Song CH, Kim CH, et al. Profiles of IFN- $\gamma$  and its regulatory cytokines (IL-12, IL-18 and IL-10) in peripheral blood mononuclear cells from patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 516-524.
14. Smith SM, Klein MR, Malin AS, et al. Decreased IFN- $\gamma$  and increased IL-4 production by human CD8<sup>+</sup> T cells in response to mycobacterium tuberculosis in tuberculosis patients. *Tuberculosis* 2002; 82(1): 7-13.
15. Jo EK, Kim HJ, Lim JH, et al. Dysregulated production of interferon- $\gamma$ , interleukin-4 and interleukin-6 in early tuberculosis patients in response to antigen 85B of mycobacterium tuberculosis. *Scand J Immunol* 2000; 51: 209-217.
16. Van Crevel R, Karyadi E, Preyers F, et al. Increased production of interleukin-4 by CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells from patients with tuberculosis is related to the presence of pulmonary cavities. *J Infect Dis* 2000; 181: 1194-1197.
17. Hussain R, Kaleem A, Shahid F, et al. Cytokine profiles using whole blood assays can discriminate between tuberculosis patients and healthy endemic controls in a BCG-vaccinated population. *J Immunol Methods* 2002; 264: 95-108.
18. Garcia M, Vargas JA, Castejon R, et al. Flow-cytometric assessment of lymphocyte cytokine production in tuberculosis. *Tuberculosis* 2002; 82(1): 37-41.
19. Demissie A, Abebe M, Aseffa A, et al. Healthy individuals that control a latent infection with mycobacterium tuberculosis express high levels of Th1 cytokines and the IL-4 antagonist IL-482. *J Immunol* 2004; 172: 6938-6943.