

## AKCIĞER TÜBERKÜLOZUNUN TANISINDA VE TEDAVİ TAKİBİNDE SERUM SERULOPLAZMİN, HAPTOGLOBİN, C3 VE ALBUMİNİN YERİ

Nevin İLHAN<sup>1</sup>, Figen DEVECİ<sup>2</sup>

### THE ROLE OF SERUM CERULOPLASMIN, HAPTOGLOBİN, C3 AND ALBUMIN IN DIAGNOSIS AND EVALUATING THE EFFICACY OF THERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS

**Summary:** Serum acute phase reactants increase in many acute and chronic infectious diseases. In our study, we aimed to investigate the role of serum ceruloplasmin, haptoglobin, complement factor 3 and albumin in determining the activity of tuberculosis and evaluating the response to the therapy. 41 cases with active pulmonary tuberculosis and 38 healthy controls were grouped and included in the study. The blood samples were obtained before the initiation and at the first month of therapy in active tuberculosis and they were compared with control groups. Serum haptoglobin ( $p<0.001$ ), complement 3 ( $p<0.001$ ) levels were significantly higher than the control group before the initiation and at the first month of therapy. When serum albumin levels were compared with control group, there was no statistically significant difference ( $p>0.05$ ) before therapy and on the first month of therapy, whereas there was statistically significant increase on the first month of therapy compared with the values before therapy ( $p<0.05$ ). Also, there was a significant increase in serum ceruloplasmin levels in active pulmonary tuberculosis compared to the control group before the therapy and at the first month of therapy. At the end of the first month of therapy, there was a decrease when compared with the values before therapy, but it was not statistically significant. In conclusion, serum ceruloplasmin, haptoglobin, complement 3 and albumin levels can be helper parameters in the diagnosis of tuberculosis. Moreover measuring these parameters periodically is significant in determining the response to the therapy.

**Key Words:** Ceruloplasmin, haptoglobin, complement 3, albumin, tuberculosis

**Özet:** Serum akut faz reaktanları pek çok akut ve kronik enfeksiyon hastalığında yükselmektedir. Çalışmamızda tüberküloz hastalığının aktivitesinin saptanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde serum seruloplazmin, haptoglobin, kompleman 3 ve albumin düzeyinin rolü olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 41 aktif akciğer tüberkülozlu ve sağlıklı 38 kontrol olgusundan oluşan toplam 79 olgu alındı. Aktif akciğer tüberkülozlu olgularda tedaviden önceki dönem ile tedavinin 1. ayında olmak üzere 2 kez kan örnekleri alınarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Serum haptoglobin ( $p<0.001$ ) ve kompleman 3 ( $p<0.001$ ) düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik mevcuttu, ayrıca tedavinin 1. ayındaki değerlerde tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı ( $p<0.05$ ). Serum albumin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında istatistiksel fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), tedavinin 1. ayında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p<0.05$ ). Serum seruloplazmin düzeylerinde de aktif akciğer tüberkülozlu olgularda tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik mevcuttu ( $p<0.001$ ), tedavinin 1. ayı sonunda ise, tedavi öncesi değerlere göre azalma olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Sonuçta serum seruloplazmin, haptoglobin, kompleman 3 ve albumin düzeyinin tüberküloz düşünülen olgularda tanıya yardımcı bir parametre olabileceği, ayrıca tedaviye yanıtın izlenmesinde periyodik olarak ölçülmesinin anlamlı olacağı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Seruloplazmin, haptoglobin, kompleman 3, albumin, tüberküloz

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı



## GİRİŞ

Akciğer tüberkülozu (AC tbc) uzun süreden beri devam eden kontrol mücadelesine ve geliştirilen etkin anti-tbc ilaçlara rağmen ülkemiz için halen çok önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (1).

Hastalığın kontrolünde en etkin yaklaşım aktif hastalara tanı konulması ve bu olguların etkin bir şekilde tedavi edilmesidir. Klinik, radyolojik ve/veya histolojik bulgularla bir hastada tbc'den kuşkululanabilir. Fakat tanıda altın standart bakteriyolojik konfirmasyondur (2). Ancak balgam yaymada aside rezistan basil (ARB) aranması %30-50 oranında negatif sonuç verebilmektedir. Hastalığın tanısında daha ekonomik, her merkezde kolayca uygulanabilecek ve daha erken sonuç verebilecek yeni yöntemler araştırılmaktadır (1,3).

Seruloplazmin, haptoglobin ve kompleman 3 (C3), akut faz reaktanları (APR: Acute Phase Reactants) olarak adlandırılan plazma proteinleridir. Başta akut ve kronik enfeksiyonlar olmak üzere travma, cerrahi, myokard infarktüsü ve malign hastalıklara bağlı inflamasyonda yükselmektedirler. Hem hastalığın tanısında hem de inflamasyon ve tedaviye yanıtın takibinde yararlıdırlar (4).

Seruloplazmin;  $\alpha$ 2-globulin yapısında bir glikoprotein olup plazmada bakır bağlayıcı protein olarak etkili, haptoglobin ise plazmada serbest hemoglobin bağlayan bir APR'dir. Her ikisi de karaciğerde sentezlenir (4,5). Albumin total proteinin %40-60'ını temsil eden plazmanın en fazla miktardaki proteindir (6). Albuminin plazma düzeyi protein alınımına bağlıdır ve sıklıkla beslenmenin değerlendirilmesinde kullanılır. Karaciğerde sentezlenen kompleman proteinleri normalde kanda fonksiyonel olarak inaktif moleküller şeklinde bulunur. Pek çok konjenital veya edinsel hastalıkta anormal serum kompleman düzeyleri mevcuttur (7). Edinsel hastalıklarda plazma APR'nin düzeyleri

artarken serum kompleman düzeyleri, tüketim, sentez miktarını aştığı için (Immun-kompleks) düşer.

Çalışmamızda APR'lerin tbc tanısında ve tedavinin takibinde yardımcı bir yöntem olabileceği düşünülerek serum seruloplazmin, haptoglobin, C 3 ve albumin düzeyleri incelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Elazığ Verem Savaşı Dispanseri'ne kayıtlı yeni tanı konmuş 41 aktif AC tbc'li olgu ve sağlıklı 38 kontrol olgusundan oluşan toplam 79 olgu alındı. Olguların hiçbirinde serum seruloplazmin, haptoglobin, kompleman ve albumin düzeylerini etkileyebilecek; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), pnömoni, kanser, ciddi karaciğer hastalığı, akut ve kronik enfeksiyon, nefrotik sendrom gibi ikinci bir hastalık yoktu.

Tüberküloz tanısında bakteriyolojik inceleme esas alındı. Aktif AC tbc'li olguların tümünde balgam ARB direkt yayma ve kültür pozitif idi. Bu olguların hiçbirinin öyküsünde daha önce tbc geçirdiğine dair bir bilgi yoktu. Yeni tanı konmuş aktif AC tbc'li 41 olgunun tümüne Isoniasid, Rifampisin, Morfozinamid ve Etambutolden oluşan 4'lü anti-tbc tedavi başlandı. Aktif AC tbc'li olgularda tedaviden önceki dönem ile tedavinin 1. ayında olmak üzere 2 kez kan örnekleri alınırken, kontrol grubunda bir kez örnek alındı. Kontrol grubundaki olguların PA AC graflerinde herhangi bir patoloji izlenmedi.

Çalışmaya alınan olgulardan 5'er cc venöz kan alındı. Ayrılan serumlar çalışılmaya kadar (en fazla 2 hafta) -20 0C'de saklandı. Seruloplazmin Hitachi 911 otoanalizöründe (Roche,Japan), C 3 ve haptoglobin ise Space marka analizörde (Biosystems, Inc, USA) turbidimetrik yöntemle ölçüldü. Albumin Olympus AU-600 otoanalizöründe (Japan) Randox kiti (Randox lab,United Kingdom) kullanılarak çalışıldı.

Aktif AC tbc'li olgularda tedavi öncesi ve

tedavinin 1. ayında olmak üzere tüm olgularda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçüldü. Normal değer kadınlarda 6-20 mm/h, erkeklerde 3-10 mm/h olarak alındı.

İstatistiki değerlendirmeler için 'SPSS 10.0 for Windows' istatistik paket programından yararlanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında One way ANOVA yapıldı. Anlamlı farklılık bağımsız ve eşleşmiş student t testi ile değerlendirildi.

### BULGULAR

Aktif AC tbc'li 41 olgunun 10'u kadın, 31'i erkek olup yaş ortalaması 33.68 $\pm$ 8.62 idi. 38 kontrol olgusunun 12'si kadın, 26'sı erkek olup yaş ortalaması ise 31.86 $\pm$ 7.17 idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tüm olgularda saptanan serum seruloplazmin, haptoglobin, C3 ve albumin değerleri tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Serum seruloplazmin, haptoglobin, C3 ve albumin değerleri

	Aktif AC tbc		
	Kontrol n:38	Tedavi öncesi n:41	Tedavinin 1. ayı n:41
Seruloplazmin (mg/dl)	25.89 $\pm$ 6.57	40.65 $\pm$ 4.96 <sup>a</sup>	39.88 $\pm$ 9.1 <sup>a</sup>
Haptoglobin (gr/l)	1.52 $\pm$ 0.53	3.98 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>	2.73 $\pm$ 0.78 <sup>ab</sup>
C3 (gr/l)	1.43 $\pm$ 0.27	2.02 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>	1.91 $\pm$ 0.27 <sup>ac</sup>
Albumin (gr/dl)	4.67 $\pm$ 0.27	4.57 $\pm$ 0.43	4.77 $\pm$ 0.29 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p<0,001

<sup>b</sup> Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ayı karşılaştırıldığında p<0,001

<sup>c</sup> Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ayı karşılaştırıldığında p <0,05

ESH Aktif AC tbc'li olgularda tedavi öncesi ortalama 61.34 $\pm$ 29.04 mm/h, 1. ay sonunda ortalama 50.85 $\pm$ 21.41 mm/h olarak bulundu. Tedavi öncesine göre 1. ay sonundaki düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi öncesi ESH 41 olgunun

32'sinde normalden yüksek iken, 9 olguda normal sınırlarda tespit edilmiştir. Bu 9 olguda serum seruloplazmin, haptoglobin, C3 ve albumin düzeylerinin ise normal değerden yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun tüm olgularında ise ESH normal sınırlarda saptanmıştır.

### TARTIŞMA

Etkin bir tbc kontrol programının en önemli öğeleri; hastalığın erken tanısı, etkili ve düzenli bir tedavi ile takiptir (8). Tbc çok değişik formlarda ortaya çıkabilmekte ayrıca tek başına AC tbc'si de çok değişik klinik tablolara yol açabilmektedir. Bu durumda klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının çok çeşitli olmasına neden olur. Fizik muayene bulguları çoğu zaman tanı yardımcı olmayıp esas tanı balgamın direk incelemesi ile bakteriyolojik tanıdır (9, 10). Tbc'de aktif-inaktif ayırımının yapılmasında, yayma menfi veya AC dışı organ tbc'si olgularında tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde problemler vardır. Aktivite tayininde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde radyolojik, klinik bulgular ve başta ESR olmak üzere bazı laboratuvar bulguları kullanılmaktadır (11). ESR uzun süre hastalığın aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılmış ayrıca akut faz reaktanları, total immünglobulin düzeyleri de çalışılmıştır (1).

Başta akut ve kronik infeksiyonlar olmak üzere pek çok nedene bağlı oluşan inflamasyonda APR'lerin serum düzeylerinde artma olduğu saptanmıştır (12,13,14). Serum seruloplazmin düzeylerinin KOAH, AC Ca, pnömoni ve diğer organ tbc'lerinde yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (15,16,17,18). Titarenko ve ark.'ları osteoartiküler tbc aktivitesinin tayininde haptoglobin ve seruloplazmin kombinasyonunun diğer APR'lerin içerisinde en sensitif iki gösterge olduğunu belirtmişlerdir (19).

Pulmoner tbc'de APR'ler üzerine pek çok çalışma yapılmış ve transferrin dışında diğer seruloplazmin, haptoglobin,  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin, CRP,



C3 ve C4'ün yükseldiği gösterilmiştir (13,20).

APR'ler tbc'de inflamasyonun ve doku yıkımının nonspesifik göstergeleri olup spesifik immün yanıt ile ilgisi yoktur (20,21,22). Wong ve ark.'nın 33 pulmoner tbc'li olguda yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre serum Ig G, Ig M'in yanında,  $\alpha$ 1-antitripsin ve haptoglobin düzeyinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Plazma proteinlerindeki değişikliklerin tbc antijenlerine karşı oluşan humoral yanıtın sonucu olabileceğini belirtmişlerdir (22).

Karakter ve ark.'ları özellikle dissemine ve infiltratif tbc'de serum seruloplazmin düzeyinin anlamlı derecede arttığını fakat fibro-kavernöz pulmoner tbc'de orta derecede bir artış olduğunu belirtmişlerdir (13). Özbakır ve ark.'nın (23) çalışmasında serum seruloplazmin değeri  $54.7 \pm 3.22$  mg/dl, Şahin ve ark.'nın (1) çalışmasında Ü/L olarak  $555.9 \pm 22.8$  Ü/L, İlvan ve ark.'nın (24) çalışmasında ise  $570.1 \pm 146.7$  Ü/L olarak saptanmıştır. Her üç çalışmada da bu değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ve serum seruloplazmin değerinin aktif tbc ile inaktif tbc ayırımında yararlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir. İlvan ve ark.'ları ayrıca hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde anjiotensin converting enzim (ACE) ölçümüne göre seruloplazminin daha değerli olduğunu bildirmişlerdir (24).

Suzuki ve ark.'nın çalışmasında serum haptoglobin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (25). Immanuel ve ark.'nın 20 AC tbc'si, 19 abdominal tbc ve 11 menenjit tbc'li (11 çocuk) olguda yaptığı çalışmada serum seruloplazmin ve haptoglobin düzeylerinin her üç grup hastada da anlamlı yükseldiği bildirilmiştir (26). Sadece AC tbc'li olguların değerlendirildiği çalışmamızda serum haptoglobin ve seruloplazmin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Sonuçlarımızın literatür sonuçlarıyla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Yoshikawa ve ark.'nın çalışmasında serum albumin, prealbumin, transferrin ve retinol binding proteinin pulmoner tbc'li olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır (27). Oysa Wong ve ark.'nın çalışmasında 57 pulmoner tbc'li olguda serum haptoglobin düzeyinde anlamlı artış saptanırken, serum albumin ve C3 düzeyinde değişiklik izlenmemiştir (21). Çalışmamızda serum albumin düzeyi kontrol grubuna göre hem tedavi öncesi hem de tedavinin 1. ayında anlamlı değişiklik göstermedi. Tedavinin 1. ayında tedavi öncesine göre anlamlı yükselme gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Bu da bize inflamasyonun tedavi ile azalmasına karşın negatif akut faz reaktanı olan albuminin cevabı şeklinde yorumlanabilir. Grange ve ark.'nın 107 yayma pozitif pulmoner tbc'li olguda yaptığı çalışmada C3 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu (20), Emmet ve ark.'nın çalışmasında ise C3 düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artışın olmadığı saptanmıştır (28). Aynı şekilde Wong ve ark.'nın çalışmasında hasta grubunda kontrol grubuna göre C3 düzeyinde anlamlı bir artış saptanmamıştır (21). Yolseven Bayol ve ark.'nın çalışmasında ise serum C3 ve C4 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmış, yayma (+) ve yayma (-) olgular karşılaştırıldığında ise C3 ve C4 düzeylerinde bu iki grup arasında fark saptanmamıştır (11). Çalışmamızda ise C3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Görüldüğü üzere albumin ve C3 konusunda literatür bilgilerinde paralellik yoktur. Bu iki parametre için daha çok olgu içeren daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

APR'ler inflamasyon ve doku yıkımının sonucu serumda yükselirler. Tedavi ile inflamasyon ve doku yıkımının gerileyeceği düşünülürse APR'lerin tedavi ile normal değere düşmesi gerektiği düşünülebilir. Bu nedenle özellikle yayma (-) olguların tedaviye yanıtının takibinde başta C3 olmak üzere diğer APR'lerden yararlanılabilir (11).



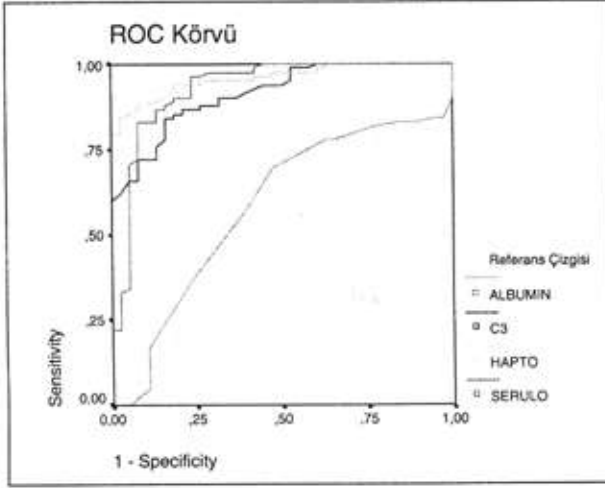
Tbc'de tedavinin bakteriyolojik yöntemlerle izlenmesi esastır. Ancak yayma ve kültür negatif pulmoner tbc'li olgular ve basilin izole edilemediği ekstrapulmoner tbc'li olgular radyolojik ve klinik bulgularla izlenebilir (29). Ayrıca bu konuda laboratuvar bulgularına başvurulabilir. Konuyla ilgili çok sayıda araştırma yapılarak yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. APR'lerin tedavi öncesi yüksek değerlerinin tedaviye rağmen yüksek kalmaya devam etmesinin anti-tbc ilaçlara karşı cevapsızlığın bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (20,21). Immanuel ve ark.'nın çalışmasında tedavi sonunda serum seruloplazmin, haptoglobin, CRP ve  $\alpha$ 1-glikoprotein düzeylerinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (26). Suzuki ve ark.'ları tbc tedavisine yanıtı göstermede APR'nin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında haptoglobin,  $\alpha$ 1-asid glikoprotein ve  $\alpha$ 1-antitripsinin özellikle sensitif biokimyasal indikatörler olduğunu, basilin kültür ile menfileşmesinden sonraki 3-5 haftası içerisinde normal düzeylerine döndüğünü bildirmişlerdir (25). Albumin ve sekiz APR'nin tedavi öncesi, tedavinin 1., 2. ve 4. ayında değerlendirildiği Wong ve ark.'nın çalışmasında 4. ay sonunda IgG ile  $\alpha$ 1-antitripsin hala yüksek iken haptoglobin düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir (21). Şenyiğit ve ark.'nın çalışmasında serum seruloplazmin düzeyinde tedavinin 4. ayında tedavi öncesi değerine göre anlamlı azalma olduğunu ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde serum seruloplazmin düzeyinin önemli bilgiler verebileceğini belirtmişlerdir (3). Çalışmamızda serum APR değerlerinde tedavinin 1. ayı sonunda tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Bu durum bize tedavi ile inflamatuvar reaksiyonun azaldığını düşündürmüştür.

Akut faz reaksiyonu sırasında oluşan protein düzeylerindeki artış ve asimetric protein molekülleri, eritrositlerin rulo formasyonunu artırarak ESH'i artırır (30). Şahin ve ark.'nın çalışmasında tbc'de önemli bir laboratuvar bulgusu olan ESH'nin 31

olgunun 29'unda tedavi öncesi yüksek olduğu, tedavi öncesi seruloplazmin ile ESH arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 1. ay sonunda düşen ESH'nin 4. ayda tekrar yükseldiği saptanmış ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ESH'nin bir gösterge olamayacağı ancak serum seruloplazmin düzeyinin tbc hastalığı için aktivite göstergesi olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (1). Özbakır ve Verma'nın çalışmalarında da pulmoner tbc'de aktivite tayininde serum seruloplazmin düzeyinin ESH'den daha yararlı bir gösterge olduğu belirtilmiştir (23,31). Lawn ve ark.'nın çalışmasında tedaviye yanıtta ESH'nin erken bir markır olmadığı, Suzuki ve ark.'nın çalışmasında da serum haptoglobin,  $\alpha$ 1-asid glikoprotein ve  $\alpha$ 1-antitripsinine göre ESH'nin daha yavaş düşmeye eğilimli olduğu belirtilmiştir (25,32). Ancak hastalığın radyolojik yaygınlığı ile ESH yüksekliği arasında korelasyon olduğunu gösteren ve ESH'nin tedavi takibinde kullanılabilceğini gösteren çalışmalar da vardır (20,33,34). Çalışmamızda tedavi öncesi 41 olgunun 11'nde ESH'nin normal olmasına rağmen bu olgularda serum seruloplazmin, haptoglobin ve C3 değerlerinin yüksek olarak bulunmuş, ayrıca ESH'de tedavinin 1. ayında tedavi öncesine göre anlamlı azalma olmadığının saptanması APR'nin tedavi takibinde ESH den daha değerli olduğunu düşündürmüştür.

Bu araştırmada kullanılan parametrelerin, sağlıklı ve tüberküloz tanısı almış kişilerdeki değerleri de karşılaştırılarak her birine ait ROC eğrileri de çizilmiştir (Şekil 1).

Tbc tanısında esas, bakteriyolojik tanıdır. Bunun yanı sıra serum seruloplazmin, haptoglobin, C3 ve albumin düzeyi Tbc da inflamasyon ve doku yıkımının nonspesifik bir göstergesi olduğu, tanıda ancak yardımcı bir parametre olup, tedaviye yanıtın izlenmesinde periyodik olarak ölçülmesinin anlamlı olabileceği sonucuna varılmıştır.



Sonaçlar	Alan	Std. Error	p	95% Güvenle aralıklar	
				Alt sınır	Üst sınır
SERULO	,929	,029	,000	,872	,985
HAPTO	,958	,016	,000	,926	,989
C3	,912	,025	,000	,863	,961
ALBUMIN	,580	,056	,162	,469	,690

<sup>a</sup> Under the nonparametric assumption

<sup>b</sup> Null hypothesis: true area = 0.5

### KAYNAKLAR

- Şahin Ü, Sivaslıoğlu S, İçten S, Bahadır G. (1997) Akciğer tüberkulozu aktivitesinin değerlendirilmesinde serum seruloplasmin düzeyinin rolü. *Solunum Hastalıkları*. 8, 525-34
- Bilir M, Sipahi S. (1999) Tüberkulozda tanı yöntemleri. *Sendrom*. 11 (10), 53-6.
- Şenyiğit A, Asan E, Sınır C, Yıldız T, Kırbaş G, Topçu F. (2001) Akciğer tüberkulozunun aktivitesinin belirlenmesinde ve tedavinin değerlendirilmesinde serum seruloplasmin düzeyinin rolü. *Solunum Hastalıkları*. 12, 44-8.
- Silverman LM, Christenson RH. (1994) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, s. 625-734, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Gutteridge JMC, Stocks J. (1981). Ceruloplasmin: physiological and pathological perspectives. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*. 14, 257-329.
- Peters T, JR: (1975) Serum albumin. In: *The plasma proteins*. Vol 1. (derleyen, Putnam F), s.133, Academic press, New York.
- Gaither TA, Frank MM. (1984) Complement. In: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. (derleyen, Henrys JB.), s. 879-92, WB Saunders, Philadelphia.
- Kılıçaslan Z. (2001) Dünyada ve Türkiye'de tüberkuloz epidemiyolojisi ve kontrolü. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 4 (1), 5-13.
- Oymak FS. (2001) Tüberkulozun klinik belirti ve bulguları. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 4 (1), 22-29.
- Rossmann MD, Oner-Eyubođlu AF. (1998) Clinical presentation and treatment of tuberculosis. In: *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. Fishman AP, ed. Vol 2. 2483-2501, Mc Graw Hill, New York.
- Yolseven Bayol Ö, Şipit T, Uluçavak Çiftçi T, Apaydın Z, Tansel E. (2001) Pulmoner tüberkuloz tanısında IgG, IgA, IgM, C 3 ve C 4'ün yeri. *Solunum Hastalıkları*. 12, 49-55.
- Wyngaarden JB, Smith LH. (1992) Acute phase response. *Cecil textbook of medicine* 19. Edition. 1571-1573 WB Saunders Company, Philadelphia.
- Karakter Z, Skoraia RI, Planonva IL. (1989) The ceruloplasmin and lipid peroxidation indices in patients with pulmonary tuberculosis. *Vrachi Delo (Abstract)*. 10, 55-7.
- Zozuliak VI. (1995) The role of and changes in the copper and zinc levels and the activity of their related metalloenzymes in the blood of patients with destructive pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Link-Sprava (Abstract)*. 5(5), 97-100.
- Penderson JZ, Franck C. (1987) Increased serum levels of ceruloplasmin in severe chronic airflow obstruction. *Eur J Respir Dis*. 70(3), 140-144.
- Tarasev M. (1991) Effect of ceruloplasmin conformation on its activity; significance for clinical analysis. *Vopr Med Khim*. 37, 43-6.
- Shendorova RI, Osina NA. (1991) The blood serum systems in patients with tuberculosis. *Probl Tuberk*. 3, 54-6.
- Titarenko OT, Monakova GV, Nakonecnyi GD, Esmeliaeva DS, Perova TL. (1992) Lipid peroxidation and proteinase inhibitors in experimental osteoarticular tuberculosis. *Probl Tuberk*. 11-12, 63-5.
- Titarenko OT, Sadovoi MS, Perova TL, Sovetova NA, Esmeliaeva DS. (1990) Biochemical criteria of the activity of osteoarticular tuberculosis. *Probl Tuberk*. 5, 56-60.
- Grange JM, Kardjito T, Setiabudi I. (1984). A study of acute phase reactant proteins in Indonesian

- patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 65 (1), 23-39.
21. Wong CT, Saha N. (1990) Changes in serum proteins (Albumin, immunoglobulins and acute phase proteins) in pulmonary tuberculosis during therapy. *Tubercle*. 71, 193-7.
22. Wong CT, Saha N. (1989) Serum immunoglobulin and acute phase protein concentrations in pulmonary tuberculosis patients in Singapore. *Trop Geograph med*. 41, 218-21.
23. Özbakır Ö, Özesmi M, Akbeyaz Ö. (1991) Tbc hastalığının ağırlığı ile çeşitli faktörler arasındaki ilişkiler. TÜSAD XIX. Ulusal Kongresi, Bursa. *Solunum*. 16, 637-50.
24. İlvan A, Erel F, Gültepe M, Özcan A, Kartaloğlu Z, Öztosun M, Aydılek R. (1994) Akciğer ve plevra tüberkülozunda anjiyotensin konvertent enzim ve seruloplazmin düzeyleri. *Solunum Hastalıkları*. 5(2), 257-63.
25. Suzuki K, Takashima Y, Yamada T, Akiyama J, Yagi K, Kawashima M, Sato M. (1992) The sequential changes of serum acute phase reactants in response to antituberculous chemotherapy. *Kekkaku*. 67 (4), 303-11.
26. Immanuel C, Acharyulu GS, Kannapiran M, Segaran R, Sarma GR. (1990) Acute phase proteins in tuberculosis patients. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 32 (1), 15-23.
27. Yoshikawa M, Yoneda T, Maegawa J, Tsukaguchi K, Tokuyama T, Fu A, Fukuoka K, Tomoda K, Nakaya M, Fukuoka A. (1994) Relationship between nutritional depletion and cell-mediated immune function in active pulmonary tuberculosis. *Kekkaku*. 69 (4), 307-16
28. Emmett M, Miller JL, Crowle A (1987) Protein abnormalities in adult respiratory distress syndrome, tuberculosis and cystic fibrosis sera. *Proc Soc Exp Biol Med*. 184, 74-82.
29. Aktoğu S. (2001)Tüberküloz tedavisi: Tedavi ilkeleri. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi*. 4 (1), 40-6.
30. İmren AH, Turan O. (1985) Klinik tanıda laboratuvar. s.165-176, Sermet Matbaası, Kırklareli.
31. Verma BS, Gupta RC, Chaudhary BS, Singh PP. (1983) High serum ceruloplasmin activity in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem*. 29 (1), 213.
32. Lawn SD, Obeng J, Acheampong JW, Griffin GE. (2000) Resolution of the acute-phase response in West African patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung dis*. 4 (4), 340-4.
33. Caplin M, Grange JM, Morley S, Brown RA, Kemp M, Gibson JA, Kardjito T, Hoepfenre V, Beck JS. (1989) Relationship between radiological classification and the serological and haematological features of untreated pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Tubercle*. 70, 103-113.
34. Morris CD, Bird AR, Neil H. (1989) The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Quart J Med*. 73, 1151-1159.