

TIPTA YENİLİKLER

Çocukluk Çağı Tüberkülozunun İmmünolojisi ve Son Gelişmeler

IMMUNOLOGY OF CHILDHOOD TUBERCULOSIS AND RECENT ADVANCES

Gülner UYSAL*, Ülker DOĞRU**

* Uzm.Dr., SSK Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları B.D., ANKARA

Özet

Çocukluk çağında *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ile infekte olduktan sonra hastalık gelişme riski erişkinlere göre çok daha yüksektir. Menenjit ve dissemine tüberküloz gibi akciğer dışı tüberküloz formları da küçük çocuklarda daha sıktır. Bu durum, büyük ölçüde gelişmekte olan immün sistemin koruyucu yanıt oluşturamamasına bağlıdır. Bu makalede, tüberküloz immünolojisindeki son gelişmeler ve süt çocukları ve çocuklarda *M. tuberculosis* ile hastalık gelişimine duyarlılık nedenleri tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, İmmünite, Çocukluk çağı

T Klin Pediatr 1999, 8:158-163

Dünyada çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 1.7 milyar kişi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ile enfektedir. Ayrıca 60 milyon kişide aktif tüberküloz hastalığı vardır ve her yıl 2.6-2.9 milyon kişi tüberkülozdan kaybedilmektedir. Tüberküloz olgularındaki genel artışa paralel olarak çocukluk çağında da infekte olgular artış göstermektedir. 1994-1995 yılları arasında 15 yaş altındaki çocuklarda 13 milyon yeni olgu bildirilmektedir (1). Çocuklarda tüberküloz basili ile infekte olduktan sonra hastalık gelişme riski erişkinlere göre çok daha yüksektir. Bir yaşın altındaki infekte çocukların %43 kadarında akciğer tüberkülozu gelişirken, bu oran erişkinlerde %5-10'dur. Menenjit ve milier tüberküloz gibi tüberküloz formları ve mortalite oranları da küçük

Geliş Tarihi: 18.06.1998

Yazışma Adresi: Gülner UYSAL
Bilkent II, G-2 Blok No: 22
Bilkent/ ANKARA

Summary

Children who are exposed to *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) are at increased risk of developing disease compared with adults. Besides, extrapulmonary tuberculosis forms such as meningeal disease and disseminated tuberculosis occur more frequently in young children. These trends are largely because of the inability of the developing immun system to mount a protective response. In this article, the recent advancements in immunology of tuberculosis and the causes of the susceptibility of infants and children for development of disease with *M. tuberculosis* are discussed.

Key Words: Tuberculosis, Immunity, Childhood

T Klin J Pediatr 1999, 8:158-163

çocuklarda daha sıktır. Çocuklardaki bu eğilimin nedenleri tam bilinmemektedir; ancak immün sistemin gelişimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (1-3). Bu makalede süt çocukları ve çocuklarda *M. tuberculosis* ile hastalık gelişimine duyarlılık ile ilişkili immünite konusunda son gelişmeler açıklanmaya çalışılmaktadır.

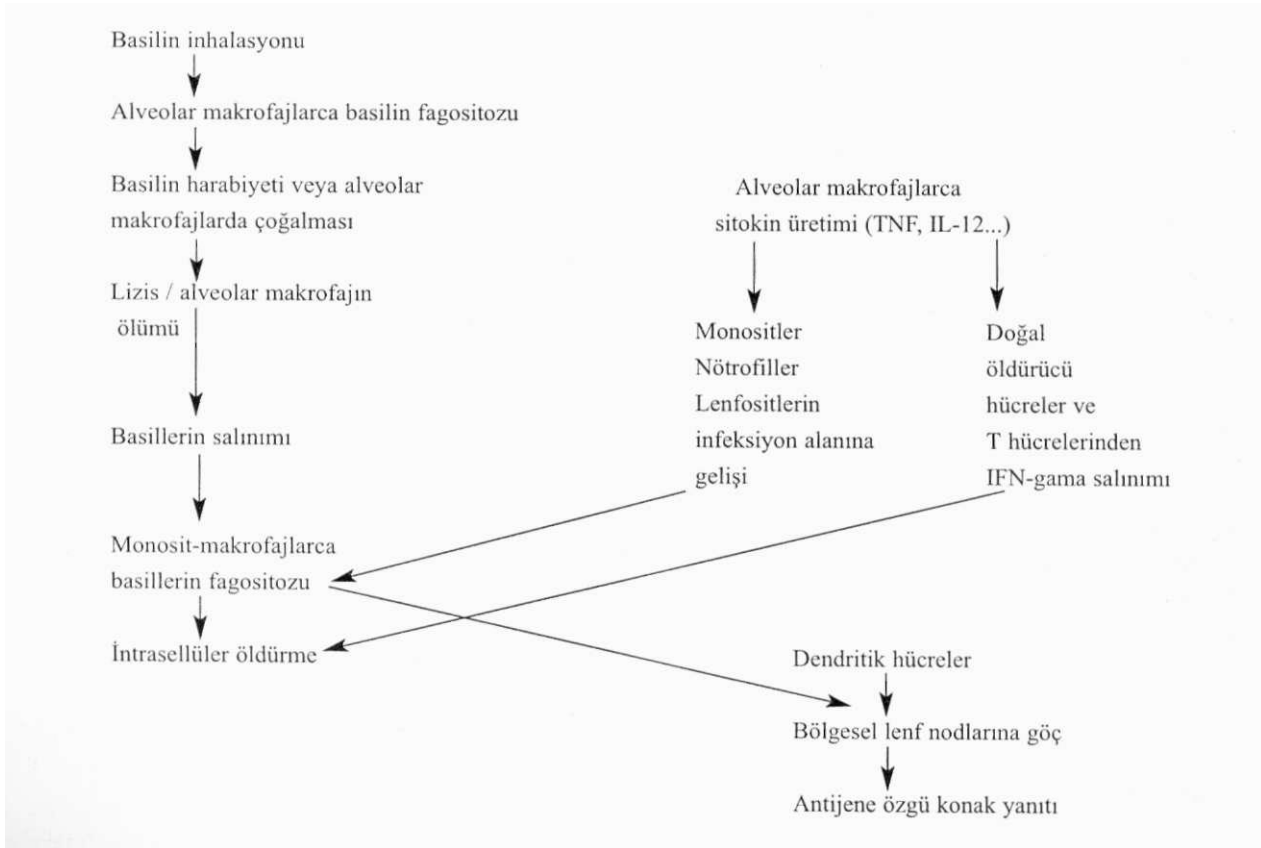
Tüberkülozun İmmünopatogenezi

M. tuberculosis ile enfeksiyonu kontrol etmekte enfeksiyondan 4-8 hafta sonra gelişen hücresel immünite temel rol oynamaktadır. İnfeksiyon sırasında antikor cevabı da görülmekle birlikte konak savunmasında rolü yoktur (3-7). Tüberküloz basili vücuda genellikle akciğerlerden girmektedir. Bir-beş mikron büyüklüğündeki damlacıklar alveollere ulaşmakta ve orada alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilmektedir. Makrofajlar fagositoza ek olarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) ve interlökin-12 (IL-12) gibi çeşitli sitokinleri de salarak nötrofilleri, monositleri ve lenfositleri enfeksiyon alanına çekmekte; mikobak-

teriyel infeksiyonu sınırlamaya çalışmaktadır. Bakteriyel virulans ve basili fagosite eden makrofajın doğal mikrobisidal yeteneğine bağlı olarak basil öldürülmekte ya da makrofaj içinde çoğalmaya devam etmektedir. İnfekte bazı makrofajların ve dendritik hücrelerin bölgesel lenf nodlarına göçmesi ve T hücrelerine mikobakteriyel antijeni sunması ile T lenfositler aktive olmaktadır. T lenfositler spesifik hücresel immünite gelişiminde ve mikobakteriyel proteinlere karşı gecikmiş tip hipersensitivite gelişiminde ana role sahiptir. Aktive T lenfositler tarafından salınan sitokinler monosit ve makrofaj aktivasyonunu ve infeksiyon alanına gelişlerini sağlayarak mikrobisidal aktiviteyi arttırmaktadır. Hücresel immüntenin mikobakteri infeksiyonunu sınırlayamadığı durumlarda aktif hastalık oluşmaktadır. Küçük çocuklarda immüntenin bu basamaklarının yeterince gelişmemiş olması nedeniyle hastalık gelişme oranı yüksektir (3). Aşağıda bu basamaklar ve süt çocuklarında görülen farklılıklar daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Hücresel İmmünite Gelişmeden Önce Akciğerlerdeki Savunma Mekanizmaları

Mikobakteriler küçük bir damlacık partikülü ile üst solunum yollarındaki koruyucu mekanik bariyerleri geçerek inhale edilip alveollere ulaşmakta ve burada alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilmektedir. Sürfaktan apoprotein A'nın fagositozu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (3). Alveolar makrofaj ve mikobakteri arasındaki bu ilk ilişki organizmanın harabiyeti ya da makrofaj içinde sebat etmesi ve üremesi ile sonuçlanmaktadır. İnsan alveolar makrofajlarında organizmanın harabiyetinden sorumlu hücre içi mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Spesifik lizozomal kompartmanlardaki asidik çevre ve fagolizozomlardaki hidrolitik enzimlerin mikroorganizmanın harabiyetine katıldığı düşünülmektedir. M. tuberculosis ise olasılıkla sülfatidler (yüksek moleküler ağırlıklı glikolipit sülfatlar), kord faktörü (trehalase dimyolate) ve diğer asidik lipitler gibi virulans faktörleri ile fagozom-lizozom füzyonundan kurtulabilmektedirler (3,5,6,8-10). Ayrıca invitro



Şekil 1. Hücresel immünite gelişmeden önce akciğerlerdeki savunma mekanizmaları.

olarak fagozom-lizozom füzyonunun artırılması, virulan bakterinin hücre içinde üremesini inhibe etmemiştir. Bu da *M. tuberculosis*'in lizozomal saldırıya karşı koyabildiğini düşündürmektedir (10). Reaktif oksijen radikallerinin de mikobakterilerin öldürülmesinde rol oynadıkları ileri sürülmektedir. Ancak son araştırmalarda mikobakterilerin fagositleri güçlü bir solunum patlaması oluşturmaksızın istila edebildikleri ve çeşitli oksijen radikal temizleyicilerinin interferon gama (IFN-gama) ile stimüle edilmiş kobay mononükleer fagositlerinin de *Mycobacterium bovis*'in inhibisyonunu önlemediği bildirilmektedir (8,10-12).

Son yıllarda çalışmalar tümör hedef hücrelerinin ve hücre içi ve dışı parazitlerin öldürülmesi ve inhibisyonunda önemli olduğu ileri sürülen yeni bir biyokimyasal yol üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu yol; L-arjininden nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile serbest nitrojen radikallerinin sentezini içermektedir. Arjinin, inorganik nitrojen oksit sentezinde prekürsördür. Aktive makrofajlar nitrik oksit sentezlemekte, bu da nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) dönüşmektedir. Solunum patlaması oluşturmaksızın makrofajları istila eden pekçok mikroorganizmanın bu yolla öldürülebildiği ya da bakteriyostatik aktivite geliştirdiği ileri sürülmektedir (13-17). Kobaylarda yapılan çalışmalarda, kobay makrofajlarında *M. tuberculosis*'in üremesinin baskılanmasında nitrik oksit veya diğer inorganik nitrojen oksitlerin önemli rol oynadıkları saptanmıştır (10,16,18,19).

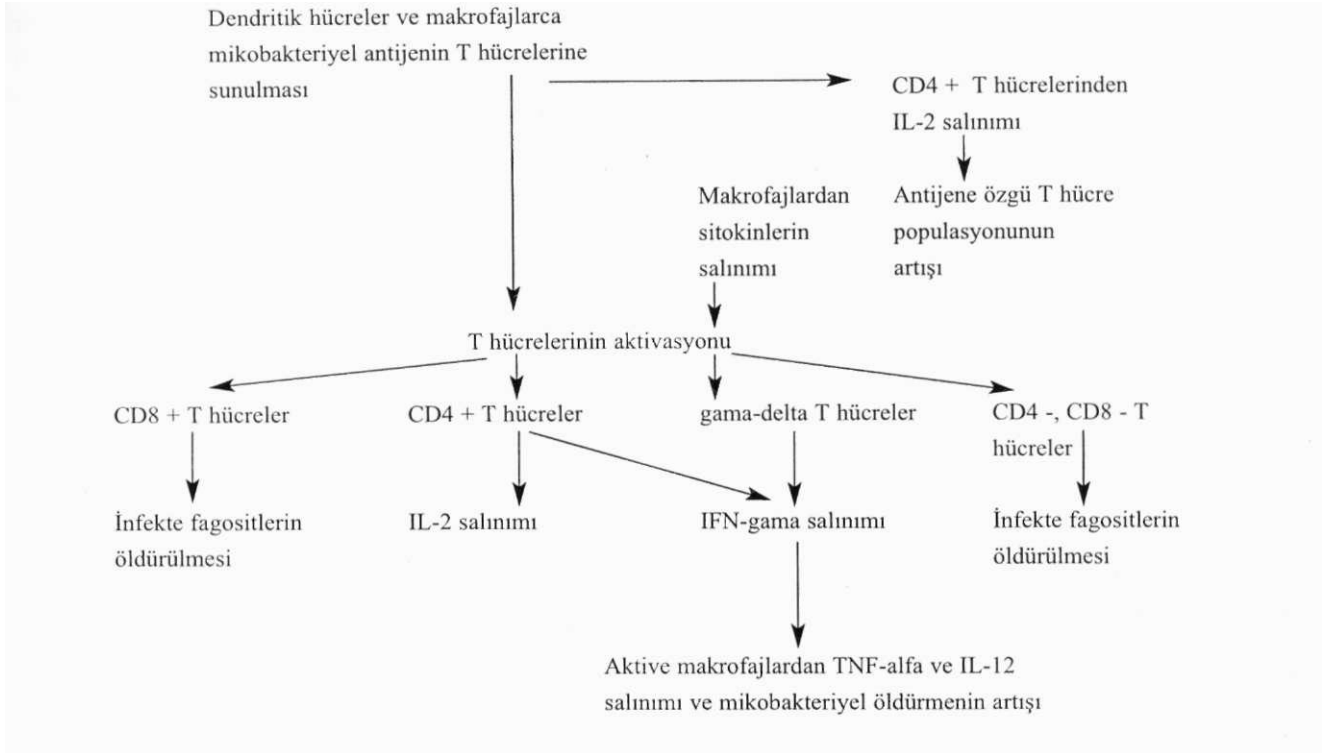
İnsan mononükleer fagositlerinde ise nitrik oksit üretiminin yeterli olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak Denis (12), sitokinlerle stimüle edilen insan makrofajlarının mikobakteriyel üremeyi serbest nitrojen radikallerinin katıldığı bir mekanizma ile inhibe ettiğini saptamıştır. Nicholson ve arkadaşları (14) ise tüberkülozlu hastaların pulmoner alveolar makrofajlarında NOS enzimi saptayarak, *M. tuberculosis* infeksiyonlarında nitrik oksitin rolünü desteklemişlerdir.

Fagositoz ve mikobakteriyel öldürmeye ek olarak makrofajlar ayrıca sitokinleri de salgıtlarlar. Mikobakteriyel ve onun komponentlerine karşı yanıt olarak salınan TNF-alfa, IL-12 ve çeşitli kemotaktik sitokinler infeksiyonu sınırlamada yardımcıdır. Deneysel hayvan çalışmalarında TNF-alfa'nın mikobakteriyel infeksiyonun sınırlandırılmasında ve normal granümatöz yanıtın gelişmesinde önemli olduğu görülmüştür. TNF-alfa ayrıca tüberküloz hastalığında görülen kilo kaybı ve ateş gibi patolojik bulgulara da katkıda bulunmaktadır (3,5,6). Makrofajlardan salınan kemokinler nötrofilleri, monositleri ve lenfositleri infeksiyon alanına çekmekte; IL-12, TNF-alfa ve olasılıkla IL-15 de doğal öldürücü hücreler ve T hücrelerinden IFN-gama salımmında rol oynamaktadır (3,6). İnfeksiyona karşı bu primer pulmoner yanıt, başlangıç üremeyi ve yayılımı sınırlamakta ve mikroorganizmanın hücre içinde öldürülmesini sağlamaktadır. Ancak, genellikle tüm mikobakteriler elimine edilememekte ve infekte bazı makrofajlar ve dendritik hücrelerin bölgesel lenf nodlarına göçü ile antijen spesifik konak yanıtı başlamaktadır.

Yenidoğanlar ve küçük süt çocuklarında akciğerlerdeki ilk savunma mekanizmaları erişkinlerdeki kadar gelişmemiştir. Alveolar makrofajların antimikrobial aktiviteleri ve monositlerin infeksiyon alanına toplanmaları daha azdır. Ayrıca makrofajlardan sitokinlerin salınması da azalmış olabilir (3,20,21). Bu farklılıklar; süt çocuklarında antijene spesifik immün yanıt gelişiminden önce akciğerlerde daha fazla sayıda bakteri üremesi ile sonuçlanmaktadır.

Antijene Spesifik İmmün Yanıt

Mikobakteriyel karşı antijen spesifik konak yanıtının gelişmesi; T hücreleri, makrofajlar ve özellikle dendritik hücreler olmak üzere diğer antijen sunan hücreler arasındaki koordinatör etkileşime bağlıdır. Bu etkileşimlerin çoğu bölgesel lenf nodlarında oluşmaktadır. Mikobakteriyel proteinler peptitlere işlendikten sonra, bu peptitler dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından T hücrelerine sunulmakta ve T hücreleri aktive olmaktadır (3,6,8). Hem T helper (CD4), hem de sitotoksik T hücre (CD8) yanıtı (alfa-beta T hücreler) oluşmaktadır. Özellikle CD4 (+) T hücreler mikobakteriyel infeksiyona karşı koruyucu immünite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. *M. tuberculosis* infeksiyonunun tanısında yardımcı olan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu da CD4 (+) T hücrelere bağlıdır. Ancak CD8 (+) T hücreler de mikobakteriyel infeksiyonun kontrolüne katılmaktadırlar. T hücrelerin küçük bir grubu olan gama-delta T hücreler ise protein olmayan antijenleri



Şekil 2. Mikobakteriye karşı antijene özgü, hüresel immün yanıt gelişimi.

tanılarak mikobakterilere karşı erken yanıtta rol oynayabilmektedirler (3,5,6,8). Son bulgular mikobakteri hücre duvarındaki "mycolic asit" ve lipoarabinomannon gibi lipit antijenlerin de T hücreleri tarafından tanınabildiğini göstermektedir (3,6).

Süt çocuklarında dendritik hücrelerin T hücrelerine antijen sunma yeteneği azdır ve bir yaşına dek erişkin düzeyine ulaşmamaktadır. Dendritik hücrelerin fonksiyon ve sayısındaki kısıtlamalar nedeniyle antijen sunumu etkin olmamakta, ve antijene spesifik yanıt gecikmektedir. Süt çocuklarında T hücrelerinin de antijene karşı yanıt yetenekleri azalmış ve fonksiyon kapasiteleri sınırlıdır. Sonuçta mikobakterilere karşı etkin yanıt gösterilememektedir (3,22).

Antijeni tanıyan T hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler ile birlikte sitokinleri salgılamaktadırlar. Sitokinler de monosit ve makrofajların aktivasyonu ve infeksiyon alanına gelişlerini sağlayarak mikrobisidal aktiviteyi arttırmaktadırlar. Makrofajlar aktive eden sitokinlerin salınımı; lenfositler ve makrofajlar arasındaki kompleks bir

etkileşimi göstermektedir. Mikobakteriler; makrofajları TNF alfa, IL-12 ve olasılıkla IL-15 gibi çeşitli sitokinleri üretmek için stimüle etmektedirler. Bu sitokinler de doğal öldürücü hücreleri ve gama-delta T hücrelerini IFN-gama yapımı için uyarılmaktadırlar. IFN-gama ise makrofajlardan IL-12 ve TNF-alfa salınımını arttırmaktadır. CD4 (+) T hücreler de antijene IL-12 ve IFN-gama salınımı ile yanıt vermekte ve mikobakteriyel infeksiyonun kontrolünü kolaylaştırmaktadır. Sonuçta IFN-gama; CD4 (+) T hücreler, doğal öldürücü hücreler ve gama-delta T hücreler tarafından salınan ve TNF-alfa ve 1,25 dihidroksi vitamin D3 ile birlikte makrofaj aktivasyonunu sağlayarak mikobakteriyel infeksiyonun kontrolünde anahtar rol oynayan bir sitokindir (3,6,9). CD8 (+) T hücreler ise bakteriyel üremeyi durduramayan infekte fagositleri öldürüp, bu bakterilerin mikrobisidal etkileri daha fazla olan monositler ve makrofajlarca fagosite edilmelerini sağlayarak infeksiyonun kontrolüne katkıda bulunmaktadır.

Yenidoğan T hücrelerinde IL-2 haricindeki lenfokinler erişkinlere göre daha az olarak üretilmektedir. TNF-alfa ve granülosit-makrofaj

koloni stimüle eden faktör düzeyleri erişkin düzeyinin %25-50'si, IFN-gama ise %10'u kadardır (20). IFN-gama üretimi 2-5 yaşa dek erişkin T hücrelerinin üretim düzeyine ulaşmamaktadır. T hücrelerinin deneyimsiz yapısı da makrofajları aktive etmedeki fonksiyonlarını sınırlamakta olup, tüm bu faktörler hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır (3).

İnfeksiyonun Sınırlanması

Antijene spesifik konak yanıtı geliştikçe klinik tablo oluşmaya başlamaktadır. Antijene özgü immünitinin gelişimine paralel olarak başlangıç infeksiyondan 2-10 hafta sonra tüberküline karşı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu da oluşmaktadır. Lokalize infeksiyon alanında yeni aktive T lenfositler ve monositler toplanmaktadır. Bu monositler mikobakteriyi fagosite etmekte ve öldürmekte alveolar makrofajlardan daha etkilidirler ve infeksiyonu daha iyi sınırlayabilirler. Bu monositlerin bir kısmı mature doku makrofajlar veya epitelooid hücrelere dönüşmekte ve füzyon yaparak dev hücreleri oluşturmaktadırlar. Aktive makrofajların gelişi ile yine TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, makrofaj inflamatuvar protein, migrasyon inhibisyon faktör gibi sitokinler salınmakta ve sonuçta mikobakteriyel üreme durmaktadır (3,6,8). Hücrel immünite mikobakteri infeksiyonunu sınırlayamazsa aktif hastalık oluşmaktadır. Konak savunması ve bakteriyel virülans arasındaki dengeye bağlı olarak başlangıç infeksiyon, reaktivasyon hastalık, milier tüberküloz ve akciğerler dışı tüberküloz formlarında tüberküloz hastalığı gelişebilmektedir, tnhale edilen basil sayısı, basilin virülansı, konağın beslenme durumu yanında genetik faktörler de infekte olan olgularda hastalık gelişip gelişmemesinde büyük önem taşımaktadır. Farelerde "beg" olarak isimlendirilen bir kromozomal lokus Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ile infeksiyona duyarlılık ya da rezistans gelişimini belirlemektedir. Bu genin makrofajların mikrobisidal aktivitesi ile ilgili olduğu ve beg rezistans geni taşıyan farelerin makrofajlarının, duyarlı gen taşıyan farelerin makrofajlarına göre daha iyi süperoksit anyon ve peroksit ürettikleri bildirilmektedir, insanlarda da beg geninin homologu bir gen olduğu ve kromozom 2q telometrik ucunda yer aldığı gösterilmiştir (5,23). Ayrıca tüberküloza rezistan hayvanların makrofajları, IFN-gama için

daha fazla reseptöre sahiptir. IFN-gama reseptör geninde mutasyon olan insanlarda da mikobakteri infeksiyonlarına duyarlılık artmaktadır. IFN-gama reseptör geninde mutasyon sonucunda hücre yüzeylerinde reseptörlerin olmadığı ve IFN'ye yanıt olarak makrofajlar tarafından TNF üretiminin bozulduğu bildirilmektedir. Ayrıca makrofajlarca antijen sunumu da defektif olmaktadır (24).

Yenidoğan ve küçük süt çocuklarında mikobakteri antijenlerine karşı spesifik immün yanıt etkin bir şekilde gelişmediği gibi purifiye protein derivelerine (PPD) karşı gecikmiş tip hipersensitivite de çocukların %10 kadarında görülmemekte; bunların çoğunluğunu iki yaşından küçükler ve akciğer dışı tüberküloz olguları oluşturmaktadır (25). Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısından sonra gecikmiş tip hipersensitivite ve koruyucu immünite gelişimi de karmaşıktır. Yenidoğan döneminde uygulanan aşılamadan sonra PPD'ye karşı yanıt ile belirlenen immünite gelişimi, yaşamın 3. ayında yapılan aşılama ile elde edilene göre daha düşük bulunmuştur (26). Yenidoğan ve süt çocuklarında T hücre bağımlı antikor yanıtı da daha yavaş olabilmektedir.

Sonuç olarak progresif tüberküloz gelişimi küçük çocuklarda daha sık görülmektedir ve bu durum büyük ölçüde olgunlaşmamış konak yapısı ile ilişkilidir. Monosit ve makrofajların yapısındaki defekt, aktive hücrelerin M. tuberculosis ile primer ve sekonder infeksiyon alanlarına gelişlerini geciktirmekte; bu da organizmanın çoğalmasına ve erken lokal konak yanıtı ile ilişkili olan makrofaj ve T hücrelerinin etkilerine karşı koymasına yol açmaktadır. Bölgesel lenf nodlarında deneyimsiz T lenfositlerine antijen sunumunun etkin olmaması da spesifik T hücre yanıtında gecikme ile sonuçlanmaktadır. IFN-gama ve TNF-alfa üretiminde azlık makrofaj aktivasyonunu kısıtlayarak, bu hücrelerde Mikobakterilerin daha fazla üremesine neden olmaktadır. Bütün bu farklılıkların sonucunda küçük çocuklarda konak yanıtı gecikmekte ve yeterince olmamaktadır. T hücre aracılı konak yanıtı yaşamın 4-8 haftasında gelişmeye başlamakta ve erişkin düzeye 1-2 yaşda erişmektedir. Konak savunması geliştikçe tüberküloz hastalığı; özellikle akciğer dışı dışı tüberküloz hastalığı gelişimi de azalmaktadır. M. tuberculosis'e karşı konak yanıtına ilişkin bilgiler arttıkça ve mikobakteriyel antijenleri süt çocuklarının deneyimsiz T hücrelerine daha effek-

tif biçimde sunabilecek ve T hücrelerinin makrofajları daha etkin aktive edebilecek populasyonlara farklılaşmasını sağlayacak aşı stratejilerinin geliştirilmesi ile tüberküloz hastalığına karşı etkin korunma elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Sudre P, Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 149-59.
2. Waagner DC. The clinical presentation of tuberculous disease in children. *Pediatric Annals* 1993; 22: 622-8.
3. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB. Immunology of childhood tuberculosis: A window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997; 131: 16-26.
4. Des Prez RM, Heim CR. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennet JE ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1877-906.
5. Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial Pathogenesis a Molecular Approach* Washington DC: ASM Press, 1994: 307-21.
6. Dunlap NE, Briles DE. Immunology of Tuberculosis. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1235-51.
7. Dannenberg AM. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infec Dis* 1989; 2: S369-S378.
8. Kaufmann SHE. Immunity to intracellular bacteria. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 129-63.
9. Flesch I, Kaufmann SHE. Mycobacterial growth inhibition by interferon-gamma activated bone marrow macrophages and differential susceptibility among strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1987; 138: 4408-13.
10. Denis M. Interferon-gamma-treated murine macrophages inhibit growth of tubercle bacilli via the generation of reactive nitrogen intermediates. *Cell Immun* 1991; 132: 150-7.
11. Flesch IEA, Kaufmann SHE. Attempts to characterize the mechanisms involved in Mycobacterial growth inhibition by gamma-interferon-activated bone marrow macrophages. *Infect Immun* 1988; 56: 1464-9.
12. Denis M. Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and to kill a virulent *M. avium*: Killing effector mechanism depends on the generation of reactive nitrogen intermediates. *J Leukocyte Biol* 1991; 49: 380-7.
13. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
14. Nicholson S, Bonecini-Almeida MG, Lapa e Silva JR, Nathan C, Xie Q, Mumford R et al. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. *J Exp Med* 1996; 183: 2293-302.
15. Saito S, Nakano M. Nitric oxide production by peritoneal macrophages of *Mycobacterium bovis* BCG-infected or non-infected mice: regulatory roles of T lymphocytes and cytokines. *J Leukocyte Biol* 1996; 59: 908-15.
16. Doi T, Ando M, Akaike T, Suga M, Sato K, Macda H. Resistance to nitric oxide in *Mycobacterium avium* complex and its implication in pathogenesis. *Infect Immun* 1993; 61: 1980-9.
17. Karupiah G, Xie Q, Buller ML, Nathan C, Duarte C, MacMicking JD. Inhibition of viral replication by interferon-gamma-induced nitric oxide synthase. *Science* 1993; 261: 1445-8.
18. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 1993; 178: 2249-54.
19. Rojas M, Barrera LF, Puzo G, Garcia LF. Differential induction of apoptosis by virulent *Mycobacterium tuberculosis* in resistant and susceptible murine macrophages. Role of nitric oxide and Mycobacterial products. *J Immunol* 1997; 159: 1352-61.
20. Taylor S, Bryson YJ. Impaired production of gamma-interferon by newborn cells in vitro is due to a functionally immature macrophage. *J Immunol* 1985; 134: 1493-7.
21. McKenzie SE, Kline J, Douglas SE. Enhancement in vitro of the low interferon production of leukocytes from human newborn infants. *J Leukocyte Biol* 1993; 53: 691-6.
22. Hunt DW, Huppertz HI, Jiang HJ, Petty RE. Studies of human cord blood dendritic cells: Evidence for functional immaturity. *Blood* 1994; 84: 4333-43.
23. Sanal O, Metin A. Tüberküloz immünolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1992; 13(1): 10-21.
24. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, Levin M. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1941-9.
25. Starke JR, Taylor-Watta KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989; 84: 28-35.
26. İdinm İ, Sapan N, Çavoşoğlu B. Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life. *Arch Dis Child* 1992; 67:80-2.