مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۱۸، شماره ٤، مهر و آبان ۱۳۸۹
صفحه: ۳٦۰-۳۵۵

Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 18, No. 4, Sep-Oct 2010
Pages: 355-360

مقایسه‌ی سطح سرمی TNF-α، اینترلوکین-۱۰، اینترلوکین-۱۲ و اینترفرون گاما در بیماری‌های ناشی از مایکوباکتریوم‌های توبرکلوزیس و غیرتوبرکلوزیس

کیمیا تقوی*[۱]، پریسا فرنیا[۲]، صابر انوشه[۳]، مهدیه بیات[٤]، مهدی کاظم پور[۵]، محمد رضا مسجدی[٦]، علی اکبر ولایتی[۷]

۱- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکزتحقیقات مایکوباکتریولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
۲- دانشیار گروه میکروبیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات مایکوباکتریولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهیدبهشتی، تهران
۳- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم
۴- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
۵- کارشناس ارشد آمار، مرکزتحقیقات مایکوباکتریولوژی، دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی درمانی شهیدبهشتی، تهران
۶- فوق تخصص ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، استاد دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی درمانی شهیدبهشتی، تهران
۷- فوق تخصص عفونی اطفال، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهیدبهشتی، تهران

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۶/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱/۱۸

چکیده

مقدمه: ارزیابی تولید سایتوکینها به ویژه سایتوکینهای اینترلوکین ۱۰، اینترلوکین ۱۲ ،اینترفرون گاما و TNF-α، ابزار مهمی در بررسی پاسخهای ایمنی در برابر محرک‌هایی نظیر عوامل بیماریزا می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی میزان تولید سایتوکین‌های فوق در بیماران مبتلا به عفونتهای مایکوباکتریومی اعم از توبرکلوزیس و غیرتوبرکلوزیس در مقایسه با کنترل سالم، به منظور یافتن ارتباط مقادیر آنها با بروز بیماری و گسترش آن می‌باشد.

روش بررسی: از ۸۷ بیمار مبتلا به عفونت مایکوباکتریومی مراجعه کننده به مرکزتحقیقات مایکوباکتریولوژی، نمونه‌گیری خون انجام شد و بیماران بر اساس ابتلا به مایکوباکتریومها به دو گروه، شامل ۶۰ بیمار مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس(بیمار) و ۲۷ بیمار مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزیس (Mycobacteria Other Than Tuberculosis) MOTT تقسیم شدند، همچنین ۸۶ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انتخاب گردیدند. مقادیر سرمی سایتوکینها، به روش الایزا تعیین شد.

نتایج: در تحقیق حاضر، گروه کنترل شامل۸۶ نفر، گروه بیمار شامل ۶۰نفر و گروه MOTT شامل ۲۷نفر، مورد بررسی قرار گرفتند. سطح IL-۱۰ و IFN-γ در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس به طور معنی‌داری بیشتر از کنترل سالم به دست آمد و اختلاف سطح سرمی TNF-α و ۱۲- IL در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزیس نسبت به افراد کنترل سالم از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه، تصور می‌شود افزایش مقادیر سطح سرمی اینترکولین-۱۰ و اینترفرون گاما با پیشرفت بیماری مرتبط باشد و مقادیر سرمی اینترکولین-۱۲ و TNF-α در بروز بیماری، تأثیر قابل توجهی نداشته باشد.

واژه‌های کلیدی: مایکوباکتریوم- اینترلوکین ۱۰- اینترلوکین۱۲- اینترفرون گاما

* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۲۱-۲۶۱۰۹۵۰۵، پست الکترونیکی: kimia_taghavi@yahoo.com

مقدمه

سل از بیماریهای عفونی شایع عصر حاضر می‌باشد و پس از ایدز، شایع‌ترین علت مرگ ناشی از بیماری‌های عفونی در انسان است(۱). این بیماری توسط باکتری‌های درون سلولی از جنس مایکوباکتریوم ایجاد می‌شود و اگرچه در کشورهای پیشرفته صنعتی یک بیماری کنترل شده می‌باشد، لیکن به عنوان یک معضل پزشکی مهم در اکثر کشورهای در حال توسعه به شمار می‌رود(۲). در ایران نیز سل همچنان از معضلات مهم بهداشتی می‌باشد. علاوه بر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم بوویس که در انسان ایجاد بیماری می‌نمایند، مایکوباکتریوم‌های دیگری که آنها را مایکوباکتریهای غیر توبرکلوزیس نامیده‌اند، نیز موجب عفونت می‌گردند. بیماری ایجاد شده به وسیله‌ی مایکوباکتری‌های توبرکلوزیس و غیرتوبرکلوزیس، از نظر بالینی، پاتولوژی و رادیولوژی غیر قابل تفکیک می‌باشد(۳). ابتلا به سل، موجب فعال شدن پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌گردد. مطالعات نشان می‌دهد که حفاظت این بیماری توسط سلولهای کمکی T یک (Th-۱) صورت می‌گیرد، در حالی که پاسخ سلول‌های کمکی T دو (Th-۲) در تشدید بیماری مؤثر می‌باشد(۴). سایتوکین‌ها، هورمون‌های پلی‌پپتیدی هستند که در تنظیم رشد، تمایز و عملکرد بسیاری از سلول‌های بدن دخالت دارند. سایتوکینها به ندرت در بدن به تنهایی ایفای نقش می‌کنند و نقش مهمی در تقویت پاسخ ایمنی دارند. به عبارت دیگر، سایتوکین‌ها نقش هدایتگر سیتم ایمنی را بر عهده داشته و سرانجام بیماری را متأثر می‌سازند(۱). در اوایل سیر عفونت، سایتوکین‌هایی از قبیل اینترکولین-۱۲ موجب پیشبرد تولید اینترفرون گاما شده، که این سایتوکین، پاسخ‌های Th-۱ و فعال شدن ماکروفاژها را تحریک می‌نماید. ماکروفاژهای فعال شده می‌توانند مایکوباکتریوم‌های داخل سلولی را کشته و عفونت را پاکسازی نمایند. TNF-α(فاکتور نکروز دهنده تومور) نیز در اوایل پاسخ ایمنی، تولید گشته و لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک را تحریک می‌نماید که قادر به پاکسازی نسبی می‌باشند(۵). با این وجود، توانایی مایکوباکتریومهای و یرولان، در سرکوب پاسخ TNF-α می‌تواند نقش محدود این سایتوکین در حفاظت را توجیه نماید.

سایتوکین‌های التهابی، از جمله اینترکولین-۱۰ موجب تنظیم کاهشی پاسخ حفاظتی می‌شوند(۶). اینترکولین-۱۰ یک سایتوکین مهم ضد التهابی بشمار می‌رود که در کاهش تولید اینترکولین-۱۲ نقش اساسی داشته و دارای اثر مهاری بر آن می‌باشد(۵،۷). سیر ضایعات سلی اعم از پیشرفت و یا بهبودی آن در بدن به وسیله دو عامل ایجاد می‌شود.

۱- تعداد باکتریهای وارد شده در بدن میزبان که در بدن مستقر گردیده و تکثیر یافته‌اند.

۲- مقاومت بدن میزبان و حساسیت وی نسبت به مواد متشکله باکتری(۸).

ارزیابی تولید سایتوکین‌های اینترکولین-۱۰، اینترکولین-۱۲، اینترفرون گاما و TNF-α می‌تواند ابزار مهمی در بررسی پاسخ‌های ایمنی در مقابل محرکهایی نظیر عوامل پاتوژن، چالش‌های ایمنی، بررسی روند بیماری‌زایی و تعقیب پیشرفت بیماری باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر، از نوع مقطعی و تحلیلی بوده وطی سالهای ۸۷-۱۳۸۶ انجام پذیرفت. در این مطالعه، افراد بیمار از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات مایکوباکتریولوژی (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری، تهران) انتخاب شدند. تشخیص سل کلیه بیماران بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی و تستهای آزمایشگاهی اعم از میکروسکوپی و مولکولی صورت پذیرفت و برای تمامی بیماران، آزمایشات کامل، اعم از تستهای تشخیصی میکروسکوپی، کشت، آنتی بیوگرام و تست‌های تکمیلی مولکولی انجام پذیرفت و بر اساس آن بیماران به دو گروه تقسیم‌بندی شدند. ۶۰ بیمار مبتلا به عفونت مایکوباکتریومی از نوع توبرکلوزیس (گروه بیمار)، ۲۷ بیمار مبتلا به عفونت مایکوباکتریومی از نوع غیرتوبرکلوزیس (گروه Mott) و ۸۶ فرد غیر بیمار و سالم (گروه کنترل) مورد بررسی قرار گرفتند. گروه کنترل شامل۸۶ نفر (میانگین سنی ۱۱±۳۶)، گروه بیمار شامل ۶۰ نفر(میانگین سنی ۲۱±۴۹) و گروه MOTT شامل ۲۷ نفر(میانگین سنی۱۸±۵۲) مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع ۱۰۳ مرد و ۷۰ زن مورد مطالعه واقع شدند.

جهت انجام آزمایش الایزا، از افراد، ۵ میلی لیتر خون در لوله استریل دارای ماده ضد انعقاد EDTA تهیه گردید. نمونه‌های خون، سانتریفیوژ و سرمهای حاصل از نمونه‌ها تا زمان سنجش در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری گردیدند و برای اندازه‌گیری میزان سایتوکینهای IL-۱۰، IL-۱۲، IFN-γ و TNF-α از روش ELISA استفاده شد. کلیه کیتهای الایزا از شرکت Bender Med System اتریش تهیه گردید(حساسیت ۱/۹۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر). مراحل ELISA طبق پروتکل پیشنهادی هر کیت صورت گرفت(۱۶). در انتها مقدار سایتوکینهای تولیدی، در طول موج ۴۵۰ نانومتر با دانسیتومتری نوری اندازه‌گیری گردید و غلظت سایتوکینها بنا به فرمول خطی هر کیت محاسبه شد(۱۶). معیارهای توصیفی به صورت میانگین±انحراف معیار و فراوانی مطلق و نسبی نمایش داده شد. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS استفاده گردید و نتایج یافته‌های غیر پارامتریک، با آزمون‌های Mann whitney و Kruskal Wallis، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت مقایسه بین گروهها و بررسی معنی‌دار بودن نتایج از نظر آماری، از t-test استفاده گردید و مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در تحقیق حاضر گروه کنترل شامل۸۶ نفر، گروه بیمار شامل ۶۰ نفر و گروه MOTT شامل ۲۷ نفر بود. در مجموع ۱۷۳ مرد و ۷۰ زن مورد مطالعه واقع شدند که توزیع جنسی بین ۳ گروه از نظر آماری معنی‌دار بود(P=۰/۰۰۸). میانگین سن در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ۲۱±۴۹، در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس ۱۸±۵۲، در مقایسه با کنترل ۱۱±۳۶ بود. میانگین و اختلاف معیار سطح IL-۱۰ در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزیس و گروه کنترل به ترتیب۱۲±۱۰، ۸/۴±۸/۷ و ۵/۳±۲/۳ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود(P=۰/۰۰۰۱). همچنین سطح IL-۱۰ در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس به طور معنی‌داری بیشتر از کنترل سالم بود. میانگین و اختلاف معیار سطح IL-۱۲ در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس و گروه کنترل به ترتیب۱۲/۹±۷، ۲۵/۸±۱۶/۹ و ۱۷/۹±۸/۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر به دست آمد(P=۰/۰۰۰۱) که این اختلاف در مقایسه سه گروه با یکدیگر از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. میانگین و اختلاف معیار سطح IFN-γ در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس و گروه کنترل به ترتیب ۹±۱/۶، ۲/۲±۱/۲ و ۰/۹±۰/۶پیکوگرم در میلی‌لیتر بود(P= ۰/۰۰۰۱) و همچنین سطح IFN-γ در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس به طور معنی‌داری بیشتر از کنترل سالم به دست آمد. میانگین و اختلاف معیار سطح TNFα در افراد مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزیس و گروه کنترل به ترتیب۲±۱/۹، ۲/۳±۱/۳ و ۲±۱/۹ پیکوگرم در میلی به دست آمد(P=۰/۰۰۰۱)، که این اختلاف در مقایسه سه گروه از نظر آماری معنی‌دارنمی‌باشد. در آنالیز انجام شده، بین هر یک از دو گروه MOTT و بیمار نیز نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌دار در سایتوکینهای IL-۱۲ و TNFα مشاهده نشد، لیکن دو گروه MOTT و بیمار در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌داری بودند.

جدول- نتایج حاصله از سه گروه مورد مطالعه (P=0/0001)

	بیماران مبتلا به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس		گروه کنترل		بیماران مبتلا به مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزیس		نتایج کلی	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
اینترکولین-۱۰	۱۰/۱	۱۲/۰	۲/۳	۵/۳	۸/۷	۸/۴	۶/۰	۹/۴
اینترکولین-۱۲	۷/۰	۱۲/۹	۸/۵	۱۷/۹	۱۶/۹	۲۵/۸	۹/۳	۱۸/۱
TNF-α	۲/۰	۲/۰	۱/۹	۲/۱	۱/۳	۲/۳	۱/۸	½
اینترفرون گاما	۱/۶	۲/۰	۰/۶	۰/۹	۱/۲	۲/۲	۱/۰	۱/۶

بحث و نتیجه‌گیری

فعال شدن راههای التهابی، شامل شبکه‌ی سایتوکینی به عنوان عاملی مهم در پاتوژنز سل مطرح است(۹). افزایش سطح سایتوکینهای IL-۱۰ و IFN-γ در سرم افراد مبتلا به سل نشان می‌دهد که این دسته از سایتوکینها، در این بیماری در انسان از اهمیت فوق العاده‌ای برخوردار هستند(۱۰). بررسی‌های متعددی در مورد غلظت سرمی و سلولی سایتوکینها در بیماران مبتلا به سل منتشر شده است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان تولید IL-۱۰ و IFN-γ در بیماران مبتلا به عفونت مایکوباکتریومی اعم از توبرکلوزیس و غیر توبرکلوزیس در مقایسه با افراد سالم کنترل بیشتر بوده و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. مطالعه دیگری نیز نشان داد که برتری سایتوکینهای Th-۲، بیمار را به سمت وخیم شدن حال عمومی برده و باعث افزایش مرگ و میر می‌شود(۱۱). مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ در خصوص تاثیر ابتلا به عفونت مایکوباکتریومی غیرتوبرکلوزیس بر تولید سایتوکینها در بدن صورت گرفت، کاهش تولیدIL-۱۲ و TNF-α و افزایش تولید IFN-γ را گزارش کرد که این نتایج با نتایج حاصله در این مطالعه مطابقت دارد(۱۷). علت افزایش سطح سرمی IFN-γ، تماس بدن با آنتی‌ژنهای باکتری می‌باشد، زیرا اینترفرون گاما باعث تحریک ماکروفاژ، جهت فعالیت ضد باکتریایی می‌گردد. عدم وجود فعالیت ضد باکتریایی IFN-γ پیش از درمان ممکن است در ارتباط با افزایش همزمان سطح سرمی IL-۱۰ باشد، زیرا IL-۱۰، سایتوکینی است که در سل نقش مهاری بر روی فعالیت ماکروفاژ دارد(۹). نکته حائز اهمیت، نقش مثبت سایتوکینهای Th-۱ به ویژه اینترلوکین-۱۲در پیش آگهی بیماران مبتلا به سل می‌باشد. در مطالعه حاضر اگر چه سطح IL-۱۲ در افراد مبتلا به سل افزایش داشته است، اما از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج به دست آمده با تحقیقی در سال ۲۰۰۳، در خصوص مراحل فعال سازی ماکروفاژ انسان در اثر القای پاتوژن باکتریایی صورت گرفت مطابقت دارد. تحقیق فوق حاکی از آن است که در برابر مایکو باکتریوم توبرکلوزیس، از تولید IL-۱۲ ممانعت به عمل می‌آید که سبب مقاومت باکتری در مقابل دفاع میزبان می‌شود(۱۳). به هر حال این مطالعه نشان داد که بیماری سل در تولید IL-۱۰ و IFN-γ نقش مؤثری داشته و میزان آنها به شدت افزایش می‌یابد، در حالی که در تولید TNF-α و IL-۱۲ به میزان کمتری نقش دارد. تحقیقی که در سال ۲۰۰۷، در خصوص اثر تخریبی رسپتور Toll-like در بیماریهای ریوی مایکوباکتریال غیر توبرکلی صورت گرفت، حاکی از آن بود که سطح سرمی TNF-α و IL-۱۲ در منوسیتهای خون محیطی این بیماران نسبت به افراد سالم پایین می‌باشد، که این نتایج با نتایج به دست آمده در این تحقیق مغایرت دارد(۱۵). در تحقیق حاضر میزان TNF-α و IL-۱۲ در افراد مبتلا به توبرکلوزیس اعم از گروه بیمار و گروه MOTT نسبت به افراد گروه کنترل بالاتر بود ولی ازدیاد میزان این دو سایتوکین نسبت به گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود. تحقیقی دیگر در خصوص ژن‌های فعال در عملکرد سایتوکینهای التهابی و نقش رسپتور اینترفرون گاما در بیماری توبرکلوزیس صورت گرفت، حاکی از آن است که بیماری مایکو باکتریومی، موجب افزایش سطح TNF-α و کاهش سطح اینترفرون گاما در بیماران، نسبت به افراد غیر بیمار می‌شود، که این نتایج با نتایج به دست آمده در این مطالعه مغایرت دارد(۱۱). مغایرت نتایج حاصله از مطالعات متفاوت، به محل جغرافیایی جمع‌آوری نمونه و نوع مایکوباکتریوم شایع در ناحیه مورد بررسی مرتبط می‌باشد. با توجه به معنادار بودن میزان تولید سایتوکینهای اینترفرون گاما و اینترلوکین ۱۰ در افراد دو گروه نسبت به گروه کنترل این مطالعه، این نکته قابل ذکر است که اندازه‌گیری سطح سرمی این موارد، در کنار و به همراه روشهای اصلی شناسایی سل(از قبیل تشخیص میکروسکوپی)، می‌تواند جهت تشخیص زود هنگام بیماری استفاده گردد.

سپاسگزاری

بدین وسیله کمال قدردانی خود را از استاد گرانقدر، خانم دکتر پریسا فرنیا و پرسنل محترم مرکز تحقیقات مایکوباکتریولوژی (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری، تهران) ابراز می‌نمایم.

منابع:

1- Apostolou I, Takahama Y, Belmant C,Kawano T, Huerre M, Marchal G, et al. ***Murine natural killer T (NKT) cells contribute to the granulomatous reaction caused by mycobacterial cell walls.*** Proc Natl Acad Sci. 1999; 96(9): 5141-46.

2- Emoto M, Emoto Y, Buchwalow IB, Kaufmann SHE. I***nduction of IFN-γ-producing CD4+natural killer T cells by Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin.*** Eur J Immunol. 1999;13(9):29:650.

3- Godfrey DI, Hammond KJL, Poulton LD, Smyth MJ, Baxter AJ. ***NKT cells: facts, functions and fallacies.*** Immunology Today. 2000; 21(11): 573-83.

4- Godfrey DI, MacDonald HR, Kronenberg M, Smyth MJ, Van Kaer L. ***NKT cells: what's in a name.*** Nat Rev Immunol. 2004;4(3):231-7.

5- Hunger RE, Mueller C, Z'graggen K, Friess H, Bu˜ Chler MW. ***Cytotoxic cells are activated in cellular infiltrates of alcoholic chronic pancreatitis.*** Gastroenterology. 1997;112(5):1656-63

6- Ito H, Ando K, Ishikawa T, Nakayama T, Taniguchi M, Saito K, et al. ***Role of Va141 NKT cells in the development of Hepatitis B virus-specific CTL: activation of Va14 NKT cells promotes the breakage of CTL tolerance.*** International Immunology. 2008; 20(7): 869-79.

7- Kinjo Y, Wu D, Kim G, Xing GW, Poles MA, Ho DD, et al. ***Recognition of bacterial glycosphingolipids by natural killer T cells.*** Nature. 2005;65(7); 434: 520-5.

8- Mdluli K, Swanson J, Fischer E, RE, Lee CE . ***Mechanisms involved in the intrinsic isoniazid resistance of Mycobacterium avium.*** Mol Microbiol. (1998);27(6): 1223-33.

9- Lee JS, Song CH, Kim CH, Kong S-J, Sohn SM, Kim HJ, et al. ***Profiles of IFN-γ 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(3); 128: 516-24.

10- Mattner J, Debord KL, Ismail N, Goff RD, Cantu III C, Zhou D, et al. ***Exogenous and endogenous glycolipid antigens activate NKT cells during microbial infections***. Nature. 2005;434(7032): 525-9.

11- Ou D, Metzger DL, Wang X, Pozzilli P, Tingle AG. ***ß -cell antigen-specific CD56+ NKT cells from type 1 diabetic patients: autoaggressive effector T cells damage human CD56+ ß cells by HLArestricted and non-HLA-restricted pathways.*** Human Immunol 2002; 63(4), 256-70.

12- Vliet HJV, von Blomberg BME, Hazenberg MD, Nishi N, Otto SA, van Benthem BH, et al. ***Selective Decrease in Circulating V24aVß 11 NKT Cells During HIV Type 1 Infection.*** J Immunol. 2002;168(3):1490-5.

13- Ulrichs T, Moody DB, Grant E, Kaufmann SHE, Porcelli SA. ***T cell responses to CD1-presented lipid antigens in humans with Mycobacterium tuberculosis infection.*** Infect Immun 2003;11(6); 71:3076-87.

14- World Health Organization. ***Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.*** Geneva: WHO;2006.

15- Shahemabadi AS, Zavaran AH, Shaghasempour SS, Masjedi MR, Rayani M, Pouramiri M. ***Evaluation of T cell immune responses in multidrugresistant tuberculosis (MDR-TB) patients to mycobacterium tuberculosis total lipid antigens.*** Clin Exp Immunol. 2007; 179: 285-94.

16- Pied SJR, Louise A, Voegtle D, Tomaska M, Seokmann H, Bruna-Romero O, et al. ***A-Galactosylceramide-activated Va14 Natural Killer T cells mediate protection against murine malaria.*** Proc Natl Acad Sci. 2000; 97: 8461-68.

17- Zhou D, Mattner J, Cantu III, Schrantz N, Yin N, Gao Y, et al. ***Lysosomal glycosphingolipid recognition by NKT cells.*** Science. 2004; 306: 1786–9.