

PROFILE OF SOLUBLE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR (suPAR) LEVEL IN LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS SERUM (As Therapy Monitoring)

PROFIL KADAR SOLUBLE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR (suPAR) PADA SERUM PENDERITA TUBERKULOSIS PARU (SEBAGAI MONITORING TERAPI)

Triwahju Astuti*, Tri Yudani MR**, Wibi Riawan **, Nunuk Sri Muktiati*, Edy Widjajanto***

* Laboratorium Ilmu Penyakit Paru Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSU. Dr.Saiful Anwar Malang

**Laboratorium Biokimia-Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

*** Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSU. Dr.Saiful Anwar Malang

ABSTRACT

Dutch study shows that Upar expression content is significantly higher in tuberculosis patient's psiphys monosit compared to those in the healthy control group. So far, there is no biologic marker used which can accurately observe response improvement in the treatment of lung tuberculosis. The aim of this research is to investigate whether the serum level of soluble utokinase plasminogen activator receptor (suPAR) carries information in monitoring TB treatment for Lung Tuberculosis patients. suPAR was measured by ELISA in 21 individuals at the time of enrolment into observational cross sectional based on active tuberculosis and 5 individuals as healthy control. There were 3 groups, 1). patients who had not started treatment (n=7), 2). patients who had been treated for 2 months (n=7), 3). patients who had been treated for 6 months (n=7). Among groups, there were no difference in mean of body mass index, erythrocyte sedimentation rate and monocyte count. Patients positive for TB on direct microscopy were 29% (6 from 21 patients) , 2 patients each groups. The suPAR levels were elevated in patients with active TB compared to healthy control ($P<0.001$). suPAR levels were highest in patients positive for TB on direct microscopy (mean suPAR 4.455 ng/ml). After treatment both 2 months and 6 months, there were no increasing of suPAR level in patients with sputum positive. During the 6-months treatment period, suPAR levels had decreased to the levels of healthy control (before treatment 3.772 ng/ml ; after treatment 1.995 ng/ml). The conclusions of this research was suPAR levels were elevated in TB patients especially in patients positive for TB on direct microscopy. Furthermore, suPAR maybe a potential marker for monitoring TB treatment or efficacy of treatment.

Key words: urokinase plasminogen activator receptor, lung tuberculosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis paru menyerang hampir sepertiga penduduk dunia. Di Indonesia setiap tahun terdapat 557.000 kasus baru TB (WHO, 2005), 250.000 kasus diantaranya merupakan penderita TBC menular. Kondisi ini menempatkan Indonesia pada peringkat ketiga penderita TBC terbanyak di dunia setelah India dan Cina (1).

Keberhasilan pengontrolan terhadap Tuberkulosis sangat bergantung pada tiga faktor utama yaitu : kecepatan dalam mendeteksi *Mycobacterium*, penyediaan antituberkulosis yang lebih efektif dan pelacakan kontak secara seksama untuk mencegah meluasnya penularan lebih lanjut (1). Dalam hubungannya dengan respon pengobatan, selama ini didasarkan pada 1). kemajuan klinis penderita dalam hal berkurangnya keluhan, dan meningkatnya berat badan 2). laboratorium,

menurunnya laju endap darah (LED) 3). perbaikan gambaran foto thoraks penderita. LED dikatakan sering meningkat padaproses aktif, tetapi LED yang normal tidak menyingkirkan tuberkulosis (2). Sejauh ini belum ada marker biologi yang digunakan untuk memantau perbaikan respon terapi Tuberkulosis paru secara bermakna.

Dari suatu penelitian diperoleh hasil, terdapat peningkatan kadar serum soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) seiring dengan progresivitas penyakit oleh karena infeksi human immunodeficiency virus (HIV) dan lebih jauh dikatakan kadar suPAR mempunyai nilai prognostik seperti yang ditunjukkan oleh CD4 T-cell count dan HIV viral load (3). Penentuan suPAR dan disertai penghitungan CD4 T-cell dapat membantu dalam pengambilan keputusan klinis pada infeksi HIV untuk menentukan waktu kapan melakukan uji viral load dan kapan memberikan terapi anti retroviral (4). Studi DUTCH menyebutkan bahwa ekspresi uPAR secara signifikan kadarnya lebih tinggi pada monosit darah perifer penderita tuberkulosis dibandingkan dengan kontrol yang sehat (5). Pada penelitian ini, akan

dievaluasi kadar suPAR sebagai sebagai salah satu marker biologi pada penderita Tuberkulosis pada saat sebelum diterapi, dalam perjalanan terapi dan sesudah diterapi selama 6 bulan.

BAHAN DAN CARA KERJA

Desain penelitian ini adalah *Observational Crossectional* dan data disajikan dalam bentuk tabel serta dianalisis secara statistik menggunakan uji beda nyata *ANOVA*. Subjek penelitian adalah pasien baru dengan Tuberkulosis paru baik BTA positif maupun BTA negatif yang berobat di poli rawat jalan RS. Dr Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi: Pasien baru yang didiagnosa Tuberkulosis paru BTA positif dan Tuberkulosis paru BTA negatif dan mendapat pengobatan obat anti tuberkulosis sesuai paduan PDPI di poli rawat jalan Paru RS. Saiful Anwar Malang, laki-laki dan perempuan usia antara 15 – 55 tahun, indeks masa tubuh (IMT) > 18, bersedia ikut penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi adalah : penderita Tuberkulosis paru yang disertai penyakit penyerta lainnya misalnya, pneumonia bakterial, HIV-AIDS, penyakit jantung, diabetes mellitus, gangguan fungsi hati, penyakit gagal ginjal, dan penderita yang sedang hamil. Berdasarkan rumus, diperoleh besar sampel setiap kelompok adalah 7. Sampel diperoleh secara konsekutif pada penderita yang didiagnosis Tuberkulosis paru di Poli Paru di RS. Saiful Anwar Malang.

Data klinik penderita diperoleh dari catatan *medical record* termasuk hasil laboratorium dan foto thoraks. Spesimen darah sebanyak 3 ml dari penderita diambil untuk mengetahui kadar soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) serum yang diukur melalui teknik *Enzyme Linked Immuno Assay (ELISA)* menggunakan *Quantikine catalog Number DUPOO*.

HASIL PENELITIAN

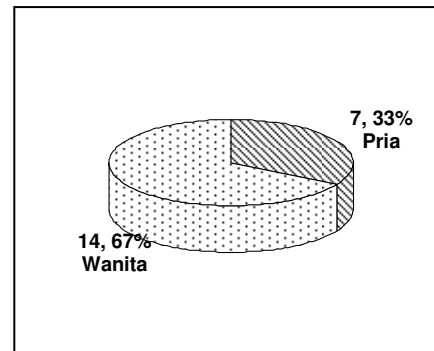
Secara keseluruhan hasil penelitian disajikan dalam tabel berikut ini.

Tabel.1. Data klinis dan laboratorium dari 21 penderita dan 5 kontrol sehat

	Kontrol sehat	Sebelum terapi	Penderita Terapi 2 bulan	Terapi 6 bulan	P value ($< 0,05$)
Gejala :					
Batuk	-	7	6	1	
BB ↓	-	5			
Sesak	-	4			
IMT (kg/m ²) (rerata)	22,9	19,8	19,6	20,4	0,624
Radiologi :					
Lesi luas		3	2	2	
Lesi minimal		4	5	5	
Laboratorium:					
Rerata LED (mm/jam)		59,57	42,42	19,57	0,261
Rerata Monosit (sel/mm ³)		457,14	357,14	371,43	0,387
BTA ⊕		2(7)	2(7)	2(7)	
BTA ⊖		5(7)	5(7)	5(7)	
Rerata suPAR (ng/ml) :	1,468	3,772	2,459	1,995	0,000
BTA ⊕		4,455	2,148	1,452	
BTA ⊖		3,499	2,384	2,23	

Karakteristik Penderita

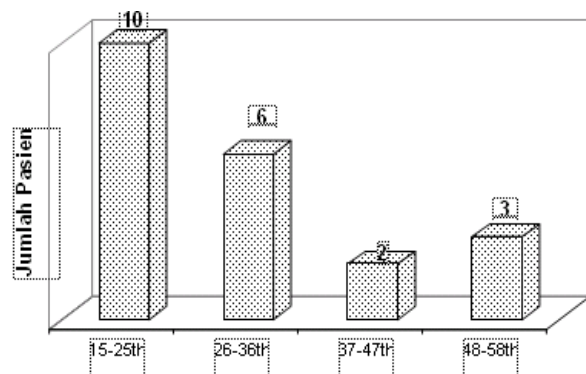
Diperoleh 21 penderita TB paru di Instalasi rawat Jalan paru RSU dr.Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun data karakteristik penderita tercantum dalam gambar berikut dibawah ini :



Gambar 1.

1. Distribusi penderita menurut jenis kelamin

Pada penelitian ini, penderita wanita lebih banyak dari pada penderita pria yakni 14 (67%) penderita wanita dan 7 (33%) penderita pria (Gambar 1).

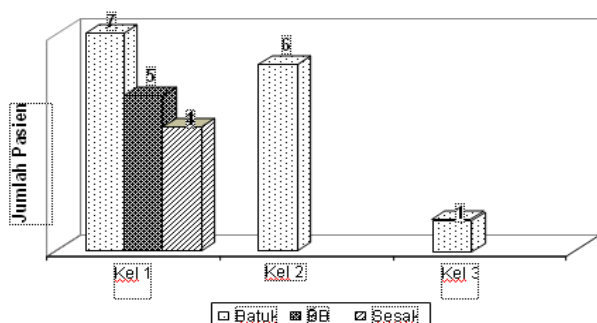


Gambar 2. Distribusi penderita menurut golongan umur

Pada Gambar 2 tampak bahwa penderita pada golongan umur 15-25 tahun menempati jumlah terbanyak yakni 10 orang dan berikutnya golongan umur 26-36 tahun sebanyak 6 orang.

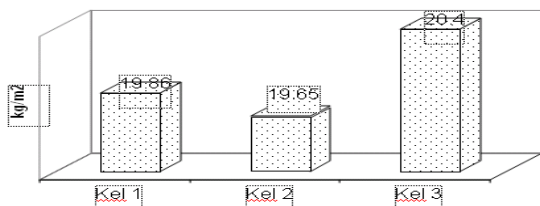
Data Klinik Penderita

Data klinik penderita yang diperiksa meliputi keluhan selama sakit, indeks massa tubuh, laju endap darah, apusan basil tahan asam, hitung monosit darah dan kadar SUPAR. Distribusi data klinik tersebut, tercantum pada gambar berikut :



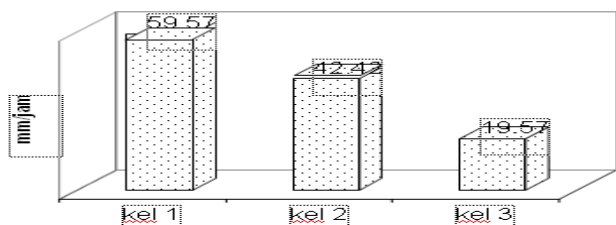
Gambar 3. Distribusi penderita menurut keluhan.

Pada Gambar 3, tampak bahwa keluhan batuk, penurunan berat badan dan sesak didapatkan pada kelompok I yakni kelompok TB paru yang belum mendapat pengobatan. Sedangkan keluhan batuk masih didapatkan pada kelompok yang telah mendapat pengobatan 2 bulan dan 6 bulan, tetapi keluhan tersebut berkurang bila dibandingkan sebelum penderita mendapat pengobatan.



Gambar 4. Distribusi penderita menurut Indeks Massa Tubuh (IMT:kg/m²)

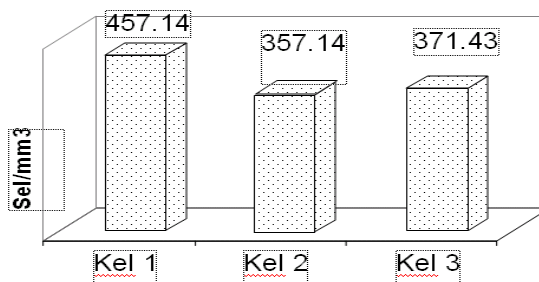
Distribusi menurut indeks massa tubuh, tampak bahwa kelompok 3 yakni penderita TB paru yang telah mendapat pengobatan, rerata indeks massa tubuhnya paling tinggi dibanding kelompok I (yang belum mendapat pengobatan) dan kelompok II (yang telah mendapat pengobatan selama 2 bulan) yakni 20,4 kg/m². Tetapi dari hasil uji ANOVA, terlihat bahwa F hitung adalah 0,485 dengan probabilitas 0,624. Karena probabilitas lebih dari 0,05, maka rerata indeks massa tubuh ketiga kelompok tidak berbeda secara nyata (Gambar 4).



Gambar 5. Distribusi penderita menurut Laju Endap Darah (mm/jam)

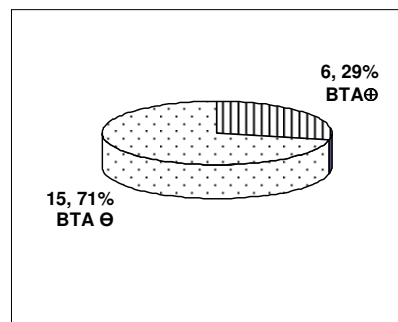
Pada penelitian ini diperoleh data bahwa, rerata laju endap darah pada kelompok I menempati posisi tertinggi yakni 59,57 mm/jam dan yang paling rendah adalah kelompok III yakni 19,57 mm/jam. Menurut hasil uji ANOVA, setelah dilakukan transformasi, terlihat bahwa F hitung adalah 1,447

dengan probabilitas 0,261. Karena probabilitas lebih dari 0,05, maka rerata laju endap darah pada tiga kelompok tidak berbeda secara nyata (Gambar 5).



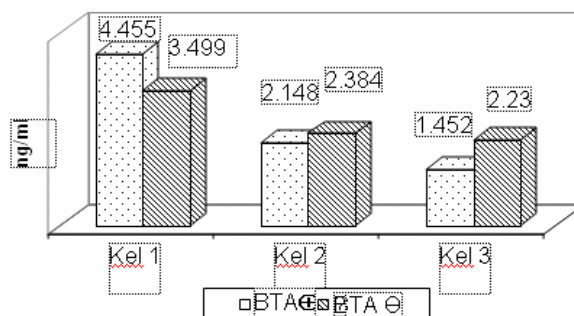
Gambar 6. Distribusi penderita menurut jumlah monosit darah (sel/mm³)

Pada Gambar 6 tampak bahwa, rerata jumlah monosit darah tertinggi (457,14) ada pada kelompok I yakni penderita TB paru yang belum mendapat pengobatan. Disusul berikutnya adalah kelompok III, yakni penderita yang telah mendapat pengobatan selama 6 bulan. Menurut hasil uji ANOVA, terlihat bahwa F hitung adalah 1,000 dengan probabilitas 0,387. Karena probabilitas lebih besar dari 0,05, maka tidak terdapat perbedaan rerata hitung monosit darah pada tiga kelompok.



Gambar 7. Distribusi penderita menurut hasil apusan Basil Tahan Asam (BTA)

Pada penelitian ini, penderita dengan apusan BTA negatif didapatkan lebih banyak daripada penderita dengan apusan BTA positif, yakni 15 (71%) untuk apusan BTA negatif dan 6 (29%) untuk apusan BTA positif.



Gambar 8. Rerata kadar sUPAR (ng/ml) menurut apusan BTA

Pada kelompok I dengan apusan BTA positif, kadar sUPAR didapatkan yang tertinggi dibandingkan pada kelompok II dan III. Yakni sebesar 4,455 ng/ml. Sedangkan menurut hasil uji ANOVA, terlihat bahwa F hitung adalah 12,811 dengan probabilitas 0,000. Karena probabilitas lebih kecil dari 0,05, maka terdapat perbedaan rerata kadar sUPAR pada tiga kelompok. Dan ternyata, rerata kadar sUPAR dari kelompok I berbeda secara nyata dengan kelompok II, III, dan IV. Rerata kadar sUPAR dari kelompok II dan III tidak berbeda secara nyata. Kelompok III tidak berbeda secara nyata dengan kelompok II dan IV.

PEMBAHASAN

Karakteristik Penderita

Pada penelitian ini jumlah pasien dengan jenis kelamin wanita (67%) didapatkan lebih tinggi daripada jumlah pasien pria (33%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Chandrawati H pada tahun 2006 dimana pasien wanita sebanyak 60% dan pria 40% (2). Sebaran pasien menurut jenis kelamin pada penelitian ini belum dapat dikatakan menggambarkan keadaan yang sebenarnya, karena sampel pada penelitian ini hanya diambil di poli paru RSSA dengan waktu pagi hingga siang hari. Sehingga wanita terutama ibu-ibu yang tidak bekerja lebih berpeluang untuk memeriksakan diri.

Pada penelitian ini didapatkan distribusi umur pasien TB paru terbanyak pada kelompok umur 15 – 25 tahun. Secara keseluruhan kelompok umur 15 - 47 tahun mendominasi pasien TB paru. Hal ini sesuai dengan penelitian Tetra (2005) yang mendapatkan kelompok umur < 40 tahun dan penelitian Basuki (2006) yang mendapatkan kelompok umur 25 – 34 tahun yang mendominasi pasien TB paru. Demikian juga dengan laporan WHO bahwa di negara berkembang, 75% penderita TB paru mengenai kelompok umur produktif yakni 15 – 50 tahun (1).

Data Klinik Penderita

Keluhan batuk, penurunan berat badan dan sesak didapatkan pada kelompok I yakni kelompok TB paru yang belum mendapat pengobatan. Keluhan batuk masih didapatkan pada kelompok yang telah mendapat pengobatan 2 bulan dan 6 bulan, tetapi keluhan tersebut berkurang bila dibandingkan sebelum penderita mendapat pengobatan. Gejala respiratori pada penelitian ini yang menonjol berupa batuk. Batuk yang pertama terjadi oleh karena iritasi bronkus atau didapatkan keterlibatan bronkus yang selanjutnya batuk diperlukan untuk mengeluarkan dahak yang keluar. Sesak napas bisa terjadi oleh karena batuk yang memberat, obstruksi sekret pada bronkus, konstriksi bronkus atau oleh karena efusi pleura (1,2).

Pada penelitian ini, kelompok 3 yakni penderita TB paru yang telah mendapat pengobatan, rerata indeks massa tubuh (IMT)nya paling tinggi

yakni 20,4 kg/m² dibanding kelompok I (yang belum mendapat pengobatan) dan kelompok II (yang telah mendapat pengobatan selama 2 bulan). Walau demikian, hasil uji ANOVA rerata indeks massa tubuh ketiga kelompok tidak berbeda secara nyata. Hal ini mungkin disebabkan karena pengambilan data secara *cross sectional* dan jumlah sampel kurang mencukupi. Hasil akan lebih baik bila pengambilan data secara kohort, seperti yang disampaikan pada penelitian Chandrawati H (2006) bahwa terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara IMT awal bulan dengan bulan ke 2 pengobatan dan bulan ke 6 pengobatan (2).

Diperoleh data bahwa, rerata laju endap darah pada kelompok I menempati posisi tertinggi yakni 59,57 mm/jam dan yang paling rendah adalah kelompok III yakni 19,57 mm/jam. Walaupun demikian hasil uji ANOVA rerata laju endap darah pada tiga kelompok tidak berbeda secara nyata. Hal ini berbeda dengan yang dilaporkan oleh Chandrawati H , yaitu data diperoleh secara kohort bahwa terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara LED awal bulan dengan akhir bulan ke 2 dan akhir bulan ke 6. Menurut PDPI, laju endap darah (LED) jam pertama dan kedua dapat digunakan sebagai indikator penyembuhan pasien. LED sering meningkat pada proses aktif, tetapi laju endap darah yang normal tidak menyingkirkan tuberkulosis (1).

Pada penelitian ini rerata jumlah monosit darah tertinggi (457,14) ada pada kelompok I yakni penderita TB paru yang belum mendapat pengobatan. Selanjutnya adalah kelompok III, yakni penderita yang telah mendapat pengobatan selama 6 bulan. Menurut hasil uji ANOVA tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata hitung monosit darah pada tiga kelompok. Mengingat nilai normal jumlah monosit darah adalah $0,3 - 0,8 \times 10^3$, maka rerata jumlah monosit darah pada kelompok I (457,14), kelompok II (357,14) dan kelompok III (371,43) masih dalam batas normal. Muller, Morris CD, Schmitt, mendapatkan monositosis absolut ringan atau relatif pada 29% sampai 60% pasien TB (6,7,8).

Pemeriksaan bakteriologi untuk menemukan kuman tuberkulosis mempunyai arti yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis. Pada penelitian ini, penderita dengan apusan BTA negatif 15 (71%) didapatkan lebih banyak daripada penderita dengan apusan BTA positif 6 (29%). Perlu diketahui pengambilan dahak dilakukan 3 kali (SPS) yakni sewaktu / spot (dahak sewaktu saat kunjungan); pagi (keesokan harinya); dan sewaktu / spot (pada saat mengantarkan dahak pagi). Berdasarkan hasil penelitian Basuki (2006), pemeriksaan mikroskopik BTA dahak setiap pagi 3 hari berturut-turut mempunyai kepositifan lebih tinggi daripada pemeriksaan mikroskopik BTA dahak SPS (9). Pada penelitian ini, kelompok I dengan apusan BTA positif, kadar sUPAR didapatkan yang tertinggi dibandingkan pada kelompok II dan III. Yakni sebesar 4,455

ng/ml. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Olsen (2002) dimana kadar suPAR secara bermakna lebih tinggi pada kasus TBC dibandingkan dengan kasus non TBC (5). Disamping itu kadar suPAR tertinggi ditemukan pada kasus TBC dengan bakteri tahan asam (BTA) positif, diikuti dengan BTA negatif pada apusan tetapi positif pada kultur dan kemudian kasus TBC dengan BTA negatif baik pada apusan maupun kultur. Kultur merupakan metode yang lebih sensitif dibandingkan direct microscopy (apusan) dalam mendeteksi adanya BTA pada sputum, dan hal ini menunjukkan bahwa kadar suPAR didalam darah berhubungan dengan jumlah bakteri didalam sputum dan tentu saja jumlah bakteri didalam bronkhus. Selanjutnya dijelaskan pula bahwa tidak terdapat perbedaan kadar suPAR pada penderita yang mendapat pengobatan dengan pasien dengan BTA apusan negatif (10).

2.

Hasil uji ANOVA pada penelitian ini, terdapat perbedaan rerata kadar suPAR pada tiga kelompok. Dan ternyata, rerata kadar suPAR dari kelompok I berbeda secara nyata dengan kelompok II, III, dan IV. Rerata kadar suPAR dari kelompok II dan III tidak berbeda secara nyata. Kelompok III tidak berbeda secara nyata dengan kelompok II dan IV. Tampaknya pengobatan OAT dengan regimen (2HRZE/4H3R3) berhubungan secara bermakna dengan penurunan kadar suPAR. Pada penelitian Olsen juga dilaporkan kondisi yang sama yakni, terdapat penurunan kadar suPAR pada 45 penderita TB sputum positif dan penurunan kadar suPAR yang tidak bermakna pada 15 pasien TB kultur-positif (5). Olsen juga melaporkan, peningkatan kadar suPAR setelah pengobatan pada penderita HIV positif. Oleh karenanya disebutkan bahwa diperlukan studi khusus untuk menentukan pengaruh infeksi HIV terhadap kadar suPAR pada penderita TB selama periode pengobatan (11). Enam

bulan terapi antituberkulosis tampaknya dapat menurunkan kadar suPAR secara signifikan hampir mendekati kadar suPAR kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pengukuran kadar suPAR sangat bermanfaat untuk monitoring respon terapi pada penderita TB paru. Kadar suPAR yang tinggi dihubungkan dengan prognosa yang buruk dan diperlukan pemeriksaan klinis lebih lanjut.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini, dapat diambil kesimpulan bahwa Kadar soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) meningkat pada penderita TB paru aktif yakni sebesar 3,772 ng/ml.

Kadar suPAR sangat meningkat pada penderita dengan BTA sputum positif yang belum mendapat pengobatan, yakni sebesar 4,455 ng/ml.

Selama pengobatan kadar suPAR secara bermakna menurun, menunjukkan bahwa kadar suPAR dapat digunakan untuk memonitor keberhasilan terapi TB paru. Diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar, dari berbagai pusat pengobatan TB paru dan dengan pengambilan data secara kohort untuk memperkuat kesimpulan penelitian ini.

Mengingat Indonesia dihadapkan pula pada masalah *emerging and Re-emerging Infectious Diseases (ERID) dan Non-communicable Diseases* yang meningkat, perlu dipertimbangkan munculnya mixed-infection. Dengan demikian peran suPAR perlu diteliti lebih jauh dalam hal patogenesis, mekanisme regulasi molekuler dan hubungannya dengan progres penyakit. Sebagai contoh perlu dilakukan penelitian kadar suPAR pada pasien TB dengan kondisi tertentu yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi misalnya kasus TB pada HIV AIDS dan pasien MDR-TB.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman Diagnosis Dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Indah Offset Citra Grafika, 2006. h. 1-64.
2. Chandrawati H. Hubungan Body Mass Index dan laju endap darah (LED) pada penderita tuberkulosis paru sesudah pengobatan antituberkulosis 6 bulan. Malang: Universitas Brawijaya, 2006. h. 42-52.
3. Sidenius N, Sier CFM, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor of survival in human immunodeficiency virus infection. The America Society of Hematology 2000: 4091-4095.
4. Siawaya. JFB, Ruhwald M, Eugen-Olsen J, Walzi G, Correlates for disease progression and prognosis during concurrent HIV/TB infection. International Journal of Infectious Diseases, 2007, 11 : 289-299
5. Olsen JE, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predict mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6(8):686-692.
6. Schlesinger LS. Phagocytosis and toll-like receptor in tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM. Tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 203-209.
7. GML, Rom WN, Ciotoli C, Talbot A, Martiniuk F, Cronstein B, et al. Mycobacterium tuberculosis alters expression of adhesion molecules on monocytic cells. Infection and Immunity. 1994; 62: 2515-2520.
8. Ramirez GML, Rom WN, Ciotoli C, Talbot A, Martiniuk F, Cronstein B, et al. Mycobacterium tuberculosis alters expression of adhesion molecules on monocytic cells. Infection and Immunity. 1994; 62: 2515-2520.

9. Basuki SA, Pradjoko I. Perbandingan Efektifitas Penegakan Diagnosis Tuberkulosis Paru Melalui Metode Pengumpulan Dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS) dan Pagi-Pagi-Pagi (PPP) Pada Penderita Rawat Inap Di RSUD Dr. Soetomo. *Konferensi Nasional PDPI 2007*. 177-181.
10. Juffermans NP, Dekkers PEP, Verbon A, Speelman, Deventer SJH, Poll T. Concurrent upregulation of urokinase plasminogen activator receptor and CD11b during Tuberculosis and experimental endotoxemia *Infection and Immunity*. 2001; 69: 5182-5185.
11. Juffermans NP, Verbon A, Speelman, Deventer SJH, Poll T. Elevated chemokine concentrations in sera of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative patients with Tuberculosis: a possible role for mycobacterial lipoarabinomannan. *Infection and Immunity*. 1999; 67: 4295-4297