

TÜBERKÜLOZ PLÖREZİLERİNDE PLEVRAL SIVI GAMA-İNERFERON DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ

Tülay AKARCA*, Kadri ÇIRAK**, Dursun TATAR**, Rifat ÖZACAR**, Hüseyin HALİLÇOLAR**,

* Ali Halim Bayer Verem Savaş Dispanseri, Konak, İZMİR.

** İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenışehir, İZMİR.

ÖZET

Plevral sıvıda homojenizasyon ve kültür yöntemiyle asidorezistan basil (ARB) aranması ve plevral biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi sonrasında bile yaklaşık % 10 tüberküloz (Tb) plörezi olgusuna tanı konamamaktadır. Tüberküloz plörezi T lenfositlerin fazla miktarda γ -IFN ürettikleri bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı farklı etyolojilere bağlı oluşmuş plevral sıvılarda γ -IFN düzeyini ölçerek Tb plörezi için tanısal duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemektir.

Seksen dokuz olgunun 32'sinde Tb plörezi, 17'sinde malign, 15'inde transüdatif, 12'sinde etyolojisi belirlenemeyen eksudatif, yedisinde paramalign ve altısında parapnömonik plörezi saptandı. Tüberküloz plörezi tanısında plevral sıvı γ -IFN düzeyi ölçümünün duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 94.7 olarak bulundu. Plevral sıvı miktarıyla γ -IFN düzeyi arasında ilişki bulunamadı. Pulmoner tutulumu da olan Tb plörezi olgularında γ -IFN düzeyi daha yüksek bulundu (604 ± 183 ve 392 ± 232 pg/ml). Tüberküloz plörezi olgularında eritrosit sedimentasyon hızıyla plevral sıvı γ -IFN düzeyi arasında orta derecede doğrusal ilişki bulundu ($r=0.5827$, $p=0.0005$). Sonuç olarak Tb plörezi tanısında plevral sıvıda γ -IFN düzeyi ölçümü oldukça etkin, yüksek duyarlılık ve özgüllükte güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz plörezi, gama interferon.

(Solunum 2002;4:240-244)

SUMMARY

INTERFERON-LEVEL IN PLEURAL EFFUSIONS FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PLEURISY

Despite histopathologic evaluation of pleural biopsy, acid-fast staining and culture of pleural fluid, at least 10% of pleural tuberculosis (PT) remain undiagnosed. T-lymphocytes are known to produce huge amounts of interferon- γ (IFN- γ) in tuberculosis (TB). Therefore the purpose of the present study was to determine IFN- γ levels in pleural fluids of different etiology and the diagnostic sensitivity and specificity of pleural fluid IFN- γ levels for the diagnosis of PT. Relationship between presence of pulmonary TB and IFN- γ levels in pleural fluid was also evaluated.

Of 89 patients studied, 32 had pleural tuberculosis. 17 had malignant, 15 had transudative, 12 had etiologically undiagnosed exudative, 7 had paramalign, and 6 had parapneumonic effusions. Pleural fluid IFN- γ level was found to have a sensitivity of 100% and a specificity of 94.7% in the diagnosis of PT. There was no relation between the level of pleural fluid and IFN- γ level. Patients with pulmonary TB had higher levels of IFN- γ in their pleural fluids comparing with those without parenchymal involvement (604 ± 183 and 392 ± 232 pg/ml respectively). A moderate linear relation was found between erythrocyte sedimentation rate and IFN- γ levels of patients with TB ($r=0.5827$, $p=0.0005$). In conclusion, determination of IFN- γ level in pleural fluid was very effective, reliable method with high sensitivity and specificity for the diagnosis of PT.

Key words: Tuberculosis, interferon-gamma.

(Solunum 2002;4:240-244)

Yazışma Adresi : Dr. Kadri ÇIRAK. 1359. sok. no:1/17 Umut Sitesi Alsancak, İZMİR.

Tel.: (0232) 421 85 48 - Faks: (0232) 458 72 62 - Cep: 0532 255 08 28

e-mail: cirakdr@rt.net.tr

* Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)'nin XXV. Ulusal Kongresi (5-9 Haziran 1999, İstanbul) ve World Congress on Lung Health and 10th European Respiratory Society Annual Congress (August 30-September 3, Florence, Italy)'de sunulmuştur.

GİRİŞ

Dünya’da halen önemli bir sağlık sorunu olan tüberküloz (Tb) infeksiyonu olguların % 85’inde akciğerlerde yerleşirken % 3-6 olguda da pleval tutulum görülmektedir (1). Pleval Tb tanısı pleval sıvı ve dokuda asidorezistan basil (ARB)’in saptanması ya da pleval doku biyopsi örneğinde kazeifikasyon nekrozu gösteren granülatöz inflamasyonun gösterilmesiyle konabilmektedir. Ancak basilin pleval sıvı veya dokuda homojenizasyon ve/veya kültür yöntemiyle saptanabilme oranı % 50’den azdır. Daha hızlı ve daha yüksek olasılıkla tanı konabilmesine karşın, PCR ile bile olguların ancak % 60-80’ine tanı konabilmektedir. Pleval biyopsisi invaziv bir girişimdir ve bazı olgularda tanıya ulaşmak için birkaç kez tekrarlanması gerekmektedir. Bu yöntemle bile tanı olasılığı ancak % 70’lere ulaşmaktadır. Bu nedenlerle Tb plözide basit, kesin sonuç veren bir testin varlığı büyük avantaj sağlayacaktır (2, 3). Tüberküloz plözilerinde pleval sıvısında artmış T lenfositlerin yanında, aktive olmuş bu hücrelerden salınan bazı lenfokinlerin de yüksek seviyede bulunmasının tanıya yardımcı olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda bu konuda en çok dikkati çeken lenfokinlerden biri de γ -IFN’dir. Tb plözilerin lenfositten zengin sıvılar olması ve artmış γ -IFN düzeyleri nedeniyle, bu parametrenin tanısal değerinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir (2-4). Çalışmamızda pleval sıvı γ -IFN düzeyiyle etyoloji, sıvı miktarı, parankim lezyonunun bulunup bulunmaması ve tanıda kullanılan diğer parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1997-Ocak 1998 tarihleri arasında pleval effüzyon nedeniyle izlenen İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nden 79, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği’nden 10 toplam 89 olgu (69 erkek, 20 kadın) çalışmaya dahil edildi. Pleval effüzyon etyolojilerine göre olgular altı gruba ayrıldı. Bunlar;

1. Kalp, böbrek veya karaciğer yetmezliğine bağlı transüdatif pleval sıvısı olanlar.
2. Etiyolojisi saptanamamış eksüdatif plözisi olanlar
3. Parapnömonik plözisi veya ampiyem olguları
4. Paramalign plözili olgular

5. Malign plözili olgular
6. Tb plöziler

Pleval effüzyonların transüda-eksüda ayrımı Light kriterlerine göre yapıldı (2). Tüberküloz plözisi tanısı pleval sıvıda asidorezistan basil (ARB)’in gösterilmesi ya da pleval doku biyopsi örneğinin incelenmesinde “kazeifikasyon nekrozu gösteren granülatöz inflamasyon” saptanmasıyla kondu.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan olgular çalışmaya dahil edilmediler.

1. Plözisi yapabilecek birden fazla hastalık varlığı
2. Gebe ve emziren hasta
3. İmmünyüpresif tedavi alıyor olması
4. Etiyolojiye yönelik tedavi alıyor olması
5. Olgunun girişimi kabul etmemesi

Olguların demografik, laboratuvar, radyolojik özellikleri dosyalarından araştırıldı. Pleval sıvıda γ -IFN düzeyi ölçümü EÜTF Hematoloji laboratuvarında yapıldı. Pleval sıvısı 3000 devirde 15 dakika santrifüje edildi. Testin çalışılacağı güne kadar süpernatant kısmı -20°C ’de saklandı. R&D firmasının (Minneapolis, MN, USA) ürettiği “Quantikine™ Human IFN- γ Immunoassay ELISA” kiti kullanıldı. Kitin ölçebildiği en düşük γ -IFN konsantrasyonu 3.0 pg/ml, aynı konsantrasyon 20 farklı örnekte çalışıldığında varyasyon katsayısı (CV=standart sapma/ortalama) % 3-4, diğer sitokinlerle çapraz reaksiyonu yok, sağlıklı gönüllülerin tamamında serum değerleri 15.6 pg/ml’nin altında idi.

Sayısal değişkenler ortalama standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren parametreler ANOVA testiyle araştırıldı. Değişkenler parametrik değil ve normal dağılım göstermiyorsa fark Kruskal-Wallis testiyle araştırıldı. Tüm olgular ve eksüdatif plözililer Tb olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı, iki grup birbiriyle değişken parametrikse student’s t testi, değilse Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüberküloz plözilerdeki γ -IFN düzeyiyle bakılan diğer parametreler arasında ilişki araştırılırken normal dağılım gösteren parametrelerde lineer regresyon analizi yapıldı

BULGULAR

Seksen dokuz olgunun 60’ı erkek, 29’u kadın ve yaş ortalamaları 46 ± 20 (16-84) idi. Gruplardaki olguların sayıları ve tanılarına göre dağılımları Tablo I’de gösterilmiştir.

Tablo I: Gruplardaki olgu sayıları ve tanıları.

Grup	Etyoloji	Olgu	Toplam
(1) Transüdatif plörezi	Siroz	11	15
	Konjestif kalp yetmezliği	3	
	Kronik böbrek yetmezliği	1	
(2) Eksüdatif plörezi	Etyolojisi bilinmiyor	12	12
(3) Parapnömonik plörezi veya ampiyem	Parapnömonik		6
		6	
(4) Paramalign plörezi	Akciğer kanseri	4	7
	Böbrek tümörü akciğermet	1	
	Hodgkin akciğer met	1	
	Meme kanseri akciğer met	1	
(5) Malign plörezi	Akciğer kanseri	10	17
	Malign (tipi belli değil)	3	
	Meme kanseri	2	
	Mezotelyoma	2	
(6) Tüberküloz plöreziler	Parankim hastalığı yok	22	32
	Parankim hastalığı var	10	
Toplam			89

Tüberküloz plörezi tanısı 27 olguya plevral doku biyopsisiyle konurken üç olguda aktif akciğer Tb saptandığından plevral biyopsi yapılmadı. Biyopside non-spesifik plörit saptanan iki olgunun birinde plevral sıvıda asido-rezistan basil (ARB) homojenizasyonla, diğerinde kültür yöntemiyle olumlu olarak saptandı. Tüberküloz plözili olguların % 31'inde parankim tutulumu izlendi.

Altı grup olgunun yaş, cins, ateş, kilo kaybı ve semptomlarının süreleri Tablo II' de görülmektedir.

Tablo II: Olguların Özellikleri.

	Yaş* +	Cins E/K	Ateş**, c	Kilo kaybı**	Semptom süresi***, d
Grup 1	63±17 (21-81)	6/5	0 (0)	1 (7)	6 ay
Grup 2	52±16 (17-70)	10/2	5 (42)	3 (25)	3.5 ay
Grup 3	33±17 (16-64)	4/2	5 (83)	1 (17)	2 hafta
Grup 4	52±18 (19-67)	4/3	1 (14)	1 (14)	3 ay
Grup 5	58±16 (28-84)	10/7	4 (24)	6 (35)	2 ay
Grup 6	30±13b (16-74)	23/9	24 (75)	9 (28)	3 hafta
Toplam	46±20 (16-84)	60/29	39 (44)	21 (24)	2 ay

* Ortalama SD, (alt-üst sınır), Ortanca

** Parantez içindeki rakamlar yüzdeleri ifade eder

*** Ortanca

+ ANOVA testi $p < 0.0001$

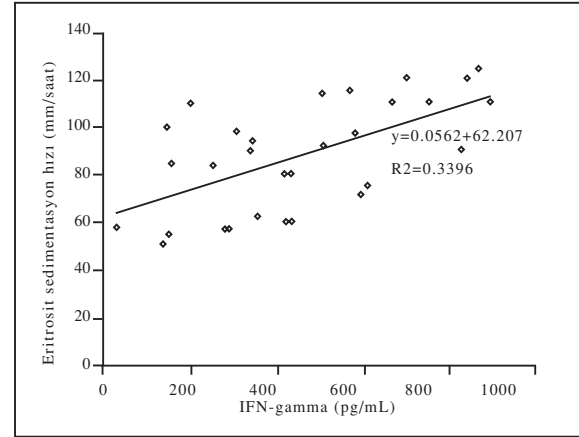
a Grup 1 ve 5'ten farklı ($p < 0.05$)

b Grup 1,2,4 ve 5'ten farklı ($p < 0.05$)

c Ateş görülme sıklığı Tb ve parapnömonik plözili olgularda daha fazla

d Semptom süresi gruplar arasında farklı $p=0.001$

Plevra sıvısında bakılan δ -IFN düzeyi ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) arasında doğrusal bir ilişki saptandı (Şekil 1).

**Şekil 1:** Plevra sıvısında bakılan δ -IFN ile ESR arasındaki ilişki.

Olguların plevral effüzyonlarında saptanan δ -IFN düzeyleri Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III: Gruplara göre olguların plevra sıvısındaki δ -IFN düzeyleri.

Gruplar	Olgu sayısı	g-IFN çok düşük	g-IFN <25pg/mL	g-IFN \geq 25pg/mL
Grup 1	15	13 (87)	2 (13)	0 (0)
Grup 2	12	10 (83)	0 (0)	2 (17)
Grup 3	6	5 (83)	1 (17)	0 (0)
Grup 4	7	5 (71)	1 (14)	1 (14)
Grup 5	17	16 (94)	1 (6)	0 (0)
Grup 6	32	0 (0)	0 (0)	32 (100)

Plevral sıvı miktarıyla plevral sıvı δ -IFN düzeyi arasında ilişki araştırıldı. Bulgular Tablo IV'te sunulmuştur.

Tablo IV: Tüberküloz plözili olgularda plevra sıvısı miktarı ve IFN- δ düzeyi arasındaki ilişki.

	Sayı	IFN-g Düzeyi
Plevra sıvısı 1/3'ten az	8	362.2c 199.4
Plevra sıvısı 1/3-2/3 arası	18	532.0±241.2
Plevra sıvısı 2/3'ten çok	6	364.6±223.4
p		0.2318

Pulmoner tutulum varlığına göre Tb plörezi olgularında δ -IFN düzeyleri Tablo V'te gösterilmiştir.

Tablo V: Pulmoner tutulum varlığına göre Tb plörezi olgularında γ -IFN düzeyleri.

	Parankim tutulumu var	Parankim tutulumu yok	p değeri
g-IFN	574.8 (604.4±183.0)	346.8 (391.7±231.8)	0.0159
Olgu sayısı	10	22	

Plevra Sıvısı γ -IFN Düzeyi ölçümünün Tb plörezi tanısındaki yeri Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI: Testin tanısal verimliliği.

g-IFN (>25pg/mL)	%
100	Duyarlılık
94.7	Özgüllük
91.4	Pozitif prediktif değeri
100	Negatif prediktif değeri
96.6	Doğruluk oranı

TARTIŞMA

Tüberküloz plörezilerinde pleval sıvısında T lenfositleri artmıştır. İmmun interferon veya tip II interferon olarak da bilinen γ -IFN genellikle CD4 + (T-helper) hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Makrofaj aktivasyonunda en önemli lenfokindir ve bu etkisini 1-25 (OH)₂ vit D3 yapısını sağlayarak gerçekleştirmektedir. Pleval sıvıda yüksek γ -IFN düzeyi Tb plörezi tanısında kullanılmaktadır (2-4).

Tüberküloz plörezi γ -IFN'in tanısal değeri ilk kez Ribera (5) tarafından araştırılmış, oldukça spesifik ancak pahalı bir tetkik olduğu vurgulanmıştır. Shimokata (6) 40 olguluk serisinde γ -IFN'in Tb ve malign plörezi ayırımında önemli olduğunu saptamıştır. Papandreu (7) 66 olguluk serisinde γ -IFN için 5 IU/ml sınır alındığında Tb plörezi γ -IFN için % 100 duyarlılık ve özgüllük saptamıştır. Wongtim (8) γ -IFN eşik değerini 240 pg/ml aldıklarında Tb plörezi tanısında γ -IFN'in % 94.9 duyarlı ve % 96.3 özgül olarak saptamışlardır. Valdes (9) 405 olguluk serisinde Tb plörezi erken tanısında γ -IFN'i % 94.2 duyarlı ve % 91.8 özgül olarak saptamıştır. Ülkemizden Karalezli (10) 35 olguluk serisinde Tb plörezi tanısında testi % 70 duyarlı, % 94 özgül olarak bulmuştur. Aktoğu (11) γ -IFN sınırını 3 IU/ml aldıkları çalışmada testi % 100 duyarlı, % 84 özgül bulmuşlardır. Çalışmamızda tüberküloz plörezi olgularının tümünde pleval sıvısında γ -IFN yüksek düzeylerde saptandı. Buna karşın hem benign transuda özelliğinde pleval sıvısı olan olguların örneklerinde, hem de diğer eksudatif effüzyonlarda γ -IFN genellikle ölçülemeyecek kadar düşük

düzeylerdeydi. Tüberküloz plörezi olgularının dışında kalan 57 olgudan yalnızca üç tanesinin γ -IFN düzeyi 25 pg/ml'nin üzerinde bulundu. Bu olgulardan birinde küçük hücreli akciğer kanseri ve sitolojik olarak benign karakterli pleval sıvısı vardı. Diğer iki olgu etyolojisi bilinmeyen lenfosit egemenliği olan eksudatif pleval effüzyona sahipti. Olgulardan birinde tüberkülin olumluluğu olmasına karşın iki kez tekrarlanan pleval biyopsisi nonspesifik inflamasyon karakterinde idi. Tüberküloz plörezilerle ilgili eski dönem çalışmalarda tüberkülin olumlu, lenfosit egemenliği olan eksudatif pleval effüzyonlarda biyopsi desteklemese bile etyolojinin % 43-65 tüberküloz olduğu belirtilmektedir (12). Bu durumda etyolojisi kesin belirlenemeyen ve γ -IFN düzeyleri yüksek olan bu iki olguda gerçekte tüberküloza bağlı pleval effüzyonun var olabileceği düşünülebilir. Bu verilere göre pleval sıvısındaki γ -IFN düzeyinin tüberküloz infeksiyonunu göstermedeki duyarlılığı %100 özgüllüğü % 94.7 bulundu. Bu değerler hesaplanırken kesin tanısı olmayan olgularda hastalığın olmadığı varsayıldı.

Ribera(5), pleval sıvısı miktarı daha fazla olan Tb plörezi olgularında γ -IFN'yi daha yüksek saptamış fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Villena (13) ise daha geniş kapsamlı çalışmada böylesi bir ilişki bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda pleval sıvısı düzeyi ile sıvıdaki γ -IFN düzeyi arasında ilişki saptamadık.

Ribera (15) ve Villena (13) akciğer tüberkülozu olan olgulardaki pleval sıvı γ -IFN düzeylerini parankim tutulumu olmayanlarda ölçülenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha yüksek saptamışlar. Çalışmamızda akciğer parankim tutulumu olan olguların pleval sıvısındaki γ -IFN düzeyi, olmayanlara göre yüksek bulundu (p=0.0159). IL-1, TNF- μ , γ -IFN gibi sitokinlerin akut faz reaktanlarının salgısını uyardığı bilinmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı da akut faz reaktanları artışının dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pek çok çalışmada Tb plörezi olgularda serumda γ -IFN düzeyinde artış izlenmemiştir. Böyle olduğu halde akut faz reaktanlarını artırıcı sistemik bir etki göstermesi bu tür sitokinlerin plazma yarı ömürlerinin çok kısa olmasıyla açıklanabilir. Köktürk (14) 79 olguluk çalışmada Tb plörezi tanısında pleval sıvı/serum γ -IFN oranının en az pleval sıvı γ -IFN düzeyleri kadar değerli olduğunu ve sınır değer 20 alındığında Tb/non-Tb ayırımının kolaylıkla yapılabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda eritrosit sedimentasyon hızı ile γ -IFN arasında pozitif bir ilişki izlendi.

Bir tanı yönteminin rutin kullanımı için gerekli koşullar kolay uygulanabilmesi, ucuz olması, invaziv olmaması,

hasta tarafından kabul edilebilir olmasıdır. γ -IFN düzeyi ölçümü 13-15 ABD dolarıdır ve kendisiyle karşılaştırılabilen tek test olan adenozin deaminaz (ADA) ölçümünden daha pahalıdır. Bununla birlikte bir hemogram ölçümünün 10 ABD doları civarında olduğu düşünülürse testin fiyatı yönünden reddedilmesi çok da doğru olmayacaktır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da tüberküloz plörezide plevra sıvısında γ -IFN konsantrasyonunun çok yüksek düzeylere çıktığı ve bunun tüberküloz için ileri derecede özgül ve duyarlı olduğu ortaya konmuştur. Bugün için plevra sıvılarının ayırıcı tanısında ADA ölçümü giderek yaygın kullanılırken bu testin bazı konularda (parapnömonik effüzyonlar ve lenfomalar gibi) kısıtlılığını dikkate alınarak, γ -IFN düzeyi ölçümünün de pratiğe yansıtılması, yani tanısal amaçlı kullanılması gündeme gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Frye MD, Pozsik CJ, Sahn SA. Tuberculous pleurisy is more common in AIDS than in non-AIDS patients with tuberculosis. *Chest* 1997;112:393-397.
2. Light RW. Pleural diseases. Third edition. Baltimore: Williams and Wilkins. 1995;154-166.
3. Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:245-249.
4. Rohrbach MS. T-lymphocytes and pleural tuberculosis. *Chest* 1986;89:473-474.
5. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Espanol T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988;93:308-311.
6. Shimokata K, Saka H, Murate T, et al. Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest* 1991;99:1103-1107.
7. Papandreu L, Lymberis C, Manetou A, et al. Diagnostic value of interferon gamma in the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J* 1993;6:505s.
8. Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungham K, et al. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusion. *Thorax* 1999;54:912-921.
9. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest* 1993;103:458-465.
10. Karalezli A, Gündoğdu C, Samurkaşoğlu B ve ark. Tüberküloz plörezisi tanısında gamma interferonun rolü "adenozin deaminaz ile karşılaştırılması". *Solunum Hastalıkları* 1994;5:233-241.
11. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Topçuoğlu R. Tüberküloz plörezide gamma interferonun tanısal değeri. *Tüberküloz ve Toraks* 1997;45:178-181.
12. Ferrer JS, Mudoz XG, Orriols RM, et al. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, long term follow-up study. *Chest* 1996;109:1508-1513.
13. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, et al. Interferon gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2635-2639.
14. Köktürk O, Ekim N, Fırat H, Nadirler F. Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısı/serum gamma interferon oranının tanısal değeri. *Toraks Dergisi* 2000;1:30-34.