

Tüberküloz Plörezilerinde Plevra Sıvısı/Serum Gamma İnterferon Oranının Tanısal Değeri

Oğuz Köktürk¹, Numan Ekim¹, Hikmet Fırat¹, Fatih Nadirler²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi

ÖZET

T lenfositlerden salınan bazı lenfokinlerin, makrofajların mikobakterilere karşı bakterisidal aktivitesini artırdığı ve bu etkiden sorumlu başlıca lenfokinin de gamma interferon (g-IFN) olduğu bilinmektedir. Tüberküloz (tbc) plörezili olguların hemen tamamının plevra sıvısında 5 IU/ml üzerinde g-IFN düzeylerine sahip olduğu, ancak spesifitenin daha düşük olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızın amacı; tbc plörezilerinde plevra sıvısı g-IFN düzeyi yanında plevra sıvısı/serum (PS/S) g-IFN oranının tanıya ilave katkısının olup olmadığını araştırmaktır.

Bu amaçla 79 plevral efüzyonlu olgu çalışma grubuna alındı. Çeşitli tanısal yöntemlerle kesin tanı konulan olgular 4 gruba ayrıldı. 24'ü tüberküloz (Tbc), 23'ü malignite, 17'si transüda, 15'i diğer plöreziler grubunda yer alan olguların serum ve plevra sıvısında g-IFN düzeyleri ölçüldü. Ayrıca PS/S g-IFN oranları da belirlendi. Tüm grupların ortalama S g-IFN değerleri arasında anlamlı fark olmamasına karşın, tbc grubu ortalama PS g-IFN değeri diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.0001$). Aynı şekilde tbc grubu ortalama PS/S g-IFN oranı da diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksekti ($p < 0.0001$).

PS g-IFN düzeyi için 5 IU/ml, PS/S g-IFN oranı içinse 20 değeri sınır olarak alındığında tbc plörezilerinin diğerlerinden ayırımı kolaylıkla yapılabilir. Ayrıca her iki parametre birlikte kullanıldığında tüm plevral efüzyonların tbc veya non-tbc olarak ayrımının yapılabilirliği görüldü.

Çalışmamızda, PS/S g-IFN oranının tbc plörezilerinin tanısında değerli bir parametre olduğu ve PS g-IFN ile birlikte kullanılmasının tanının doğruluğunu artıracak kanısına varıldı.

Toraks Dergisi, 2000;1:30-34

Anahtar sözcükler: Plevral efüzyon, tüberküloz, gamma interferon

SUMMARY

Diagnostic Value of Pleural Fluid/Serum Ratio of Interferon Gamma in Tuberculous Pleural Effusions

It is known that lymphokines produced by T-lymphocytes increase the bactericidal activity of macrophages against mycobacteria, and most likely, interferon gamma (IFN-g) is the main T-lymphocyte product responsible for this action. IFN-g level is found higher than 5 IU/ml almost in all tuberculous pleural effusions, but specificity is not so high. The aim of this study was to determine the value of pleural fluid/serum ratio (PF/S) of IFN-g to improve the accuracy of diagnosis.

We studied 79 patients with pleural effusion who were classified according to their diagnosis into four groups; tuberculosis-TB (24), malignancy (23), transudates (17) and miscellaneous group (15). PF and S IFN-g levels were measured in all groups and also PF/S ratios of IFN-g were calculated.

Although there were no significant differences between all groups comparing serum IFN-g levels, the mean PF IFN-g level of TB group was significantly higher than other groups ($p < 0.0001$). Similarly, the mean PF/S ratio of IFN-g was significantly higher in TB group than the others ($p < 0.0001$).

A cut-off value 5 IU/ml for PF IFN-g and a cut-off value 20 for PF/S ratio of IFN-g easily distinguished tuberculous effusions from other types of pleural effusions. Also we demonstrated that with the use of two parameters together, all of pleural effusions could be correctly classified as either TB or non-TB.

We conclude that PF/S ratio of IFN-g is valuable parameter for diagnosis of tuberculous pleural effusions and the use with PF IFN-g together will improve the accuracy of diagnosis.

Key words: Pleural effusion, tuberculosis, interferon gamma

Yazışma adresi: Dr. Oğuz Köktürk
Başcaş Sok. 152/4
Küçükcesat - Ankara
Tel: (312) 214 10 00 / 6114 ve 6119
Faks: (312) 212 90 19
E-posta: okokturk@superonline.com

GİRİŞ

Tüberküloz (tbc) plörezilerinde plevra sıvısında artmış T lenfositleri yanında, aktive olmuş bu hücrelerden salınan bazı lenfokinlerin de yüksek seviyede bulunmasının tanıya

yardımcı olduğu bilinmektedir. Son yıllarda bu konuda en çok dikkati çeken lenfokinlerden biri de gamma interferondur (g-IFN). Tüberküloz plörezilerinin lenfositten zengin sıvılar olması ve artmış g-IFN düzeyleri nedeniyle, bu parametrenin tanısal değerinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir [1-4].

Ancak bu parametre parapnömonik efüzyon, pulmoner emboli, malignite ve otoimmün hastalıklara bağlı plörezilerde de yüksek bulunmuş ve bu durum spesifitesini düşürmüştür. Diğer yandan SLE ve diğer bazı otoimmün hastalıklarda serumda da yüksek g-IFN düzeylerinin saptanması üzerine, yukarıda sayılan hastalıklarda da serum g-IFN düzeylerinin yükselebileceği ileri sürülmüştür. Oysa tbc plörezili olgularda serum g-IFN düzeylerinin yok denecek kadar düşük olduğu iyi bilinmektedir [5-7]. Bu noktadan hareketle, PS/S g-IFN oranının tbc plörezilerinin ayırıcı tanısında değerli bir parametre olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın amacı; tbc plörezilerinde PS/S g-IFN oranının tanısal değeri yanında, PS g-IFN değerine ilave katkısının olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize plörezi etiyolojisi araştırmak üzere yatırılan 58 erkek, 21 kadın toplam 79 olgu çalışma grubuna alındı. Çeşitli tanısal yöntemlerle (plevral sıvının biyokimyasal, bakteriyolojik ve sitolojik incelemesi, plevra biyopsisi vs.) kesin tanı konulan olgular 4 gruba ayrıldı. 24'ü tüberküloz, 23'ü malignite, 17'si transüda ve 15'i diğer plöreziler grubunda yer alan olguların çalışma grupları, yaş ve cins dağılımı Tablo 1'de, olguların tanılarına göre dağılımı ise Tablo 2'de görülmektedir.

Olgulardan eş zamanlı plevra sıvısı ve serum örnekleri alınarak 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra, süpernatantları çalışılacağı güne kadar - 20°C'de saklandı.

Serum ve plevra sıvısı g-IFN düzeylerinin belirlenmesi için MEDGENIX g-IFN kitleri kullanılarak IRMA (Immunoradiometric assay) yöntemiyle ölçüm yapıldı. Olguların serum ve plevra sıvısında g-IFN düzeylerinin ölçülmesinden sonra PS/S g-IFN oranları da belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmelerde Mann Whitney-U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma gruplarının serum ve plevra sıvısı ortalama g-IFN değerleri Tablo 3'te görülmektedir. Tüm grupların ortalama S g-IFN değerleri arasında anlamlı fark olmamasına karşın, tbc grubu ortalama PS g-IFN değeri (sınırlar: 6-170) diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu

Tablo 1. Olguların çalışma grupları, yaş ve cinsine göre dağılımı

Çalışma grupları	Olgu Sayısı	Cins (E / K)	Yaş Ortalaması
Tüberküloz	24	20 / 4	33 15
Malignite	23	15 / 8	55 15
Transüda	17	12 / 5	67 16
Diğer	15	11 / 4	47 19

Tablo 2. Çalışma gruplarındaki olguların tanılarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Tanı	n
Tüberküloz		24
Malignite	Bronş karsinomu	19
	Mezotelyoma	3
	Lenfoma	1
Transüda	Konjestif kalp yetmezliği	15
	Ürinotoraks	1
	Hipoalbuminemi	1
Diğer	Parapnömonik efüzyon	10
	Postkardiak injuri sendromu	3
	Pulmoner emboli	2

Tablo 3. Serum ve plevra sıvısı gamma interferon düzeyleri (IU/ml)

Çalışma Grupları	Serum	Plevra Sıvısı
Tüberküloz	0.9 ± 0.8	49.5 ± 47.5
Malignite	0.3 ± 0.3	0.8 ± 0.6
Transüda	0.8 ± 0.9	1.5 ± 0.6
Diğer	2.7 ± 2.9	3.5 ± 5.4

(p<0.0001). Diğer grupların ortalama PS g-IFN değerleri arasında ise anlamlı farklılık yoktu.

Benzer şekilde, tbc grubunda ortalama PS/S g-IFN oranı da (sınırlar: 6-300) diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.0001) (Tablo 4). Diğer grupların ortalama PS/S g-IFN oranları arasında ise gene anlamlı farklılık saptanmadı.

Tbc plörezilerinde PS g-IFN ve PS/S g-IFN oranının tanısal değerleri Tablo 5'te görülmektedir. PS g-IFN için sınır

Tablo 4. Plevra sıvısı/serum gamma interferon oranları (PS/S g-IFN)

Çalışma Grupları	PS/S g-IFN
Tüberküloz	80.4 ± 80.7
Malignite	6.7 ± 8.3
Transüda	5.8 ± 6.8
Diğer	5.5 ± 5.9

Tablo 5. Tüberküloz plörezilerinde g-IFN'un tanısal değeri

Çalışma Grupları	PS g-IFN (>5 IU/ml)	PS/S g-IFN (>20)	Birlikte (ve/veya)
Sensitivite	100	84	100
Spesifite	95	98	100
Pozitif beklenen değer	89	95	100
Negatif beklenen değer	100	93	100
Doğruluk	96	94	100

değer 5 IU/ml alındığında sensitivite %100, spesifite %95 bulundu. Tbc plörezili olguların tamamında PS g-IFN düzeyleri 5 IU/ml'nin üzerinde iken, parapnömonik efüzyonlu 3 olgunun PS g-IFN düzeyleri de (sınırlar: 12-14 IU/ml) bu değerin üzerinde bulundu.

PS/S g-IFN oranı için sınır değer 20 alındığında sensitivite (%84) ve spesifite (%98) gene oldukça yüksek bulundu. Tbc plörezili 4 olguda bu oran sınır değerin altında iken, yalnızca bronşial karsinomlu bir olguda bu oran 20'nin üzerinde idi.

Her iki kriter birlikte değerlendirildiğinde ise %100'lere varan doğruluk ile tbc/non-tbc ayırımının yapılabilirdiği görüldü.

TARTIŞMA

Binlerce yıllık geçmişine ve yarım asırdır etkili tedavisinin bulunmasına rağmen, tüberküloz hâlâ günümüzün önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.

Tüberkülozun sık görülen bir formu da plevra tüberkülozu olup, plevral sıvıda basilin saptanması veya pozitif plevra biyopsisi kesin tanı için değerli iki tanı yöntemidir. Ancak yayma ve/veya kültürle tbc tanı olasılığı oldukça düşüktür (<%50). Daha hızlı ve daha yüksek olasılıkla tanı konabilmesine karşın, PCR'la bile olguların ancak %60-80'ine tanı konabilmektedir. Plevra biyopsisi ise invaziv bir girişimdir ve sıkça karşılaştığımız "kronik nonspesifik plörit"

sonucu biyopsinin birkaç kez tekrarlanmasını gerektirmektedir. Bu yöntemle bile tanı olasılığı ancak %70'lere ulaşmaktadır. [1-3,8]. Bu nedenlerle; tbc plörezilerinde basit, kesin sonuç veren bir testin varlığının hastalara büyük avantajlar sağlayacağı açıktır. Bu amaçla son yıllarda çok sayıda parametrenin tüberküloz tanısındaki değeri araştırılmaktadır.

Literatüre baktığımızda bu konudaki çalışmaların hemen hepsinin sonuçları değerli parametreler olarak ADA, g-IFN, TNF-a ve IL-2 üzerinde yoğunlaşmaktadır [5-17].

Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısında artmış T lenfositlerin yanında, aktive olmuş bu hücrelerden, makrofajların mikobakterilere karşı bakterisidal aktivitesini arttıran bazı lenfokinlerin de salındığı bilinmektedir. İmmün interferon veya tip II interferon olarak bilinen g-IFN bunlardan biri olup, genellikle CD 4 + (T-helper) hücreleri tarafından salınan bir lenfokindir. Tüberkülozlu olgularda makrofaj aktivasyonunda en önemli lenfokin olan g-IFN, bu etkisini 1,25 (OH)₂ vit D₃ yapımını sağlayarak gerçekleştirmektedir [5-9].

Tüberküloz plörezilerinde g-IFN'un tanısal değeri ilk kez Ribera (1988) tarafından araştırılmış, oldukça spesifik, ancak pahalı bir tetkik olduğu vurgulanmıştır. Tanı değeri yüksek ve aynı zamanda ucuz bir tetkik olan ADA ile kıyaslandıklarında, ADA'nın başta lenfoma olmak üzere lenfositlerle seyreden diğer sıvılarda yanlış pozitiflikler vermesi nedeniyle, bu olgularda g-IFN'un öneminden bahsedilmiştir [5].

Aynı araştırıcı bir başka çalışmalarında (1990) 3 lenfoma, mezotelyoma, adenokarsinoma ve 4 ampiyemli olguda ADA'nın yüksek, ancak g-IFN'un düşük olduğunu saptayarak g-IFN'un daha spesifik olduğunu belirtmişler, ancak yüksek maliyet nedeniyle rutin uygulanmamasını, referans enstitüler için saklanması önermişlerdir [10].

Shimokata ve ark. (1991) 40 olgu içeren çalışmalarında, tüberküloz ve malign plörezisi ayırımında ADA, IL-2 ve g-IFN'un önemli parametreler olduğunu saptamışlardır [9].

Papandrea ve ark. (1993) 7 gruba ayırdıkları 66 olgu içeren çalışmalarında g-IFN için 5 IU/ml sınır alındığında tüberküloz grubunun %100 sensitivite ve spesifite ile diğerlerinden ayrıldığını belirtmişlerdir [11].

Valdes ve ark. (1993) oldukça yüksek sayıda (405) olgu içeren çalışmalarında %94.2 sensitivite ve %91.8 spesifite ile g-IFN'un tbc plörezilerinin erken tanısı için yararlı bir parametre olduğunu göstermişlerdir [6].

Aoki ve ark. (1994-39 olgu) ise, g-IFN'un %100 sensitivite ve spesifite ile tüberküloz plörezilerini diğerlerinden ayırdığını saptamışlardır [12].

Villena ve ark. (1996) 388 olgu içeren çalışmalarında, aralarında 9 HIV enfeksiyonlu olgununda bulunduğu im-

münkompromize tüberkülozlu hastalarda bile g-IFN'nun tanı için iyi bir belirleyici olduğunu vurgulamışlardır [13].

Soderblom ve ark. (1996) tüberküloz ve romatoid artrite bağlı sıvıların lokal sellüler immün yanıt gösteren benzer özelliklere sahip olduklarını, ancak g-IFN'un kesin ayırım sağladığını saptamışlardır [14].

Kim ve ark. (1997) 39 tüberkülozlu ve 31 malign plörezili olgu içeren çalışmalarında tbc plörezilerinde, malign plörezilere kıyasla ADA, g-IFN, TNF-a ve IL-2'nin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu ve en iyi ayırımın ADA ve g-IFN'un birlikte kullanımı ile yapılabildiğini göstermişlerdir [15].

Ogawa ve ark. ise, 50 olgu içeren çalışmalarında g-IFN ve TNF-a'nın birlikte ölçülmesi ile tbc plörezilerinin, parapnömonik ve malign plörezilerden ayrılabilirliğini göstermişlerdir (8).

Valdes ve ark. (1998) 254 tbc plörezili olguyu birçok yönü ile değerlendirdikleri çalışmalarında, olguların %99.6'sında ADA, %89'unda ise g-IFN yüksekliği saptamışlardır [16].

Yeni bir çalışmada ise, Wongtim ve ark. (1999) tbc plörezili olgularında plevra sıvısı g-IFN için sınır değerini 240 pg/ml aldıklarında oldukça yüksek sensitivite (%94.9) ve spesifite (%96.3) değerleri bulmuşlardır [17].

Ülkemizde Karalezli ve ark. (1994) 35 olgu içeren çalışmalarında plevral sıvı g-IFN ölçümünün tbc tanısında sensitivitesi %70, spesifitesi %94 olan değerli bir parametre olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada 2 malign mezotelyoma, 2 nonspesifik plörit ve bir parapnömonik efüzyonlu olguda yüksek g-IFN düzeyleri saptanmıştır [7].

Aktoğu ve ark. (1997) ise, tbc plörezili olgularında sınır değerini 3 IU/ml aldıklarında, plevra sıvısı g-IFN değerinin %100 sensitivite ve %84 spesifite ile yüksek tanısal değere sahip olduğunu saptamışlardır [18].

Tüm bu çalışmalarda görüldüğü gibi, tbc plörezilerinde g-IFN'un tanısal değeri tartışılmazdır. Ancak ilginç olan, tbc plörezilerinde serum g-IFN düzeylerinin yok denecek kadar düşük olması veya sıvı düzeylerinin tek başına yeterli olması nedeniyle hiçbir araştırmada serum g-IFN düzeylerinin çalışılmamış olmasıdır. Ancak serum düzeylerinin de araştırılması, tbc plörezilerinin ayırıcı tanısına girebilecek, plevral sıvıda yüksek g-IFN düzeylerine sahip diğer bazı hastalıkların ekarte edilmesinde yararlı olabilir. Nitekim bu hastalıkların bazılarında serumda da yüksek g-IFN düzeylerinin saptanması nedeniyle PS/S düzeylerinin oranlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Bu noktadan hareketle literatürde ilk defa, PS/S g-IFN oranlarının değerlendirildiği çalışmamızda, bu oranın PS g-IFN düzeylerine kıyasla sensitivitesi daha düşük olmakla birlikte, spesifitesinin daha yüksek, doğruluğunun ise aynı

olduğu görülmüştür. Heriki parametre birlikte kullanıldığında ise, sensitivite ve spesifite %100'lere ulaşmış ve net bir şekilde tbc/ non-tbc ayırımı yapılabilmektedir.

Plevra sıvısında yüksek g-IFN düzeyleri saptanan tbc dışı nedenler olarak, en sık parapnömonik efüzyonlar olmak üzere, mezotelyoma, pulmoner emboli, lösemi, lenfoma ve nöroblastoma saptanmıştır [6-7]. Bizim çalışmamızda da yalnızca parapnömonik efüzyonlu 3 olguda plevra sıvısı g-IFN düzeyi sınır değer üzerinde olmakla birlikte, bu olguların üçünde de PS/S g-IFN oranı sınır değer olan 20'nin altında idi.

Sonuç olarak; tbc plörezilerinin tanısında PS/S g-IFN oranının, en az PS g-IFN düzeyleri kadar değerli bir parametre olduğu ve sınır değer 20 alındığında tbc/ non-tbc ayırımının kolaylıkla yapılabildiği görülmüştür. Her iki parametrenin birlikte kullanılmasının ise %100'lere varan doğruluk oranı nedeniyle tbc plörezilerinin tanısı için daha ideal olduğu kanısına varılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma "Gazi Üniversitesi Araştırma Fonu" tarafından desteklenmiştir. Bilime katkılarından dolayı üniversitemize teşekkürü bir borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Light RW. Pleural Diseases. Third Edition. Baltimore: Williams and Wilkins. 1995; 154-166.
2. Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 245-9.
3. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-7.
4. Rohrbach MS. T-lymphocytes and pleural tuberculosis. *Chest* 1986; 89: 473-4.
5. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM et al. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988; 93: 308-11.
6. 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: 458-65.
7. Karalezli A, Gündoğdu C, Samurkaşoğlu B ve ark. Tüberküloz plörezisi tanısında gamma interferonun rolü "Adenozin deaminaz ile karşılaştırılması". *Solunum Hastalıkları* 1994; 5: 233-41.
8. Ogawa K, Koga H, Hirakata Y et al. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1997; 78: 29-34.
9. Shimokata K, Saka H, Murate T, et al. Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest* 1991; 99: 1103-7.
10. Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al. Gamma interferon and adenosine deaminase in pleuritis. *Medicina Clinica* 1990; 94: 364-7.
11. Papandreou 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.
12. Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, et al. A comparison study of IFN-

- gamma, ADA and CA 125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir Med* 1994; 88: 139-43.
13. Villena V, Lopez Encuentra A, Echave Sustecta J, et al. Interferon - gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2635-9.
 14. Söderblom T, Nyberg P, Teppo AM, et al. Pleural fluid interferon gamma and tumour necrosis factor- alpha in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 1652-5.
 15. Kim YC, Park KO, Bom HS, et al. Combining ADA, protein and IFN-gamma best allows discrimination between tuberculous and malignant pleural effusion. *Korean J Intern Med* 1997; 12: 225-31.
 16. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy : a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-21.
 17. Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungham K, et al. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusion. *Thorax* 1999; 54: 921-4.
 18. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Topçuoğlu R. Tüberküloz plörezide gamma interferonun tanısal değeri. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 178-81.

