

Tüberküloz ve Malign Plörezi Ayırımında Interlökin-6'nın Tanısal Değeri

Sedat Bayrakçı*, Faruk Çiftçi**, Ergun Tozkoparan***, İsmail Yüksekol****, Necmettin Demirci****

* Deniz Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, Gölçük

** GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

*** Mareşal Çakmak Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, Erzurum

**** GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Tüberküloz plözizi (TP)'ndeki tanı sorunu halen güncelliğini korumaktadır. Özellikle TP'nin malign plevral sıvıdan ayırımı klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, TP'nin malign plöziden ayırımında interlökin-6'nın (IL-6) tanısal değerini ortaya koymaktır.

Plevra biyopsisi ile tanıları konmuş, TP'li 30, malign plözeli 20 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsinde, ELISA kitini kullanılarak serum ve plevral sıvıda IL-6 ölçümleri yapıldı. TP grubunda ortalama serum (4.46±2.22 pg./ml) ve plevral sıvı (1646.96±540.37 pg./ml) IL-6 değerleri, malign plörezi grubundan (sırasıyla serum ve plevral sıvılardaki ortalama değerler: 1.15±0.36 pg./ml, p<0.0001; 609.70±526.08 pg./ml, p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Her iki grubun kendi içlerinde serum ve plevral sıvı IL-6 değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi (r=0.52, p<0.0001). Cut-off değeri olarak 1500 pg/ml alındığında; IL-6 için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri, sırasıyla %95, %70, %95.4 ve %67.8 olarak saptandı.

Sonuç olarak, serum ve plevral sıvılardaki IL-6 ölçümlerinin; TP'nin, malign plörezi ayırımında yararlı olabileceği kanısına vardık.

Akciğer Arşivi: 2002; 1: 17-22

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz plözizi, malign plörezi, interlökin-6.

SUMMARY

The Diagnostic Value of Interleukin-6 Disting Shing Tuberculous Pleurisy From Malign Effusion

The diagnosis of pleural effusion is usually difficult. It is of clinical important to distinguish tuberculous pleurisy from malignant pleural effusion. We aimed in this study to establish the diagnostic role of interleukin-6 (IL-6) in distinguishing tuberculous pleurisy from malignant effusions.

Thirty patients with tuberculous pleurisy diagnosed with pleural biopsy and 20 cases with malignant pleural effusions were enrolled to the study. IL-6 measurements were done in serum and pleural effusions of these patients by using ELISA kit. The mean serum (4.46±2.22 pg./ml) and pleural effusion (1646.96±540.37 pg./ml) IL-6 levels were significantly higher in the group of patients with tuberculous than the cases with malignant effusion (1.15±0.36 pg./ml in serum, 609.70±526.08 pg./ml in pleural effusion; p<0.0001). There was a correlation between the IL-6 levels of pleural effusion and serum in both groups. The values of specificity, sensitivity, positive prediction and negative prediction for IL-6 were 95%, 70%, 95.4%, and 67.8%, respectively in terms of 1500 pg./ml cut-off value.

We concluded that the measurement of IL-6 levels may be useful in distinguishing tuberculous pleurisy from malignant effusion

Akciğer Arşivi: 2002; 1: 17-22

Keywords: Tuberculous pleurisy, malignant pleural effusion, interleukin-6.

Giriş

Tüberküloz bütün dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve toplumların ge-

* Bu çalışma, 22-26 Eylül 2001 tarihleri arasında Berlin'de yapılan ERS Yıllık Kongresi'nde tartışmalı poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Dr. Faruk Çiftçi,
GATA Çamlıca Göğüs Hst.ları Hst.,
81020 Acıbadem / İstanbul, farukciftci@hotmail.com

lişmişlik düzeyini değerlendirmede bir ölçüt olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ü tüberküloz basili ile enfekte durumdadır. Bu oran enfeksiyonun yaygınlığını ve sorunun boyutlarını göstermektedir (1).

Tüberküloz olgularının yaklaşık yarısı akciğer-dışı tüberkülozudur (2). Tüberküloz plözizi (TP), akciğer-dışı tüberkülozu olguları arasında görülme sıklığı açısından, lenf nodu tüberkülozundan sonra ikinci sıradadır (2). Ülkemizde tüm tüber-

küloz olgularının %3-9'u, eksuda niteliğindeki plörezilerin ise yarısını TP oluşturmaktadır (3). Plevral boşlukta toplanan sıvının varlığını saptamak kolay olmakla birlikte, etyolojik ayırımı hala önemli bir tanı sorunu olarak karşımızda durmaktadır. Ayrıca plörezilerde etyolojik tanı, hastalığın prognozu ve tedavisinin yönlendirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Günümüzde pleural sıvının hücre içeriğini, biyokimyasal özelliklerini tanımlayan birçok yöntem olmasına ve birçok değişik biyopsi prosedürü olmasına karşılık tanı olguların ancak %75'inde elde edilebilmektedir (4,5).

Klinik radyolojik değerlendirmeler ve torasentez ile alınan sıvıda yapılan laboratuvar çalışmalarında sonuç alınmadığı durumlarda ise invaziv tanı yöntemlerine başvurulmaktadır (6-8). İnvaziv tanı yöntemlerinin amacı; hastalıklı plevradan biyopsi örnekleri alarak, bakteriyolojik, histopatolojik ve genetik incelemelerle tanı konulmasını sağlamaktır. Ancak pleural efüzyonların tanısında daha az invaziv işlemler kullanıp hızlı ve doğru olarak tanının ortaya konması esas amacı oluşturur (9). Malign ve benign plörezilerin ayırımında tanıya yardımcı olmak için, plevra sıvısında çeşitli biyokimyasal parametreler (adenozin deaminaz), PCR gibi moleküler biyolojik tanı yöntemleri ve tümör belirleyicileri (sialik asit, cyfra 21-1, nöron spesifik enolaz, karsino embriyonik antijen gibi) kullanılmaktadır(8-10).

Sitokinler, günümüzde enflamatuar hastalıkların tanısında giderek önem kazanmakta ve enf-

lamasyonun kompleks etkileşimlerini anlamada önemli yer tutmaktadır. Yapılan çeşitli araştırmalarda, birçok hastalıkta bazı sitokinlerin düzeyinin bozulduğu vurgulanmaktadır (11-14).

Başlıca sitokinlerden birisi olan İnterlökin-6'nın (IL-6), immün yanıt, akut faz reaksiyonları ve hematopoezis dahil olmak üzere savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (12-14). Yine yapılan çalışmalar, TP'de oluşan immün yanıtın hastalık bölgesinde lokalize olduğunu ortaya koymaktadır. IL-6'nın vücut sıvılarındaki ölçümü, hastalarda enflamasyon odağını belirlemenin yanısıra enflamatuar hastalıkların aktivitesini de belirlemede yararlı olur (13,14).

Biz de bu çalışmada IL-6'nın TP ve malign pleural efüzyonların ayırıcı tanısındaki değerini ve tüberküloz immünopatogeneğinde bu sitokinin rolünü belirlemek amacıyla, eş zamanlı olarak plevra sıvısı ve serum IL-6 düzeylerini ölçtük.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Kasım 1997-Mayıs 1998 tarihleri arasında, GATA Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma grubu olarak, plevra biyopsisi ile tanıları konulmuş TP'li 30 hasta alındı. Kontrol grubu olarak, tanıları plevra biyopsisi ve/veya plevra sıvı sitolojisi ile konulmuş malign pleural efüzyonlu 20 hasta alındı. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan olguların genel özellikleri, Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma ve Kontrol Grubundaki Olguların Genel Özellikleri

	Hasta sayısı	Erkek/ Kadın	Yaş aralığı	Yaş ortalaması	Tanı
Çalışma Grubu	30	25/5	20-32	22.96	Tüberküloz Plörezi (30)
Kontrol Grubu	20	13/7	20-72	53.20	Skuamoz hücreli karsinom(8) Akciğer adenokarsinomu (4) Malign mezotelyoma (3) Küçük hücreli akciğer kanseri (2) Metastatik adenokarsinom (1) Malign epitelyal tümör (1) İndiferansiye karsinom (1)

Olguların hepsinden IL-6 ölçümleri için, plevra sıvısı ve eşzamanlı kan örnekleri alındı. Plevra sıvısı ve serum IL-6 ölçümleri, ticari olarak elde edilen kitin (Border Med Systems, Vienna, Austria) prospektüsüne uygun bir şekilde ELISA yöntemi kullanılarak GATA İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarla-

rında yapıldı. Kullandığımız ELISA kitinin ölçebildiği en üst değer olan 2000 pg/ml çıkan ölçümler; 2000 pg/ml ve üzeri olarak kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grubunda serum ve plevra sıvısı IL-6 değerleri ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasında serum ve plev-

Tablo 2: Çalışma Grubundaki Olguların Sonuçları

Hasta no	Yaş, Cins	Plevra IL-6 (pg/ml)	Serum IL6 (pg/ml)
1	24,E	2000+	9
2	29,E	2000+	7
3	22,E	2000+	2
4	21,E	2000+	3
5	20,E	2000+	7
6	22,E	2000+	2
7	21,E	2000+	3
8	20,E	2000+	5
9	21,E	2000+	7
10	21,E	2000+	7
11	21,E	2000+	2
12	20,E	2000+	3
13	22,E	2000+	2
14	23,E	2000+	1
15	21,E	2000+	2
16	28,K	2000+	8
17	24,E	1980	6
18	20,E	1820	3
19	29,K	1816	6
20	31,K	1676	6
21	21,E	1606	7
22	28,K	1418	4
23	21,E	1410	5
24	32,K	1384	5
25	21,E	1382	3
26	21,E	896	2
27	23,E	804	3
28	20,E	637	3
29	21,E	486	7
30	21,E	94	4

2000+: 2000 pg/ml ve üzeri değerler

ra sıvısı IL-6, arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Plevral IL-6'nın diğer parametrelerle ilişkisi korelasyon katsayıları hesaplanarak gösterildi. Plevra sıvısı IL-6 ölçümünün, TP'nin malign plevral efüzyonlardan ayırmadaki tanısal etkinliği, 1000 pg/ml ve 1500 pg/ml'lik cut-off değerlerine göre spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplanarak gösterildi.

Bulgular

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların serum ve plevra sıvısı IL-6 düzeyleri Tablo II ve III'te gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki 30 hastanın 25'inin (%83.3) plevra IL-6 değeri, 1000 pg/ml'lik cut-off değeri-

nin üstünde saptandı. Cut-off değeri 1500 pg/ml'e yükseltildiğinde bu sayı 21'e düştü (%70). Kontrol grubundaki 20 hastanın sadece üçünün (%15) plevra IL-6 değeri, 1000 pg/ml'lik cut-off değerinin üstünde saptandı. Cut-off değeri 1500 pg/ml'e yükseltildiğinde bu sayı bire düştü (%5). TP'li hastalardaki ortalama plevra sıvısı IL-6 (1646.96 ± 540.37 pg/ml) ve serum IL-6 (4.46 ± 2.22 pg/ml) düzeyleriyle, malign plevral efüzyonlu hastalardaki ortalama plevra sıvısı (609.70 ± 526.08 pg/ml) ve serum IL-6 (1.15 ± 0.36 pg/ml) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p < 0.0001$) (Tablo IV). IL-6'nın, TP'li malign plevral efüzyonlardan ayırmadaki etkinliği, iki ayrı cut-off değeri alınarak hesaplandı. Cut-off değeri olarak 1000 pg/ml düzeyi alındığında spesifite %85, sensitivite %83.3, PPD %89.2 ve NPD %77.2 olarak bulundu. Cut-off değeri 1500 pg/ml'ye yükseltildiğın-

Tablo 3: Kontrol Grubundaki Olguların Sonuçları

Hasta no	Yaş, Cins	Plevra IL-6 (pg/ml)	Serum IL6 (pg/ml)
1	36,K	1942	2
2	71,K	1422	1
3	54,E	1380	1
4	62,E	908	1
5	50,E	876	1
6	58,E	864	1
7	41,K	806	2
8	62,E	804	1
9	38,K	654	1
10	66,E	652	1
11	39,K	342	1
12	48,E	325	1
13	58,K	308	1
14	70,E	304	2
15	72,E	196	1
16	59,E	187	1
17	46,E	124	1
18	51,K	98	1
19	63,E	1	1
20	20,E	1	1

de spesifite %95'e yükselirken, sensitivite ise %70'e geriledi. Bu durumda PPD %95.4, NPD ise %67.8 olarak saptandı (Tablo V).

Tartışma

Plevra sıvıları bir çok farklı hastalığa bağlı olarak oluşabilirler (4). Biyokimyasal olarak transüda ve eksuda olmak üzere ikiye ayrılan plevra sıvılarının eksuda özelliğinde olduklarında araştırılmaları, ayrıca önem kazanmaktadır (4,5,6,15). Bazen, çok detaylı araştırmalara rağmen plevra sıvılarında tanıya ulaşabilmek çok zor olabilmekte (4,5,16,17) ve hastaların yaklaşık olarak %20-25'inde ise tanı hiç konulamamaktadır (4,16). Dünyanın bir çok yerinde, TP, eksudatif plörezi-lerin en yaygın nedenidir (4). Her ikisi de eksudatif plörezi özelliğinde olan, ve benzer biyokimyasal nitelikler taşıyan, TP ve malign plevral sıvının ayırt edilmesi oldukça güçtür. TP'li hastaların %20-50'sinde plevra iğne biyopsisi histopatolojik olarak tanı koydurucu değildir (4,5,15,18,19). TP'li hastaların %10'undan daha azında, plevra sıvısı kültür örneklerinde mikobakteri üretilmektedir ve bu da genellikle en az üç haftalık bir zaman almaktadır (19). TP'nin etyopatogenezinde sitokinlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. IL-6, hemopoetik sistem, sinir sistemi ve immün sistem üzerine birçok fonksiyonları olduğu bilinen bir sitokindir. Enflamasyon, enfeksiyon ve immün yanıtın düzenlenmesinde rol alan en önemli sitokinlerden biri olan IL-6, 26 kDa ağırlığında bir glikoprotein

olup genetik olarak yedinci kromozom üzerine kodlanmıştır, başlıca makrofaj ve monositlerden salgılanır (20). IL-6 düzeyi, organizmada oluşan enflamatuvar olaylarda, genellikle lokal olarak yükselir. David ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların beyin omurilik sıvılarında, Yokoyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, TP'li hastaların plevra sıvılarında IL-6 düzeyi yüksek saptanırken, serum düzeyleri düşük bulunmuştur (13,14). Her iki çalışmada yazarlar, aradaki bu farklılığın IL-6'nın enflamasyon bölgesinde lokal olarak yoğunlaştığı şeklinde yorumlamışlardır.

Biz de çalışmamızda TP'li olgu grubundaki plevra sıvı IL-6 düzeyini, malign plörezi grubundakinden istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulduk. Cut-off değeri olarak 1000 pg/ml değeri alındığında sensitivite yüksek olmasına karşın (%83.3), spesifite klinik değerlendirme için göreceli olarak düşük bulunmuştur (%85). Ancak cut-off değeri olarak 1500 pg/ml alındığında ise sensitivite doğal olarak düşerken (%70), spesifite %95'e yükselmiştir. Klinisyenlerin daha çok kullandığı bir epidemiyolojik parametre olan PPD, bu cut-off değerinde %95.4 gibi yüksek bir seviyede saptanmıştır. Bütün bu değerler TP'nde kullanılan en geçerli tanı yöntemi olan plevra biyopsisine oldukça yakındır (7). Benzer şekilde, ortalama serum IL-6 düzeylerini, TP grubunda daha yüksek olarak saptadık. Ancak hem çalışma hem de kontrol gruplarının kendi içlerinde, serum ve plevra IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Tablo 4: Çalışma ve Kontrol Gruplarında Ortalama Serum ve Plevra IL-6 Düzeyleri

	Tüberküloz plörezi	Malign plörezi	P değeri
Serum IL-6 (pg/ml)	4.46±2.22	1.15±0.36	<0.0001
Plevra IL-6 (pg/ml)	1646.96±540.37	609.70±526.08	<0.0001

Tablo 5: Tüberküloz ve Malign Plöreziyi Ayırmada Plevra IL-6'nın Tanısal Parametreleri

Cut-off değeri	Spesifite%	Sensitivite%	PPD%	NPD%
1000 pg/ml	85	83.3	89.2	77.2
1500 pg/ml	95	70	95.4	67.8

Literatürde; tüberküloz plörezi ile malign plöreziyi, plevra sıvısı IL-6 düzeyi açısından karşılaştıran, sadece iki çalışmaya rastladık. Yokoyama ve arkadaşlarının yaptığı bu iki çalışmada da; bizim çalışmamıza paralel olarak, tüberküloz plörezi hastalarda plevra sıvısı IL-6 düzeyi, malign plöreziye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Her iki çalışmada da, plevra sıvılarında saptanan IL-6 seviyeleri, serum IL-6 seviyelerinden daha yüksek bulunmuştur (13,14).

Nakano ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada; malign mezotelyoma ve akciğer adenokanserli hastalarda oluşan plevral sıvılarda IL-6 seviyelerini ölçmüşlerdir. Malign mezotelyomalı hastalardaki ortalama IL-6 seviyeleri, istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere, daha yüksek saptanmıştır (12).

Ceyhan ve arkadaşları ise, yaptıkları çalışmada; plevral sıvılarda, enflamatuar hastalıklarda bir belirteç olarak IL-6'ya benzerliği ile dikkat çeken IL-8'i çalışmışlardır. TP, ampiyem/parapnömonik plörezi, malign plörezi olmak üzere üç hasta grubunda IL-8 ölçmüşler ve ortalama değer bakımından, istatistiksel olarak aradaki farklar anlamlı olmak üzere sırasıyla; ampiyem>TP>malign plörezi saptamışlardır (11).

Sonuç olarak, plevral sıvılarda IL-6 ölçümünün, tüberküloz ve malign plörezi ayırımında yararlı olabileceği kanısına vardık.

Kaynaklar

1. Çelenk MK. Tüberküloz Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1994; 14: 391-403.
2. Gürçay A. Akciğer Dışı Organ Tüberkülozuna Yaklaşım. Ed.: Kocabaş A. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. 1.Basım, Adana 1991, Çukurova Üniv. Basımevi: 149.
3. Özesmi M. Plevra Tüberkülozu. Ed.: Kocabaş, A.: Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. 1.Basım, Adana 1991, Çukurova Üniv. Basımevi: 151-4.
4. Light RW. Pleural Diseases. Disease A Month; Mosby-Year Book, University of California Irvine Inc 1992; 38: 261-331.
5. Sahn SA. The Pleura. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 184-234.
6. Light RW (Ed). Pleural Diseases. 3rd Ed., Williams and Wilkins, Baltimore 1995.
7. Arseven O. Plevra Hastalıkları. Akciğer Hastalıkları. Ed. Arseven O. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002: 379-405.
8. Gönüllü U. Plevral Hastalıkların Tanısında Laboratuvar. Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. (Derleyen) Barış Yi. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı, Ankara 1992: 48-60.
9. Menard O, Dousset B, Jacob C et all. Improvement of The Cause of Pleural Effusion in Patient With Lung Cancer by Simultaneous Quantification of CEA Antigen and Neuron Specific Enolase (NSE) Pleural Levels. Eur J Cancer 1993; 29 A: 13.
10. İmecik O, Özer F. Diagnostic Value of Sialic Acid in Malignant Pleural Effusions. Chest 1992; 102: 1819-22
11. Ceyhan BB, Özgün S, Çelikel T et all. IL-8 in Pleural Effusion. Respir Med 1996; 90: 215-21.
12. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M et all. Interleukin 6 and its Relationship to Clinical Parameters in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. Br J Cancer 1998, 77: 907-12.
13. Yokoyama A, Kohno N, Fujino S et all. Soluble Interleukin-6 Receptor Levels in Pleural Effusions. Respir Med 1996; 90: 329-32.
14. Yokoyama A, Maruyama M, Ito M et all. Interleukin 6 Activity in Pleural Effusion. Its Diagnostic Value and Thrombopoietic Activity. Chest 1992; 102: 1055-9.
15. Kinaseswitz GT. Pleural Fluid Dynamics and Effusions, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Editor Fishman A. P. Newyork, Mc Graw-Hill 1998; 1: 1389-409.
16. Ferrer SJ, Munoz XG, Orriols RM, Light RW. Evolution of Idiopathic Pleural Effusion. Chest 1996; 109: 1508-13.
17. Strankinga WFM, Nauta JJP, Straub JP, Stam J. Adenosine Deaminase Activity in Tuberculous Pleural Effusions. A Diagnostic Test. Tubercle 1987; 68: 137-40.
18. Fontan BJ, Vereas HH, Garcia BJP et all. Diagnostic Value of Simultaneous Determination of Pleural Adenosine Deaminase and Pleural Lysozyme/Serum Lysozyme Ratio in Pleural Effusions. Chest 1988; 93: 303-7.
19. Ferrer J. Pleural Tuberculosis. Eur Respir J 1997; 10: 942-7.
20. Hirano T, Akina S, Taga T, Kishimoto T. Biological and Clinical Aspects of Interleukin-6. Immunology Today 1989; 11: 443-53.