

Çoğul Biyolojik Parametreler Temelinde Eksüdatif Plevral Sıvıların Ayırımı

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin YILDIRIM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

Plevral sıvılar günlük pratiğimiz içinde sık karşılaştığımız klinik problemler olup pek çok hastalığın yansıması olarak karşımıza çıkabilirler. Ülkemiz için konunun boyutlarını tespit etmek şu an için mümkün gözükmemektedir. Sınırlı sayıdaki yayından elde edilen verilere göre ülkemizde en sık plevral sıvı nedenleri malign kaynaklı plevral sıvılar, paraneoplastik plevral sıvılar, tüberküloz plöziziler ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvılar olarak bildirilmiştir (1). Plevral sıvıya neden olan hastalığın ayırıcı tanısında ilk basamak sıvının eksüda-transüda ayırımının yapılmasıdır. Eksüda-transüda ayırımında uzun yıllardır kullanılan "Light kriterleri" hala güncelliğini korumaktadır. Transüda niteliğindeki plevral sıvılarda neden sıklıkla sistemik bir hastalıktır ve ek tanı çabasına genellikle gerek yoktur. Bununla birlikte esas sorun zaman zaman ayırıcı tanıda zorlandığımız ve zaman gerektiren, maliyeti arttıran ve hasta için risk oluşturabilecek ek tanısal yaklaşımlara ihtiyaç duyduğumuz eksüda karakterindeki plevral sıvılardır.

Bu konu ile ilgili olarak Daniil ve arkadaşları eksüdatif plevral sıvılı hasta grupları arasında ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak ve yedi belirteç temelinde sınıf-

landırma-tanısal ölçüt sağlayabilmek amacıyla planladıkları çalışmalarını yayınladılar (2). Çalışma üç farklı eksüda grubunun ayırıcı tanısı üzerine planlanmıştır; malign plevral sıvılar (MPS), tüberküloz bağlı plevral sıvılar (TPS) ve paraneoplastik plevral sıvılar (PPS). Çalışmada iki farklı karşılaştırma (TPS ve MPS'ye karşı PPS ile MPS ve PPS'ye karşı TPS) için ROC eğri analizleri kullanılmış. Bu amaçla değerlendirilen yedi belirteç sırasıyla adenozin deaminaz (ADA), interferon- γ (IFN- γ), karsino embriyonik antijen (CEA), C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), tumor nekrozis faktor- α (TNF- α) ve vasküler epiteliyal büyüme faktörü (VEGF) olarak rapor edildi. Çalışmanın sonuçlarına göz atıldığında, ADA düzeyleri TPS'yi, PPS ve MPS'den ayırmada 42.4 U/L'lik cut-off değeri ile en yüksek eğri altında kalan alana (AUC= 0.94) sahip iken PPS'yi TPS ve MPS'den ayırmada plevral sıvı CRP değerlerinin 5.5mg/dL cut-off değeri ile en yüksek eğri altında kalan alana (AUC= 0.92) sahip olduğu bulunmuş. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonrası ADA ve CRP birlikteliği TPS tanısı için en yüksek olasılık oranlarına sahip iken diğer parametrelerin bu ikisine ilave edilmesinin ola-

sılık oranlarını arttırmadığı gözlemlenmiş. Plevral sıvıda ADA > 45 U/L ve CRP < 4 mg/dL değerlerine sahip hastaların büyük olasılıkla TPS sahip oldukları, ADA < 40 U/L ve CRP > 6 mg/dL değerlerine sahip olanların PPS olduğunu ve ADA < 40 U/L ve CRP < 4mg/dL değerlerine sahip olanların büyük oranda MPS'li olduğu belirlenmiş.

Eksüdatif karakterde pleval sıvı bir hastada etyolojik neden için pek çok neden vardır. Ortaya çıkacak her bir tanının zor, uzun ve yan etki riski yüksek tedavi süreçleri nedeni ile bu hastaların ayırıcı tanısı ciddi zaman ve çaba gerektirir. Eksüdatif pleval sıvılar için yapılan tanısıl testler basit biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerden, pahalı görüntüleme yöntemlerine, hastaya anlamlı mortalite ve morbidite yükleyen invaziv girişimlere kadar geniş bir spektrumu içerir. Hasta için yapılacak başlangıç klinik ve radyolojik değerlendirme tanısıl testlerin yönlendirilmesinde önemli rol oynar. Son yıllardaki çabalar en az invaziv işlem ile en yüksek tanısıl kazançla sahip testlerin belirlenmesine yönelik olmaktadır. Bu aşamada ayırıcı tanıya katkı sağlayabileceği düşüncesi ile pek çok çalışma pleval sıvıda çeşitli biyokimyasal maddeleri değerlendirmiştir.

Adenozin deaminaz, adenozini inozine çeviren bir enzimdir ve lenfositler içinde bol miktarda bulunur. Plevral sıvı ADA düzeyindeki artış TPS tanısı koymada yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip bir test olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte tüberkülozun bölgesel prevalansından ve uygulanan laboratuvar tekniklerinden etkileniyor olması, bazı malign durumlarda (lenfoma, malign mezotelyoma), parapnömonik ve romatoid artrite bağlı pleval sıvılarda da yüksek bulunması tanısıl kazancını düşürmektedir (3,4). Daniil ve arkadaşlarının çalışmasında da pleval sıvı ADA düzeyleri özellikle TPS tanısının konulmasında en yüksek olasılık oranlarına sahip olarak bulundu. Tüberküloz pleval sıvı ayırıcı tanısında ADA yüksekliğine bir alternatif olarak ileri sürülen interferon- γ (IFN- γ) seviyelerindeki artışında ADA'ya yakın özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (5,6). Bununla birlikte yüksek maliyet

oranları ve uzun reaksiyon zamanı bu test için bir sorun olarak ileri sürülmektedir (2).

C reaktif protein (CRP) inflamasyon ve doku hasarının bir göstergesi olarak günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli uyarılara yanıt olarak karaciğerden sentez edilir ve üretimi IL-6 ve TNF- α tarafından arttırılır. Daniil ve arkadaşları çalışmalarında MPS ve TPS ile karşılaştırıldığında PPS'li hastalarda anlamlı derecede yüksek pleval sıvı CRP düzeyleri elde ettiler. Malign ve infeksiyöz pleval sıvıların ayırıcı tanısı için akut faz göstergelerinin çalışıldığı yeni bir yayında da benzer bulgular elde edildi (7). Kiropoulos ve arkadaşları PPS'li hastalarda pleval sıvı CRP seviyelerini MPS ve TPS ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek buldular. Bu çalışma lokal inflamatuvar yanıtın pleval kavite içinde IL-6 ve TNF- α 'nın yapımını arttırdığı ve bunun bir sonucu olarak ta kendisini pleval sıvı ve serum CRP artışı ile gösteren sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığını gösterdi. Bu bulgular temelinde CRP'nin pleval alanda yapılmadığı, difüzyon yolu ile kandan pleval kaviteye geçtiği sonucuna varıldı. Son yıllardaki pleval sıvı CRP ölçümünün bir diğer kullanım alanı da tedavi seçeneklerinde farklılıklar bulunan komplike ve komplike olmayan parapnömonik pleval sıvıların ayırıcı tanısında kullanılmasıdır. Chen ve arkadaşları 8.7 mg/dL'lik bir cut-off değeri ile pleval sıvı CRP değerlerinin komplike ve komplike olmayan parapnömonik pleval sıvıların ayırıcı tanısında yeterli duyarlılık ve özgüllük ile kullanılabileceğini rapor ettiler (8).

IL-6 çeşitli inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign hastalıklarda artış gösterebilen, B ve T lenfosit fonksiyonlarını düzenleyen pro-inflamatuvar bir sitokindir. Daniil ve arkadaşları TPS ve PPS'li hastalarda IL-6 düzeylerini MPS ile karşılaştırıldığında yüksek bulmakla birlikte istatistiksel anlamlılık elde edemediklerini rapor ettiler (2). Konu ile ilgili çeşitli çalışmalarda da TPS'li hastalarda IL-6 seviyelerinin diğer tanılara oranla daha yüksek bulunduğu ve aktive olmuş T lenfositlerin özellikle TPS'li hastalarda pleval alanda lokal IL-6 oluşumunun sorumlusu olduğu gösterilmiştir (9,10).

Tümör nekrozis faktör- α immünitede görevli çeşitli hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında görev alan, pek çok hücre tarafından salgılanabilen pro-inflamatuar bir sitokindir. Daniil ve arkadaşları istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte TPS'li hastalarda diğer tanılara göre yüksek TNF- α seviyeleri rapor ettiler (2). Literatürde konu ile ilgili çelişkili raporlar bulunmaktadır. Xirouchaki ve arkadaşları tanı grupları arasında TNF- α seviyeleri arasında belirgin farklılık olmadığını rapor ettiler (9). Kiro-poulos ve arkadaşları ise mikobakteriel ürünlerin monositlerce TNF- α üretiminin potensiyel bir uyarıcısı olduğunu ve bu nedenle TPS'li hastalarda plevral sıvı TNF- α düzeyinin yüksek olduğunu bildirdiler (7). Tahhan ve arkadaşları plevral sıvı TNF- α düzeylerini TPS'li hastalarda diğer tanıli hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmekle birlikte bu hasta grubunda tanısız kazanç açısından ADA düzeylerinin daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu gösterdiler (11).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), damar geçirgenliğindeki artışın etkili bir uyarıcı olduğu ve eksüdatif plevral sıvı oluşumunda önemli bir rol oynadığı son yıllardaki çalışmalarda gösterilmiştir (12). Daniil ve arkadaşları plevral sıvı VEGF seviyelerinin hem MPS hem de PPS'da arttığını, ancak çalışılan gruplar arasında ayırım için önemli bir parametre olmadığını bildirdiler (2). Sack ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında MPS'li hastalarda diğer tanılara göre anlamlı derecede yüksek plevral sıvı VEGF seviyeleri tespit ettiler ve Daniil ve arkadaşlarına benzer şekilde ayırıcı tanı açısından plevral sıvı VEGF düzeylerinin yeterli tanısız güce sahip olmadığını rapor ettiler (13).

Malign plevral sıvılar (MPS) eksüda vafındaki plevral sıvıların önemli nedenlerinden biridir. İnsan vücudundaki tüm organ kanserlerinin plevraya metastaz yapabileceği gösterilmiştir. Daniil ve arkadaşları bir tümör belirteci olan karsino embriyojenik antijenin (CEA) yüksek bulunmasının MPS olasılığını arttırdığını bununla birlikte başta ampiyem ve komplike parapnömonik plevral sıvılar olmak üzere benign karakterde plevral sıvıya sahip hasta-

ların %9'unda yüksek CEA bulduklarını rapor ettiler. Plevral sıvı tümör belirteçlerinin önemini araştıran çalışmalarda CEA en yüksek tanısız kazanca sahip tümör belirteci olarak saptanmıştır (14,15).

Günümüze dek eksüdatif plevral sıvıların ayırıcı tanısına yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardaki temel hedef hastaya en az zarar veren, maliyeti düşük ve en yüksek tanısız kazanca sağlayan yöntemi bulmak olmuştur. Bununla birlikte bu ayırımı yapabilecek henüz etkin bir parametre bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Metintaş S. Plevral effüzyon epidemiyolojisi. *Plevra Hastalıkları Sayfa: 16-25 Türk Toraks Derneği Yayınları.*
2. Daniil ZD, Zintzaras E, Kiroopoulos T, Papaioannou AI, Koutsokera A, Kastanis A, Gourgoulis KI. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J* 2007; 30: 957-64.
3. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001; 120: 334-6.
4. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Kong FY, Chan AYW. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Clinica Chemica Acta* 2004; 341: 101-7.
5. Poyraz B, Kaya A, Ciledağ A, Oktem A, Gönüllü U. Diagnostic significance of gamma-interferon in tuberculous pleurisy. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 211-7.
6. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131: 1133-41.
7. Kiroopoulos TS, Kostikas K, Oikonomidi S, et al. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 910-8.
8. Chen SC, Chen W, Hsu WH, Yu YH, Shih CM. Role of pleural fluid C-reactive protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. *Lung* 2006; 184: 141-5.
9. Xirouchaki N, Tzanakis N, Bouros D, et al. Diagnostic value of interleukin-1alpha, interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Chest* 2002; 121: 815-20.

10. Akarsu S, Kurt AN, Dogan Y, Yilmaz E, Godekmerdan A, Aygun AD. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions. *Mediators Inflamm* 2005; 24: 2-8.
11. Tahhan M, Ugurman F, Gozu A, Akkalyoncu B, Samurkasoglu B. Tumour necrosis factor-alpha in comparison to adenosine deaminase in tuberculous pleuritis. *Respiration* 2003; 70: 270-4.
12. Kalomenidis I, Kollintza A, Sigala I, Papapetropoulos A, Papis S, Light RW, Roussos C. Angiopoietin-2 levels are elevated in exudative pleural effusions. *Chest* 2006; 129: 1259-66.
13. Sack U, Hoffmann M, Zhao XJ, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural effusions of different origin *Eur Respir J* 2005; 25: 600-4.
14. Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer. *Chest* 2005; 128: 2298-303.
15. Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, Shlomi D, Kramer MR. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA 125 assays in pleural effusions: Analysis of 116 cases and review of the literature. *Oncologist* 2005; 10: 501-7.