

TÜBERKÜLOZ PLÖREZİLERDE SPESİFİK IgG'NİN TANI DEĞERİ

Dr. Faruk ÖZER* Dr. Mehmet GÖK*, Dr. Oktay İMECİK*, Dr. Ali ÖZKURT*

* S.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

ÖZET

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 89 plörezili hasta ile kontrol grubu olarak seçilen 15 sağlıklı bireyin serum ve plevra sıvısı antimikobakteriyel IgG düzeyleri araştırılmıştır. Serum ortalama IgG düzeyi tüberküloz plörezilerde 2.17 ± 0.32 U/ml, tüberküloz dışı plörezilerde 1.20 ± 0.19 U/ml ve kontrol grubunda 0.84 ± 0.18 olarak bulunmuştur. Tüberküloz grubunda serum IgG düzeyi gerek tüberküloz dışı plöreziler ve gerekse kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermektedir. Tüberküloz plörezilerde plevra sıvısı antimikobakteriyel IgG düzeyi de (ortalama 1.70 ± 0.33 U/ml) tüberküloz dışı plörezilerdekine oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum spesifik IgG düzeyi ölçümünün tüberküloz plörezilerin tanısındaki spesifitesi 100U/ml'yi aşan değerlerde % 51 ve sensitivitesi % 75 olarak saptanmıştır. Plevra sıvısı IgG ölçümü ise aynı cut-off değeri ile % 67 oranında spesifiteye ve % 54 oranında sensitiviteye sahiptir. Çalışmamız serum spesifik IgG düzeyi ölçümünün tüberküloz plörezilerin tanısında kullanılabileceğini göstermektedir. Plevra sıvısı IgG ölçümünün ise tanı için serumdakine ilave bir katkı sağlamadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, plevra sıvısı, antimikobakteriyel IgG.

SUMMARY

Diagnostic Value Of Specific IgG'in Tuberculous Pleural Effusions

We determined the levels of IgG against mycobacterial antigen 60 in serum and pleural fluids of 89 patients hospitalized with pleural effusion and 15 healthy individuals chosen as control group, at the Chest Disease Department of Selçuk University Medical Faculty. The cases were divided to two group; 1- Tuberculous effusions (n=24) and 2- Non-tuberculous effusions (n=65). Mean serum IgG level was 0.217 ± 0.32 U/ml in patients with tuberculous effusions, 1.320 ± 0.19 U/ml in patients with non-tuberculous effusions and 0.84 ± 0.18 U/ml in control group. The IgG level of tuberculous effusions was statistically different from that of both non-tuberculous effusions and control group. In tuberculous effusions, mean pleural fluid antimycobacterial IgG level (1.70 ± 0.33) was also significantly higher than that in non-tuberculous effusions. The specificity and sensitivity of serum antimycobacterial IgG level in excess of 100 U/ml in the diagnosis of tuberculous pleurisy were 51 percent and 75 percent, respectively. The values for pleural fluid IgG with the same out-off level were 65% and 54%. Our study suggests that serum specific antibody measurement may be used in establishing tuberculous effusions. Pleural fluid antibody level does not offer more information in the diagnosis than serum antibody determination does.

Key Words: Tuberculosis, pleural effusion, antimycobacterial IgG.

GİRİŞ

Tüberküloz ve kanserler eksüdatif plevra sıvılarının sık rastlanan nedenleri arasındadır. Eksüdatif plörezilerin kesin tanısı plevra biyopsisi, sitoloji ve

bakteriyolojik incelemelere dayanır (1). Ancak olguların yaklaşık % 20'sinde plörezinin nedeni saptanamaz (2,3).

Tüberküloz plörezi hastalarının plevra sıvısı veya plevra biyopsilerinde tüberküloz basilinin gösterilmesi veya kültürde üretilmesi tanı koydurucudur. Granülom gösteren histolojik örnekler de tanıya yardımcı olur (1,4). Ancak plevra biyopsisinde pozitif sonuç oranı % 50-80 arasında değişmektedir (5,6). Plevra sıvısında ise mikobakteriler seyrek olarak bulunur (7,8). Plevra sıvısı kültürlerinde %20-30 olguda üreme olmaktadır (5,6). Kültür mikroskopik incelemeye nazaran daha hassastır, ancak uzun zaman alır (4,7,9). Bu nedenle tüberküloz plörezi hızlı ve güvenilir bir tanı testinin faydalı olacağı bildirilmektedir (10).

Serolojik incelemeler enfeksiyon hastalıklarında sık kullanılan bir yöntemdir. Tüberkülozdeki tanı zorlukları bu yöntemin kullanılması gereğini ortaya koymaktadır (9). Bu yüzyılın başından beri tüberkülozlu hastaların serumlarında antimikobakteriyel antikorların belirlenmesi üzerinde çalışılmaktadır (11). ELİSA yönteminin 1972'de geliştirilmesinden sonra tüberkülozlu hastaların serumlarında antikor tayinine yönelik birçok araştırma gerçekleştirilmiştir (1). Ancak plevra sıvısında antimikobakteriel antikorlara ve tanıdaki rolüne yönelik çalışmalar az sayıdadır (1,4,10).

Bu çalışmada amacımız plörezi hastalarının serum ve plevra sıvılarında bir mikobakteriel antijen olan A60 antijen (A60)'a karşı olumlu IgG sınıfı antikor düzeylerini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında 1991-1992 yıllarında yatırılarak incelenen 89 plörezi hasta çalışmaya alındı. Yaşları 16 ile 79 arasında değişen hastaların yaş ortalamaları 51 olup 28'i kadın 61'i erkekti. Ayrıca yaş ortalamaları 29 olan 7'si kadın, 8'i erkek sağlıklı 15 birey de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların fizik muayene, rutin laboratuvar ve radyolojik incelemelerini takiben plevra sıvısı örnekleri alındı. Plevra sıvısı eksüda niteliğinde olan hastaların tümüne plevra biyopsisi uygulandı. Plevra biyopsisinin histopatolojik incelemesi yanında plevra sıvılarının bakteriyolojik ve sitolojik incelemeleri yapıldı. Alınan plevra sıvılarının bir kısmı ayrılarak santrifüje edildikten

sonra mikobakteriel A60 antijenine karşı spesifik IgG düzeyi tayine kadar -2°C'de derin dondurucuda saklandı. Hastalar ile birlikte kontrol grubundan alınan, bir miktar venöz kan da serumları ayrıldıktan sonra çalışma anına kadar derin dondurucuda saklandı.

Tanısal incelemeler sonucu olguların 24'ünde plörezi nedeni olarak tüberküloz, geri kalan 65'inde ise tüberküloz dışı hastalıklar saptandı (Tablo 1). Buna göre olgular tüberküloz plörezi ve tüberküloz dışı nedenlere bağlı plörezi olarak iki gruba ayrıldı.

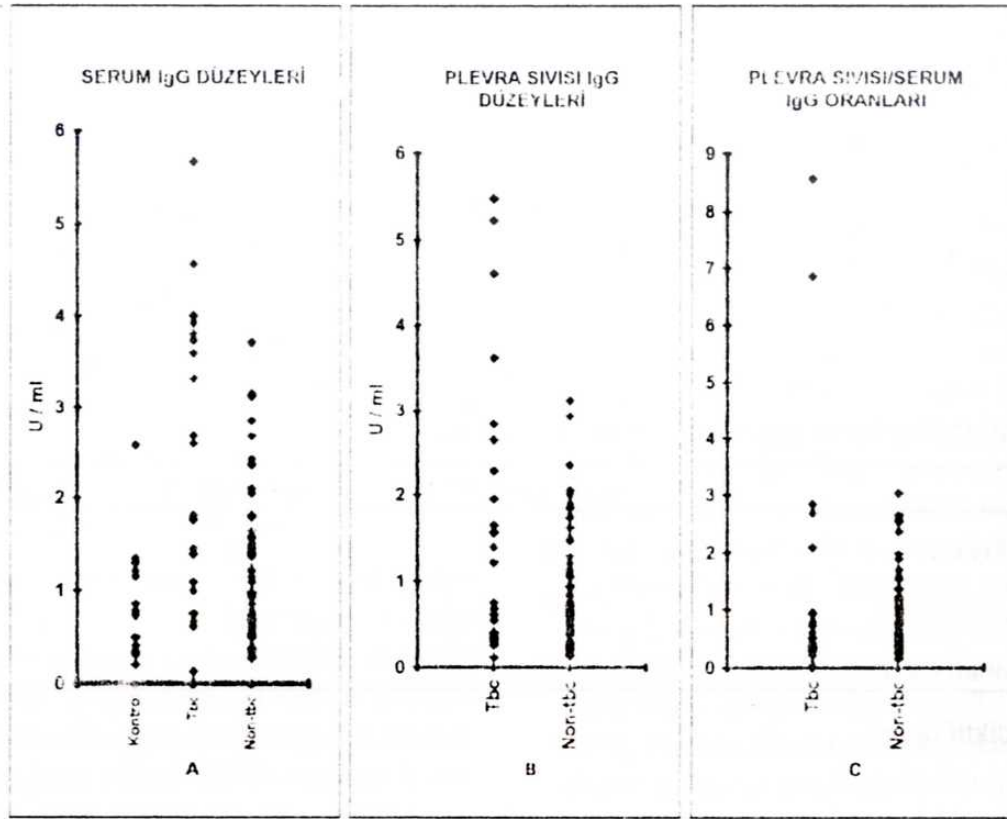
Tablo 1. Olgularımızda plevra sıvısının nedenleri

Tanı	Olgu Sayısı
Tüberküloz	24
Akciğer Ca	16
Mezotelyoma	6
Metastatik Akciğer Ca	5
Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	10
Pnömoni	22
Nonspesifik plörezi	4
Akciğer enfarktüsü	1
Pankreatit	1

Antitüberkülo IgG düzeyi tayini ELİSA yöntemi ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında ticari A60-Tb test kitleri (ANDA-ELİSA tuberculosis IgG kit, ANDA Biologicals) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel hesaplamalarda $p < 0.05$ anlamlılık sınırı ile "t testi" kullanıldı.

BULGULAR

Olgularımızda saptanan plevra sıvısı ve serum IgG düzeyleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Serum ortalama anti-A60 IgG düzeyi tüberküloz plörezi hastalarında 2.17 ± 0.32 U/ml, tüberküloz dışı plörezi hastalarında 1.20 ± 0.29 U/ml ve kontrol grubunda 0.80 ± 0.18 U/ml olarak bulunmuştur (Tablo 2). Tüberküloz grubunda saptanan serum IgG düzeyi gerek kontrol grubu gerekse tüberküloz dışı plörezi hastalarında saptanan değerlere göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0.001$). Tüberküloz dışı plörezi hastalarında bulunan serum IgG düzeyi ile kontrol grubundaki değer arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p > 0.05$).



Şekil 1. A. Olgularımızın saptanan serum IgG düzeyleri
B. Olgularımızda saptanan plevra sıvısı IgG düzeyleri
C. Olgularımızda saptanan plevra sıvısı / serum IgG oranları

Tüberküloz plörezilerde plevra sıvısı ortalama antimikobakteriel IgG düzeyi ortalama (1.70 ± 0.33 U/ml) tüberküloz dışı plöreziler grubundakine (ortalama 0.92 ± 0.09 U/ml) oranla yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tüberküloz plörezi grubunda serum ve plevra sıvısı IgG düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmediği halde tüberküloz dışı plörezilerde serum IgG düzeyi plevra sıvısı IgG düzeyine göre anlamlı derecede yüksektir.

Ortalama plevra sıvısı / serum IgG oranları tüberküloz plörezilerde 1.36 ± 0.43 diğer grupta ise 0.94 ± 0.08 olarak saptanmıştır. Bu iki değer anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

Olgularımızdaki plevra sıvısı ve serum ortalama antimikobakteriyel IgG düzeyleri ile plevra sıvısı /

serum IgG oranları tablo 2'de topluca görülmektedir.

Tüberküloz plörezilerin tanısında serum ortalama IgG düzeyi ölçümünü spesifitesi 100 U/ml'yi aşan değerlerde % 51, sensitivitesi % 75 olarak gerçekleşmiştir. Pozitif prediktif değer (PPV) ise % 36 olarak bulunmuştur. Aynı cut-off değeri ile plevra sıvısında IgG ölçümünün spesifitesi % 67 sensitivitesi % 54 ve pozitif prediktif değeri % 38 olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Plevra sıvısı / serum IgG oranları için ise cut-off değeri 1.0 olarak belirlendiğinde, 1.0'dan küçük değerler için tüberküloz plörezilerde bu testin spesifitesinin % 34, sensitivitesinin % 79 ve pozitif prediktif değerinin % 44 olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Çalışmamızda saptanan spesifik IgG düzeyleri (Ortalama \pm SE U/ml) ve plevra sıvısı / serum IgG oranları

	Serum	P. Sıvısı	P. Sıvısı/serum
Tüberküloz plöreziler	2.17 \pm 0.32	1.70 \pm 0.33	1.36 \pm 0.43
Tüberküloz dışı plöreziler	1.20 \pm 0.19*	0.92 \pm 0.09**	0.94 \pm 0.08
Kontrol grubu	0.80 \pm 0.18*		

* p<0.001 Tüberküloz plörezilerle karşılaştırıldığında

** p<0.05 Tüberküloz plörezilerde karşılaştırıldığında

Tablo 3. Tüberküloz plörezilerde spesifik IgG ölçümünün tanısal özellikleri.

	Spesifite (%)	Sensitivite (%)	PPV (%)
Serum IgG > 100 U/ml	51	75	36
Plevra sıvısı IgG>100 U/ml	67	54	38
P. sıvısı / serum oranı <1.0	34	79	44

PPV: Pozitif prediktif değer

TARTIŞMA

Tüberkülozlu hastaların serumlarında 1918 yılında kompleman bağlayıcı antikorların gösterilmesinden bu yana hemaglutinasyon, presipitasyon, aglutinasyon, indirekt immünfloresans ve RIA gibi çeşitli yöntemler kullanılarak antikorların düzeyleri araştırılmıştır (11,12,13).

İlk defa Nassau ELİSA yöntemini tüberkülozun serolojik tanısında kullanmıştır (1,14). Onu takiben bir çok çalışmada serum antikor, özellikle IgG, düzeyi tayininin kullanılışlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (1).

ELİSA farklı bir çok antijenik preparatlar kullanılarak tüberküloz basiline karşı çeşitli vücut sıvılarında antikor tesbitine olanak veren ucuz, hassas ve çabuk sonuç alınabilen yöntemdir (9,13,15). Mikobakteriyel antijenlere karşı antikorların tesbiti tüberküloz enfeksiyonu için hızlı ve erken bulgular sağlasa da nonspesifik veya çapraz reaksiyonların varlığı tanıyı zorlaştırmaktadır (4). Bunun nedeninin kısmen düşük düzeydeki çevresel mikobakterilere karşı oluşan antikorlar olduğu düşünülmektedir (7,9). Testin

spesifitesini azaltan bu durum serolojik incelemelerin zayıf yönüdür ve özellikle ham antijenlerin kullanımında daha belirgindir (4,5,9). Ayrıca tüberkülozlu olmayanlar kadar tüberkülozlu hastalarda da çapraz reaksiyon veren antikorların yaygın olduğu bildirilmektedir (14).

Tüberküloz serolojik tanısında A60 dışında kullanılan 3 grup antijen vardır. Bunlar ham antijenler (TB filtratı, TB ekstraktı ve BCG sonikatu), PPD antijeni ve saflaştırılmış (Antijen 5, Antijen 6, SAG-A₁, SAG-B₁, SAG-C) antijenlerdir (9). A60 antijeni Mikobakterium bovis BCG hücre membranı ve sitoplazmasından purifiye edilmiştir. Serbest lipidler ve polisakkaridler içeren termostabl makromoleküler yapıya sahip genetik bir antijendir (15).

Çok sayıda çalışmada tüberkülozlu hastaların serumlarında çeşitli mikobakteriyel antijenlere karşı oluşmuş IgG düzeyinin yüksek bulunduğu gösterilmiştir (1,4,8,14,15). Bizim bulgularımız da tüberküloz plörezilerde serum antitüberkülo IgG düzeyinin kontrol grubu ve tüberküloz dışı plörezilere oranla yükseldiğini göstermektedir. Biz serum spesifik IgG düzeyi ölçümünün 100 U/ml'yi aşan değerlerde spesifitesini % 51 ve sensitivitesini % 75 olarak saptadık. Bu oranlar

diğer çalışmalarda daha yüksek bulunmuştur (9).

Tüberküloz plörezilerde plevra sıvısı antitübüküleriyel antikor düzeyine yönelik çalışmalar ise niseten azdır (1,4,10). Önceki araştırmalarda plevra sıvısı spesifik IgG düzeylerinin tüberküloz plörezilerde tüberküloz dışı plörezilere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (4,7,8,11).

Bizim çalışmamızda da tüberküloz plörezilerde tüberküloz dışı plörezilere oranla plevra sıvısı antitübüküleriyel IgG miktarı daha yüksek olup anlamlı farklılık göstermektedir. Plevra sıvısı IgG düzeyi tayininin tüberküloz plörezilerin tanısındaki spesifitesi % 67 ve sensitivitesi % 54 olarak bulunmuştur. Bu değerler serum değerlerine yakındır.

Bu çalışmada öncekilerden farklı olarak plevra sıvısı / serum IgG oranları da araştırılmıştır. Ortalama değer tüberküloz plörezilerde anlamlı derecede yüksektir. Plevra sıvısı / serum IgG oranının tanıdaki sensitivitesinin serum ve plevra sıvısı IgG ölçümünde saptananlardan biraz yüksek (%79) olmasına karşın spesifitesinin daha düşük (% 34) olduğu görülmüştür.

ELİSA dahil olmak üzere antitübüküleriyel antikorların tesbitinde kullanılan serolojik testlerin spesifite ve sensitivitesi kullanılan farklı antijenlere göre değişmektedir. Çevresel mikobakterilerde bulunmayan saflaştırılmış antijenlerin kullanımı ile spesifite ve sensitivitenin arttırılabileceği savunulmaktadır (9,14).

Serolojik yöntemlerin sensitivitesinin tüberküloz

prevalansının çevresel mikobakteriyel enfeksiyonlarına oranla yüksek bulunan bölgelerde daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (9). Bu nedenle serodiagnoza gereksinim bir ölçüde kullanılması öngörülen popülasyon ile de ilişkilidir (9) ve tüberkülozun yaygın olduğu ülkelerde serolojik tanı yöntemleri özellikle tanı zorlukları olan ekstrapulmoner tüberküloz olgularında tavsiye edilmektedir (4).

Plevra aralığındaki spesifik IgG'nin kaynağı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda bu antikorların lokal olarak üretildiği bildirilmektedir (11). Bunun plevra aralığındaki T lenfosit aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve tüberküloz kaynaklı plevra sıvılarındaki yüksek gama interferon, lizozim ve adozin deaminaz düzeylerinin bunu desteklediği iddia edilmektedir (4). Öte yandan başka araştırmacılar plevra aralığında lokal IgG üretimi olmadığını ve plevra sıvısı IgG düzeyinin serum düzeyi ile yakından ilişkili olup pasif diffüzyondan kaynaklandığını ileri sürmektedirler (1,8). Bizim görüşümüz de bu yöndedir. Çünkü antitübüküleriyel antikorların plevra aralığında üretilmiş olması durumunda plevra sıvısı antikor düzeyinin serumdakine oranla daha yüksek olması beklenirdi.

Sonuç olarak serumda A60 antijenine karşı oluşan antitübüküleriyel IgG ölçümü spesifitesinin düşüklüğüne rağmen tanı konulamayan plörezilerde tüberküloz kaynaklı olanların ayırdedilmesinde yararlı olabilir. Ayrıca serumdakine oranla tanıya fazla bir katkı sağlamadığı için plevra sıvısında antikor düzeyi tayinine gerek olmadığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Murate T, Mizoguchi K, Amano H, Shimokata K and Matsuda T. Antipurified protein-derivative antibody in tuberculous pleural effusions. Chest 1990; 97: 670-673.
2. Leuallen EC and Carr DT. Pleural effusions. A statistical study of 436 patients. N Eng J Med 1955; 252: 79-83.
3. Storey DD, Dines DE and Coles DT. Pleural effusions. A diagnostic dilemma. JAMA 1976; 236: 2183-2186.
4. Levy H, Wayne LG, Anderson BE, Barnes PF and Light RW. Antimycobacterial antibody levels in pleural fluid as reflection of passive diffusion from serum. Chest 1990; 97: 1144-1147.
5. Berger HW, Merja E. Tuberculous pleurisy. Chest 1973; 63: 88-92.
6. Mestütz P, Purves MJ, Pollard AC. Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusions. Lancet 1958; 2: 1349-1353.
7. Wilkins EGL and Ivanyi J. Potential value of serology for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Lancet 1990; 336: 641-644.
8. Van Vooren J, Farber C, De Bruyn J and Yemauld J. Antimycobacterial antibodies in pleural effusions. Chest 1990; 97: 88-90.
9. Daniel TM and Debanne SM. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial disease by enzyme-linked immunosorbent assay. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1137-1151.

10. Dhand R, Ganguly NK, Vaishnavi C, Gilhotro R and Malik SK. False positive reactions with enzyme-linked immunosorbent assay of mycobacterium tuberculosis antigens in pleural fluid. *J Med Microbiol* 1988; 26: 241-243.
11. Zeiss CR, Raden RC, Williams JE, Lewitz D and Phair JP. Detection of immunoglobulin G antibody to purified protein derivative in patients with tuberculosis by radioimmunoassay and enzyme - linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 93-96.
12. Zeiss CR, Kalish SB, Erlich KS, Levitz D, Metzger E, Radin R, et al. IgG antibody to purified protein derivative by enzyme-linked Immunosorbent assay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 845-848.
13. Levy H, Wadee AA, Feldman C and Rabson AR. Enzyme - Linked immunosorbent assay for the detection of antibodies against mycobacterium tuberculosis in bronchial washings and serum. *Chest* 1988; 93: 762-766.
14. Kıran U, Kumar R and Shanma A. Efficacy of three mycobacterial antigens in the serodiagnosis of tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 187-195.
15. Caminero JA, De Castro RF, Carillo T and Cabrera P. Antimycobacterial antibodies in tuberculous pleural effusions: Reliability of antigen 60. *Chest* 1991; 99: 1315.