

PLEVRA SIVISI sIL-2R DÜZEYİNİN PLÖREZİLERİN AYIRICI TANISINDAKİ YERİ

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

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

ÖZET

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 89 plözizili hasta ile kontrol grubu olarak seçilen 15 sağlıklı bireyin serum ve plevra sıvısı sIL-2R düzeyleri araştırılmıştır. Hastalar etyolojik tanılarına göre 4 gruba ayrılmıştır; 1- Tüberküloz (24 olgu), 2- Malignite (27 olgu), 3- Pnömoni (28 olgu) ve 4- Konjestif kalp yetmezliği (10 olgu). Tüm hasta gruplarında serum sIL-2R düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta grupları içinde ise ortalama serum sIL-2R düzeyi tüberküloz plözizilerde en yüksek (207 ± 17 pmol/l) olmasına karşın malignite ve pnömoni gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Plevra sıvısı sIL-2R düzeyi ise tüberküloz grubunda (ortalama 385 ± 17 pmol/l) diğer gruplarda bulunan değerlerden anlamlı derecede yüksektir. Hasta grupları arasında plevra sıvısı/serum sIL-2R oranları yönünden anlamlı fark yoktur. Tüberküloz plözizilerin tanısında 300 pmol/l'yi aşan değerlerde plevra sıvısı sIL-2R ölçümünün spesifitesi 42 sensitivitesi % 91 olarak bulunmuştur. Bu bulgular plevra sıvısı sIL-2R düzeyi ölçümünün tüberküloz plözizilerin tanısında yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Plevra sıvısı, solüb interlökin 2-reseptör (sIL-2R)

GİRİŞ

Plevra sıvısında biyokimyasal, immünolojik ve hücrel parametrelerin tayini eksüdatif plevra sıvılarının gerek etyolojik tanısında ve gerekse patogenezin anlaşılmasında yardımcı olabilir (1).

SUMMARY

Pleural Fluid sIL-2R in Differential Diagnosis of Pleural Effusions

We measured sIL-2R levels in serum and pleural fluids of 89 patients hospitalized with pleural effusion and 15 healthy individuals chosen as control group, at the Chest Diseases Department of Selçuk University Medical Faculty. The patients divided into four groups in respect to their final diagnosis; 1) Tuberculosis (n= 24), 2) Malignancies (n= 27), 3) Pneumonia (n= 28) and 4) Congestive hearth failure (n= 10). Serum sIL-2R level in all patient groups was increased significantly compared to the control group. Although mean serum sIL-2R level of the patients with tuberculous pleurisy was the highest, it was not statistically different from those of the malignant and pneumonic effusions. The mean pleural fluid sIL-2R level of tuberculous effusions was 385 ± 17 pmol/l, which was significantly higher than the levels found in other groups. There was not any significant differences between the pleural fluid to serum sIL-2R ratio of all patients group. The specificity and sensitivity of pleural fluid sIL-2R level in excess of 300 pmol/l in distinguishing tuberculous effusion were 42% and 91%, respectively. Our findings indicate that determination of sIL-2R level may be useful in the diagnosis of tuberculous pleurisy.

Key Words: Pleural effusion, solubl interleukin 2-receptor (sIL-2R).

Tüberküloz plözizilerin lenfositlerden zengin olduğu ve bunların daha çok T-lenfositler olduğu bilinmektedir. Bu nedenle T-lenfositlerle ilişkili hücrel immünitinin tüberküloz plözizilerin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (2).

T-lenfositlerin insan immün yanıtında gerek düzenleyici ve gerekse efektör fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlar T-lenfositlerin antijenle uyarılması sonucu ortaya çıkar (3). Uyarılmış T-lenfositler interlökin-2 (IL-2) sentezler ve salgılar (4, 5). IL-2 uyarılmış T-lenfositlerin proliferasyonu için gerekli bir lenfokindir (2). Biyolojik aktivitesini spesifik reseptörleri (IL-2R) ile etkileşerek gösterir (4, 6). IL-2R bir hücre yüzeyi reseptörüdür ve antijenik uyarımı takiben T-lenfosit yüzeyinde görülür (7). IL-2R'nin ayrıca solubl şekilde (sIL-2R) T-lenfositlerden açığa çıktığı bilinmektedir (2).

Serum sIL-2R düzeyinin başlıca lenfosit aktivitesinin arttığı durumlarda ve çeşitli lenfoproliferatif hastalıklarda yükseldiği gösterilmiştir (5, 8). Akciğer kanseri (5, 7, 8) ve akciğer tüberkülozu da (5, 9) serum sIL-2R düzeyinin yüksek olduğu hastalıklardandır.

Plevra sıvılarında sIL-2R düzeyi ile ilgili çalışmalar ise az sayıdadır. Bu nedenle bu çalışmada farklı etyolojilere sahip plevra sıvılarında sIL-2R düzeyleri ve tanı değeri araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

1991-1992 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 89 plörezili hasta çalışmaya alındı. Yaşları 16 ile 79 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 51 olup 28'i kadın 61'i erkekti. Ayrıca yaş ortalaması 29 olan 8'i erkek ve 7'si kadın toplam 15 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı.

Hastaların fizik muayene, rutin laboratuvar ve radyolojik incelemelerini takiben plevra sıvısı örnekleri alındı. Plevra sıvısı eksüda niteliğinde olan hastaların tümüne plevra biopsisi uygulandı. Plevra biopsisinin histopatolojik incelemesi yanında plevra sıvılarının bakteriyolojik ve sitolojik incelemeleri yapıldı. Alınan plevra sıvılarının bir kısmı ayrılarak santrifüje edildikten sonra sIL-2R düzeyi tayinine kadar -20°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 plörezi nedeni olarak 24 olguda tüberküloz, 27 olguda malignite, 22 olguda pnömoni ve 10 olguda konjestif kalp yetmezliği saptandı

(Tablo 1). Akciğer enfarktüsü 1 ve pankreatitli 1 olgu yanında nonspesifik plörezili 4 olgu da pnömoni olguları ile birlikte değerlendirilerek plöreziler 4 gruba ayrıldı; 1) Tüberküloz (24 olgu), 2) Malignite (27 olgu), 3) Pnömoni (28 olgu), 4) Konjestif kalp yetmezliği (10 olgu)

sIL-2R düzeyi tayini ELİSA yöntemi ile ticari sIL-2R kiti (h-Interleukin-2 receptor ELISA, Boehringer Mannheim Biochemica) kullanılarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapıldı. İstatistiksel hesaplamalarda p<0.05 anlamlılık sınırı ile "t testi" kullanıldı.

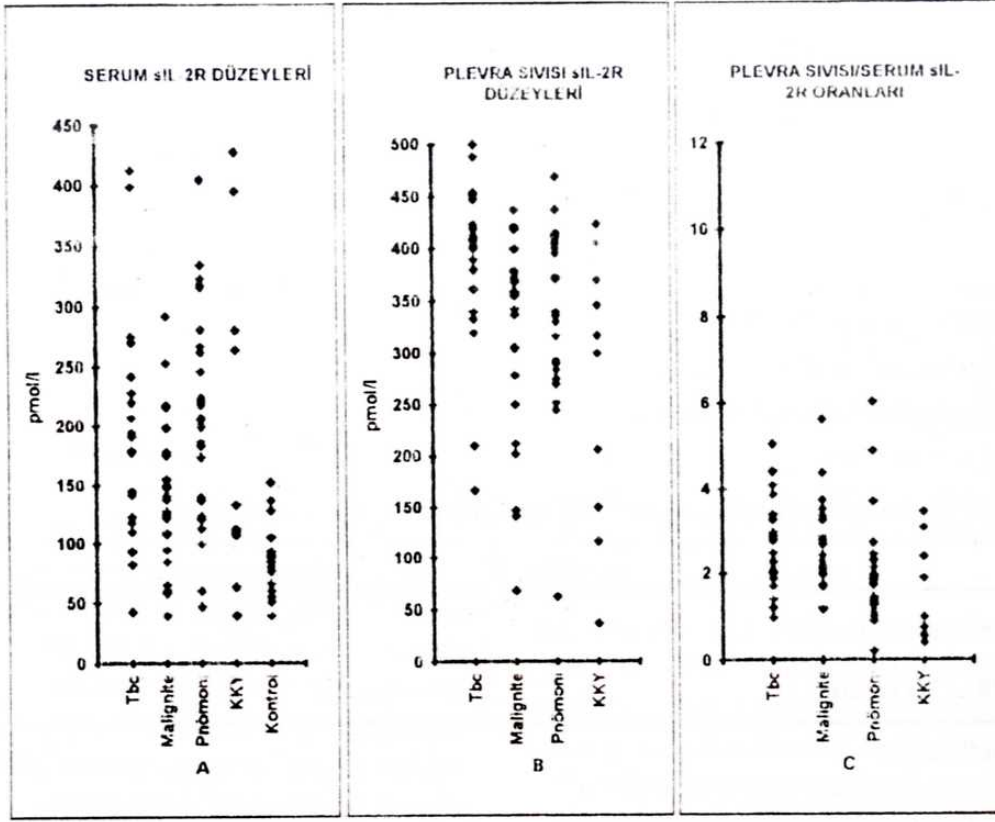
Tablo 1. Olgularımızda plevra sıvısının nedenleri

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

BULGULAR

Olgularımızda elde edilen serum ve plevra sıvısı sIL-2R düzeyleri şekil 1'de gösterilmiştir. Hasta gruplarının hepsinde ortalama serum sIL-2R düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış bulundu. Tüberküloz grubunda serum sIL-2R düzeyi ortalama 207 ± 17 pmol/l olup hasta grupları arasında en yüksek olanıdır, ancak KKY dışında diğer gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Plevra sıvısı sIL-2R düzeyi ise tüberküloz grubunda ortalama 385 ± 17 pmol/l, malignite grubunda 314 ± 19 pmol/l, pnömoni grubunda 321 ± 12 pmol/l ve KKY grubunda 267 ± 42 pmol/l olarak saptanmıştır. Tüberkülozlu hastalarda elde edilen plevra sıvısı sIL-2R düzeyi ile diğer gruplardaki plevra sıvısı sIL-2R düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Plevra sıvısı sIL-2R düzeyi tüm gruplarda serum değerlerine oranla daha yüksek olup aralarındaki fark anlamlı derecededir (p<0.001).



Resim 1. A. Olgularımızda saptanan serum sIL-2R düzeyleri
B. Olgularımızda saptanan plevra sıvısı sIL-2R düzeyleri
C. Olgularımızda saptanan plevra sıvısı / serum sIL-2R oranları

Plevra sıvısı/serum sIL-2R oranı ise tüberküloz grubunda en büyük (ortalama 2.56 ± 0.3) olmasına karşın diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemektedir.

Çalışmamızda elde edilen ortalama serum ve plevra sıvısı sIL-2R düzeyleri ile plevra sıvısı/serum sIL-2R oranları tablo 2'de topluca görülmektedir.

Serumda 150 pmol/l cutoff değeri ile sIL-2R düzeyi ölçümünün sensitivitesi % 79, spesifitesi % 54 ve pozitif prediktif değeri (PPV) % 39 olarak saptanmıştır. Plevra sıvısı sIL-2R düzeyi ölçümü ise 300 pmol/l'yi aşan değerlerde % 91 oranında sensitiviteye, % 42 oranında spesifiteye ve % 32 oranında pozitif prediktif değere sahiptir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hücrel immün yanıtta önce antijen ile karşılaşan makrofajlar aktive olarak interlökin-1 (IL-1) salgılar. Uyarılmış makrofajlardan açığa çıkan IL-1, T-lenfositleri IL-2 salgılamak üzere uyarır. Bu arada uyarılmış T-lenfositlerin yüzeyinde IL-2 (IL-2R) reseptörleri ortaya çıkar. IL-2'nin IL-2R ile etkileşimi T-lenfositlerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile sonuçlanan hücrel olayları başlatır (10). IL-2'nin T-lenfosit proliferasyonu yanında birçok karmaşık immünolojik olayda rol oynadığı da ileri sürülmektedir (6).

Antijenik uyarının T-lenfosit yüzeyinde IL-2R oluşumu yanında dolaşıma sIL-2R açığa çıkmasında neden olduğu bildirilmektedir (7, 9, 10, 11). sIL-2R'nin

Tablo 2. Çalışmamızda elde edilen serum ve plevra sıvısı sIL-2R düzeyleri (ortalama \pm SE pmol/l) ve plevra sıvısı /serum sIL-2R oranları.

	Serum	Plevra Sıvısı	P. Sıvısı/Serum
Tüberküloz plöreziler	207 \pm 17	385 \pm 17	2.56 \pm 0.23
Malignite	193 \pm 44	314 \pm 19*	2.48 \pm 0.20
Pnömoni	183 \pm 20	321 \pm 12*	2.42 \pm 0.92
KKY	141 \pm 12**	267 \pm 42**	2.03 \pm 0.23
Kontrol	89 \pm 18***		

* p<0.05 Tüberküloz ile karşılaştırıldığında

** p<0.01 Tüberküloz ile karşılaştırıldığında

*** p<0.001 Hasta grupları ile karşılaştırıldığında

Tablo 3. Tüberküloz plörezilerin tanısında sIL-2R düzeyi ölçümünün tanısal özellikleri

	Spesifite (%)	Sensitivite (%)	PPV (%)
Serum sIL-2R > 150 pmol / l	54	79	39
Plevra sıvısı sIL-2R < 300 pmol / l	42	91	32

PPV: Pozitif prediktif değer

fizyolojik olarak salgılanabildiği ve normal bireylerin serum ve diğer vücut sıvılarında bulunabileceği gösterilmiştir (12). Çeşitli çalışmalarda serum sIL-2R düzeyinin hücrel IL-2R ile paralellik gösterdiği saptanmıştır (7, 9, 11, 13).

Son araştırmalarda T-lenfositler yanında B-lenfositler ve monositlerin yüzeyinde de IL-2R reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (2, 5). Ancak bunların salgıladıkları sIL-2R miktarı oldukça azdır (2). Bu nedenle serum sIL-2R'nin esas olarak T-lenfositlerden kaynaklandığı kabul edilmektedir (5, 7, 8, 9, 13). Bununla ilişkili olarak serum sIL-2R düzeyinin T-lenfosit aktivasyonunu yansıttığını savunan görüşler bulunmaktadır (2, 4, 7, 10, 11).

sIL-2R'nin gerçek fonksiyonu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (2, 5, 12, 14, 15). sIL-2R'nin IL-2'yi bağladığı ve bu yolla IL-2 ile ilişkili hücrel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynadığı ifade edilmektedir (14). Bazı yazarlar da IL-2'nin sIL-2R ile bağlanmasının hücrel immün yanıtı baskıladığını ileri sürmektedirler (5).

Literatürde serum sIL-2R düzeyinin başlıca lösemiler ve lenfomalar gibi hematolojik malignitelerde yükseldiği bildirilmektedir (2, 5, 6, 7, 13, 14). Akciğer kanseri (5, 7, 8, 9) ve nazofarinks karsinomu (13) da sIL-2R düzeyinin yüksek bulunduğu maligniteler arasında sayılmaktadır.

Malignitelerde serum sIL-2R'nin aktive T-lenfosit yanında bizzat tümör hücrelerinden kaynaklandığı savunulmaktadır (5). Bu iddiayı destekleyen bazı bulgular bulunmaktadır. Lenfomalı hastalarda tümör hücreleri üzerinde IL-2R gösterilmiştir (15). Non-lenfoid maligniteler ve solid tümörlerde de lenfoid hücre yüzey antijenlerinin varlığına ait kanıtlar mevcuttur (8).

Öte yandan sistemik lupus eritematosus (7, 13), romatoid artrit (5), sarkoidoz (5, 6, 10), lepra (5), bronş astımı (9) ve HIV enfeksiyonu (2, 5) gibi malignite dışı hastalıklarda da yüksek serum sIL-2R düzeyleri bildirilmiştir. Akciğer tüberkülozu (5, 9, 16) serum sIL-2R düzeyinin artmış olduğu diğer bir hastalıktır. Bir çalışmada ise serum sIL-2R'nin aktif tüberkülozlu hastalarda hastalığın aktivitesi ve yaygınlığını gösteren kullanışlı bir marker olduğu ifade edilmektedir (9).

Bizim bulgularımız serum sIL-2R düzeyinin plörezili hasta gruplarının tümünde kontrol grubuna oranla önemli derecede arttığını göstermektedir. Çalışmamızda en yüksek serum sIL-2R düzeyi tüberküloz plörezide saptanmıştır. Ancak malignite ve pnömoni gruplarında bulunanlara oranla anlamlı farklılık göstermemiştir. Konjestif kalp yetmezliği grubuna göre ise aralarında anlamlı farklılık vardır. Bu durumda serum sIL-2R düzeyinin tüberküloz plöreziler ile KKY dışındaki diğer plöreziler arasında yeterince ayırdedici olmadığı söylenebilir.

Serum sIL-2R düzeyine yönelik çok sayıda araştırma olmasına karşılık plevra sıvısı sIL-2R düzeyi ile ilgili çalışma sayısı fazla değildir. Bir çalışmada tüberküloz plörezili hastalarda plevra sıvısı sIL-2R düzeyinin tüberküloz dışı plörezilere oranla belirgin olarak yüksek bulunduğu gösterilmiş ve tüberküloz plörezilerin tanısında faydalı olabileceği ifade edilmiştir (2). Bizim bulgularımız da bu yöndedir. Çalışmamızda tüberküloz plörezilerdeki plevra sıvısı sIL-2R düzeyinin malignite, pnömoni ve konjestif kalp yetmezliği gruplarına oranla anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür. Ayrıca tüberküloz plörezilerin tanısında plevra sıvısı sIL-2R düzeyi ölçümünün 300 pmol/l'yi aşan değerlerde spesifitesi % 42, sensitivitesi ise % 91 olarak bulunmuştur. Plevra sıvısı/serum sIL-

2R oranları arasında ise anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır.

Tüberküloz plörezilerde plevra sıvısında yüksek sIL-2R düzeyinin hastalık bölgesinde lokal olarak mikobakteriyel ürünlerde aktive olmuş T hücre birikimi ve proliferasyonunu gösterdiği ifade edilmektedir (1). Bu çalışmadaki çeşitli nedenlere bağlı plörezili hastalarda serum sIL-2R düzeyleri arasında farklılık olmamasına karşın plevra sıvısı sIL-2R düzeyinin tüberküloz plörezilerde belirgin olarak yüksek olması bu görüşü desteklemektedir. Bu bulgular sIL-2R'nin T-lenfosit aktivasyonunu yansıttığı görüşü ve plevra sıvısındaki artmış sayıdaki lenfositlerin çoğunlukla T-lenfosit olması ile de uyumludur. Ayrıca plevra sıvısı sIL-2R düzeylerinin serum sIL-2R düzeylerinden daha yüksek olması sIL-2R'nin plevra aralığında lokal olarak üretildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışma tüberküloz plörezilerde plevra sıvısı sIL-2R düzeyinin tüberküloz dışı plörezilere oranla yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun plevra aralığında lokal olarak T-lenfosit birikimini ve artmış T-Lenfosit aktivasyonunun sonucu söylenebilir. Ayrıca spesifitesinin düşüklüğüne rağmen bu testin tüberküloz plörezilerin ayırıcı tanısında yararlı olabileceği görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Klockars M, Weber T, Tanner P, Hellstrom P and Pettersson T. Pleural fluid ferritin concentrations in human disease. J Clin Pathol 1985; 38: 818-824.
2. Ito M, Kojiro N, Moriwaki Y, Tachibana I and Kokubu T. Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in tuberculous pleural effusions. Chest 1990; 97: 1141-43.
3. Greene WC, Leonard WJ, Depper JM, Nelson DL and Waldmann TA. The human interleukin-2 receptor: Normal and abnormal expression in T cells and in leukemias induced by the human T-lymphotropic retroviruses. Ann Int Med 1986; 105: 560-572.
4. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoon R et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. J Immunol 1985; 135: 3172-3177.
5. Ginns LL, De Hoyos A, Brown MC and Gaumont BR. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum of smokers and patients with lung cancer. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 398-402.
6. Lai CKW, Chan CUS, Leung JCK and Lai K. Serum concentration of soluble interleukin 2 receptors in asthma. Correlation with disease activity. Chest 1993; 103: 782-86.
7. Poulakis N, Sarandakou A, Rizos D, Phocas I, Kontozoglou T and Polyzogopoulos. Soluble interleukin-2 receptors and other markers in primary lung cancer. Chest 1991; 68: 1045-1049.
8. Chan CHS, Lai K, Leung JCK and Lai CKW. T lymphocyte activation in patients with active tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 458-460.

9. Lawrence EC, Brousseau KP, Berger MB, Kurman CC, Marcon L and Nelson DL. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 759-764.
10. Chilosi M, Semenzato G, Vinante F, Menestrina F, Piazzola E, Focchiatti V et al. Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in non-hodgkin's lymphomas. *AJCP* 1989; 92: 186-191.
11. Nelson DL, Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME and Boutin B. An analysis of the cellular requirements for the production of soluble interleukin-2 receptors in vitro. *J Clin Immunol* 1986; 2: 114-120.
12. Semenzato G, Bombera LM, Biasi D, Frigo A, Vinante F, Zuppini B et al. Increased serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 1988; 8: 447-452.
13. Lai KN, Ho S, Leung JCK and Tsao SY. Soluble interleukin-2 receptors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2180-2185.
14. Semenzato G, Foa R, Agostini C, Zambello R, Trentin L, Vinante F et al. High serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1987; 70: 396-400.
15. Pui C, Ip SH, Iflah S, Behm FC, Grose BH, Dodge RK et al. Serum interleukin-2 receptor levels in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1988; 71: 1135-1137.
16. Huang Y, Perrin LH, Miescher PA and Zubler RH. Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1988; 141: 827-83.