



Tüberküloz Plörezi Plevra Sıvısı ve Plazma D-Dimer Düzeyleri: Tanısal Değeri ve Klinik Parametrelerle İlişkisi

Pleural Fluid and Plasma D-Dimer Levels in Tuberculous Pleurisy: Their Diagnostic Value and Relation with Clinical Parameters

Tüberküloz Plörezi D-dimer / D-dimer Levels in Tuberculous Pleurisy

Bikemgül Özkara¹, Ergun Tozkoparan², Ergün Uçar², Seyfettin Gümüş², Erdinç Çakır³, Emin Özgür Akgül³, Ömer Deniz², Hayati Bilgiç².

¹Diyarbakır Askeri Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye.

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Ankara Türkiye.

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Bu çalışma, European Respiratory Society Yıllık Kongresinde (12-16 Eylül 2009, Viyana/Avusturya) sunulmuştur.

Özet

Amaç

D-dimer (DD) solid faz fibrin yıkım ürünüdür ve endojen fibrinolizinin belirteci olarak kabul edilir. Akciğer tüberkülozu ile hiperkoagulabilite arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Endemik bölgelerde klinisyenler tüberküloz plörezi tanısında güçlüklerle karşılaşabilmektedir. Bu çalışmada tüberküloz plörezi olgularında plevra sıvısı ve plazma DD düzeylerinin tanısal değerini, diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Tüberküloz plörezi (35 olgu), malign plevral effüzyon (9 olgu), parapnömonik plevral effüzyon (7 olgu), konjestif kalp yetmezliği (7 olgu), nonspesifik plörezi (4 olgu) ve bağ dokusu hastalıklarını (2 olgu) içeren 64 plevral effüzyonlu olgu çalışma popülasyonunu oluşturdu. Plevral sıvısı ve plazma DD düzeyleri ayrıca serum ve plevra sıvısı ADA glukoz, LDH, total protein ve albumin düzeyleri tüm olgularda ölçüldü. Tüberküloz plörezi plevral effüzyonun yaygınlığı radyolojik olarak belirlendi.

Bulgular

Tüberküloz plörezi olgularında plevra sıvısı DD düzeyleri ($490.79 \pm 224.1 \mu\text{g/ml}$) nontüberkülozlu plevral effüzyonlu olgularıninkine ($107.97 \pm 119.51 \mu\text{g/ml}$) göre anlamlı farklılık gösterdi. Tüberküloz grubunda plazma ve plevra sıvısı DD düzeyleri arasında negatif bir korelasyon ($r = -0.473$) saptandı. Plazma DD düzeyleri plevra sıvısı glukoz

Abstract

Aim

D-Dimer (DD) is product of solid phase fibrin degradation and accepted as a marker of endogenous fibrinolysis. It has been reported that there is a relationship between pulmonary tuberculosis and hypercoagulable state. Clinicians may have difficulties in diagnosis of tuberculous pleurisy in endemic areas. In this study we aimed to investigate the diagnostic value of pleural fluid and plasma D-Dimer levels and their correlation with other clinical and laboratory parameters in patients with tuberculous pleurisy.

Material and Methods

Sixty four patients with pleural effusion, including tuberculous pleurisy (35 patients) malignant pleural effusion (9 patients) parapneumonic pleural effusion (7 patients), congestive heart failure (7 patients), nonspecific pleurisy (4 patients) and connective tissue disorder (2 patients), constituted the study population. Pleural fluid and plasma D-dimer levels, in addition, serum and pleural fluid adenosine deaminase, glucose, lactate dehydrogenase, total protein and albumin were quantified in all patients. The extent of pleural effusion in tuberculous pleurisy was assessed by radiologically.

Results

Pleural fluid D-Dimer levels were significantly differed in patients with tuberculous pleurisy ($490.79 \pm 224.1 \text{ mcg/ml}$) from those in non-tuberculous pleural effusion ($107.97 \pm 119.51 \text{ mcg/ml}$). In tuberculous group, there was a negative correlation ($r = -0.473$) between plasma

DOI: 10.4328/JCAM.10.1.12 Received: 01.07.2009 Accepted: 05.09.2009 Printed: 01.01.2010 J.Clin.Anal.Med. 2010;1.1:6-12

Corresponding author: Dr. Ergun Tozkoparan, GATA Göğüs Hastalıkları AD, 06018 Etlik, Ankara, TURKEY,

Phone: +90 312 3044405, GSM: +90 532 5589967, E-mail: etozkoparan@gata.edu.tr

düzeyi ile pozitif bir korelasyon ($r=0.49$) gösterirken plevra sıvısı ADA düzeyi ile negatif ($r=-0.45$) korelasyon göstermiştir. Plevra sıvısı DD düzeyleri serum LDH ile pozitif ($r=0.485$), plevra sıvısı/serum protein oranı ve plevra sıvısı glukoz düzeyi ile negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0.341$ ve $r=-0.449$) gösterdi. Tüberküloz plörezili olgularda plevral effüzyonun radyolojik yaygınlığı skoru ile plevra sıvısı DD düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.642$) saptandı. Tüberküloz plörezisi için plevra sıvısı DD ölçümlerinin tanısal parametreleri; özgüllük:%90, duyarlılık:%74 pozitif öngörü değeri:%90, negatif öngörü değeri:%74, ve toplam geçerlilik:%81 olarak saptandı.

Sonuç

Sonuç olarak; tüberküloz plörezide nontüberküloz effüzyonlara göre plevra sıvısı ve plazma DD düzeyleri tüberkülozdaki hiperkoagulabilitenin bir göstergesi olarak yükselmektedir. Plevra sıvısı DD ölçümlerinin tüberküloz plörezisi tanısına katkıda bulunabilecek ek bir laboratuvar parametresi olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler

D-dimer, Tüberküloz, Plevral Effüzyon

and pleural fluid D-Dimer levels. Plasma D-Dimer levels showed a positive correlation ($r=0.49$) with pleural fluid glucose levels while the same parameter showed a negative correlation with pleural fluid adenosine deaminase levels ($r=-0.45$). Pleural fluid D-Dimer levels correlated positively with serum lactate dehydrogenase ($r=0.485$) and negatively with pleural fluid/serum protein ratio and pleural fluid glucose levels ($r=-0.341$ and $r=-0.449$ respectively). Radiological pleural effusion score was correlated positively ($r=0.642$) with pleural fluid D-Dimer levels in patients with tuberculous pleurisy. Diagnostic parameters of pleural fluid D-Dimer were assessed as specificity:90%, sensitivity:74% positive predictive value:90% negative predictive value:74% and accuracy: %81.

Conclusion

In conclusion, pleural fluid and plasma D-Dimer levels are increased in tuberculous pleurisy with respect to nontuberculous effusions indicating hypercoagulable state in tuberculosis. We suggested that pleural fluid D-Dimer quantification may have some contribution to diagnosis of tuberculous pleurisy.

Keywords

D-dimer, Tuberculosis, Pleural Effusion.

Giriş

Tüberküloz plörezisi (TP), tüberküloz lenfadenitlerden sonra en sık karşılaşılan ekstrapulmoner tüberküloz formudur [1]. Klinisyenler rutin klinik pratikte TP tanısında zaman zaman zorluklarla karşılaşabilmektedirler. Tüberkülozda altın standart olan mikobakteryum tüberkülozusun kültür pozitifliği tüm TP olguların %15-20'sinde gösterilmektedir. Kapalı plevra biyopsisi ile plevra biyopsisi örneklerinde tüberkülozu destekleyen granülomatoz inflamasyon da olguların yaklaşık %60-80'inde saptanabilmektedir [1]. Sonuç olarak tüm TP olgularının %10-30'unda tanı klasik yöntemlerle doğrulanamamaktadır. Bu nedenden dolayı uzun yıllardan beri değişik biyokimyasal parametrelerin plevra sıvısı ve serum ölçümlerinin TP'deki tanısal etkinliği araştırılmaya çalışılmıştır [1,2]. Bu biyokimyasal belirteçler arasında üzerinde en çok çalışılan ve rutin klinik uygulamaya da giren parametre adenoazin deaminaz (ADA) olmuştur.

Akciğer Tüberkülozunda hiperkoagülabilité olduğu ve hospitalize edilen hastaların bir kısmında DVT saptandığı bilinmektedir [3]. Bazı otoriteler venöz trombotik hastalıkların klinik bulgularının akciğer tüberkülozunun kendi klinik bulguları arasında silik kalması nedeniyle tüberkülozlu olgularda venöz tromboz insidansının sanılandan daha yüksek olabileceğini bildirmişlerdir. Bu konuda Robson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalıklarda hiperfibrinojenemi, fibrin yıkım ürünler ve doku plazminojen aktivatörlerinde artma olduğunu saptamışlardır [4].

Bu bilgiler ve veriler ışığında bu çalışmada TP ve tüberküloz dışı plevral effüzyonlu (TDPE) olgularda plazma ve plevra sıvısı d-dimer (plz-DD, ps-DD) ölçümlerinin düzeylerini saptamayı, her iki grup arasındaki farklılıkları araştırmayı, TP'de DD ölçümlerinin tanısal etkinliğini ve diğer klinik, radyolojik parametrelerle arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma popülasyonu

Temmuz 2007- Mayıs 2008 tarihleri arasında takip edilen toplam 72 plevral effüzyonlu olgu çalışmaya alındı. Kontrol muayenelerine gelmeyip takipten çıktıkları için 8 olguda tanı kesinleştirilemedi ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak plevral effüzyon etyolojisi belirlenen 64 olgunun verileri değerlendirildi. Çalışma yerel etik kurulu tarafından onaylandı.

Olguların kesin tanıları, serum ve plevra sıvısının rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik testleri, plevra biyopsisi, plevra sıvısı sitolojik incelemesi ve diğer klinik verilere göre kondu. *Tüberküloz plörezi* (TP) tanısı plevra biyopsisinde nekrotizan granümatöz inflamasyonun varlığı veya plevra sıvısı kültüründe tüberküloz basilinin gösterilmesi ile kondu. Klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı alan olgularda saptanan ve nonspesifik antibiyotik tedavisi ile gerileyen effüzyonlar *parapnömonik* plevral effüzyon (PPE) olarak değerlendirildi. Pnömoni olgularına eşlik eden ve plevra sıvısının biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemesiyle *ampiyem* veya *komplike parapnömonik effüzyon* olarak değerlendirilen olgular da PPE grubuna alındı. Plevra sıvısı sitolojisinde veya plevra biyopsi örneklerinde malign hücrelerin izlenmesi *malign plevral effüzyon* (MPE) kriteri olarak kabul edildi. Akciğerde, patolojik olarak kanıtlı, metastatik veya primer malign tümöre eşlik eden ancak sitolojik incelemede plevra sıvısında malign hücrelerin gösterilemediği plevral effüzyonlar *paramalign* olarak kabul edildi ve malign plevral effüzyonlarla aynı grupta değerlendirildi. Klinik, elektrokardiyografik, ekokardiyografik, radyolojik ve serum brain natriüretik peptid düzeylerine göre *konjestif kalp yetmezliği* (KKY) olan olgularda saptanan, *Light* kriterlerine göre transuda niteliğinde olan ve uygun tedaviyle gerileyen plevral effüzyonlar kalp yetmezliğine bağlı effüzyon olarak kabul edildi. Klinik bulgular ve uygun serolojik testlerle tanı konarak romatoloji kliniğince takip edilen skleroderma ve sistemik lupus eritematozuslu birer olguda izlenen plevral effüzyon otoimmün *bağ dokusu hastalığına* (BDH) *bağlı effüzyonlar* grubunda değerlendirildi. *Nonspesifik plörezi* (NSP), akciğer veya akciğer dışında eşlik eden hastalığı olmayan, plevra biyopsisi, plevra sıvısı biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemesi tanısal olmayan ve nonspesifik antibiyotik tedavisiyle veya spontan olarak gerileyen plevral effüzyonlar olarak tanımlandı.

Biyokimyasal testler

Tüm olgulardan ps-DD ve plz-DD) ölçümleri için ilk torasentez işlemi sırasında % 3.2 sitrat içeren tüplere 4 ml plevra sıvısı ve eş zamanlı olarak 4 ml venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler, hücreleri ayırmak amacıyla 15 dakika boyunca 2500 devir/dk. da santrifüj edildikten sonra -80 °C de saklandı. DD ölçümleri STA Compact (Diagnostica Stago, Asnieres, France) koagülometre cihazıyla kendi kitleri kullanılarak yapıldı. Ayrıca tüm olgularda plevra sıvısı ve serum rutin biyokimyasal analizleri de (glukoz, laktat dehidrogenaz, total protein, albümin, adenoazin deaminaz) yapıldı. DD, laktat dehidrogenaz (LDH) ve total protein düzeylerinin plevra sıvısı ve serum veya plazma (ps/s veya ps/plz) oranları hesaplandı.

Radyolojik değerlendirme

Tüm olgulardan ilk torasentez işleminden en çok 24 saat öncesinde postero-anterior akciğer grafisi alındı. TP'li olgularda plevral effüzyonun radyolojik yaygınlığı iki göğüs hastalıkları uzmanının konsensusuyla daha önce literatürde tanımlandığı şekilde birden beşe kadar (1=minimal; 5=çok ileri effüzyon) skorlandı [5]. Özetle; kostadiyafragmatik sinüsü kapatan ancak diyafragmanın izlenebildiği plevral effüzyon *minimal* (skor=1), diyafragmanın bir kısmını örten ancak kardiyofrenik sinüsün açık olduğu effüzyonlar *hafif* (skor=2), plevral sıvı dansitesinin diyafragmayı ve kardiyofrenik sinüsü tamamen kapattığı ancak hilusun alt ucuna kadar uzanmadığı effüzyonlar *orta* (skor=3), effüzyonun hilusa kadar uzandığı ancak hilusun üst ucunu geçmediği olgular *ileri* (skor=4), hilusun üst ucunu geçen plevral effüzyonlar *çok ileri* (skor=5) olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler

Tüm veriler, aksi belirtilmediği sürece, ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. TP ve TDPE gruplarında biyokimyasal parametrelerle olguların yaş ortalamaları arasındaki farklar *student t* testi ile karşılaştırıldı. Her iki grup arasındaki cinsiyet dağılım farklılığını karşılaştırmak için *ki-kare* testi kullanıldı. TP grubunda DD düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametrelerin birbiriyle korelasyonu için *Pearson* testi, TP grubunda plevral effüzyon radyolojik skoru ile DD değerleri ve plevra sıvısı adenoazin deaminaz (ps-ADA) düzeyleri arasındaki korelasyon için ise *Spearman* testi kullanıldı. Korelasyon

katsayıları r değeri ile ifade edildi. DD düzeylerinin ve ps/plz oranının TP'deki tanısal parametreleri (duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri, toplam geçerlilik) klasik yöntemlerle hesaplandı. İstatistiksel an-

lamlılık için 0.05 den küçük p değerleri esas alındı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 5'i kadın 59'u erkek 64 olgunun yaş ortalaması 40.86 ± 24.47 yıl olarak saptandı. TDPE olguları TP grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yaşlı (61.00 ± 23.12 'ye karşı-
lık 24.17 ± 6.03 yıl, $p < 0.0001$) bulundu (Tablo 1). Her iki grup arasında erkek/kadın oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Olguların plevral effüzyon et-

yolojileri, TP (35 olgu), MPE (9 olgu: akciğer adenokarsinomu 3 olgu, malign mezotelyoma 2 olgu, akciğer yassı epitel hücreli karsinomu 1 olgu, ikisi primer biri metastatik akciğer kanseri olmak üzere paramalign plevral effüzyonlu 3 olgu), PPE (7 olgu) KKY (7 olgu), NSP (4 olgu) ve BDH (2 olgu: sistemik lupus eritematozus ve skleroderma birer olgu) olarak saptandı.

Tablo 1. Olguların demografik özellikler ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	TP	TDPE	P değeri
Yaş (yıl)	24.17 ± 6.03	61.00 ± 23.12	< 0.0001
Cinsiyet (erkek/kadın)	33/2	26/3	AD
ADA (U/L)	82.49 ± 25.84	19.76 ± 17.11	< 0.0001
plz-DD (mcg/ml)	6.47 ± 4.47	3.32 ± 3.7	0.0035
ps-DD (mcg/ml)	490.79 ± 224.1	107.97 ± 119.51	< 0.0001
ps/plz-DD	135.82 ± 125.61	97.67 ± 145.24	AD

ADA: Adenozin deaminaz, plz: Plazma, ps: Plevra sıvısı, TP: Tüberküloz plörezi, TDPE: Tüberküloz dışı plevral effüzyon, DD: D-dimer, AD: Anlamlı değil

Plevra sıvısı ve plazma D-dimer düzeyleri

TP ve TDPE olguları arasında ps-DD (490.79 ± 224.1 'e karşılık 107.97 ± 119.51 mcg/L, $p < 0.0001$), plz-DD (6.47 ± 4.47 'ye karşılık 3.32 ± 3.7 mcg/L, $p = 0.0035$), plevra sıvısı adenozin deaminaz (ps-ADA) düzeyle-

ri (82.49 ± 25.84 'e karşılık 19.76 ± 17.11 U/L, $p < 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdi. Her iki grup arasında ps/plz-DD oranının farklılığı (135.82 ± 125.61 'e karşılık 97.67 ± 145.24) istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Tablo 2. TP grubunda biyokimyasal parametrelerin ve radyolojik yaygınlığın korelasyonu

Parametreler	plz-DD		ps DD		plz/ps DD	
	r	p	r	p	r	p
plz-DD	-	-	-0.473	0.004	-0.713	< 0.0001
ps DD	-0.473	0.004	-	-	0.608	< 0.0001
ps-ADA	-0.45	0.007	-	AD	0.399	0.018
s LDH	-	AD	0.485	0.003	-	AD
ps-glukoz	0.49	0.003	-0.449	0.007	-0.445	0.007
ps/s protein	-	AD	-0.341	0.045	-0.459	0.006
Radyolojik skor	-	AD	0.642	< 0.0001	-	AD

ADA: Adenozin deaminaz, plz: Plazma, ps: Plevra sıvısı, s: Serum, r: Korelasyon katsayısı, DD: D-dimer, LDH: Laktat dehidrojenaz, AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 3. TP için DD ölçümlerinin tanısal etkinliği

Parametre	Eşik değeri	Özgüllük	Duyarlılık	PÖD	NÖD	TG
plz-DD	9.2 mcg/ml	%90	%17	%67	%47	%50
ps-DD	300 mcg/ml	%90	%74	%90	%74	%81
ps/plz-DD	246	%90	%14	%63	%46	%48

PÖD: Pozitif öngörü değeri, **NÖD:** Negatif öngörü değeri, **TG:** Toplam geçerlilik, **plz:** Plazma, **ps:** Plevra sıvısı, **DD:** D-dimer

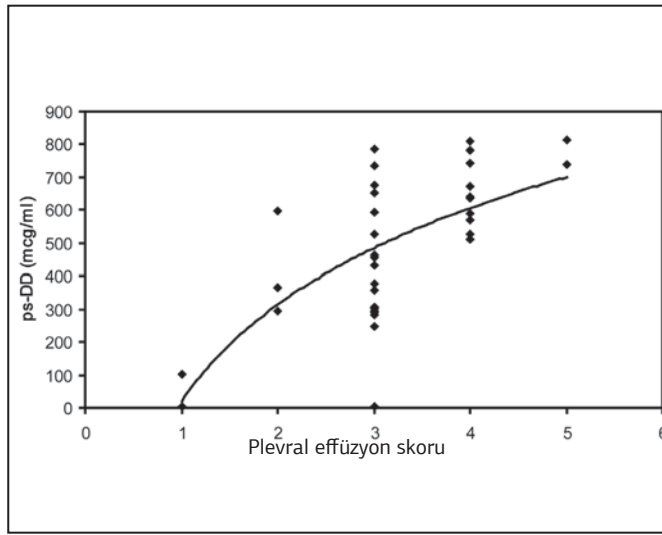
D-dimer düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu

TP grubunda (35 olgu) plz-DD ve ps-DD düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r = -0.473$, $p = 0.004$) saptandı (Tablo 2). Bu grupta da ps/plz-DD oranı ps-DD düzeyi ile pozitif ($r = 0.608$, $p < 0.0001$) plz-DD düzeyi ile negatif ($r = -0.713$, $p < 0.0001$) gösterdi (Tablo 3). plz-DD düzeyi, ps-glukoz düzeyi ile pozitif korelasyon ($r = 0.49$,

$p = 0.003$) gösterirken ps-ADA düzeyi ile negatif korelasyon ($r = -0.45$, $p = 0.007$) gösterdi. ps-DD düzeyi serum LDH düzeyi ile pozitif ($r = 0.485$, $p = 0.003$), ps/s protein oranı ($r = -0.341$, $p = 0.045$) ve ps-glukoz düzeyi ($r = -0.449$, $p = 0.007$) ile negatif korelasyon gösterdi. Bu grupta ps/plz DD ile ps-ADA düzeyi ($r = 0.399$, $p = 0.018$) arasında pozitif korelasyon izlenirken aynı parametre ps-glukoz ($r = -0.445$, $p = 0.007$) ve ps/s-protein oranı ile negatif korelasyon ($r = -0.459$, $p = 0.006$) gösterdi. TP grubunda plevral efüzyonun radyolojik yaygınlığı ile sadece ps-DD düzeyi arasında pozitif bir korelasyon ($r = 0.642$, $p < 0.0001$) saptandı (Şekil-1).

Tanısal parametreler

Kontrol grubu olarak TDPE olgularda %90 özgüllüğü veren değerler eşik değeri olarak alındığında TP için en yüksek tanısal değer plevra sıvısı DD ölçümü ile elde edildi (Tablo 3). Eşik değeri olarak 300 mcg/ml alındığında plevra sıvısı DD ölçümünün özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif öngörü değerleri ve toplam geçerliliği, sırasıyla %90, %74, %90, %74 ve %81 olarak hesaplandı. plz-DD düzeyi ile ps/plz DD oranı yeterli tanısal etkinliğe ulaşamadı.

Şekil 1. Plevral efüzyon skoru ile ps-DD arasındaki korelasyon

Tartışma

Çalışmamızda farklı etyolojilere bağlı plevral efüzyonlu olgularda solid faz fibrin yıkımının bir belirteci olarak kabul edilen DD düzeylerinin plazma ve plevra sıvısında yükseldiği saptandı. Tüm plevral efüzyonlu olgularda plz-DD ve ps-DD düzeyleri derin ven trombozunu dışlamak için eşik değeri kabul edilen 0.2 mcg/ml düzeyinin üzerindeydi [6]. Ayrıca TP'li olgularda plz-DD ve ps-DD düzeyi TDPE olgularına göre anlamlı derecede yüksekti. Çalışma popülasyonumuzda TDPE grubunun yaş ortalaması TP grubuna göre daha yüksek bulundu. Her ne kadar plz-DD ve ps-DD düzeylerinin yaşla değişkenlik gösterebileceği ve her iki grup arasındaki farklılığın buna bağlı ortaya çıkmış olabileceği teorik olarak ileri sürülebilirse de, 1592 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada DD düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile değişkenlik göstermediği saptanmıştır [7]. Bizde bu nedenle TP ve TDPE grupları arasındaki yaş farkının sonuçlarımız

üzerine etkisinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular TP'de hem sistemik olarak hem de lokal olarak plevral boşlukta hiperkoagübilitenin oluştuğunu ve buna yanıt olarak da fibrinolitik sistemin aktive olduğunu göstermektedir. Bu durum birçok TP olgusunda plevra biyopsi örneklerinde saptanan *fibrinöz plörit* bulgusunu açıklamaktadır. Ayrıca çalışmamızda ps-DD düzeyi TP'de plevral efüzyonun radyoloji yaygınlığı arasında da pozitif korelasyon saptadık.

Kesin TP tanısı plevra sıvısı, balgam veya biyopsi materyalinde tüberküloz basilin gösterilmesi ile konur. Plevra biyopsisinde nekrotizan granülomatöz inflamasyonun gösterilmesi de klinik olarak diğer olası granülomatöz hastalıkların ekarte edilmesi koşuluyla tanı için yeterli kabul edilmektedir. Ancak bir çok farklı seride plevra sıvısının Erlich-Zeihl-Neelsen boyası ile direk mikroskopisinin TPde tanısal etkinliği % 10–15 arasın-

da bildirilmiştir [1]. Plevra sıvısının Lowenstein-Jensen veya BACTEC besi yerlerinde kültürünün, TP tanısında duyarlılığı değişik serilerde farklı olmakla beraber yaklaşık % 20–30 civarındadır [1, 8]. Plevra biyopsinin histopatolojik incelemesinin duyarlılığı yine farklı serilerde %50–90 arasında bildirilmiştir [1, 9,10]. Biyopsi materyalinin kültürü ile birlikte plevra biyopsisinin TP de tanısal etkinliği %60–95 dolayında olmaktadır. Sonuç olarak olguların yaklaşık %10–30’unda klasik tanı yöntemleriyle tanı konamamakta ve TP tanısı rutin klinik pratikte, özellikle tüberkülozun sık görüldüğü toplumlarda, zaman zaman sorun olabilmektedir. Bu nedenle plevra sıvısında bir çok biyokimyasal belirteçlerin tanısal rolü uzun zamandan beri araştırıla gelmiştir [2]. Bunlar arasında ps-ADA ölçümü duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olanıdır ve tüberküloz insidansının yüksek olduğu toplumlarda 70 U/L nin üzerindeki bir plevra sıvısı ADA düzeyinin başta lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere malignite ve ampiyemin klinik olarak ekarte edilmesi koşuluyla, TP tanısı için yeterlidir [1,10]. 40 U/L nin altındaki ps-ADA değerleriyle TP tanısını dışlanabilir. ADA yanı sıra gama interferon, lizozim ve neopterin gibi belirteçlerde TP ayırıcı tanısında ADA kadar olmasa da belirli duyarlılık ve özgüllüğe ulaşmıştır [1,2]. Ancak bu belirteçler henüz rutin kullanıma girmemişlerdir. Tarayabildiğimiz kadarıyla literatürde tüberkülozda koagülasyon ve fibronolitik sistemim belirteçlerini araştıran bir çok çalışma olmasına rağmen ,TP ‘de ps-DD ve plz-DD düzeylerini inceleyen çok az çalışma vardır [11, 12]. Lu ve arkadaşları toplam 45 plevral effüzyonlu olguda TP ve ampiyemli hastalarda plevra sıvısı DD düzeylerinin malign plevral effüzyonlu olgulara göre daha yüksek olduğunu ve ps-DD düzeyinin LDH ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir [11]. Philip-Joet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, her ne kadar en yüksek plevra sıvısı DD düzeyi TP’li olgularda saptanmış ve bu değerler KKY, ampiyem ve malign plevral effüzyonlu olgulara göre daha yüksek olma eğilimi göstermişse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır [12]. Bu çalışmanın hasta popülasyonunda sadece 9 tane TP olgusunun bulunması nedeniyle aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık kazanamamış olabilir. Yapılan çalışmalarda akciğer tüberkülozunda hiperkoagubilité olduğu ve hospitalize edilen hastaların yaklaşık %3-4 ünde venografiyle derin ven trombozu (DVT) saptandığı bildirilmiştir [3, 4]. Bazı otoriteler venöz

trombotik hastalıkların klinik bulgularının asıl hastalığın bulguları arasında silik kalması nedeniyle akciğer tüberkülozunda venöz trombozun gerçek insidansın daha yüksek olabileceğini ileri sürmüşlerdir [13]. Robson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, DVT gelişen akciğer tüberkülozlu olgularda, DVT gelişmeyenlere göre hiperfibrinojenemi, fibrin yıkım proteininde ve doku plazminojen aktivatör düzeyinde artma ve antitrombin III ve reaktif trombositoz düzeylerinde azalma saptamışlardır [4].

Çalışmamızda DD ölçümlerinin TP deki tanısal etkinliği incelediğinde en yüksek tanısal etkinlik plevra sıvısı DD ölçümü ile elde edilmiştir (özellik: %90; duyarlılık: %74). Elde edilen bu sonuç ps-DD ölçümünün TP’deki tanısal değerini tam olarak ortaya koyamayabilir. Kontrol grubu olarak aldığımız TDPE olgular arasında klinik olarak ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılabilecek 7 tane KKY olgusunun bulunması DD ölçümünün tanısal etkinliğin değerlendirmesi açısından çalışmamızın limitasyonunu oluşturmaktadır. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

İlginç bir şekilde TP’li grupta plz-DD düzeyi ps-ADA düzeyi ile orta derecede negatif korelasyon ($r=-0.45$) göstermiştir. Benzer şekilde aynı grupta ps-DD ve plz-DD düzeyleri arasında da negatif korelasyon ($r=-0.473$) izlenmiştir. Bu durum koagülasyon ve fibrinolitik sistemin kompartimentalizasyonu ile açıklanabilir. Plevrada ki inflamatuvar süreç plevral boşlukta fibrin oluşumunu ve yıkımını artırdığı için sistem plevral boşlukta lokalize olmakta ve plazmada fibrin oluşumu ve yıkımı göreceği olarak azalmaktadır. Benzer durum sepsiste ortaya çıkabilen tüketim koagülopatisi olarak da adlandırılabilen dissemine intravasküler koagülasyonda (DIC) da izlenmektedir. DIC’teki temel patofizyolojik süreç enfeksiyonun tetiklediği yaygın intravasküler koagülasyon sonucu koagülasyon faktörleri tüketilmekte ve bunun sunucunda yeni fibrin oluşumu yetersiz hale geldiğinden birçok organda yaygın kanamalar oluşmaktadır.

Çalışmamızda TP grubunda ps glukoz düzeyi, ps DD ps/pl DD ile orta derecede negatif korelasyon gösterdi. Plevra sıvısı glukoz düzeyinin düşmesi plevral boşluktaki enfeksiyona bağlı inflamatuvar sürecin bir göstergesi olarak kabul edildiğinden bu korelasyonların izlenmesi beklenen bir bulgu olarak değerlendirildi. Bunun yanı sıra ps-glukoz ile plz-DD düzeyi arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu durum yukarıda değinil-

diği gibi ps DD ile pl DD arasındaki negatif korelasyon ile açıklanabilir. Ayrıca TP grubunda s-LDH düzeyi sadece ps DD ile pozitif korelasyon gösterirken ps/s protein oranı, ps-DD ve ps/pl-DD oranı ile negatif korelasyon göstermiştir. Bize göre bu durumun olası bir açıklaması, TP'de yüksek protein içeriğinin plevra sıvısında plazminojen aktivatör inhibitörlerini inhibe ederek fibrin oluşumunu engellemesi olası açıklayıcı bir mekanizma olabilir. Literatürde ps-protein ile ps-DD arasında ilişki inceleyen sadece Philip-Joet ve arkadaşlarının çalışması vardır. Bu çalışmada bizim bulgularımıza göre dolaylıda olsa farklı olarak ps-protein ve ps-DD arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu araştırmacıların çalışma popülasyonunda toplam 60 olgu vardı ve bunların sadece 9'u TP hastasıydı. Bu nedenle ps-DD, bizim çalışmamızda ps/s-protein oranı ile negatif korelasyon gösterirken Philip-Joet ve arkadaşlarının çalışmasında ps-protein pozitif korelasyon göstermiş olabilir.

Çalışmamızın en önemli bulgusu TP grubunda ps DD düzeyinin plevral effüzyonun radyolojik yaygınlığı ile korelasyon göstermesidir. Bu ilişki plevral boşluktaki ar-

tan inflamatuvar sürecin hem fibrinolitik aktiviteyi artırması hemde daha fazla effüzyon oluşumuna yol açması ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda intraplevral fibrinolitik aktivite ile inflamasyon arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür [12, 14]. ps-DD düzeyinin TP'de plevral effüzyonun radyolojik yaygınlığıyla korelasyon göstermesi bu görüşü desteklemektedir. Tarayabildiğimiz kadarıyla TP'de plevral effüzyonun radyolojik yaygınlığı ile ADA dahil olmak üzere diğer biyokimyasal parametreler arasında korelasyon gösterilmemiştir.

Sonuç olarak; altta yatan etyolojik faktör ne olursa olsun tüm plevral effüzyonlu olgularda plevra sıvısı ve plazmada DD düzeyleri yükselmektedir. Bu yükselme TP'li olgularda TDPE olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olmaktadır. Bu durum tüberkülozdaki artmış fibrinolitik aktivite ile açıklanabilir. TP'de ps-DD düzeyleri plevral effüzyonun radyolojik yaygınlığı ile pozitif korelasyon göstermektedir. plz-DD ve ps-DD ölçümlerinin TP'deki tanısallık etkinliğini tam olarak ortaya koyabilmek için daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007;131:880-9.
- Tozkoparan E, Deniz Ö, Cakir E, et al. The diagnostic values of serum, pleural fluid and urine neopterin measurements in tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1040-5.
- Shitrit D, Izbicki G, Shitrit AG, et al. Normal D-dimer levels in patients with latent tuberculosis infection. *Blood Coagul and Fibrinolysis* 2005;16:85-7.
- Robson SC, White NW, Aronson I, et al. Acute phase response and hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol* 1996;93:943-9.
- Han DH, Song JW, Chung HS, Lee JH. Resolution of residual pleural disease according to time course in tuberculous pleurisy during and after the termination of antituberculosis medication. *Chest* 2005;128:3240-5.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1227-35.
- Lee AJ, Fowkes GR, Lowe GD, Rumkey A. Determinant of fibrin D-dimer in the Edinburgh artery study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(8):1094-7.
- Ferrer JS. Pleural tuberculosis: incidence, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:327-34.
- Valdes L, Alvarez S, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158:2017-21.
- Reider HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(2):347-51.
- Lu YD, Chen P, Xu M. Detection of D-dimer in pleural effusion. *Hunan yi Ke Xue Bao* 2000;28:71-2.
- Philip-Joet F, Alessi MC, Philip-Joet C, et al. Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. *Eur Respir J* 1995;8:1352-6.
- Anderson F, Wheeler HB, Golberg RJ et al. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991;115:591-5.
- Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, Blomback M. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1381-5.