



Eksudatif Lenfositik Plevral Sıvılarda Tüberküloz ve Malignite Ayırımında Adenozin Deaminaz Düzeyinin Tanısal Değeri

Diagnostic Value of Adenosine Deaminase Level for the Differential Diagnosis of Tuberculosis and Malignancy in Exudative Lymphocytic Pleurisy

Bülent Altınsoy¹, Murat Yalçınsoy², Edhem Ünver³, Sinem Güngör⁴, Aydanur Mihmanlı⁴, Esen Akkaya⁴

Öz / Abstract

Amaç: Plevra sıvısı eksudatif-lenfositik özellik gösteren olguların Tüberküloz plörezi (TBP) ve Malign plörezi (MP) ayırımında adenozin-deaminaz (ADA) düzeyinin tanısal performansını değerlendirmek.

Yöntemler: Eksudatif-lenfositik plörezi olguları içeren doktora tez çalışmasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma popülasyonu 37'si TBP, 17'si MP olmak üzere toplam 54 olguyu içeriyordu.

Bulgular: TBP ve MP grubu arasında yaş, ADA, total protein, albumin ve LDH düzeyi açısından anlamlı farklılık gözlemlendi. ADA cut off düzeyi 35,1 olarak belirlendi. Bu cut off düzeyi için sensitivite ve spesifite sırasıyla %92 ve %100 olarak bulundu. TBP ile ilişkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Modelde bağımsız tahmin ettirici faktörler olarak ADA (OR 1,21, 95% GA: 1,06-1,39, p=0,006) ve yaş (OR 0,92, 95% GA: 0,84-1,00, p=0,052) kaldı. Regresyon denkleminin AUC değeri 0,979 olarak bulundu (p<0,001). Olgular yaşa göre kategorize edildiğinde (<50 ve ≥50), iki farklı cut off değeri ile (>13,51, >35,1) ile bir hasta haricinde tüm TBP'li olgulara tanı konulabilmekteydi.

Sonuç: Plevral ADA düzey ölçümü biopsi işleminin yapılmadığı veya sonuçsuz kaldığı durumlarda TBP tanısı için oldukça faydalı bir testtir. Bahsedilen grupta ADA için konvansiyonel cut off düzeyini düşürmek ve/veya yaş bazlı yaklaşım bu testin tanısal performansını artırıyor gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adenozin deaminaz, malignite, tüberküloz, plörezi

Objective: To evaluate the diagnostic performance of adenosine deaminase (ADA) levels in patients with exudative lymphocytic pleurisy for the differential diagnosis of tuberculous pleurisy (TBP) and malignant pleural effusion (MPE).

Methods: Data on patients with exudative lymphocytic pleurisy were retrospectively analyzed. The study population comprised 54 patients. Thirty-seven were diagnosed with TBP and 17 were diagnosed with MPE.

Results: Significant differences were determined in terms of age and ADA, total protein, albumin, and LDH levels between the TBP and MPE groups. The optimal cut-off value of ADA levels was 35.1 U/L for diagnosing TBP. Sensitivity and specificity were 92% and 100%, respectively. Logistic regression analysis was performed to assess independent variables associated with TBP. Independent predictive factors in the model were ADA (OR: 1.21, 95% CI: 1.06–1.39, p=0.006), and (OR: 0.92, 95% CI: 0.84–1.00, p = 0.052)]. The AUC value by the regression equation was 0.979 (p<0.001). When patients were categorized according to age (<50 ve ≥50), two different cut-off values (>13.51 and >35.1) for each age range were found in all, but one, TBP patients.

Conclusion: ADA levels are useful for the diagnosis of TBP in cases where pleural biopsy cannot be performed or that are inconclusive in making a diagnosis of TBP. In this group, reducing the conventional cut-off value and/or performing an age-based approach seems to improve the diagnostic performance of ADA levels.

Keywords: Adenosine deaminase, malignancy, tuberculosis, pleurisy

Giriş

Plörezi plevral boşlukta anormal sıvı birikmesi olarak tanımlanır ve her zaman altta yatan bir hastalığın varlığına işaret eder (1). Sıvının biyokimyası ve oluşum mekanizmasına bağlı olarak transuda ya da eksuda olarak sınıflanır. Eksudatif sıvılarda, plevral boşluğa inflamatuvar hücrelerin toplanması söz konusudur. İnflamatuvar hücre kompozisyonu ise altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir. Parapnömonik sıvı ve ampiyemde hakim hücre tipi nötrofil iken malignite ve tüberküloza (TB) bağlı olanlarda çoğunlukla lenfosit hakimiyeti görülür (2). Plevra sıvının nötrofil ya da lenfositden zengin olması aslında sıvının plevra boşluğunda kaldığı süre ile ilişkilidir (akut-kronik inflamasyon). Klinik pratikte eksudatif plözozinin en sık nedenleri; pnömoni, TB ve malignitedir. Parapnömonik efüzyonu ve ampiyemi klinik ve plevral sıvı bulguları (nötrofil hakim sıvı yada püye) ile ayırmak kolaydır (2, 3). Bununla birlikte TB ve malignite ayırımı klinisyen için zorluk teşkil eder. Konvansiyonel plevral biokimyasal incelemelerin ayırıcı tanıda katkısı sınırlıdır. Kapalı plevra biopsisinin tanısal değeri ise yaklaşık olarak, TBP için %60-80, malign plörezi (MP) için %50'dir (4). Bununla beraber doku kültürü, sitoloji gibi incelemelerin eklenmesiyle tanı oranları artmaktadır.

Adenozin deaminaz (ADA) vücutta yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Bu enzim sırasıyla adenozin ve deoksadenozin'in deaminasyonunu katalize eder. Lenfosit farklılaşması ve proliferasyonu ile yakın ilişkilidir. Aktivitesi lenfositlerin antijenik yanıtı süresince artar (5). Mevcut çalışmalar TBP ayırıcı tanısında ADA'nın değerli bir biokimyasal parametre olduğuna işaret etmektedir. Artmış plevral ADA düzeyinin TBP tanısında sensitivitesi %47-100, spesifitesi %50-100 arasında değişmektedir (6). Bu değişiklik temel olarak çalışmanın yapıldığı popülasyondaki

¹Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

⁴Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

Address for Correspondence

Yazışma Adresi:

Bülent Altınsoy

E-mail: altinsoyb@ymail.com

Received/Geliş Tarihi:
11.02.2016

Accepted/Kabul Tarihi:
03.03.2016

© Copyright 2016 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2016 Makale metnine
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

transudatif vaka sayısı ile ilişkilidir. Çünkü ADA düzeyi artmış monosit ve lenfosit aktivitesi ile ilişkili olarak transüdatif sıvılardan daha çok eksudatif sıvılarda yükselmektedir (7). Bu nedenle, çalışma popülasyonuna transüdatif sıvıların dahil edilmesi ADA'nın tanısız performansını artırıyor gözükmemektedir (6). ADA'nın tanısız etkinliği; çalışmanın yapıldığı ülkedeki TB prevalansına göre değişkenlik göstermesi tanısız test olarak yaygın kullanımını sınırlandıran diğer faktördür. ADA'nın bildirilen cut off değerleri yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı oldukça geniş bir varyasyon göstermekle birlikte çalışmaların büyük çoğunluğu cut off değeri için 40-60 U/L aralığını işaret etmektedir (8). Bizim ünitemizde de cut off olarak 40 U/L değeri kullanılmaktaydı. Bu çalışmada; eksudatif-lenfositik özellik gösteren TBP ve MP olgularının ayırıcı tanısında ADA enziminin tanısız etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

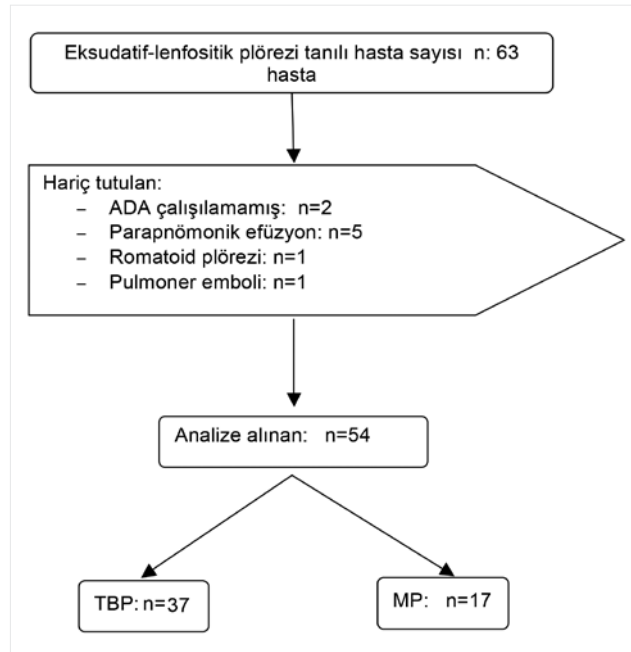
Yöntemler

Bu çalışma; yazar BA'nın doktora tezi (Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, 2002-2004) verilerinin geriye yönelik analizi ile yapıldı. İlgili tez çalışması; prospektif, gözlemsel olarak planlanmış ve eksudatif-lenfositik karakterde plörezi olan ardışık 63 hastayı içeriyordu. Bu çalışmanın yapıldığı dönemde etik kurul izni ve hasta onamları alınmıştı. Geriye yönelik analiz için 63 olgudan plevral sıvıda ADA enzimi çalışılmamış olanlar, parapnömonik plörezi, romatoid plörezi ve pulmoner emboli tanıları olgular analiz dışı bırakıldı (Şekil 1).

Tanısal prosedür: Hastalardan, torasentez ile eşzamanlı olarak venöz kan alındı. Plevra sıvısında transüda-eksüda ayrımı, Light kriterlerine göre, eşzamanlı alınan kan örnekleri bulguları gözönünde bulundurularak yapıldı. Bu kriterlerden hiçbiri yoksa transüda, en az biri varsa, sıvı eksüda kabul edildi. Parapnömonik sıvı ya da ampiyem tanısı; plevral sıvı gram boyama yada kültür inceleme-sinde mikroorganizma saptanması ve/veya ampirik antibiyoterapi sonrası klinik, radyolojik düzelme olması ile konuldu. TBP kesin tanısı; plevra biyopsisinde nekrozu granülatöz iltihap görülmesi ile konuldu. Ayrıca; başka bir etyolojik etken saptanamayıp plevra sıvısında lenfosit hakimiyeti, PPD müspetliği, tüberkülozluyla temas öyküsü, radyolojik olarak parankim lezyonlarının varlığı gibi destekleyici bulguları olup,olası ampirik antibiyoterapiye cevapsız (en az 2 hafta) ve antitüberküloz tedaviye yanıt verdiği belirlenen hastalar TBP tanısıyla çalışmaya alındı. Plevra sıvısında ve/veya biyopsi materyalinde histolojik olarak tümör varlığı kanıtlanan hastalar ise MP olarak sınıflandırıldı.

Laboratuvar incelemeleri

Plevra sıvısında ve serumda biokimyasal incelemeler Technicon RA-XT otoanalizörle çalışıldı. Plevra sıvısında lenfosit oranını saptamak için diferansiyel hücre sayımı ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren plastik tüpler içinde, Coulter Counter T-18 oto analizörle yapıldı. Lenfositik plevral sıvı; diferansiyel hücre sayımında lenfosit oranının %50'den fazla olması olarak tanımlandı. Çalışmada kalan tüm olguların plevra sıvılarında mikroskopik inceleme, gram boyama, nonspesifik kültür yapıldı. Ziehl-Nilsen boyama ile ARB, Löwenstein-Jensen besiyerine ekim ile tüberküloz basili arandı. Sitoloji için en az 10 mL sıvı patoloji laboratuvarına gönderildi. ADA incelemesi için biokimya laboratuvarına gönderilen plevral sıvı örnekleri 4°C'de saklandı ve bir hafta içerisinde çalışıldı. ADA ve izoenzim aktivitesi tayini için Giusti ve Galanti kolorimetrik metodu kullanıldı (9).



Şekil 1. Akış şeması

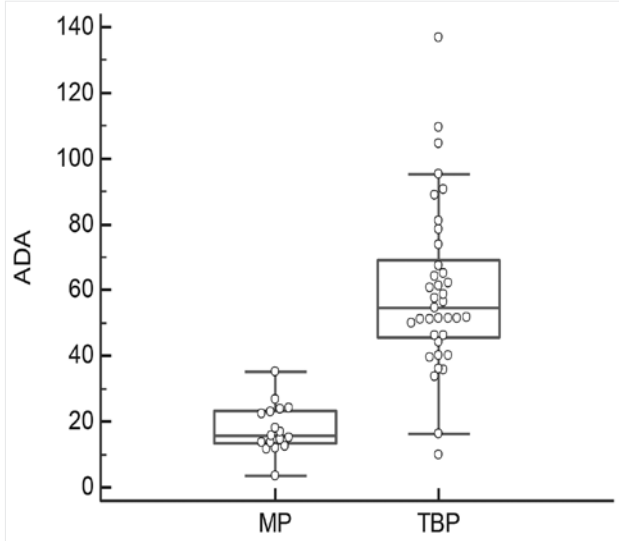
ADA: adenozin deaminaz; TBP: tüberküloz

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu hem görsel hem de normal dağılım (Shapiro-Wilk) testleriyle incelendi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler; medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR), kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterildi. Cut off değeri hesaplamaları için ROC curve analizi uygulandı ve en yüksek Youden index değeri kesim noktası olarak kabul edildi. TBP ile ilişkili bağımsız demografik ve biokimyasal değişkenleri değerlendirmek için binary lojistik regresyon analizi (forward LR) kullanıldı. Regresyon modeline; tek değişkenli analizde $p \leq 0,10$ değere sahip olan değişkenler dahil edildi. Kolinearite değerlendirmesi lineer regresyon analizi ile, model uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testi ile yapıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizler iki yönlü (two-sided) idi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 18,0 paket program ve MedCalc deneme versiyonu kullanıldı.

Bulgular

Çalışma popülasyonu; yaş ortalaması $44,9 \pm 18,65$ (yaş aralığı 16-82), 34'ü erkek (%63), 20'si (%47) kadın toplam 54 olguyu içeriyordu. Olguların; 37'si (%68) TBP, 17'si (%32) MP olarak sınıflandırıldı. Her iki grup arasında ADA dağılımı açısından belirgin farklılık göstermekteydi (Şekil 2). TBP ve MP grubu arasında yaş, ADA, glukoz, total protein, albumin ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardı. Hastaların klinik tanılarına göre demografik bilgileri ve plevral sıvı biokimyasal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. ROC analizi ile TBP tanısı için ADA cut off değeri 35,1, AUC değeri ise 0,960 olarak bulundu. Bizim laboratuvar referans düzeyimiz olan 40 U/L düzeyi kesim noktası olarak alındığında AUC değeri 0,892 idi. Bu iki kesim noktasının (35,1 ile 40 U/L) tanı performansları ROC analizi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 2).



Şekil 2. Her iki grupta ADA dağılımı
ADA: adenozin deaminaz

Tablo 1. Gruplar arasında; demografi, pleval ADA ve izoenzim düzeylerinin karşılaştırılması*

	MP (n=17)	TBP (n=37)	p
Yaş (yıl)	61 (51-69)	35 (23-48)	p<0,001
Cinsiyet (erkek)	13 (76,5)	21 (56,8)	p=0,276
ADA (U/L)	15,75 (13,01-23,38)	54,50 (45,18-70,59)	p<0,001
Glukoz (mg/dL)	105 (74-115)	85 (69-96)	p=0,04
Total protein (g/dL)	4,14 (3,57-4,80)	5,50 (4,76-6,00)	p<0,001
Albumin (g/dL)	2,3 (1,75-2,90)	2,9 (2,70-3,25)	p=0,001
LDH (U/L)	450 (316-753)	683 (534-878)	p=0,012

*median (IQR) ya da n (%)
TBP: tüberküloz plörezi; MP: malign plörezi; ADA: adenozin deaminaz; LDH: laktat dehidrojenaz

Tablo 2. TBP tanısı için iki cut off değerinin karşılaştırılması

	ADA >40, % (%95 GA)	ADA >35,1, % (%95 GA)
Sensitivite	78,38 (61,79 - 90,17)	91,89 (78,09 - 98,30)
Spesifite	100,00 (80,49 - 100,00)	100,00 (80,49 - 100,00)
PPV	100,00 (88,06 - 100,00)	100,00 (89,72 - 100,00)
NPV	68,00 (46,50 - 85,05)	85,00 (62,11 - 96,79)
AUC	0,892 (0,869 - 0,995)	0,960 (0,777 - 0,960)*

*p<0,05,
GA: güven aralığı; PPV: pozitif prediktif değer; NPV: negatif prediktif değer; AUC: eğri altında kalan alan

Tüberküloz plörezi ile ilişkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek için binary lojistik regresyon analizi uygulandı. Analize dahil edilen değişkenler; yaş, ADA, glukoz, total protein, ve LDH'di. Total protein ile albumin arasında yüksek derecede korelasyon olması ($r=0,820$, tolerans= $0,296 < 1-R^2$) nedeniyle albumin modelden çıkarıldı. Modelde bağımsız değişken olarak ADA (OR 1,21, 95% GA:

1,06-1,39, $p=0,006$) ve yaş (OR 0,92, 95% GA: 0,84-1,00, $p=0,052$) kaldı. Regresyon denkleminin AUC değeri 0,979 olarak bulundu ($p<0,001$).

Olgular yaşa göre kategorize edilerek (<50 ve ≥ 50), bu iki subgrupta ADA'nın tanılabilir performansı değerlendirildi. Elli yaş ve üzeri grupta ($n=23$) ADA cut off değeri $>35,1$ ile TBP'li olguların tamamına, elli yaş altındaki grupta ($n=31$) ise ADA cut off değeri $>13,51$ ile bir hasta haricinde tüm TBP'li olgulara tanı konulabilmekteydi.

Tartışma

Bu çalışmada TBP ve MP grubu arasında yaş, ADA ve konvansiyonel biokimyasal belirteçler açısından anlamlı farklılık saptandı. TBP tanısı için pleval ADA enzim cut off düzeyi 35,1 olarak bulundu. Bu değer için ADA'nın tanılabilir performansı, laboratuvarımız için belirlenen 40 U/L düzeyi ile karşılaştırıldı. Özgüllük değişmeden duyarlılıkta görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Olgular iki subgruba ayrıldığında (<50 ve ≥ 50 yaş) ise ADA için iki farklı cut off değeri ile TBP'li olguların biri hariç tamamına tanı konulabildi.

Tüberküloz plörezi gelişiminden primer ya da reaktivasyon olmak üzere başlıca iki farklı mekanizma sorumlu tutulmaktadır (10). Primer formda pleval aralığa ulaşmış mikobakteriyel antijen ya da proteinlere karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu mevcuttur. Bu formda pleval tutulum ya primer progresif hastalık ya da primer enfeksiyondan 6-12 hafta sonra subpleval bir odağın pleval boşluğa açılması sonucu oluşur. Reaktivasyon TBP'de ise sıvı oluşumundan pleval boşluğun bakteriyel invazyonu suçlanır (11). Primer form genç erişkin yaş hastalığı olarak TB insidansın yüksek olduğu ülkelerde, reaktivasyon formu ileri yaş hastalığı olarak insidansı düşük olan ülkelerde daha sık görülmektedir (10, 11). Bizim çalışma grubumuzda TBP'li olguların median yaş değeri 35'di. Bu durum TBP'li olgularımızda hastalığın gelişiminden sorumlu başlıca mekanizma olarak reaktivasyondan ziyade primer form varlığına işaret ediyordu.

Tüberküloz plörezi tanısında biokimyasal incelemelerin değeri sınırlıdır. Klasik olarak total protein düzeyi 5,0 g/dL üzeri değerler TBP için anlamlı olduğu ifade edilir (1). Bizim çalışmamızda TBP'li olguların total protein seviyesi ortalaması (5,5 g/dL) literatür bilgisiyle uyumluydu. TBP; parapnömonik efüzyon, MP ve romatoid plörezi ile birlikte düşük pleval glukoz düzeyinin (60 mg/dL) görülebildiği en sık dört hastalık arasındadır (2). Bununla birlikte TBP'li hastaların büyük çoğunluğunda pleval glukoz düzeyinin 60 mg/dL üzerinde olduğu da bilinmektedir (2). Bizim çalışma grubumuzda pleval glukoz düzeyi 60 mg/dL altında olan 3'ü TBP, 2'si MP olmak üzere 5 olgu vardı. LDH düzeyi pleval inflamasyonun güvenilir göstergesidir ancak ayırıcı tanıda pek yardımcı değildir. Bizim çalışmamızda TBP'li olgular MP'li olgular ile karşılaştırıldığında pleval glukoz ve LDH düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Benzer gözlem başka çalışmacılar tarafından rapor edilmiştir (12-15). Bu farkın nedeni çalışmanın spesifik bir grupta yapılması ile ilişkili olabilir.

Eksudatif pleval sıvılarda diferansiyel hücre sayımı pleval efüzyonun etiolojisini tahmin etmekde faydalıdır (2). Pleval sıvı lökosit kompozisyonu inflamatuvar faz yanıtının zamanı ile ilişkilidir. Nötrofil hakimiyeti erken, lenfosit hakimiyeti ise subakut ya da kronik süreç inflamatuvar yanıtı işaret eder. Lenfosit hakim plözünün en sık dört sebebi TB, malignite, pulmoner emboli ve koroner by-

pass sonrası görülen plevral efüzyondur (2). Son ikisi anamnez ve uygun laboratuvar tetkikleri ile dışlanabilir. Bununla birlikte TBP ve MP ayırıcı tanısı özellikle orta yaş ve üzeri grupta benzer klinik ve plevral sıvı özellikleri nedeniyle zorlayıcıdır. Öyle ki plevra sıvısında lenfositöz varlığı plevra biyopsi endikasyonu olarak kabul edilmektedir (16). TBP olgularının çoğunun primer form şeklinde karşımıza çıkması nedeniyle plevral sıvıdaki bakteri miktarının azlığı tanısız incelemelerin performansını düşürmektedir. Biopsisinde dahil olduğu konvansiyonel tanısız incelemelerin TB tanısını doğrulamada yetersizliğinden dolayı belirli vakalarda amprik antitüberküloz tedavisi uygulaması uygun gözükmektedir (1). Buna karşın bu uygulamanın en önemli sakıncası maligniteye bağlı sıvıların tanısını geciktirebilmesidir.

Adenozin-deaminaz pürin katobolizma enzimi olup aktivitesi lenfosit-monosit maturasyonu ile yakın ilişkilidir. TBP'de artmış aktivitesi birçok çalışmacı tarafından rapor edilmiştir. Fakat bu testin tanısız performansı konusunda raporlar çalışman popülasyonunun kompozisyonu ve çalışmanın yapıldığı ülkedeki TB prevalansına göre değişkenlik gösterir (6). Öyleki TB prevalansı yüksek olan ülkelerde tanı testi, düşük olan ülkelerde ise tarama testi (dışlama amaçlı) olarak kullanılması önerilmektedir (17). Yaygın olarak kabul edilen plevral ADA düzeyi cut off değeri 40 U/L'dir. Öyleki plözili bir olguda ADA düzeyinin 40 U/L den fazla ve lenfositik karakterde olması tanı için yeterli olabileceği ifade edilmektedir (2).

Tüberküloz plöziden başka ampiyem, parapömonik efüzyon, rotatoid plöz, akciğer kanseri, mezotelyoma ve hematolojik kanserlerde de artmış plevral ADA seviyelerine rastlanmaktadır (17). Bizim malignite grubumuz akciğer kanseri (n=13), meme kanseri (n=3) ve mezotelyoma (n=1) olgularından oluşuyordu. Bir olgu haricinde tümünde plevral ADA düzeyi 35 U/L'nin altındaydı. TBP'li olguların bir kısmında ise düşük ADA seviyelerine rastlanabilmektedir (17). Bu durum hastalığın erken dönemi ile ilişkilendirilmektedir. Bizim üç olgumuzda plevral ADA düzeyi 35 U/L'nin altındaydı.

Bizim çalışmamızda TBP ve MP grubu arasında plevral ADA düzeyi açısından belirgin farklılık görülmesi pek de şaşırtıcı değildi. Nötrofilik sıvılarda plevral ADA düzeyinin lenfositik sıvılara göre daha yüksek olması beklenen bir durumdur (18). Öyle ki çalışmamızda nonlenfositik sıvılar çalışma dışı bırakılmıştı. Dolayısıyla ADA cut off düzeyide klasik olarak kabul edilen 40 U/L düzeyinden daha düşükdü. Barreto ve ark. (19) tarafından lenfositik plözili 111'i transüda, 985 olguyu içeren çalışmalarında 25 U/L ADA cut off düzeyi ile TBP tanısı için sensitiviteyi (Sn) %90, spesifiteyi (Sp) %91 bulmuşlardır. Lenfositik sıvıları içeren diğer bir çalışmada ise optimal ADA cut off düzeyi 40 U/L, Sn %80 ve Sp %96 olarak rapor edilmiştir (20). Bu çalışmada non tüberküloz grupta yüksek olarak (30 U/L) saptanan ortalama ADA düzeyinden ampiyem ve lenfoma olguları sorumlu gözükmektedir. Demirev ve ark. (21) tarafından 38 U/L cut off düzeyi ile Sn %80, Sp %79 olarak bulunmuş, yaş (<47) ve ADA (>35 U/L) kombine edilince bizim çalışmamıza benzer şekilde AUC değeri 0,925 olarak bulunmuştu. TBP-MP ayrımı için bildirilen ADA cut off düzeyleri 35 U/L düzeyi etrafında toplanıyor gözükmektedir (14, 22). Bununla beraber 17.5- 55 U/L arasında değişen oldukça farklı cut off düzeyleri de bildirilmiştir (23, 24). Birçok çalışmacı TBP-MP ayrımında ADA'nın tanısız performansını artırmak için çeşitli kombine modeller önermişlerdir (12, 13, 24, 25). Bu konuda modele dahil edilebilecek en önemli değişken olgunun yaşı olarak gözükmektedir. Porcel ve ark. (12) çalışmalarında TBP tanısı için

yaş (<35), ADA (>38 U/L), ateş (>37.8) ve LDH'ı (>320 U/L) içeren model ile Sn %92, Sp %98 ve AUC değeri 0.976 olarak bildirilmişlerdir. Bizim çalışmamızda da yaş ve ADA düzeyini içeren regresyon modeli ile AUC değerinde artış sağlanmıştı. Ancak LDH bu denkleme girememişti.

Limitasyonlar

Bizim çalışmamızın en büyük limitasyonu çalışma popülasyonunun küçük olmasıydı. Bu durum kısmen çalışmanın metodolojisi gereği olguların büyük bir kısmının dışlanması sonucu idi. Ek olarak, bizim malign grubumuzun büyük kısmını akciğer kanserleri oluşturuyordu. Bu grup içinde yüksek ADA seviyesi ile ilgili ilişkili lenfoma ya da mezotelyoma gibi malignitelerin görece azlığı bu grupta median ADA düzeyini düşürerek ayırıcı tanıda ADA cut off düzeyini düşük olarak kalmasını sağlamış gibi görünmektedir. Son olarak bu çalışmanın yapıldığı dönemde ülkemizdeki TB insidansı (orta derecede) günümüzde azalmış gözükmektedir. Bu durum mevcut sonuçlar ile günümüz için çıkarım yapmayı zorlaştırmaktadır.

Sonuç

Tüberküloz plözisi ile MP ayırıcı tanısında plevral biopsinin rolü yadsınmaz. Bununla birlikte plevral ADA düzey ölçümü biopsi işleminin yapılamadığı veya sonuçsuz kaldığı durumlarda oldukça faydalı bir tanısız test olarak gözükmektedir. TBP ve MP'yi içeren eksudatif lenfositik plözisi grubunda, ADA için daha düşük cut off düzeyi ve yaş faktörünün hesaba katılması bu testin tanısız performansını artırıyor gözükmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - B.A., E.A.; Tasarım - B.A., M.Y., S.G.; Denetleme - B.A., A.M.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.A., M.Y., S.G., E.Ü.; Analiz ve/veya Yorum - B.A., E.A.; Literatür Taraması - B.A., E.Ü.; Yazıyı Yazan - B.A.; Eleştirel İnceleme - E.A., A.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of this study.

Informed Consent: Written informed consent was not received due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.A., E.A.; Design - B.A., M.Y., S.G.; Supervision - B.A., A.M.; Data Collection and/or Processing - B.A., M.Y., S.G., E.Ü.; Analysis and/or Interpretation - B.A., E.A.; Literature Review - B.A., E.Ü.; Writing - B.A.; Critical Review - E.A., A.M.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Mayse ML. Non-malignant pleural effusions. In: Fishman AP, editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 1. New York: McGraw-Hill; 2008. p.1487-504.
2. Light RW. *Approach to the Patient In: Light RW, editor. Pleural diseases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.109-19.
3. Cohen LA, Light RW. Tuberculous Pleural Effusion. *Turkish Thoracic Journal* 2015;16(1).
4. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589-91. [\[CrossRef\]](#)
5. Baganha MF, Pêgo A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR. Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990; 97: 605-10. [\[CrossRef\]](#)
6. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 374-81. [\[CrossRef\]](#)
7. Atalay F, Ernam D, Hasanoglu HC, Karalezli A, Kaplan O. Pleural adenosine deaminase in the separation of transudative and exudative pleural effusions. *Clin Biochem* 2005; 38: 1066-70. [\[CrossRef\]](#)
8. Krenke R, Korczyński P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 367-75. [\[CrossRef\]](#)
9. Giusti G, Galanti B. Colorimetric method. In: H.U.Bergmeyer, editor. *Methods of enzymatic analysis* Weinheim: Verlag Chemie; 1984. p.315-23.
10. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology* 2010; 15: 451-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Frank W. Tuberculous pleural effusions. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 219-33.
12. Porcel JM, Alemán C, Bielsa S, Sarrapio J, Fernández de Sevilla T, Esquerda A. A decision tree for differentiating tuberculous from malignant pleural effusions. *Respir Med* 2008; 102: 1159-64. [\[CrossRef\]](#)
13. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit* 2003; 9: CR175-80.
14. Saiphoklang N, Kanitsap A, Nambunchu A. Differences in clinical manifestations and pleural fluid characteristics between tuberculous and malignant pleural effusions. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46: 496-503.
15. Sales RKB, Vargas FS, Capelozzi VL, Seiscento M, Genofre EH, Teixeira LR, et al. Predictive models for diagnosis of pleural effusions secondary to tuberculosis or cancer. *Respirology* 2009; 14: 1128-33. [\[CrossRef\]](#)
16. Özlü T. Plevra Sıvılarında Tanı. *Toraks Dergisi* 2000; 2: 85-94.
17. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis* 2015; 7: 981-91.
18. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 419-23. [\[CrossRef\]](#)
19. Barreto DB, Rodriguez EP, Gotera C, Meneses PL, Narvaez PA, Villalona RM, et al. Lymphocytic Pleural Effusion and Change of the Adenosine Deaminase Cut-Off Level in Tuberculosis Diagnosis. *Chest Journal* 2014; 145: 274A-A.
20. da Silva CT, Behrsin RF, Cardoso GP, de Araújo EG. Evaluation of adenosine deaminase activity for the diagnosis of pleural TB in lymphocytic pleural effusions. *Biomark Med* 2013; 7: 113-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Demirer E, Miller AC, Kunter E, Kartaloglu Z, Barnett SD, Elamin EM. Predictive models for tuberculous pleural effusions in a high tuberculosis prevalence region. *Lung* 2012; 190: 239-48. [\[CrossRef\]](#)
22. Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, Murakami K, Kishino D, Chikamori K, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama* 2011; 65: 259-63.
23. Khoo-Ean N, Booraphun S, Aekphachaisawat N, Sawanyawisuth K. Adenosine deaminase activity level as a tool for diagnosing tuberculous pleural effusion. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013; 44: 655-9.
24. Yıldız PB, Yazar EE, Gorgun D, Secik F, Cakir G. Predictive role of adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculosis and malignant pleural effusion in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 419-23.
25. Valdés L, San-José E, Ferreiro L, Golpe A, González-Barcala F-J, Toubes ME, et al. Predicting malignant and tuberculous pleural effusions through demographics and pleural fluid analysis of patients. *Clin Respir J* 2015; 9: 203-13. [\[CrossRef\]](#)