

AKCIĞER TÜBERKÜLOZUNDA SERUM MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİ

Ahmet ERTUĞRUL¹, Ömer DENİZ¹, Halil YAMAN², Hayati BİLGİÇ¹, Kudret EKİZ¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, ANKARA

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Amaç: Aktif akciğer tüberkülozlu (TB) hastaların serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) düzeylerinin hastalığın tanısına katkısını saptamak için bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ağustos 2005-Mart 2006 tarihleri arasında kliniğimizde hospitalize edilen yirmidört akciğer TB'lu hasta alındı. Kontrol grupları olarak, yirmi dört kişiden oluşan bir toplum kökenli pnömonili (TKP) hasta grubu ve yirmi dört kişilik başka bir sağlıklı grup çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların serum örneklerinde MMP-9 ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Serum MMP-9 düzeyleri yönünden 3 grup karşılaştırıldığı zaman aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık ($p=0.001$). Akciğer TB'lu hastaların serum MMP-9 düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.009$). Toplum kökenli pnömoni hastaları ile pulmoner TB'lu hastalar arasında fark tespit edilmedi.

Sonuç: Bizim bulgularımız akciğer tüberkülozlu hastalarının serum MMP-9 düzeylerinin sağlıklı kişilerden düşük olabileceğini göstermektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu için yine bizim bulgularımız serum MMP-9 düzeylerinin akciğer tüberkülozunun tanısına bir miktar ek katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan MMP-9'un akciğer tüberkülozunun ayırıcı tanısında ön sıralarda yer alan toplum kökenli pnömonilerle ayırımında tanısız öneminin olmadığı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: akciğer tüberkülozu, matrx metalloproteinaz-9

SUMMARY

Serum Matrix Metalloproteinase-9 Levels in Pulmonary Tuberculosis

Aim: We planned this study to determine the diagnostic yield of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in the pulmonary tuberculosis (TB) patients.

Methods: Twenty four pulmonary TB patients, who were hospitalized in our clinic between August 2005 and March 2006. As control groups were enrolled into this study. Group consisting of twenty four community acquired pneumonia (CAP) patients and another group consisting of twenty four healthy people were also included into the study. MMP-9 measured by ELISA method in the serums of all patients.

Results: When we compared 3 groups in terms of serum MMP-9 levels, we noticed that there was a statistically significant difference between the three groups ($p=0.001$). In pulmonary TB patients, serum MMP-9 level were statistically lower than that in healthy control group ($p=0.009$). There was no difference between CAP and pulmonary TB patients.

Conclusion: Our results suggest that, in active pulmonary TB patients serum MMP-9 levels might be lower than that in the healthy people. Since the difference was statistically significant, our results also suggest that serum MMP-9 levels may have some contribution to the diagnosis of pulmonary TB. On the other hand, it seems MMP-9 have no diagnostic value in distinguishing CAP, leading cause of the differential diagnosis, from pulmonary TB.

Key words: matrix metalloproteinase-9, pulmonary tuberculosis

Yazışma adresi: Ahmet Ertuğrul. Gata Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Etilik 06010 Ankara

Tel: (0312) 304 44 09 - 44 21

e-posta:ahmertugrul@yahoo.com

Alındığı tarih: 04.07.2007, revizyon sonrası alınma: 04.07.2007, kabul tarihi: 01.12.2007

GİRİŞ

Matriks metalloproteinazların ve metalloproteinazların spesifik doku inhibitörlerinin (TIMP) normal pulmoner immünitede ve ekstrasellüler matriks remodellingi ile sonuçlanan onarım fonksiyonunda görev aldıkları bilinmektedir. Bunun yanında MMP'ların aşırı sekresyonu doku destrüksiyonuna neden olmaktadır. Tüberküloz da özellikle akciğerler başta olmak üzere tüm organların destrüktif bir enfeksiyöz hastalığıdır, patogenezinde kavitasyon ve granülom formasyonu anahtar fenomenlerdir. Kollajen ve elastin gibi akciğer ekstrasellüler matriksinde (ESM) bulunan temel proteinler de başta MMP-9 olmak üzere, MMP'lar tarafından yıkılabilmektedir ve sonuçta kavitasyon ve doku yıkımı oluşmaktadır. MMP'ların aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda ve hayvan modellerinde yoğun olarak sekrete edildikleri yapılan çalışmalarda da kanıtlanmıştır⁽¹⁻⁶⁾.

Biz de matriks metalloproteinaz ailesinden matriks metalloproteinaz-9'un TB'lu hastaların tanısına katkıda bulunabileceğini düşündük ve bu çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ağustos 2005-Mart 2006 tarihleri arasında GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda akciğer tüberkülozu tanısı alan 24 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaş aralığı 20-61, ortalama yaşları ise 25.58'yd. Çalışmaya yine bu dönemde GATA Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda toplum kökenli pnömoni nedeni ile takip edilen, yaş aralığı 20-72 ve ortalama yaşı 27.91 olan 24 hasta ile GATA Destek Kıtaları Komutanlığı'nda görevli, yaş aralığı 20-26 arasında, ortalama yaşı 21.29 olan 24 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Olguların 31'i erkek, 1'i kadın, pnömoni kontrol grubunda 23 erkek, 1 kadın, sağlıklı kontrol grubunda 24 erkek mevcuttu (Tablo I).

Tablo I: Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri

| GRUP | YAŞ ARALIĞI | YAŞ ORT. | E/K |
|----------|-------------|-----------|------|
| ÇALIŞMA | 20-61 | (2813.5) | 23/1 |
| KONTROL | | | |
| Sağlıklı | 20-26 | (21.21.6) | 24/0 |
| Pnömoni | 20-72 | (2813.5) | 23/1 |

Tüm olgulardan anamnez alındı, fizik muayene yapıldı. Biyokimyasal olarak tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı

ve rutin biyokimya tetkikleri, radyolojik olarak PA/lateral akciğer grafisi ve klinik olarak uygun vakalarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi çekimi yapıldı.

Mikrobiyolojik olarak balgam çıkarabilen hastalardan üç gün üst üste sabah balgamı, balgam çıkaramayanlardan ise en az iki klinik örnek olmak üzere gastrik lavaj veya bronş lavajı gönderildi.

Balgam, gastrik lavaj veya bronş lavajından en az birinde direkt mikroskopide ARB pozitif saptanan ve kültürde üreme tespit edilen olgularda, direkt mikroskopileri negatif kültürlerinde üreme olanlarda veya en az 2 ARB'si pozitif olup radyolojik olarak akciğer tüberkülozu ile uyumlu bulguları olanlarda akciğer tüberkülozu tanısı kondu. Kontrol grubunda pnömoni hastalardan anamnez alındı, fizik muayene yapıldı, tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı ve rutin biyokimyasalarına bakıldı, PA/lateral akciğer grafileri çekildi. Sağlıklı olanlardan anamnez alındı, tam kan ve eritrosit sedimentasyon hızlarına bakıldı. Her iki gruba da çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Matriks Metalloproteinaz Ölçümü: Akciğer tüberkülozu ve pnömoni tanısı alan hastalardan tedavi başlanmadan önce ve kontrol grubundan 10 mL rutin tüpüne kan alındı. Daha sonra 5 dakika, 3000 devirde kan santrifüje edildi ve 2 mL serum ayrılıp, -80°C'de saklandı. Çalışma için yeterli olgu sayısına ulaşıldıktan sonra saklanan örnekler GATA Araştırma binasında biyokimya laboratuvarında ELISA yöntemi ile kullanılan ticari kitin (RayBio Human MMP-9 ELISA Kit) kullanım klavuzuna uygun olarak çalışıldı.

İstatiksel Analiz: Çalışma ve kontrol grubundaki tüm parametrelerin istatistiksel karşılaştırmaları SPSS paket programında yapıldı. 3 grup arasındaki farklılık Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile araştırıldı ve p 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu üç grup içerisindeki iki bağımsız grup arasındaki farklılığı tespit etmek için Mann-Whitney U Testi uygulandı ve p <0.017 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Parametreler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi

BULGULAR

Çalışmaya toplam 72 olgu alındı. Bunların 24'ünde akciğer tüberkülozu, 24'ünde toplum kökenli pnömoni teşhis edildi ve 24'ü sağlıklı kontrol grubuydu. MMP-9 yönünden akciğer tüberkülozlu hasta grubu, toplum kökenli pnömoni hasta grubu ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldıkları

zaman aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük ($p=0.001$). MMP-9 düzeyleri normal bir dağılım göstermedikleri için ortalama değerleri değil median değerleri alındı (Akciğer tüberkülozlu hastaların median değeri = 4174, toplum kökenli hastaların median değerleri = 4089, sağlıklı kontrol grubunun median değeri = 9363).

Kendi aralarında akciğer tüberkülozlu, toplum kökenli pnömonili ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığı zaman akciğer tüberkülozlu grup ile toplum kökenli pnömoni grubu arasında MMP-9 yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak akciğer tüberkülozlu grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.009$, akciğer tüberkülozlu hastaların median değeri 4176, sağlıklı kontrol grubunun median değeri 9363).

Toplum kökenli pnömoni ile sağlıklı kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.0001$, pnömonili hastaların median değeri 4089, sağlıklı kontrol grubunun median değeri 9363).

MMP-9 değerleri normal dağılım göstermediğinden ve uç değerler bulunduğu için bir ROC eğrisi ile tanısal amaçlı olarak değerlendirilmemiştir.

MMP-9 düzeyleri ile beyaz küre, lenfosit, trombosit, eritrosit sedimentasyon hızı, albumin, vücut kitle indeksi arasında korelasyon araştırıldığı zaman, MMP-9 değerleri ile sedimentasyon arasında orta derecede negatif korelasyon saptanırken ($r=0.27$, $p=0.4$), vücut kitle indeksi ile MMP-9 değerleri arasında orta derecede sınırdan anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.26$, $p=0.053$). Diğer parametreler ile MMP-9 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

MMP'lar çinko ve kalsiyum bağımlı, doku remodelling ve kronik inflamasyonda önemli rol oynayan, ESM'in tüm komponentlerini yıkabilen endopeptidazlardır. Lenfosit, granülosit, solunum epiteli gibi birçok hücreden salgılanmalarına rağmen özellikle aktive makrofajlardan sekrete edilmeleri önemlidir. MMP'lar birçok hastalıkta doku destrüksiyonundan sorumludurlar. ESM proteinleri üzerine direkt etkilerinden başka IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinleri aktive ederek veya TNF- α , IL-6 gibi sitokinleri sekrete ederek inflamasyonu artırabilirler⁽²⁾.

MMP-9, matris metalloproteinaz enzim ailesi içinde jelatinazlar grubu içinde yer alır (Tablo II). Mikobakterilerin majör hücre duvarı antijeni lipoarabinomannan (LAM) yardımcı T hücrelerinden MMP-9 ve MMP-1 sekresyonunu artırır. MMP'ların aktive olmalarından sonra MMP-1 tip I

kollajen fibrillerini jelatine indirger ve daha sonra MMP-9 bunları denatüre eder⁽⁴⁻⁶⁾.

Tablo II: Matris metalloproteinazlar

| ENZİM | MMP | KROMOZOM |
|---------------------------------------|--------|---------------|
| Kollajenazlar | | |
| İnterstitial kollajenaz; kollajenaz 1 | MMP-1 | 11q22-q23 |
| Nötrofil kollajenaz; kollajenaz 2 | MMP-8 | 11q21-q22 |
| Kollajenaz 3 | MMP-13 | 11q22.3 |
| Kollajenaz 4 (Xenopus) | MMP-18 | NA |
| Jelatinazlar | | |
| Jelatinaz A | MMP-2 | 16q13 |
| Jelatinaz B | MMP-9 | 20q11.2-q13.1 |
| Stromelizinler | | |
| Stromelizin 1 | MMP-3 | 11q23 |
| Stromelizin 2 | MMP-10 | 11q22.3-q23 |
| Stromelizin 3 | MMP-11 | 22q11.2 |
| Matrilizinler | | |
| Matrilizin 1 | MMP-7 | 11q21-q22 |
| Matrilizin 2 | MMP-26 | 11p15 |
| Membran tipi MMP' lar | | |
| Transmembran | | |
| MT1-MMP | MMP-14 | 14q11-q12 |
| MT2-MMP | MMP-15 | 15q13-q21 |
| MT3-MMP | MMP-16 | 8q21 |
| MT5-MMP | MMP-24 | 20q11.2 |
| GPI' li | | |
| MT4-MMP | MMP-17 | 12q24.3 |
| MT6-MMP | MMP-25 | 16p13.3 |
| Diğerleri | | |
| Makrofaj elastaz | MMP-12 | 11q22.2-q22.3 |
| İsimsiz | MMP-19 | 12q14 |
| Enamelizin | MMP-20 | 11q22.3 |
| XMMP (Xenopus) | MMP-21 | ND |
| CA-MMP | MMP-23 | 1q36.3 |
| CMMP | MMP-27 | 11q24 |
| Epilizin | MMP-28 | 17q21.1 |

Mikobakteriyel enfeksiyona cevap olarak özellikle MMP-9 ve MMP-2 gibi MMP'ların üretimini arttırdığı in vivo ve in vitro olarak ispat edilmiştir^(2,3). Ayrıca granülomların ortasındaki monositik hücrelerde ve tüberküloz basili ile enfekte lenf nodlarında kazeöz nekroz alanları çevresinde MMP-9 sekresyonu gösterilmiştir^(1,3). Yine aktif pulmoner tüberkülozlu hastaların BAL sıvılarında MMP-9 artışı tespit edilmiştir.

Hrabec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁽⁷⁾ aktif pulmoner tüberkülozlu hastaların serumlarında MMP-9 enzim aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre 3 kat fazla bulunmuş ve hastalığın radyolojik yaygınlığı ile MMP-9 düzeylerinin arttığı tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda pulmoner tüberkülozlu hastaların serum MMP-9 düzeyleri sağlıklı gruptan düşük bulundu. Bunun nedeni Hrabec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enzim düzeyleri kantitatif zimografi ve bilgisayar yardımıyla görüntü analizi ile araştırılırken bizim çalışmamızda ELISA yöntemi ile araştırılması olabilir.

Çalışmamızda ELISA yöntemini kullanmamızın nedeni, klinik pratikte ELISA yöntemini çalışabilecek deneyimli personelin hemen her yerde bulunabilmesine karşın zimografide üst düzey merkezlere ihtiyaç duyulmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda MMP-9 tespiti yönünden kantitatif zimografi metodu ELISA testine üstün bulunmuştur⁽⁸⁾. Zimografi; poliakrilamid jel üzerinde ayrılmış olan enzimin proteolitik aktivitesini tayin eden bir elektroforez yöntemidir. Hücre kültür ortamındaki ve tümörlerdeki proteazların kantitatif evaluasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. İki yöntem arasında major farklılıklar bulunmaktadır. ELISA enzimin inaktif formunu tespit ederken kantitatif zimografi molekülleri moleküler ağırlığına göre ayırmakta ve yüksek molekül ağırlığı olan inaktif ve düşük molekül ağırlıklı aktif formunu göstererek enzim aktivitesi tayin etmektedir. ELISA yönteminde sensitivite nanogram düzeyinde iken zimografide pikogram düzeyindedir. Revers zimografi yöntemi MMP'ların aktivitesini bloke eden TIMP'ların aktif formlarını tespit ederken ELISA MMP'ların inaktif formlarını tespit etmektedir. TIMP'ların ölçümünde revers zimografi ve ELISA benzer sonuçlar vermektedirler. Bizim çalışmamız da bu bilgileri doğrular niteliktedir. Çünkü biz MMP-9 tespiti için ELISA yöntemini kullandık ve enzimin inaktif formunu tespit ettik. Hrabec ve arkadaşları ise enzimin aktif formunu çalışmışlardır. Tüberkülozlu hastalarda enzim aktifleştiği ve inflamasyon bölgesinde toplandığı için aktif tüberkülozlu hastaların serumlarında düşük çıkması normal olabilir. Zimografi ile ELISA'ya göre çok az miktarda aktif enzim tespit edilebildiği için Hrabec ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Normal sağlıklı insanların serumlarında enzimin aktif formu zaten bulunmayacaktır, çünkü metalloproteinazlar inaktif zimojenler olarak sekrete edilip daha sonra aktif hale gelmektedirler.

Sarkoidoz gibi diğer granülomatöz hastalıklarda BAL sıvısında ve dokularda yoğun lenfositöz tespit edilmesine rağmen periferik kanda lenfopeni izlenmektedir ve bu durum hastalığın tanısına katkıda bulunmaktadır⁽⁹⁾. Bunun dışında yapılan hayvan deneylerinde basil ile enfekte akciğer dokularının incelenmesinde MMP-9 düzeylerinin yoğun olarak arttığı tespit edilmiştir^(2,11). Bu iki durum MMP-9'un akciğerlerde kompartmantalize olup lokal olarak etki ettiğini düşündürmektedir.

Birçok çalışma ile tüberküloz plörezi hastalarda plevra sıvısında MMP-9 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir⁽¹²⁻¹⁵⁾. Tüberküloz plörezi, genellikle akciğer parankiminde subplevral yerleşimli kazeöz bir foküsün plevral boşluğa açılması ile veya tüberküloz basilinin plevral boşluğa primer odaktan lenfatik yolla yayılması ile oluşmaktadır. Hastalık

genellikle primer enfeksiyondan kısa bir zaman sonra (6-24 ay) ortaya çıkmaktadır. Yani hastalığın akciğer parankimini de etkilediği belirtilmektedir ve tüberküloz plörezi tanısında balgam ARB ve balgam çıkaramayanlarda indükte balgam ARB'nin tanıya katkısı olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Hoheisel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüberküloz plörezi hastaların plevra sıvısında ve serumlarında MMP-9 ELISA yöntemi ile çalışılmış ve plevra sıvısında MMP-9 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken her iki grubun serum MMP-9 düzeyleri farklılık göstermemiştir. Akciğer parankimini de etkileyen tüberküloz plöreziinde bizim çalışmamıza paralel serum MMP-9 düzeylerinin düşmesi beklenir. Çünkü burada da enzim düzeyleri ELISA ile tespit edilmiştir ve inaktif enzimlerin azalması beklenir. Fakat tüberküloz plöreziindeki parankim tutulumu çok sınırlı olup ancak YRBT ile net tespit edilebilmektedir ve bazı vakalarda parankim tutulumu radyolojik olarak görülememektedir. Tüm bunlar tüberküloz plöreziinde parankim tutulumu sınırlı olduğu için serum MMP-9 düzeylerinin sağlıklı grup ile benzer çıkmasını açıklamaktadır ve bir yönden bizim çalışmamızı desteklemektedir. MMP-9'un plevral aralıkta kompartmantalize olup inflamasyonun olduğu bölgede yoğunlaştığını göstermektedir⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Matsuura ve arkadaşlarının, Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda tüberküloz menenjitli ve meningoensefalitli hastaların beyin omurilik sıvılarında MMP-9 düzeyleri yüksek tespit edilmiş^(20,21). Bu durum da tüberküloz enfeksiyonun olduğu lokal bölgelerde MMP'ların biriktiğini ve inflamasyonda yer aldıklarını desteklemektedir. Bu iki çalışmada da MMP-9 düzeyleri özellikle nörolojik komplikasyon yapmış, subakut hastalıkta diğer komplikasyonsuz ve akut durumlara göre yüksek bulunmuştur. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁽²⁰⁾, 16 ve 128 gün antitüberküloz tedavi kullanmış 2 hastanın beyin omurilik sıvılarında MMP-9 düzeyleri düşük tespit edilmiş. Bu da tedavi ile inflamasyonun gerilediğini göstermektedir. Her iki çalışmada da serum MMP-9 düzeylerine bakılmamıştır ve diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyon araştırılmamıştır ve ölçümler yine ağırlıklı olarak zimografi ile yapılmıştır.

Yine Hrabec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁽⁷⁾ MMP-9 düzeyleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında korelasyon araştırılmış ve anlamlı bir korelasyon tespit edilmemişken bizim çalışmamızda eritrosit sedimentasyon hızı ile orta derecede negatif korelasyon, vücut kitle indeksi ile orta derecede sınırdan anlamlı korelasyon tespit ettik. Bunun sebebi, Hrabec ve arkadaşlarının sadece MMP'ları asıl kaynağı olan total beyaz küre ile MMP-9 arasında

korelasyon araştırmış olmalarıdır. Bizim çalışmamızda da beyaz küre ve lenfosit sayısı ile MMP-9 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Hrabec ve arkadaşları akciğer tüberkülozu yaygınlığı ile MMP-9 arasında korelasyon tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda radyoloji yaygınlık ile MMP-9 arasında korelasyon araştırmadık.

Biz çalışmamızda kontrol grubu olarak klinik pratikte akciğer tüberkülozu ile sık karışabilecek toplum kökenli pnömonili olguları da aldık. Pnömonili hastaların serumlarında tespit edilen MMP-9 düzeyleri akciğer tüberkülozlu hastalardan biraz düşüktü, fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sağlıklı kontrol grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı. Pnömonilerin patogeneğinde de MMP'ların önemli yer tuttuğu bilinmektedir (Tablo III) (5,22). Sun-Fa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (23) toplum kökenli pnömonilerde MMP-9 düzeylerinin yoğun olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada da enzimatik aktivite jelatin zimografi ile tayin edilirken serum MMP-9 düzeyleri ELISA ile tespit edilmiştir. Aynı çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalar olmadığı için ELISA ile ölçülen değerlerin karşılaştırması yapılamamıştır. Klinik pratikte bazen birbirleri ile çok karışan akciğer tüberkülozu ile toplum kökenli pnömoni olgularının ayırıcı tanısında henüz ek katkı sağlayacağını düşünmüyoruz.

Tablo III: Patogeneğinde regüle olmayan MMP aktivasyonunun yer aldığı akciğer hastalıkları

| |
|-------------------------------------|
| Akciğer kanseri |
| Bronş astımı |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı |
| Sarkoidoz |
| Tüberküloz |
| İdyopatik pulmoner fibroz |
| Siliko |
| Kistik Fibroz |
| Pnömoni |
| Lenfanjiyoleomiyomatoz |
| Kriptojenik organize pnömoni |
| Bronşiyolitisi obliterans |
| Langerhans hücreli granülomatoz |
| Radyasyon pnömonitisi |

Sonuç olarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve artan HIV yaygınlığı nedeni ile gelişmiş ülkelerde ciddi halk sağlığı olmaya devam eden tüberküloz hastalığının kesin tanısı için uzun bir süre gerekmektedir. Bu süreden önce klinik, radyolojik ve yardımcı laboratuvar yöntemleri ile erken

tedavi kararı verebilmek, tüberküloz gibi uzun tedavi gerektiren bir hastalıkta önem arz etmektedir. Bu yüzden hızlı, kolay uygulanabilir, maliyeti az, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda bu alanda yapılan araştırmalar özellikle hastalığın immünopatogenezi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Başta MMP-9 olmak üzere diğer MMP'ların özellikle kavite ve granülom oluşumunda olmak üzere tüberküloz patogeneğinde önemli yer tuttukları birçok çalışma ile ispat edilmiştir. Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubu ile akciğer tüberkülozlu hastaların serum MMP-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. Fakat bu fark pnömoni gibi akciğer patolojilerinde de olabildiğinden MMP-9'un bronş lavajı, plevra sıvısı ve serumda birlikte çalıştığı ileri araştırmalar ile tanıya daha fazla katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz. MMP-9 ölçümünün hangi yöntem ile yapılmasının klinik pratikte daha ucuz, kolay ve erken tanı sağlayacağı yönünde daha fazla klinik araştırmaya gerek olduğuna inanmaktayız. Henüz klinik pratikte kullanılması erken olsa da özellikle yayma negatif akciğer tüberkülozlu hastaların tanısındaki etkinliği de test edildikten sonra, akciğer tüberkülozunun tanısına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Friedland JS, Shaw TC, Price NM, Dayer JM. Differential regulation of MMP-1/9 and TIMP-1 secretion in human monocytic cells in response to Mycobacterium tuberculosis. *Matrix Biology* 2002; 21: 103- 10.
2. Quiding-Jarbrink M, Smith DA, Bancroft GJ. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. *Infect Immun* 2001; 69: 5661- 70.
3. Price NM, Gilman RH, Udin J, Recavarren S, Friedland JS. Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculous granuloma and the role of TNF- dependent monocyte networks. *J Immunol* 2003; 171: 5579- 86.
4. Elkington PTG, O'Kane CM, Friedland JS. The paradox of matrix metalloproteinases in infectious disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 12- 20.
5. Elkington PTG, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Occasional Review. Thorax* 2006; 61: 259- 66.
6. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases-structure, function, and biochemistry, review. *Circulation Research* 2003; 92: 827- 39.
7. Hrabec E, Strek M, Zieba M, Kwiatkowska S, Hrabec Z. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 correlated with disease severity

- in tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 713- 9.
8. Kleiner DE, Stetterstevenson WG. Quantitative zymography: Detection of picogram quantities of gelatinases. *Analytic Biochem* 1994; 218: 325- 9.
 9. Fishman PA. *Pulmonary Diseases and Disorders, Third Edition, USA.* 2002: 348.
 10. Chang JC, Wysocki A, Tchou-Wong KM, Moskowitz N, Zhang Y, Rom WN. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* and its components on macrophages and the release of matrix metalloproteinases. *Thorax* 1996; 51: 306- 11.
 11. Rivera-Marrero CA, Schuyler W, Roser S, Roman J. Induction of MMP-9 mediated gelatinolytic activity in human monocytic cells by cell wall components of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microb Pathog* 2000; 29: 231- 44.
 12. Hoheisel G, Sack U, Hui DSC, Huse K, Chan KS, Chan KK, et al. Occurrence of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in tuberculous pleuritis. *Tuberculosis* 2001; 81: 203- 9.
 13. Hoheisel G, Sack D, Hui DS, Lai F. Immunohistochemical localization of matrix metalloproteinases (MMP) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) in tuberculous pleuritis. *Pneumologic* 2004; 58: 305- 8.
 14. Park KJ, Hwang SC, Sheen SS, Oh YJ, Han JH, Lee KB. Expression of matrix metalloproteinase-9 in pleural effusions of tuberculosis and lung cancer. *Respiration*, 2005; 72: 166- 75.
 15. Iglesias D, Alegre J, Aleman C, Ruiz E, Sorino T, Armandans LI. Metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in exudative pleural effusions. *Eur Respir J* 2005; 25: 104- 9.
 16. Bilgiç H, Demirci N. *Tüberküloz. Birinci Baskı.* Ankara: GATA Basımevi, 2003: 68.
 17. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, Yoon HI, Chung HS, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest* 2006; 129: 1253- 58.
 18. Mihmanlı A, Özşeker F, Baran A, Küçükler F, Atik S, Akkaya E. Evaluation of 105 cases with tuberculous pleurisy. 2004; 52: 137- 44.
 19. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. 2003; 167: 723- 5.
 20. Lee KY, Kim EH, Yang WS, Ryu H, Cho HN, Lee BI, Heo JH. Persistent increase of matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis. *J Neurol Sciences* 2004; 220: 73- 8.
 21. Matsuura E, Umehara F, Hashiguchi T, Fujimoto N, Okada Y. Marked increase of matrix metalloproteinase 9 in cerebrospinal fluid of patients with fungal or tuberculous meningoencephalitis. *J Neurol Sciences* 2000; 173: 45- 52.
 22. Hartog CM, Wermelt JA, Sommerfeld CO, et al. Pulmonary matrix metalloproteinase excess in hospital acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 593- 8.
 23. Yang SF, Chu SC, Chaing IC, Kuo WF. Excessive matrix metalloproteinase-9 in the plasma of community-acquired pneumonia. *Clinica Chimica Acta* 2005; 352: 209- 15.