



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PLEVRAL SIVILARIN AYIRICI TANISINDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBUMİN**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nükhet Çelik

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Öner DİKENSÖY

Kasım – 2010

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PLEVRAL SIVILARIN AYIRICI TANISINDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBUMİN**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nükhet ÇELİK

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Öner DİKENSÖY

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF. 10.17 proje numarası ile desteklenmiştir.

I. ÖNSÖZ

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma, tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli görüş ve yardımlarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Öner DİKENSÖY'a ve bu çalışmanın gerçekleşmesi için yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen hocalarıma Prof. Dr. Erhan EKİNCİ, Prof. Dr. Ayten FİLİZ, Prof. Dr. Hasan BAYRAM, Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM, Yrd. Doç. Dr. Meral UYAR'a laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Biyolog Bülent GÖĞEBAKAN ve Biyolog Recep BAYRAKTAR'a istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı, Yrd. Doç. Dr. Seval Kul'a tüm mesai arkadaşlarıma ve her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca büyük sabır ve desteğini gördüğüm sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nükhet Çelik

Kasım-2010

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plevra	3
2.1.1. Plevranın anatomi ve histolojisi	3
2.1.2. Plevranın kan dolaşımı	4
2.1.3. Plevranın lenfatik drenajı ve sinir innervasyonu	4
2.1.4. Plevral sıvı oluşumu	5
2.1.4.1. Akciğer interstisyumu ve plevral sıvı oluşumundaki rolü	5
2.1.4.2. İntratorasik lenfatiklerin ve kan damarlarının sıvı oluşumundaki rolleri	5
2.1.4.3. Periton boşluğunun sıvı oluşumundaki rolü	6
2.1.5. Plevral sıvının emilimi	6
2.1.6. Plevral Sıvı Patogenezi	6
2.1.7. Plevral Efüzyonda Tanısal Yaklaşım	7
2.1.7.1. Klinik Özellikler	7
2.1.7.2. Radyolojik Değerlendirme	8

2.1.7.2.1 Ultrasonografi (USG)	8
2.1.7.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	8
2.1.7.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	9
2.1.7.3. Torasentez	9
2.1.7.4. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi	10
2.1.7.4.1.Makroskopik Değerlendirme	10
2.1.7.4.2. Plevral Sıvı Mikroskopisi	11
2.1.7.4.3. Biyokimyasal Değerlendirme	12
2.1.7.4.3.1. Total Protein	15
2.1.7.4.3.2. Albumin	15
2.1.7.4.3.3. Glukoz	15
2.1.7.4.3.4. Laktat Dehidrogenaz	16
2.1.7.4.3.5. Amilaz	16
2.1.7.4.3.6. Bilirübin	16
2.1.7.4.3.7. Kolesterol ve Trigliserid	16
2.1.7.4.3.8. Plevral Sıvı pH	17
2.1.7.4.3.9. Adenozin Deaminaz (ADA)	17
2.1.7.4.3.10. Gamma İnterferon (IFN- γ)	18
2.1.7.4.3.12. Lizozim	18
2.1.7.4.4. Tümör belirteçleri	18
2.1.7.4.5. Plevral sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesi	18
2.1.7.4.6. Sitolojik Analiz	19
2.1.7.5. Torasentezle tanı konulamayan olgularda tanı yaklaşımı	19
2.1.7.5.1. Kapalı Plevra Biyopsisi	19
2.1.7.5.2. Bronkoskopi	20
2.1.7.5.3. Torakoskopi	20
2.1.7.5.4. Torakotomi (Açık Plevra Biyopsisi)	20
2.2. İskemi Modifiye Albumin (IMA)	21
2.2.1 IMA'nın Kullanıldığı Klinik Çalışmalar	25
2.2.1.1.IMA'nın Nonkardiyojenik İskemi ile İlişkinini Gösteren Klinik Çalışmalar	26
2.2.1.2. PTE tanısında IMA ile d-dimer değerinin karşılaştırması	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Grupların Özellikleri	29
3.2. Plevral Sıvıların Çalışma Yöntemi Ve Örneklerin Toplanması	30
3.3. İMA ELİSA Ölçüm Yöntemi	31
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	44

III. ÖZET

PLEVRAL SIVILARIN AYRICI TANISINDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

Dr. Nükhet ÇELİK

Uzmanlık tezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof Dr. Öner DİKENSÖY

Kasım 2010, sayfa

Plevral sıvılar rutin pratikte sık karşılaştığımız, ayırıcı tanısında güçlüklerin yaşandığı bir klinik problemdir. Genellikle sistemik bir patolojinin veya başka bir organa ait hastalığın komplikasyonu olarak görülürler. Mevcut birçok iskemi belirteci ile kıyaslandığında iskemi açısından daha duyarlı olduğu anlaşılan iskemi modifiye albumin plevral efüzyonlarda ölçümüne dair mevcut veri bulunmamaktadır. Bazı plevral hastalıklarda iskeminin daha belirgin olması olasıdır. Biz özellikle konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner tromboemboli gibi durumlarda plevral iskemi modifiye albumin seviyelerinin diğer etyolojilere bağlı plevral efüzyonlara kıyasla daha yüksek olabileceğini düşündük. Bu amaçla bu çalışmada plevral efüzyonların ayırıcı tanısında plevral iskemi modifiye albumin düzeylerinin katkısını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Kasım 2008 Eylül 2010 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıklarına başvuran veya diğer kliniklerden konsültasyon istenen plevral efüzyonlu 92 hasta alındı. Hastaların 31'i transüda, 61'i eksüda vasfında plevral efüzyona sahipti. Plevral efüzyonların etyolojik dağılımları; 32 malignite, 30 transüda (konjestif kalp yetmezliği ve diğer transüdalar), 11 tüberküloz, 5 pulmoner tromboemboli, 11 parapnömonik efüzyon, 3 nedeni bilinmeyen idi.

Plevral sıvı iskemi modifiye albumin değerleri etyolojik gruplar arasında karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Ortalama plevral sıvı iskemi modifiye albumin değeri konjestif kalp yetmezliği ve diğer transüdalar grubunda en yüksek bulundu ($9113.5 \pm 10864,9$ ng/mL). Kan iskemi modifiye albumin değerleri açısından böyle bir fark yoktu. Plevral sıvı iskemi modifiye albumin değerinin transüdaları eksüdalardan ayırmadaki değeri araştırıldığında (ROC eğrisi).4664 ng/mL değerinin üzerindeki iskemi modifiye albumin değerleri için

transüda tanısı koymada duyarlılık %75, özgünlük ise % 80 bulundu. Eğrinin altında kalan alan (AUC) 0.832 ± 0.045 olarak bulundu ($p=0.0001$).

Sonuç olarak plevral sıvı iskemi modifiye albumin düzeyi transüdatif sıvılarda eksüdatif sıvılara göre daha yüksektir. Kan iskemi modifiye albumin düzeyleri arasında böylesi bir fark olmaması ya plevral iskemi modifiye albuminin yarılanma ömrünün daha uzun olduğunu ya da plevral iskemi modifiye albumin düzeylerinin artmasında iskemi dışında başka faktörlerin de etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Plevral sıvı, İskemi modifiye albumin, Transüda, Eksüda

IV. ABSTRACT

ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PLEURAL EFFUSIONS

Dr. Nükhet ÇELİK

Residency Thesis, Department of Pulmonary Diseases

Supervisor: Öner DİKENSÖY Professor

November 2010, 58 Pages

Pleural effusions are common clinical problems in our routine practice and their differential diagnosis is challenging. They are usually the complication of a systemic pathology or of another organ's disease. There is no data of IMA measurement in pleural effusions, which is considered more sensitive to ischemia compared to numerous ischemia indicators. It is possible that ischemia is more significant in some of the pleural diseases. We suggested that in some conditions as congestive heart failure and pulmonary thromboembolism, pleural IMA levels could be higher compared to pleural effusions due to other etiologies. Therefore, we aimed to investigate the contribution of pleural IMA levels in differential diagnosis of pleural effusions.

Ninety-two subjects who were admitted or sent for consultation to Department of Pulmonary Diseases of Gaziantep University Hospital between November 2008 and September 2010 were included. Thirty-one patients had transudative pleural effusions, and 61 patients had exudative pleural effusions. Etiological distributions of pleural effusions were as follows: 32 malignant, 30 transudative (congestive heart failure and other transudates), 11 tuberculosis, 5 pulmonary thromboemboli, 11 parapneumonic effusion, 3 unknown exudates.

When pleural fluid IMA values were compared among etiological groups, the difference between the groups was found to be significant ($p=0.001$). Mean pleural fluid IMA values were found to be the highest in transudative effusions (9113.5 ± 10864.9 ng/mL). There were no such differences in the blood levels of IMA. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.832 ± 0.045 for the cut-off level higher than 4664 ng/mL for the differentiation of transudates from exudates (sensitivity, 75%; specificity, 80%; 95% CI, 0.739 to 0.901; $p=0.0001$).

In conclusion, the pleural ischemia modified albumin levels are higher in transudates compared to exudates. No such difference were observed in blood levels of IMA suggesting that either half life of ischemia modified albumin in pleural space might

be longer compared to that of in blood or there are reasons other than ischemia cause increase in iskemi modifiye albumin levels.

Key words: Pleural fluid, iskemi modifiED albumin, Transudate, Exudate

V. KISALTMALAR

ADA: Adenozin deaminaz

AKB: Albumin kobalt bağlama

BNP: Beyin natriüretik peptit

BT: Bilgisayarlı tomografi

ELİSA: Enzyme-linked immunosorbent assay (Enzimli immunolojik yöntem)

İMA: İskemi modifiye albumin

IFN- γ : Gamma interferon

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

LDH: Laktat dehidrogenaz

NBE: Nedeni bilinmeyen eksüda

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

n: Sayı

PA: Posteroanterior

PPE: Parapnömonik efüzyon

PTE: Pulmoner tromboemboli

Tbc: Tüberküloz

USG: Ultrasonografi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Plevral sıvıların nedenleri	7
Tablo 2. Torasentezin rölatif kontrendikasyonları	10
Tablo 3. Sıvının fiziksel özellikleri	11
Tablo 4. Plevral sıvının hücresel özellikleri	12
Tablo 5. Light Kriterleri	13
Tablo 6. Transüdatif sıvı nedenleri	13
Tablo 7. Eksüdatif sıvı nedenleri	14
Tablo 8. Etiyolojiye Göre Olguların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	32
Tablo 9. Tanı Alt Gruplarının Demografik Verileri ve Sıvı İMA Sonuçları	33
Tablo 10. Plevral Sıvıların Makroskopik, Radyolojik ve Sitolojik Özellikleri	35
Tablo 11. Plevral Sıvı ve Serumda Ölçülen Değişkenlerin Farklı Tanılar Arasındaki Karşılaştırması	37
Tablo 12. Plevral Sıvı ve Serum İMA Değerlerinin Diğer Değişkenler ile Korelasyonları (Spearman's Rho test)	38

VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı	21
Şekil 2. Serbest radikal oluşumu	22
Şekil 3. IMA oluşumu	23
Şekil 4. Plevra sıvı IMA değerinin transüda tanısı koymadaki değeri (ROC eğrisi)	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Plevra akciğerlerin dış yüzünü fissürler dahil saran visseral plevra ve toraks duvarı, mediasten ve diafragmayı saran parietal plevra olarak adlandırılan iki kısmı olan seröz bir zardır. Visseral ve parietal plevra arasında negatif basınç nedeniyle hava bulunmamakta ancak nefes alıp verme sırasında bu iki plevra yaprağının birbiri üzerinde kayarak akciğerlerin rahat hareket etmesini sağlamak üzere az miktarda fizyolojik bir sıvı tabakası bulunmaktadır. Bu fizyolojik sıvının sürekli olan bir sirkülasyonu vardır. Plevral boşluktaki fizyolojik sıvının insanlardaki hacmi yaklaşık olarak 0,1-0,3 ml/kg'dır ve sirkülasyon hızı da yaklaşık 0,02-0,1 l/kg/saattir (1). Plevra hastalıkları akciğer hastalıklarının yanında çeşitli sistemik hastalıkların tutulumunun sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıklarda ortaya çıkan en sık durum plevrada sıvı birikimi yani plevral efüzyondur. Bir hastada plevral efüzyon saptandığında ayırıcı tanıya yönelik olarak ilk yapılması gereken sıvının transüda-eksüda ayırımının yapılmasıdır. Transüda-eksüda ayırımında Dr. Richard Light tarafından tanımlanan ve kendi adıyla anılan kriterler kullanılmaktadır (2). Eksüdatif plevral efüzyonların teşhisi her zaman çok kolay olmamakta ve bazen yapılan bir çok sofistike test ve işleme rağmen tanı koyulamamaktadır (3). Bu durum plevral hastalıkların ayırıcı tanısında yeni yöntemlere yönelik arayışların devam etmesini sağlamaktadır. Ülkemizde en sık plevral sıvı nedenleri; konjestif kalp yetmezliği (KKY), malignite, pnömoni ve tüberküloz (tbc) olarak bildirilmiştir (4).

Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albumin; kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Albumin kalsiyum, magnezyum gibi bir takım metallerin taşınmasında rol oynar. Akut iskemik durumlarda, kalbin lokalize alanlarında oksijen azalmakta albuminin N-terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelmekte ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve iskemi modifiye albumin (IMA) olarak bilinir (5). IMA özellikle de akut koroner sendromlu hastalarda göğüs ağrısını değerlendirmede yararlı bir tanısalsal test olarak ortaya çıkmıştır (6). Günümüzde, acil servise göğüs ağrısı şikâyetiyle gelen akut koroner sendromlu hastaları tespit etmede IMA ölçümünün duyarlılık ve negatif

prediktif değerlerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (7). IMA nın bu Şekilde spesifik bir iskemi belirteçi olarak ön plana çıkmasıyla beraber bu testin diğer iskemi ile seyreden durumlarda da kullanımı gündeme gelmiştir. Yapılan bir çalışmada pulmoner tromboembolide (PTE) IMA düzeylerinin yararlı olup olmayacağı incelenmiş ve pulmoner emboliden Şüphelenilen hastalarda IMA'nın duyarlılık ve özgünlüğü tek başına veya klinik olasılık skorları ile birlikte d-dimerle karşılaştırılmıştır (8). Bu alıŐmada PTE tanısında IMA'nın sensitivitesi %93, spesifitesi %75 olarak bulunmuştur. D-dimer %98.9 oranında sensitif, %62.7 oranında spesifik olarak bulunmuştur. IMA'nın tek başına veya klinik olasılık skorları ile birlikte d-dimere alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıŐtır.

Mevcut birçok iskemi belirteci ile kıyaslandığında iskemi açısından daha duyarlı olduğu anlaşılan IMA'nın plevral efüzyonlarda ölçümüne dair mevcut veri bulunmamaktadır. Bazı plevral hastalıklarda iskeminin daha belirgin olması olasıdır. Biz zellikle KKY ve PTE ya da ampiyem gibi durumlarda plevral IMA seviyelerinin diğer etyolojilere bağlı plevral efüzyonlara kıyasla daha yüksek olabileceğini düşündük. Bu amaçla bu çalışmada ilk kez plevral efüzyonların ayrıacı tanısında plevral IMA düzeylerinin katkısını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra

2.1.1 Plevranın Anatomi ve Histolojisi

Plevra akciğer parankimi, mediastan, diafragma ve kostaları saran seröz bir zarıdır. Parietal ve visseral olmak üzere 2 tabakada incelenir. Dışta bulunan parietal plevra göğüs duvarının iç yüzünü, mediasten ve diafragmayı örter; içte bulunan visseral plevra ise akciğer parankimi ve interlober fissürlerin üzerini örter. Her iki pleural membran hilusta birleşir (9). Plevral boşluk içinde her iki plevra yaprağının kolayca birbiri üzerinde kaymasını sağlayan yaklaşık 0,1–0,3 ml/kg sıvı vardır. Berrak, renksiz görünümde olan bu sıvıda 1,5 g/dl'den az protein, çoğu monosit, az miktarda lenfosit, mezotel hücresi, makrofaj, polimorfonükleer lökosit olmak üzere yaklaşık 1500 hücre/ml mevcut olup, eritrosit yoktur (1,10). Plevral kavite mezotel hücreleri ile döşelidir (11). Embriyolojik olarak mezotelyum, insanda 14. günde, çöломik kaviteyi döşeyen kübik hücrelerin uzun yassı hücrelere kademeli olarak farklılaşması sonucu mezodermden gelişir (12).

Plevral, perikardial ve peritoneal boşluklar, gestasyonel dönemin 3. haftasında mezodermden biçimlenmeye başlarlar. Primitif mezoderm önce, lateral ve medial yapraklara ayrılır. Daha sonra lateral yapraklar içte bulunan splanknoplevra ve dışta bulunan somatoplevraya ayrılır. Splanchnoplevra ve somatoplevra arasında sağlı sollu olarak şekillenen bu iki çöломik kavite, 3. haftanın sonunda birleşir ve ventral gövde duvarının kapanmasıyla da gövde boşluğunun taslağı olan intraembriyonik çöломik kavite tek bir boşluk halinde gelişir. Daha sonra, iç organ taslakları da gövde duvarından uzaklaşarak ayrılırlar. Bu sırada kavite, mezotel hücre tabakası ile kaplanır. İntraembriyonik çöлом, ventral somatoplevradan gelişen septum transversum ile dorsal somatoplevradan gelişen sağ ve sol plöroperitoneal membranlar aracılığıyla primitif perikard boşluğu ve periton boşluğu olmak üzere ikiye ayrılır. Primitif perikard boşluğu da, sağ ve sol plöroperikardial membranların birleşmesi sonucu, sağ ve sol pleural boşluklar ile perikard boşluğunun son şekline ayrılır (13-15).

Parietal ve visseral plevra tek katlı yassı mezotel hücreleri ile döşelidir. Mezotel hücrelerinin çapı 6-12 mikrondur. Hücreler kolumnar, yassı ve küboidaldir. Nükleus ovoiddir. Mezotel hücreleri organelden zengindir. Fagositoz yeteneğindeki makrofaj hücrelerine

dönüşebilirler (16). Plevral yüzey elektron mikroskopuyla incelendiğinde yassılaştırmış ve kabarıktı oldukları görülür. Elektron mikroskobu plevral yüzeylerde diffüz olarak mikrovillüsleri de gösterir. Mikrovillüsler ortalama 0.1 mikron çapında olup; uzunlukları 0.5-1.9 mikron arasında değişir. Mikrovillüslerin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte plevral sıvıyı emdiği hyalüronik asitten zengin glikoproteinleri tuttuğu ve akciğer ve göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azalttığı düşünülmektedir (17).

2.1.2. Plevranın Kan Dolaşımı

Parietal plevra kan dolaşımını sistemik kapillerler aracılığı ile yapar. İnterkostal arterler kostal plevrayı beslerken, mediastinal plevrayı perikardiyofrenik arter besler. Diyafragmatik plevra ise süperior frenik ve müskülofrenik arter ile beslenir. Parietal plevranın venöz drenajı ise inferior vena kava veya brakiosefalik alana açılan interkostal venler ile olur. Visseral plevranın kan temini ise bronşiyal arterlerden olup venöz drenajı pulmoner venler ile olur (18).

2.1.3. Plevranın Lenfatik Drenajı ve Sinir İnnervasyonu

Visseral ve parietal plevranın lenfatik drenajı birbirinden farklıdır. Parietal lenfatik sistem plevral boşluktan lenfin drenajı için ana yoldur. Parietal plevranın yüzeyinde mezotelyal stomata adı verilen, 2-12 µm büyüklüğünde açıklıklar vardır. Plevral boşluğun farklı bölgelerindeki lenfatikler farklı lenf nodlarına drene olurlar. Kostal yüzeyden parasternal ve paravertebral lenf nodlarına, mediastinal yüzeyden trakeobronşiyal lenf nodlarına drenaj sağlanır. Parietal plevranın aksine visseral plevrada laküna ve stomatalar bulunmaz, buradaki lenfatiklerin plevral boşluktan çok pulmoner parankime drene olduğu düşünülmektedir (19,20).

Visseral plevra, radiks pulmonis'in önünde ve arkasında yer alan ön ve arka pulmoner sinir ağları (pleksus pulmonalis anterior et posterior) tarafından inerve edilir. Otonom liflerden oluşan bu ağların parasempatik lifleri n. vagus'tan, sempatikleri ise truncus sympathicus'tan gelir. Kostal plevra ve diafragmatik plevranın periferik kısmı interkostal sinirlerden (nn. Intercostales) inerve olurken, diafragmatik plevranın santral bölümü ve mediastinal plevranın inervasyonu frenik sinir (n. phrenicus) aracılığıyla gerçekleşir. Parietal plevranın aksine visseral lifler ağrı vermez, inervasyonu da n.vagus dalları ve sempatik trunkus tarafından sağlanır. (10,18,19).

2.1.4. Plevral Sıvı Oluşumu

Plevral kapillerler ile plevral boşluk arasındaki sıvı hareketinin, Starling'in transkapiller değişim yasasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Starling denklemi plevraya uygulanırsa aşağıdaki denklem ortaya çıkar:

$$Q_f = L_p A [(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma d (\pi_{cap} - \pi_{pl})]$$

Q_f: Sıvı (su) hareketi

L_p: Membran filtrasyon katsayısı (hidrolik su iletkenlik katsayısı)

A: Membran yüzey alanı

P_{cap}: Kapiller hidrostatik basıncı

P_{pl}: Plevra hidrostatik basıncı

σd: Membranın solüt süzme katsayısı

π_{cap}: Kapiller onkotik basınç

π_{pl}: Plevra onkotik basınç

σd değeri sıfır ile bir arasında değişmektedir. Bu değer sıfır olduğunda protein partikülleri membran porlarından rahatlıkla geçebilecek kadar küçük olup, albumin gibi büyük moleküllerin geçişi o kadar fazla olmaktadır. Tersine *σd*=1 olduğunda protein geçişi olmamaktadır. $0 < \sigma d < 1$ ise protein geçişinde kısmi bir kısıtlanma var demektir (21,22).

2.1.4.1. Akciğer İnterstisyumu ve Plevral Sıvı Oluşumundaki Rolü

Özellikle transüdatif plevral sıvılarda plevral boşluktaki sıvının çoğunun akciğer interstisyumundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Hidrostatik basınç ve permeabilite artışına bağlı gelişen akciğer ödemi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, ekstravasküler akciğer sıvısı kritik bir seviyeye ulaştığında plevral sıvının geliştiği gözlenmiştir (23).

2.1.4.2. İntratorasik Lenfatiklerin Ve Kan Damarlarının Sıvı Oluşumundaki Rollerini

Torasik kanal hasarında lenf sıvısı plevral boşlukta birikerek şilotoraksa neden olur. Travma veya hastalığa bağlı toraks içi büyük damar hasarlarında da plevral boşlukta kan birikerek hemotoraksa neden olur (22).

2.1.4.3. Periton Boşluğunun Sıvı Oluşumundaki Rolü

Periton boşluğunda serbest sıvı varlığında diyafragmatik porlar aracılığıyla sıvı akışı periton boşluğundan plevral boşluğa doğru olur, çünkü plevradaki basınç daha düşüktür (24).

2.1.5. Plevral Sıvının Emilimi

Plevra boşluğu parietal plevradaki stomatalar aracılığı ile lenfatik damarlarla irtibat halindedir. Proteinler, hücreler ve diğer maddeler parietal plevradaki lenfatiklerle plevral boşluktan temizlenir (18). Plevra lenfatikleri, plevra sıvısı hacim artışına bağlı olarak akım hızlarını 20 kata kadar arttırabilmektedir (25).

2.1.6. Plevral Sıvı Patogenezi

Plevral sıvı oluşumu, emilim hızını geçtiğinde plevra sıvısı birikmeye başlar (18). Plevral sıvı oluşumunun artmasına ya da emiliminin azalmasına yol açan durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Plevral sıvıların nedenleri (18)

Plevral sıvı oluşumunun artması	A. İnterstisyel sıvı oluşumunun artması.	1. Sol ventrikül yetersizliği 2. Pnömoni 3. Pulmoner emboli
	B. Plevrada intravasküler basınç artması	1. Sağ veya sol ventrikül yetersizliği 2. Vena kava superior sendromu (VCSS)
	C. Plevrada kapiller permeabilite artması	1. Plevral inflamasyon 2. Vasküler endotelial büyüme faktörü artışı (VEGF)
	D. Plevral sıvı protein seviyesinin artışı	
	E. Plevral basınç azalması	1. Atelektazi 2. Akciğer elastik geri çekim gücü artışı
	F. Periton boşluğunda sıvı artışı	1. Asit veya periton diyalizi
	G. Duktus torasikus hasarı	
	H. Toraks içindeki kan damarlarının hasarı	
Plevral sıvı emiliminin azalması	A. Sistemik vasküler basınç artışı	1. VCSS 2. Sağ kalp yetersizliği
	B. Parietal plevradaki lenfatik drenajın obstrüksiyonu	
	C. Plevradaki aquaporin sistem hasarı	

2.1.7. Plevral Efüzyonda Tanısal Yaklaşım

2.1.7.1. Klinik Özellikler

Plevral sıvısı olan olgularda klinik ve bulgular plevralsıvıya neden olan sıvının miktarına ve altta yatan patolojiye bağlıdır. Birçok hastada efüzyonla ilgili bir belirti bulunmaz (22). Sıvılarda akciğer volümlerinin azalmasına ve diafragma hareketlerinin kısıtlanmasına bağlı olarak dispne ortaya çıkabilir. Dispnenin ciddiyeti efüzyon miktarı ile korele değildir, diafragma fonksiyonunun bozulmasına bağlıdır (26). Öksürük genellikle kuru özellikte olup, mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Plevral inflamasyonla ilgili olabilir. Klinik gözlemler insanda öksürük reseptörlerinin plevrada da bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca sıvının akciğeri komprese ederek bronş duvarlarını karşılıklı temas ettirmesi de öksürük refleksini doğurabilir. Plöretik göğüs ağrısı parietal plevranın inflamasyonunu gösterir (27).

Fizik muayenede; sıvı olan tarafın solunuma katılımının az olduğu saptanır, vibrasyon torasik azalır veya kaybolur. Palpasyonla kalp tepe atımının yeri de tespit edilerek mediastinal şift hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Perküsyonla sıvının olduğu yerde matite alınır. Oskültasyonda solunum sesleri azalır veya hiç duyulmaz. Sıvının üst kısmında ise sıvının basıncı nedeni ile atelektatik (relaksasyon atelektazisi) akciğerden, seslerin artmış iletimine bağlı olarak, bronşial solunum sesi duyulabilir, ayrıca sıvı oluşumunun başlangıcında ya da azalması esnasında plevral frotman duyulabilir (22,28).

2.1.7.2. Radyolojik Değerlendirme

Plevra hastalıklarının değerlendirmesinde, posteroanterior (PA) ve lateral göğüs radyografisi ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme rehberliğinde yapılan biyopsi ve diğer girişimsel yöntemler de plevral hastalıkların değerlendirilmesinde sıklıkla başvurulmaktadır. İlk başvuru olan yöntem PA ve lateral göğüs radyografisidir. Özellikle az miktarda plevral sıvısı olan vakaların tanısında lateral dekübitus pozisyonunda alınan grafiler daha duyarlıdır (29,30). Plevral sıvı başlangıçta akciğerin alt yüzeyi ile hemidiyafragma arasında toplanır. Subpulmoner plevral boşluktaki sıvı belli bir miktara ulaştığında önce posterior, daha sonra lateral kostofrenik sinüsü kapatır. Sıvı miktarı arttıkça hemidiyafragma ve sinüslerin konturları silinir ve üst sınırında açıklığı yukarı bakan parabol şeklinde dansite artışı izlenir. Plevra sıvısı interlober fissürlere uzanabilir, fissür içinde loküle ya da serbest olmasına göre değişik radyolojik bulgular verir (31). Masif plevra sıvıları kalp konturlarının silinmesine, mediastende karşı tarafa doğru itilmeye yol açar, kollaps da varsa mediasten orta hatta kalır.

2.1.7.2.1 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi az miktarlardaki sıvıların tanısı ve torasentez aşamasında yararlı olmaktadır. Yaklaşık %15 olguda <500 ml sıvı varlığı dikkate alınır ultrasonografiye daha fazla başvurulması gerektiği düşünülebilir (32). X ışını içermeyen, noninvaziv, kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir, tek dezavantajı tanıdaki duyarlılığın yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır. Plevral boşlukta serbest veya loküle sıvı varlığının gösterilmesinde, sıvı ile kalınlaşmanın ayırt edilmesinde, tanı amaçlı torasentezlerin ve plevral biyopsilerin yapılabileceği en uygun yerin saptanmasında kullanılır (33).

2.1.7.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, düz grafilerde gözden kaçabilecek miktarlarda sıvıların saptanmasını, sıvı etyolojisinde rolü olabilen mediastinal lenf nodlarının ve parankimdeki eşlik eden patolojilerin ortaya konmasını sağlayabilmektedir (32). Malign-benign plevra sıvılarının ayırımında da

BT'nin katkısı mevcuttur, plevrada çepeçevre kalınlaşma, kostal, mediastinal plevrada ve fissürlerde nodüller tarzda kalınlaşma, parietal plevranın 1 cm'den kalın olması, akciğer parankiminde kitle, nodüller, mediastende lenf nodları gibi bulguların saptanması, göğüs duvarı veya mediastende invazyon görülmesi, sıvının öncelikle malign karakterli olduğunu düşündürür. BT'de sadece plevra sıvısının saptandığı durumlarda ise benign-malign sıvı ayırımını yapmak mümkün değildir (34).

2.1.7.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Güvenli ve hassas bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, plevral sıvı göstermede BT ve USG'ye üstün değildir (35). Plevra tümörlerinde, özellikle malign mezotelyomada göğüs duvarı diyafragma gibi komşu dokulara tümörün lokal yayılımının değerlendirilmesinde tercih edilir. Plevranın fibröz tümörlerinde de spesifik tanı koyulabilir (36).

2.1.7.3. Torasentez

Plevral boşluktan sıvı alma işlemine torasentez denir. Torasentez, yatak başında uygulanabilen sıvının hızla örneklenmesine makroskopik ve mikroskopik olarak incelenmesine olanak sağlayan basit bir işlemdir. Klinik prezentasyonla birlikte sistemik bir plevral sıvı analizi, ilk başvuru anında hekimin, sıvı nedeninin %75'ini tesbit edebilme imkanı sunar (37).

Diagnostik torasentez yerine gözlem yapmak, tipik KKY ve viral plörezili hastalar için yeterli olabilir. Çünkü bu gibi durumlarda genellikle torasentez prognozu değiştirmez. Ancak klinik durum atipikse veya beklenildiği şekilde gitmiyorsa, torasentez yapılmalıdır (1). Torasentez ile sadece belli sayıda olguda tanı kesin olarak konabilir. Bunlar arasında malignensi, ampiyem, tbc plörezisi, plevral aralığın fungal enfeksiyonu, lupus plöriti, şilotoraks, ürinotoraks, özefagus rüptürü, hemotoraks, peritoneal diyaliz ve santral venöz kataterin ekstrasvasküler alana migrasyonu yer alır (38,39). Fazla miktarda sıvının olduğu durumlarda nefes darlığı hastaya oldukça sıkıntı verir. Sıvının altında kalan akciğer bölümü baskı altında kalır ve tedavi edici torasentez ile rahatlama sağlanabilir (1). Torasentezin mutlak kontrendikasyonu yoktur (1). Rölatif kontrendikasyonlar Tablo 2'de görülmektedir (40).

Tablo 2. Torasentezin rölatif kontrendikasyonları (40).

1. Kanama diatezi (Protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı normalin iki katını aşmamışsa, trombosit sayısı da 25000/mm ³ 'den yüksekse acil ve zorunlu hallerde torasentez yapılabilir.)
2. Sistemik antikoagülan tedavi
3. Üremi
4. Hasta ile kooperasyon kurulamaması
5. Torasentez yapılacak cilt alanında infeksiyon olması

Torasentez komplikasyonları; pnömotoraks, hemotoraks, reekspansiyon pulmoner ödemi, hava embolisi, plevrada infeksiyon, iğnenin giriş yolu üzerinde tümör implantasyonu olarak sıralanabilir. Prospektif bir seride komplikasyon oranı % 11 olarak bildirilmiştir (41).

2.1.7.4. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi

2.1.7.4.1.Makroskopik Değerlendirme

Plevral sıvının tanısız değerlendirilmesinde sıvının görünümünün tanımlanması gereklidir. Plevra sıvısının renk, bulanıklık, viskozite ve kokusu tanımlanmalıdır. Transüdaların çoğu açık sarı renkte, berrak, nonvisköz ve kokusuzdur. Eksüdalar ise, çoğunlukla saman sarısı renginde, bulanık, kanlı, visközdür ve koagüle olabilirler. Sıvılar görünümüne göre seröz, fibrinöz, hemorajik, şilöz, psödoşilöz, ampiyem olarak nitelendirilir (42,43).

Sıvı çikolata renginde ise plevraya açılmış karaciğer amebiyazisi düşünülür. Hemorajik sıvılarda renk kırmızıdır, beklemiş ise kahverengi olabilir. Plevra sıvısının hematokriti kan hematokritinin %50'sinden fazla ise hemotoraks olarak değerlendirilir. Hemorajik sıvıya neden olan durumlar sıklıkla, travma, malignite ve PTE (1). Sıvıdaki hematokrit değeri %1'den az ise sıvı gerçek hemorajik değildir (43). Sarı-yeşil renkli sıvılar romatoid plöreziyi düşündürürken, siyah renkli sıvılar aspergilloza bağlı olabilir. Berrak ya da kanlı visküz sıvılar mezotelyomayı düşündürür, artmış viskozite hyalüronik asite bağlıdır (22). Ampiyemlerde de sıvının viskozitesi artar, püy görünümü olabilir. Anaerob mikroorganizmalara bağlı kötü koku saptanabilir, idrar kokusu varsa akla ürinotoraks gelmelidir. Plevral sıvıda yemek partiküllerinin saptanması özefagus rüptürünü düşündürür. Plevral sıvının fiziksel özellikleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Sıvının fiziksel özellikleri (44).

1.KANLI	Travma,malignite
2.BEYAZ	Şilöz,kolesterol,ampiyem
3.KAHVERENGİ	Amebik abse
4.SİYAH.SARIMSİ-YEŞİL	Aspergillozis
6.VİSKÖZ	Romatoid plörezi
7.DEBRİS	Mezotelyoma
8.KÖTÜ KOKULU	Romatoid plörezi
9.BESİN PARTİKÜLLERİ	Anaerobik ampiyem Önefagus rüptürü

2.1.7.4.2. Plevral Sıvı Mikroskopisi

Plevral sıvının miktarı kesin olarak bilinmemektedir. Tavşan ve farelerde yapılan hassas ölçümler sonucunda 0,1–0,3 ml/kg gibi değerler elde edilmiştir. İnsanlarda da miktarın benzer olduğu düşünülmektedir (45). Yine laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda plevral sıvıdaki toplam hücre sayısının 1500–2450 hücre/ml; hücre dağılımının ise %59–70 oranında mezotel hücresi, %28–70 makrofaj, %2–11 lenfosit, % 0–2 polimorf nüveli lökosit gibi geniş aralıkta olabileceği gösterilmiştir (46,47). İnsanlarda plevral sıvıdaki normal hücre dağılımı konusunda yeterli veri yoktur. 1933'te Yamada (46), bir grup Japon askerinde yaptığı çalışmasında toplam hücre sayısını 4500/μl (1700-6200 hücre/μl), dağılımını ise %3 mezotel hücresi,%53,7 monosite benzer hücreler, % 10,2 lenfosit ve %3,6 polimorfonükleer ve %29,5 ayırımı yapılamayan hücre şeklinde sonuçlar bildirmiştir. Tbc dışı plevral sıvılarda her 100 lökosit karşılık 5'ten fazla mezotel hücresi vardır. Tbc'de ise mezotel hücre sayısı çok azdır. Bazı parapnömonik plörezilerde ve plöredezis uygulanmış olgularda benzer durum söz konusudur. Lökosit sayısı transüdalarda mm küpte 1000 den azdır. Neoplastik veya tbc'ye bağlı sıvılarda mm küpte 500–2500 arasında değişir. Lökosit sayısının 100.000'den fazla olması pyojenik enfeksiyon göstergesidir. Matür lenfosit hakimiyeti, neoplazm, lenfoma, PTE, rezolüsyonda viral plöritis veya tbc destekler. Sıvıdaki lökosit sayısının %50'den fazlasının küçük lenfositlerden oluşması, tbc ve maligniteyi düşündürür. Plevral sıvıda tek tip lenfosit, kronik lenfositik lösemi veya lenfomadan kuşulanılmalıdır. Pnömoni, PTE, intraabdominal abseler ile erken tbc tanısını ve pankreatite eşlik eden sıvılarda polimorfonükleer hücre hakimiyeti vardır. Bu

duruma eşlik eden parankimal infiltrasyon durumunda bronşiyal karsinom düşünülmelidir (48,49).Plevral sıvının hücresel özellikleri tablo 4’te görülmektedir.

Tablo 4. Plevral sıvının hücresel özellikleri (46, 50, 51).

	Normal değerler	Patolojik değerler	Sık görülen durumlar
Volüm (ml/kg)	0.1-0.2		
Toplam hücre sayısı/mm ³	1000-5000	>5000	Tüm eksüdarlar
KK/mm ³	-	>100 000	Malignite, travma, emboli
BK/mm ³	<1000	>10 000	Piyojenik enfeksiyon
Hücre dağılımı (%)			
Mezotel	3-70	<10 veya yok	Tüberküloz
Monosit	30-75		
Lenfosit	2-30	>90	Tüberküloz, malignite
PNL	0	>50	Akut plörit
Eozinofil	0	>10	Asbestoz, pnömotoraks, İyileşmekte olan enfeksiyon

2.1.7.4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Plevral sıvıların tanısında ilk adım transüda-eksüda ayrımının yapılmasıdır. Torasentezle elde edilen sıvı eksüda ise, etyolojinin saptanması için daha ileri ve invaziv tanısal yöntemlere gereksinim vardır (43,52). Transüda-eksüda ayrımında Light ve arkadaşlarının 1972 yılında ileri sürdüğü kriterler standart yöntemler olarak günümüzde de kullanılmaktadır. Buna göre, plevra sıvısı proteininin serum proteinine oranının 0.5’ten fazla olması veya plevra sıvısı lakdat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin normal serum LDH değeri üst sınırının 2/3’ünden fazla olması veya plevra LDH’sinin serum LDH’sine oranının 0.6’dan fazla olması durumunda plevral sıvı eksüda olarak kabul edilir (2).Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması sıvının eksüda karakterinde olduğunu gösterir, transüda ise bu kriterlerden hiçbirisi bulunmaz. Light kriterleri Tablo 5’de görülmektedir.

Tablo 5. Light Kriterleri (2)

Plevral sıvı/serum protein > 0.5
Plevral sıvı/serum LDH > 0.6
Plevral sıvı LDH > 2/3 serum normalinin üst sınırı

Roth ve arkadaşları, plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında ilk defa serum-plevral sıvı albümin gradyanını kullanmışlardır (53). Klinik olarak transüda düşünülen ancak Light kriterlerine göre eksüda saptanan olgularda, serum-plevral sıvı protein veya albumin farkına bakılması önerilmektedir. Eğer serum-sıvı protein farkı 3.1g/d'den, albumin farkı ise 1.2g/dL'den büyükse, bu sıvı büyük olasılıkla transüdadır. Protein farkı ek tetkik gerektirmedikinden albumin farkından daha pratiktir (54). Transüda vasfında plevral efüzyona sebep olan durumlar Tablo 6'da ve eksüda vasfında plevral sıvıya sebep olan durumlar Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 6. Transüdatif sıvı nedenleri (3).

Konjestif kalp yetmezliği	Hipoalbuminemi
Siroz	Atelektazi
Nefrotik sendrom	Sarkoidoz
Glomerülonefrit	Pulmoner emboli
Böbrek yetmezliği	Vena kava superior sendromu
Periton diyalizi	Meigs sendromu
Ürinotoraks	Konstriktif perikardit
Miksödem	Plevraya serebrospinal sıvı sızması

Tablo 7. Eksüdatif sıvı nedenleri (3).

<p>Neoplastik hastalıklar Metastatik hastalıklar (akciğer, meme vb) Mezotelyoma Lenfoma</p> <p>İnfeksiyöz hastalıklar Bakteriyel infeksiyonlar Tüberküloz Fungal infeksiyonlar , (aspergillozis, blastomikozis, koksidioidomikozis, kriptokokkosis, histoplazmozis) Paraziter infeksiyonlar (kist hidatik, amebiyazis, askariyazis, paragonimiyazis) Viral infeksiyonlar Diğer (aktinomikozis, nokardiyozis)</p> <p>Pulmoner emboli</p> <p>Kardiyovasküler hastalıklar Koroner arter by-pass cerrahisi Postkardiyak injuri sendromu Perikardiyal hastalık</p> <p>Gastrointestinal hastalıklar Pankreas hastalıkları (pankreatit, pankreas psödokisti) Subfrenik apse İntrahepatik apse İntrasplenik apse Özofagus perforasyonu Abdominal cerrahi Diyafraam hernisi Endoskopik varis sklerozu Karaciğer transplantasyonu</p> <p>Kolajen vasküler hastalıklar Romatoid plörezi Sistemik lupus eritematozus İlaca bağlı lupus İmmünoblastik lenfadenopati Sjögren sendromu Ailevi Akdeniz ateşi Churg-Strauss sendromu Wegener granülomatozu</p>	<p>Kadın hastalıkları ve doğum Overin hiperstimülasyon sendromu Fetal plevral efüzyon Postpartum plevral efüzyon Meigs sendromu Endometriozis</p> <p>Lenfatik sistem hastalıkları Şilotoraks Sarı tırnak sendromu Lenfanjiyomiyomatozis</p> <p>İlaçlara bağlı plevra hastalıkları Nitrofurantoin Dantrolen Metiserjit Ergot alkaloidleri Amiodaron İnterlökin-2 Prokarbazin Metotreksat Klozapin Mitomisin Bleomisin Bromokriptin</p> <p>Diğer hastalıklar Asbeste maruz kalma Akciğer transplantasyonu Kemik iliği transplantasyonu Sarkoidoz Üremi Tuzak akciğer Radyasyona maruz kalma Suda boğulma Amiloidoz Torakotomi Elektrik yanıkları Ekstramedüller hematopoez Mediastinal kist rüptürü ARDS Whipple hastalığı Sifiliz İyatrojenik plevral efüzyonlar</p> <p>Hemotoraks İdiyopatik plevral efüzyonlar</p>
---	---

2.1.7.4.3.1. Total Protein

Total protein, plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında uzun yıllardan beri kullanılmaktadır ve Light kriterleri arasında bulunan önemli bir parametredir. Eksüdatif sıvılarda 3 gr/dl üzerinde protein değerleri olduğu bildirilmekle beraber günümüzde en sık kullanılan parametre plevral sıvı/serum protein oranıdır. Bu oran 0,5'in üzerindeyse sıvı eksüdatif sıvıdır. Pek çok çalışmada total protein ölçümünün yetersiz olduğu gösterilmiştir. Örneğin plevral sıvı LDH değerleri ile eksüda kriterlerine uyan bir sıvı, protein değerleri ile transüda gibi yorumlanabilmektedir. PPE ve malign sıvılarda bu tabloya sık rastlanmaktadır. Bu nedenle protein ölçümü diğer parametrelerle birlikte kullanılmazsa klinikte yararlılığı azdır (2,55).

2.1.7.4.3.2. Albumin

Eksüdatif sıvılar inflamasyon, hasar veya lenfatik obstrüksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. İnflamasyona bağlı plevral mikrovasküler endotelin bozulması sonucu, yüksek protein içerikli serum plevral boşluğa sızarak plevral sıvıya neden olmaktadır. Bu şekilde gelişen plevral sıvı ile serum arasında protein farkı azalmaktadır. Transüdatif sıvılar ise sistemik faktörlere bağlı olarak kapillerlerdeki artmış hidrostatik basınç veya azalmış onkotik basınç nedeniyle gelişmekte ve mikrovasküler endotel sağlam olduğundan plevral sıvı ile serum arasındaki protein farkı devam etmektedir (1,56). Roth ve arkadaşları, plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında ilk defa serum-plevral sıvı albumin gradyanını kullanmışlardır. Light kriterlerinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %72 iken serum-plevral sıvı albumin gradyanı kullanıldığında (sınır değer: 1,2 g/dl) duyarlılık %95, özgüllük %100 bulunmuştur. Bu test diüretik alan KKY'li hastalarda transüda-eksüda ayırımında oldukça güvenilir olarak bildirilmiştir (53).

2.1.7.4.3.3. Glukoz

Eksüdatif plevral sıvıların ayırıcı tanısında uzun zamandan beri kullanılan bir parametredir (57). Plevral sıvıda glukoz ölçümlerinin açlıkta yapılması önerildiği gibi, herhangi bir zamanda yapılması sonuçları değiştirmemektedir. Plevral sıvıda glukoz düzeyi 60 mg/dl'den yüksektir. Glukoz düzeyi 60 mg/dl'nin altında ise tbc plörezisi, malign sıvı, romatoid artrit bağli sıvı yada komplike parapnömonik plöziden şüphelenilmelidir. Düşük glukozun diğer nedenleri arasında paragonomiyazis,

hemotoraks, Churg-Strauss sendromu, lupus plöriti ve özefagus rüptürü sayılmaktadır (43,57).

2.1.7.4.3.4. Laktat Dehidrogenaz

Plevral sıvı LDH düzeyi eksüda-transüda ayırımında yararlı bir parametredir. Light kriterlerine göre plevral sıvı LDH düzeyi serum normal üst sınırının 2/3'ünden büyükse veya plevral sıvı/serum LDH oranı >0,6 ise sıvı eksüda olarak kabul edilmektedir. LDH aktivitesi plevral sıvı içeriği ile ilişkilidir. Hemorajik ve nekrotik materyel içeren sıvılarda LDH düzeyi etkilenmektedir. Plevral sıvı LDH düzeyi plevral inflamasyon derecesinin güvenilir bir göstergesidir. Tekrarlayan torasentezlerde LDH düzeyi progresif olarak artıyor ise plevral aralıkta inflamasyonun derecesi artmıştır ve tanıda agresif yaklaşım gerekmektedir. LDH'nın 5 izoenzimi vardır. Vergon ve arkadaşları ampiyemde granülositlerin artmasından dolayı izoenzim paterninin LDH 1'den LDH 5'e doğru kaydığını, LDH 5 izoenziminin malign sıvılarda artarken benign sıvılarda azaldığını saptamışlardır. Visseral ve parietal plevra hücrelerinin LDH 5 izoenzim düzeyinin malign mezotelyoma ve epidermoid akciğer kanserinde arttığı bildirilmektedir (58). Lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanserinde LDH 5 izoenziminin düşük olduğu gösterilmiştir (59).

2.1.7.4.3.5. Amilaz

Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeyleri, pankreatik hastalık, malign tümör veya özefagus rüptüründe görülür (60).

2.1.7.4.3.6. Bilirübin

Bilirubin transüda-eksüda ayırımında yararı araştırılmış ve 0.6 üzerindeki bilirübin oranının eksüda lehine olduğu bulunmuştur (duyarlılık %96, özgüllük %83) (61). Transüda-eksüda ayırımında yararlı bir parametre olabilir ancak Light kriterlerinden üstün değildir.

2.1.7.4.3.7. Kolesterol ve Triglicerid

Plevral sıvının kolesterol düzeyi transüda-eksüda ayırımında kullanılmıştır. Hamm ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma temel alınarak, plevral sıvı kolesterol için sınır değer 60 mg/dl olarak kabul edildi. Bu değer üzerindeki sıvılar eksüda, altındakiler ise transüda olarak kabul edildi (62). Önceki çalışmalar temel alınarak,

transüda-eksüda ayırımında diğeri bir parametre olan Plevra kolesterol/serum kolesterol oranı için sınır değeri olan 0,3 kabul edildi. Buna göre 0,3'ün üzerindeki eksüda, altındaki transüda olarak sınıflandırıldı (63). Plevral sıvı süt gibi veya bulanık görünümlü olduğunda santrifüj edilip supernatantın değerlendirilmesi gerekir, eğer supernatant berraklaşıyorsa sıvı ampiyemdir, bulanık ise şilotoraks ya da şiliform sıvıdır (64). Şilotoraks tanısı için pleval sıvıda trigliserid düzeyi ölçülmelidir: 110 mg/dl'nin üzerindeyse şilotoraks, 50 mg/dL'nin altındaysa şilotoraks değildir. Eğer düzey 50-110 mg/dl arasındaysa lipoprotein analizi istenmelidir, analiz ile şilomikron saptanırsa sıvıya şilotoraks denilebilir. Yüksek lipit içeriği büyük miktarda kolesterol veya lesitin-globulin komplekslerinin birikimine (şiliform sıvı) bağlı da olabilir (55).

2.1.7.4.3.8. Plevral Sıvı pH

Plevral sıvının pH'sı bazen tanıda yardımcı olabilmektedir. Transüdaların pH'sı kana eşit veya hafif yüksektir. Plevral sıvının pH'sı arteriyel pH ile birlikte ölçülmelidir. Ancak sıvının anaerobik koşullarda heparinize şırıngaya alınıp buzda taşınması pH'daki değişiklikleri önlemek için gereklidir. Genellikle glukozu düşük ve LDH'sı yüksek sıvıların pH'sı düşüktür. PH'sı 7.20'den düşük bir pleval sıvı aspirasyonu sıvının pH'sının serum pH'sından 0.15 ünite düşük bulunması koşuluyla komplike sıvı anlamındadır.

Parapnömonik sıvının pH'nın düşük bulunması, ampiyem ve septalı multiloküle sıvı gelişme riski gösterir (49). Sıvı pH'nın <7.10 den düşük ölçülmesi tüp drenaj endikasyonudur. Sistemik asidoz ve *Proteus* enfeksiyonlarında sıvı pH'sına bakılmasının yararı yoktur. Plevra sıvısında pH genellikle şu durumlarda düşer; komplike parapnömonik efüzyon, özefagus rüptürü, romatoid artrit, tbc, malignite, hemotoraks, sistemik asidoz, paragonimiazis, sistemik lupus eritematozis ve ürinotoraks. Plevral sıvı pH'sının 6,8'den düşük bulunması ampiyem veya özefagus ile pleval arasında bir fistül olmasına işaret eder. Ampiyemde asidoz nedeni, lökositlerden CO₂ ve laktik asit üretilmesidir (65,66).

2.1.7.4.3.9. Adenozin Deaminaz (ADA)

ADA, adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir ve tbc plörezilerde düzeyi artmaktadır. Plevral sıvı ADA düzeyi 40 U/L'nin altında ise tbc'den uzaklaşırken, 70 U/L'nin üstüdeyse tbc'nin öncelikle düşünülmesi gerektiği

bildirilmektedir (67). Strankinga ve arkadaşları (68), tbc efüzyonda ADA düzeyi 53 U/L'nin üzerindeyse özgüllüğün %87, duyarlılığın %100 olduğunu bildirmişlerdir. Tbc prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, 35 yaş altı kişilerde ADA düzeyi 47 U/L'nin üzerindeyse plevra biyopsisine gerek olmadığı bildirilmektedir (69). ADA'nın ADA1 (ADA1m, ADA1c) ve ADA2 olarak iki izoenzimi mevcuttur (70). ADA1 izoenzimi tüm hücrelerde bulunurken, ADA2 monosit-makrofaj aktivasyonunu yansıtmaktadır. Tbc efüzyonda ADA2 artarken, ampiyem ve parapnömonik sıvılarda ADA1'in arttığı bildirilmektedir (70). ADA ayrıca lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intrasellüler enfeksiyonlarda da artma eğilimindedir (64).

2.1.7.4.3.10. Gamma İnterferon (IFN- γ)

Tbc plözilerinde plevral sıvıda artmış T-lenfositlerin yanı sıra bu hücrelerden lenfokinlerin salındığı bilinmektedir. IFN- γ CD4+ T hücreler tarafından salınan lenfokinlerden birisidir (71). Tbc plözilerde özgül olmasına rağmen pahalı olmasından dolayı rutin kullanımda değil de ancak ADA'nın yanlış pozitif sonuç verdiği lenfoma gibi olgularda önemli olabileceği vurgulanmıştır (72).

2.1.7.4.3.12. Lizozim

Düşük molekül ağırlıklı bakteriyolitik bir enzim olup, tbc plözilerde malign hastalıklar, konnektif doku hastalıkları ve KKY'ne bağlı oluşan sıvılara göre yüksek saptanmıştır (73,74).

2.1.7.4.4. Tümör Belirteçleri

Plevral hastalıkların ayırıcı tanısında pek çok tümör belirteçi çalışılmış olup her geçen gün bu belirteçlere bir yenisini eklenmektedir. Kesin tanı koyduracak bir tümör belirteçi henüz bulunamamıştır. Plevra sıvılarında tümör belirteçlerinin araştırma dışında çalışılması uygun değildir.

2.1.7.4.5. Plevral Sıvının Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi

Enfeksiyona bağlı olduğu düşünülen plevral sıvılı olgularda tanının konulabilmesi için plevral sıvının mikrobiyolojik açıdan incelenmesi gerekmektedir. Alınan plevral sıvı bakteriyel, fungal etkenler ve mikobakteriler için özellikle incelenmelidir. Aerop ve anaerop kültürleri yapılmalı, tüberküloz düşünülen olgularda daha kısa sürede sonuç

almak için BACTEC sistemi kullanılmalıdır. Gram boyama kültürden daha kısa sürede etken hakkında bilgi verebilmektedir (75).

2.1.7.4.6. Sitolojik Analiz:

Tanı konmamış her eksüdatif plevral sıvının sitolojik analizi yapılmalıdır. Plevral sıvıda malign hücrelerin görülmesi, parietal veya visseral plevraya tümör invazyonunu gösterir. Malign plörezilerin %40-87'sinde plevral sıvıda malign hücre saptanabilir. Bunların %60'ında ilk torasentezde malign hücre görülebilir. İlk muayenede malignite kuşkuşu olmayan sıvıdan, tekrarlanan torasentezlerde malignite tanısı düşük (<%3) iken kuşkuşu sonuç durumunda, üç kez plevral sıvı alındığında pozitiflik oranı %80-90'a ulaşabilir. Pozitiflik malignite türüne göre de değişebilir. Hodgkin Hastalığı, epidermoid kanser ve sarkomda pozitiflik oranı düşük iken; adenokarsinomda yüksektir. Pozitif malign sitoloji, tanı kadar prognoz hakkında da bilgi verir (76).

2.1.7.5. Torasentezle Tanı Konulamayan Olgularda Tanı Yaklaşımı

Plevral sıvısı olan olgularda torasentezle tanıya gidilememişse, bir sonraki aşama BT olmalıdır. Olası bir pulmoner emboli, mediastinal patolojiler ve pulmoner infiltratların bu şekilde daha iyi değerlendirilmesi mümkün olacaktır. Eğer buradan da bir sonuca gidilememişse yapılacak olan , ya hastayı izlemek, ya da kapalı plevra biyopsisi, torakoskopi gibi invaziv işlemlere yönlendirmektir.

2.1.7.5.1. Kapalı Plevra Biyopsisi

Özel bir iğne yardımıyla parietal plevradan doku örneği alınmasıdır. Eksüda vasfında plevral sıvısı olup nedeni belirlenemeyen hastalarda endikedir. Ancak özellikle tüberküloz ve malign plörezi düşünülen hastalarda tanıya katkısı belirgindir. İşlemin kontrendikasyonları, kanama diatezi, antikoagülan ilaç kullanımı, ampiyem ve solunum yetersizliğidir. Ayrıca hastanın işbirliği yapmaması ve işlem alanında ciltte lokal enfeksiyon olması diğer kontrendikasyonlarıdır (77).

Günümüzde en çok Abrams ve Cope iğneleri kullanılmaktadır. Abrams iğnesinin en önemli özellikleri plevra boşluğuna girdikten sonra dışarı çıkmadan istendiği sayıda ve Cope iğnesine göre daha büyük parçalar alınabilmesidir. Cope iğnesi daha çok plevranın kalın, sıvının az olduğu ve radyolojik olarak plevra ile ilişkili kitle saptanan durumlarda tercih edilmektedir. Plevra iğne biyopsisinin en önemli komplikasyonları hemotoraks ve pnömotorakstır (78). Plevral biyopsi malign efüzyon tanısında sıvı

sitolojisi kadar duyarlı değildir. Sitoloji negatif olguların çok azında biyopsi ile tanı koyulabilir. Ancak sitoloji negatif olan olguların %90'dan daha fazlasında torakoskopi ile tanı koyulabilir ve mezotelyomada daha üstündür (22). Kapalı plevra biyopsisi sitoloji negatif olan ve malignite düşünülen olgularda torakoskopinin yapılamadığı durumlarda yapılmalıdır.

2.1.7.5.2. Bronkoskopi

Düzelme izlenmeyen ve tanı konulamayan olgularda, masif plevral sıvı, akciğer grafisi veya BT'de infiltrasyon, hemoptizi veya mediasteninin sıvının olduğu tarafa çekilmesi durumlarından birisi varsa faydalı olabilir (11).

2.1.7.5.3. Torakoskopi:

Daha noninvaziv yöntemlerle tanı koyulamayan olgularda yapılmalıdır. Plevral sıvı analizi ve perkütan plevral biyopsilere rağmen önemli oranda hastada tanı koyulamamaktadır. Özellikle bu tip olguların bir kısmında altta yatan patoloji malignite olabilmektedir (79). Torakoskopi ile mediastinal, diyafragmatik, ve visseral plevra dahil olmak üzere tüm plevral yüzeyleri görerek değerlendirmek ve böylece şüpheli alanlardan alınan biyopsiler ile hızlı ve kesin sonuca ulaşmak mümkündür. Ayrıca torakoskopik olarak alınan doku örneklerinde tüberküloz kültürleri daha iyi sonuç verir ve bazı malignensilerde hormon reseptörleri de belirlenebilir (80). Malign ya da tekrarlayan diğer plevral sıvılarda talk pudraj ile plörodezis yapılabilmesi torakoskopinin bir diğer avantajıdır (81).

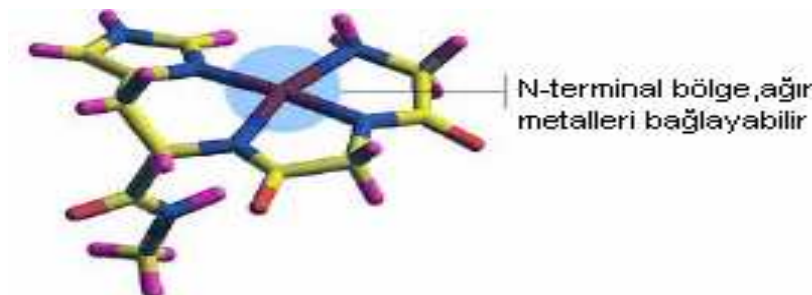
2.1.7.5.4. Torakotomi (Açık Plevra Biyopsisi)

Esas endikasyonu diğer yöntemlerle tanı konulamamış progresif plevral sıvılardır. Bu olgularda en sık neden mezotelyomadır. Açık biyopside de negatif bulunanların 2/3'ünde sıvı kendiliğinden gerilemektedir. Geri kalanların büyük kısmında ise zamanla lenfoma veya mezotelyoma ortaya çıkmaktadır. Açık plevra biyopsisi ile de tanı konulamayabilir. Tüm girişimlere rağmen plevral sıvısı olan olguların %10-15'ine tanı konulamamaktadır (3).

2.2. İskemi Modifiye Albumin (IMA)

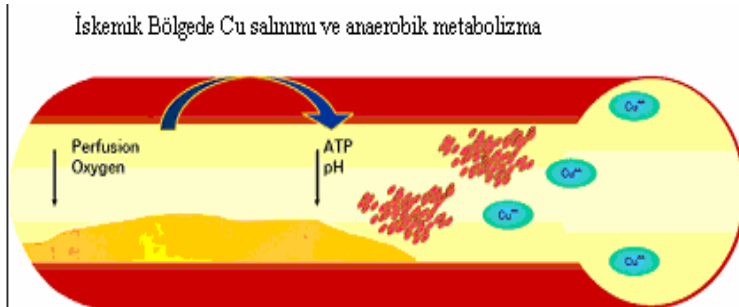
İnsan serum albumini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5-5.3 gr/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albumini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (82).

Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albumin, kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik birçok maddenin taşınmasında görev alır (83). Akut iskemik durumlarda, albuminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve varyant metabolik bir protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve metal bağlama kapasitesi azalmış olan albumin IMA olarak adlandırılmıştır (84). IMA, 585 aminoasit içerir ve 66,500 dalton ağırlığında bir peptiddir. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri; ozmotik basıncı sağlamak, bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek olarak açıklanabilir (85). IMA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir. Birçok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir. Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı şekil 1'de görülmektedir.



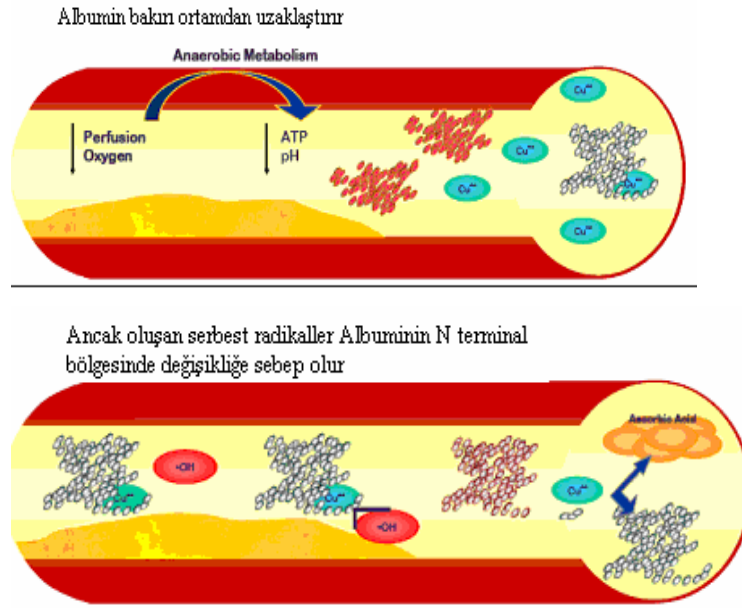
Şekil 1. Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı (86).

İskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. İMA oluşmasında daha çok hidroksil serbest radikalının etkisi olduğu tahmin edilmektedir (87). Normal insan serum albumininde hidroksil radikalının etkisiyle N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve bu durumda iskemi modifiye albumin olarak isimlendirilir (88). İskemi modifiye albumin ağrı başladıktan dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilir (89). N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA'nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür. İnsan serum albumini *invivo* hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu değişikliğe uğramaktadır (90). İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksit dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (91). Serbest radikal oluşumu şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. Serbest radikal oluşumu (91)

İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (92). İMA oluşumu şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. IMA oluşumu (91).

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albumininin N terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (88,93). David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada perkütan koroner anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında IMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi (88). Koroner iskemi sırasında albuminin IMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-Lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N terminal bölgeyi etkilemektedirler (94). Asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücrel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışmayarak ortamdaki ATP azalır. Zweier ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda

meydana gelen iskemi durumunda kan dolaşımında serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir (95). Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımında transferrin, albumin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra bakır ve demir, bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınırlar ve böylece serbest konsantrasyonları artar.(96). Dolaşımında bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{2+} bir elektron alarak Cu^+ ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan hidrojen peroksit ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/metal/hidrojen peroksit arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest hidrosil radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (97). Oluşan bu serbest hidrosil radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (98).

Yapılan birçok çalışmada albuminin N terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N terminal bölgesinin ilk 3 aminoasidi; aspartik asit, alanin ve histidindir (99). David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bölgenin 4. aminoasidinin lizin olduğunu göstermişlerdir. Özellikle de 3. pozisyondaki histidinin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit oldukları gösterilmiştir. Sokolowska ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada albuminin diğer kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (100,101).

2.2.1 IMA'nın Kullanıldığı Klinik Çalışmalar

İskemi için kullanılabilecek bir testin geçerliliğini test etmek zordur çünkü tanı için kabul edilmiş altın standart bir yöntem yoktur. Ayrıca geçerliliği karşılaştırılabilecek başka bir test de yoktur. IMA ile yapılan ilk çalışmalar, kardiyak troponin ile teşhis edilen akut myokard infarktüsü tanısını tahmin etmede IMA'nın erken dönemdeki düzeyleri ile ilgiliydi. Stabil anjinada ise progresif bir oklüzyon ve stenoz vardır, kan akışı azalır. Eğer iskemi geridönüşümlü ise myokardiyal bir hasar oluşmaz. Eğer iskemi uzarsa hücrel nekroz ve myokardiyal infarkt olur. Tıbbın zorlandığı husus, nekroz oluşmadan önce akut olarak bozulan myokardiyal perfüzyonu tespit etmektir. Günümüzde bunu tespit etmenin tek yolu elektrokardiyografi (EKG)'deki ST segment değişiklikleridir. Göğüs ağrısı ile gelen çoğu hastada akut myokard infarktüsü yoktur. Başvuru anında çekilen EKG'nin sensitivitesi %50 civarındadır. Bu nedenle nekroz oluşmadan önce iskemi tespit etmek ve hemen revaskülarizasyona başlayabilmek için yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

Günümüzde 3 belirteç ileri sürülmektedir: kolin, serbest yağ asitleri ve IMA. Bunlar arasından IMA, albumin kobalt bağlama veya ELİSA ile ölçülen rutin klinik kullanım için lisanslı olan markıdır.

İki çalışmada IMA albumin kobalt bağlama (AKB) yöntemiyle ölçülmüş 3. çalışmada ise bir iç-metod kullanılmıştır. İlk çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda ilk başvuru anında ve bunu takiben 2 farklı zamanda alınan örnekler incelenmiştir (102). İlk başvuru anında kesin Akut myokard infarktüsü tanısı için tanısal duyarlılıklar sırasıyla kardiak troponin I (cTnI) ve tek başına IMA için %23.9 ve %39 bulunurken bu ikisinin kombinasyonu için ise %55.9 bulunmuştur. İkinci çalışmada 256 akut koroner hastası incelenmiştir. Bu çalışmada AKB testi için ROC eğrisi altında kalan alan, %83 sensitivite ve %69 spesifite ile 0.78 idi. Üçüncü çalışmada, 75 iskemik ve 92 non-iskemik hasta dahil edilmiştir. Altta iskemik kalp hastalığı olanlarda IMA, infarktüs ayırımı yapmada zayıf kalmıştır (prediktif gücü zayıftır). Ancak iskemik ve iskemiksiz hastaları ayırt etmede etkin bulunmuştur. İskemi tanısı için ROC eğrisi altında kalan alan, %94 sensitivite ve %88 spesifite ile 0.95 olarak bulunmuştur.

Göğüs ağrısı olan ve akut koroner sendromdan şüphelenilip hastaneye getirilen çoğu hastada akut myokard infarktüsü ve unstabil koroner arter hastalığı tanısı dışlanır. İdeal bir iskemi belirteci, bir dışlama testi olarak kullanılabilirdir. Böyle bir testin en mantıklı kullanım yeri acil servislerdir. Acil servislere başvuran 208 hasta incelenmiş ve

ilk 3 saat içinde alınan örneklerde IMA'nın tanısasal sensitivitesi %82, spesifitesi ise %46 bulunmuştur. EKG, kardiyak troponin T (cTnT) ve IMA kombinasyonu ise ilk başvuru anında Myokard infarktüsü tanısı koymada %95 sensitivite göstermiştir. Bu populasyonun 1 yıllık takibinde çalışma grubu IMA konsantrasyonlarından daha yüksek konsantrasyonları olanlarda yaşam süresi açısından bir dezavantaj olduğu gözlenmiştir. Göğüs ağrısı ile başvuran 538 hastada IMA + cTnT, AMI tanısı açısından %100 sensitivite göstermiştir (103). İlk başvuruda yükselmiş IMA ve yükselmiş cTnT değerleri, her iki parametresi de yüksek olmayanlara kıyasla major advers kardiyak olay riskini %21 ile tahmin etmiştir. IMA ölçümü, diğer testlerin bir parçası olarak oldukça iyi bir test olarak görünmektedir. İlk başvuru anındaki IMA değerleri, nekroz belirteçlerinden üstün bulunmuştur ve onlarla kombine edildiğinde %97 sensitivite göstermiştir. Bütün araştırmacılar IMA'nın tek başına, kardiyak troponinle veya diğer nekroz biomarkırları ile kombinasyonun tanısasal değerini yeterli bulmamıştır. Acil serviste 277 hastanın katıldığı, pozitif IMA veya troponinin indeks test, 8 saatlik troponin ise tanımlayıcı test olarak kullanıldığı prospektif bir çalışmada sensitivite %97.6, negatif prediktif değer ise %97 bulunmuştur (104). Göğüs ağrısı ile acile başvuran 189 hastanın kullanıldığı prospektif büyük bir çalışmada ise yükselmiş IMA'nın gelecek 72 saatteki kardiyak olayların zayıf bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (105). Bunun tersine başka bir çalışma ise yükselmiş IMA'nın uzun dönem kardiyak olayları tahmin edebildiği gösterilmiştir. Tüm çalışmalardaki değişmez bulgu ise IMA'nın yüksek bir negatif prediktif değerinin olduğuydu.

2.2.1.1. IMA'nın Nonkardiyojenik İskemi ile İlişisini Gösteren Klinik Çalışmalar

İskelet kası iskemili hastalarla yapılan çalışmalarda (106) çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Ağır fiziksel çaba gösteren sağlıklı vakalarda IMA'nın egzersiz sonrası dönemde düşmeye başladığı ve sonradan tekrar yükseldiği veya normal seviyesine döndüğü bildirilmiştir. Önkol iskemi testi (ön kola eksternal kompresyon yapılarak kan akışı kesilir ve 1 dakika boyunca önkol egzersizi yapılır) yapılan bireylerde IMA'da düşüş gözlenmiş, testten 3 dakika sonra maksimum düzeye ulaşmış ve 30 dakika içinde de bazal seviyesine geri dönmüştür. Serum laktatında da benzer bir artış gözlenmiştir. Bunların tersine baldır kası iskemisi sırasında IMA'da bir artış gözlenmiştir (30. dakikada pik yapmış). Turnike ile indüklenen perioperatif iskelet kası iskemisinde de

IMA'da yükselmeler olmuştur. Treadmill yürüme testi yapılan, Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda testten hemen sonra IMA'da düşüş gözlenmiş. Egzersiz yapanlarda da egzersizin pik yaptığı dönemde IMA'da düşüş sonrasında ise artış gözlenmiştir. Fakat periferik vasküler hastalığı olanların revaskülarizasyonu sırasında ise IMA'da artış olmuştur (107).

İskelet kası iskemisinde ilk başta düşüş ve sonrasında artış olmasının yeterli bir açıklaması yoktur, ama tutarlı bir bulgudur. Düz kas iskemisinde ise IMA'da bir artış görülmemektedir. Kardiyak iskemi ve troponin elevasyonlarının olduğu diğer durumlarda da IMA elevasyonları olduğu bildirilmiştir. Bu durumlar akut inme (108), PTE, multitravma (8), son dönem böbrek yetmezliği (109,110) vasküler ve non-vasküler cerrahidir (111) Kolesterol, LDL ve okside LDL'ye karşı oluşan antikorlarla korele olması sebebiyle, IMA hiperkolestrolemik hastalarda da yararlı olabilir. IMA, normolipidemik myokard infarktüsü hastaları için tanısız bir potansiyel sunmaktadır. Zayıf glisemik kontrolü olan tip 2 diabetes mellitus hastalarının IMA konsantrasyonları, iyi glisemik kontrol gösterenlerinkine göre daha yüksektir (112). Ayrıca plasental iskemiyile ilişkili obstetrik durumlarda da IMA yükselmesi görülebilir (113). IMA elevasyonu kardiyak iskemiyeye spesifik olmayabilir ancak kardiyak troponinin yükseldiği akut koroner sendromdan farklı çok sayıda klinik durum da söz konusudur.

2.2.1.2. PTE Tanısında IMA İle D-Dimer Değerinin Karşılaştırması

Yapılan bir çalışmada pulmoner embolide IMA düzeylerinin yararlı olup olmayacağı incelenmiş, yine aynı çalışmada PTE tanısı koymada IMA'nın tek başına mı yoksa klinik olasılık skorları ile kombinasyonun mu daha efektif olduğu araştırılmış ve PTE'den şüphelenilen hastalarda IMA'nın sensitivite ve spesifitesi, tek başına veya klinik olasılık skorları ile birlikte d-dimerle karşılaştırılmıştır (8). PTE şüphesi ile acil servise başvuran ardışık hastalar prospektif olarak toplanmış ve kontrol olarak da sağlıklı gönüllüler kullanılmıştır. Tüm çalışma grubunda d-dimer ve IMA değerleri ölçülmüştür. Wells ve Geneva skorları hesaplanmıştır. Çalışma popülasyonu 130 şüpheli PE hastasından ve 59 sağlıklı kontrolden oluşmaktaydı. A grubu [PE grubu (n = 75)] için ortalama IMA değeri 0.362 ± 0.11 absorbans ünit, B grubu [non-PE grubu (n = 55)] için 0.265 ± 0.07 ve C grubu (sağlıklı kontrol grubu) için ise 0.175 ± 0.05 absorbans ünit bulunmuştur ($p < 0.0001$). Kesim noktası 0.25 absorbans olarak alındığında PE tanısı koymada IMA'nın sensitivitesi %93, spesifitesi ise %75

bulunmuştur. Pozitif prediktif değer (PPD), %79.4 ve negatif prediktif değer (NPD) ise %78,6 bulunmuştur. Ortalama d-dimer düzeyleri A grubu için 12.48 ± 10.88 µg/ml, B grubu için 5.36 ± 7.80 µg/ml ve C grubu için ise 0.36 ± 0.16 µg/ml bulunmuştur ($p < 0.0001$). D-dimer için 0.81 µg/ml değeri kesim noktası olarak alındığında sensitivite %98.9, spesifitesi ise % 62.7 bulunmuştur. PPD %69.4 ve NPD ise %83.3 idi. IMA'nın Wells ve Geneva klinik olasılık skorları ile birlikte kullanımının, skorların sensitivitesi ve negatif prediktif değerler üzerine pozitif bir etkisinin olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada PTE tanısında IMA, d-dimer'e göre hem etkinlik hem de maliyet açısından iyi bir alternatiftir. Klinik olasılık skorları ile birlikte kullanıldığında D-dimer'inkine benzer NPD ve sensitivite üzerine pozitif etkileri vardır. IMA'nın PPD'si, d-dimerinkinden daha iyidir ancak yine de tek başına PTE tanısı koymak için yeterli değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2008 Eylül 2010 tarihleri arası Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Göğüs Hastalıkları servisinde yatarak takip edilen ya da diğer bölümlerden konsültasyon istenen ve plevral sıvısı bulunan hastalar arasından 120 kişi dahil edildi. Bu hastaların 30'u (Kasım 2008-kasım 2009 arası) daha önceki bir çalışma için toplanmış plevral efüzyon havuzundan alındı. Yirmisekiz hastanın IMA düzeyleri ELİSA cihazı tarafından okunamayacak düzeyde yüksek çıktığından değerlendirme dışı bırakıldı. Sonuçta çalışmaya 92 (51 erkek, 41 kadın) olgu alınabildi. Olgular tanı ve tedavi planı nedeniyle torasentez yapılması endikasyonu olanlar arasından seçildi. Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 08.12.2009 tarih ve karar no:40 sayılı onayı alınmıştır. Tüm olgulara torasentez öncesi sözel bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

3.1. Grupların Özellikleri

Plevral sıvıların hastalara göre tanısal dağılımı şöyleydi: 32 malignite, 30 transüda (KKY ve diğer transüda), 11 tbc, 5 PTE, 11 PPE, 3 nedeni bilinmeyen eksüda (NBE).

Çalışmaya sadece tanıları kesinleşmiş olgular alındı. Tüm olguların dosyaları birkaç kez gözden geçirilerek tanı için aşağıdaki kriterlerin varlığı teyit edildi. Hastaların etyolojik tanıları için şu kriterler kullanıldı:

Malign Efüzyon: Plevral efüzyon sitolojisi veya plevra biyopsi sonucu malignite açısından pozitif olan ve histolojik olarak akciğer kanser tanısı alan hastalar malign efüzyon olarak kabul edildi.

PPE: Klinik olarak tbc dışı akciğer enfeksiyonu ile uyumlu bulguları olan (akut ateşli hastalık, öksürük, pürülan balgam gibi) ve radyolojik olarak akciğer enfeksiyonunu destekleyen, pnömonik konsolidasyon veya abse ile uyumlu görünümü bulunan olgulara eşlik eden ve tedavi sonrası gerileyen eksüdatif efüzyonlar PPE olarak kabul edildi.

Eğer yukarıdaki özelliklere sahip olgularda torasentez ile püü alınmışsa bu olgular ampiyem olarak değerlendirildi ve PPE grubuna dahil edildi.

Tbc plörezi: Plevral sıvının, balgamın, plevra biyopsinin ARB ya da kültürünün pozitif olması ya da plevral biyopside granülom görülmesi ile tanı koyuldu. Plevra biyopsisi yapılamayan genç olgularda sıvıda lenfosit hakimiyeti ve plevral sıvı ADA>40 Ü/L olması ile tanı koyuldu.

KKY ve Diğer Transüdalalar: Klinik (ortopne, periferik ödem, akciğer muayenesinde bilateral krepitan ralleri olan vb.) ve laboratuvar olarak (Akciğer grafisinde kardiomegali, Kerley B çizgileri ve eşlik eden bilateral ya da sağ da tek taraflı efüzyon, veya EKG’de KKY bulguları saptanan) KKY tanısı konulan hastalardan elde edilen ve diüretik tedavi ile gerileyen transüdatif sıvılar diğer transüda yapan nedenler ekarte edildikten sonra KKY’ne bağılı plevral efüzyon olarak değerlendirildi.

KKY dışında, hipoalbuminemi, siroz vb. transüda yaptığı bilinen patolojilere bağılı olup Light kriterlerine göre transüda olarak saptanmış efüzyonlarda bu gruba dahil edildi.

PTE’ye Bağılı Efüzyon: Çekilen spiral BT anjioda dolma defektinin olması ile tanı konuldu.

3.2. Plevral Sıvıların Çalışma Yöntemi Ve Örneklerin Toplanması

Hastaların ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra akciğer filmleri çekildi. Hastalara fizik muayene bulguları ve akciğer filmlerine göre tanısall amaçlı torasentez yapıldı. Torasentez ile alınan yaklaşık 15-20 mL miktarındaki sıvıdan rutin testler; LDH, protein, albumin, glukoz, pH, bakteriyolojik incelemeler, ayırıcı hücre sayımı ve sitoloji çalışıldı. Plevra sıvısında ayırıcı hücre sayımı otomatik kan sayım cihazında yapıldı. Sadece cihazın sonuç verdiği efüzyonlar değerlendirmeye alındı. Hastalardan eş zamanlı kan örnekleri alınıp glukoz, LDH, total protein ve albumin ve değerleri çalışıldı. Light kriterleri kullanılarak plevra sıvılı tüm olgularda transüda-eksüda ayırımı yapıldı. Sınırdaki eksüda olan ya da klinik olarak transüda olduğu halde Light kriterlerine göre eksüda çıkan olgularda protein gradientine bakıldı.

Rutin testler hemen çalışıldıktan sonra kalan plevra sıvısı ve kan örnekleri en kısa sürede laboratuvara götürülüp, 5000 devirde 10-15 dakika santrifüje edildi. IMA çalışılmak üzere -80°C’de derin dondurucuda saklandı.

3.3. IMA ELİSA Ölçüm Yöntemi

Bu çalışma için USCNK Life Science Inc firmasının ürettiği insan IMA kiti (E90825Hu) kullanılmıştır. Derin dondurucuda (-80°C) bulunan örnekler çalışma öncesinde buzdolabından çıkarılarak örneklerin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. ELİSA çalışması için +4°C de buzdolabında bulunan ELİSA kiti çıkarılarak oda ısısına gelmesi sağlandı. Kit içerisinde bulunan kimyasallar istenilen konsantrasyona getirilerek çalışma için kullanılacak stok malzemeler hazırlandı. Örneklerde bulunan tahmini IMA miktarlarına göre PBS ile serumlar 1:1 ve plevra 1:10 seyreltilerek yöntem uygulandı. Sonuçlar değerlendirilirken konsantrasyonlar seyreltme katsayıları ile çarpıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İki kategorik değişkenin düzeyleri arasındaki ilişkilerin saptanmasında ki-kare analizi, ve sürekli değişkenlerin arasındaki doğrusal ilişkinin saptanmasında Spearman Rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilks testi ile test edilmiş ve ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırmasında Kruskal wallis testi ve çoklu karşılaştırma testi olarak da Dunn testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerden yararlanarak tanı koymak amacı ile kesim noktası belirlenmesinde ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma, frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. Analizlerde SPSS for Windows version 11.5 kullanılmış 0.05 den yüksek p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Hastalar Ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya 51'i erkek, 41'i kadın olmak üzere toplam 92 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 56.49 ± 15.79 'du. Bu hastalardan 31'i transüda, 61'i eksüda vasfında plevral efüzyona sahipti. 60 hastanın benign nedenlere bağlı (KKY ve diğer benign nedenlere bağlı transüdalar, PPE, tbc, PTE) plevral efüzyonu mevcut iken, 32 hastanın malign nedenlere bağlı (akciğer kanseri, malign plevral mezotelyoma, diğer metastatik maligniteler) plevral efüzyonu mevcuttu. Olguların demografik özelliklerinin etyolojiye göre dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. Etiyolojiye göre olguların demografik özelliklerinin dağılımı

Plevral Efüzyonların Etiyolojileri	Sayı (n)			Yaş (yıl)*			Transüda/Eksüda (n)		
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam
Malignite	18	14	32	57,9±15,6	57,8±9,9	57,9±13,2	1/17	0/14	32
Transüdalar	16	14	30	62,5±15,5	59,7±16,8	61,2±15,9	16/0	14/0	30
Tüberküloz	9	2	11	44,3±19	30±11,3	44,7±20,4	0/9	0/2	11
Pulmoner Tromboemboli	1	4	5	60±25,4	54,7±12,2	56,5±15	0/1	0/4	5
Pnömoni	6	5	11	59,4±11,8	49,2±19	53,1±14,2	0/6	0/5	11
Nedeni Bilinmeyen Eksüda	1	2	3	64	70,5±10,6	68,3±8,4	0/1	0/2	3
Toplam	51	41	92	56,6±16,3	56,4±15,3	56,5±15,8	17/34	14/27	92

* Değerler "ortalama±standart sapma"olarak verilmiştir

Otuz iki malign efüzyonun 31 tanesi beklendiği gibi eksüda iken bir tanesi transüda olarak saptandı. Transüda olan olguda sıvı sitolojisi pozitif. Sıvı aslında Light

kriterlerine göre eksüdaydı (Protein oranı:0.41, LDH oranı: 0.98). Sıvı bilateral ve eşlik eden akciğer kanseri vardı. Transüda tanısı protein gradientinin 3.39 olması üzerine koyulmuştu. Bu olguda sıvı IMA düzeyi 6478 ng/mL olarak bulunmuştu. Bunun dışında tanı gruplarında transüda/eksüda özelliği açısından tanı ile uyumsuzluk söz konusu değildi (Tablo 8).

KKY ve diğer transüdalar grubunda 30 olgunun 24 tanesi KKY ne bağlı iken diğer 6 olgu hipoalbuminemi (4 olgu), kronik böbrek yetmezliği (1 olgu) ve Siroza (1 olgu) bağlıydı. PPE grubunda ise 11 olgunun 4'ünde ampiyem saptanmıştı. Malign efüzyon grubunda ise 32 olgunun 17 tanesinde efüzyon sebebi akciğer kanseri iken, 6 olguda malign plevral mezotelyoma, 9 olguda ise akciğer dışı organlardan metastazdı. Bu olgulara ait verilerin ayrıntıları Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Tanı alt gruplarının demografik verileri ve sıvı IMA sonuçları

Tanı	Sayı (n)	Yaş* (yıl)	Cins (E/K)	Sıvı İMA* (ng/mL)
Akciğer Kanseri	17	60,4±13,1	12/5	4577,4±2433,2
Malign Plevral Mezotelyoma	9	62,2±8	3/6	3383,1±1586,5
Diğer Metastatik Kanseler	6	44,2±12,5	3/3	4086,9±2003,5
KKY	24	61.8±13.8	13/11	9113.5±10864,9
Diğer Transüdalar	6	58,6±24,1	3/3	5969,4±2865,4
Parapnömonik Efüzyon	7	51,6±16,8	3/4	3305,9±2039,9
Ampiyem	4	55,7±9,9	3/1	6116,6±8064,2
Toplam	73	56,35±14,02	40/33	5178,9±4265,4

* Değerler Ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Plevral sıvıların radyolojik boyut, taraf, makroskopik görünüm ve hücre ağırlıkları Tablo 10'da görülmektedir. Plevral sıvı boyutu toplam 14 (%15) olguda bir hemitoraksın yarısından fazlasını kaplarken ($>1/2$) malign efüzyonların %19'u, ve takiben transüdalardan ise %10'u bu boyuttaydı. Otuz sekiz (%41) olguda ise plevral sıvı boyutu bir hemitoraksın $1/3$ ünden az iken nedeni bilinmeyen eksüdalardan %60'ı, tbc grubunun %54'ü, transüdalardan %53'ü ve malign efüzyonların %37'si bu boyutta idi. Toplam 40 (%44) olguda ise efüzyon boyutu bir hemitoraksın $1/3$ ünden büyük $1/2$ sinden küçüktü. PTE grubundaki efüzyonların %80'i, PPE grubunda ise %64'ü bu boyuttaydı. Tüm efüzyonların 51 'i (%55) sağ tarafta iken, 28 (%30) efüzyon sol tarafta, 12 (%15) efüzyon ise iki taraflı idi. Malign efüzyonların (%66), transüdalardan (%63) ve tbc efüzyonların (%54) büyük çoğunluğu sağ taraftaydı. Sadece PTE grubunda efüzyonların büyük çoğunluğu (%54) sol taraftaydı. Bilateral efüzyonların en sık görüldüğü gruplar transüdalardan (%27), PTE (%20) ve PPE (%19) idi (Tablo 10).

Makroskopik görünümler açısından bakıldığında, olguların 48'i (%52) bulanık, 26'sı (%26) berrak, 18'i (%20) kanlı görünümde idi. PPE grubunun 9'u (%82), NBE'nin 2'si (%66), malignite grubunun 17'si (%53) bulanık görünümde idi. Transüda grubundaki efüzyonlardan 17'si (%57), tbc grubundaki efüzyonlardan 17'si (%45) berrak görünümlü idi. Kanlı efüzyonların en sık görüldüğü gruplar PTE (%60) ve malignite (%34) idi (Tablo 10).

Ayırıcı hücre sayımı sadece 44 olguda çalışılmıştı. Bu olgulardan 23'ünde (%52) nötrofil hakimiyeti varken, 21 (%48) olguda lenfosit hakimiyeti vardı. Lenfosit hakimiyetinin en sık görüldüğü grup tbc (%89) idi. NBE'nin %100'de, PTE'nin %75'inde, PPE'in %60'ında nötrofil hakimiyeti mevcuttu. Malign efüzyon grubunda ise 10 (%59) olguda nötrofil hakimiyeti saptanırken 7 (%41) olguda lenfosit hakimiyeti saptanmıştı (Tablo 10).

Tablo 10. Plevral sıvıların Makroskopik, radyolojik ve sitolojik özellikleri

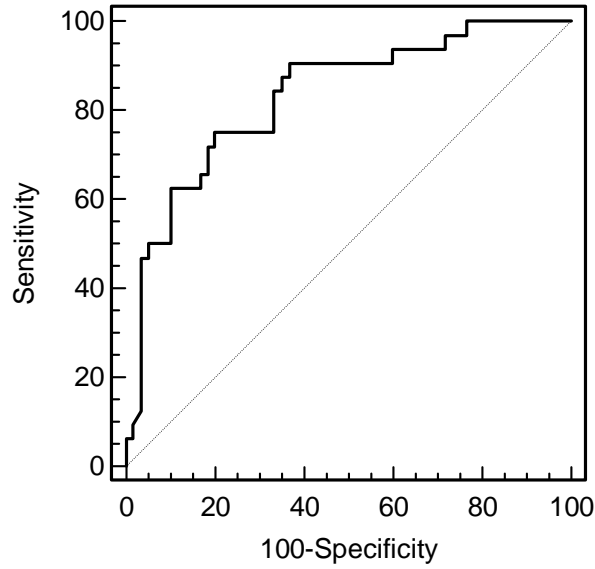
Tanı	Radyolojik Boyut			Radyolojik Taraf,			Makroskopik Görünüm			Hücre Ağırlığı	
	n (%)			n (%)			n (%)			n (%)	
	<1/3	1/3-1/2	>1/2	Sağ	Sol	Bilateral	Berrak	Kanlı	Bulanık	Nötrofil	Lenfosit
Malignite	12(37)	14(44)	6(19)	21(66)	9(28)	2(6)	4(13)	11(34)	17(53)	10(59)	7(41)
Transüdalar	16(53)	11(34)	3(13)	19(63)	3(10)	8(27)	17(57)	0	13(43)	4(57)	3(43)
Tüberküloz	6(54)	4(36)	1(8)	6(54)	4(36)	1(8)	5(45)	1(10)	5(45)	1(11)	8(89)
PTE	0	4(80)	1(20)	0	4(80)	1(20)	0	3(60)	2(40)	3(75)	1(25)
PPE	2(18)	7(64)	2(18)	3(27)	6(54)	2(19)	0	2(18)	9(82)	3(60)	2(40)
NBE	2(66)	0	1(33)	2(66)	1(33)	0	0	1(34)	2(66)	2(100)	0
Toplam	38(41)	40(44)	14(15)	51(55)	28(30)	12(15)	26(28)	18(20)	48(52)	23(52)	21(48)

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, PTE: Pulmoner tromboemboli, PPE: Parapnömonik efüzyon, NBE: Nedeni bilinmeyen eksüda

Plevral sıvı IMA değerleri etyolojik gruplar arasında karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Ortalama plevral sıvı IMA değeri KKY ve diğer transüdalar grubunda en yüksek bulunurken ($8484,7\pm 9832,4$ ng/mL) tbc grubunda ise en düşük bulundu ($2550,11\pm 1165,09$ ng/mL). Ortalama IMA değerleri Tablo 11’de görülmektedir. Kan IMA değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.431$).

IMA değerleri tüm transüda ve eksüdalar arasında karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı idi. ($p<0.001$)

Plevral sıvı IMA değerinin transüda eksüda ayırımındaki değeri araştırıldığında (ROC eğrisi) 4664 ng/mL değeri sınır kabul edildiğinde transüda tanısı koymada duyarlılık %75, özgünlük ise % 80 bulundu. Eğrinin altında kalan alan (AUC) 0.83 olarak bulundu (Şekil 4).



ROC Eğrisi altında kalan alan (İşlem Karakteristiği Eğrisi)	0,832
Standart Hata	0,0451
%95 Güven Sınırları	0,739 to 0,901
z İstatistiği	7,344
Anlamlılık Düzeyi p (alan=0.5 %50)	0,0001

Kriter	Duyarlılık	95% CI	Seçicilik	95% CI	+LR	-LR
>4664 *	75,00	56,6 - 88,5	80,00	67,7 - 89,2	3,75	0,31

Şekil 4. Plevra sıvı IMA değerinin transüda tanısı koymadaki değeri (ROC eğrisi)
Sigara içen ve içmeyen olgular arasında yapılan karşılaştırmalarda gerek plevral sıvı gerekse de kan IMA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Ortalama Sıvı IMA değerleri sıvının görünümü, radyolojik boyutu ve radyolojik taraf açısından kıyaslandığında sadece radyolojik taraf açısından anlamlı fark vardı. Sıvı IMA değerleri bilateral (12096.7 ± 15080.2) efüzyonlarda sağ (4730 ± 2890) ve sol (3783.7 ± 2019.3) taraflı efüzyonlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.0001$).

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada sıvı protein, albumin ve LDH değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p=0.001$, Tablo 11).

Tablo 11. Plevral Sıvı ve Serumda Ölçülen Değişkenlerin Farklı Tanılar Arasındaki Karşılaştırması

Materyal	Değişkenler	Tanılar						P değeri
		Transüda (n=30)	Malignite (n=32)	Tbc (n=11)	PTE (n=5)	PPE (n=11)	NBE (n=3)	
PLEVRA	Protein (g/dl)	2,1±0,8	4,6±1,1	4,7±1	4,02±1,2	4,6±1,03	3,6±0,4	0,001
	Albumin(g/dl)	1,1±1,1	2,44±0,8	2,4±0,8	1,9±0,9	1,7±0,7	2,04±0,7	0,001
	LDH(IU/L)	224,1±126,8	1232,1±1179	912,09±481,3	1015,4±431,6	606,1±230,1	426,3±228,6	0,001
	IMA(ng/mL)	8484,7±9832,3	4149,5±2150	2550,1±1165,1	3518,1±879,2	43278±4900,7	5180,8±2435,7	0,001
SERUM	Protein(g/dl)	6,06±0,9	6,5±0,9	7,22±0,8	6±0,9	6,84±1,05	6,5±0,9	0,019
	Albumin(g/dl)	3,05±0,6	3,6±0,97	3,65±0,8	3,6±1,9	2,7±0,6	2,9±0,6	0,001
	LDH(IU/L)	640,3±201,6	695,6±504,2	488,9±171,1	882,6±543,6	606,1±230,1	1011,3±341,8	0,085
	IMA(ng/mL)	67,1±5	41,4±42,7	54,9±49,5	58,5±49,1	71,9±73,9	65,6±68,3	0,431

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, Tbc:Tüberküloz,PTE: Pulmoner tromboemboli, PPE: Parapnömonik efüzyon, NBE: Nedeni bilinmeyen eksüda

Ortalama sıvı albumin değeri eksüdatif efüzyonlardan malign efüzyon grubunda en yüksek bulunurken, PPE grubunda en düşüktü (sırasıyla: 2,44±0.8, 1.70±0.7 gr/dl). Ortalama LDH değerleri ise benzeri şekilde malign efüzyon grubunda en yüksekti (1232.1±1179. IU/L).

Tablo 12. plevral sıvı ve Serum IMA değerlerinin diğer değişkenler ile korelasyonları (Spearman's Rho test)

	Plevral Sıvı IMA		Serum IMA	
	P değeri	Korelasyon Katsayısı (r)	P değeri	Korelasyon Katsayısı (r)
Protein	0.0001	-0.568	0.003	-0.304
LDH	0.001	-0.350	0.174	-0.143
Albumin	0.0001	-0.438	0.011	-0.267
pH	0.003	0.399	0.148	0.198
PO2	0.748	-0.045	0.209	0.174

IMA: İskemi modifiye albumin, LDH: Laktat dehidrojenaz, PO2: Oksijen parsiyel basıncı

Yapılan korelasyon analizinde sıvı IMA ile sıvı protein değerleri arasında yüksek düzeyde negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($p=0.0001$, $r=(-) 0.568$). Aynı şekilde sıvı IMA düzeyleri ile sıvı albumin ve sıvı LDH düzeyleri arasında orta derecede anlamlı ve negatif yönde bir korelasyon saptanırken (sırasıyla, $p=0.0001$, $r=-0.438$ ve $p=0.0001$, $r=(-) 0.350$), sıvı IMA düzeyleri ile ve sıvı pH değerleri arasında yine orta dereceli ancak bu kez pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($p=0.003$, $r=0.399$). Kan IMA düzeyleri ile kan protein düzeyleri arasında negatif yönde orta dereceli bir korelasyon saptanırken, kan albumin düzeyleri ile arasında ise negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı (sırasıyla, $p=0.003$, $r=(-) 0.304$, ve $p=0.011$, $r=(-)0.267$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada spesifik bir iskemi belirteci olarak tanımlanan IMA plevral sıvılarda ölçüldüğünde özellikle tüm transüdatif sıvılarda diğer etyolojilere bağlı plevral efüzyonlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Plevral sıvı IMA değerinin en düşük bulunduğu tanı grubu tbc efüzyonlardır. Diğer taraftan bu çalışmanın en ilginç sonucu plevral sıvı IMA değerlerinin tüm transüdatlar tüm eksüdatlar ile kıyaslandığında transüdatlarda anlamlı olarak yüksek bulunması ve 4664 değeri sınır alındığında transüdatları eksüdatlardan ayırma duyarlılık ve özgünlüğünün yüksek bulunmuş olmasıdır.

Çalışmamızda olgularımızın radyolojik özellikleri incelendiğinde plevral efüzyonların sadece %15 'i (14 olgu) bir hemitoraksın yarısından büyüktü. Bu gruptaki sıvıların büyük çoğunluğunu malign (6 olgu) efüzyonlar oluştururken beş PTE ye bağlı sıvıdan birisi de bu gruptaydı. Plevral efüzyonların radyolojik ve makroskopik özellikleri daha önce yapılmış çoğu çalışmanın konusu olmuştur. Bu konudaki yaygın kanı plevral efüzyonların boyutlarının ayırıcı tanıda anlamlı katkısı olmamakla birlikte özellikle masif efüzyonların büyük çoğunluğunu oluşturan grubun malign efüzyonlar olduğu şeklindedir (114). Özellikle sıvı boyutları açısından bir diğer yaygın kanı da PTE ye bağlı efüzyonların büyük çoğunluğunun boyutunun küçük olmaya eğilimli olmasıdır (115). Bu açıardan bakıldığında çalışmamızın sonuçları daha önceki literatür ile uyumludur.

Plevral efüzyonların radyolojik özellikleri açısından yapılan bir diğer tartışma da efüzyonların yönleri ile ilişkilidir. Bu konuda da benzeri şekilde kesin olmamakla birlikte özellikle bazı etyolojilere bağlı efüzyonların belli taraflarda olmaya eğilimi olduğu şeklinde bir kanı vardır. Çoğu seride bilateral efüzyonların büyük çoğunluğunun etyolojik açıdan transüda olduğu, özellikle KKY ne bağlı efüzyonların büyük kısmının bilateral olduğu bildirilmiştir. Eğer solda efüzyon saptanmış ise bunun altında KKY dışı etyolojilerin aranması tavsiye edilmiştir (116). Bizim çalışmamızda efüzyonların %15'i

(12 olgu), bilateral efüzyona sahipti. Bu efüzyonlardan büyük çoğunluğunu da beklendiği gibi transüdalar (8 olgu) oluşturmaktaydı. Ancak transüdaların büyük çoğunluğu sağ (tüm transüdaların %63'ü) taraflıyken, %27'si bilateraldi. Çalışmamızda plevral efüzyonların %30'u (28 olgu) sol tarafta iken bu olguların büyük çoğunluğunu malign efüzyonlar (9 olgu) oluşturmaktaydı. İkinci sırada ise PPE lar (6 olgu) gelmekteydi. PTE (4/5, %80 olgu) ve PPE ların (6/11, %54 olgu) büyük çoğunluğu sol taraflıydı. Tbc'ye bağlı efüzyonların ise büyük çoğunluğu (6/11, %54) sağ taraftaydı. Bu sonuçlar yorumlandığında en ilgi çekici bulgular PTE ve PPE'a bağlı efüzyonların büyük kısmının sol taraflı olmasıydı. Ancak olgu sayılarımızın azlığı göz önüne alındığında bu sonuçlara dayanarak bir genelleme yapmanın doğru olmadığını düşünüyoruz.

Plevral efüzyonların makroskopik görünümleri de hep ilgi çekmiştir. Ancak bu konuda da benzeri şekilde bazı genel kanılar olmakla birlikte yaygın görüş makroskopinin ayırıcı tanıda çok ciddi bir katkısının olmadığı şeklindedir. Çalışmamızda efüzyonların %20'si (18 olgu) hemorajikti. Daha önce yapılmış çoğu çalışmada hemorajik efüzyonların genellikle malign efüzyonlar veya PTE'ye bağlı efüzyonlar olduğu bildirilmiştir (117). Bizim çalışmamızda da buna uyumlu olarak hemorajik efüzyonların büyük çoğunluğu malign efüzyonlar (11 olgu) iken, bunu PTE'ye bağlı (3 olgu) efüzyonlar takip etmekteydi. Çalışmamızda efüzyonların büyük çoğunluğu (%48, 52 olgu) bulanık görünümlü olarak kaydedilmişti. Bulanık görünümlü efüzyonların büyük çoğunluğunu ise malign efüzyonlar (17 olgu) oluşturmaktaydı. Parapnömonik efüzyonlarında %82'si (9 olgu) bulanık görünümlüydü. Ama asıl ilgi çekici olan transüdaların %43'ünün (13 olgu) bulanık görünümlü olmasıydı. Bunun yanında tüm efüzyonların %28'i berrak görünümlü idi ve yine ilgi çekici olarak tbc efüzyonların %45'i (5 olgu) ve malign efüzyonların %13'ü (4 olgu) berrak görünümdediydi. Her ne kadar olgu sayıları az ise de bu son iki bulgu açık bir şekilde göstermektedir ki transüda-eksüda ayırımını sadece makroskopik görüntüye bakarak yapmak mümkün değildir.

Sıvıların içerdikleri baskın olan kan hücreleri (nötrofilik, lenfositik) açısından değerlendirildiğinde sayımlar kan hücre sayım cihazı ile yapıldığından sadece tüm efüzyonların 44'ünde (%48) bu sayım yapılabildiği. Ve bu efüzyonların %52'sinde (23 olgu) nötrofil hakimiyeti saptandı. Tbc efüzyonlarda sadece 1 olguda nötrofil hakimiyeti

varken, diğer tüm efüzyonlarda hemen hemen nötrofilik ve lenfositik efüzyonların oranları birbirine yakındı (Tablo 10).

IMA ölçümü son yıllarda özellikle akut iskemik kalp hastalıklarının tanısında gündeme gelen ve iskemiye belirlemede daha önceden bilinen troponin, kreatin kinaz gibi iskemi belirteçlerinden daha spesifik olduğu ileri sürülen bir biyolojik belirteçtir (7,88,103). Bildiğimiz kadarı ile IMA daha önce plevral efüzyonlarda hiç çalışılmamıştır. Biz de bu çalışmayı planlarken plevral sıvıdaki IMA ölçümlerinin plevral efüzyonların ayırıcı tanısına katkı sağlayabileceğini ve özellikle de KKY, PTE gibi sebeplere bağlı efüzyonlarda daha yüksek bulunabileceği hipotezini ileri sürmüştük. Gerçekten de bu çalışmada görüldü ki plevral IMA değerleri farklı etyolojik gruplar arasında karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ve transüdalarda en yüksek bulunurken, tbc efüzyonlarda en düşük bulunmuştu. Bu bulgular bizim hipotezimizi destekler nitelikteydi.

Transüda eksüda ayırımı açısından bakıldığında ROC eğrisi yapıldığında görüldü ki eğri altında kalan alan %83 idi. Sınır değer olarak 4664 ng/mL değeri alındığında plevral IMA değerinin bunun üstü değerlerde transüda tanısını koyma duyarlılığı %75, özgünlüğü ise %80 bulunmuştu (Şekil 4). Bu değerlerin üstündeki değerlerin transüda olma olasılığı 3,75 kat bu değer altındaki değerlerde ise 0.31 kat artmaktadır (+LR: 3.75, -LR:0.31, %95 CI: 56.6-88.5). Bu bulgu yorumlandığında görülmektedir ki plevral IMA ölçümü transüda eksüda ayırımında Light kriterlerine üstün değildir (2). Ancak belki arada kalınan olgularda veya Light kriterleri ile birlikte değerlendirildiğinde ilave katkı sağlayabilir. Ancak bu yargıyı kuvvetlendirmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Plevral IMA değerleri şimdiye kadar plevrada ölçülen tüm parametreler arasında transüdalarda eksüdalara oranla daha yüksek bulunan ikinci belirteçtir. Benzeri şekilde plevral brain natriüretik peptit (BNP) ölçümleri de transüdalarda eksüdalardan daha yüksek bulunmuştur (118). BNP'nin transüdalarda daha yüksek bulunmasının mantıklı bir gerekçesi vardır. BNP myokarddan salınan bir peptittir ve özellikle sol ventrikül yetmezliğinde hem kan hem de plevral sıvıda düzeyi yükselmektedir. Benzeri yorum IMA içinde yapılabilir. Ancak bu çalışmanın en ilgi çekici sonuçlarından biri IMA için durumun tamamen BNP ile aynı olmamasıdır. Çünkü bu çalışmada eş zamanlı alınan serum örneklerinde yapılan IMA ölçümleri transüdalar ve eksüdalar arasında farklı

bulunmamıştır. Ve plevra değerleri ile karşılaştırıldığında plevra değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum bizim görüşümüze göre iki olası sebepten kaynaklanıyor olabilir: birincisi IMA değerlerinin artmasında tek sorumlu mekanizmanın hipoksemi olmadığıdır. Aslında çalışmamızda bu düşünceyi destekleyen bulgular mevcuttur. Plevral sıvı PO₂ değerleri ölçülebilen olgular (54 olgu) ile plevral IMA arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. İkinci sebep ise IMA'nın yarılanma ömrünün plevral efüzyonlarda serum ile kıyaslandığında daha yüksek olması ihtimalidir. Bu konuda da daha sağlıklı yorum yapabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Kan IMA değerlerine bakıldığında ise gerek farklı etyolojiler gerek transüdal ve eksüdal arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunamadı.

Yapılan korelasyon analizlerinde doğrusal bir ilişki bulunmazken plevral IMA değerlerinin plevral protein düzeyleri ile yüksek, albumin düzeyleri ve LDH düzeyleri ile ise orta düzeyde negatif bir korelasyon gösterdiği bulundu. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda plevral protein düzeyinin plevral geçirgenlik ile doğrudan ilintili olduğu ve plevrada ölçülen çoğu parametrenin plevral protein düzeyi ile çok iyi ancak pozitif yönde bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (119). Bizim çalışmamızda ilginç olan bunun tam tersi bir ilişki olmasıdır. Yani plevral protein düzeyleri arttıkça IMA düzeyleri azalmaktadır. Bu durum çalışmamızda plevral IMA düzeylerinin özellikle transüdalarda yüksek bulunmasına bağlanabilir. Ancak bu durumun mantıklı bir izahını bu verilere dayanarak yapmak mümkün görünmemektedir.

Sonuç olarak bu çalışmanın verileri göstermiştir ki plevral efüzyonlarda IMA düzeyleri özellikle transüdalarda diğer tüm etyolojilere göre daha yüksek çıkmaktadır. Plevral IMA > 4664 ng/mL olduğunda transüdalı eksüdalardan ayırmak Light kriterlerine yakın bir doğrulukta mümkün olabilmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada plevral sıvıda İMA seviyeleri, transüda niteliğindeki efüzyonlarda eksüda niteliğinde olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
2. Plevral sıvı İMA değerinin en düşük bulunduğu tanı grubu tbc efüzyonlardı.
3. Sıvı İMA değerleri bilateral efüzyonlarda sağ ve sol taraflı efüzyonlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
4. Kan İMA değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
5. Plevral İMA değerlerinin plevral protein düzeyleri ile yüksek, albumin düzeyleri ve LDH düzeyleri ile ise orta düzeyde negatif bir korelasyon gösterdiği bulundu.
6. Plevral sıvı İMA düzeyi transüdatif sıvılarda eksüdatif sıvılara göre daha yüksek çıkmakla beraber plevral İMA ölçümü transüda eksüda ayırımında Light kriterlerine üstün değildir. Ancak belki arada kalınan olgularda veya light kriterleri ile birlikte değerlendirildiğinde ilave katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 184-234.
2. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates *Ann Intern Med* 1972;77:507-5133.
3. Köktürk O. Transüda eksüda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. Çavdar T, Ekim N.(Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003; 105-121.*
4. Metintaş S. Plevral efüzyon epidemiyolojisi. Çavdar T, Ekim N (Ed). *plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4.İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003:16-25.*
5. Wu AH. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs,* 2003;35:36-40.
6. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29-34.
7. Kang SY, Suh JT, Lee W. Clinical usefulness of ischemia modified albumin in acute coronary syndrome. *Korean J Lab Med* 2005;25:306-311.
8. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, Turan I, Eroglu O, Ucar U, Karaca Y, Turkmen S, Russell RM. The value of ischemia modified albumin compared with D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res.* 2008;9:49
9. Light RW. *Pleural Diseases. Baltimore, Williams and Wilkins, Third Edition; 1995:1-345.*
10. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD (Eds). The pleura. In: *Diagnosis of diseases of the chest (4th ed).* Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 151-71.
11. Jones JSP. The pleura in health and disease. *Lung.* 2002;179:397-413.

12. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002;7:171-91.
13. Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med*, 1998;19:229-40
14. Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. *Clin Chest Med*. 1985;6:3-16.
15. Carlson BM. Patten's foundations of embryology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1996; p.562-8.
16. Graudio E. Surface morphology of the human pleura: a scanning electron microscopic study. *Chest*, 1988;92:149-153.
17. Çakır M. Plevra anatomisi, fizyolojisi ve fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1996;44:38-45.
18. Light RW. *Pleural Diseases* (3rd Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1995; 1-35.
19. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* (3rd ed). New York, McGraw-Hill Book Company, 1998;1389-1409.
20. Özyardımcı N. Plevra ve Plevral hastalıklar. In: Özyardımcı N (Ed). *Nonspesifik Akciğer Hastalıkları*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999;1043-1067.
21. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*. 1997; 10: 219-225.
22. Light RW. *Pleural diseases*. (4th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 8-123.
23. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. *Ann Rev Physiol*. 1993;55:209-226.
24. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am*; 1998;8:449-472.
25. Miserocchi G, Negrini D. Contribution of Starling and lymphatic flows to pleural liquid exchange in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol*. 1986; 61: 325-330.

26. Anthonisen NR, Martin RR. Regional lung function in pleural effusion. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116:201-207.27.
27. Light RW. *Pleural Diseases.* 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2001;p.42-86.
28. Bernstein A, White FZ. Unusual physical findings in pleural effusions. *Ann Intern Med.* 1952;37:733-738.
29. Desai RS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (Eds). *Imaging of diseases of the chest* (3rd ed). London, Mosby, 2000;727-787.
30. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel RJ. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology.* 1972;105:51-53.
31. Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, O'Callaghan JP, Heitzman ER. Pleural effusion: Explanation of some typical appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 1982;139:899-904.
32. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J,* 1997;10:1907-1913.
33. Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. *Eur Radiol.* 2000;10:1515-1523.
34. Müller NL. Imaging of the pleura. *Radiology.* 1993; 186:297.
35. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura : General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine* (3rd ed), Philadelphia, W.B. Saunders Company, Vol 2, 2000; 1995-2012.
36. Harris GN, Rozenshtein A, Schiff MJ. Benign fibrous mesothelioma of the pleura: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165:1143-1144.
37. Collins, TR, Sahn, SA. Thoracentesis: Complications, patient experience, and diagnostic value. *Chest.* 1987; 91:817.
38. Sahn, SA. The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Semin Respir Crit Care Med,* 1995; 16:269.

39. Ali, HA, Lippmann, M, Mundathaje, U, Khaleeq, G. Spontaneous hemothorax: a comprehensive review. *Chest*, 2008; 134:1056.
40. Light RW. Thoracentesis and pleural biopsy. In: Wang KP (Ed). *Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders*. New York, Raven Press, 1989: 29-44.
41. Selçuk T. _nvazif tanı yöntemleri-1: torasentez, plevra biopsisi,torakoskopi. Çavdar T, Ekim N.(Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003; 92-101.*
42. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura; General principles anddiagnostic approach. In: Murray SF, Nadel (Ed). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994:2145-63.
43. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J*. 1997;10:476-481.
44. Gönüllü U.Plevra hastalıklarını tanısında laboratuvar.(Edi:Barış Yİ)Malign plevral hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri.Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını.Ankara, 1992;48-60.
45. Light RW. *Pleural Diseases*. 4th ed.Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001;42-4
46. Noppen M, De Waele M, Li R, Gucht KV, D'Haese J, Gerlo E, Vincken W. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1023–6.
47. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur. Respir. J*. 1997;10: 219-25.
48. Light RW. *Pleural Diseases*. 4th ed.Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001;42-4.
49. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest*. 2000;117:87–95.
50. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders (3rd ed)*. New York,McGraw-Hill Book Company, 1998: 1389-1409.12. Özyardımcı N. Plevra ve Plevral hastalıklar. In: Özyardı.

51. Demir T. Plevral sıvıların değerlendirilmesi. Mutlu B (Ed). Plevra ve Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-6, 2006; 30-36.
52. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest*.1994;106:1209-14.
53. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*, 1990;98:546-9.
54. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*, 2002;122;1524-1529.
55. Alataş F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. Çavdar T, Ekim N. (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları. Sayı 4. Turgut yayıncılık .İstanbul 2003:48-65.
56. Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:825-847.
57. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW(Ed.).Pleural diseases. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins,1995; 36-74.
58. Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, et al: Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. *Cancer*, 1984; 54: 507-1
59. Lossos IS, Breuer R, Intrator O, Sonenblick M. Differential diagnosis of pleural effusion by lactate dehydrogenase isoenzyme analysis. *Chest*. 1997;111:648-51.
60. Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA*.1973; 225: 257-260.
61. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest*. 1990;98:141-144.
62. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions: a diagnostic aid. *Chest*. 1987;92:296-302.
63. Valdes L, Pose A, Suarez J. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest*. 1991;99:1097-102.

64. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (Ed). *Pleural Diseases* (3rd ed). Baltimore; Williams & Wilkins, 1995;:36-74.
65. Sahn SA, Reler LB, Taryle DA, et al. The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am Rev Respir Dis*, 1985;131:737
66. Good JT Jr, Antony VB, Reler LB, et al. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. *Lung*, 1979;156:63.
67. Gopi A, Madhavan SM, Sharma S, Sahn S. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*, 2007; 131: 880-9.
68. Strankinga WF, Nauta JJ, Straub JP, Stam J. Adenosine deaminase activity in tuberculous effusions a diagnostic test. *Tubercle*, 1987; 68:137-140.
69. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax*. 1995; 50: 600-603.
70. Görgüner M, Cerci M, Görgüner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology*. 2000; 5: 321-324.
71. Light RW (Ed). *Pleural Diseases*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995; 1-75, 94-117, 129-167.
72. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, et al. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest*. 1988;93:308-11.
73. Klockars M, Pettersson T, Riska H. Pleural fluid lysozyme in tuberculous and non-tuberculous pleurisy. *Br Med J*, 1976; 1: 1381-1388.
74. Vereas-Hernando HR, Masa Jimenez JF, Dominquez Juncal L, Perez Garcia-Buela J, Martin Egana MT, Fontan Bueso J. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. *Chest*. 1987;91:342-345.
75. Alexandrakes MG, Coulocheri SA, Bouros D. Significance of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-acid glycoprotein, and C-reactive protein in pleural effusion differentiation. *Respiration*. 2000;67:30-5.

76. Hasleton, PS. Pleural Disease. In: Spencer's pathology of the lung. McGraw-Hill New York, NY. 1996; 1210–1331.
77. Light RW. Toracentesis and pleural biopsy. In: Wang KP (Ed). Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders . New York: Raven Press, 1989; 29-44.
78. Arseven O.& Kıyan E. Plevra Hastalıkları. In: Arseven O (Ed). Akciğer Hastalıkları. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitapevleri; 2002;;379-405.
79. YimAPC, Chung SS, Lee TW, Lan CK, Ho JK, Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. Chest.1996;109:1234-8.
80. Loddenkemper R, Boutin C. Thoracoscopy; present diagnostic and therapeutic indications. Eur Respir J. 1993;6:1544-55.
81. Loddenkemper R. Thoracoscopy – State of the art. Eur Respir J. 1998;11:213-21.
82. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. Protein Eng 1999; 12:439-46.
83. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and SuyamaT. Biotechnol. Blood Proteins, 1993; 227:293-8.
84. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? Int J Cardiol, 2006;108:410-1.
85. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), Harper's Biochemistry.Middle East Edition, California, 1993. pp 665–687.
86. ML Gallisteo, PL Mateo, J.M Sanchez-Ruiz, et al. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. Biochemistry,1991;30:2061–2066.
87. Roy D,Quiles J,Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. Heart 2006;92:113–114.
88. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. Clin Chem, 2003; 49:4, 581–585.

89. Pollack CV , Peacock WF, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med*, 2003;10:555–556.
90. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, et al. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann. Clin. Biochem.* 2003;40:156–160.
91. Sharma R, David Gaze, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:493–502.
92. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19:311–315.
93. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001; 141: 985–91.
94. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J.* 1993; 7:1242–6.
95. Zweier JL: Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem.* 1988; 263:1353–7.
96. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:1102–6.
97. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. *Fenton Chemistry: An Introduction. Radiation Research.* 2006; 145:523–31.
98. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J.* 1986; 236:397–400.
99. Lassac JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ¹³C and ¹H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 1984; 23:2831–8. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem.* 1998; 70:33-9.

100. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem.* 1998; 70:33-9.
101. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002; 269:1323-31.
102. Wu A. H., Morris, D. L., Fletcher, D. R., Apple, F. S., Christenson, R. H. and Painter, P. C.: Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Toxicol.* 2001; 1(2): 147–151.
103. Collinson, P. O., Gaze, D. C., Bainbridge, K., Morris, F., Morris, B., Price, A. and Goodacre, S.: Utility of admission cardiac troponin and "Ischemia Modified Albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department. *Emerg. Med. J.* 2006;23(4):256–261.
104. Keating L, Bengler JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, Pullinger R. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J.* 2006; 23:764-8.
105. Worster, A., Devereaux, P. J., Heels-Ansdell, D., Guyatt, G. H., Opie, J. Mookadam, F. and Hill, S. A.: Capability of ischemia modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ.* 2005;172(13): 1685–1690.
106. Apple, F. S., Quist, H. E., Otto, A. P., Mathews, W. E. And Murakami, M. M.: Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin. Chem.* 2002; 48(7):1097–1100 .
107. Roy, D., Quiles, J., Sharma, R., Sinha, M., Avanzas, P., Gaze, D. and Kaski, J. C.: Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin. Chem.* 2004;50(9): 1656–1660.
108. Talwalkar, S. S., Bon-Homme, M., Miller, J. J. and Elin, R. J.: Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study. *Ann. Clin. Lab Sci.* 2008; 38(2): 132–137.

109. Sharma, R., Gaze, D. C., Pellerin, D., Mehta, R. L., Gregson, H., Streather, C. P., Collinson, P. O. and Brecker, S. J.: Ischemia modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;47(3): 493–502.
110. Sharma, R., Gaze, D. C., Pellerin, D., Mehta, R. L., Gregson, H., Streather, C. P., Collinson, P. O. and Brecker, S. J.: Evaluation of ischaemia modified albumin as a marker of myocardial ischaemia in endstage renal disease. *Clin. Sci. (Lond)* 2007;113(1): 25–32.
111. Montagnana, M., Lippi, G., Fava, C., Minuz, P., Santonastaso, C. L., Arosio, E. and Guidi, G. C.: Ischemia-modified albumin and NT-prohormone-brain natriuretic peptide in peripheral arterial disease. *Clin. Chem. Lab Med.* 2006, 44(2): 207–212.
112. Piwovar, A., Knapik-Kordecka, M. and Warwas, M.: Ischemia modified albumin level in type 2 diabetes mellitus Preliminary report. *Dis. Markers* 2008;24(6): 311–317.
113. Knapik-Kordecka, M., Piwovar, A., Zurawska-Plaksej, E. And Warwas, M.: [Ischemia modified albumin specific marker in cardiological diagnostics?]. *Wiad. Lek.* 2008;61(10–12): 263–268.
114. Light RW. *Pleural diseases*. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2007;66-67.
115. Light RW. *Pleural diseases*. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2007;245-250.
116. Light RW. *Pleural diseases*. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2007;120-123.
117. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis *Arch Intern Med.* 1973;132:854-860.
118. Liao H, Na MJ, Dikensoy O, et al. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. *Respirology.* 2008;13 :53-7.
119. Vaz MA, Teixeira LR, Vargas FS, et al. Relationship between pleural fluid and serum cholesterol levels *Chest.* 2001;119: 204-10.

