



**T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PLEVRAL EFÜZYONLU HASTALARDA TRANSUDA
EKSUDA VE BENİGN MALİGN AYRIMINDA
GLİKOZAMİNOGLİKAN, KATEPSİN S, KATEPSİN H VE
VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN
TANI DEĞERİ**

**Dr. Nalan GÖLOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Cengiz ÖZGE**

MERSİN-2011



**T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PLEVRAL EFÜZYONLU HASTALARDA TRANSUDA
EKSUDA VE BENİGN MALİGN AYRIMINDA
GLİKOZAMİNOGLİKAN, KATEPSİN S, KATEPSİN H VE
VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN
TANI DEĞERİ**

**Dr. Nalan GÖLOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Cengiz ÖZGE**

Bu tez **BAP-TF DTB (NG) 2010–2 TU** kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir

MERSİN–2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet İLVAN'a ve başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Cengiz ÖZGE olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Bahar ULUBAŐ, Sayın Prof. Dr. Mukadder ÇALIKOğLU, Sayın Prof. Dr. Sibel NAYCI, Sayın Yrd. Doç. Dr. Eylem ÖZGÜR'e eğitim ve öğretimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı, Sayın Prof. Dr. Gürbüz POLAT, Sayın Arő. Gör. Dr. Serin AKBAYIR'a ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Bahar TAŐDELEN'e teşekkür ederim.

Tüm çalışma arkadaşlarıma, asistanlığım süresince sonsuz destek ve katkılarını gördüğüm tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince de maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nalan GÖLOğLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Plevra	9
2.1.1. Plevranın anatomisi ve histolojisi	9
2.1.2. Plevranın Fizyolojisi	10
2.1.3. Plevral sıvının oluşumu	10
2.1.4. Plevral sıvının absorpsiyonu	12
2.1.5. Plevral efüzyon	12
2.1.5.1. Plevral Sıvının Patogenezi	12
2.1.6. Plevral Sıvılı Hastayı Değerlendirme	15
2.1.6.1. Klinik Özellikler	15
2.1.6.2. Radyolojik değerlendirme	16
2.1.6.3. Torasentez	17
2.1.6.4. Plevral sıvıda ayırıcı tanı çalışmaları	18
2.1.6.4.1. Plevral sıvının makroskopik değerlendirmesi	18
2.1.6.4.2. Plevral sıvı mikroskopik değerlendirmesi	19
2.1.6.4.3. Plevral sıvının biyokimyasal değerlendirmesi	20
2.1.6.4.4. Plevral sıvı protein oranı	21
2.1.6.4.5. Serum plevral sıvı albumin farkı	22
2.1.6.4.6. Plevral sıvı glukoz düzeyi	22
2.1.6.4.7. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi	22
2.1.6.4.8. Plevral sıvı amilaz düzeyi	23
2.1.6.4.9. Kreatin kinaz (CK) düzeyi	23
2.1.6.4.10. Lizozim düzeyi	23
2.1.6.4.11. Plevral sıvı adenozin deaminaz (ADA) düzeyi	23
2.1.6.4.12. Bilirubin düzeyi	23
2.1.6.4.13. Kolesterol ve trigliserid düzeyi	23

2.1.6.4.14. pH ölçümü	24
2.1.6.4.15. Gamma interferon (IFN- γ) düzeyi	24
2.1.6.5. Plevral sıvıda tümör belirteçleri	25
2.1.6.5.1. Karsinoembriyonik antijen (CEA)	25
2.1.6.5.2. Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9)	25
2.1.6.5.3. Karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3)	25
2.1.6.5.4. Karbonhidrat antijen 125 (CA 125)	25
2.1.6.5.5. Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1)	25
2.1.6.5.6. Nöron spesifik enolaz (NSE)	26
2.1.6.5.7. Doku polipeptid antijen (TPA)	26
2.1.6.5.8. Ferritin	26
2.1.6.5.9. Total sialik asit (TSA)	26
2.1.6.5.10. Hiyaluronik asit	26
2.1.6.6. Plevral sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesi	26
2.1.6.7. Plevral sıvıda immünolojik testler	27
2.1.6.8. Plevral sıvıda genetik analizler	27
2.1.6.9. Plevral sıvının sitolojik değerlendirilmesi	27
2.1.6.10. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	27
2.1.6.11. Plevral sıvının tanısında kullanılan invaziv yöntemler	28
2.1.6.11.1. Kapalı plevra biyopsisi	28
2.1.6.11.2. Bronkoskopi	28
2.1.6.11.3. Torakoskopi	28
2.1.6.11.4. Torakotomi (Açık plevra biyopsisi)	29
2.2. SIK GÖRÜLEN PLEVRAL SIVILAR	29
2.2.1. KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ (KKY)	29
2.2.2. MALİGN PLEVRAL SIVI	29
2.2.2.1 Etiyoloji ve patogenez	29
2.2.3. MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA (MPM)	31
2.2.3.1. Etiyoloji ve patogenez	31
2.2.3.2. Tanı	31
2.2.3.2.1. Klinik	31
2.2.3.2.2. Radyoloji	31
2.2.3.2.3. Plevral sıvı laboratuvarı	31
2.2.3.2.4. Histopatolojik tanı	31

2.2.3.2.5. Prognoz ve Tedavi	32
2.2.4. PLEVRA TÜBERKÜLOZU (TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ)	32
2.2.4.1. İmmunopatogenez	32
2.2.4.2. Tanı	34
2.2.4.2.1. Klinik	34
2.2.4.2.2. Radyoloji	34
2.2.4.2.3. Plevral sıvı laboratuvarı	34
2.2.4.2.4. PPD	35
2.2.4.2.5. Histopatolojik tanı	35
2.2.4.2.6. Adenozin deaminaz (ADA)	35
2.2.4.2.7. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)	36
2.2.4.2.8. Tüberküloz Ampiyemi	36
2.2.5. PARAPNÖMONİK EFÜZYON (PPE)	36
2.2.5.1. Etkenler ve patogenez	37
2.2.5.2. Tanı	38
2.2.5.2.1. Klinik	38
2.2.5.2.2. Radyoloji	38
2.2.5.2.3. Plevral sıvı laboratuvarı	38
2.3. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	39
2.4. Katepsin S ve Katepsin H	41
2.5. Glikozaminoglikan (GAG)	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	43
3.1. Hastaların Özellikleri	43
3.2. Çalışma yöntemi	44
3.3. Tanı Kriterleri	44
3.3.1. Parapnömonik Efüzyon	44
3.3.2. Tüberküloz Plörezi	45
3.3.3. Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)	45
3.3.4. Malign Plevral Efüzyon	45
3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi	45
3.4.1. Katepsin S Analizi	45
3.4.2. Katepsin H Analizi	46
3.4.3. VEGF analizi	47
3.4.4. GAG Analizi	48

3.5. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	70
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	82
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	83
TABLolar DİZİNİ	84

ÖZET

PLEVRAL EFÜZYONLU HASTALARDA TRANSUDA EKSUDA VE BENİGN MALİGN AYRIMINDA GLİKOZAMİNOGLİKAN, KATEPSİN S, KATEPSİN H VE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN TANI DEĞERİ

Plevral efüzyon klinik pratikte oldukça sık karşılaşılan problemlerden biri olup iç hastalıkları kliniklerine yapılan tüm başvuruların %4'ünü plevral efüzyonlu hastaların oluşturduğu bildirilmiştir. Katepsin S, katepsin H, glukozaminoglikan ve vasküler endotelyal büyüme faktörü son zamanlarda araştırılmaya başlanan parametrelerdir. Bu tez çalışmasında Mersin Üniversitesi Araştırma Uygulama Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, akciğer grafisi ve plevra ponksiyonu ile plevral efüzyon tanısı konan 90 hastada protein, glukoz, pH, albümin, laktat dehidrogenaz (LDH), kolesterol, trigliserid, C-reaktif protein (CRP), amilaz gibi parametrelerle birlikte katepsin S, katepsin H, glukozaminoglikan ve vasküler endotelyal büyüme faktörü'nün (VEGF) malign benign ve eksuda transuda ayrımındaki tanı değerleri araştırılmıştır. PS/S katepsin S, PS katepsin H, PS/S katepsin H, PS VEGF ve PS/S VEGF parametreleri bakımından benign ve malign grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.033$, $p=0.001$, $p=0.016$, $p=0.014$, $p=0.015$). S katepsin S, PS katepsin H, PS/S katepsin H, PS VEGF, PS/S VEGF, PS GAG parametreleri bakımından transuda ve eksuda grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.037$, $p=0.008$, $p=0.009$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.016$). PS/S katepsin S, PS katepsin H parametreleri bakımından malign ve enfeksiyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.028$, $p=0.020$). Tüm bulgularımızın sonucunda VEGF, katepsin S, katepsin H'ın, özellikle malign plöreziler olmak üzere eksuda niteliğindeki sıvıların oluşmasında rolü olabileceği, malign benign sıvı ayrımında faydalı olabileceği sonucuna varıldı. Ancak GAG'ın malign ve benign plevral efüzyonların ayrımında anlamlı olmadığı görüldü. Transuda eksuda ayrımında ise VEGF, katepsin S, katepsin H ve GAG'ın faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Plevral efüzyon, vasküler endotelyal büyüme faktörü, katepsin S, katepsin H.

ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, GLYCOSAMINOGLYCAN, CATHEPSIN S, CATHEPSIN H IN THE DISCRIMINATION OF TRANSUDATE EXUDATE AND BENIGN MALIGNANT PATIENTS WITH PLEURAL EFFUSION

Pleural effusion is one of the most common problems and it was reported that 4% of the patients applying internal clinics suffer from pleural effusion. Cathepsin S, cathepsin H, glycosaminoglycan and vascular endothelial growth factor recently parameters are started to be investigated. In this study, 90 patients, who are diagnosed as pleural effusion by lung graphy and pleural ponction in Mersin University Faculty of Medicine, Department of Chest diseases, were searched proteine, glucose, pH, albumine, lactate dehydrogenase (LDH), colesterol, triglyceride, C-reactive proteine (CRP), amilase and also diagnostic value of cathepsin S, cathepsin H, glycosaminoglycan and vascular endothelial growth factor (VEGF) parameters were investigated for the discrimination of transudate exudate and beningn malignant patients with pleural effusions. PS/S cathepsin S, PS cathepsin H, PS/S cathepsin H, PS VEGF and PS/S VEGF parameters were found statistically significant ($p=0.033$, $p=0.001$, $p=0.016$, $p=0.014$, $p=0.015$). S cathepsin S, PS cathepsin H, PS/S cathepsin H, PS VEGF, PS/S VEGF, PS GAG parameters were detected statistically significant between transudate and exudate groups ($p=0.037$, $p=0.008$, $p=0.009$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.016$). There is a significant difference between malign and infection groups for PS/S cathepsin S, PS cathepsin H parameters($p=0.028$, $p=0.020$). As a result of our findings, VEGF, cathepsin S and cathepsin H could have a role in forming exsudate fluids especially in malign pleurisy and we concluded that they may be useful in the discrimination of malign benign fluids. However, it was detected that GAG isn't significant in the discrimination of malign and benign pleural effusions. It was considered that VEGF, cathepsin S, cathepsin H and GAG could be helpful in the discrimination of transudate exsudate.

Key words: Pleural effusion, vascular endothelial growth factor, cathepsin S, cathepsin H.

GİRİŞ ve AMAÇ

Plevral efüzyon klinik pratikte oldukça sık karşılaşılan problemlerden biri olup iç hastalıkları kliniklerine yapılan tüm başvuruların %4'ünü plevral efüzyonlu hastaların oluşturduğu bildirilmiştir. Genel toplum için plevral efüzyon saptanma hızı yılda 4/1000'dir¹. Plevral efüzyon plevradaki inflamasyon ya da malignitelerden kaynaklanabildiği gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastada hızlı bir şekilde ayırıcı tanıya gidilmesi tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde tanıda kullanılmakta olan parametreler zaman zaman yetersiz kalabilmekte ve tanısız güçlükler yaşanabilmektedir. Yapılan çalışmalarla kullanılacak yeni parametre arayışları sürmektedir. Katepsin S ve H immün sistemdeki hücrelerde ve dokularda bulunan kazanılmış bağışıklık cevabın aktivasyonunda rol oynayan moleküllerdir. Katepsin S, katepsin H, glukozaminoglikan ve vasküler endotelial büyüme faktörü son zamanlarda araştırılmaya başlanan parametrelerdir^{2,3,4}.

Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) Plevral efüzyon oluşumunda kritik bir role sahip olduğu belirlenmiştir⁴. VEGF, vasküler endotel hücrelerinde permeabiliteyi artırma ve anjiojenik özellikleri olan bir glikoprotein olup birçok normal hücre, tümör hücresi ve inflamatuvar hücre tarafından salgılanmaktadır⁵. Son yıllarda yapılan araştırmalarda malign ve inflamatuvar nedenlerle oluşan eksudatif plevral sıvılarda düzeyi yüksek bulunan VEGF'nin, ek parametrelerle birlikte tanıya yardımcı olabileceği özellikle de malign ve benign nedenli plevral efüzyonların ayırıcı tanısında faydalı olabileceği bildirilmiştir⁶.

Günlük pratikte plevra efüzyonlarda tanı amacıyla çok sık olarak plevra ponksiyonu ve sıvı analizi yapılmaktadır. Yapılan bu analizlere ek olarak çalışılacak yeni parametreler bize gelecekte bu tür hastalarda daha kolay tanı koyma ve tedavi olanağı sağlayacaktır. Ayrıca plevral efüzyona yol açan hastalıkları daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu düşünceden hareketle bu tez çalışmasında Mersin Üniversitesi Araştırma Uygulama Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, akciğer grafisi ve plevra ponksiyonu ile plevral efüzyon tanısı konan hastalarda protein, glukoz, pH, albümin, laktat dehidrogenaz (LDH), kolesterol, trigliserid, C-reaktif protein (CRP), amilaz gibi parametrelerle birlikte katepsin S, katepsin H,

glukozaminoglikan ve vasküler endotelyal büyüme faktörü'nün (VEGF) malign benign ve eksuda transuda ayırımındaki tanı değerleri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra

2.1.1. Plevranın anatomisi ve histolojisi

Plevral boşluk akciğerleri saran viseral plevra ve göğüs duvarı diyafragma, mediastinumu saran pariyetal plevra ile çevrelenmiştir. Her ikisi hilusta birleşirler. Lokal olarak birbirleriyle hassas ilişkileri olsa da sağ ve sol plevral boşluklar normalde birbirinden ayrıdır. Sağ ve sol plevranın yüzeyleri normalde birbirleri ile yapışmayacak şekilde temas halindedir. Her iki yaprak arasında solunum esnasında akciğerlerin göğüs boşluğu içindeki hareketlerini kolaylaştırmak için az miktarda sıvı bulunur. Sıvının bulunduğu potansiyel aralığa plevral boşluk denir. Sağ ve sol plevral boşluk mediasten ile tamamen birbirinden ayrılır⁷.

Plevra histolojik olarak bir mezotel hücre tabakası (mezotelyum) ve hemen bu tabakanın altındaki kollajen ve elastin liflerden zengin gevşek bir bağ dokusundan (subplevral konnektif doku) oluşur. Bağ dokusunda kan damarları kapillerler ve lenfatikler yer alır. İnsanlarda visseral plevranın altındaki bağ dokusu, paryetal plevranın altındaki bağ dokusundan iki-üç misli daha kalındır. Visseral plevra bağ dokusu akciğer parankimine ait intertisyuma uzanır ve karışır. Paryetal plevra altında endotorasik fascia vardır. Paryetal plevra bu fascia aracılığıyla göğüs duvarıyla gevşek bir ilişki kurar¹.

Visseral plevraya ait mikrovasküler dolaşım kanı bronşial arterlerden alır, pulmoner venlere verir. Paryetal plevra dolaşımı ise kanı interkostal arterlerden alır sistemik venlere verir. Böylece, visseral plevra dolaşımındaki hidrostatik basınç paryetal plevradakine göre daha düşüktür. Her iki plevranın lenfatik drenajı farklıdır. Visseral plevrada, mezotelyal örtü altında, bağ dokusunda çok zengin bir lenfatik ağ vardır. Bu ağ akciğer lenf dolaşımı ile birleşir. Visseral lenfatikler Plevral boşlukla doğrudan ilişki kurmaz. Halbuki paryetal plevrada, submezotelyal alandaki lenf kanalları mezotel hücreleri arasından ağızlarla plevral boşluğa açılırlar. Plevral boşluk bu sayede lenfatik akımla ilişki kurmuş olur. Mezotel hücreleri 6-12 µm çapında küboidal yapıda, boşluğa bakan yüzeylerinde çok sayıda küçük yapısal uzantılar (villi) olan çok fonksiyonlu hücrelerdir. Normal şartlarda karşı karşıya gelen iki Plevral yüzeyin mezotelyal hücre tabakaları arasında çok ince 10-15 µm civarında, bir plevral boşluk oluşur. Bu boşluk içinde her iki plevra yaprağının birbiri üzerinde kaymasını

sağlayan 0.1-0.2ml/kg sıvı vardır⁸. Normal şartlardaki plevra sıvı içeriği tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Plevral sıvı içeriği

Hacim	0.1-0,2 ml/kg
Hücre mm ³	1000 -5000
% Mezotel hücresi	% 3-70
% Monosit	% 30-75
% Lenfosit	% 2-30
% Granülosit	% 10
Protein	1-2 gr/ dl
% Albumin	% 50-70
Glukoz	= plazma düzeyi
LDH	< %50 plazma düzeyi
pH	≥ plazma düzeyi

2.1.2. Plevranın Fizyolojisi

Plevral boşlukta fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) düzeyinde akciğerlerin elastik rekoil (geri çekim) gücüne karşı koyarak alveollerin sürekli açık kalmasını sağlayan negatif bir basınç vardır⁹. Plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membranın kalınlığı ve sıvının kaynağını oluşturan vasküler sistemin plevral membrana uzaklığı rol oynar⁷. Normal koşullarda plevral sistemik damarlardan plevra boşluğuna ortalama 0,6 mL/saat hızla filtre edilen düşük protein içerikli plevral sıvı aynı hızla plevral lenfatiklerden absorbe edilir. Sağlıklı bir bireyde plevral sıvının oluşumu ya da emilimi arasında gelişebilecek bozukluklar plevral alanda aşırı sıvı birikimine neden olur⁸.

2.1.3. Plevral sıvının 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:

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

Qf: Sıvı (su) hareketi

Lp: Membran filtrasyon katsayısı (hidrolik su iletkenlik katsayısı)

A: Membran yüzey alanı

P_{cap} : Kapiller hidrostatik basıncı

P_{pl} : Plevra hidrostatik basıncı

σ_d : Membranın solüt süzme katsayısı

π_{cap} : Kapiller onkotik basınç

π_{pl} : Plevra onkotik basıncı

σ_d 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 $\sigma_d=1$ olduğunda protein geçişi olmamaktadır. $0 < \sigma_d < 1$ ise protein geçişinde kısmi bir kısıtlanma var demektir^{8,10}.

Pariyetal plevrada hidrostatik basınç 30 cm H₂O iken plevral basınç -5 cm H₂O dur, böylece net hidrostatik basınç farkı: $[30 - (-5)] = 35$ cm H₂O'dur ve bu basınç farkı kapillerlerden plevral boşluğa sıvının hareketini sağlar. Normalde az miktarda olan plevra sıvısı az miktarda protein içeriğine sahiptir ve 5 cm H₂O'luk bir onkotik basıncı vardır. Plazma onkotik basıncı 34 cm H₂O olup, net onkotik basınç farkı $34 - 5 = 29$ cm H₂O olur. Sonuç olarak net fark $35 - 29 = 6$ cm H₂O olup, sıvı pariyetal plevra kapillerlerinden plevral boşluğa bu basınçla geçmektedir^{7,8,10}.

1. Akciğer interstisyumu ve plevral sıvı oluşumundaki rolü

Plevral boşluktaki sıvının büyük bir kısmının akciğer interstisyumundan kaynaklandığı bilinmektedir¹⁰. Hidrostatik basınç ve permeabilite artışına bağlı gelişen akciğer ödemi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, ekstrasvasküler akciğer sıvısı kritik bir seviyeye ulaştığında plevral sıvının geliştiği gözlenmiştir¹¹. İnterstisyel sıvı seviyesindeki artış, subplevral interstisyel basınçta artışa yol açmaktadır. Visseral plevra kalın olmasına rağmen bariyerin zayıf olması nedeniyle, subplevral interstisyel basınç artınca sıvının visseral plevraya geçtiği ve plevra boşluğuna girdiği bilinmektedir¹⁰.

2. İntratorasik lenfatiklerin ve kan damarlarının sıvı oluşumundaki rolleri

Torasik kanal hasarında, lenf sıvısı plevral boşlukta birikir ve şilotoraksa neden olur. Travma veya hastalığa bağlı toraks içi büyük damar hasarlarında plevral boşlukta kan birikerek hemotoraksa neden olur⁷.

3. Periton boşluğunun sıvı oluşumundaki rolü

Periton boşluğunda serbest sıvı varlığında diyafragmatik porlar aracılığıyla, periton boşluğundan plevral boşluğa doğru sıvı akışı olur, çünkü plevradaki basınç daha düşüktür¹².

2.1.4. Plevral sıvının absorpsiyonu

Pariyetal plevradaki stomatalar aracılığı ile plevra boşluğu pariyetal plevradaki lenfatik damarlarla temas halindedir. Proteinler, hücreler ve diğer maddeler pariyetal plevradaki lenfatiklerle plevral boşluktan temizlenirler¹⁰. Plevra lenfatikleri, plevra sıvısı hacim artısına bağlı olarak akım hızlarını 20 kata kadar arttırabilmektedirler¹³. Lenfatik damarların düz kaslarının miyojenik ritmik kontraksiyonları ve solunum hareketleri ile ilgili doku basıncı değişikliklerine bağlı olarak lenfatik aktivite pulsatil bir karakter göstermektedir¹⁴.

2.1.5. Plevral efüzyon

Efüzyon, Plevral sıvı oluşumunu etkileyen hidrostatik ve osmotik basınçlardaki değişikliklerde lenfatik drenaj bozulduğunda, mezotelyal veya kapiler endotelyal geçirgenlik arttığında meydana gelir. Hastalığı gösteren radyolojik bozukluklar efüzyonun etiolojisi konusunda önemli ipuçları sağlayabilir. Pratikte bir efüzyonun spesifik etiolojisinin belirlenmesi tam bir radyolojik, bakteriyolojik, biyokimyasal ve patolojik araştırma sonrası bile çoğu kez zordur. Bazı serilerde olguların %25 gibi büyük bir kısmında tanı konulamamaktadır¹⁵.

2.1.5.1. Plevral Sıvının Patogenezi

Plevral boşlukta, normalin ötesinde sıvı birikiminin iki temel nedeni; artmış sıvı oluşumu ve azalmış sıvı emilimidir.

Artmış plevral sıvının patogenetik nedenleri; akciğerin intertisyel alanında artmış sıvı, plevral intravasküler hidrostatik basınçta artma, plevral aralıkta artmış protein konsantrasyonu, intraplevral negatif basınçta artma, peritoneal kavitede fazla sıvı (asit) birikimidir⁸.

Plevral sıvı emiliminde azalma ise plevral lenfatik drenajın azalması, lenfatik akım obstrüksiyonu ya da sistemik vasküler basınçta artma nedeniyle oluşur. Dolayısıyla plevral aralıkta fazla sıvı toplanması plevra, akciğer veya lenfatikler sağlamken, sadece hidrostatik ve/veya onkotik basınç değişikliklerine bağlı olarak serumdan fazla ultrafiltrasyon nedeniyle oluşabileceği gibi, doğrudan plevra, akciğerler ya da lenfatik akımda patolojik değişiklikler sonucu da oluşabilir. Birinci grupta toplanan sıvı serumun bir ultrafiltratıdır. Yani normal

fizyolojik plevral sıvı ile aynı protein ve hücre özelliklerini taşır. Bu tip sıvılara, transuda niteliğinde plevral sıvı denir. Akciğerler veya lenfatiklerin patolojik değişikliğe uğradığı ikinci durumda, plevral sıvı, normal fizyolojik plevral sıvıya göre daha yüksek konsantrasyonda protein, hücre ve bazı diğer elemanları içerir. Bu tip sıvılara da eksuda nitelikli plevral sıvı denir¹⁶.

Plevral sıvı, başka sistemlere veya toraksın içerisinde yer alan yapılara ait birincil bir patolojinin, ya da hastalığın, oluşturduğu bir komplikasyondur. Pek çok hastalık bu komplikasyona neden olabilir. Tablo 2 ve 3'de transuda nitelikli ve eksuda nitelikli sıvıların sebepleri yer almaktadır⁷.

Plevral sıvı saptama hızı yılda 4/1000 kişi olarak verilmektedir. Neden olan ilk üç hastalık; KKY nedenli plevral sıvı, PPE ve MPE'dir. Bunlar, toplam plevral sıvı nedenlerinin %70'inden fazlasından sorumludur. Ancak yayınlanan serilerin özellikleri esas alınarak yapılan çeşitli projeksiyonlarla, ülkemizde de yılda yaklaşık 250 000'den fazla olgu olması gerektiği, nedensel sıralamada ise tüberküloz plörezinin mutlaka daha üst sırada yer alması, çok güvenilir olmamakla birlikte malign plevral mezotelyomanın (MPM) da biraz daha üst sıraya çıkması gerektiği kabul edilebilir^{17,18}.

Tablo 2. Eksudatif Nitelikli Plevral Sıvı Nedenleri

<p>Enfeksiyon hastalıkları:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pnömoniler • Tüberküloz 	
<p>Malign hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastatik patolojiler • Mezotelyoma 	Hemotoraks
Pulmoner emboli	Şilotoraks
<p>Gastrointestinal sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pankreatit • Özafagus perforasyonu • Subdiyafragmatik abse • İntrahepatik abse • İntrasplenik abse • Diyafragmatik herni • Karaciğer transplantasyonu sonrası • Abdominal cerrahi sonrası 	<p>İlaç nedenli Plevral sıvı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrofrontoin • Dantrolene • Metiserjid • Bromokriptin • Amiodarone • Prokarbazin • Metatreksat
<p>Kollajen vasküler hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistemik lupus eritomatozis • İlaça bağlı lupus • Sjögren sendromu • Wegener granülomatozu • Churg strauss sendromu • Ailesel Akdeniz ateşi • Romatoid plörezi 	<p>Diğer nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarı tırnak sendromu • Postpartum Plevral efüzyon • Benign asbest plörezisi • Dressler sendromu • Koroner arter by-pass cerrahi sonrası • Perikardial hastalıklar • Üremi • Meigs sendromu • Ovaryan hiperstimülasyon sendromu • Sarkoidozis • Akciğer transplantasyonu sonrası

Tablo 3. Transuda nitelikli plevral sıvı nedenleri

- Konjestif kalp yetmezliği
- Siroz
- Nefrotik sendrom
- Vena cava superior sendromu
- Ürinotoraks
- Periton dializi
- Glomerülonefrit
- Miksödem
- Pulmoner emboli
- Sarkoidoz
- Meigs sendromu
- Malign hastalıklar
- Plevraya beyin-omirilik sıvısı kaçağı

2.1.6. Plevral Sıvılı Hastayı Değerlendirme

2.1.6.1. Klinik Özellikler

Plevral sıvının en sık rastlanılan semptomu nefes darlığıdır. Sıvı orta miktarda ya da daha fazla ise restriktif tipte solunum fonksiyon kaybı yaparak nefes darlığına yol açabilir. Plevral sıvılı hastalarda eğer paryetal Plevral irritasyon varsa, göğüs üzerinde duyulan ağrı olabilir. Bu ağrı nefes alıp verme ile artar ve batıcı tarzdadır. Bu tip batıcı ağrılara plöretik ağrı adı verilmektedir. Plevranın baskısı ile kollabe olan akciğer segmentlerinde öksürük reseptörlerinin uyarılması ile oluşan öksürük bir başka yakınmadır. Fizik muayene bulgularının çeşitliliği Plevral sıvı miktarına göre değişir. Az miktarda sıvı sadece sinüs kapalılığı ve plevral yapraklarda inflamasyon varsa sürtünme yoluyla frotnan nedeni olabilir. Orta miktarda Plevral sıvıda sıvılı tarafın solunuma az katıldığı sıvı seviyesine kadar olan vibrasyon torasiğin alınmadığı, perküsyonda matite olduğu ve yine sıvı seviyesine kadar olan alanda solunum seslerinin oskültasyonda alınmadığı saptanır. Bazı olgularda tam sıvı seviyesinin bitip solunum seslerinin geldiği yerde sıvının üst seviyesi adeta konsolide akciğer gibi bronş duvarındaki titreşimi arttırarak bronşiyal ses benzeri bir ses alınmasına neden olabilir. Buna plöretik suflı adı verilir. Çok miktarda plevral sıvısı olan hasta sıvılı tarafını aşağıya alarak sıvının mediasten ve akciğerlere baskısını azaltacak şekilde yatar. Sıvılı hemitoraks solunuma katılamaz ama daha bombedir. Mediastinal yapılar sağlam tarafa doğru itilmiştir. Palpasyonla sıvılı tarafta vibrasyon torasik alınmaz. Perküsyonda matite alınır. Oskültasyonda solunum sesi alınmaz¹⁹.

2.1.6.2. Radyolojik değerlendirme

Plevral efüzyona genellikle posteroanterior akciğer filmi ile tanı konulabilir. Kostofrenik açının küntleşmesi için 200–300 ml sıvı yeterlidir. Efüzyon, bazen atelektazi, pnömoni, plevral kalınlaşma ile karışabilir. Bu gibi durumlarda, lateral akciğer filmi, lateral dekubitüs filmi veya ultrasonografi (USG) sıvının yerini ve miktarını belirleyebilir. Nadiren bilinmeyen sebeplerle sıvı subpulmonik (infrapulmoner) lokalizasyonda olabilir. Bu gibi durumlarda posteroanterior akciğer filminde bazı belirtiler olmakla beraber bariz bir sıvı görünümüne rastlanmaz. Posteroanterior akciğer filminde, diyafram kubbesinin yüksekliği veya farklı lokalizasyonu, sol tarafta diyafram ile mide gazı arasında 1 cm'den fazla mesafe olması, plevral efüzyon lehine olup, lateral dekubitüs filmi gerektirir¹⁷.

Standart akciğer grafilerinde plevral sıvı, ışın geçişine izin vermediğinden radyopak özelliği verir. Tipik plevral sıvı görünümleri sıvı miktarına göre üç gruba ayrılır;

1-Az miktarda sıvı: Sadece sinüs kapanmıştır veya diyafram hattı düzleşmiştir.

2-Orta miktarda sıvı: Hilus civarına kadar alt alanda komşu yapıların kenarlarını silen homojen bir radyoopasite vardır. Sıvının üst ve dış kenarı, genellikle yüzey gerilimi üst ve dışa doğru gidildikçe artacağından, dışa ve yukarı doğru bir parabol çizer. Açıklığı yukarı bakan bu parabole damoiseau hattı denir. Sıvı için özgün bir bulgudur.

3-Çok miktarda sıvı: Bütün bir hemitoraksda radyoopasite vardır ve hemitoraks genişlemiştir; mediastinal yapılar sağlam tarafa doğru itilmiştir.

Radyolojik olarak atipik plevral sıvı görünümü olarak adlandırdığımız bulgular da mevcuttur. Fissürde sıvı toplanması, fissür seyrine göre posteroanterior grafilerde kitle gibi görüntü verir. Buna fantom tümör görüntüsü denir. Plevral aralıkta yer yer yapışıklıklar olduğu zaman plevral sıvı boşluğa serbest dağılamayacağından bazen plevral tabanlı büyük bir kitle görünümü verebilir. Buna, ankiste plevral sıvı denir. Plevral sıvı bazen damoiseau hattı yapmayabilir o zaman sıvı diafram kubbesine paralel yerleşir. Böylece sanki sinüs açılmış gibi görülebilir. Tek bulgu diyafram yüksekliğidir. Buna subpulmonik plevral sıvı denir¹⁹.

USG'nin plevral sıvı tetkikinde önemli bir yeri vardır. Az ve loküle sıvıların saptanması ve yerleşiminin gösterilmesi, plevral sıvının plevral kalınlaşmadan ayırt edilebilmesi, torasentez, plevral biyopsi yapılabilecek veya toraks tüpü takılabilecek en uygun lokalizasyonun belirlenmesi, subpulmoner efüzyonların ayırıcı tanısının yapılmasında önemlidir²⁰.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) yaygınlaşması ile birlikte plevral boşluğun değerlendirilmesi amacıyla daha sık kullanılmaktadır. Loküle sıvıların tanısında BT önemlidir. Konvansiyonel göğüs radyografisi ve USG'ye göre plevral sıvıyı plevral kalınlaşmadan ayırmada ve plevral duvarı tutan fokal kitleleri saptamada üstündür. BT sıvının yanı sıra akciğer ve mediastinal yapılar hakkında bilgi verir. Ampiyem ile periferik akciğer apsisi ayırımında ve peritoneal sıvı koleksiyonunu, plevral efüzyondan ayırmada da yararlıdır. BT günümüzde kullanılan, plevral boşluğu değerlendiren en iyi yöntemdir²¹.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) güvenli ve hassas bir görüntüleme tekniği olmasına rağmen, plevral efüzyonu göstermede BT ve USG'den üstün değildir. Plevral sıvının karakterini değerlendirmek MRG ile mümkün olabilir fakat kardiyak ve solunum hareketleri bu konuda kısıtlayıcıdır¹⁷.

2.1.6.3. Torasentez

Plevral sıvının radyolojik olarak saptanması anormal bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Bilateral ve büyük olasılıkla transudayı düşündüren olgular dışında, ultrasonografi ve lateral dekübitus grafide 10 mm'den fazla kalınlıkta sıvı saptanan her olguda tanısal amaçlı torasentez yapılmalıdır¹⁰. En son yayımlanan kılavuzlarda torasentez için 21 gauge ince iğne ile 50 mL enjektör kullanımını önerilmektedir²². Torasentezle alınan plevral sıvının makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Tam bir analiz için 50–100 mL sıvı yeterli olacağı bildirilmiştir. Torasentez düşük riskli bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Torasentezin mutlak kontrendikasyonu yoktur^{23,24}.

Torasentezin rölatif kontrendikasyonları ise şunlardır:

1. Kanama diatezi (Protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) normalin iki katını aşmamışsa, trombosit sayısı da 25000/mm³'den yüksekse acil ve zorunlu hallerde torasentez yapılabilir.)

2. Sistemik antikoagülan tedavi

3. Üremi

4. Hasta ile kooperasyon kurulamaması
5. Torasentez yapılacak cilt alanında enfeksiyon olması

Torasentezin komplikasyonları şunlardır:

1. Pnömotoraks,
2. Hemotoraks,
3. Re-ekspansiyon pulmoner ödem,
4. Hava embolisi,
5. Plevrada enfeksiyon,
6. İğnenin giriş yolu üzerinde tümör implantasyonu olarak sıralanmaktadır.

Araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada komplikasyon oranı %11 olarak bildirilmiştir. Komplikasyonlar için risk faktörleri arasında, işlemi yapan hekimin deneyimsizliği, küçük ya da loküle efüzyonlar, kalın göğüs duvarı, hastanın işbirliği yapmaması sayılabilir. Ayrıca bradikardi, hipotansiyon ve kalp atım hacminin azalması ile kendini gösteren vazovagal refleks ortaya çıkabilir. Bulgular 1 mg atropinin intramüsküler yapılması ile ortadan kalkar. Bu durum nadir olarak görüldüğü için profilaktik atropine gerek yoktur, belirtiler ortaya çıkarsa uygulanır²⁵.

2.1.6.4. Plevral sıvıda ayırıcı tanı çalışmaları

2.1.6.4.1. Plevral sıvının makroskopik değerlendirmesi

Tanısal değerlendirmede sıvının görünümünün tanımlanması gerekli olup plevral sıvıların rengi, kokusu ve karakteri tanıya yardımcı olmaktadır. Transudaların tamamına yakını ve eksudaların önemli bir kısmı berrak, saman sarısı renginde, visköz olmayan kokusuz sıvılardır. Bulanık sıvılarda genellikle hücre ya da lipit içeriği artmıştır. Santrifüj edilen sıvı halen bulanıksa lipit içeriği artmış demektir. Şilotoraks ve psödoşilöz sıvılarda renk beyazımsıdır, eter damlatınca şilöz sıvılar berraklaşır fakat psödoşilöz sıvılarda değişiklik olmaz. Sıvının lipit analizi tanıda yardımcıdır, şilotoraksta kolesterol kristali bulunmazken trigliserid düzeyi yüksektir (>110 mg/dL), psödosilötoraksta ise kolesterol düzeyi yüksektir (> 200 mg/dL). Sıvının rengi çikolata gibi ise plevraya açılmış karaciğer amebiyazisi düşünülür. Hemorajik sıvılarda renk kırmızıdır, eğer beklemiş ise kahverengi olabilir. Plevra sıvısının hematokriti kan hematokritinin %50'sinden fazla ise hemotoraks olarak değerlendirilmektedir. Hemorajik sıvıya neden olan durumlar sıklıkla, travma, malignite ve pulmoner

emboli olarak sıralanmaktadır. Sıvıdaki hemotokrit değeri %1'den az ise anlamlı değildir. Sarı-yeşil renkli sıvılar romatoid plöreziyi düşündürürken, siyah renkli sıvılar aspergilloza bağlı olabilir. Berrak ya da kanlı visköz sıvılar mezotelyomayı düşündürür, artmış viskozite hyalüronik asite bağlıdır²⁶.

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 özofagus rüptürünü düşündürür²⁷.

2.1.6.4.2. Plevral sıvı mikroskopik değerlendirmesi

Plevral sıvıdaki hücre miktarı 1000/mm³'ün altındadır ve mezotel hücre hakimiyeti vardır. Mezotel hücrelerinden sonra ise sıklıkla monositler ve lenfositler bulunur, polimorf nüveli lökosit miktarı ise düşüktür. Eritrosit miktarı 5000–10000/mm³ olduğu durumlarda plevra sıvısı kırmızı renk alır. 100000/mm³'den fazla eritrosit olduğunda sıvı belirgin hemorajik olur. Torasentez esnasında travmaya bağlı olarak sıvı hemorajik hal almış ise burada renk homojen değildir ve trombositlere de rastlanır. Klasik olarak lökosit miktarı manuel olarak ölçülmesine karşın, son zamanlarda otomatik sayım cihazlarıyla da doğru sonuçlar alınabildiği gösterilmiştir. Transuda niteliğindeki sıvılarda 1000/mm³'ün altında iken, parapnömonik efüzyonlarda 10000 mm³'ün üzerindedir²⁸. Transudalar da baskın hücreler mezotel hücreleridir, eksuda karakterinde bir sıvıda %5'den fazla bulunması tüberkülozu ekarte ettirir. Akut pankreatit, pulmoner emboli, subfrenik abse ve parapnömonik efüzyonlarda ve transudaların %10 kadarında polimorf nüveli lökosit hakimiyeti vardır. Tüberküloz ve malign efüzyonlarda lökosit sayısı 500–2500/mm³ arasındadır ve lenfosit oranı %90'ın üzerindedir. Koroner arter by-pass cerrahisi sonrasında gelişen efüzyonlarda da lenfosit hakimiyeti olur²⁹. Plevra sıvısında eozinofili %10 üzerinde eozinofil varsa eozinofili kabul edilir. Malign hastalıklarda genellikle eozinofili görülmez. Ancak Hodgkin lenfomada eozinofili görülebilir. En sık rastlanan eozinofili nedeni plevral boşlukta kan ve hava bulunmasıdır³⁰. Benign asbestoz ve iyileşen plevral enfeksiyonlarda da eozinofili görülebilir, ayrıca, dantrolen, bromokriptin, nitrofurantoin gibi ilaçlara bağlı sıvılarda, paragonimiyaz, kist hidatik, amebiyaz, askariyaz gibi paraziter enfestasyonlarda, Churg-Strauss sendromuna bağlı efüzyonlarda da

eozinofiliye rastlanır, pulmoner emboliye bağlı gelişen hemorajik efüzyonlarda da görülebilir. Tüberküloz plörezi ve malign efüzyonlarda nadiren rastlanır³¹.

Plevral sıvıda bazofili (>%10) nadir rastlanan bir durumdur, karşılaşıldığında lösemilere bağlı tutulum akla gelmelidir³². Tablo 4'de plevral sıvının hücresel özellikleri verilmiştir.

Tablo 4. Plevral sıvının hücresel özellikleri

	Normal değerler	Patolojik değerler	Sık görülen durumlar
Volüm (mL/kg)	0.1-0.2		
Toplam hücre sayısı/mm ³	1000-5000	>5000	Tüm eksudalar
KK/mm ³	-	>100 000	Malignite, travma, emboli
BK/mm ³	<1000	>10 000	Piyojenik infeksiyon
Hücre dağılımı (%)			
Mezotel	3-70	<5 veya yok	Tüberküloz
Monosit	30-75		
Lenfosit	2-30	>90	Tüberküloz, malignite
PMNL	0	>50	Akut plörit
Eozinofil	0	>10	Asbestoz, pnömotoraks, iyileşmekte olan enfeksiyon

2.1.6.4.3. Plevral sıvının biyokimyasal değerlendirilmesi

Plevral efüzyonu olan bir hastada torasentez ile alınan sıvının değerlendirilmesinde ilk adım, transuda eksuda ayırımının yapılmasıdır. Plevral sıvılarda transuda eksuda ayırımının yapılması önemlidir ve bunun için birçok test ve kriter ileri sürülmüş olmakla birlikte bu gün için altın standart Light kriterleridir. Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması sıvının eksuda karakterinde olduğunu gösterir, transudalarda bu kriterlerden hiçbirisi bulunmaz. Light kriterleri tablo 5'de verilmiştir transuda eksuda ayırımında kullanılan diğer parametreler ise tablo 6'da verilmiştir³³.

Tablo 5. Light Kriterleri

Plevral sıvı/serum protein > 0.5
Plevral sıvı protein > 3 gr/dL
Plevral sıvı/serum LDH > 0.6
Plevral sıvı LDH >200 İU
Serum albumin-plevra albumin < 1.2 g/dL

Tablo 6. Transuda eksuda ayırımında kullanılan diğer parametreler

Parametre	Transuda	Eksuda
Dansite	< 1016	> 1016
Protein	< 3 gr/dL	> 3 gr/dL
PS/S protein	< 0.5	> 0.5
Albumin farkı	> 1.2	< 1.2
LDH	< 200 İU	> 200 İU
PS/S LDH	< 0.6	> 0.6
Kolesterol	< 60 mg/dL	> 60 mg/dL
PS/S kolesterol	< 0.3	> 0.3
HDL/LDL	> 0.6	< 0.6
PS/S bilirubin	< 0.6	> 0.6
Alkalen fosfataz	< 75 İU/dL	> 75 İU/dL
PS: plevral sıvı PS/S: plevral sıvı/serum Albumin farkı: serum ve plevra sıvı albumin farkı		

Klinik olarak transuda düşünülen ancak Light kriterlerine göre eksuda saptanan olgularda, serum-plevral sıvı protein veya albumin farkına bakılması önerilmektedir. Eğer serum-sıvı protein farkı 3.1 g/dL'den, albumin farkı ise 1,2 g/dL'den büyükse, bu sıvı büyük olasılıkla transudadır, protein farkı ek tetkik gerektirmediğinden daha pratiktir³⁴.

2.1.6.4.4. Plevral sıvı protein oranı

Eksudatif 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 eksudatif sıvıdır. Protein ölçümü diğer parametrelerle birlikte kullanılmazsa yararlılığı azdır⁷.

2.1.6.4.5. Serum plevral sıvı albumin farkı

İnflamasyon, hasar veya lenfatik obstrüksiyon sonucu eksudatif sıvılar oluşmaktadır. 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. Transudatif 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 etmektedir³⁵.

Roth ve arkadaşları, çalışmalarında serum-plevra sıvısı albümin farkına bakarak farkın 1,2 g/dL veya daha az olmasının eksuda lehine olduğunu ileri sürmüşlerdir (duyarlılık %95, özgüllük %100)³⁶. Plevral sıvıların transuda eksuda ayırımında Light kriterlerine göre albümin farkının üstün olmadığı ancak özellikle diüretik kullanan olgularda plevral sıvının doğru sınıflandırılmasında katkısı olduğu bildirilmektedir³⁷.

2.1.6.4.6. Plevral sıvı glukoz düzeyi

Plevral sıvıda glukoz düzeyi 60 mg/dL'den yüksektir³⁸. Eğer 60 mg/dL'nin altındaysa tüberküloz plörezi, malign efüzyon, romatoid artrit'e bağlı efüzyon ya da komplike parapnömonik efüzyon akla gelmelidir³⁹. Düşük glukozun diğer nadir nedenleri arasında paragonomiyazis, hemotoraks, Churg-Strauss sendromu, lupus plöritisi ve özofagus rüptürü sayılabilir⁷.

2.1.6.4.7. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi

Plevra sıvı LDH düzeyi transuda eksuda ayırımında yararlı olmasına rağmen, eksudatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametre olmadığı bilinmektedir. LDH aktivitesi plevral sıvının hücrel içeriği ile ilgilidir, hemorajik ve nekrotik materyal içeren sıvılarda düzeyi etkilenir³⁷.

LDH inflamasyonun güvenilir bir göstergesidir³⁸. LDH'nin 5 izoenzimi vardır. Yapılan bir çalışmada, transuda eksuda ayırımında izoenzim paternlerinin farklı olduğu ancak plevral sıvıların sınıflandırılmasında katkısı olmadığı bildirilmiştir⁴⁰.

2.1.6.4.8. Plevral sıvı amilaz düzeyi

Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeyleri bulunduğunda, pankreatik hastalık, malign tümör veya özofagus rüptürü araştırılmalıdır³⁰.

2.1.6.4.9. Kreatin kinaz (CK) düzeyi

Adenokanserlerde ve anaplastik karsinomaya bağlı plevral sıvısı olan olgularda, plevral sıvıda artmış CK düzeyleri bildirilmiştir⁴¹.

2.1.6.4.10. Lizozim düzeyi

Düşük molekül ağırlıklı bakteriyolitik bir enzim olup, tüberküloz plörezilerde malign hastalıklar, konnektif doku hastalıkları ve kalp yetmezliğine bağlı oluşan sıvılara göre yüksek saptanmıştır⁴².

2.1.6.4.11. Plevral sıvı adenozin deaminaz (ADA) düzeyi

ADA, adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir ve tüberküloz plörezilerde düzeyi artmaktadır⁴³. Plevral sıvı ADA düzeyi 40 U/L'nin altındaysa tüberkülozdan uzaklaşılırken, 70 U/L'nin üstündeyse tüberkülozun öncelikle düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. Strankinga ve arkadaşları, tüberküloz efüzyonda ADA düzeyi 53 U/L'nin üzerindeyse özgüllüğün %87, duyarlılığın %100 olduğunu bildirmişlerdir⁴⁴. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, 35 yaş altı kişilerde ADA düzeyi 47 U/L'nin üzerindeyse plevra biyopsisine gerek olmadığını bildiren çalışmalar vardır⁴⁵.

ADA'nın ADA1 (ADA1m, ADA1c) ve ADA2 olarak iki izoenzimi mevcuttur. ADA1 izoenzimi tüm hücrelerde bulunurken, ADA2 monosit-makrofaj aktivasyonunu yansıtmaktadır. Tüberküloz efüzyonda ADA2 artarken, ampiyem ve parapnömonik sıvılarda ADA1'in arttığı bildirilmektedir⁴⁶. ADA ayrıca lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intrasellüler infeksiyonlarda da artma eğilimindedir⁷.

2.1.6.4.12. Bilirubin düzeyi

Bilirubin transuda eksuda ayırımında yararı araştırılmış ve 0.6 üzerindeki bilirubin oranının eksuda lehine olduğu bulunmuştur (duyarlılık %96, özgüllük %83)⁴⁷. Transuda eksuda ayırımında yararlı bir parametre olmakla birlikte Light kriterlerinden üstün olmadığı bildirilmiştir⁴⁸.

2.1.6.4.13. Kolesterol ve trigliserid düzeyi

Plevra kolesterol düzeyinin transuda eksuda ayırımında yeri değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, kolesterol için sınır değeri 45 mg/dL aldıklarında duyarlılığın %90, özgüllüğün %100 olduğunu

saptamışlardır⁴⁹. Yapılan bir diğer çalışmada da, transuda eksuda ayırımında plevral sıvı/serum kolesterol oranını eksudatif sıvılar için 0,3'ün üzeri aldıklarında, %6 olguda hatalı sınıflama yapılmış ve bir katkı sağlamamıştır⁵⁰.

Plevral sıvı süt gibi veya bulanık görünümlü olduğunda santrifüj edilip supernatantın değerlendirilmesi gerekir, eğer supernatant berraklaşıyorsa sıvı ampiyemdir, bulanık ise şilotoraks ya da şiliform sıvıdır⁷. Şilotoraks tanısı için plevral 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 olabilir⁵¹.

2.1.6.4.14. pH ölçümü

Normal plevral sıvı pH'ı, serum-plevra bikarbonat farkı nedeniyle 7.60 civarındadır. Plevral sıvı pH'ının 7.30'un altında olması, normal kan pH'ı ile birlikte ise genelde düşük sıvı glukoz düzeyi ile de birliktedir⁵². Transudalarda pH genelde 7.40–7.50 arasında iken, eksudaların çoğunda 7.30-7.45 arasındadır. 7.30'un altındaki pH durumlarında, özofagus rüptürü, ampiyem, romatoid artrit, malignite ve tüberküloza bağlı plörezi düşünülmelidir. Malign sıvılarda düşük pH genellikle kötü prognoz ve plörodezis başarısızlığı ile birliktedir⁵³. Parapnömonik efüzyonlarda pH'ın 7'den düşük olması tüp torakostomi endikasyonudur, 7.2'den büyük olması ise prognozun iyi olacağını gösterir, drenaja gerek yoktur⁵⁴. Romatoid artrite bağlı sıvıların pH'ı genellikle 7.2'den düşük olur, lupusa bağlı sıvılarda ise 7.35'in üzerindedir⁵⁵.

2.1.6.4.15. Gamma interferon (IFN- γ) düzeyi

Gamma interferon, özellikle tüberküloz plörezilerde CD4+ lenfositlerden salgılanmakta ve plevranın savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır⁵⁶. Tüberküloz plörezilerde gamma interferon düzeyinin yüksek olduğu, duyarlılığının %99, özgüllüğünün ise %98'e kadar çıktığı bildirilmiştir⁵⁷. Plevral sıvıda yüksek interferon gamma düzeyi tüberküloz dışında parapnömonik sıvılar, malign mezotelyoma, pulmoner emboli, lösemi, lenfoma ve nöroblastomada da görülebilmektedir. Köktürk ve arkadaşları bu olguların ayırımında, plevral sıvı/serum interferon gamma oranına bakılarak sınır değer 20 alındığında tüberküloz ve tüberküloz dışı etiyojilerin ayırımının yapılabileceğini ileri sürmektedirler⁵⁸.

2.1.6.5. Plevral sıvıda tümör belirteçleri

Malign plevral sıvı tanısı, sitolojik değerlendirme ya da plevral biyopsi örneğinde malign hücrelerin görülmesi ile yapılmaktadır. Bu incelemelere rağmen vakaların %20'sine tanı konulamamaktadır. Son yıllarda malign plevra sıvılarında tanı oranını arttırmak için birçok tümör belirteçi araştırılmakla birlikte, ayırıcı tanıdaki rolleri henüz tam olarak ortaya konamamıştır⁵⁹.

2.1.6.5.1. Karsinoembriyonik antijen (CEA)

Malign sıvılarda benign sıvılara göre daha yüksek değerlerde tespit edilmektedir, önceleri kolorektal kanserlere özgü olduğu düşünülen CEA'nın daha sonra meme, pankreas, over tümörlerinde, kolitis ülseroza, sigara içimi, parapnömonik sıvı ya da ampiyem gibi bazı benign durumlarda da değişik düzeylerde yüksek çıkabileceği gösterilmiştir. Plevral sıvıların tanı ve prognozunun belirlenmesinde en sık kullanılan belirteçlerdendir⁶⁰.

2.1.6.5.2. Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9)

Malign benign sıvı ayırımında düşük duyarlılığa sahip iken yüksek özgüllüğe sahiptir. Pankreas, mide, kolon, rektum, meme ve akciğer kanserlerinde yüksek bulunan bir tümör belirteçidir, Akciğer kanserine bağlı plevral sıvılarda malign mezotelyomaya bağlı sıvılardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

2.1.6.5.3. Karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3'ün primer veya metastatik meme kanserinde yüksek olduğu bilinmesine rağmen, pankreas, akciğer, over, karaciğer ve kolorektal kanserlerde ve bazı benign meme hastalıklarında da yüksek bulunabilir. Plevral sıvıda CEA ve CA 19-9 seviyeleri normal iken CA 15-3 değerinin yüksek bulunması halinde malign mezotelyomanın düşünülmesi önerilmektedir.

2.1.6.5.4. Karbonhidrat antijen 125 (CA 125)

Yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein yapısında olan CA 125 embriyonik sölomik epitelden köken alan bazı hücrelerin yüzeyinden salgılanır. Malign benign sıvı ayırımında CA 125 düzeyleri arasında çoğunlukla fark bulunmazken, bazı çalışmalarda anlamlı fark saptanmıştır. Hakim olan görüş malign benign sıvı ayırımında tek başına katkısı olmadığıdır.

2.1.6.5.5. Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1)

Akciğer kanserleri başta olmak üzere epitelyal tümörlerin hücre sitoplazmasından salgılanmaktadır. Son yıllarda malign benign sıvı ayırımındaki

tanı değeri araştırılmakta olup, özellikle skuamöz hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek saptanan CYFRA 21-1'in, malign mezotelyomada da yüksek değerleri saptanmaktadır.

2.1.6.5.6. Nöron spesifik enolaz (NSE)

Nöroendokrin kökenli tümörlerde arttığı bilinmektedir. Malign benign sıvı ayırımında tanı değeri düşük olup, küçük hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek NSE düzeyleri saptanmaktadır⁶¹.

2.1.6.5.7. Doku polipeptid antijen (TPA)

Hücre siklusunun S ve M fazında sentezlenmektedir. Antijenin konsantrasyonu hücre bölünmesinin ve tümörün agresifliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Malign benign sıvı ayırımında yararlı olup olmadığı konusunda değişik sonuçlar vardır.

2.1.6.5.8. Ferritin

Malign sıvılarda ferritin düzeyleri yüksek bulunmuş olmasına karşın bazı çalışmalarda yararlı olmadığı da gösterilmiştir⁶².

2.1.6.5.9. Total sialik asit (TSA)

Plevrayı implante eden malign hücreler tarafından salgılanan, sialik asit plevral kapillerlerden difüzyonla plevral sıvıya geçmektedir. Malign benign sıvıların ayırımında yararlı olabileceğini bildiren çalışmalar olduğu gibi fark olmadığını bildirenler de vardır⁶³.

2.1.6.5.10. Hiyaluronik asit

Malign mezotelyomalı olgulardaki artmış viskoziteden sorumlu tutulmaktadır. Ancak hiyaluronik asit'in sadece malign mezotelyomada değil, diğer malign hastalıklarda ve inflamatuvar olaylarda da arttığı bildirilmektedir. Plevral sıvıda CEA düşük ve hiyaluronik asit düzeyi yüksekse malign mezotelyomayı diğer kanser tiplerinden ayırabileceği bildirilmektedir⁶⁴.

2.1.6.6. Plevral sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesi

Plevra sıvısı normalde steril olduğundan santrifüj edilen sıvıda gram boyama, asid-fast ve fungal boyalarla bakteri, mantar saptanması veya aerobik, anarobik, tüberküloz veya fungal kültürlerde mikroorganizmaların üretilmesi plevral infeksiyonun göstergesidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüberküloz plörezide, sıvıda aside rezistan bakteri %2-10 pozitifken, kültür pozitifliği %12.5 bulunmuştur⁶⁵.

2.1.6.7. Plevral sıvıda immünolojik testler

Plevral sıvıda romatoid faktör (RF) titresinin, 1:320 ve serum titresine eşit ya da daha büyük olması büyük olasılıkla romatoid artrit bağılı sıvıyı gösterir¹⁰. Plevral sıvı antinükleer antikor (ANA) titresinin, 1:160'dan ya da plevra sıvı/serum ANA oranının 1'den büyük olması lupusa bağılı plevral efüzyonu düşündürürken, plevra sıvısında LE hücresinin bulunması lupus için tanı koydurucudur⁶⁶.

2.1.6.8. Plevral sıvıda genetik analizler

Plevral sıvıdan edinilen hücrelerde kromozom analizi ve flow sitometri yöntemi ile DNA kantitatif analizi yapılabilir. Kısmen zor ve pahalı olan bu yöntemler halen rutin kullanımda yoktur ve yararlılıkları sınırlıdır. Genel olarak malign sıvılarda kromozom anomalileri tayin edilebilirken, benign sıvılarda anomali olması beklenmez. Ancak malign sıvılarda saptanan anomalilerin nedene özgün bir özelliği yoktur. DNA analizinde, malign sıvılarda anormal DNA içeriği saptanabilir. Plevral tutulum yapan lenfomalarda, bu yöntemle lenfositler işaretlenerek, hücrelerin lenfoma kökenleri gösterilebilir⁶⁷.

2.1.6.9. Plevral sıvının sitolojik değerlendirilmesi

Sitoloji ile malign plörezi tanısının farklı serilerde %40–87 arasında konulabildiği bildirilmiştir. Tüberküloz, plevral sıvıda nisbeten karakteristik görünüm oluşturabilir. Mezotel hücre proliferasyonu olmaksızın bol lenfosit saptanması tüberküloz ile uyumlu kabul edilmektedir. Lenfositler genelde T lenfosit niteliğindedir. Artmış T lenfositler, immün cevaba bağılı ortaya çıkar. Tüberküloz dışında lenfoma, sarkoidoz ve romatoid hastalıkta da lenfositler saptanır. Eozinofil infiltrasyonu; pnömotoraks, enfarktüs, hemotoraks, fungal enfeksiyonlar, paraziter hastalıklar, ilaç kullanımı veya asbest plörezisi gibi nedenlerde görülür. Eğer efüzyon büyük oranda plazma hücresi içeriyorsa multipl miyeloma akla gelmelidir¹⁰. Sitoloji ile adenokarsinom tanısı konulması kolay iken squamoz kanserde, Hodgkin hastalığında ve sarkomlarda bu yolla tanı daha zordur. İncelemenin üç kez tekrar edilmesi tanı olasılığını artırır⁶⁸.

2.1.6.10. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, plevral sıvı nedeninin ayırt edilmesi sürecine önemli katkılar sağlayabilir. Çünkü standart akciğer grafilerinde sıvı örtüsü bir perde gibi alttaki plevra, akciğer ya da mediastende neler olabileceğinin gözlenmesine izin vermez. Halbuki BT, görüntüye aksiyal kesitlerle üçüncü boyutu sokabilmesi ve

kontrast madde desteği ile incelenecek yapıların niteliksel analiz ve yorumlanmasına izin verebilmesi sayesinde toraks değerlendirmesinde oldukça yararlı bir tanı yöntemi özelliği kazanır. Nitekim, malign ve benign sıvılarda, altta bir patolojinin varlığını düşündüren kısmen özgün bulgular tanımlanmıştır⁶⁹.

2.1.6.11. Plevral sıvının tanısında kullanılan invaziv yöntemler

2.1.6.11.1. Kapalı plevra biyopsisi

Kapalı plevra biyopsisi Abrams ya da Cope iğneleri ile yapılabilir. Son 40 yıldan bu yana özellikle tüberküloz plörezi tanısında en çok kullanılan yöntemdir. Ancak günümüzde daha noninvaziv olan ve oldukça duyarlı olan ADA gibi plevral belirteçler vardır. Kapalı plevra biyopsisi ile tüberküloz plörezi tanısı olguların yaklaşık %70'inde konulabilirken, 6 veya daha fazla biyopsi alınması ya da birden fazla biyopsinin tekrar edilmesi durumunda bu oran %80'e çıkar. Plevral biyopsi malign efüzyon tanısında sıvı sitolojisi kadar duyarlı değildir. Sitoloji negatif olguların çok azında biyopsi ile tanı konulabilir. Ancak sitoloji negatif olan olguların %90'dan daha fazlasında torakoskopi ile tanı konulabilir ve mezotelyomada daha üstündür¹⁰. Kapalı plevra biyopsisi sitoloji negatif olan ve malignite düşünülen olgularda torakoskopinin yapılamadığı durumlarda yapılmalıdır. Yine de tek basına kapalı plevra biyopsisinin %20 olguda tanı koydurucu olduğu da unutulmamalıdır⁷⁰.

2.1.6.11.2. Bronkoskopi

Düzelme izlenmeyen ve tanı konulamayan olgularda, masif plevral efüzyon, akciğer grafisi veya tomografide infiltrasyon, hemoptizi veya mediasteninin sıvının olduğu tarafa çekilmesi durumlarından birisi varsa faydalı olabilir⁷¹.

2.1.6.11.3. Torakoskopi

Daha noninvaziv yöntemlerle tanı konulamayan olgularda yapılmalıdır. Plevrayı tutan malignite, spesifik infeksiyon gibi durumlarda tanı için en duyarlı yöntemdir. Bir diğer avantajı da malign efüzyonda aynı seansda plörodezis uygulanabilmesidir. Malign hastalarda torakoskopi ile tanı konulması %90'dan daha fazla oranda olasıdır. Bunun yanında özellikle mezotelyoma tanısında en iyi yöntemdir. Torakoskopi tanısız ve kendiliginden düzelmeyen efüzyon olgularında yapılmalıdır¹⁰.

2.1.6.11.4. Torakotomi (Açık plevra biyopsisi)

Esas endikasyonu diğer yöntemlerle tanı konulamamış progresif plevrall efüzyonlardır. 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 plevrall efüzyonu olan olguların %20'sine tanı konulamamaktadır⁷².

2.2. SIK GÖRÜLEN PLEVRAL SIVILAR

2.2.1. KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ (KKY)

Tüm plevrall sıvıların yaklaşık %35-40'ı, transuda nitelikli sıvıların %70'i KKY'ye bağlıdır. KKY de sıvının oluşum mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, daha çok artan pulmoner venöz basınç nedeni ile alveolar alandaki kapillerlerden akciğer intersitisyumuna sıvı sızdığı, sıvının oradanda plevrall boşluğa ulaştığı kabul edilir¹⁹.

KKY'ye bağlı plevrall sıvı çoğunlukla iki taraflı olur. Muhtemelen plevrall yüzey sağda daha geniş olacağından sağ plevrall boşlukta toplanan sıvı miktarı daha fazladır. KKY'ye bağlı tipik klinik tabloya, akciğer grafisinde kalp gölge büyümesi ve damarsal görünüm artışları ile birlikte bilateral veya az miktarda tek taraflı sıvı artışıda eşlik ediyorsa KKY nedeni sıvı tanısı yeterlidir. Ancak KKY'ye plevrall sıvı nedeni olabilecek başka bir neden eşlik ediyor olabilir. Bu nedenle hastada yan ağrısı veya ateş varlığında veya bir tarafta çok fazla miktarda sıvı varlığında torasentez yapılarak alınan sıvı örneğinin incelenmesi gerekir¹⁹.

Etkili bir diürez çoğunlukla tedavi için yeterlidir. Çok miktarda sıvısı olanlarda eğer belirgin nefes darlığında varsa torasentezle 500-1000mL sıvı boşaltılması erken iyilik sağlayabilir. Unutulmamalıdır ki sık torasentez tekrarı protein kaybı nedeni ile sıvı oluşumunu teşvik edebilir. Kronik ve dirençli sıvılarda torasentez ile hasta rahatlıyorsa plörodezisi denemekten kaçınılmamalıdır¹⁹.

2.2.2. MALİGN PLEVRAL SIVI

2.2.2.1 Etiyoloji ve patogenez

Malign plevrall sıvı, malign bir hastalığın doğrudan ya da dolaylı olarak plevra ya da plevrall sıvı döngüsünü etkilemesi sonucu oluşan plevrall sıvılardır. Eğer plevrall sıvı tümörün doğrudan tutulumu ya da etkisi ile oluşmuşsa malign

plevral sıvı, tümörün ikincil etkileri ile örneğin, kaşeksi, atelektazi gibi bir değişiklik sonucu oluşmuş ise, sıvının özelliği transuda olacağından, paramalign plevral sıvı olarak adlandırılır. Malign plevral sıvı, eksudatif plevral sıvılar içinde en sık saptanan ikinci nedeni oluşturur. Serilere göre saptanma sıklığı % 24 – 42 arasındadır. Tüm plevral sıvıların en az 1/6' sı malign olarak beklenir. Ülkemizden yayınlanan serilerde de en sık ya da ikinci sıklıkdaki neden olarak verilmiştir⁷³. Plevral sıvılı hasta saptama oranı 4/1000 olarak alınır, bunların 1/6'sı malign olarak beklenirse, ülkemizde yılda en az 40 000 malign plevral sıvılı hasta oluşuyor demektir; bu önemli bir rakamdır. Malign bir patolojide plevral sıvı oluşma mekanizmaları şöyledir;

A. Direkt yol

1. Artmış permeabilite ile beraber plevral metastazlar.
2. Plevral lenfatik damarlarda obstruksiyonla beraber olan plevral metastazlar.
3. Azalmış plevral lenfatik drenaja yol açan mediastinal lenf nodu tutulumu.
4. Torasik kanal hasarı (şilotoraks).
5. Bronşial obstrüksiyon (azalmış plevral basınçları).
6. Perikardial tutulum.

B. İndirekt yol

1. Hipoproteinemi.
2. Postobstrüktif pnömoni.
3. Pulmoner emboli.
4. Radyoterapi tedavisi sonrası olarak sayılabilir⁷.

Plevral efüzyonların %28-61'ini malign efüzyonlar oluşturmaktadır. Kadın ve erkek hastalar birlikte değerlendirildiğinde malign efüzyonların %75- 80'ini akciğer, meme kanseri, lenfoma ve lösemiler oluşturmaktadır⁷⁴. Akciğer kanserinde plevral metastaz hem pariyetal hem de visseral plevrada gerçekleşebilir. Visseral plevra metastazları pulmoner arter invazyonu ve embolizasyonla oluşur. Malign hücreler visseral plevraya ulaşınca önceden oluşmuş veya tümörün oluşturduğu yapışıklıklar boyunca plevral boşlukta yayılır. Adenokarsinom periferik yerleşim gösterme ve çevre dokulara yayılabilme özelliği nedeniyle plevraya en sık metastaz yapan akciğer

tümörüdür. Malign olduğu gösterilen plevral sıvıların en az %6-15'inde ise, tüm tetkiklere rağmen birincil malign kaynak bulunamaz⁷⁵.

2.2.3. MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA (MPM)

2.2.3.1. Etyoloji ve patogenez

Mezotel hücrelerinden köken alan plevranın primer tümörüdür. MPM etyolojisinde kesin bilinen en önemli neden asbest (ülkemiz için ayrıca erionit) temasıdır. Tanı alan olguların anamnezinden, %60 –90'ında asbest teması olduğu öğrenilir. Genel insidansı 1-2.2/1 000 000/yıl'dır. Sanayileşmiş ülkelerde daha sıktır

2.2.3.2. Tanı

2.2.3.2.1. Klinik

Klinik tabloda en çok yan ağrısı ve nefes darlığı yakınmaları vardır. Ayrıca iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, terleme de olabilir. Tümör ilerledikçe, tutulum yerlerine, toraks içi yapıların etkilenmelerine bağlı diğer klinik özellikler oluşur⁷⁶.

2.2.3.2.2. Radyoloji

Standart akciğer grafisinde çoğunlukla plevral sıvı ve/veya plevrada düzensiz kalınlaşma görünümü vardır. BT'de, en sık saptanan plevral değişiklikler düzensiz veya nodüler plevral kalınlaşma, plevral patolojinin tüm plevral yüzeyleri bir halka gibi sarması (plevral ring) ve mediastinal plevral tutulum bulguları ile sıvı görünümüdür⁶⁹.

2.2.3.2.3. Plevral sıvı laboratuvarı

Özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur.

2.2.3.2.4. Histopatolojik tanı

Sıvıda sitolojik inceleme ile tanı oranı %10'un altındadır. Kapalı iğne biopsisi ile tanı oranı da, %40'ın altında rapor edilmektedir. Ancak BT rehberliği ile bu oran artırılabilir. Eğer plevral aralıkta sıvı ve yeterli boşluk varsa torakoskopi yararlı bir yöntemdir. Fakat MPM, torakoskopinin tanı oranının düşük olduğu patolojilerden biridir, tanı oranı %70 civarındadır. Kuşkulu olgularda torakotomi mutlaka uygulanmalıdır. Histopatolojik olarak üç tip gösterir; epitelyal, miks ve sarkomatöz⁷⁷.

2.2.3.2.5. Prognoz ve Tedavi

Prognoz ile ilgili parametrelerin; yüksek Karnofsky performans indeksi, epitelyal hücre tipi, evre I hastalar olduğu konusunda gittikçe yaygınlaşan bir kanaat vardır. Günümüzde tedavi seçenekleri kesin belirlenmiş değildir. Genç, epitelyal tip ve genel olarak erken evre hastalarda radikal bir cerrahi uygulama (ekstraplevral plöropnöminektomi), takiben radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarının sürviyi tedavi edilmeyenlere göre uzattığı belirlenmiştir. MPM olgu serilerinde, bugüne değin standart hale gelmiş etkin kemoterapotik ajanlar yoktur. Bugün için tercih edilen kemoterapi sisplatin ve pemetreksed kombinasyonudur. Pemetreksed MPM için endikasyon almış ilk kemoterapötik ajandır⁷⁸.

Kemoterapiye objektif cevap oranları, güvenilir yayınlarda, %20-30 civarındadır ve cevap verenlerde yaşama süresi kemoterapi almayanlara göre anlamlı ölçüde uzun çıkmaktadır. Radyoterapi tümörün lokal yayılım özelliği nedeni ile cerrahi işlem yapılan yerlere proflaktik olarak verilir. Bu hastaların takibinde, ağrı kontrolü en önemli sorun olmaktadır⁷⁹.

2.2.4. PLEVRA TÜBERKÜLOZU (TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ)

Dünya nüfusunun 1/3'ü *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ile enfekte olup tüberküloz tek başına her yıl 2 milyon ölümden sorumludur. Hastaların %5- 10'unda enfeksiyondan 1–2 yıl sonra (primer tüberküloz) ya da daha sonra (postprimer tüberküloz) aktif tüberküloz gelişme riski vardır. Light, eksudatif plörezili her hastada tüberküloz plörezi düşünülmesi gerektiğini ifade etmiştir⁷. Tüberküloz plörezi, ekstrapulmoner tüberküloz formları arasında, lenf bezi tutulumundan sonra, ikinci sıklıkta (%23) görülmektedir⁸⁰. Batı Avrupa ve ABD'de tüberküloz hastalarının %3-5'inde görülürken, ülkemizde ise bu oran % 10'dur⁸¹. Genelde tüberküloz plörezi, genç erişkin ve adölesanları etkilemekle beraber özellikle gelişmiş ülkelerde vakalar daha çok reaktivasyon tüberküloz'una bağlıdır ve hastaların 1/3'ünün yaşı 60'tan büyüktür. Plevral tutulum primer, postprimer veya reaktivasyon tüberkülozunda gelişebilir⁸².

2.2.4.1. İmmunopatogenez

Tüberküloz plörezi patogenezinde gecikmiş tip hipersensitivitenin önemli bir rolü vardır. Tüberküloz plörezi;

1. Primer enfeksiyon ile ilişkilidir ve 6–12 haftalık latent dönemden sonra ortaya çıkmaktadır.

2. Belirgin pulmoner veya sistemik lezyon yoktur.

3. Sıklıkla kültür negatiftir veya çok az basil içeren efüzyon vardır.

4. Bazen plevral sıvıda PPD sensitize T lenfositler izole edilir.

5. Plevral mikobakteriyel protein maruziyeti ile PPD sensitize hayvanlarda indüklenebilen plörezi gelişmektedir.

Tüberküloz plörezi, primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak, nadiren de reenfeksiyon tüberkülozu olarak gelişebilir. Tüberküloz havuzunun geniş olduğu ülkelerde, yani gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde, sorun primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak görülür. Primer enfeksiyondan 6–12 hafta sonra, hemen plevra altındaki akciğer parankiminde yer alan kazeöz bir odağın plevraya açılması sonucu mikobakteriyel antijenlerin plevral aralıkta daha önce duyarlı hale gelmiş T lenfositler ile etkileşimi sonucu gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu gelişir, plevral enflamasyon olur. Bu süreçte serum proteinlerine ve sıvıya kapiller geçirgenlik artar. Plevral aralıkta artan onkotik basınç sıvı gelişimini artırır, plevral yüzeydeki yaygın etkilenme nedeniyle azalan lenfatik drenaj da sıvı birikimine katkıda bulunur. Bu işlev plevrada bir tüberküloz enfeksiyonu değil, bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Bu seyir, doğal olarak, hastalığın daha genç yaşlarda, 20 yaş civarında oluşmasını sağlar. Bizim ülkemizde de tüberküloz plörezi çoğunlukla bir genç yaş hastalığıdır. Tüberküloz'un ender olduğu gelişmiş ülkelerde ise olayın bir reaktivasyon şeklinde oluşması nedeniyle, daha ileri yaşlarda, 50 yaş civarında görülür.

Tüberküloz basilinin plevraya ulaşma yolları:

1. Akciğer parankimindeki subplevral odaktan doğrudan yayılım

a. Primer kompleksin akciğer komponentinden yayılım

b. Subplevral kavitenin plevraya açılması

2. Hiler lenf bezlerinden yayılım

3. Hematojen yayılım

4. Komşu dokulardan (mediastinal soğuk abse, vertebra ve kosta tüberkülozu) yayılım⁸³.

2.2.4.2. Tanı

2.2.4.2.1. Klinik

Tüberküloz plörezi, enfeksiyonun sık olduğu ülkelerde tanı için fazla zorluk çekilmeyen bir plevral sıvı nedenidir. Bu ülkelerde hastalık, çoğunlukla, genç yaşlarda görülür. Genel olarak, 1-2 haftaya yayılan silik bir klinik tablosu vardır. Halsizlik, iştahsızlık, terleme, orta derecede yükselen ateş, nadiren nefes darlığı ve yan ağrısı temel klinik tabloyu oluşturur. Fizik muayenede etkilenen tarafta plevral sıvı muayene bulguları vardır. Sıvı genellikle orta miktardadır. Geciken olgularda plevral yapışıklıklar olabileceği için sıvı alımında zorluk çıkabilir. Tanı zorluğu, esas olarak, gelişmiş ülkelerde, ileri yaşta sıvı gelişen hastalarda olur. Çünkü benzer tabloyu yapabilecek bir çok eksuda nitelikli sıvı nedeni vardır⁸⁴.

2.2.4.2.2. Radyoloji

Tüberküloz plözili hastaların standart akciğer grafilerinde plevral sıvı görünümü dışında bir bulgu yoktur. Sıvı çoğunlukla orta miktardadır. Sıvı örtüsü nedeniyle alttaki parankim genellikle görülmez, bu nedenle sorun oluşturan parankim lezyonu görülmeyebilir. BT'de, düzgün yüzeyle ve genellikle 1 cm den daha az kalınlaşmış plevral yüzeyler arasında plevral sıvı görünümü vardır. Olguların %10- 20'sinde parankimdeki odak saptanabilir. Gecikmiş olgularda, plevral aralıkta oluşabilecek yapışıklıklar ve kalınlaşmalar nedeniyle, yer yer ankiste sıvı, düzensiz kalınlaşmış plevra görünümleri alınabilir (fibrotoraks)⁸⁵.

2.2.4.2.3. Plevral sıvı laboratuvarı

Sıvı eksuda özelliğindedir ve protein düzeyinin 5 gr/dl olması tanıyı destekler. Çoğu hastada tüberküloz plörezi serohemorajik bazen de hemorajiktir. Sıvı pH'sı genellikle 7.30'dan yüksek olmakla beraber hastaların % 20'sinde 7.30'un altında olabilir. Glukoz değerinin 40mg/dl'nin altında olması tüberküloz plevral efüzyonlarda görülebilir ancak 20mg/dl'nin altında olması nadirdir. Plevral sıvı total beyaz küre sayısı genellikle birkaç yüz hücre ile yaklaşık 5000 hücre/mm³ arasında değişir. Sitolojik analizlerde ise plevral sıvı hücre sayısının %90-95'inin T lenfositler olduğu, kalanların ise B lenfositler ile mezotel hücrelerinden oluştuğu saptanmıştır ve sadece hastaların %5'inde lenfosit sayısı <%50 olabilir. Semptom süresi 2 haftadan az olan hastalarda ise PMNL hakimiyeti olabirirse de tekrarlayan torasentezlerde lenfositlerin hakim duruma geçtiği görülür. Mezotel hücre içeriği ise çoğunlukla %5'ten azdır¹⁰.

Tüberküloz plörezi düşünölen hastaların plevra sıvısı ve biyopsi örneğinde mikobakteri kültürü ve dokuda tüberküloz basili için uygun boya incelemeleri gerekmektedir. Tüberküloz plörezi olgularında sıvıda Ziehl-Neelsen boyama ile basil görölme olasılığı %10 ve kültür pozitifliği ancak %20 civarındadır. Sıvının yatak başı inokulasyonu ve BACTEC sisteminin kullanılması halinde tanısal verimlilik artmaktadır⁸⁶.

2.2.4.2.4. PPD

PPD deri testi, tüberküloz plözili olguların en az %30'unda negatifdir. HIV pozitiflerde bu oran %60'tır. Negatif bir PPD tanıyı reddetmez, yani PPD bir tanı parametresi olarak kullanılamaz. Ancak tüberkülozun sık göröldüğü ölkelerde, uygun klinik ve sıvı laboratuvarına sahip olguların yorumlanmasına katkıda bulunabilir⁸⁷.

2.2.4.2.5. Histopatolojik tanı

En az 3, genellikle de 4-6 biyopsi materyali yeterli olmaktadır. Tüberküloz şüphesi olan vakalarda biyopsi materyalinden tüberküloz kültürü de yapılabilir. Bu şekilde %95 oranında tanıya ulaşılır. Plevra biyopsisi özellikle malign ve tüberküloz plözilerde tanıya yardımcı olmaktadır. Pariyetal plevrada granömların varlığı öncelikle tüberküloz plöreziyi düşöndürür. Sarkoidoz, fungal hastalıklar ve romatoid artrit de granömatöz plörit yapabilirler. Tüberküloz plözili hastalarda ilk biyopsi hastaların %50-80'inde granömlar için pozitifdir. Plevra biyopsisinde direk mikroskopik incelemede %30 oranında basil pozitifliği saptanırken kültüründe %65 oranında üreme olabilmektedir. Plevra dokusunun bakteriyolojik ve histolojik yöntemlerle kombine incelemesinde tanı oranı %91'e yükselmektedir. Tüberküloz plörezi tanısında diagnostik torakoskopi gerekebilir. Torakoskopi tüberküloz plöreziyi değerlendirmede altın standarttır. Plevral aralığın büyük parçasını görmek ve membran ya da septaların varlığını değerlendirmek ve çok sayıda biyopsi almak tanı oranını %94-99'a kadar çıkarır⁸⁸.

2.2.4.2.6. Adenozin deaminaz (ADA)

Plevral sıvı ADA seviyesi, son yıllarda çok çalışılan, artık tanıda belli konuma gelmiş bir parametredir. Tüberküloz plözide, plevral sıvı ADA düzeyi diğer eksudalara oranla yüksektir. Villegas ve arkadaşlarının otuzbeş yaşın altında 129 hasta aldıkları çalışmalarında, cut-off değeri 47 U/L olarak belirlenmiş ve tüberküloz sıvısının ampiyem, romatolojik, malign ve transuda

özelliğindeki sıvılardan ayırımında %100 sensitivite ve %87,5 spesifite saptanmıştır⁸⁹. Tüberküloz prevelansının düşük olduğu toplumlarda, testin spesifitesi ve pozitif prediktif değeri düşmektedir. Tüberküloz plörezi hemen tüm hastalarda ADA düzeyi 40 U/L'nin üzerindedir. Tanısı konulmamış hastalarda plevral sıvı ADA düzeyi tüberküloz plörezi tanısını ekarte etmek için kullanılabilir⁹⁰. Bugün bir prensip olarak şunu belirtebiliriz; genç bir hastada, klinik ve sıvı laboratuvarı uygunsa, PPD pozitif ise, ADA plevral sıvı düzeyi 47 U/L üstünde ise ve sıvı ampiyeme uymuyorsa tüberküloz plörezi tanısını koyup, tedaviye başlayabiliriz. Daha ileri yaştaki bir hastada, bu tabloya ek olarak histopatolojik tanı çalışması ile tanıyı doğrulamamız gerekir, ancak söz konusu tablo, geç kalmamak için, tedaviyi başlatma kararına yeter⁹¹.

ADA'ya benzer tanı yararlılığı olan bir başka parametre de plevral sıvı IFN γ düzeyidir. Ancak hem pahalı hem de rutin kullanımda yoktur⁵⁸.

2.2.4.2.7. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

İlk defa Kary Mullis tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır⁹². Tüberküloz tanısında, başlangıçta, çok umut bağlanan bir yöntemdi. Ancak zaman içinde duyarlılığın ve özgüllüğün kullanılan DNA elde edilmiş yöntemlerine bağlı olarak etkilenebileceği gösterildi. PZR'ın, tüberküloz plörezi tanısındaki yerinin belirlenmesi, daha fazla sayıdaki çalışmaya ihtiyaç göstermektedir⁹³.

2.2.4.2.8. Tüberküloz Ampiyemi

Nadir görülen bir tüberküloz komplikasyonudur. Parankim tüberkülozu geçiren bir hastada basilin plevraya da yayılması ile oluşur. Plevral aralıkta pü vardır, pü basilden çok zengindir. Son zamanlarda pek rastlanılmayan bu şekil tüberküloz, eskiden tüberküloz nedeniyle yapay pnömotoraks yapılanlarda veya torakoskopiye girenlerde beklenen bir komplikasyondur. Tedavide anti-tüberküloz tedavinin yanı sıra tekrarlayan torasentezler ile püyün alınması gerekir. Bu hastalarda bazen enfeksiyonu durdurabilmek için ekstraplevral pnömonektomi de gerekebilir⁷.

2.2.5. PARAPNÖMONİK EFÜZYON (PPE)

Bir akciğer enfeksiyonu geçirirken (pnömoni, abse, bronşektazi) aynı tarafta eksuda niteliğinde plevral sıvı toplanmasına parapnömonik efüzyon (PPE) adı verilir. PPE, tüm plevral sıvıların yaklaşık üçte birini oluşturur. Ülkemizde yılda yaklaşık 50–60.000 olgu beklenir. Bu yüksek bir rakamdır ve aynı önemde sosyal ve ekonomik boyut taşır. Pnömoni olgularının yaklaşık

%40'ında PPE gelişir. Plevral aralıktaki sıvıda bakteri var ve bakteriyel işlev aktif ise, plevral aralıkta yapışıklıklar gelişmesine eğilim doğar, buna komplike PPE adı verilir. Plevral aralıkta doğrudan görünüm olarak yoğun lökosit birikimine bağlı pü varsa, bu sıvı da ampiyem olarak adlandırılır. Yani ampiyem, PPE'un seyrine bağlı gelişebilir, ama ampiyem başka nedenlerle de, örneğin septik embolizm, iatrojenik pnömotoraksa sekonder gibi akciğer enfeksiyonu dışı nedenlerle de gelişebilir⁹⁴.

2.2.5.1. Etkenler ve patogenezi

Bakteriyel etkenlerin sorumluluk sıklığı zaman boyunca değişiklik göstermiştir. Son yıllarda olguların yaklaşık %60–65' inde aerobik etkenler tek başına sorumlu saptanmış, anaerobiklerin tek başına sorumluluk oranı %10–15, miks enfeksiyonlar ise %15–20 olarak belirlenmiştir. PPE'de, akciğer parankimindeki enflamatuar süreç visseral plevraya uzar ve burada lokal plöretik reaksiyona yol açar. Bu reaksiyon komşuluktaki pariyetal plevrada da etkilenime yol açar, böylece plevral yüzeydeki kalınlaşmalar nedeniyle plevral sürtünme olur. Hasta plöretik ağrı hisseder, oskültasyonda frotman alınır. Bu enflamatuar süreçte, bölgesel kapillerlerin ve lokal dokunun medyatörler etkisiyle geçirgenliği artar ve plevral aralıkta steril bir sıvı toplanmaya başlar. Sıvıda hücresel çoğunluk PMNL'dir, pH ve glukoz düzeyi normal, LDH düzeyi 1000 IU'nin altındadır. PPE gelişimindeki bu aşamaya eksudatif dönem denir. Eğer seyir bu aşamada kontrol edilememişse, yani hasta antibiyotiksiz ise ya da inefektif antibiyoterapi alıyorsa, bakteriyel yayılım plevral yüzeylerde de başlar, böylece hasta fibropürülan döneme girer. Plevral aralıkta hücre sayısı çok artar, fibrin gelişir, plevral sıvıda fibrin parçacıkları toplanmaya başlar, sıvı glukozu düşer, pH'sı düşer (genellikle 7,2 altına), LDH 1000 IU'nin üstüne ulaşabilir. Sıvıda hücresel olarak tamamen PMNL hakimiyeti vardır, hücrelerin yoğunluğundan dolayı sıvı bulanık görülebilir (pü). Sıvıda mikrobiyolojik yöntemlerle bakteri gösterilebilir. Yani bu aşamada sıvı ampiyem karakterine sahip olabilir. Tedavi hala uygun değilse hasta organizasyon dönemine girer. Plevral yüzeylerdeki ve sıvıdaki yoğun fibrin aktivitesi yer yer plevral yaprakların yapışmasına yol açar. Bu aşamaya komplike olmuş PPE de diyebiliriz. Bu seyirden anlaşıldığı üzere, PPE, eğer zamanında ve isabetli tedavi verilmez ise basit ve kendiliğinden çözünen bir sıvı olmaktan çıkıp, ciddi bir patolojik soruna dönüşebilmektedir.

2.2.5.2. Tanı

2.2.5.2.1. Klinik

PPE gelişmesi, esas olarak pnömoni klinik tablosunu çok fazla değiştirmez. Pnömoni tablosuna, sadece plevral sıvı varlığının katkıları olabilir. Erken dönemde plöretik ağrı, daha sonra o taraf göğüste sıkıntı, baskı, sıvı fazla ise nefes darlığı görülür. Fizik muayene bulgusu olarak da, yine plevral sıvı muayene bulguları vardır. Anaerobik etkenlerle gelişmiş akciğer enfeksiyonları ve PPE' nin ardında genellikle anaerobik enfeksiyonların bilinen kolaylaştırıcı faktörleri vardır. Ağız hijyeni bozukluğu, aşırı alkol alımı, ilaç bağımlılığı veya diğer bilinç bozukluğuna yol açan durumlar, özefagus–trakea perforasyonları bunlardandır¹⁰.

2.2.5.2.2. Radyoloji

PPE, standart grafilerde eğer parankim infiltrasyonu varsa, klinikte tipik toksik tabloyla kolayca akla gelebilir. Ancak parankimin gözlenemediği olgularda tek bulgu plevral sıvı görünümüdür. Eğer sıvı görünümüne rağmen torasentez ile sıvı alınamıyorsa, plevral yapraklar arasında yapışıklıklar gelişmiş olabilir. Dekubitus ve diğer grafilerde sıvının dinamik olmaması, yani şekil ve konum değiştirmemesi yapışıklıklar geliştiğine işarettir. Ampiyemde BT, yararlı görünüm verilebilir. Normal seyirde hafif ama düzgün kalınlaşmış plevral yüzeyler arasında sıvı toplanması, kalın bir tabakanın ikiye ayrılıp tekrar birleşmesi ve arada sıvı görünümü (split işareti), subplevral yumuşak dokuda hipertrofi, plevral sıvıda hava tanecikleri PPE'ye işaret eden bulgulardır. BT'de sıvı perdesi bir örtü olmaktan kalktığı için parankimdeki infiltrasyon görülebilir. Ayrıca, eğer varsa, plevral yapışıklıklar, yani plevral poşlar da görülebilir. Gecikmiş, tam tedavi olmamış olgularda, plevral aralıkta oluşan yapışıklıklar ve kalınlaşmalar nedeniyle, yer yer ankiste sıvı, düzensiz kalınlaşmış plevra görünümü alınabilir (fibrotoraks-pakiplörit). USG de, PPE'de yararlı bilgiler verebilir. Yoğunluğu yüksek bir sıvı görünümünün yanısıra, plevral sıvıda yüzen fibrin kümeleri, plevral yapışıklıklar, poşlar gösterilerek sıvının PPE karakteri elde edilebilir. BT ve USG'nin bir başka yararı da, pnömoniler için ya da göğüs tüpü yerleştirmek için plevral lokalizasyon sağlamalarıdır⁹⁶.

2.2.5.2.3. Plevral sıvı laboratuvarı

Plevra sıvısı eksuda niteliğindedir. Genel olarak başlangıç döneminde serohemorajik bir görüntü verir. Ancak sorun ilerliyorsa çok miktardaki

polimorfonükleer lökositler (PMNL) nedeni ile sıvı görünümü bulanıklaşır. Hakim hücre tamamen ve sayıca da artmış olan PMNL'dir. Sıvı glukoz ve pH içeriği, PPE seyrine göre düşer. LDH daima yüksektir. Sıvının mikrobiyolojik analizi, özellikle gram boya ve kültür çalışmaları yapılmalıdır. Etken üretme şansı ajana göre değişir¹⁰.

2.3. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktör ailesinin bir üyesi olup, endotel hücreleri için bilinen en spesifik mitojenik faktördür. Vaskülogenezis ve anjiogenezde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir ve 34-42 kD ağırlığındadır. VEGF heparine bağlanan dimerik glikoproteindir⁹⁷. VEGF'nin insan vücudunda hem fizyolojik olaylarda hemde tümör büyümesi ve yayılması da dahil olmak üzere birçok hastalığın etiolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir. VEGF, tümör hücreleri tarafından vücut sıvılarına salınan çözünebilir bir peptit'dir. Malign efüzyonlarda ve asidik efüzyonlarda yüksek oranda tespit edilmiş olup malign efüzyon oluşum mekanizmalarına yardımcı olduğu bildirilmiştir. VEGF düzeyi, seruma kıyasla malign plevral ve peritoneal efüzyonlarda 10 kat daha fazla saptanmış ve sıvılardaki VEGF'nin kaynağının serumdan plevral boşluğa difüzyondan daha çok, lokal üretim olduğu belirtilmiştir⁹⁸.

VEGF nin önemi onun embriyogenezdeki ve erken postnatal büyümedeki fizyolojik rolüdür⁹⁹. VEGF'nin iki önemli fonksiyonu olduğu bildirilmiştir. Bunlardan ilki vasküler permeabiliteyi arttırması, ikincisi ise önemli bir anjiyogenik faktör olmasıdır. VEGF, endotel hücrelerine spesifik büyüme faktörü olarak bilinmesine rağmen fibroblast gibi başka hücrelerin de çoğalmasına etkili olduğu saptanmıştır¹⁰⁰.

Endotel hücreleri için migratuar özelliğinin yanında, hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteazlar ile ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin salınımını da uyarır, böylece invazyon ve metastazı da kolaylaştırır¹⁰¹. Vasküler permeabilite ve sıvı kaçağındaki artış, eksudatif plevral efüzyonların oluşumundaki en önemli mekanizmadır ve VEGF burada kritik rol oynamaktadır. Plevral efüzyon gelişebilmesi için sistemik dolaşımdan plazma ve hücrelerin plevral aralığa geçebilmesi ve bunun için de vasküler ve mezotelyal bariyerin aşılması gerekir⁴. Başlangıçta vasküler permeabilite faktörü olarak bilinen VEGF'nin mezotelyal tabakada da permeabiliteyi artırdığı anlaşılmıştır. VEGF, değişik etyolojilere bağlı plevral ve peritoneal efüzyonlarda

önemli miktarlarda bulunur. Eksudalarda transudalara göre daha yüksektir¹⁰⁰. Ayrıca mezotelyoma, meme ve akciğer kanseri gibi birçok kansere bağlı malign efüzyonlarda da yüksek değerler saptanmaktadır¹⁰². VEGF'nin eksudatif efüzyonlarda sistemik dolaşımdan difüzyonla gelmesinden çok lokal üretildiği düşünülmektedir. VEGF'nin serum ve efüzyon değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır⁹⁸. Mezotelyal hücrelerin bazal bir VEGF üretimi vardır, plevral aralığı infiltre eden malign ya da inflamatuvar hücreler de VEGF üretirler¹⁰³.

VEGF ile lökosit, nötrofil veya lenfosit sayıları arasında korelasyon bulunamamıştır¹⁰⁰. VEGF'nin plevral efüzyon oluşumundaki rolü, plevral sıvı patofizyolojisi ile ilgili çalışmalara ilgiyi artırmıştır, ayrıca plevral efüzyon tedavisinde önemli bir seçenek olabileceği düşünülen, VEGF aktivitesinin inhibisyonu ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Deneysel çalışmalarda, VEGF aktivitesinin inhibisyonunun özellikle malign plevral efüzyon tedavisinde başarılı olabileceği gösterilmiş olup, diğer eksudatif efüzyonların tedavisinde de rolü olabileceği düşünülmektedir. Plevral efüzyonlardaki sitolojik özgüllüğünün yüksek olduğu bildirilmekle beraber, duyarlılığının %30-90 arasında olduğu bildirilmiştir. Sitolojik değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda, malign plevral efüzyon kapalı plevral biyopsi ile analiz edilmektedir. Eksudatif plevral efüzyonlu malignite şüphesi olan vakalarda, torakoskopi bir diğer tanı aracıdır. Torakoskopi yapılan vakaların %10'una tanı konamamakla birlikte bu oran kapalı iğne biyopsisi yapılan ve sitolojisi negatif olgularda %20'dir. Uygulamada kullanılan torokoskopi veya açık plevral biyopsi gibi yöntemlere rağmen plevral efüzyonlu hastaların %15-20'sine tanı konamamaktadır¹⁰⁴. Bu nedenle klinikte tanı için tümör belirteçlerinin saptanması üzerine yeni tanısal yaklaşımlar doğmuştur. VEGF'nin anjiyogenezden sorumlu olduğu, tümör büyümesi ve metastazla ilişkili olduğu saptanmıştır. VEGF, birçok hücre çeşidi tarafından salgılanmaktadır. Yapılan çalışmalarda erişkin dokuda normal hücrelerde salınan VEGF düzeyinin, birçok malign tümörde eksprese edilen VEGF düzeyine göre düşük olduğu saptanmıştır. Malign plevral efüzyonlarda VEGF düzeyi, plevral efüzyon volümü ile korele olarak bulunmuştur. Bu durum VEGF'nin malign plevral efüzyonların tanısında kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur⁹⁹.

2.4. Katepsin S ve Katepsin H

İmmün hücre ve dokularda bulunan Katepsin S ve H adaptif (edinsel) immün yanıtın aktivasyonunda rol oynarlar. Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve matriks metalloproteinazları (MMPs) plevral efüzyonun ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Bu proteinler hem inflamatuvar hem de malign hücrelerden köken almaktadır¹⁰⁵. Sistein terminal protein parçalanmasının geleneksel mediyatörleri olup son zamanlarda yapılan çalışmalarda insan biyolojisinde önemli bir yere sahip oldukları anlaşılmıştır. Özellikle immün yanıtta sistein katepsinleri tümör oluşumuna katılmaktadır¹⁰⁶. Antijen sunan hücrelerde katepsinler, proteinlerin antijenik peptidlere dönüştürülmesinde rol oynamaktadırlar. Katepsin S, insan B lenfositleri, makrofajları ve dendritik hücrelerinde major bir izo enzimdir¹⁰⁷. İmmün yanıtta katepsin S, ekstrasellüler matriksin harab olmasında rol oynamakta olup bu olay vasküler membrana endotelial hücrelerin penetrasyonu ile yeni damarların oluşumuna yol açmaktadır¹⁰⁸. Katepsin H, katepsin S'den daha yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Katepsin H'in yüksek düzeyleri böbrek ve immün sistemdeki çeşitli hücrelerde saptanmıştır¹⁰⁹. Katepsin H'in çeşitli kanser tiplerinde artış gösterdiğine dair veriler bildirilmiştir. Tip II pnömositlerinde, katepsin H yüksek düzeyde eksprese edilmektedir¹¹⁰. Katepsin S'nin ekstrasellüler matriksin hasarlanmasına katıldığına bilinen ve hem inflamatuvar hem neoplastik süreçle ilişkili olması nedeniyle eksudatif plevral efüzyonlarda artış göstermesi beklenen bir durumdur. Katepsin S kardiyovasküler hastalıklarda, ekstrasellüler matriks yapısındaki bozulma ile birlikte eklem destrüksiyonu ve amfizemle ilişkilidir^{111,112}. Katepsin S, inflamatuvar hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, tümör ilişkili plevral efüzyonlar ve plevral efüzyonlardaki lökositler ve granülositlerde düşük düzeylerde eksprese edilmektedir¹¹³.

Katepsin S parainfeksiyöz ve paraneoplastik eksuda da saptanmış olup transuda da saptanmamıştır. Katepsin H'in ekstrasellüler matriks hasarlanmasına katıldığını bildiren çok sayıda çalışma vardır. Katepsin H sekresyonu alveolar makrofajlarda ve tip II pnömositlerinde yapılmaktadır¹¹⁴. Bu da serumdaki yüksek Katepsin H seviyelerini açıklayan bir durumdur. İditopatik pulmoner fibrozisli, pnömonili ve hipersensitivite pnömonisi olan hastaların bronkoalveolar sıvılarında da artmış Katepsin H düzeyi belirlenmiştir Parainflamatuvar efüzyonlarda Katepsin H düzeyinin yüksek olması, bunun

tümör hücrelerinden çok immün sistemdeki hücrelerden salgılandığını düşündürmüştür. Daha önce yapılan benzer bir çalışmada katepsin H düzeyi akciğer tümörlerinde akciğer parankimine göre düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca sigara içenlerde Katepsin H düzeyi, tütün ve içerdiği kanserojen maddeler nedeniyle önemli ölçüde yüksek bulunmuştur¹¹⁵.

Katepsin S düzeyleri inflamasyon, proliferasyon belirteçleri arasındaki pozitif korelasyon, CRP ve IL-10 dışında, sık rastlanılan regülatör yolların aktivasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Katepsin H düzeyi ile bu belirteçler arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır¹¹⁶.

2.5. Glukozaminoglikan (GAG)

GAG'lar, uzun zincirli polisakkaritler olup, tekrarlayan disakkarit ünitelerden meydana gelmektedirler ve proteoglikanları oluşturmak üzere bir core proteine bağlı olarak bulunmaktadırlar. GAG'lar kondroitin sülfat (kondroitin-4- sülfat ve kondroitin-6- sülfat), heparan sülfat (heparan sülfat ve heparin), dermatan sülfat, keratan sülfat ve hiyalüronik asitten oluşmaktadır²⁴. Bunlar plevral kavitedeki mezotel hücreleri tarafından üretilmekte olup, bu hücrelerin büyük kısmı hyalüronik asit ve kondroitin sülfattan oluşmaktadır¹¹⁷. Sitolojik incelemelerde malign ve benign plevral efüzyonların ayırımına hyalüronik asit ve bunun yüzey reseptörü olan CD44v6'nin yardımcı olabileceği düşünülmektedir¹¹⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmaya Ocak 2010 ve Ocak 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, akciğer grafisi ve plevra ponksiyonu ile plevral efüzyon tanısı konan 90 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 30'u hemodinamik orijinli, 30'u malign kökenli ve 30'uda inflamatuvar kökenlidir (çalışmaya alınan hasta gruplarının tanıları tablo 7'de verilmiştir). Bu hastalarda protein, glukoz, pH, albümin, laktat dehidrogenaz (LDH), kolesterol, trigliserid, C-reaktif protein (CRP), amilaz gibi parametrelerle birlikte katepsin S, katepsin H ve VEGF düzeyleri ELISA, GAG düzeyleri ise kolorimetrik yöntemle saptandı.

Çalışmamız için Mersin Üniversitesi Mersin 1 nolu klinik araştırmalar etik kurulu 11/01/2010 tarihli 2010/ 8 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar bilgilendirilmiş ve onay alınmıştır. Rutin uygulamalar dışındaki tetkiklerin finansmanı Üniversitemiz Bilimsel Araştırmaları Teşvik Projesi tarafından karşılanmıştır.

Tablo 7. Çalışmaya Alınan Hasta Gruplarının Tanıları

Hasta Grubu	Hastalık Tipi	Hasta Sayısı (n)
Hemodinamik orjinli olanlar	Kalp yetmezliği	n= 30
Malign orjinli olanlar	Malign mezotelyoma	n= 5
	Küçük hücreli akciğer karsinomu	n= 4
	Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu	n= 11
	Meme karsinomu	n= 2
	Mide karsinomu	n= 4
	Kolon karsinomu	n= 3
	Over karsinomu	n= 1
Enfeksiyöz orjinli olanlar	Pnömoni	n= 19
	Tüberküloz	n= 11

3.2. Çalışma yöntemi

Çalışmaya alınan ve kontrendikasyonu olmayan hastalara klinik ve radyolojik incelemeyi takiben, torasentez yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan steril şartlarda 50 ml pleural sıvı ve eş zamanlı olarak 20 ml tam kan örnekleri alındı. Plevral sıvı ve kan örneklerinde rutin uygulamalar olan glukoz, LDH, protein, albumin, kolesterol, pH düzeyleri tespit edildi. Transuda eksuda ayırımında Light kriterleri ve klinik olarak transuda olabileceği düşünülen fakat Light kriterlerine göre eksudaya uyan hastalar için ek olarak albumin farkı kullanıldı. Ayrıca hücre sayımı, gram boyama, nonspesifik kültür yapıldı, Ziehl-Nielsen boyama ve Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) yöntemi ile tüberküloz araştırıldı, sitolojik inceleme için de patoloji laboratuvarına gönderildi.

Antikoagulan içermeyen tüplere alınan pleural sıvı ve kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumu ayrıldı. Her bir parametre için serum ve pleural sıvı örnekleri ayrı ayrı epandorflara alınarak çalışma gününe kadar -70 °C'de muhafaza edildi.

Çalışmaya alınan hastaların pleural sıvı miktarları posteroanterior akciğer grafisindeki kapladıkları alana göre sınıflandırıldı. Bir hemitoraksın 2/3'ünden fazlasını kaplayan sıvılar, masif pleural efüzyon, 2/3'ünden daha azını kaplayan pleural sıvılar masif olmayan pleural efüzyon (nonmasif) ve sadece kostodiyafragmatik sinüsü kapatacak kadar olan sıvılar için minimal pleural efüzyon tanımlaması yapıldı. Eğer bilateral efüzyon varsa sıvının daha fazla olduğu tarafa göre sınıflama yapıldı.

3.3. Tanı Kriterleri

Plevral efüzyon tanısı fizik muayene, PA akciğer grafisi ve bazı hastalarda USG ile konuldu. Her hastalık grubu için etiyolojik tanı kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

3.3.1. Parapnömonik Efüzyon

Parapnömonik efüzyonlu hastaların tanısı klinik semptom ve bulguların varlığı (ateş, üşüme, titreme, pürülan balgam), akciğer grafisinde sıvı tarafında pnömonik infiltrasyon olması ve antimikrobiyal tedaviye verdikleri cevapla konuldu.

3.3.2. Tüberküloz Plörezi

Plevra sıvısı örneğinde, tüberküloz basilinin saptanması ve/veya plevra sıvısında üretilmesi ve/veya plevra biyopsi örneğinde kazeifiye granümatöz iltihap saptanması ile tanı konuldu.

3.3.3. Konjestif Kalp Yetmezliği(KKY)

Göğüs radyografisinde büyümüş kalp gölgesinin saptanması, EKO' da kalp yetmezliği tespiti, dolgun juguler venler, periferik ödem, ventriküler gallop saptanması, kalp yetmezliği tedavisine cevap alınması şartları arandı.

3.3.4. Malign Plevral Efüzyon

Plevra sıvısında, biyopsisinde veya VATS ile malignitenin histolojik veya sitolojik olarak gösterilmesi ile tanı konuldu ve primer odak araştırıldı.

3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Önceden santrifüj edilip hazırlanmış ve ölçüm gününe kadar -70 °C'de muhafaza edilmiş olan plevral sıvı ve kan örnekleri, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi. Bu çalışmada katepsin S, katepsin H ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri ELISA, GAG düzeyleri ise kolorimetrik yöntemle saptandı.

3.4.1. Katepsin S Analizi

Katepsin S düzeyi ELISA yöntemi ile Uscn Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit, for human Cathepsin S (CTSS) (Uscn Life Science Inc. China, Katalog no: E91933Hu) kiti kullanılarak ölçüldü. ELISA kuyucuklarında yerleşik anti-katepsin S antikoları kullanıldı. Standartlar ve örnekler, sabitlenmiş antikoları bağlamak üzere kuyucuklara pipetlendi. Kuyucukların yıkanmasından sonra biotinlenmiş antikor eklendi. Yıkamayla bağlanmayan biotinlenmiş antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra Avidin ile konjuge Horseradish Peroksidaz (HRP) pipetlendi. İnkübasyondan sonra kuyucuklar tekrar yıkandı, Tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu eklendi ve bağlı Katepsin S miktarıyla orantılı renk oluştu. Stop solüsyonuyla mavi renk sarıya değişti. Renk yoğunluğu 450 nm dalga boyunda, DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında (Dynex Technologies, Virginia, USA) ölçüldü. Standartların absorbansları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği katepsin S miktarı hesaplandı.

Yöntem prosedürü:

1. Tüm reaktif, örnek ve standartlar hazırlandı.
2. Standart ve örneklerden 100 µL her kuyucuğa eklendi. 2 saat 37°C de inkübe edildi.
3. Detection Reagent A dan her kuyucuğa 100 µL eklenip 1 saat 37°C de inkübe edildi.
4. Aspire edilip 3 kez yıkandı.
5. Detection Reagent B dan her kuyucuğa 100 µL eklenip 30 dakika 37°C de inkübe edildi.
6. Aspire edilip 5 kez yıkandı.
7. Substrate solüsyondan her kuyucuğa 90 µL eklenip 20 dakika 37°C de inkübe edildi.
8. 50 µL Stop solüsyonundan eklendi. 450 nm de okundu.

Örneklerdeki katepsin S konsantrasyonu için alt ölçüm sınırı 0 ng/ml, üst ölçüm sınırı 10 ng/ml'dir (0, 0.156, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 ng/ml) . 0 ng/ml altındaki değerler sınır altında olarak belirtildi. 10 ng/ml üzerinde katepsin S konsantrasyonu olan örnekler için kit prospektüsünde belirtildiği şekilde kalibratör dilüent ile 1/20 sulandırma yapılarak analiz tekrarlandı. Bu analizde de 10 ng/ml üzerinde çıkan konsantrasyonlar 200 ng/ml üzerinde olarak belirtildi.

3.4.2. Katepsin H Analizi

Katepsin H düzeyi ELISA yöntemi ile Cusabio Human Cathepsin H (CTSH) ELISA Kiti (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., China, Katalog No: CSB-E13723h) kullanılarak ölçüldü. ELISA kuyucuklarında yerleşik anti-katepsin H antikorları kullanıldı. Standartlar ve örnekler, sabitlenmiş antikorları bağlamak üzere kuyucuklara pipetlendi. Kuyucukların yıkanmasından sonra biotinlenmiş antikor eklendi. Yıkamayla bağlanmayan biotinlenmiş antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra HRP-konjuge antikor pipetlendi, inkübasyona alındı. Kuyucuklar tekrar yıkandı, TMB substrat solüsyonu eklendi ve bağlı katepsin H miktarıyla orantılı renk oluştu. Stop solüsyonuyla mavi renk sarıya değişti. Renk yoğunluğu 450 nm dalga boyunda DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında ölçüldü. Standartların absorbansları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği katepsin H miktarı hesaplandı.

Yöntem prosedürü

1. Blank kuyucuğu boş bırakıldı. Standart ve örneklerden 50 µL her kuyucuğa eklendi. 30 dakika 37°C de inkübe edildi.
2. Aspire edilip 5 kez yıkandı.
3. HRP-Conjugate tan 50 µL her kuyucuğa eklendi. 20 dakika 37°C de inkübe edildi.
4. Aspire edilip 5 kez yıkandı.
5. Substrat A ve Substrat B den 50 µL her kuyucuğa eklendi. 15 dakika 25°C de inkübe edildi.
6. 50 µL Stop solüsyonundan eklendi. 450 nm de okundu.

Örneklerdeki katepsin H konsantrasyonu için alt sınır 0.83 ng/ml, üst sınır 20 ng/ml'dir (0.83, 1.66, 3.33, 10, 20 ng/ml). 0.83 ng/ml altındaki değerler sınır altında olarak belirtildi. 20 ng/ml üzerinde katepsin H konsantrasyonu olan örnekler için kit prospektüsünde belirtildiği şekilde kalibratör dilüent ile 1/2 sulandırma yapılarak analiz tekrarlandı. Bu analizde de 20 ng/ml üzerinde çıkan konsantrasyonlar 40 ng/ml üzerinde olarak belirtildi.

3.4.3. VEGF analizi

VEGF düzeyi ELISA yöntemi ile RayBio Human VEGF ELISA (RayBiotech, Inc., Georgia, USA, Katolog no: ELH-VEGF-001) kiti kullanılarak ölçüldü. ELISA kuyucuklarında yerleşik anti-VEGF antikoları kullanıldı. Standartlar ve örnekler, sabitlenmiş antikoları bağlamak üzere kuyucuklara pipetlendi. Kuyucukların yıkanmasından sonra biotinlenmiş antikor eklendi. Yıkamayla bağlanmayan biotinlenmiş antikolar uzaklaştırıldıktan sonra HRP-konjuge streptavidin pipetlendi. Kuyucuklar tekrar yıkandı, TMB substrat solüsyonu eklendi ve bağlı VEGF miktarıyla orantılı renk oluştu. Stop solüsyonuyla mavi renk sarıya değişti. Renk yoğunluğu 450 nm dalga boyunda DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında ölçüldü. Standartların absorbansları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği VEGF miktarı hesaplandı.

Yöntem prosedürü:

1. Tüm reaktif, örnek ve standartlar hazırlandı.
2. Standart ve örneklerden 100 µL her kuyucuğa eklendi. 2.5 saat 25°C de inkübe edildi.

3. Biotin Antibody den her kuyucuğa 100 eklenip 1 saat 25°C de inkübe edildi.
4. Streptavidin solüsyonundan her kuyucuğa 100 eklenip 45 dakika 25°C de inkübe edildi.
5. TMB One-Step Substrate Reagent dan her kuyucuğa 100 eklenip 30 dakika 25°C de inkübe edildi.
6. 50 µL Stop solusyonundan eklendi. 450 nm de okundu.

Örneklerdeki VEGF konsantrasyonu için alt sınır 0 pg/ml, üst sınır 6000 pg/ml'dir (0, 8.23, 24.69, 74.07, 222.2, 666.7, 2000, 6000 pg/ml). 0 pg/ml altındaki değerler sınır altında olarak belirtildi. 6000 pg/ml üzerinde VEGF konsantrasyonu olan plevral sıvı örnekleri için kit prospektüsünde belirtildiği şekilde kalibratör dilüent ile 1/4 sulandırma yapılarak analiz tekrarlandı. Bu analizde de 6000 pg/ml üzerinde çıkan konsantrasyonlar 24000 pg/ml üzerinde olarak belirtildi.

3.4.4. Glukozaminoglukan Analizi

GAG düzeyleri, Kamiya Biomedical Company sGAG Assay (KAMIYA Biomedical Company, Washington, USA, Cat. No. BP-004) kiti kullanılarak saptandı. Sülfatlanmış polimerler ve tetravalan katyonik boya Alcian mavi arasındaki özel etkileşim ilkesine dayanmaktaydı. Test, tüm karboksilik ve fosforik asit gruplarını nötralize etmek için yeterince düşük bir pH ve Alcian mavi ve sülfatlı GAG dışındaki iyonik etkileşimleri ortadan kaldırmak için yeteri kadar yüksek bir iyonik güçte yapıldı. Renk yoğunluğu 620 nm dalga boyunda DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında ölçüldü. Standartların absorbansları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği GAG miktarı hesaplandı.

Yöntem prosedürü:

1. Ependorflara sırasıyla distile su (Blank), standart, kontrol ve örneklerden 50µL pipetlendi.
2. Her ependorfa 50 µL 8 M GuHCl (Guanidine-HCl) eklenip 15 dakika 25°C de inkübe edildi.
3. Her ependorfa 50 µL SAT solüsyonu eklenip 15 dakika 25°C de inkübe edildi.
4. Her ependorfa 750 µL Alcian Blue şma solüsyonu eklenip 15 dakika 25°C de inkübe edildi.

5. 12000 x g de 15 dakika santrifüj edildi.
6. Süpernatant atılır. Pellet üzerine 500 DMSO (dimethylsulfoxide) solüsyonu pipetlendi. 15 dakika süspansiyon haline gelene kadar karıştırıldı.
7. 12000 x g de 15 dakika santrifüj edildi.
8. Süpernatant atıldı. Pellet üzerine 500 μ L -Prob (GuHCL+Proparanol+Triton) solüsyonu pipetlendi. 15 dakika süspansiyon haline gelene kadar karıştırıldı.
9. Her bir ependorftan 240 μ L plate kuyucuklarına pipetlendi. 620 nm de okundu.

Örneklerdeki GAG konsantrasyonu için alt sınır 12.5 μ g/ml, üst sınır 400 μ g/ml'dir (12.5, 25, 50, 100, 200, 400 μ g/ml).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Öncelikle sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildikten sonra parametrik olmayan yöntemlerin kullanılması gerektiği saptandı. Sayısal değişkenlerin analizi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için Ki-kare testi kullanıldı. Ayırıcı değeri anlamlı olan parametreler için kesim noktaları Roc analizi ile belirlenerek sensitivite ve spesifite istatistikleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık değeri 0,05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada S (serum) VEGF, PS (plevral sıvı) VEGF, PS/S (plevral sıvı/ serum) VEGF, S (serum) GAG, PS (plevral sıvı) GAG, PS/S (plevral sıvı/ serum) GAG, S (serum) katepsin S, PS (plevral sıvı) katepsin S, PS/S (plevral sıvı/ serum) katepsin S, S (serum) katepsin H, PS (plevral sıvı) katepsin H, PS/S (plevral sıvı/ serum) katepsin H parametreleri normal dağılıma uygun bir dağılım göstermemektedir ($p<0,001$). Bundan dolayı analizlerde parametrik olmayan yöntemlerden yararlanılacaktır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 59.6 ± 15.8 olarak saptandı. Tablo 8, 9 ve 10'da çalışmaya alınan hastaların, hastalık gruplarına göre yaş dağılımları verilmiştir. Çalışmaya alınan 90 hastanın 54'ü erkek olup 36'sı kadındır. Çalışmamızda benign ve malign gruplar cinsiyet dağılımı bakımından benzer olarak saptandı.

Tablo 8. Hasta Tiplerine Göre Yaş Dağılımı

Hasta Tipi	n	Minimum	Maksimum	Mean	Standart Sapma
Malign	30	29.00	83.00	60.83	12.04
KKY	30	36.00	93.00	65.06	13.37
Enfeksiyon	30	21.00	84.00	52.93	19.24

Tablo 9. Benign ve Malign Gruplarının Yaş dağılımı

Hasta Grubu	n	Minimum	Maksimum	Mean	Standart Sapma
Benign	60	21.00	93.00	59.00	17.53
Malign	30	29.00	83.00	60.83	12.04

Tablo 10. Transuda ve Eksuda Gruplarının yaş dağılımı

Hasta Grubu	n	Minimum	Maksimum	Mean	Standart sapma
Transuda	30	36.00	93.00	65.06	13.37
Eksuda	60	21.00	84.00	56.88	16.39

Bu tez çalışmasında çalışmaya alınan hastaların transuda eksuda ayırımında light kriterleri kullanılmıştır. Transuda ayırımında yapılan istatistiksel analiz tablo 11'de verilmiştir. Eksuda ayırımında yapılan istatistiksel analiz ise tablo 12'de verilmiştir

Tablo 11. Transuda ayrımı için yapılan istatistiksel analiz

		N	Minimum	Maximum	Ortalama
Transuda	S Albümin	30	1.47	4.45	3.04 ±0.75
	PS Albümin	30	0.47	3.10	1.28 ±0.68
	S-PS Albümin	30	1.45	2.61	2.03 ±0.56
	S Protein	30	3.49	7.60	5.89 ±1.06
	PS Protein	30	0.64	2.99	1.76 ±0.87
	PS/S Protein	30	0.15	0.45	0.30 ±0.11
	S LDH	30	167.00	772.00	309.93 ±144.96
	PS LDH	30	44.00	198.00	105.53 ±41.76
	PS/S LDH	30	0.15	0.56	0.36 ±0.12
	S Kolesterol	30	61.40	208.00	146.09 ±32.13
	PS Kolesterol	30	8.10	59.00	34.87 ±25.91
	PS/S Kolesterol	30	0.04	0.29	0.16±0.07

Tablo 12. Eksuda ayrımı için yapılan istatistiksel analiz

		N	Minimum	Maximum	Ortalama
Eksuda	S Albümin	60	1.95	4.50	3.17 ±0.69
	PS Albümin	60	0.56	3.53	2.19 ±0.78
	S-PS Albümin	60	0.03	2.30	0.97 ±0.45
	S Protein	60	3.37	8.00	6.12 ±0.99
	PS Protein	60	1.53	8.61	3.95 ±1.42
	PS/S Protein	60	0.30	1.34	0.63 ±0.17
	S LDH	60	115.00	4164.00	355.78 ±547.88
	PS LDH	60	109.00	4098.00	438.64 ±562.45
	PS/S LDH	60	0.35	3.68	1.47 ±0.84
	S Kolesterol	60	52.00	271.00	155.88 ±38.68
	PS Kolesterol	60	19.70	294.00	86.13 ±39.45
	PS/S Kolesterol	60	0.14	3.20	0.61 ±0.42

PS/S katepsin S, PS katepsin H, PS/S katepsin H, PS VEGF ve PS/S VEGF parametreleri bakımından benign ve malign grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.033$, $p=0.001$, $p=0.016$, $p=0.014$, $p=0.015$). Tablo 13'de istatistiksel analiz verilmiştir.

Tablo 13. Benign Malign Ayrımında Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel analizi

Biyokimyasal parametreler	Benign	Malign	P değeri
PS/S katepsin S	0.66 ± 0.72	2.81 ± 9.56	p=0.033
PS katepsin H	25.88 ± 8.57	11.78 ± 26.22	p=0.001
PS/S katepsin H	0.68 ± 1.15	2.93 ± 6.02	p=0.016
PS VEGF	2805.09 ± 5955.33	10103.55 ± 17890.83	p=0.014
PS/S VEGF	8.93 ± 23.69	12.68 ± 22.64	p=0.015

S katepsin S, PS katepsin H, PS/S katepsin H, PS VEGF, PS/S VEGF, PS GAG parametreleri bakımından transuda ve eksuda grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0.037, p=0.008, p=0.009, p<0.001, p<0.001, p=0.016). Tablo 14’de istatistiksel analiz verilmiştir.

Tablo 14. Transuda Eksuda Ayrımında Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel analizi

Biyokimyasal parametreler	Transuda	Eksuda	P değeri
S katepsin S	86.02 ± 68.42	59.32 ± 46.43	p=0.037
PS katepsin H	2.12 ± 6.22	7.42 ± 20.28	p=0.008
PS/ S katepsin H	0.44 ± 0.27	1.93 ± 4.48	p=0.009
PS VEGF	1200.77 ± 5571.11	7256.48 ± 13533.83	p<0.001
PS/S VEGF	1.88 ± 7.37	14.33± 27.17	p<0.001
PS GAG	95.31 ± 61.26	79.24 ± 54.80	p=0.016

PS/S katepsin S, PS katepsin H parametreleri bakımından malign ve enfeksiyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0.028, p=0.020). Tablo 15’de istatistiksel analiz verilmiştir.

Tablo 15. Malign ve Enfeksiyöz Plevral Sıvıda Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel analizi

Biyokimyasal parametreler	Malign	Enfeksiyon	P değeri
PS/S katepsin S	2.81 ± 9.55	0.57 ± 0.58	p=0.028
PS katepsin H	11.78 ± 26.22	3.05 ± 10.49	p=0.020

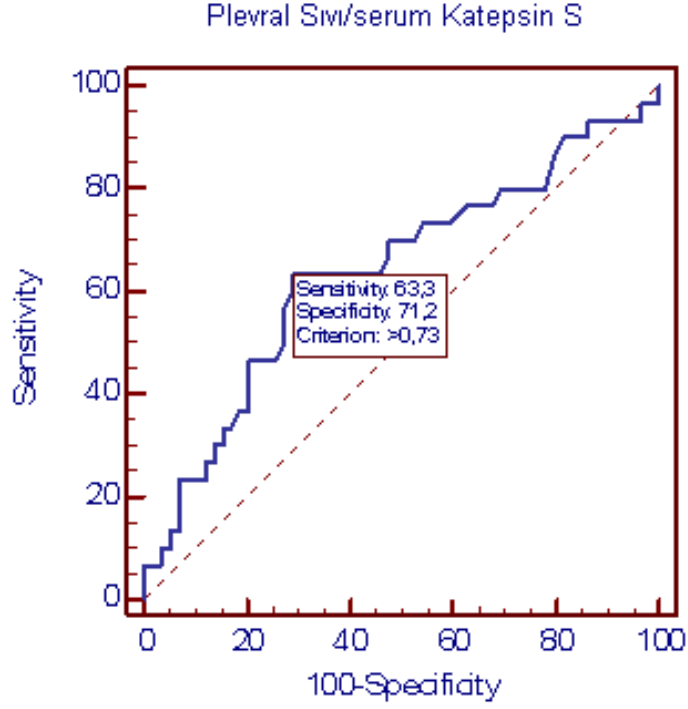
Çalışmamızda anlamlı bulunan parametrelerin ayırıcı değerleri için ROC analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda benign malign ayrımında Tablo 16'da verilen beş parametre anlamlı olarak bulunmuştur.

Tablo 16. ROC Analizi

Biyokimyasal parametreler	Kesim noktası	Eğri Altında Kalan Alan	Güven Aralığı	P
PS/S katepsin S	>0.73	0.639	0.53-0,738	0.0347
PS katepsin H	>1.426	0.711	0.61-0.81	0.0008
PS/S katepsin H	>0.96	0.657	0.55-0.75	0.0228
PS VEGF	>2731.66	0.66	0.55-0.76	0.0122
PS/S VEGF	>1.11	0.66	0.55-0.76	0.0107

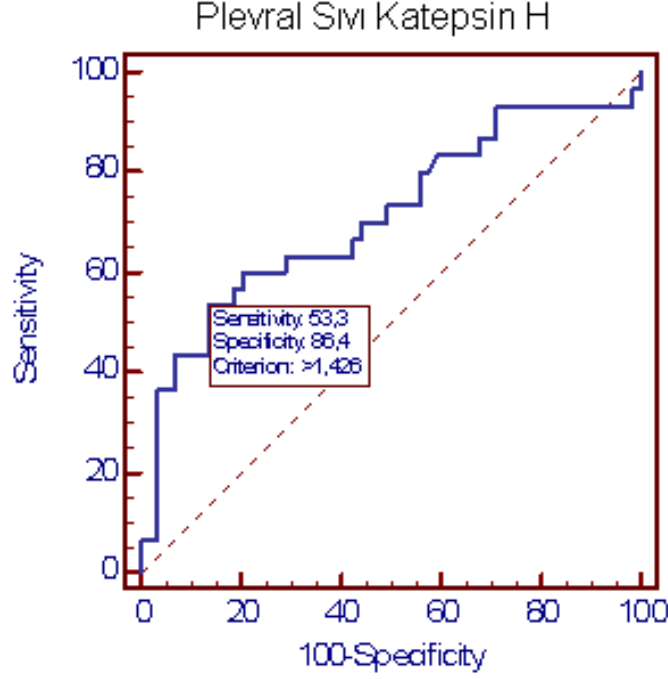
p<0.05 ise eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıdır.

PS/S katepsin S değeri için benign ve malign gruplarını ayırmada kritik değer 0.73'tür. Kritik değere karşılık gelen sensitivite değeri 63.3 (43.9 – 80.1) ve spesifite değeri 71.19 (57.9 – 82.2) 'dur. Testin benign olanları ayırt etme gücü yüksek tir. şekil 1'de sensitivite ve spesifite değerleri verilmiştir.



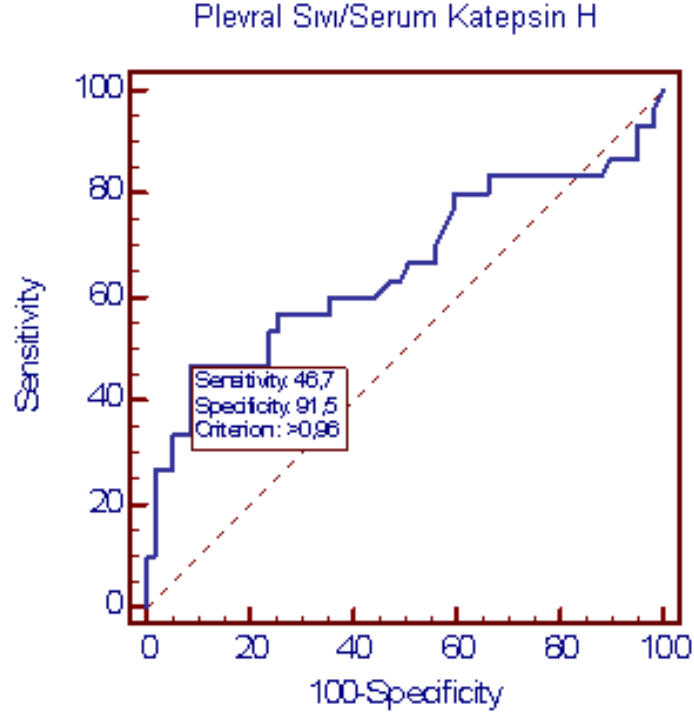
şekil 1. PS/S Katepsin S için Sensivite ve Spesifite Değerleri

PS katepsin H değeri için benign ve malign gruplarını ayırmada kritik değer 1.426'dır. Kritik değere karşılık gelen sensitivite değeri 53.3 (34.3 – 71.7) ve spesifite değeri 86.44 (75.0 – 94.0) 'dür. Testin benignleri ayırt etme gücü yüksektir. Şekil 2'de sensitivite ve spesifite değerleri verilmiştir.



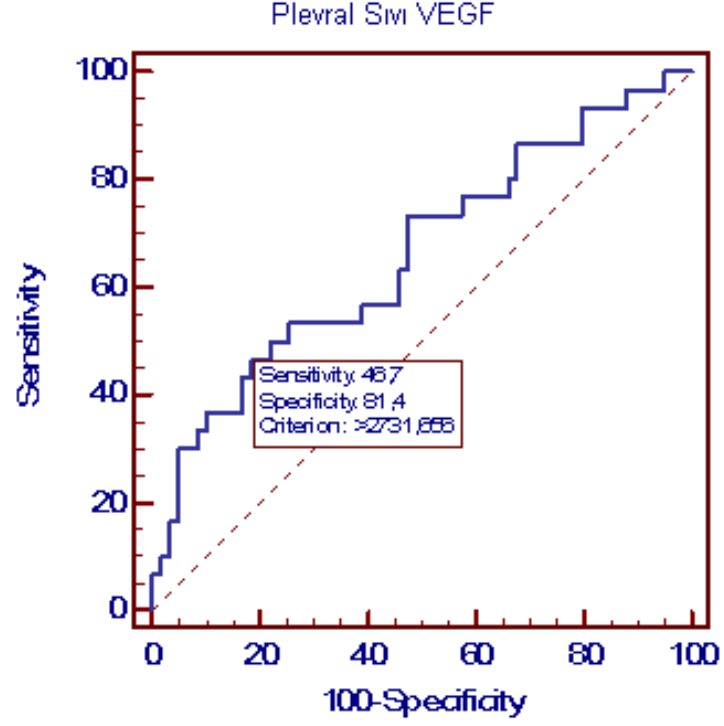
Şekil 2. PS Katepsin H için Sensivite ve Spesifite Değerleri

PS/S katepsin H değeri için benign ve malign gruplarını ayırmada kritik değer 0.96'dır. Kritik değere karşılık gelen sensitivite değeri 46.67(28.3 – 65.7) ve spesifite değeri 91.53(81.3 – 97.2) 'dür. Testin benignleri ayırt etme gücü yüksektir. Şekil 3'de sensitivite ve spesifite değerleri verilmiştir.



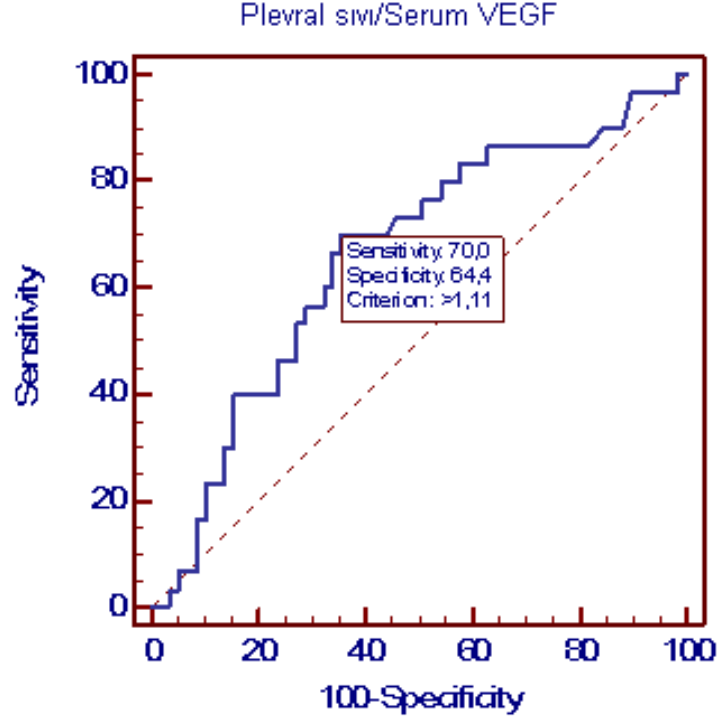
Şekil 3. PS/S Katepsin H için Sensivite ve Spesifite Değerleri

PS VEGF değeri için benign ve malign gruplarını ayırmada kritik değer 2731,656'dır. Kritik değere karşılık gelen sensitivite değeri 46.7 (28.3 – 65.7) ve spesifite değeri 81.4 (69.1 – 90.3) 'dür. Testin benignleri ayırt etme gücü yüksektir. Şekil 4'de sensitivite ve spesifite değerleri verilmiştir.



Şekil 4. PS VEGF için Sensivite ve Spesifite Değerleri

PS/S VEGF değeri için benign ve malign grupları ayırmada kritik değer 1.11'dir. Kritik değere karşılık gelen sensitivite değeri 70 (50.6 – 85.3) ve spesifite değeri 64.4 (50.9 – 76.4) 'dür. Testin malignleri ayırt etme gücü yüksektir. Şekil 5'de sensitivite ve spesifite değerleri verilmiştir.



Şekil 5. PS/S VEGF için Sensivite ve Spesifite Değerleri

Çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda benign malign grupları ayırmada VEGF, katepsin S, katepsin H ve GAG parametrelerinin serumdaki düzeyleri anlamlı olarak bulunmadı. Plevral sıvıya bakıldığında ise, VEGF ve katepsin H tek başlarına benign malign ayırımında anlamlı olarak saptandı. Bu dört parametre birlikte değerlendirildiğinde en anlamlı olanı VEGF ($p=0.036$)'dir. VEGF'den sonra GAG, katepsin H ve katepsin S gelmektedir ancak bu parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Plevral sıvı/serum oranlarına bakıldığında katepsin S, katepsin H ve VEGF tek başına anlamlı iken birlikte değerlendirildiklerinde anlamlı değillerdir ($p>0.05$).

Transuda ve eksuda gruplarını ayırmak için yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda serumda katepsin S, transuda eksuda ayırımında tek başına ayırıcı olup diğerleri ile birlikte bakıldığında en anlamlı parametre olarak belirlendi ($p=0.043$). Plevral sıvıya bakıldığında ise katepsin H, VEGF ve GAG

tek başlarına transuda eksuda ayırımında ayırıcı iken, birlikte bakıldıklarında en anlamlı parametrenin VEGF olduğu saptandı ($p=0.044$). Ayrıca plevral sıvı/serum oranına bakıldığında, katepsin H ve VEGF'nin tek başına ayırıcı oldukları birlikte bakıldıklarında en anlamlı parametrenin katepsin H olduğu belirlendi ($p=0.016$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde plevral efüzyon klinik pratikte oldukça sık karşılaşılan problemlerden biridir. Yıllardan beri kullanılan tanı yöntemleri ve yeni geliştirilmiş modern tanı metodlarına karşın, plevral sıvı etyolojisinin belirlenmesinde halen güçlüklerle karşılaşmaktadır. Günümüzde plevral sıvıların yaklaşık %20'sine tanı konulamamaktadır¹¹⁹.

Genel toplum için plevral efüzyon saptanma hızı yılda 4/1000'dir¹. Plevral efüzyon plevradaki inflamasyon ya da malignitelerden kaynaklanabildiği gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Günümüzde tanıda kullanılmakta olan parametreler zaman zaman yetersiz kalabilmekte ve tanısız güçlükler yaşanmasından dolayı, son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni parametre arayışları sürmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, katepsin S, katepsin H, glukozaminoglikan günümüzde üzerinde çalışılan yeni parametrelerdir^{2,3,4}.

Plevral sıvı etiyolojisinin araştırılmasında ilk adım transuda eksuda ayrımının yapılmasıdır. Bu ayrımın yapılmasında genellikle Light kriterleri kullanılmaktadır. Benign ve malign hastalıklara bağlı sıvıların ayırıcı tanısına yardımcı olmak amacıyla ise çeşitli tümör belirleyiciler ve biyokimyasal parametreler üzerinde çalışılmaktadır. VEGF hem patolojik hem de fizyolojik angiyojenizde hemde lenfanjiyojenizde rol oynayan multifonksiyonel bir sitokindir. Malignansi dışındaki bazı patolojik durumlar, hipoksi, pulmoner embolizm, hemorajik efüzyonlar ve ampiyem VEGF düzeylerinin artmasına neden olabilir^{100,120}. VEGF yara iyileşmesi ve inflamasyon da rol oynamaktadır. Tüberküloz plörezide mikobakteriler mezotelial hücrelerden VEGF salınımına yol açarak protein eksudasyonuna neden olmaktadır¹²¹. Henüz eksudatif plevral efüzyon oluşumunda önemli tek bir mediatör bulunmamıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, VEGF'nin vasküler permeabilite aktivitesine paralel olarak, plevral sıvı oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir¹²².

Malign plevral efüzyonlarda tümör hücreleri, plevraya geçer ve bol miktarda VEGF eksprese edilir. Bundan dolayı malign plevral efüzyonlarda bol miktarda VEGF saptanmaktadır. VEGF malign tümörlerde çok fazla eksprese edildiği için VEGF düzeyi benign grupla karşılaştırılabilmektedir. Malign grupta plevral efüzyonlarda ve serumda VEGF düzeylerinin artması, malign durumlarda VEGF'in bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çünkü VEGF miktarı sadece plevral efüzyonlarda değil, infiltrate inflamatuvar hücrelerde, kanser hücrelerinde, akciğerde epitelyum hücrelerinde, tip II alveolar hücrelerde, nötrofil ve eozinofillerde artmaktadır.

Shu ve arkadaşları tarafından plevral efüzyonlu 113 hasta üzerinden yapılan çalışmada, VEGF oranı malign grupta benign gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, VEGF'nin malign plevral efüzyonların tanısında, konvansiyonel algoritmeler için ek bir parametre olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür¹²³.

Kraft ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benign ve malign hastalarda efüzyon sıvılarında serumunda VEGF düzeyine bakmışlardır. Bu çalışmaya 145 sağlıklı, 88 hasta inflamatuvar (64 kronik karaciğer hastalığı, 24 akut infeksiyöz hastalık), malign efüzyonu olan 212 hasta (129 olgu Meme Ca, 35 olgu Over Ca, 48 olgu Gastrointestinal Ca) alınmıştır. VEGF düzeyi malign efüzyonda benign efüzyona göre anlamlı derecede yüksek olup, malign gruptaki en yüksek ortalama değer Over Ca tanısı alan hastalarda tespit etmişlerdir. Diğer yüksek değerler Meme Ca ve Gastrointestinal tümörü olan hastalarda tespit edilmiştir. Aynı gruptaki hastaların bakılan serum değerlerinde ise en yüksek medyan değer Over Ca tanısı alan hastalarda tespit etmişlerdir⁹⁸.

Fiorelli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada plevral efüzyonlu 79 hastanın örneği ELISA ile çalışılmıştır. Hastaların, protein, LDH, amilaz ve glukoz düzeylerine bakılmıştır. Transudalara göre eksudalarda VEGF'nin median düzeyi yüksek bulunmuştur. Akciğer kanserinden kaynaklanan efüzyon ile diğer malignitelerden kaynaklanan efüzyonlar arasında VEGF düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. VEGF'nin diagnostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi bu çalışmada belirlenmiştir¹²⁴.

Duysinx ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, benign ve malign plevral eksudaların ayırımında IL-6, TGF-beta1 ve VEGF düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya benign ve malign plevral efüzyonu olan 103 hasta dahil edilmiştir. 39'u benign ve 64'ü malign orjinli eksuda vasfında plevral sıvıda Light değerleri malign efüzyonlarda benignlere göre daha yüksek bulunmuştur. VEGF'nin median değeri malign plevral efüzyonlarda benignlere göre daha yüksek olup IL-6 ve TGF-beta 1 değerleri ile malign efüzyonlar arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Çalışma sonucunda malign plevral

efüzyonlarda VEGF'nin plevral boşlukta artması nedeniyle, bunun ölçülmesinin malign efüzyonların tanısını kolaylaştırabileceği bildirilmiştir¹²⁵.

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, aquaporin-1 (AQP1)'nin tümör hücre migrasyonu ve anjiyogenezinde rol oynadığı saptanmıştır. Bu çalışmada aquaporin-1 (AQP1) ve VEGF'nin malign plevral efüzyondaki potansiyel rolü araştırılmıştır. Her iki proteinin malign plevral efüzyonlarda miktarının arttığı saptanmıştır¹²⁶.

Bakırcı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 80 benign ve 20 malign hastada, VEGF'nin özellikle malign plöreziler olmak üzere eksuda niteliğindeki sıvıların oluşmasında rolü olabileceği, malign benign sıvı ayrımında da faydalı olabileceği, buna karşın malign plörezilerdeki histolojik subtip ayrımında yararlı olamayacağı bildirilmiştir⁶.

Andrea ve arkadaşları, malign plevral efüzyonlarda ortalama VEGF düzeyini 1097 pg/mL olarak bulmuşlar ve benign olanlara göre bu düzeyin birkaç kat yüksek olduğunu vurgulamışlardır¹²⁷.

Yeo ve arkadaşları da, benign plevral efüzyonlarda ölçülebilir düzeyde VEGF'nin olduğunu ancak bu seviyenin malign hastalardaki seviyeden daha düşük olduğunu raporlamışlardır¹²⁸.

Plevradaki tümöral dokudan kaynaklanan VEGF'nin kapiller permeabiliteyi artırıp sıvı oluşumuna katkıda bulunduğunu düşünülmektedir¹²⁹.

Kishura ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, primer akciğer kanseri olan hastalarda VEGF düzeyinin akciğer kanserinin belirlenmesinde, inflamatuvar orjinli plevral efüzyonlara göre daha iyi bir belirteç olduğu saptanmıştır¹³⁰.

Thickett ve arkadaşları da, transuda ve eksuda grupları arasında VEGF düzeyi açısından anlamlı farklılık bildirmişlerdir⁹⁷.

Hiroaki ve arkadaşları, transuda niteliğindeki plevral efüzyonlara kıyasla, eksudatif sıvılarda VEGF düzeyini istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuşlar¹³¹.

Kaya ve arkadaşları malign ve non-malign plevral efüzyonlarda VEGF'nin tanısal değerini saptamak için, 52 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada (20 malign, 12 tüberküloz efüzyon, 10 parapnömonik, 10 transuda), VEGF'nin median düzeyini eksudatif efüzyonlarda, transudatif efüzyonlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Eksudatif sıvılar arasında da malign plevral efüzyonlarda

VEGF'nin median düzeyini, tüberküloza bağlı plevral efüzyonlara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, plevral efüzyonlarda VEGF düzeyinin akciğer kanserlerinin subtiplerinin ayırımında yeterli olmadığı saptanmıştır. Ancak transuda ve eksuda ayırımında VEGF düzeylerinin tanıya katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür¹³².

Hwan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, toplum kaynaklı pnömoli çocuklarda yapılan çalışmada, 29 pnömoli ve 27 sağlam çocuk da, serumdaki VEGF düzeyleri, pnömonili olan grupta sağlamlara göre daha yüksek bulunmuştur. Lober pnömonisi (efüzyonlu ya da efüzyonsuz) olan çocuklarda VEGF düzeyleri, bronkopnömonili olan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada VEGF'nin lobar pnömoni ve parapnömonik plevral efüzyonların tanısında mediyatör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir¹³³.

Watanabe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, human monoklonal anti-VEGF antikoru (bevacizumab, Avastin), Adeno-associated virus (AAV) vektörüne aktarılmış ve ekspresyonu sağlanmıştır. Bu maddenin akciğerlerde ekspresyonu sonucu metastatik akciğer tümörlerinin baskılandığı belirlenmiş olup bu yöntemin gelecekte konvansiyonel monoklonal antikor tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir¹³⁴.

Bizim yaptığımız bu çalışmada plevral sıvının transuda eksuda ayrımı Light kriterlerine göre yapılmıştır. PS VEGF ve PS/S VEGF parametreleri bakımından benign ve malign grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda PS VEGF ve PS/S VEGF değerlerinin malign ve benign plevral efüzyonların ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Yine eksuda transuda ayırımında da yararlı olduğu sonucuna vardık. Ancak yüksek maliyet nedeniyle bugün için rutin kullanımının mümkün olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda benign ve malign gruplar cinsiyet dağılımı bakımından benzer olarak saptanmıştır ve VEGF'nin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ile ilişkisi bulunmamıştır.

Katepsin S ve H immün hücre ve dokularda bulunmakta olup adaptif immün yanıtı aktive etmektedirler. Ekstrasellüler matriksin degradasyonuna katılmaktadır ve hem inflamatuvar hem de neoplastik süreçle ilişkilidir. Bu nedenle eksudatif plevral efüzyonlarda artış göstermesi beklenen bir

durumdur^{111,112,135}. Katepsin S, inflamatuvar hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, tümör ilişkili plevral efüzyonlar ve plevral efüzyonlardaki lökositler ve granüositlerde düşük düzeylerde eksprese edilmektedir¹¹³.

Bunatova ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, torasentez ve torokoskopi yapılan 82 hastanın plevral sıvılarındaki protein seviyeleri değerlendirilmiştir. Plevral efüzyonlar 13 inflamatuvar ve proliferatif belirteç açısından da analiz edilerek konak hücre cevabı ile aralarındaki ilişki değerlendirilmiştir. Parainflamatuvar ve kanser ilişkili efüzyonlarda transudayla karşılaştırıldığında katepsin S düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Katepsin H düzeyleri sadece parainflamatuvar efüzyonlarda yüksektir. Sonuç olarak farklı etiyojideki efüzyonların ayırımında katepsin S ve H düzeylerinin yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Plevral efüzyonlarda Katepsin S ve Katepsin H'nin değerlendirilebilmesi, efüzyonların kaynağının anlaşılmasını sağlayabilmekle birlikte, altta yatan patolojik değişikliklere ışık tutacaktır¹¹⁶.

Golab ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akciğer kanserli hastalarda serumda chitotriosidase aktivitesi, lizozim ve katepsin H düzeylerine bakılmıştır. Serumda chitotriosidase aktivitesi akciğerli kanserli hastalarda yüksek bulunmuştur. Ancak çalışma sonucunda serum lizozim ve katepsin H düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasında farklı olmadığı saptanmıştır¹³⁶.

Kimura ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, intersitisiyel akciğer hastalıklarında katepsinler, trombin ve aminopeptidaz aktivitesine bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) araştırmışlardır. İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), kriptojenik pnömoni (COP), kronik eozinofilik pnömoni (CEP) ve hipersensivite pnömonisi (HP) olan hastaların BAL örneklerinde katepsin H ve aminopeptidazların aktivitesinin artmış olduğunu saptamışlardır. CEP'li hastalarda BAL sıvısında katepsin B aktivitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Trombin aktivitesi ise IPF ve CEP'li hastalarda daha yüksektir. IPF'li hastalarda nötrofil miktarı ile katepsin B, katepsin H veya aminopeptidaz aktivitesi arasında dikkat çekici bir korelasyon saptanmıştır. COP ve HP'li hastalarda proteaz aktivitesi lenfosit miktarı fazla olan hastalarda lenfosit miktarı düşük olanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışmada proteazların aktivitesinin intersitisiyel akciğer hastalıklarında yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceği ve bu bozuklukların patogenezinde önemli bir rolleri olabileceği öne sürülmektedir. Sonuç olarak iditopatik pulmoner fibrozisli,

pnömonili ve hipersensitivite pnömonisi olan hastaların bronkoalveolar sıvılarında da artmış katepsin H düzeyi belirlenmiştir. Parainflamatuar efüzyonlarda katepsin H düzeyinin yüksek olması, bunun tümör hücrelerinden çok immün sistemdeki hücrelerden salgılandığını düşündürmüştür¹³⁷.

Çalışmamızda katepsin S ve katepsin H, parametreleri bakımından benign ve malign gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca transuda ve eksuda grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Eksuda vasfındaki sıvılarda malign ve enfeksiyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Çalışmamızda malign grupta katepsin S ve H'in median düzeyleri enfeksiyöz gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Plevral efüzyonlu olguların çoğunda plevral sıvıda glukozaminoglikanlar saptanmıştır. Vavetsi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, plevral efüzyonlarda glukozaminoglikanların kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi ve eksuda da daha önce belirtilen kriterlerle korelasyonu değerlendirilmiştir. Plevral efüzyonlu 50 hastanın serum ve plevral sıvı örneklerinde LDH, total protein, kolesterol ve GAG düzeyleri ölçülmüştür. Fotometrik yöntemle GAG düzeyleri ölçülmüştür. P GAG, PS/S GAG düzeyi, S GAG ve S LDH ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 50 hastanın, 29'u erkek ve 21'i kadındır. Ortalama yaşları 65.4 ± 15.9 . Hastaların hepsinde en az 3 aydır plevral efüzyon görülmektedir. 45 eksudanın; 32'si malignansi, 1 parapnömonik, 1 tüberküloz, 4 pleörit ve 7'sinin nedeni farklıdır (poliartrit nodosa 1, kollajen hastalık 1, pankreatit 1, post travmatik pleürit 1, eozinofilik pleürit 2, akut miyelogenik lösemi 1). Transudatif efüzyonlu 5 hasta vardır. SGAG ve SLDH düzeyleri benign hastalıklara kıyasla malignansilerde oldukça yüksek değerde bulunmuşlardır. SGAG ve SLDH malign ve benign hastalıkların ayırımında belirteç olarak kullanılabilirler. Çalışmada, hem PGAG hem de PS/S GAG, transuda ve eksudalarda ayırım için etkili görülmektedirler ve PGAG'ın istatistiksel olarak duyarlılık skorları diğerlerine kıyasla biraz daha yüksektir. Transudatif hasta grubu küçük olmasına rağmen (5 hasta) PS/S GAG ve PGAG bunların hepsini doğru bir şekilde saptayabilmiştir. Ancak PGAG 45 eksudanın 6'sını yanlış sınıflandırmıştır. PS/S GAG diğer parametrelerle karşılaştırıldığında, duyarlılığı en düşük parametre olarak bulunmuştur. Total protein 45 eksudanın 42'sini % 93,3 duyarlılıkla sınıflandırırken özgüllüğü % 60 olarak saptanmıştır. Diğer kriterler göz önüne alındığında LDH ve PGAG'ın

performansı en iyi olarak değerlendirilmiştir. Benign ve malign plevral efüzyonlarda SGAG duyarlılık ve özgüllük skorları en iyi olan belirteç olarak belirlenmiştir. Light kriterlerinde klasik bir parametre olan LDH'in PGAG'a göre duyarlılığı biraz daha yüksektir (LDH % 88.9, PGAG %86.7) ancak özgüllüğü PGAG'a göre düşük (LDH % 80, PGAG %100) olarak saptanmıştır².

Baumann ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, plevral mezotelyumda bol miktarda GAG'lar salgılanmaktadır ve plevral yaralanmada inflamatuvar cevaba katılmaktadırlar. Çünkü intraplevral tetrasiklin plevral makrofajların artışı ve plevral fibrozise neden olmaktadır. Bu çalışmada plevral makrofajların GAG üretimindeki rolü belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışma sonucunda, tetrasiklinin plevral hasarı sırasında, plevral makrofajların mezotelyal GAG üretimini modüle ettiği saptanmıştır. Mezotelyal hücrelerde hyalüronat üretimi kimyasal plevral hasara fibrotik cevapta önemli olabilir¹¹⁷.

Grundboeck ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, GAG'ların akciğerlerde çeşitli anatomik bölgelerde, patolojik olaylarda (pnömokonyozis, pnömoni, pulmoner embolizm) ve yaşlanmadaki miktarı ve dağılımı incelenmiştir. Plevrada, ana bronşta, arterlerde, vende ve toplam akciğerlerde GAG dağılımı birbirine yakın düzeydedir. Ancak kömür tozlarının solunması ve yaşa bağlı olarak periferik bronş ve alveollerde GAG dağılımı değişebilir. Ayrıca akut patolojiden daha çok yaş, cinsiyet, sigara kullanımı akciğerlerde çeşitli anatomik bölgelerde GAG miktarını değiştirmektedir¹³⁸.

Nakano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 5 hastanın malign plevral mezotelyoma dokusunda ve 2 hastanın plevral sıvısında GAG'ın kantitatif analizi yapılmıştır. Tümör dokularında GAG miktarının, akciğerlerdeki adenokarsinomada olduğu gibi 7-9 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Neoplazma ve adenokarsinoma dokusunda dermatan sülfat ve heparan sülfat miktarı açısından çok fazla bir fark görülmemiştir. Plevral sıvıda hyalüronik asit miktarı akciğerlerdeki adenokarsinoma ile birlikte görülen kondroitin sülfat oranından 40-230 kat daha fazladır. Bu bulgular sonucunda, malign plevral mezotelyoma da total GAG, hyaluronik asit ve kondroitin sülfat miktarının artmasının karakteristik bir anormallik olabileceği düşünülmektedir¹³⁹.

Kawai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, diffüz plevral mezotelyoma ve pulmoner adenokarsinomu morfolojik olarak birbirinden ayırmada güçlükler yaşandığı için, malign diffüz mezotelyoma histokimyasal

olarak boyanıp, akciğerdeki papiller adenokarsinoma ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan 7 hastada diffüz mezotelyoma olduğu morfolojik olarak doğrulanmıştır. 5 hastanın mezotelyoma dokularından hazırlanmış örneklerinde total GAG miktarının fazla olduğu saptanmıştır. Mezotelyoma ve akciğer kanser dokularında yapılan iki yönlü elektroforetik ayırım sonucunda, hyalüronik asit ve kondroitin sülfat fraksiyonlarının ağırlıkta olduğu görülmüştür. Yapılan kantitatif analiz sonucunda, mezotelyamada hyalüronik asit miktarının total GAG miktarına oranla %57 olduğu bu oranın akciğer adenokarsinomasında %38 olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda diffüz mezotelyomayı papiller adenokarsinomadan ayırmada GAG'ın kimyasal analizinin faydalı olabileceği düşünülmektedir¹⁴⁰.

Bizim çalışmamızda, plevral sıvı GAG parametresi bakımından transuda ve eksuda grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,016$). Plevral sıvıda, VEGF ve katepsin H tek başlarına benign malign ayırımında anlamlı olarak saptandı. VEGF, katepsin S, katepsin H ve GAG birlikte değerlendirildiğinde en anlamlı olanı VEGF ($p=0,036$)'dir. VEGF'den sonra GAG, katepsin H ve katepsin S gelmektedir ancak bu parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benign ve malign plevral sıvı ayırımında GAG ölçümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Plevral sıvılarda transuda eksuda ayırımının yapılması önemlidir ve bunun için birçok test ve kriter ileri sürülmüştür. Ancak bugün için halen altın standart Light kriterleridir.

Plevral sıvının sitolojik incelemesi, malign plevral efüzyonların tanısında günümüzde de önemini korumaktadır.

Transuda eksuda ve benign malign plevral efüzyonların ayırımında VEGF değerlerinin örtüşmesi nedeniyle tek başına ayırıcı tanıda kullanımı yeterli olmayabilir. Ancak VEGF ek tetkiklerle birlikte tanıya yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

Yaptığımız çalışma sonucunda PS VEGF ve PS/S VEGF parametreleri bakımından benign ve malign grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Bu çalışmada, PS VEGF ve PS/S VEGF değerlerinin transuda nitelikli plevral efüzyon ile eksuda nitelikli plevral efüzyonları ayırmada anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

PS/S VEGF, PS VEGF parametreleri bakımından eksuda nitelikli sıvılar incelendiğinde malign ve enfeksiyöz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bundan dolayı, VEGF'nin malign ve enfeksiyöz orjinli eksuda nitelikli sıvıların ayırımında kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

Bu sonuçlar, VEGF'nin, kapiller permeabilite aktivitesinin, eksuda niteliğinde plevral efüzyon oluşumunda gerçekten önemli olabileceğini, transudatif sıvıların oluşum mekanizmasında ise, osmotik basınç gradient değişikliğinin esas olduğunu desteklemektedir.

Katepsin S ve katepsin H, parametreleri bakımından benign malign ve transuda eksuda grupları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.

PS/S Katepsin S ve PS katepsin H, parametreleri bakımından eksuda vasfındaki sıvılarda malign ve enfeksiyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Çalışmamızda malign grupta katepsin S ve H'in median düzeyleri enfeksiyöz gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada, PS GAG parametresi bakımından transuda eksuda vasfındaki plevral sıvı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Ancak GAG'ın malign ve benign plevral efüzyonların ayırımında anlamlı olmadığı görüldü.

Çalışmamızda benign ve malign gruplar cinsiyet dağılımı bakımından benzer olarak saptanmıştır ve VEGF, katepsin H, katepsin S ve GAG'ın yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ile ilişkisi bulunmamıştır.

Tüm bulgularımızın sonucunda VEGF, katepsin S, katepsin H'ın, özellikle malign plöreziler olmak üzere eksuda niteliğindeki sıvıların oluşmasında rolü olabileceği, malign benign sıvı ayrımında faydalı olabileceği sonucuna varıldı. Ancak GAG'ın malign ve benign plevral efüzyonların ayrımında anlamlı olmadığı görüldü.

Transuda eksuda ayrımında ise VEGF, katepsin S, katepsin H ve GAG'ın faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak, plevral sıvı oluşmasında VEGF, katepsin S, katepsin H ve GAG'ın rollerinin belirlenmesi, transuda eksuda ve malign benign ayrımındaki tanısal değerlerinin açıklığa kavuşturulması için daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Light RW, Broaddus VC. Pleural effusion. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook of Respiratory Medicine. 3rd. Edi. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 2013–41.
2. Vavetsi R, Bonovas S, Polizou P, et al. The diagnostic role of glycosaminoglycans in pleural effusions: a pilot study. BMC Pulm Med 2009;18:9:9
3. Bunatova K, Obermajer N, Kotyza J, et al. Levels of cathepsins S and H in pleural fluids of inflammatory and neoplastic origin. Int J Biol Markers 2009;24(1):47-51.
4. Grove CS, Lee YCG. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. Curr Opin Pulm Med 2002;8:294–301
5. Sack U, Hoffmann M, Zhao XJ, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural effusions of different origin. Eur Respir J 2005;25: 600-604.
6. Bakırcı T, Alpar S, Uçar N, ve ark. Plevral efüzyonun ayırıcı tanısında “Vasküler Endotelial ‘Growth’Faktör” ün tanısal değeri. Solunum Hastalıkları 2004; 15:170-175.
7. Light RW. Pleural Diseases (3rd Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1995: 1-35.
8. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J 1997; 10:219-225.
9. Ward ME, Roussos C, Macklem PT. Respiratory mechanics. In: Murray JF, Nadel JA (Eds), Textbook of Respiratory Medicine (2nd ed). Philadelphia, W.B. Saunders, 1994: 90-138.
10. Light RW. Pleural diseases. (4th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 8-123.
11. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. Ann Rev Physiol 1993;55:209-226.
12. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. Chest Surg Clin N Am 1998;8:449-472.

13. Miserocchi G, Negrini D. Contribution of Starling and lymphatic flows to pleural liquid exchange in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 1986; 61: 325-330.
14. Negrini D, Ballard ST, Benoit JN. Contribution of lymphatic myogenic activity and respiratory movements to pleural lymph flow. *J Appl Physiol* 1994;76:2267-2274.
15. Marel M, Stastny B, Melinova L, et al. Diagnosis of pleural effusions experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995;107:1598-1603.
16. Dev D, Barsan GS. Pleural effusion: A Clinical review. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994;49:25-35.
17. Broaddus VC, Light RW. General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of respiratory medicine*. 3th ed. Philadelphia:WB saunders Company, 2000;2001-2.
18. Akyıldız L, Yıldız T, Ateş G, ve ark. Tüberküloz plörezili 128 olgunun değerlendirmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34:191-194.
19. Metintaş M. Plevra Hastalıkları. *Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler, Türk Toraks Derneği*. Poyraz Tic.Ltd. Ankara, 2008:132-133.
20. Marks WM, Filly RA, Callen RW. Real Time Evaluation of Pleural Lesions:New observations, Regarding the Probability Obtaining Free Fluid. *Radiology* 1982;142:163-164.
21. Gyriminski J, Krakovka P, Lypacewicz G. The Diagnosis of pleural effusions by Ultrasonic and Radiologic Techniques. *Chest* 1976;70: 33-37.
22. Maskell NA, Butland RJ; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS Guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003; 58 (Suppl II): ii8-ii17.
23. 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.
24. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234.
25. Selçuk T. İnvazif tanı yöntemleri–1: torasentez, plevra biopsisi, torakoskopi. Çavdar T, Ekim N.(Ed). *Plevra Hastalıkları*. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 92–101.

26. Yorgancıoğlu A. Plevral sıvı analizi-1. Sıvının görünümü ve hücresel değerlendirme. avdar T, Ekim N (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 40-47.
27. Sahn, SA. The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Semin Respir Crit Care Med* 1995;16:269.
28. Demir T. Plevral sıvıların değerlendirilmesi. Mutlu B (Ed). Plevra ve Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-6: 30-36.
29. Domagala W, Emeson EE, Koss LG. T and B lymphocyte enumeration in the diagnosis of lymphocyte-rich pleural fluids. *Acta Cytol* 1981;25:108–110.
30. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973;132:854-860.
31. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915-920.
32. Spriggs AI, Boddington MM. *The cytology of effusions* (2nd ed). Grune & Stratton New York, NY. 1968: 12-14.
33. Light R.W, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-513.
34. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, et al. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions?. *Chest* 2002; 122: 1524-1529.
35. Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: 825–847.
36. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 546-549.
37. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10: 476- 481.
38. Kjeldsberg CR, Knight JA. Pleural and pericardial fluids (3rd ed). In:Kjeldsberg CR, Knight JA (Eds). *Body fluids*. Chicago, American Society of Clinical Pathologists, 1993: 159-221.

39. Grogan DR, Irwin RS, Channick R, et al. Complications associated with thoracentesis: A prospective randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med* 1990; 150: 873-877.
40. Cobben NA, Van Belle AF, Pennings HJ, et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase isoenzyme pattern in pleural effusions. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 523-528.
41. Pettersson T, Weber TH, Ojala K. Creatine kinase isoenzyme BB as a tumor marker in pleural effusions. *Clin Chem* 1981; 27: 1147-1148.
42. Vereza-Hernando HR, Masa Jimenez JF, Dominguez Juncal L, et al. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. *Chest* 1987; 91: 342-345.
43. Liu YC, Lee SH, Chen YS, et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleurisy using pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(2):88-94.
44. Strankinga WF, Nauta JJ, Straub JP, et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous effusions a diagnostic test. *Tubercle* 1987;68:137-140.
45. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, 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.
46. Görgüner M, Cerci M, Görgüner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology* 2000;5:321-324.
47. Meisel S, Shamiss A, Thaler M. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990;98:141-144.
48. Garcia PE, Padilla NI. Pleural effusion: criteria for distinguishing between transudates and exudates. *An Med Interna* 1996;13(2):91-4.
49. Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest* 1995;108:1260-1263.
50. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, et al. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest* 1987;92: 296-302.

51. Alatas F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. Çavdar T, Ekim N (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 48-65.
52. Sahn SA, Willcox ML, Good JT Jr, et al. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. *Lung* 1979;156:63-69.
53. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988;108:345-349.
54. Light RW, Rodriguez RM. Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med* 1998;19:373-382.
55. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med* 1980;92:748-752.
56. Alvarez IB, Pasquinelli V, Jurado JO, et al. Role played by the programmed death-1-programmed death ligand pathway during innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 2010;202(4):524-32.
57. Krenke R, Safianowska A, Paplinska M, et al. Pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma as diagnostic tools in tuberculosis pleurisy. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(6):349-60.
58. Köktürk O, Ekim N, Fırat H, ve ark. Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısı/serum gamma interferon oranının tanısasal değeri. *Toraks Dergisi* 2000; 1:30-34.
59. Kuralay F, Tokgöz Z, Cömlekci A. Diagnostic usefulness of tumour marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin. *Clin Chim Acta* 2000;300(1-2):43-55.
60. Radjenovic-Petkovic T, Pejicic T, Nastasijević-Borovac D, et al. Diagnostic value of CEA in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant pleural effusion. *Med Arh* 2009;63(3):141-2.
61. Li CS, Cheng BC, Ge W, et al. Clinical value of CYFRA21-1, NSE, CA15-3, CA19-9 and CA125 assay in the elderly patients with pleural effusions. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):444-8.

62. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988;61(2):298-302.
63. Alataş F, Alataş O, Metintaş M, ve ark. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer* 2001;31(1):9-16.
64. Alatas F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. Çavdar T, Ekim N (Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 48-65.*
65. Ulubas BB, Mutlu AG, Ökten F, ve ark. 164 tüberküloz plörezili olgunun retrospektif incelenmesi. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:401-405.
66. Good JT, King TE, Antony VB, et al. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-718.
67. Metintaş M, Ozdemir N, Solak M, ve ark: Chromosome analysis in pleural effusions. *Respiration* 1994;61: 330-35.
68. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician* 2006;73(7):1211-20.
69. Metintas M, Özdemir N, Isiksoy S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomog* 1995 19: 370-4.
70. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60: 158-164.
71. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). *Diagnosis of Diseases of the Chest (4 th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:151-171.*
72. Köktürk O. Transuda eksuda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. Çavdar T, Ekim N.(Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 105-121.*
73. Tetikkurt C, Tetikkurt S. Malign plevral efüzyonlarda yaklaşım. *Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II. Sempozyum Dizisi. 2007;58: 187-192.*

74. Alper D. Malign plevral efüzyonlar. In: Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Barış Yİ, Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı, Ankara, 1992: 1-11.
75. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura; analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
76. Gelder Van T, Damhuis RAM, Hoogsteden HC. Prognostic factors and survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1035-38.
77. Metintaş M. Plevra hastalıklarına yaklaşım. 8. ulusal iç hastalıkları kongresi, 13-17 Eylül Antalya. Kongre özet kitabı, 2006; 115-138.
78. Greillier L, Monjanel-Mouterde S, Fraticelli A, et al. Pemetreksedin İntraplevral Kullanımı. *Journal of Thoracic Oncology* 2009;1:54-58.
79. Metintas M, Özdemir N, Uçgun, ve ark. Cisplatin, mitomycin, and interferon-2a combination chemoimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 391-8.
80. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Switzerland WHO/CDC/TB/2001: 287.
81. Kayacan O, Karnak D. Plevra Hastalıkları. Candan İ. Medikal Tedavi. Antip AŞ. Ankara 2003: 579-599.
82. Frank W. Tuberculous pleural effusions. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 219-233.
83. Aktoğu S. Tüberküloz plörezi. *Solunum* 2002: 4 ek 1: 127-131.
84. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997;10:942-7.
85. Niksaroğlu ÖY, Çöplü L. Tüberküloz plörezi. 21. yüzyılda Tüberküloz sempozyumu ve II. Tüberküloz tanı yöntemleri kursu, Samsun, 2003. Kurs Kitabı; 119–122.
86. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, et al. Metaanalysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):2321-5.
87. Lordi GM, Reichman LB. Tuberkulin deri testi. Schlossberg D (ed), Tetikkurt C (cev. Ed): Tuberkuloz. Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 3. baskı İstanbul, 1995:39-46.
88. Colt HG. Thoracoscopy: window to the pleural space. *Chest* 1999; 107: 1409-1415.

89. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000;118(5):1355-1364.
90. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung* 2009;187:263–270.
91. Roth BJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. *Chest* 1999; 116(1): 3-5.
92. <http://nobelprize.org/cgi-bin/printpress.html>, Erişim tarihi 02.09.2011.
93. Tuncay E, Bahadır A, Sayhan N, ve ark. Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin akciğer tüberkülozunda tanı değeri. *Solunum* 2007;403-407.
94. Çağlar ř, Yılmaz Turay Ü, Ergün P, ve ark. Parapnömonik Efüzyon ve Ampiyemli Hastalarda Plevral Sıvı IL-8 Düzeyinin Tanı Değeri. *Solunum Hastalıkları* 2003; 14: 17-24
95. Heffner JE. Infection of the pleural space. *Clin Chest Med* 1999;20:607-22.
96. Levin DL, Klein JS. Imaging techniques for pleural space infections. *Semin Respir Infect* 1999;14(1):31-8.
97. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax* 1999;54:707-10.
98. Kraft A, Weindel K, Ochs A. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999;85:178-
99. Yazır Y, Gonca S, Filiz S, et al. Endotel hücreleri için önemli bir protein ailesi; vasküler endotelial büyüme faktörü (vegf), ailenin üyeleri, yapısı ve sentezi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;26:181-184.
100. Cheng D, Rodriguez RM, Perkett EA. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest* 1999;116:760-5.
101. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocr Rev* 1997;18: 4-25.
102. Strizzi L, Catalano A, Vianale G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol* 2001; 193: 468-475.).
103. Lee YCG, Melkerneker D, Thompson PJ, et al. Transforming growth factor beta induces vascular endothelial growth factor elaboration from

pleural mesothelial cells in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 88-94.

104. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.

105. Park KJ, Pesek M, Bednarova V, et al. Pleural fluids associated with lung tumors are rich in gelatinase B/proMMP9. *Neoplasma* 2005;52:388–92.

106. Chapman HA, Reise RJ, Shi GP. Emerging roles for cysteine proteases in human biology. *Annual review physiol* 1997;59:63-88.

107. Shi GP, Villadangos JA, Dranoff G. Cathepsin S required for normal MHC class II peptide loading and germinal center development. *Immunity* 1999;10:197-206.

108. Shi GP, Sukhova GK, Kuzuya M. Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth. *Circ res* 2003;92:493-500

109. Zavasnik-bergant V, Schweiger A, Bevec T, et al. Inhibitory p41 isoform of invariant chain and its potential target enzymes cathepsins L and cathepsin H in distinct populations of macrophages in human lymph nodes. *Immunology* 2004;112:378-85

110. Petenceska S, Canoll P, Devi LA. Expression of rat cathepsin S in phagocytic cells. *J Biol Chem* 1996;271:4403-9

111. Bengts E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease. *Front biosci* 2008;13:5780-6.

112. Wallace AM, Sandford AJ, English JC. Matrix metalloproteinase expression by human macrophages in relation to emphysema. *COPD* 2008;5:13-23.

113. Eickelberg O, Soomerfeld CO, Wyser C. MMP and TIMP expression pattern in pleural effusions of different origins. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1987-92.

114. Ishii Y, Hashizume Y, Watanabe T. Cysteine proteinases in bronchoalveolar epithelial cells and lavage fluid of rat lung. *J Histochem Cytochem* 1991;39:461-8.

115. Schweiger A, Staib A, Werle B. Cysteine proteinase cathepsin H, in tumours and sera of lung cancer patients: relation to prognosis and cigarette smoking. *Br J Cancer* 2000;82:782-8.

116. Bunatova K, Obermajer N, Kotyza J, et al. Levels of cathepsins S and H in pleural fluids of inflammatory and neoplastic origin. *The International Journal of Biological Markers* 2009;24(1):47-51.
117. Baumann MH, Strange C, Sahn SA, et al. *Exp Lung Res* 1996;22:101–111.
118. Afify A, Lynne MC, Howell L. Correlation of Cytological Examination With Ellisa Assays for Hyaluronan and Soluble CD44v6 Levels in Evaluation of Effusions. *Diagn Cytopathol* 2007, 35:105-10.
119. Sahn SA. Approach to the patients with a pleural effusion. In: Light RW, Lee YC, eds. *Textbook of pleural diseases*. 1st ed. Great Britain: Hodder Headline Group,2003;183-90.
120. Ishimoto O, Saijo Y, Narumi K, et al. High level of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic pleural effusion of cancer. *Oncology* 2002;63:70-5.
121. Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick J, et al. Mycobacteria induces pleural mesothelial permeability by down-regulating beta-catenin expression. *Lung* 2003;181:57-66.
122. Senger DR, Perruzzi CA, Feder J, et al. A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res* 1986;46:5629.
123. Shu J, Sun G, Liu H, Liu J. Clinical utility of vascular endothelial growth factor in diagnosing malignant pleural effusions. *Acta Oncol* 2007;46(7):1004-11.
124. Fiorelli A, Vicidomini G, Di Domenico M, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant origin and its clinical applications. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(3):424-5.
125. Duysinx BC, Corhay JL, Hubin L, et al. Diagnostic value of interleukine-6, transforming growth factor-beta 1 and vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusions. *Respir Med* 2008;102(12):1708-14.
126. Zhang JX, Xie CM, Zhu ZW, et al. Potential role of AQP1 and VEGF in the development of malignant pleural effusion in mice *Med Oncol* 2011;9960-6.

127. Andrea K, Karin W, Andreas O. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999;85:178-87.
128. Yeo KT, Wang HH, Nagy JA. Vascular permeability factor in guinea pig and human tumor and inflammatory effusions. *Cancer Res* 1993;53:291.
129. Cheng D, Lee YCG, Rogers JT. Vascular endothelial growth factor level correlates with transforming growth factor- β isoform levels in pleural effusions. *Chest* 2000;118:1747-53.
130. Ksihuro I, Kato S, Fuse D, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary lung cancer. *Respirology* 2002, 7;93-98.
131. Hiroaki Y, Eiji T, Yoshihiro S. Vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusions associated with lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1999;48:396-400.
132. Kaya A, Poyraz B, Celik G, ve ark. Vascular endothelial growth factor in benign and malignant pleural effusions *Arch Bronconeumol* 2005;41(7):376-9.
133. Hwan S, Park EY, Jung HL, et al. Serum vascular endothelial growth factor in pediatric patients with community-acquired pneumonia and pleural effusion. *J Korean Med Sci* 2006;21:608-613.
134. Watanabe M, Boyer JL, Crystal RG. AAVrh.10-mediated Genetic Delivery of Bevacizumab to the Pleura to Provide Local Anti-VEGF to Suppress Growth of Metastatic Lung Tumors. *Gene Ther* 2010;17(8): 1042–1051.
135. Muir P, Danova NA, Argyle DJ, et al. Collagenolytic protease expression in cranial cruciate ligament and stifle synovial fluid in dogs with cranial cruciate ligament rupture. *Vet Surg* 2005;34:482-90.
136. Gołab K, Passowicz-Muszyńska E, Jankowska R, et al. Serum activity of chitotriosidase, lysozyme and cathepsin H in patients with lung cancer and patients with inflammatory exudate. *Pol merkur lekarski* 2009;26(153):194–7.
137. Kimura M, Tani K, Miyata J. The significance of cathepsins, thrombin, and aminopeptidase in diffuse interstitial lung diseases. *J Med Invest* 2005;52:93-100.

138. Grundboeck-Jusco J, Binette JP, Kimura A, et al. The glycosaminoglycan composition of the lung with acute and chronic pathology and in senescence Clin Chim Acta 1992;15;208(1-2):77-84.
139. Nakano T, Fujii J, Tamura S, et al. Glycosaminoglycan in malignant pleural mesothelioma. Cancer 1986;1;57(1):106-10.
140. Kawai T, Suzuki M, Shinmei M, et al. Glycosaminoglycans in malignant diffuse mesothelioma. Cancer 1985: 1;56(3):567-74.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ADA:** Adenozin deaminaz
BAL: Bronkoalveoler lavaj
BT: Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9
CA 15-3: Karbonhidrat antijen 15-3
CA 125: Karbonhidrat antijen 125
CEA: Karsinoembriyonik antijen
CK: Kreatin kinaz
CYFRA 21-1: Sitokeratin 19
ELİSA: Enzyme-linked immunosorbent assay (Enzimli immunolojik yöntem)
IFN- γ : İnterferon gamma
GAG: Glikozaminoglikan
HDL: Yüksek dansiteli protein
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
LDH: Laktat dehidrogenaz
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
MPM: Malign Plevral Mezotelyoma
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NSE: Nöron spesifik enolaz
PMNL: Polimorfo nükleer lokosit
PPE: Parapnömonik Efüzyon
PS: Plevra sıvısı
PS/S: Plevra sıvısı/serum
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
S: Serum
TPA: Doku polipeptid antijen
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa no
Şekil 1. (PS/S Katepsin S için Sensivite ve Spesifite Değerleri)	54
Şekil 2. (PS Katepsin H için Sensivite ve Spesifite Değerleri)	55
Şekil 3. (PS/S Katepsin H için Sensivite ve Spesifite Değerleri)	56
Şekil 4. (PS VEGF için Sensivite ve Spesifite Değerleri)	57
Şekil 5. (PS/S VEGF için Sensivite ve Spesifite Değerleri)	58

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa no
Tablo 1 (Plevral sıvı içeriği)	10
Tablo 2 (Eksudatif Nitelikli Plevral Sıvı Nedenleri)	14
Tablo 3 (Transuda nitelikli plevral sıvı nedenleri)	15
Tablo 4 (Plevral sıvının hücresele özellikleri)	20
Tablo 5 (Light Kriterleri)	21
Tablo 6 (Transuda eksuda ayırımında kullanılan diğer parametreler)	21
Tablo 7 (Çalışmaya Alınan Hasta Gruplarının Tanıları)	43
Tablo 8 (Hasta Tiplerine Göre Yaş Dağılımı)	50
Tablo 9 (Benign ve Malign Gruplarının Yaş dağılımı)	50
Tablo 10 (Transuda ve Eksuda Gruplarının yaş dağılımı)	50
Tablo 11 (Transuda ayırımı için yapılan istatikselle analiz)	51
Tablo 12 (Eksuda ayırımı için yapılan istatikselle analiz)	51
Tablo 13 (Benign Malign Ayırımında Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel analizi)	52
Tablo 14 (Transuda Eksuda Ayırımında Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel analizi)	52
Tablo 15 (Malign ve Enfeksiyöz Plevral Sıvıda Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel analizi)	53
Tablo 16 (ROC Analizi)	53

