

T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**EKSUDATİF PLEVRAL EFÜZYONLARDA ADENOZİN  
DEAMİNAZ, C-REAKTİF PROTEİN VE ALFA-1-ASİT  
GLİKOPROTEİN DÜZEYLERİ VE TANIYA KATKILARI**

**Dr. Nuriye KARADENİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman**

**Prof. Dr. Münire ÇAKIR**

**ISPARTA-2010**

T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**EKSUDATİF PLEVRAL EFÜZYONLARDA ADENOZİN  
DEAMİNAZ, C-REAKTİF PROTEİN VE ALFA-1 ASİT  
GLİKOPROTEİN DÜZEYLERİ VE TANIYA KATKILARI**

**Dr. Nuriye KARADENİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman**

**Prof. Dr. Münire ÇAKIR**

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından 1781-TU-09  
Proje Numarası ile Desteklenmiştir.**

**ISPARTA-2010**

## ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim ihtisas sürem ve tezimin hazırlık, yazım ve düzeltme aşamaları boyunca yardım ve desteklerinden dolayı başta Prof. Dr. Ahmet Akkaya olmak üzere, danışman hocam Prof. Dr. Münire Çakır'a, Doç. Dr. Necla Songür'e, Doç. Dr. H. Ahmet Bircan'a, Yrd. Doç. Dr. Önder Öztürk'e, Yrd. Doç. Dr. Rezzan Demiralay'a, çalışma arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize, kat ve poliklinik sekreterlerimize, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan Dr. Behiye Akkalyoncu'ya, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde görev yapan Dr. Melahat Kurutepe'ye, istatistik aşamasında emeği geçen Doç. Dr. Handan Ankaralı'ya, hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına, özellikle de Doç. Dr. Recep Sütçü ve Dr. Betül Mermi'ye, hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Plevral Efüzyonun Tanımı.....	3
2.2. Plevra Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.3. Plevra Fizyolojisi ve Sıvı Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler .....	6
2.3.1. Plevral Membrana Uygulanan Basınçlar .....	6
2.3.2. Plevral Membran Kalınlığı .....	8
2.3.3. Plevral İnterstisyel Uzaklık.....	8
2.3.4. Plevra Yapraklarının Kanlanma Özellikleri .....	9
2.4. Plevral Sıvı Emiliminde Rol Oynayan Faktörler .....	9
2.5. Patolojik Durumlarda Plevral Sıvı Birikimi .....	10
2.5.1. Kapiller Geçirgenlik Artışı .....	10
2.5.2. Hidrostatik Basınç Gradientinde Artış.....	10
2.5.3. Plevral Basınç Azalması .....	10
2.5.4. Onkotik Basınç Azalması .....	10
2.5.5. Peritoneal Boşlukta Sıvı Artışı .....	10
2.5.6. Duktus Torasikus Yaralanmaları .....	11
2.5.7. Toraks Damar Yaralanmaları .....	11
2.6. Patolojik Durumlarda Sıvı Emiliminde Azalma .....	11
2.6.1. Paryetal Plevrada Lenfatik Obstrüksiyonu .....	11
2.6.2. Sistemik Vasküler Basıncın Artması .....	12
2.6.3. Plevradaki Akuaporin Sisteminin Bozulması.....	12
2.7. Plevral Efüzyonu Olan Hastada Tanısal Yaklaşım .....	12
2.7.1. Klinik Değerlendirme .....	12
2.7.2. Radyolojik Değerlendirme.....	13
2.7.3. Plevral Sıvıda Transuda-eksuda Ayırımı.....	14

2.8. Transudatif Plevral Efüzyonlar.....	18
2.9. Eksudatif Plevral Efüzyonlar.....	19
2.9.1. Parapnömonik Efüzyon (PPE) ve Ampiyem .....	19
2.9.1.1. Epidemiyoloji.....	19
2.9.1.2. PPE'lerin Patofizyolojisi.....	19
2.9.1.3. PPE'lerin Bakteriyolojik Özellikleri.....	21
2.9.1.4. PPE'lerde Klinik Bulgular .....	22
2.9.1.5. PPE'lerde Tanı .....	22
2.9.2. Tüberküloz Plörezi (TBP).....	22
2.9.2.1. Epidemiyoloji.....	22
2.9.2.2. Patogenez .....	23
2.9.2.3. Klinik.....	24
2.9.2.4. Tanı .....	25
2.9.3. Malign Plevral Efüzyon (MPE).....	27
2.9.3.1. Epidemiyoloji.....	27
2.9.3.2. Patofizyoloji .....	28
2.9.3.3. Klinik.....	30
2.9.3.4. Tanı .....	30
2.10. Eksuda Niteliğindeki Sıvıların Ayırıcı Tanısı.....	31
2.10.1. Plevral Sıvının Görünümü ve Hücresel Değerlendirme .....	31
2.10.2. Plevral Sıvı Glukoz Ölçümü.....	32
2.10.3. Plevral Sıvı Laktik Dehidrogenaz (LDH) Ölçümü.....	33
2.10.4. Plevral Sıvı Mikrobiyolojisi .....	34
2.10.5. Plevral Sıvı Sitolojisi .....	34
2.10.6. Plevral İğne Biyopsisi.....	35
2.10.7. Torakoskopi (Plöroskopi) ve Torakotomi .....	36
2.11. Adenozin Deaminaz (ADA), C-Reaktif Protein (CRP) ve Alfa-1-Asit Glikoprotein (AAG) Düzeylerinin Eksudatif Plevral Efüzyonlardaki Yeri.....	36
2.11.1. Adenozin Deaminaz (ADA) .....	36
2.11.2. C-Reaktif Protein (CRP).....	38
2.11.3. Alfa-1-Asit Glikoprotein (AAG) .....	39
3. MATERYAL VE METOD .....	41

3.1. Hastalar.....	41
3.2. Plevral Efüzyonların Tanısal Kriterleri .....	41
3.3. Örneklerin Toplanması ve ADA, CRP ve AAG Düzeylerinin Ölçümü.....	42
3.3.1. ADA Düzeyinin Ölçümü .....	42
3.3.2. CRP Düzeyinin Ölçümü .....	42
3.3.3. AAG Düzeyinin Ölçümü .....	42
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	43
4. BULGULAR.....	44
6. TARTIŞMA .....	62
7. SONUÇ .....	72
ÖZET .....	73
KAYNAKLAR .....	75

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>AAG</b>	: Alfa-1-asit glikoprotein
<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>AQPs</b>	: Akuaporinler
<b>ARB</b>	: Aside dirençli basil
<b>AUC</b>	: Eğri altında kalan alan
<b>BCG</b>	: Bacillus Calmette-Guérin
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CABG</b>	: Koroner arter bypass greft
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>Hs-CRP</b>	: Yüksek duyarlı C-reaktif protein
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gamma
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>KPPE</b>	: Komplike parapnömonik efüzyon
<b>LDH</b>	: Laktik dehidrogenaz
<b>MPE</b>	: Malign plevral efüzyon
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PA</b>	: Posteroanterior
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>PPD</b>	: Purified protein derivative
<b>PPE</b>	: Parapnömonik efüzyon
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteric
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>TB</b>	: Tüberküloz
<b>TBP</b>	: Tüberküloz plörezi

<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor nekrosis faktör- $\alpha$
<b>TPPE</b>	: Tipik parapnömonik efüzyon
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>WBC</b>	: Beyaz kan hücresi



## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Plevra sıvısı içeriği .....	4
Tablo 2. Plevral boşluğa sıvı geçişini ve geri emilimini etkileyen hidrostatik ve onkotik basınçlar ve aralarındaki basınç farkları (değerler cmH <sub>2</sub> O olarak verilmektedir).....	8
Tablo 3. Plevral sıvı emiliminden sorumlu lenfatik drenaj sistemini etkileyen intrinsek ve ekstrinsek faktörler.....	11
Tablo 4. Plevral efüzyonlu olguda klinik tanı yaklaşımı .....	13
Tablo 5. Plevral efüzyon nedenleri .....	15
Tablo 6. Ülkemizde pleural efüzyonlarla ilgili olarak yapılan bazı çalışmaların sonuçları .....	16
Tablo 7. Plevral efüzyonların görülme sıklığı (ABD) .....	16
Tablo 8. Plevral efüzyona tanısasal yaklaşım.....	17
Tablo 9. Light kriterleri I .....	17
Tablo 10. Light kriterleri II .....	18
Tablo 11. PPE ve ampiyem için sınıflama ve tedavi şeması .....	21
Tablo 12. İki Farklı Seride Malign Plevral Efüzyonların Sebepleri .....	27
Tablo 13. Malign hastalıklarda pleural efüzyon oluşma mekanizmaları .....	30
Tablo 14. Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre demografik özellikleri .....	44
Tablo 15. Gruplara göre pleural sıvının biyokimyasal özellikleri ve hücresel içeriği .....	45
Tablo 16. Her grupta serum ve pleural sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin ortalamaları .....	46
Tablo 17. PPE grubunda eğri altında kalan alan (AUC).....	50
Tablo 18. MPE grubunda eğri altında kalan alan (AUC).....	52
Tablo 19. TBP grubunda eğri altında kalan alan (AUC) .....	53
Tablo 20. PPE grubunda (ampiyem grubu çıkarıldığında) eğri altında kalan alan (AUC).....	55
Tablo 21. MPE grubunda eğri altında kalan alan (AUC).....	57
Tablo 22. TBP grubunda eğri altında kalan alan (AUC) .....	58
Tablo 23. Eş zamanlı bakılan tüm biyomarkırların gruplarla ilişkisi .....	59

Tablo 24. PPE ve MPE gruplarında TBP grubuna göre biyomarkır düzeyleri arasındaki farklılıklar .....	60
Tablo 25. MPE grubunda PPE grubuna göre biyomarkır düzeyleri arasındaki farklılıklar.....	61
Tablo 26. Tüm biyomarkırların ölçümü ile grupların doğru sınıflanma olasılıkları..	61
Tablo 27. TBP tanısında ADA aktivitesinin değerlendirildiği bazı çalışmalar .....	65

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gruplara göre plevral sıvı CRP düzeyinin noktasal dağılımı .....	47
Şekil 2. Gruplara göre plevral sıvı ADA düzeyinin noktasal dağılımı .....	47
Şekil 3. Gruplara göre plevral sıvı AAG düzeyinin noktasal dağılımı .....	48
Şekil 4. PPE grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı .....	50
Şekil 5. MPE grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı.....	52
Şekil 6. TPE grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı.....	53
Şekil 7. PPE grubunun (ampiyem olguları çıkarıldığında) ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı .....	55
Şekil 8. MPE grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı.....	56
Şekil 9. TBP grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı.....	58

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Plevral efüzyon plevral aralıkta anormal sıvı birikimi olarak tanımlanır. Plevral efüzyonlar, oldukça sık görülen patolojiler olmakla birlikte çoğu zaman plevranın primer patolojisi olmayıp başka bir hastalığın komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir.

Eldeki verilere göre, ülkemizde en sık plevral sıvı nedenleri malign plevral sıvılar (MPE), parapnömonik plevral sıvılar (PPE), tüberküloz plöreziler (TBP) ve konjestif kalp yetmezliğine (KKY) bağlı plevral sıvılardır (1).

Plevral sıvıya neden olan hastalığın ayırıcı tanısında ilk basamak sıvının transuda-eksuda ayrımının yapılmasıdır. Transuda-eksuda ayrımında uzun yıllardır kullanılan Light kriterleri halen güncelliğini korumaktadır (2). Transuda niteliğindeki plevral sıvılarda neden, sıklıkla sistemik bir hastalıktır ve plevral sıvıda ek analize genellikle gerek yoktur. Esas sorun zaman zaman ayırıcı tanıda zorlanılan; zaman gerektiren, maliyeti arttıran ve hasta için risk oluşturabilecek ek tanısal yaklaşımlara ihtiyaç duyulan, eksuda karakterindeki plevral sıvılardır.

Son yıllarda, plevral sıvıda ölçümü yüksek tanısal doğruluğa sahip olan medyatörlerin belirlenmesine çalışılmaktadır. Bu amaç doğrultusunda plevral sıvıda adenzin deaminaz (ADA) başta olmak üzere birçok biyokimyasal parametrenin incelendiği çalışmalar yapılmıştır.

ADA, TBP tanısını koymada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan bir enzimdir. Ancak ADA'nın tanısal yararlılığı tüberkülozun bölgesel prevalansına, kullanılan laboratuvar yöntemine ve etnik popülasyona göre değişmektedir (3). Bir diğer belirteç olan C-reaktif protein (CRP), inflamasyon ve doku hasarının bir göstergesi olarak günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda plevral sıvı CRP düzeylerinin, PPE'lerde MPE ve TBP'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (4).

Alfa-1-asit glikoprotein (AAG) ise, akut faz protein grubundan bir plazma proteindir. Başlıca karaciğerde üretilmesinin yanında akciğerde Tip II alveoler hücreler tarafından da sentezlendiği tespit edilmiştir. Eksudatif efüzyonlarda transudalara oranla ve eksudatif efüzyonlar içinde de MPE'de, TBP ve PPE'lere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (5).

Literatürde eksudatif efüzyonların ayırımında, plevral sıvı ADA ve CRP düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalar bulunmaktadır (6), ancak plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin eksudatif plevral efüzyonların ayırımında birlikte değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada amacımız; MPE, PPE ve TBP gibi farklı etyolojilere bağlı eksudatif plevral efüzyonu olan hastalarda serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeyleri ölçümünün tanıya katkısının araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Plevral Efüzyonun Tanımı

Plevral efüzyon plevral aralıkta anormal sıvı birikimi olarak tanımlanır. Plevral efüzyonlar, oldukça sık görülen patolojiler olup hem plevranın primer hastalığı olarak hem de bir başka hastalığın komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilirler. Plevral efüzyonun diğer önemli özelliği her branştan hekimin karşılaşılabileceği bir problem olmasıdır. Bu nedenle her hekimin plevral efüzyonu tanıması ve sonrasında neler yapması gerektiğini bilmesi gerekir (7,8).

### 2.2. Plevra Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

Plevral, perikardiyal ve peritoneal boşluklar gestasyonel dönemin üçüncü haftasında mezodermden biçimlenmeye başlar. Plevral boşluk akciğerin büyümesinden bağımsız olarak genişler ve dokuzuncu haftada perikardiyal ve peritoneal boşluktan ayrılmış olur. Çeşitli kist, divertikül ve defektler bu üç mezodermal boşluğun tam olarak bölünmemesinden kaynaklanabilir. Bu sırada akciğer tomurcukları viseral plevraya doğru invajine olur. Böylece plevral bir örtü meydana gelir (9).

Plevra, akciğer parankimini, mediyasteni, diyaframı ve göğüs kafesini kaplayan seröz bir zarıdır. Yapısal ve fizyolojik anlamda önemli görevlere sahip iki plevra yaprağı bulunmaktadır: Viseral plevra ve paryetal plevra. Bu ikisinin kapladıkları yüzeyler farklıdır ve aralarında 10-20 µ genişliğinde bir boşluk bulunur. Plevral boşluk, genellikle sağ ve sol boşluk şeklinde ayrı ayrı olmakla birlikte, nadiren tek anatomik boşluk şeklinde de oluşabilmektedir. Viseral plevra, akciğerlerin dış yüzünü yalnızca göğüs duvarı, diyafram ve mediyastenle değme noktalarında değil aynı zamanda interlober fissürlerde de olmak üzere çepeçevre sarar. Paryetal plevra ise göğüs boşluğunun iç yüzünü kaplar ve bulunduğu kısımla uyumlu olacak şekilde adlandırılır: Kostal, mediyastinal ve diyafragmatik paryetal plevra. Hiler bölgede ana damarların ve ana bronşların yer aldığı alanda viseral ve paryetal plevra birleşir (10).

Plevral boşluk içinde her iki plevra yaprağının kolayca birbiri üzerinde kaymasını sağlayan yaklaşık  $0,26 \pm 0,1$  ml/kg sıvı vardır (11). Berrak, renksiz görünümde olan bu sıvının içeriği Tablo 1'de görülmektedir (7). Plevral yüzeyi kaplayan mezotel hücreleri,

irritasyonlara karşı duyarlıdırlar ve irritasyon durumunda kolaylıkla boşluktaki sıvıya dökülebilirler. Plevral sıvıda iyon konsantrasyonları anlamlı bir şekilde serumdakinden farklıdır. Bikarbonat düzeyi serum bikarbonat düzeyine göre %20-25 fazla, majör katyon olan  $\text{Na}^+$  serum düzeyine göre %3-5 az, majör anyon olan  $\text{Cl}^-$  ise serum düzeyine göre %6-9 azdır. Plevral sıvı  $\text{K}^+$  ve glukoz düzeyi plazmadakiyle neredeyse aynı gibidir (12).

**Tablo 1.** Plevra sıvısı içeriği

<b>Hacim</b>	0,1-0,2 ml/kg
<b>Hücre/mm<sup>3</sup></b>	1000-5000
<b>% mezotel hücresi</b>	%3-70
<b>% monosit</b>	%30-75
<b>% lenfosit</b>	%2-30
<b>% granülosit</b>	%10
<b>Protein</b>	0,1 g/dl
<b>% albümin</b>	%50-70
<b>Glukoz</b>	= plazma düzeyi
<b>LDH</b>	< %50 plazma düzeyi
<b>pH</b>	>= plazma

Plevra yüzey alanı 70 kg bir erkekte 4000 cm<sup>2</sup> olarak tahmin edilmektedir. Sıralı katmanlar dıştan içe doğru şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Gevşek ve düzensiz bağ dokusu (kan damarları, lenfatik lakunalar, duyu sinirleri, Tip 1 ve Tip 3 kollajen, elastin)
2. Bazal lamina
3. Tek sıralı mezotelyal hücre tabakası (mikrovillüsler)
4. Glikokaliks (mikrovillüslerin çıkıntılarını kaplayan müköz tabaka)
5. Plevral boşluk
6. Viseral plevranın mezotelyal hücre tabakası (mikrovillüsler ve üzerlerinde glikokaliks tabakası)
7. Bazal lamina

8. Kalın ve yoğun bağ dokusu (kan damarları, lenfatikler, sinirler, kollajenöz ve elastik lifler)

Plevral yüzeyi döşeyen mezotel hücreleri, pleomorfiktir ve büyük olasılıkla alttaki submezotelyal dokunun gerilme derecesine göre yassıdan küboid veya kolumnar şekle kadar değişiklikler gösterebilir. Mezotel hücrelerinin kalınlıkları 1-4  $\mu\text{m}$ , yüzey çapları 16-40  $\mu\text{m}$ 'dir. Bu hücreler 0,1  $\mu\text{m}$  çapında ve 3  $\mu\text{m}$  uzunluğunda olan yüzey mikrovillüsleri içerir. Viseral plevradaki mikrovillüslerin dansitesi, paryetaldeki mikrovillüslerin dansitesinden daha fazladır. Bu da toraksın alt kısımlarındaki sürtünmenin azalmasını ve hiyalüronik asitten zengin glikoproteinlerin tutulmasını sağlar (13).

Paryetal ve viseral plevra dış görünüşleri açısından benzer olmakla birlikte, yüzeylerinin altında önemli farklılıklar vardır. Paryetal yüzeyin altındaki konnektif doku tabakası düzdür. Viseral plevranın submezotelyal konnektif dokusu akciğerlerin içine doğru ilerleyen septalar oluşturur. Bu septalar pulmoner parankime destek sağlarken, öte yandan gaz alışverişini kolaylaştıran alt bölmeler oluşturur (14).

Plevranın damarları ana konnektif doku tabakasındadır. İnsanda viseral plevranın diğer türlere göre kalın olması, sistemik dolaşımdan yani bronşiyal arterden kanlanmasına bağlıdır. Viseral plevranın kostal bölümü a. pulmonalisten, mediastinal bölümü sindirim sistemi ile olan anastomozlardan beslenir. Drenaj interlober venler ve pulmoner venler aracılığıyla olur. Paryetal plevra interkostal arterlerden sağlanan yoğun bir kapiller ağa sahiptir. Drenaj interkostal venlere olur (7).

Lenfatik drenaj plevral boşluktaki sıvı miktarının dengede tutulmasında önemlidir. Lenfatik drenajın sağlanmasında, paryetal plevranın mezotelyal yüzeyinde komşu submezotelyal tabakadaki lenfatik ağa lakunalar yoluyla bağlanan stomata adı verilen açıklıklar önemli rol oynar. Paryetal plevranın kostal bölümü, parasternal ve paravertebral lenf nodlarına, mediastinal bölümü ise trakeobronşiyal lenf nodlarına drene olur. Paryetal plevranın aksine, viseral plevrada stomata ve lakunalar yoktur ve alttaki lenfatik damarlarının plevral boşluktan çok pulmoner parankime drene olduğu düşünülmektedir (14,15).

Duyusal sinir sonlanmaları paryetal plevrada (kostal ve diyafragmatik) bulunur ve başlıca ağrı duyusunu iletirler. Kostal plevra ve diyafragmatik plevranın periferi



interkostal sinir ile ve diyafragmatik plevranın merkezi frenik sinir ile inerve olur. Bu bölgelerin uyarılmasında ağrı duyusu sırası ile komşu göğüs duvarında ya da o taraf omuzda hissedilir (7,14).

### **2.3. Plevra Fizyolojisi ve Sıvı Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler**

Plevral boşluktaki sıvı, kayganlığı sağlayarak yaprakların birbirine sürtünmesini önler.

Plevral basınç (intratorasik basınç) subatmosferik yani negatiftir. Fonksiyonel rezidüel kapasite düzeyinde, göğüs duvarının genişleme ve akciğerlerin kollabe olma yönündeki doğal eğilimlerinin neden olduğu zıt yöndeki elastik güçler tarafından oluşturulur. Toraks yüksekliği boyunca değişen değerlere sahiptir. Bu negatif basınç akciğer geri çekim gücüne karşı koyarak alveollerin sürekli açık kalmasını ve solunum işinin devamlılığını sağlamada önemli role sahiptir (16).

Plevra basıncı, plevral boşluğa iğne, kateter, trokar veya balon yerleştirilerek doğrudan ya da özefagusu yerleştirilmiş bir balon yardımıyla dolaylı yoldan ölçülebilir. Plevral basıncın direkt ölçülmesi pnömotoraks veya plevral boşluğun enfekte olması gibi nedenlerden dolayı genellikle tercih edilmemektedir (17).

Plevral basınç, bazal kesimlerde en yüksek (en az negatif) ve apikal kesimlerde en düşüktür (en fazla negatif). Basınç her cm yükseklik için 0,20-0,93 cmH<sub>2</sub>O değişmektedir. Fark ayakta duran bir kişide 8 cmH<sub>2</sub>O ve üzerindedir. Toraksın orta kesiminde plevral basınç -6 cmH<sub>2</sub>O civarındadır. Bu fark apekteki alveollerin daha geniş olmasında ve ventilasyon dağılımında eşitsizlik olmasında etkilidir (18).

Plevral boşlukta bulunan ve ince bir tabaka halinde plevra yaprakları arasında yer alan az miktardaki sıvının kaynağı, başlıca paryetal plevradaki kapillerlerdir (19). Günde 1 litre sıvı hareketi olmakta ve vücut ağırlığının kg'ı başına 0,2-0,3 ml sıvı plevra boşluğunda bulunmaktadır.

#### **2.3.1. Plevral Membrana Uygulanan Basınçlar**

Transkapiller geçişe ilişkin Starling yasasına uygun olarak damar içi ve plevral boşluk arasında hidrostatik basınç ve onkotik basınç farklarına göre filtre edici bir basınç oluşmakta ve sıvı hareketinin plevral boşluğa doğru olması sağlanmaktadır. Bu nedenle

plevral sıvı, plazmanın ultrafiltratı şeklindedir (20). Tablo 2’de paryetal ve viseral plevra üzerine etkili basınçlar ve farkları gösterilmektedir (14).

Plevral sıvı oluşumunda etkili filtrasyon formülü aşağıdaki gibidir:

$$Q_F = L_P \cdot A [ (P_{cap} - P_{pl}) - \sigma(\Pi_{cap} - \Pi_{pl}) ]$$

$Q_F$ : Sıvı hareketi

$L_P$ : Membran filtrasyon katsayısı

$A$ : Membran yüzey alanı

$P_{cap}$ : Kapiller hidrostatik basıncı

$P_{pl}$ : Plevra hidrostatik basıncı

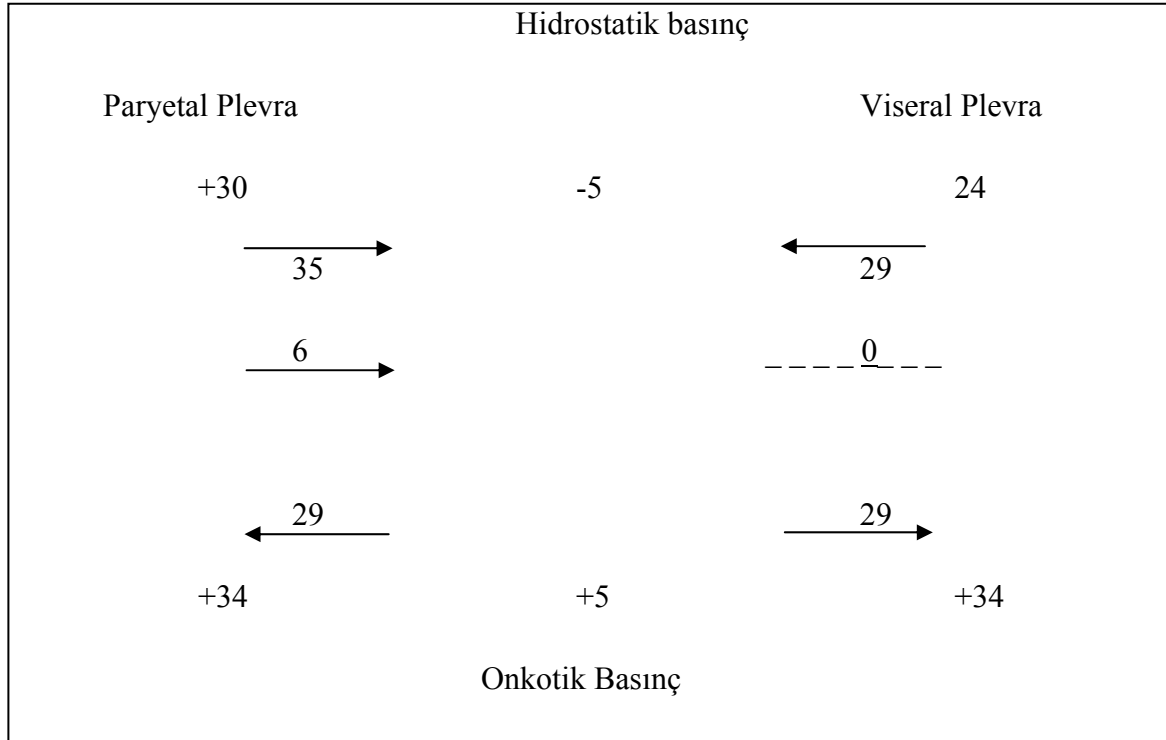
$\sigma$ : Membran solüt süzme katsayısı (0-1 arasında değişir)

$\Pi_{cap}$ : Kapiller onkotik basınç

$\Pi_{pl}$ : Plevral onkotik basınç

Paryetal plevrada kapiller hidrostatik basınç 30 cmH<sub>2</sub>O olup plevral boşluktaki -5 cmH<sub>2</sub>O basınçla aynı yönde yani sıvının plevral boşluğa doğru hareketine katkı sağladığı için söz konusu filtrasyon basıncı 35 cmH<sub>2</sub>O olmaktadır. Öte yandan kapiller onkotik basınç, sıvıyı damar içinde tutma yönünde rol oynar. Az miktarda protein içeriği ile plevral boşlukta 5 cmH<sub>2</sub>O civarında bir onkotik basıncın, paryetal plevradaki kapillerlerin onkotik basıncına (34 cmH<sub>2</sub>O) etkisi ile net onkotik basınç 29 cmH<sub>2</sub>O olur. Bu durumda net filtrasyon basıncı 35-29=6 cmH<sub>2</sub>O’dur. Sıvı hareketi paryetal plevranın kapillerlerinden plevral boşluğa doğrudur. İnsanda viseral plevra kalın olduğu ve viseral plevradaki kapillerler pulmoner venlere drene olduğu için buradaki sıvı hareketinin net gradiyenti sıfır olmalıdır (viseral kapillerlerdeki hidrostatik basınç paryetal plevra kapillerlerinden 6 cmH<sub>2</sub>O daha az olacağı için).

**Tablo 2.** Plevral boşluğa sıvı geçişini ve geri emilimini etkileyen hidrostatik ve onkotik basınçlar ve aralarındaki basınç farkları (değerler cmH<sub>2</sub>O olarak verilmektedir)



### 2.3.2. Plevral Membran Kalınlığı

Normalde az bir miktar plevral sıvı, boşlukta eşit olarak dağılmaktadır. Bu da plevral sıvının sürekli bir sistem olduğunu gösterir (12).

Paryetal plevra kalınlığı (30-40  $\mu\text{m}$ ), viseral plevraya oranla daha az olduğundan (40-80  $\mu\text{m}$ ) büyük moleküllü partiküllerin geçişi paryetal plevrada viseral plevraya göre daha fazla ve hızlı olmaktadır. Sağlıklı bireyde, plevral sıvının yaklaşık 0,3 ml/kg sıvı ve 1 g/dl protein içerdiği bilinmekte olup bu sabit oranın korunabilmesinin plevral membrana uygulanan basınçlar, membran kalınlığı ve membran filtrasyon özellikleri dışında başka faktörlerin varlığı ile de gerçekleşebileceği öne sürülmüştür (21).

### 2.3.3. Plevral İnterstisyel Uzaklık

Sıvı sistemik kapillerlerden, plevra interstisyumu ve membranını geçtikten sonra plevral aralığa ulaşır. Bu nedenle sıvının interstisyel aralıkta katedeceği yolun uzunluğu da önemlidir. Paryetal plevrada bulunan sistemik arterler (interkostal arterler) ile plevra yaprağı arasındaki uzaklık (10-12  $\mu\text{m}$ ), viseral plevranın vaskularizasyonunu sağlayan

bronşiyal arterlere uzaklığından (20-50 µm) daha azdır. Paryetal plevra damarlarının plevral aralığa daha yakın olması kandan filtre edilen sıvının paryetal plevra tarafından plevral aralığa daha kolay ve hızlı geçişini sağlamaktadır (21).

#### **2.3.4. Plevra Yapraklarının Kanlanma Özellikleri**

Plevral sıvı oluşumundan, plevral membranların sistemik kan dolaşımı sorumlu tutulmaktadır. Dolayısıyla, interkostal arterler aracılığıyla sistemik arteriyel dolaşımdan kanlanan paryetal plevra sıvı oluşumunda etkin bir role sahip olup pulmoner damarların ise sıvı oluşumunda rolü yoktur. Viseral plevra dolaşımını sağlayan bronşiyal arterler pulmoner venlere drene olurlar. Bu nedenle viseral plevra kapiller sisteminde kan akımı ve plevral sıvı filtrasyon basıncı paryetal plevraya göre düşük olur (22), ancak pulmoner vasküler basıncın arttığı durumlarda viseral plevra kaynaklı sıvı yapımı artar.

#### **2.4. Plevral Sıvı Emiliminde Rol Oynayan Faktörler**

Normal koşullarda plevral sıvı miktarı sabit kaldığında, sıvı emilim hızının sıvı oluşum hızına eşit olması beklenir. Plevral sıvı miktarı arttığında ise emilim hızı yirmi sekiz katına kadar çıkabilir (11). Önceki bilgilerimize göre, sıvının plevral boşluktan uzaklaştırılması, viseral plevradan geri emilim şeklinde olmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar, viseral plevranın su ve proteinlere karşı geçirgenliğinin paryetal plevraya göre belirgin düşük olduğunu göstermiştir. Plevral sıvının emiliminde en çok paryetal plevradaki lenfatik stomaların rol oynadığı yönünde bulgular saptanmıştır. Stomalardan emilen sıvı lakunalarda toplanır. Buradan toplayıcı lenfatiklere ve interkostal lenfatiklere akar ve parasternal ve buradan periaortik lenf nodlarına boşalır. Lenfatikler aracılığıyla sıvı yanında proteinler, hücreler ve diğer maddeler de uzaklaştırılır. Bu nedenle plevral aralıkta progresif protein konsantrasyon artışı olmaz. Lenfatik akım lenf damarlarının intrinsek kontraktilesinden ve solunum hareketlerinden etkilenir. Viseral plevranın su ve proteinlere karşı geçirgenliği paryetal plevraya göre belirgin olarak düşüktür.

## **2.5. Patolojik Durumlarda Plevral Sıvı Birikimi**

### **2.5.1. Kapiller Geçirgenlik Artışı**

Plevral dokuda gelişen patolojiler (inflamasyon, infeksiyon) plevral kapiller sistemi etkiler ve geçirgenlik artar. Kapiller damar duvarı geçirgenliğinde artış geliştiğinde ise damar dışına sıvı ve protein kaçıışı olur.

### **2.5.2. Hidrostatik Basınç Gradientinde Artış**

Venöz dönüşteki değişiklikler damar içi hidrostatik basınç değişikliklerine anlamlı düzeyde yansır. Arteriyel sistemdeki basınç artışları ise yüksek prekapiller direnç ve arteriyoler tonusun otoregülasyonu nedeniyle kapiller hidrostatik basıncı etkilemez. Sistemik venöz (paryetal plevra kapiller sistemini etkiler) ve pulmoner venöz basınçlardaki artış (viseral plevra kapiller sistemini etkiler) plevral sıvı yapımında artış ile sonuçlanır. Vasküler geçirgenliğin değişmediği durumlarda, venöz basınç artışları protein oranı düşük plevral sıvı birikimine neden olur. Plevral boşluk komşuluğundaki pulmoner interstisyel sıvı hidrostatik basıncı da plevral efüzyon oluşumunda etkin rol oyar.

### **2.5.3. Plevral Basınç Azalması**

Özellikle ciddi atelektazilerde görülür. Atelektatik alan ve çevresinde kapiller basınçların azalması ile plevral boşlukta proteinden fakir plevral sıvı birikir.

### **2.5.4. Onkotik Basınç Azalması**

Hipoalbuminemi sonucunda plazma onkotik basıncı azalacağından düşük protein içerikli plevral sıvı gelişir.

### **2.5.5. Peritoneal Boşlukta Sıvı Artışı**

Diyafagma altında oluşan sıvı çeşitli yollarla plevral boşluğa geçebilir. Pankreatitli olgularda yüksek amilaz içerikli sıvı diyafragmada nekroz geliştirerek peritondan plevraya geçebilmektedir. Aynı zamanda pankreas komşuluğunda plevral inflamasyon gelişmesi ile plevral kapiller geçirgenlik artmakta ve plevral sıvı oluşmaktadır.

Diyafragmatik sıvının hızla plevral boşluğa geçmesi durumunda diyafragma yüzeyinde gelişmiş defekttten bahsedilebilir. Bu defektler en sık kas tabakasının zayıf olduğu büyük damar ve özefagus hiatusları çevresinde gelişmektedir (23). Peritondaki yüksek basınç nedeniyle sıvı diyafragmatik deliklerden plevral boşluğa geçebilmektedir.

### 2.5.6. Duktus Torasikus Yaralanmaları

Duktus torasikusa bası veya zedelenmelerde mediastende şilöz nitelikte sıvı birikmekte ve şilotoraks oluşmaktadır.

### 2.5.7. Toraks Damar Yaralanmaları

Torakstaki kan damarlarında zedelenme sonucu plevral boşlukta kan toplanır ve hemotoraks oluşur.

## 2.6. Patolojik Durumlarda Sıvı Emiliminde Azalma

### 2.6.1. Paryetal Plevrada Lenfatik Obstrüksiyonu

Lenfatik damarlar tek yönlü kapaklara sahiptir. Lenfatik damarlarda akım damarların ritmik kontraksiyonu ve göğüs duvarının solunumsal hareketleri ile gerçekleşir. Lenfatik sistemi etkileyen intrensek ve ekstrensek faktörler Tablo 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 3.** Plevral sıvı Emiliminden sorumlu lenfatik drenaj sistemini etkileyen intrensek ve ekstrensek faktörler

<b>İntrensek faktörler</b>	<b>Ekstrensek faktörler</b>
Sitokin ve inflamatuvar mediyatörler	Solunum hareket kısıtlılığı
Endokrin anormallikler (hipotiroidi)	Lenfatiklere dıştan basınç
Radyasyon ya da ilaç hasarı	Lenfatik stoma blokajı
Lenfatiklerin tümörle infiltrasyonu	Plevra içi basınç azalması
Anatomik anormallikler (sarı tırnak sendromu)	Artmış sistemik venöz basınç

### **2.6.2. Sistemik Vasküler Basıncın Artması**

Lenfatik drenajın sistemik venöz dolaşıma katılmasından dolayı, santral venlerde basınç artması ile lenfatik akımda azalma olur. Allen ve arkadaşları vena kava süperiorda 15 mmHg'lik basınç artışı ile 24 saatte plevral sıvının arttığını göstermişlerdir (24).

### **2.6.3. Plevradaki Akuaporin Sisteminin Bozulması**

Akuaporinler (AQPs) membranlardan sıvı geçişini sağlayan bir protein ailesidir (25). Dört adet AQP akciğerde gösterilmiştir. Akciğerde AQP1 ve AQP5 su transportunda başlıca yoldur; buna rağmen akciğer zedelenmesi ile oluşturulan deneysel modellerde neonatal ve yetişkin akciğerlerde ne alveoler sıvı klirensi ne de sıvı toplanması AQP delesyonundan etkilenmiştir (26). Viseral ve paryetal plevra yakınındaki mikrovasküler endotelde ve viseral plevradaki mezotel hücrelerde immün boyama yöntemi ile AQP1 varlığı ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalar plevral ozmotik dengelenmenin, AQP1 su kanalları tarafından kolaylaştırıldığını ancak plevral sıvının toplanması veya klirensi ile ilişkili mekanizmalarda AQP1'in rol oynamadığını göstermiştir (18,27).

## **2.7. Plevral Efüzyonu Olan Hastada Tanısal Yaklaşım**

### **2.7.1. Klinik Değerlendirme**

Plevral efüzyonu olan olgularda öykü, belirti ve bulgular plevral efüzyona neden olan patolojiye ve sıvının miktarına bağlıdır. Plevral efüzyonlu olgularda sık görülen semptomlar plöretik ağrı, nefes darlığı ve öksürüktür. Etiyolojiye bağlı olarak ateş, siyanoz, çomak parmak ve diğer semptomlar bulunabilir. Tablo 4'te plevral efüzyonlu bir olguda klinik yaklaşımda dikkat edilmesi gereken hususlar belirtilmektedir.

**Tablo 4.** Plevral efüzyonlu olguda klinik tanı yaklaşımı

Öykü	Semptomlar
Yaş	Plöretik göğüs ağrısı
Cinsiyet	Nefes darlığı
Meslek	Kuru öksürük
Alışkanlıklar	<b>Primer hastalık semptomları</b>
Yaşadığı yer	
Temas	
Hastalık	
Ameliyat	
Tedavi	
Travma	
Doğum	
Aile öyküsü	
<b>Primer hastalık öyküsü</b>	

### 2.7.2. Radyolojik Değerlendirme

Plevral efüzyonların radyolojik görünümü, tetkik esnasında hastanın pozisyonuna, sıvının serbest veya loküle olmasına ve miktarına göre değişir.

Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde plevral boşlukta sıvı birikmesine bağlı ilk bulgu kostofrenik sinüslerde küntleşmedir (ortalama 175 ml sıvı). Sıvı miktarı arttıkça hemidiyafragma ve sinüslerin konturları silinir. Açıklığı yukarı bakan homojen dansite artışı oluşur (Damoiseau hattı). Fissürde sıvı toplanması, fissür seyrine göre, PA grafilerde homojen dansite artışına yol açar ki bu görüntü bazen kitle görünümünü taklit eder ve “hayalet tümör” olarak adlandırılır. Plevral aralıkta yer yer yapışıklıklar olduğu zaman plevral sıvı boşluğa serbest dağılamayacağından plevral tabanlı kitle görünümü verebilir ve ankiste plevral sıvı olarak adlandırılır. Plevral sıvı bazen diyafram kubbesine paralel yerleşir ve subdiyaframatik veya infrapulmoner sıvı olarak isimlendirilir. Az miktardaki plevral sıvıları saptamada ve yer kaplayan diğer olaylardan ayırt etmede yan akciğer grafileri ve lateral dekübitus grafileri yardımcıdır.



Akciğer grafileri ile ayırt edilemeyen sıvıların tespitinde, torasentez ve biyopsi yapılmasında, plevrada var olan kalınlaşma ve nodülleri saptamada toraks ultrasonografisinden (USG) yararlanılır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile malign ve benign plevral sıvılarda alttaki patolojiyi gösteren kısmen özgün bulgular tanımlanabilmiştir.

Etiyolojisi bilinmeyen eksudatif plevral efüzyonlarda, tanı aşamasında nadir de olsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemine ve pozitron emisyon tomografisine (PET) başvurulabilir.

### **2.7.3. Plevral Sıvıda Transuda-eksuda Ayrımı**

Plevral sıvılar, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Tablo 5'te plevral efüzyon nedenleri gösterilmektedir (28). Plevral sıvının etiyolojisinin belirlenmesinde transuda-eksuda ayrımı çok önemlidir. Bir hasta transuda karakterinde plevral sıvıya sahipse konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve siroz en sık nedenlerdir. Aksine eksuda vasfında plevral sıvı var ise; ülkemizde en sık nedenler pnömoni, malignite ve TBP'dir. Eksudatif plevral efüzyonun diğer sık görülen nedenleri, pulmoner embolizm, viral infeksiyonlar ve koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi sonrası oluşan efüzyonlardır. Ülkemizde plevral efüzyonlarla ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları Tablo 6'da görülmektedir (29).

**Tablo 5.** Plevral efüzyon nedenleri

<p><b>1. Transudatif Plevral Efüzyonlar</b>  Konjestif kalp yetmezliği  Siroz  Nefrotik sendrom  Glomerulonefrit  Böbrek yetmezliği  Periton diyalizi  Ürinotoraks  Miksödem  Hipoalbüminemi  Atelektazi  Sarkoidoz  Pulmoner emboli  Vena kava superior sendromu  Meigs sendromu  Fontan girişimi  Konstriktif perikardit  Plevraya serebrospinal sıvı sızması  Karaciğer transplantasyonu</p> <p><b>2. Eksudatif Plevral Efüzyonlar</b>  <b>F. Kadın hastalıkları ve doğum</b>  Overin hiperstimülasyon sendromu  Fetal plevral efüzyon  Postpartum plevral efüzyon  Meigs sendromu  Endometriyozis</p> <p><b>G. Kollajen vasküler hastalıklar</b>  Romatoid plörezi  Sistemik lupus eritematozus  Sjögren sendromu  Ailevi akdeniz ateşi  Churg-Strauss sendromu  Wegener granülomatozu</p> <p><b>H. İlaçlara bağlı plevral sıvı</b>  Nitrofurantoin  Dantrolen  Metiserjit  Ergot alkaloidleri  Amiodaron  İnterlökin-2  Prokarbazin  Metotreksat  Klozapin  Mitomisin  Bleomisin  Bromokriptin</p>	<p><b>2. Eksudatif Plevral Efüzyonlar</b>  <b>A. Neoplastik hastalıklar</b>  Metastatik hastalıklar  Mezotelyoma  Lenfoma</p> <p><b>B. İnfeksiyöz hastalıklar</b>  Bakteriyel hastalıklar  Tüberküloz  Fungal infeksiyonlar  Parazitik infeksiyonlar  Viral infeksiyonlar</p> <p><b>C. Pulmoner embolizm</b>  <b>D. Kardiyovasküler hastalıklar</b>  Koroner arter bypass cerrahisi  Postkardiyak hasar sendromu  Perikardiyal hastalık  Pulmoner ven stenozu (atrial fibrilasyonun kateter ablasyonu sonrası)</p> <p><b>E. Gastrointestinal hastalıklar</b>  Pankreas hastalıkları  Subfrenik apse  İntrahepatik apse  İntrasplenik apse  Özefagus perforasyonu  Abdominal cerrahi  Diafram hernisi  Endoskopik varis sklerozu</p> <p><b>2. Eksudatif Plevral Efüzyonlar</b>  <b>I. Diğer hastalıklar</b>  Asbest maruziyeti  Akciğer transplantasyonu  Kemik iliği transplantasyonu  Sarkoidoz  Üremi  Tuzak akciğeri  Radyasyona maruz kalma  Suda boğulma  Amiloidoz  Torakotomi  Elektrik yanıkları  Ekstramedüller hematopoez  Mediyastinal kist rüprütü  ARDS  Whipple hastalığı  Sifilis  İyatrojenik plevral efüzyonlar</p> <p><b>J. Hemotoraks</b>  <b>K. Şilotoraks</b></p>
---	--

**Tablo 6.** Ülkemizde plevral efüzyonlarla ilgili olarak yapılan bazı çalışmaların sonuçları

	<b>Toplam</b>	<b>KKY</b>	<b>PPE</b>	<b>MPE</b>	<b>TB Plörezi</b>
Çelik ve ark. (30)	53	%23	%19	%25	%23
Kanat ve ark. (31)	135	%17	%12	%36	%14
Kaçar ve ark. (32)	84	%10	%7	%32	%43
Çelik ve ark. (33)	44	%23	%16	%43	%18
Kodak ve ark. (34)	27	%22	%30	%33	%7
Şenyiğit ve ark. (35)	264	%6	%18	%38	%34
Borazan ve ark. (36)	81	%17	%11	%51	%14
Şenyiğit ve ark. (37)	61	%26	%30	%25	%10
Altuğ ve ark. (38)	69	%15	%5	%23	%8
Köktürk ve ark. (39)	112	%13	%8	%27	%29
<b>Toplam</b>	<b>930</b>	<b>%15</b>	<b>%22</b>	<b>%36</b>	<b>%17</b>

ABD’de plevral efüzyonların görülme sıklığı ve plevral efüzyon nedenlerine göre oranlar Tablo 7’de gösterilmektedir (40).

**Tablo 7.** Plevral efüzyonların görülme sıklığı (ABD)

<b>Plevral efüzyon</b>	<b>Olgu Sayısı †</b>	<b>% *</b>
Konjestif kalp yetmezliği	500 000	36
Parapnömonik efüzyon	300 000	22
Malign plevral efüzyon	200 000	14,5
Akciğer	60 000	
Meme	50 000	
Lenfoma	40 000	
Diğer	50 000	
Pulmoner emboli	150 000	11
Viral hastalık	100 000	7
Koroner arter bypas cerrahisi	50 000	3,6
Siroz	50 000	3,6
Gastrointestinal hastalık	25 000	1,8
Tüberküloz	2 500	0,18
Mezotelyoma	2 300	0,17
Asbestoz	2 000	0,15

†: Sağlık bakanlığının yıllık yeni olgu sayısı.

\* : Tüm plevral efüzyonlar içindeki oranı.

Plevral efüzyonlu bir olguya tanısal yaklaşım, öykü-fizik muayeneden torakotomiye kadar uzanan bir algoritma içerir (Tablo 8). Klinik ve radyolojik yaklaşım dışında yapılması önerilen, torasentezle alınan plevral sıvının incelenmesidir. Bu konuda standart yaklaşım, 1972 yılında Dr. Richard Light tarafından tarif edilmiş üç kriterden oluşan Light kriterlerinin kullanılmasıdır (Tablo 9). Bu kriterlerden en az birisinin pozitif olması halinde, plevral efüzyon eksuda olarak kabul edilir. Light kriterlerinin eksudatif sıvılar için doğru pozitiflik oranı %99, transudatif sıvılar için ise %75 dir (18).

**Tablo 8.** Plevral efüzyona tanısal yaklaşım

1. Klinik
2. Radyoloji
3. Torasentez
4. Plevra iğne biyopsisi
5. Bronkoskopi
6. Mediyastinoskopi
7. Torakoskopi
8. Torakotomi

**Tablo 9.** Light kriterleri I

Plevral sıvı proteini / Serum proteini > 0,5
Plevral sıvı LDH'sı / Serum LDH'sı > 0,6
Plevral sıvı LDH'sı > 2/3 Serum LDH'sı normal üst sınırı

Klinik olarak transuda olması beklenen ancak Light kriterlerine göre eksuda niteliği taşıyan sıvılar, tüm transudaların %15 kadarını oluşturur. Özellikle beklenmiş veya diüretik tedavisi görmüş hastaların plevral efüzyonlarında karşılaşılan bu durumda albümin veya protein gradienti bize yol gösterir. Serum-sıvı albümin gradienti >1,2 mg/dl ve serum-sıvı protein gradienti >3,1 mg/dl ise sıvı transuda olarak kabul edilmelidir. Light kriterleri ile birlikte protein gradienti kullanılması transuda-eksuda ayırımında %100'e yakın duyarlılık ve özgüllük sağlar (Tablo 10) (2).

**Tablo 10.** Light kriterleri II

<b>Protein gradienti: Serum proteini - Plevra sıvısı proteini &gt; 3,1 mg/dl ise transuda</b>
<b>Albümin gradienti: Serum albümini - Plevra sıvısı albümini &gt;1,2 mg/dl ise transuda</b>

Transuda-eksuda ayrımı konusunda Köktürk ve arkadaşlarının geliştirdiği formüllerde, literatürde en çok kabul gören parametreler birleştirilmiş ve bu formül ile oldukça yüksek doğruluk oranları elde edilmiştir (41).

### 2.8. Transudatif Plevral Efüzyonlar

Transudatif plevral efüzyonlar, çeşitli klinik durumlara eşlik edebilir. Olguların çoğunda plevral sıvıya yol açan hastalık kalp, karaciğer veya böbrek gibi akciğer dışı organlardan kaynaklanır. Transudatif efüzyonlar, plevra kapillerlerindeki plazma kolloid-ozmotik basıncını veya hidrostatik basıncı etkileyen ve plevral sıvı oluşum veya emilim mekanizmasında değişikliğe yol açan çeşitli sistemik faktörlere bağlı olarak gelişir (42). Sıvı, akciğer, plevra veya peritondan kaynaklanabilir. Plevra kapillerlerinin endoteli salimdir ve sıvının oluştuğu alanda kapillerlerin protein geçirgenliği normaldir. Bu nedenle transudatif bir efüzyonda hücre ve protein içeriği düşüktür (43). Plevral sıvıdaki beyaz küre sayısı transudatif efüzyonlarda  $<1000/\text{mm}^3$ 'tür.

Transuda ve eksuda ayrımının temel nedeni, eğer sıvı transuda ise, ileri tanısal girişimlere gerek olmaması ve tedavinin altta yatan nedene yönelik yapılmasıdır. Light kriterlerinin yetersiz kaldığı, KKY'ye bağlı eksuda vasfındaki plevral sıvılarda, sıvının gerçekte transuda olduğunu ortaya koyacak bir dizi metod öne sürülmüştür. Plevral efüzyon total kolesterol konsantrasyonu, serum-sıvı albümin gradienti ve plevral efüzyon/serum bilirübin oranı bunlar arasındadır.

Transudatif efüzyonların başlıca nedenleri şunlardır:

1. KKY
2. Perikardiyal hastalıklar
3. Siroz
4. Renal nedenler (nefrotik sendrom, ürinotoraks)
5. Periton diyalizi
6. Paramalign plevral efüzyonlar

7. Pulmoner embolizm
8. Hipotiroidi
9. Fontan girişim

## **2.9. Eksudatif Plevral Efüzyonlar**

### **2.9.1. Parapnömonik Efüzyon (PPE) ve Ampiyem**

#### **2.9.1.1. Epidemiyoloji**

Pnömoni, akciğer apsesi veya bronşektazi gibi pulmoner enfeksiyona eşlik eden eksuda karakterinde plevral sıvı birikimi **parapnömonik efüzyon**, efüzyon içerisindeki lökosit miktarının artması ve makroskopik olarak sıvının cerahat görünümü alması ise **ampiyem** olarak isimlendirilir (44). Eksuda niteliğindeki sıvıların en sık nedeni PPE'lerdir.

Güçlü antibiyotiklerin geliştirilmesine rağmen bakteriyel pnömoniler halen önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bakteriyel pnömoninin yıllık insidansı 4 milyon olarak tahmin edilmekte ve aşağı yukarı bu hastaların %25'inin hastaneye yatırılması gerekmektedir (45). Birçok faktöre bağlı olarak hastaneye yatırılan bakteriyel pnömonili hastaların %40'ında eşlik eden plevral efüzyon da vardır (44). Plevral efüzyonun eşlik ettiği pnömonili hastalarda mortalite ve morbidite oranları, sadece pnömonili hastalara göre daha yüksektir. Bu hastalarda artmış mortalite ve morbidite nedenlerinden biri de plevral efüzyona müdahaledeki hatalardır (46). Pnömoni ile ilişkili plevral efüzyonların çoğu, plevral sıvıya spesifik tedavi vermeden kendiliğinden geriler fakat hastaların ortalama %10'unda operatif müdahaleye gerek duyulur (44).

#### **2.9.1.2. PPE'lerin Patofizyolojisi**

PPE, parankimal inflamasyonun viseral plevraya ulaşması ve plevral kapillerlerde endotel inflamasyonuna ve geçirgenlik artışına yol açması ile ortaya çıkar. Kapiller geçirgenlik artışı nedeniyle oluşan eksuda niteliğindeki plevral sıvı başlangıçta plevral lenfatikler tarafından uzaklaştırılır, ancak giderek lenfatiklerin uzaklaştırma kapasitesini aşması ile plevral sıvı birikmeye başlar. İlk 48-72 saatte sıvı az miktardadır, sterildir, eksuda niteliğindedir; lökosit sayısı az, LDH düşük, glukoz normal düzeyde, pH ise 7,30'dan daha yüksektir (47). Gram boyama veya kültürde bakteri varlığı gösterilemez.

“Komplike olmamış parapnömonik efüzyon” olarak isimlendirilen bu *eksudatif dönemde* doğru antibiyotik tedavisi uygulanırsa sıvı rezorbe olur, tüp torakostomiye gerek kalmaz.

Eğer infeksiyon kontrol edilemezse, plevraya komşu alveoler alanlardaki bakteriler plevral boşlukta da çoğalmaya başlar ve *fibrinopürülan evre* başlar. Nötrofiller hızla çoğalır, kemotaktik faktörler bu inflamasyonun şiddetlenmesinde önemli rol oynar. Plevral sıvı miktarı arttıkça, pH ve glukoz düşer, lökosit sayısı artar. Bakterilerin çoğalması, plevral aralığa daha çok nötrofil göçüne, fagositoza ve izleyen oksidatif sürecin sonunda da daha çok glukoz kullanımına ve sonuçta daha çok CO<sub>2</sub> oluşmasına ve pH düşmesine yol açar. Nötrofil fagositozu ve bakteriyel metabolizma sonucunda glukoz 40 mg/dl’in altına iner. Glukoz metabolizmasının son ürünleri olarak CO<sub>2</sub> ve laktik asit birikir ve sonuçta pH 7,10’un altına inerken, LDH 1000’in üzerine çıkar. “Komplike parapnömonik plevral efüzyon” olarak adlandırılan bu dönemde sıvı fibrin septalarla birbirinden ayrılmış bölümlerde bulunabilir.

Tedavi edilmeyen olgularda 2-3 haftalık sürecin sonunda giderek yoğun inflamasyonla bakteri sayısı mm<sup>3</sup>’te 25.000’in üzerine çıkar, plevral aralıkta yoğun püy toplanır, bakteriler kültürde üretilebilir ve “ampiyem” gelişir. Plevral boşluğa metabolik olarak aktif fibroblast göçü olur. Sonuçta yoğun fibrin birikimi ile yer yer septalar gelişir ve ankiste, birbirinden septalarla ayrılmış “komplike ampiyem” gelişir (48). Püy giderek yoğunlaşır, fibrin, bakteri ve nötrofillerden oluşan debris artar ampiyem bu aşamada tedavi edilmezse nadiren spontan remisyonla sekelli olarak iyileşir ancak sıklıkla ya cilde fistülize olarak drene olur ve “empyema necessitatis” gelişir ya da “bronkoplevral fistül” gelişerek bronşlar yoluyla akciğerlere fistülize olur. Tüm bu süreçler sonunda akciğer kollabe olur, kalın bir plevrayla sıkıştırılır, ekspanse olamaz, restriktif fonksiyon bozukluğu gelişir. Bu döneme *organizasyon evresi* denir. Tablo 11’de PPE ve ampiyemin sınıflaması ve bu sınıflamaya uygun tedavi şeması gösterilmektedir (48).

**Tablo 11.** PPE ve ampiyem için sınıflama ve tedavi şeması

Tanı	Tanısal Kriterler	Tedavi
Önemsiz PPE	Lateral dekübit grafide 10 mm'den az	Antibiyotik, torasentez genellikle gerekli değildir
Tipik PPE	Lateral dekübit grafide 10 mm'den fazla sıvı Glukoz>40 mg/dl, pH>7.20 LDH< 3X normal serum üst sınırının Gram bakısı ve kültür negatif	Antibiyotik
Sınırdaki komplike PPE	pH 7-7.20 ve/veya LDH> 3X normal serum üst sınırının ve glukoz <40 mg/dl Gram bakısı ve kültür negatif	Antibiyotik ve seri torasentez
Basit komplike PPE	pH<7 veya glukoz<40 mg/dl veya Gram bakı yada kültür pozitif Lokülasyon ve püy yok	Antibiyotik ve tüp torakostomi
Kompleks komplike PPE	pH<7 veya glukoz<40 mg/dl veya Gram bakı yada kültür pozitif Çok sayıda lokülasyonlar	Tüp torakostomi ve fibrinolitik tedavi (nadir olarak torakoskopi veya dekortikasyon gerekebilir)
Basit ampiyem	Püy Serbest sıvı ya da tek lokül halinde sıvı	Tüp torakostomi ± dekortikasyon
Kompleks komplike ampiyem	Püy Birden fazla lokülasyon	Tüp torakostomi ± fibrinolitikler Torakoskopi veya dekortikasyon daha sık gerekir

### 2.9.1.3. PPE'lerin Bakteriyolojik Özellikleri

Kültür pozitif parapnömonik efüzyonların bakteriyolojik özellikleri antibiyotik sonrası dönemde değişmiştir. Antibiyotik öncesi dönemde ampiyem sıvılarında en çok *Streptococcus pneumonia* veya *Streptococcus hemolyticus* ürerdi. Antibiyotiğin yoğun kullanılmaya başlanmasından sonra yapılan çalışmalar sonucunda gram pozitif bakterilerden *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes*, gram negatif bakterilerden *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Haemophilus influenzae* ve anaerobik bakterilerden ise *Bacteroides sp* ve *Peptostreptococcus sp* daha çok üretilmiştir (39). Son yıllardaki yayınlar ise ampiyemlerin aerobik ve anaerobik bakterilerle oluşan



polimikrobik doğasını ortaya koymaktadır. Pnömonilerin toplum ya da hastane kökenli oluşuna göre etkenlerin niteliği değişmektedir (49).

#### **2.9.1.4. PPE'lerde Klinik Bulgular**

PPE ve ampiyemin klinik durumu hastanın aerobik veya anaerobik enfeksiyona sahip olup olmamasına göre değişmektedir. Aerobik bakteriyel enfeksiyonu olan plörezili hastaların kliniği, plörezisi olmayanlardan farksızdır. Ateş, öksürük, balgam, yan ağısı önemli klinik bulgulardır. Antibiyotik tedavisine rağmen 48 saatten daha fazla süredir devam eden ateş PPE'yi desteklemektedir. Aerobik pnömoni ve plörezisi olanların hepsinde ateş olmayabilir. Özellikle kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ateşsiz, silik semptomlar olabilir. Efüzyonun miktarına göre değişen derecelerde nefes darlığı olabilir. Aerobik bakteriyel pnömonilerin aksine, anaerobik bakteriyel enfeksiyonlarda subakut hastalık söz konusudur. Hastaların birçoğunda öyküde alkolizm ve aspirasyona yatkınlık oluşturan bir durum vardır; çoğunun ağız hijyeni bozuktur.

#### **2.9.1.5. PPE'lerde Tanı**

Pnömoni, akciğer apsesi ve bronşektaziye eşlik eden plevral efüzyon varlığı PPE tanısı için yeterlidir. Altta yatan primer patolojiye yönelik tedavi verilmesine rağmen klinikte gerileme olmaması veya daha da kötüleşme olması halinde torasentez yapılmalıdır. Sıvının LDH, pH, protein, glukoz, sitolojik inceleme, lökosit sayısı, gram bakışı, aerobik ve anaerobik kültürü gereklidir. Sıvının biyokimyasal özellikleri ve pH değeri tedavinin belirlenmesinde önemlidir (50).

### **2.9.2. Tüberküloz Plörezi (TBP)**

#### **2.9.2.1. Epidemiyoloji**

Tüberküloza (TB) bağlı plevral tutulum hastalığının her döneminde meydana gelebilir (primer, postprimer-reaktivasyon TB) ve akciğer dışı TB formları içinde TB lenfadenitten sonra ikinci sırada yer alır. Özellikle *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) enfeksiyonunun artması ile gelişmiş ülkelerde de sıklığı giderek artmaktadır (51).

TBP tanısı eksudatif plevral efüzyonu olan herhangi bir hastada göz önünde bulundurulmalıdır. Plevral efüzyon tüberkülozun izole belirtisi olabilir. Türkiye'nin pek

çok yerinde eksudatif plörezinin sebepleri arasında TB birinci sırada yer alır. Asbest maruziyetinin olduğu bölgelerde ise ikinci sırada yer alır. 1990 yılında yapılan 6 yayındaki 835 plörezi olgusunun %27'si TB plörezi (52). Gelişmiş ülkelerde orta-ileri yaş hastalığı ve daha çok reaktivasyon TB şeklinde iken, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde daha çok genç yaş hastalığıdır (53).

### 2.9.2.2. Patogenez

Çoğunlukla plevral sıvı toplanması ile kendini gösteren TB patogenezini hakkındaki bilgilerimizin çoğu kemoterapi öncesine aittir. Radyolojik olarak TB olmamasına rağmen TBP ortaya çıktığı zaman bu 6-12 hafta önceki primer TB'nin devamı veya reaktivasyon TB olabilir (54). TBP, basilin lenfojen, direkt yayım veya hematojen yolla plevraya ulaşmasıyla oluşur. Direkt yayımla TBP oluşumunda, akciğerdeki subplevral kazeöz odağın plevral boşluğa rüptürü söz konusudur (55). Bunun dışında komşu kostal ya da vertebrospondil kemik tüberkülozu odaklarının, peribronşiyal ya da mediastinal lenf nodlarının plevraya açılması sonucunda da gelişebilir. Periton TB'nin diyafragmadaki boşluklardan toraksa yayılmasına bağlı gelişebileceği gibi lenfohematojen yayılım sonucu da meydana gelebilir (56).

TB plörezinin patogenezinde oluşan gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu büyük rol oynar. Hipersensitivite reaksiyonu plevral boşluğa geçen tüberküloz proteinine karşı oluşur. Yapılan bir çalışmada tüberküloz basili ile immünize edilmiş kobaylarda, 3 ila 5 hafta sonrasında *purified protein derivative*'nin (PPD) intraplevral yoldan verilmesi ile eksudatif plevral efüzyon geliştiği görülmüştür (57). Hayvanlara antilenfosit serum verildiğinde ise plevral efüzyon gelişmesi baskılanmıştır. Deneysel TBP'nin gelişiminde nötrofiller anahtar rol oynar. Tavşanlara intraplevral BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) verildiğinde ilk 24 saatte plevral sıvıda başlıca nötrofillerin toplandığı görülmüştür. Plevral boşlukta nötrofiller, monositlerin plevral boşlukta toplanmasını sağlayan monosit kemotaktik peptidi salgılar ve böylece granülom formasyonunun oluşumuna katkıda bulunur. Deneysel TBP'nin BCG modellerinde, 2 ila 5. günlerde makrofajlar plevral sıvıda baskın hücreler haline gelir (55). BCG veya İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ) ile uyarılmış mezotel hücrelerinin makrofaj inflamatuvar proteini ve monosit kemotaktik peptidi salgıladığı gösterilmiştir (58). Üç gün sonra plevral sıvıda hücrelerin çoğunun lenfositler olduğu görülür. Periferik kan ile karşılaştırıldığında plevral sıvı T lenfositten zengindir.

CD4:CD8 oranı plevral sıvıda 3:4, kanda 1:7'dir (55). Plevral sıvıdaki T lenfositler, periferel kandaki T lenfositlere oranla PPD'ye daha hızlı yanıt verirler (59). Bu dönemde makrofaj aktivasyonu ve granülom oluşumundan sorumlu en önemli interlökinler IFN- $\gamma$  ve Tümör nekrozis faktör- $\alpha$ 'dır (TNF- $\alpha$ ) (60).

İnsanlarda da muhtemelen TBP gelişmesinde gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu önemli rol oynar. Bu nedenle plevral sıvının mikobakteriyel kültürü TBP'li birçok hastada negatiftir (61).

Ancak, TBP gelişimini sadece hipersensitivite reaksiyonu ile açıklamak doğru değildir. Çünkü plevrada granülomatöz iltihap ve basil tespit edilmektedir. Plevral sıvıda tüberküloz proteinine karşı spesifik olarak sentezlenen T lenfositler vardır (62). Tüberküloz proteinine bağlı gecikmiş hipersensitivite, TBP'nin çoğu klinik manifestasyonundan sorumlu olmasına rağmen, çoğu hastada ilk değerlendirmede PPD testi negatiftir. Bu paradoks iki faktörün kombinasyonu ile açıklanabilir. İlki TBP'li hastaların bazılarında dolaşımdaki mononükleer hücrelerin, periferel kanda dolaşan spesifik T lenfositleri baskılamasıdır. İkincisi, Leu-2 (süpresör/sitotoksik) ve Leu-3 (helper) pozitif T lenfositlerin plevral boşlukta toplanması olabilir (55).

TB plörezi gelişiminde plevral damar geçirgenliğinin artması ve plevral sıvıda artmış protein düzeyine bağlı olarak çok fazla miktarda sıvı oluşması olduğu düşünülebilir. Ancak bu düşüncüyü doğrulayabilecek bulgular hayvansal modellerde ispatlanamamıştır. Günümüzde, paryetal plevradaki şiddetli inflamasyona bağlı olarak plevral boşluğun lenfatik drenajının engellendiği (paryetal plevradaki stomaların yaygın inflamasyon sonucunda tıkanmasına bağlı olarak), buna bağlı olarak sıvı ve protein klirensinde bariz bir düşüş olduğu ve sonuçta plevral sıvı oluştuğu görüşü kabul edilmektedir (55).

### 2.9.2.3. Klinik

Öyküde tüberkülozlu hasta ile temas ve geçirilmiş tüberküloz önemlidir. Steroid kullanımı, immün yetmezlik, alkolizm, diyabet gibi predispozan faktörler bulunabilir. Erkeklerde daha çok görülür. TBP akut, subakut ya da nadiren kronik hastalık olarak başlayabilir. Semptomlar sistemik ve solunum sistemine ait olmak üzere ikiye ayrılabilir. Birçok hastada genellikle kuru öksürük, plöretik vasıfta göğüs ağrısı ve plevral sıvının

artmasına bağlı nefes darlığı görülür. Sistemik semptomlar ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı gibi klasik tüberküloz semptomlarıdır. Göğüs ağrısı genellikle öksürükten önce başlar. Birçok hastada ateş olabilir ama ateşin olmaması tanıyı dışlamaz (55).

Genelde TBP'li hastalar akciğer TB olanlara göre daha gençtir. Gelişmiş ülkelerde hastalar daha yaşlı olabilir. Reaktivasyona sekonder gelişmiş TBP'de yaş, primer TB sonrası gelişen plreziye göre daha fazla olma eğilimindedir (54). TBP'de efüzyon genellikle tek taraflıdır ve herhangi bir tarafta olabilir. TBP tedavi edilmediği taktirde genellikle 2-4 hafta içerisinde tam ya da tama yakın gerileme olur. Bu tür hastaların yaklaşık olarak %65'inde 5 yıllık süre içerisinde aktif akciğer TB ya da akciğer dışı TB formlarının geliştiği belirlenmiştir. Antitüberküloz tedavi ile bu formların gelişimi önlendiği için, TBP tanısının konulması ve tedavi edilmesi çok önemlidir (63).

#### **2.9.2.4. Tanı**

TBP tanısı, basilin balgamda, plevral sıvıda veya plevral biyopsi örneklerinde gösterilmesine veya plevral biyopside granülom yapısının gösterilmesine dayanır (64). Periferal kanda total lökosit sayısı tanıya yardımcı değildir, çünkü hastaların çoğunda lökositoz görülmez (55). Akciğer grafisinde çoğunlukla yalnız plevral sıvı görülür. Hastaların %20'sinde ise TB'ye bağlı parankimal infiltrat görülebilir (65).

PPD geçmişte, TBP'den şüphelenilen hastalarda tanıya yardımcı önemli bir testti. Ancak negatif deri testi, TBP tanısını ekarte ettirmez. TBP'si olan ve başlangıçta PPD'si negatif bulunan bir hastaya, semptomlar başladıktan 8 hafta sonra test tekrar edilirse hemen hemen her zaman pozitif sonuçlanır. Bu nedenle eksudatif plevral efüzyonu olan bir hastaya, semptomlar başladıktan 8 hafta sonra yapılan deri testi negatif bulunursa TBP ekarte edilebilir. Eğer hasta immünsüpresif ise PPD yine de negatif olabilir (55).

TBP'nin tanısında plevral sıvı analizi çok değerlidir. Sıvı daima eksuda niteliğindedir. Sıklıkla plevral sıvı protein düzeyi 5gr/dl'nin üzerindedir ve bu bulgu TBP' yi destekler. İki haftadan daha kısa süredir semptomları olan bir hastada plevral sıvıda hakim olan hücre polimorfnveli lkositlerdir. Semptom süresi uzadığa plevral sıvıda hakim olan hücrelerin lenfosit olduğu görülür (55). Sıvıda T ve B lenfosit dağılımı tanısalsal açıdan yararlı değildir. Eğer sıvıda eozinofil sayısı %10'un üzerinde bulunursa

TBP tanısından uzaklaşılır. Sıvıda mezotel hücre analizi de tanıda yararlıdır. Plevral sıvıda %5'ten fazla mezotel hücre görülmesi nadirdir. Buna rağmen hiç mezotel hücre görülmemesi de TBP tanısını koydurmaz.

Plevral sıvının direkt bakısında aside dirençli basil (ARB) incelemesi genellikle negatif sonuçlanır. Ancak HIV pozitif hastalarda yayma pozitifliği %20'den yüksek oranlarda bulunmuştur (65,66). Plevra sıvısının direkt bakısında ARB negatif bulunsa da, mikobakteriyel kültür yapılması önerilir. TBP'li hastaların alındığı birçok çalışmada plevral sıvı kültürü olguların %40'ında pozitif bulunmuştur (65).

Son 40 yıldır TBP tanısı çoğunlukla plevranın iğne biyopsisi ile konulmaktadır. Paryetal plevrada granülomun gösterilmesi tanıyı destekler. Kazeifikasyon nekrozu ve ARB yayma pozitifliğinin gösterilmesine gerek yoktur. Fungal hastalıklar, sarkoidoz, tularemi ve romatoid plörezi gibi diğer hastalıklar granümatöz plörezi yapabilmesine rağmen, granümatöz hastalıkların %95'i TBP'dir. Biyopside granülom yapısı gösterilemezse, biyopsi materyalinde ARB için boyama ve kültür yapılmalıdır. Biyopsi materyalinin kültür pozitifliği %55, plevral sıvı kültür pozitifliği ise %35 civarındadır. Bu nedenle plevral biyopsinin kültürü %20 ek pozitiflik sağlar (55).

Balgam yayma ve kültürü plevral efüzyonlu hastaların tanısız çalışmalarında gözden kaçan bir testtir. Conde ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada balgamda ARB yayma ve kültürü yapılan TBP'li 84 hastanın 44'ünde, ARB pozitif bulunmuştur. Bu 44 hastanın 10'unda kültür pozitif olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, normal radyografisi olan 64 hastanın 35'inde uyarılmış balgamda ARB pozitif olarak bulunmuştur (67).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) TB tanısında yararlı bir testtir. PCR yöntemi, mikobakteriyel DNA'nın amplifikasyonunu temel almaktadır. TBP tanısında PCR'ın duyarlılığı %20-81, özgüllüğü %78-100 arasında değişmektedir. Testin TBP tanısını koymadaki duyarlılığı ve özgüllüğü, test için kullanılan DNA segmentine göre değişmektedir. Sonuç olarak plevral sıvıda PCR, araştırma testi olarak kullanılmalıdır (68,55).

Son yıllarda plevral sıvıda tüberküloz antijenleri veya tüberküloz proteinine karşı spesifik antikorların ölçümü, TBP tanısında araştırma amaçlı kullanılmış ancak rutinde kullanılması önerilmemiştir (55).

Ayrıca TBP tanısında ADA, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , lizozim düzeylerinin ölçümü gibi birçok plevral sıvı analizi çalışması mevcuttur (69-72). Plevral sıvı ADA düzeyinin 70 U/l'nin üzerinde olması TBP tanısını desteklerken, plevral sıvı ADA düzeyinin 40 U/l'nin altında olması TBP tanısını dışlamaktadır (55).

### 2.9.3. Malign Plevral Efüzyon (MPE)

#### 2.9.3.1. Epidemiyoloji

Eksudatif plevral efüzyon sebepleri arasında, plevraya yayılan malign hastalıklar parapnömonik efüzyonlardan sonra ikinci sırada yer alır. Ancak parapnömonik efüzyonların birçoğunda sıvı miktarı az olduğu ve torasentez yapılmadığı için, torasentez yapılarak sıvının eksuda niteliğinde olduğu saptanan hastalarda, MPE'ler ilk sırayı alır. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada bütün plevral efüzyonların %24'ünü malignitelerin oluşturduğu saptanmıştır (73). MPE'lerin %75'ini akciğer, meme karsinomaları ile lenfomalar oluşturmaktadır. Tablo 12'de iki farklı seride yayınlanmış MPE nedenleri gösterilmektedir (74). MPE'lerin %12'sinde ise primer tümör tespit edilememektedir (75).

**Tablo 12.** İki Farklı Seride Malign Plevral Efüzyonların Sebepleri

Tümör	Spriggs ve Boddington <sup>1</sup> (%)	Anderson ve arkadaşları <sup>2</sup> (%)
Akciğer kanseri	43	24
Meme kanseri	25	26
Lenfoma ve Lösemi	8	26
Over kanseri	4	7
Sarkom	2	4
Uterus ve serviks kanseri	1	2
Mide karsinomu	3	1
Kolon karsinomu	1	0
Pankreatik karsinom	1	0
Safra kesesi karsinomu	1	0
Diğer karsinomlar	4	4
Primeri bilinmeyen	6	6

Akciğer kanseri: Bir çok seride akciğer kanseri malign plevral efüzyonun önde gelen nedenlerindedir (76). Akciğer kanseri ilk tespit edildiğinde hastaların ortalama %15'inde plevral efüzyon mevcuttur ancak hastalığın seyri sırasında olguların %50'sinde plevral efüzyon gelişir (77). Plevral efüzyon bütün akciğer kanser tiplerinde görülür fakat sıklıkla adenokarsinom ile ortaya çıkar (76). Küçük hücreli akciğer kanserinde plevral efüzyon görülme sıklığı azdır (%3-10) (78).

Plevral efüzyonu olan malign hastalarda sitolojinin pozitif olup olmadığının ortaya konulması cerrahi tedavi planlanması açısından önemlidir. Plevral efüzyonu ve akciğer kanseri birlikte olan hastalar evre 4 olarak sınıflandırılır (79).

Meme kanseri: Malign plevral efüzyon sebeplerinden ikincisi metastatik meme kanseridir. Goldsmith ve ark.nın yaptığı bir otopsi çalışmasında, meme kanseri tanısı olan 365 hastanın %46'sında plevral efüzyon saptanmıştır. Plevral efüzyon, lenfanjitik yayılımı olanlarda (%63), lenfanjitik yayılımı olmayanlara göre (%41) daha sık görülmüştür. Bu çalışmada hastaların %58'inde sıvının aynı tarafta, %26'sında karşı tarafta ve %16'sında her iki tarafta olduğu görülmüştür. Meme kanserlerinde primer tümör gelişimi ile plevral efüzyon gelişimi arasındaki süre ortalama iki yıldır fakat bu süre 20 yıla kadar uzayabilir (74).

Lenfoma: Malign plevral efüzyon sebepleri arasında lenfomalar üçüncü sırada yer alır (80). Hodgkin hastalığı süresince plevral sıvı insidansı %7 ile %21 arasında değişmektedir (81). Hodgkin hastalığı olan efüzyonlu hastaların ortalama %3'ünde ise şilotoraks ortaya çıkar.

### **2.9.3.2. Patofizyoloji**

MPE, kanser hücrelerinin plevral aralıkta görülmesi olarak tanımlanmaktadır. MPE gelişiminden çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Bu mekanizmalar içinde en sık suçlanan lenfatik obstrüksiyondur (82). Lenfatik obstrüksiyonun sıvı oluşumundan sorumlu olduğu konusundaki görüş lenf nodu metastazları ile plevra sıvı varlığının korele olduğunu gösteren postmortem çalışmalara dayanmaktadır (74). Malign plevral sıvılarda lenfatik drenaj iki ayrı mekanizma ile bozulur. Birincisi paryetal plevradaki lenfatik damar ağzlarının metastaz ile tıkanması, ikincisi ise paryetal plevradaki lenfatik damarların drene olduğu mediastinal lenf nodlarının invazyonu ve bunun sonucunda

plevral boşluktaki sıvı klirensinin azalmasıdır. Duktus torasikusun malign tümör ile obstrüksiyonu sonucunda oluşan plevral sıvı şilotoraks karakterindedir.

Light ve arkadaşlarına göre malign hastalıklara bağlı sıvı toplanmasında en sık mekanizma, plevra metastazına bağlı permeabilite artışıdır (82). Plevral metastazlardaki geçirgenlik artışının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte vasküler geçirgenliği en fazla arttıran ajanlardan biri olan vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF) düzeyinin MPE'lerde PPE'lere oranla daha fazla olmasının etken olabileceği öne sürülmektedir (83).

Paramalign sıvı, malign bir nedene bağlı olmasına rağmen doğrudan invazyon yoluyla oluşmayan sıvılardır. Malign hücreler doku ve sıvıda gösterilemez. Tümörün lokal ve sistemik etkilerine, tedavi komplikasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar.

Mediyastinal lenf nodunun tümör ile infiltrasyonu ise paramalign sıvı oluşumunda en sık görülen nedenlerden biridir.

Paramalign plevral sıvı oluşum nedenlerinden biri bronşiyal obstrüksiyondur. Neoplazm ana bronş veya lobar bronşu tıkadığı zaman, obstrüksiyonun distalinde atelektazi gelişir. Bu olaylar daha negatif plevral basınçla sonuçlanır. Basıncın daha da negatifleşmesi transuda niteliğinde plevral sıvı toplanmasına neden olur.

Paramalign plevral sıvı oluşumuna diğer bir neden ise, bronş distalinde infeksiyon gelişmesi ve parapnömonik efüzyona neden olmasıdır.

Malign tümör ile perikardiyal invazyon nadirdir. İnvazyon sonucunda oluşan perikardiyal efüzyon sistemik ve pulmoner dolaşımda hidrostatik basıncın artmasına ve bu da transuda karakterinde plevral sıvı oluşmasına neden olur. Bazen de perikardiyal efüzyonun plevral boşluğa drene olması sonucunda eksuda karakterinde plevral sıvı oluşur.

Malign hastalığı olanlarda özellikle de adenokanserde pulmoner embolizm insidansı artmıştır. Embolizmin neden olduğu plevral sıvı eksuda karakterinde olabilir.

İntratorasik neoplazmı olan hastalarda uygulanan radyoterapi (erken dönemde gelişen plörit, mediyastinal fibrozis, restriktif perikardit, vena kavanın tıkanması) veya kemoterapi plevral efüzyona neden olabilir.



Malign hastaların birçoğunda malnütrisyonu bağlı hipoproteinemi vardır ve bu da transuda karakterinde plevral sıvı oluşumuna neden olur. Tablo 13'te MPE oluşum mekanizmaları gösterilmektedir (74).

**Tablo 13.** Malign hastalıklarda plevral efüzyon oluşma mekanizmaları

Direkt Sonuç	Dolaylı Sonuç
Plevra metastazı ile artmış permeabilite	Hipoproteinemi
Plevra metastazı ile plevral lenfatik obstrüksiyon	Postobstrüktif pnömonitis
Mediastinal lenf nodu tutulumu ile plevral lenfatik drenajın azalması	Pulmoner embolizm
Duktus torasikus basısı (şilotoraks)	Radyoterapi sonrası
Bronşiyal obstrüksiyon (azalmış plevral basınç ile)	
Perikardiyal tutulum	

### 2.9.3.3. Klinik

MPE'si olan hastalarda görülen en sık semptom dispnedir ve %50'sinden fazlasında görülür. Kilo kaybı %32, halsizlik %21 ve anoreksi %14'ünde mevcuttur(84).

### 2.9.3.4. Tanı

PA akciğer grafisinde malign plevral efüzyon, sinüs kütülüğü yapacak kadar az miktarda veya bir hemitoraksı kaplayacak ve mediasteni karşı tarafa itecek kadar çok miktarda olabilir. MPE'ler genelde masif plevral efüzyona neden olmaktadır. PA akciğer grafisinde primer maligniteye ait anormallikler görülebilir. Yılmaz ve ark.nın yaptıkları çalışmada, BT'de plevral nodülarite, plevral bant, mediastinal plevral invazyon, ve plevral sıvının 1 cm'den kalın olması gibi bulguların, maligniteyi desteklediği gösterilmiştir (85).

MPE hemen hemen her zaman eksuda niteliğinde, seröz ve hemorajik bir sıvıdır (84). Plevral sıvı beyaz küre sayısı 1000 ile 10.000/mm<sup>3</sup> arasında değişmektedir. Lenfositler çoğunluktadır. Geçmişte %10'un üzerinde eozinofil bulunması MPE tanısından uzaklaştırmaktayken yakın zamanda yayınlanan ve eozinofilik plevral efüzyonu olan 392 olguyu içeren bir derlemede, olguların %17'sinde son tanı malignite olarak saptanmıştır (86).

MPE tanısı malign hücrelerin plevral sıvıda ya da plevranın kendisinde gösterilmesi ile konur. Birçok olguda bu, plevral sıvı veya plevral biyopsinin sitolojik incelemesi ile yapılmaktadır. Plevral efüzyonun sitolojik incelemesi ile %40-87 oranında tanı konur (87,88). Tekrarlanan torasentezler ile bu tanısal oran artmaktadır (ikinci torasentezde %27 ve üçüncü torasentez %5 ek tanısal oran). Pozitif sonuç insidansı primer tümörün cinsine bağlıdır. Metastatik adenokarsinomlu olguların çoğuna plevral sıvı sitolojisi ile tanı konmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomda sıvının bronş obstrüksiyonu veya lenfatik blokaja bağlı olarak gelişmiş olmasından dolayı pozitif sonuç daha az sıklıktadır. Sitolojik test pozitifliği, Hodgkin hastalığında %25, non-Hodgkin hastalığında %50-60 oranındadır. Sitolojik inceleme ile genellikle malignitenin histolojik tipi adenokarsinom örneğinde olduğu gibi sınıflandırılabilir, ancak tümörün primer odağı sıklıkla tespit edilemez.

İlk plevra sıvı sitolojisi negatif geldiği takdirde kapalı plevral biyopsi planlanmalıdır. Plevral biyopsi ile pozitif sonuç oranı %39 ile %75 arasında değişmektedir (74).

## **2.10. Eksuda Niteliğindeki Sıvıların Ayırıcı Tanısı**

### **2.10.1. Plevral Sıvının Görünümü ve Hücresel Değerlendirme**

Plevral sıvının makroskopik görünümünün değerlendirilmesi tanısal açıdan yardımcıdır. Sıvının rengi, yoğunluğu, kokusu, akışkanlığı tanımlanmalıdır. Kırmızımtırak renk kanın varlığına işaret eder. Hafif kahverengimsi renk kanın sıvıda uzun süreden beri var olduğunu gösterir. Plevral sıvıda hafif kan varsa eritrosit sayısı  $5.000-10.000/\text{mm}^3$  arasındadır. Eğer tamamen kanlı ise (muhtemelen eritrosit  $> 100.000/\text{mm}^3$ ) hemotoraks açısından hematokrit düzeyine bakılmalıdır. Eğer sıvı hematokriti, kan hematokritinin %50'sinden fazla ise hemotoraks vardır. Kanlı plevral sıvı varlığı malign hastalık, travma veya pulmoner tromboembolizmi akla getirmelidir. Kanlı plevral sıvı tekrarlayan torasenteze de bağlı olabilir.

Plevral sıvı lökosit sayısı tanıda sınırlı kullanıma sahiptir.  $1000/\text{mm}^3$  üzerinde lökosit transuda-eksuda ayırımında yardımcıdır. Eksudatif plevral efüzyonlarda nötrofil, plevral yüzeyin akut inflamasyonunu gösterir.

Pulmoner embolizme bağlı sıvı hemorajiktir ve çok sayıda eozinofil içerir. Hemorajik malign sıvıya genellikle eozinofili eşlik etmez. Plevral eozinofili, pleural boşlukta kan veya hava bulunmaması durumunda en sık asbestle ilişkili pleural efüzyonda görülür. Eozinofilik pnömoniye sıklıkla pleural efüzyon eşlik eder ve eozinofil oranı %38'in üzerindedir. İlaç reaksiyonlarına, parazitik hastalıklara ve Churg-Strauss sendromuna sekonder gelişmiş pleural efüzyonlar sıklıkla eozinofiliktir.

Plevral sıvıda lökosit sayısının %50'sinden fazlasının küçük lenfosit olması; MPE, TBP ve CABG cerrahisi sonrası pleural efüzyona işaret eder.

Mezotel hücreleri pleural boşluğu döşeyen hücrelerdir. Bu hücrelerin varlığı TBP'yi dışlamada yararlıdır. TBP'de inflamasyondan dolayı mezotel tabakası zedelenir ve fibrin ve inflamatuvar hücrelerle kaplanarak pleural boşluğa dökülmesi engellenir. Parapnömonik efüzyonda da mezotel hücresi görülmeyebilir.

Plevral sıvıda plazma hücrelerinin belli bir düzeye ulaşması multiple miyelomda görülür.

Bulanık sıvı hücresel içeriğin veya lipit içeriğin arttığını gösterir. Eğer santrifüj sonrası bulanıklık devam ediyorsa muhtemel sebep artmış lipit içeriğidir. Eğer bulanıklık kaybolmuşsa muhtemel sebep hücre veya diğer debrislerin artışıdır.

Sıvı, çikolata sosu veya ançuez ezmesine benziyorsa amebiyazis veya hepatopleural fistül akla gelmelidir. Çok akışkan pleural sıvı malign mezotelyomayı destekler. Tortulu görünüm bakteriyel enfeksiyona işaret eder. Sıvı idrar gibi kokarsa muhtemelen ürinotorakstır (40).

### **2.10.2. Plevral Sıvı Glukoz Ölçümü**

Eksudatif pleural sıvıların ayırıcı tanısında kullanılan bir parametredir (89). Eksudatif sıvılarda pleural glukoz düzeyi 60 mg/dl'den yüksektir (90). Glukoz düzeyi 60 mg/dl'nin altındaysa TBP, MPE, romatoid artrit (RA) bağlı sıvı ya da parapnömonik efüzyon akla gelmelidir. Diğer nadir nedenler ise paragonomiyazis, hemotoraks, Churg-strauss sendromu, lupus plöritisidir.

Düşük plevralsıvı glukoz düzeyi daha çok komplike parapnömonik efüzyonlarda görülür (18). Düşük plevralsıvı glukoz düzeyi PPE'lerde kötü prognozu gösterir ve tüp torakostomi veya torakoskopi gibi daha agresif tedaviyi gerektirir (91).

MPE'li hastaların %15-25'inde plevralsıvı glukoz düzeyi 60 mg/dl'nin altındadır ve düzey 10 mg/dl'nin altında olabilir. MPE ve düşük glukoz düzeyi olan hastalar, plevralsıvı glukoz düzeyi normal olanlara göre plevralsıvı boşlukta daha büyük bir tümör yüküne sahiptir. Ayrıca plevralsıvısında glukoz düzeyi düşük olan hastalarda plevralsıvı sitolojisi ve plevralsıvı biyopsinin pozitif bulunma olasılığı daha fazla (92), kimyasal plörodez ihtimali daha az (93) ve yaşam beklentisi daha kısadır (94).

Plevralsıvı glukoz düzeyi MPE ve TBP'de benzerdir. TBP'li birçok hastada glukoz düzeyi 80 mg/dl'nin üzerindedir.

RA'ya bağlı plevralsıvı efüzyonlar klasik olarak düşük glukoz seviyesine sahiptir. RA'ya bağlı düşük plevralsıvı glukoz düzeyinin açıklaması glukozun plevralsıvı efüzyon içine girişinde selektif blokaj olarak görünmektedir. Sistemik lupus eritematozusa (SLE) bağlı plevralsıvı efüzyon glukoz düzeyi genellikle normaldir (89).

### **2.10.3. Plevralsıvı Laktik Dehidrogenaz (LDH) Ölçümü**

Plevralsıvı LDH düzeyi transudaların eksudalardan ayırımında kullanılır. Protein düzeyi ile değil LDH düzeyi ile eksuda kriterini karşılayan hastaların çoğu ya parapnömonik efüzyon ya da malign plevralsıvı hastalığı olanlardır. Başlangıçtaki çalışmalar LDH düzeyinin sadece malign efüzyonlarda yükseldiğini bildirirken sonra yapılan çalışmalar LDH düzeyinin birçok eksudatif efüzyonda da yükselebileceğini göstermiştir. Bu nedenle eksudatif plevralsıvı efüzyonların ayırıcı tanısında, bu ayırım kullanılmaz (89). Plevralsıvı LDH düzeyi plevralsıvı inflamasyon derecesini gösterdiği için torasentez ile değerlendirilmesi önemlidir. Tanı konmamış plevralsıvı olan hastalarda seri torasentez ile LDH düzeyinin takip edilmesi bilgi vericidir. Eğer seri torasentezlerde plevralsıvı LDH düzeyi progresif olarak yükseliyorsa, plevralsıvı boşlukta inflamasyonun derecesinin gittikçe arttığı anlaşılır. Total plevralsıvı LDH ölçümü eksudatif efüzyonların ayırımında kullanışlı olmasa da izoenzimlerinin faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır.

#### 2.10.4. Plevral Sıvı Mikrobiyolojisi

Plevral sıvıda mikrobiyolojik tetkikler iki aşamalı olarak yapılmaktadır. Birincisi direkt mikroskopi ile, ikincisi kültür ile patojenin üretilerek saptanmasıdır. Kültür bakteriler, mantarlar ve tüberküloz basili için yapılır.

Direkt mikroskopik inceleme; örneğin kalitesinin belirlenmesi, klinikte hekime ön bilgi verilmesi, yaymada görülen ile kültürde üreyenin karşılaştırılmasına imkan vermesi nedeniyle önemlidir. Sıvının gram boyaması da yapılmalıdır. Mikobakteriler için yaymada rutin ARB boyası yapılır, ancak sonuç çoğunlukla negatiftir (95).

Aerobik ve anaerobik kültürler için, yatakbaşı kan kültürü ekimi tercih edilmektedir, çünkü bu methodla pozitif kültür sayısı artar (96). Mikobakteriyel kültürler için BACTEC sisteminin yatakbaşı ekimi ile kullanımı geleneksel methodlara göre daha yüksek verim ve daha hızlı sonuç sağlar. Eğer ekim yatak başında yapılamazsa sıvı anaerobik taşıma kabı içerisinde, oda ısısında laboratuvara taşınmalıdır.

#### 2.10.5. Plevral Sıvı Sitolojisi

Plevral sıvının sitolojik tetkiki, malign hastalığı plevraya yayılan hastaların %50'den fazlasında kesin tanı sağlayabilen, en çok bilgi verici laboratuvar işlemlerinden biridir. Malign hücreler, plevral sıvıdaki diğer hücrelerden ayıran birbirinden farklı özelliklere sahiptir (88). Sıklıkla malign hücreler geniştir. Malign hücrelerin çekirdeğinin uzunluğu, mezotel hücrelerin çekirdeği ve küçük lenfositlerin çekirdeği ile karşılaştırıldığında daha geniştir. Malign hücrelerin çekirdekçikleri de diğer hücrelerinki ile karşılaştırıldığında daha geniştir. Malign hücreler, yüksek çekirdek-sitoplazma oranına sahiptir. Bu nedenle plevral sıvıdaki hücrelerin çekirdek boyutları tanısız olarak kullanılmaktadır.

Sitolojik özellikler mezotelyoma ve adenokarsinomda da farklıdır. Mezotelyomalar, doğru papiller kümelenme, atipik çok çekirdeklilik ve hücre hücre eklenmeye eğilimliken adenokarsinomlar asinüs benzeri yapılanmaya ve balon benzeri vakuolasyona eğilimlidir (97). Malign plevral efüzyonların tanısız doğruluğu %40-87 olarak bildirilmiştir (87). Çeşitli faktörler bu yüzdeleri etkiler. İlki, malign hastalığı ve plevral efüzyonu ispatlanmış bir çok hastada sıvı malignitenin plevraya invazyonundan değil, KKY, pulmoner embolizm, pnömoni, lenfatik blokaj veya hipoproteinemi gibi

diğer faktörlere sekonder olarak oluşur. İkincisi pozitif sitoloji tümör tipine bağlıdır. Örneğin lenfomanın diffüz histiyositik tipi için hastaların %75'inde sitoloji pozitif iken, Hodgkin lenfomalı hastaların %25'inde pozitiflik saptanır (98). Sitolojik test adenokarsinomlarda sarkomlara göre daha sıklıkla pozitifdir. Üçüncüsü sonuçların doğruluğu, yaymalar değerlendirilirken hangi yolun kullanıldığına da bağlıdır. Eğer yayma ve hücre bloğu birlikte değerlendirilirse pozitif tanı yüzdesi tek metod kullanılmasına göre daha yüksektir (99). Dördüncüsü, sitolojik tetkik için daha fazla yayma yapılması raporlarda daha yüksek oranda pozitif yüzde sağlar (98). Plevral boşluğa yayılan malign hastalığı olan hastalarda plevral sıvı sitolojik tetkik pozitifliği %60 civarında iken üç ayrı örnek incelendiğinde bu oran %80'e kadar yükselir (89). Beşincisi, pozitif tanı insidansı sitoloğun tecrübesine bağlıdır. Altıncı ve sonuncusu pozitif tanı insidansı plevral boşluktaki tümör yüküne bağlıdır.

#### **2.10.6. Plevral İğne Biyopsisi**

Özel bir iğne yardımıyla paryetal plevradan örnek alınmasıdır. Eksuda niteliğinde plevral efüzyonu olup nedeni belirlenemeyen hastalarda endikedir. İlk olarak 40 yıl önce TBP tanısında kullanılmıştır. Son yıllarda çoklu ilaca dirençli TB'nin ortaya çıkmasından dolayı *Mycobacterium tuberculosis* kültürü tedavinin planlanmasında önemli olmaktadır. İğne biyopsisi ile elde edilen plevral örnek de kültüre ekilebilir. TBP'li hastaların %33'ünde plevral biyopsi kültürü pozitif ve plevral sıvı kültürü negatiftir (100). TBP'den şüphelenildiğinde ve TB belirteçlerine ulaşamadığı veya şüpheli olduğu durumlarda da plevral biyopsi yapılır.

Plevral biyopsi malign plevral sıvıların tanısında da kullanılabilir. Malign plevral sıvısı olan hastalarda pozitif plevral biyopsi oranları %39 ile %75 arasında değişmektedir. Genelde plevral sıvı sitolojisi plevral biyopsiye oranla tanı koymada daha üstündür. Eğer plevral sıvı sitolojisi negatif ise plevral biyopsi de genellikle tanı koydurucu değildir. Çünkü MPE'si olan hastaların %50'sinde kostal paryetal plevrada tümör yayılımı yoktur. Düzelmeyen, tanı konmamış plevral efüzyon olduğunda ve torakoskopi yapılamadığında plevranın iğne biyopsisi yapılmalıdır (74).

### **2.10.7. Torakoskopi (Plöroskopi) ve Torakotomi**

Açık plevral biyopsi veya torakoskopi için başlıca endikasyon ilerleyici tanı konmamış plevral hastalıklardır. Ayrıca torakoskopi plörodez ve yapışıklıkların giderilmesi amacıyla da kullanılmaktadır. MPE'lerde %98 ve TBP'de %94 tanı oranına sahiptir (101). Torakotomi ile plevral sıvının boşaltılması, plevranın eksplorasyonu ve biyopsi yapılabilir. Yüksek operatif mortaliteye sahip olması dezavantajdır. Torakoskopinin yapılamadığı veya kapalı plevral biyopsi ile tanı konulamadığında torakotomiye başvurulabilir (102).

### **2.11. Adenozin Deaminaz (ADA), C-Reaktif Protein (CRP) ve Alfa-1-Asit Glikoprotein (AAG) Düzeylerinin Eksudatif Plevral Efüzyonlardaki Yeri**

#### **2.11.1. Adenozin Deaminaz (ADA)**

ADA, adenozinin inozine ve deoksiadenozinin deoksiinozine dönüşmesini katalizleyen, başlıca T lenfositlerde bulunan bir enzimdir. ADA'nın majör fizyolojik rolü lenfositlerin farklılaşması ve çoğalmasıyla ilgilidir. ADA aktivitesi lenfositik hücrelerde, eritrositlere oranla 10 kat daha fazla bulunmaktadır. T lenfositlerde B lenfositlere göre daha yüksek oranlarda bulunur ve ayrıca T hücre farklılaşması esnasında düzeyinde belirgin artış olur (103). Bu enzimin plazma aktivitesi hücrel immüitenin aktif olduğu hastalıklarda yüksektir.

ADA'nın ADA1 ve ADA2 olmak üzere iki moleküler formu vardır. ADA1 bütün hücrelerde bulunur ancak en çok lenfosit ve monositlerde aktiftir (104). ADA2 sadece monositlerde bulunur; tüberküloz plevral sıvıların çoğunda bulunan ADA, ADA2'dir, diğer plevral sıvıların çoğunda bulunan ADA ise ADA1'dir (105).

ADA tayini ilk kez 1970 yılında akciğer kanseri için tanısal bir belirteç olarak önerilmiştir. 1973'te de Piras ve Gakis tüberküloz menenjitli hastalarda ADA enzim aktivitesinin beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar tarafından 1978 yılında ADA değerinin plevral efüzyonda da yüksek olduğu gösterildikten sonra bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. ADA'nın hücrel bağışıklık sistemiyle ilgili bir belirteç olarak bulunmasından ve bütün vücut doku ve sıvılarında yaygınlığından dolayı TBP'de de bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Total

ADA düzeyinin başka hastalıklarda da pozitif olmasından dolayı tanıyı güçlendirmek için izoenzimlerinin kullanılması teşvik edilmiştir (106).

ADA ve izoenzimlerinin tayini için Giusti ve Galanti'nin kolorimetrik yöntemleri kullanılır. Total ADA, adenzini deaminize ederek inozine ve ADA1, 2'deoksiadenozini deaminize ederek 2'deoksiinozine dönüştürürken amonyak açığa çıkarır. Açığa çıkan amonyak Berthelot reaksiyonu ile tayin edilir. Amonyak alkali solüsyonda fenol ve sodyum hipoklorit ile mavi renkli indofenolü oluşturur. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan renk amonyak konsantrasyonu ile doğru orantılı olup spektrofotometrik yöntem ile ölçülür (106).

Plevral sıvı ADA düzeyinin 70 U/l'nin üzerinde olması yüksek olasılıkla tüberkülozu düşündürürken 40 U/l'nin altında olmasının neredeyse tüberkülozu ekarte ettiği bildirilmektedir. Bununla birlikte düşük ADA düzeyi TB plörezi tanısını kesinlikle ekarte ettirmemektedir. Özellikle hastalığın başlangıç döneminde alınan sıvıda ADA düşük düzeyde saptanırken tekrarlayan torasentezlerde düzeyin arttığı görülmüştür. Ancak, devam eden düşük plevral sıvı ADA düzeylerinin TBP tanısını ekarte ettirdiği düşünülmektedir (107).

Plevral sıvı ADA düzeyi tanı konmamış plevral efüzyonlarda TBP tanısının dışlanmasında da kullanılabilir (108,109).

TBP tanısında ADA'nın değeri ülke koşullarına ve tüberküloz prevalansına göre değişir. ADA'nın negatif veya pozitif prediktif değeri hastalık prevalansına bağlıdır. Greco ve arkadaşlarının meta-analizinde prevalansın düşük veya orta olduğu ülkelerde negatif prediktif değerler yeterli, pozitif prediktif değerler ise düşük olduğu, buna karşın prevalansın yüksek olduğu ülkelerde pozitif prediktif değerler %99'lara ulaştığı bildirilmiştir (3).

Plevral sıvıda ADA düzeyi, TBP dışında romatoid artrit, bronkoalveoler karsinom, mezoteliyoma, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* pnömonileri, psittakoz, bruselloz, paragonomiyaz, infeksiyöz mononükleoz, ailevi Akdeniz ateşi, histoplasmoz, koksidioidomikoz ve ampiyemde de artmaktadır (107).

TBP prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, 35 yaşın altında, malignite kuşkusu olmayan, klinik olarak TB düşünülen ve ampiyemin ekarte edildiği hastalarda yüksek



plevral sıvı ADA düzeyinin (>47 U/l) antitüberküloz tedavi başlanması için yeterli olduğu ve plevral biyopsiye gerek kalmayabileceği bildirilmektedir (110).

Özet olarak plevral sıvı ADA düzeyinin ölçümü TBP tanısında kullanışlı bir testtir. Lenfositik plevral efüzyonu olan hastalarda ADA düzeyinin 40 U/l'nin üzerinde olduğunun gösterilmesi güçlü bir şekilde TBP tanısını destekler. Eğer lenfositik plevral efüzyon TBP'ye bağlı değilse plevral sıvı ADA düzeyleri genelde 40 U/l'nin altındadır.

### 2.11.2. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, nonkovalen bağla bağlanmış glikozillenmemiş beş polimerik proteinden oluşur. İnflamasyon ve doku hasarının bir göstergesi olarak günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli uyarılara (biyokimyasal, fizyolojik, immünolojik reaksiyonlar, maligniteler, infeksiyöz ajanlar) cevap olarak karaciğerden sentez edilir (*akut faz cevabı*) ve üretimi IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokilerin kontrolü altındadır (111). Polisakkaritlere bağlanma özelliği vardır. Kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, fosfatilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonlarının yokluğunda ise histonlar gibi polikatyonlara bağlanabilir. CRP bu moleküllerden birine bağlandığında klasik kompleman yolunu aktive eder. CRP, enflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir.

CRP düzeyleri, immünnelometri, immünturbidimetri, immünluminometri, radyal immün difüzyon, radyo-immünoassay ve ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemleri ile ölçülmektedir (112).

CRP düzeyinin ölçümü organ hastalıklarında hastalığın aktivite derecesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanışlı bir testtir (113). Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ile de yükselir. Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5mg/l gibi çok düşük konsantrasyonlardadır.

CRP düzeylerinin bakteriyel infeksiyon, inflamasyon, neoplazm, pulmoner tromboembolizm, travma, diğer bazı pulmoner hastalıklara bağlı plevral efüzyonlarda arttığı gösterilmiştir (113,114). Son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde özellikle de ateroskleroz ve akut koroner sendromların teşhisinde kullanılmaya başlanmıştır (115).

CRP inflamasyon bölgesinde 3000 kat kadar artabilir. Sistemik dolaşımdan plevral aralığa geçebileceği gibi plevral yapraklar arasındaki inflamasyona bağlı olarak

lokal üretimi de söz konusudur (116). Plevral sıvı CRP düzeyinin PPE'lerde, transudatif efüzyonlara göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür (4).

Eksudatif pleural efüzyonların ayrımında pleural sıvı CRP düzeyinin etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışmada PPE'lerde, MPE ve TBP gruplarına göre daha yüksek olduğu, TBP gruplarında ise MPE gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (4,117).

### **2.11.3. Alfa-1-Asit Glikoprotein (AAG)**

Serum proteinlerinin  $\alpha$ 1-globulin bandına dahil olan AAG, orosomukoid (ORM) olarak da bilinir. Tüm proteinler içerisinde en yüksek oranda (%45) karbonhidrat içeren bir plazma proteindir. 181 aminoasitlik polipeptit zincire sahip olan AAG'nin moleküler ağırlığı küçük olup (40.000 D) şeker yanında sialik asitçe de zengindir. Başlıca karaciğerde üretilmesine rağmen, akciğerde hiperplastik alveoler tip II hücrelerde de tespit edilmiştir. Yapımı IL-6 gibi sitokinler tarafından tetiklenir. Yapısında beş adet N-bağlı glikan ihtiva etmektedir. Plazma yarı ömrünün 3 ila 5 gün olmasının nedeni glomeruler filtrata kolaylıkla geçebilen düşük moleküler ağırlığa sahip olmasıdır. Enflamasyon ve doku nekrozuna cevap olarak plazma seviyesi artar. Akut faz reaktanı olarak ilk yükselen CRP ve  $\alpha$ 1-antikimotripsinden sonra ilk 24 saat içinde plazma seviyesi yükselmeye başlar. İki ila beş kat artarak maksimum seviyeye 3-5'inci günlerde ulaşır. İnflamasyon iyileşirken AAG düzeyi de buna paralel olarak düşmektedir. Pulmoner inflamasyon sürecine cevapta önemli bir immünmodulatördür ve doku yıkımına aracılık eden inflamasyonda koruyucu ajan olduğu belirtilmiştir (118,119).

Gebelik gibi fizyolojik durumlarda ve karaciğer sirozu, renal hastalıklar ve kanser gibi birçok patolojik durumda artar. Fizyolojik durumlarda plazma düzeyi 0.36 ila 1.46 g/l arasındadır. Kanser de içinde bulunduğu birçok durumda AAG düzeyinin artması kötü prognozu gösterir. Aktif akciğer ve kolorektal kanserli hastalarda plazma düzeyi inaktif hastalığı olanlar ile karşılaştırıldığında AAG düzeyinde anlamlı artış olduğu raporlanmıştır (120).

Serum AAG düzeyinin, akciğer kanseri tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (121).

Önceki çalışmalar akut faz proteinlerinin transuda-eksuda ayrımında kullanılabileceğini göstermektedir (5,6,122).

AAG düzeyi, serum, plevral sıvı, BOS, idrar gibi örneklerde immünotürbidometrik yöntem veya ELISA ile ölçülür.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya Ocak 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi polikliniklerine başvuran ya da göğüs hastalıkları kliniğinde plevral efüzyon etiyolojisi, parapnömonik efüzyon, ampiyem, TB plörezi, malign plörezi tanıları ile takip edilen toplam 93 hasta alındı. Her hastadan çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair onam formu alındı. Çalışma protokolü lokal etik kurul tarafından onaylandı.

#### 3.2. Plevral Efüzyonların Tanısal Kriterleri

Plevral efüzyon etiyolojisinin belirlenmesinde klinik özellikler, uygun tanısal test sonuçları ve her hastanın tedaviye verdiği cevap göz önünde bulunduruldu. Hastaların tanımlanması önceden belirlenmiş olan kriterlere göre yapıldı.

Buna göre MPE tanısı; akciğer kanserine sekonder oluşan malign plevral efüzyon (sitolojik incelemede veya biyopsi örneğinde malign hücrelerin gösterilmesiyle veya histolojik olarak kanıtlanmış primer akciğer malignitesi olan hastalarda plevral efüzyonun başka nedenlerinin ekarte edilmesi sonucu) veya diğer malign efüzyonların (diğer malignitelere sekonder geliştiği net olarak ortaya konan ve plevral efüzyon gelişimi için başka nedenlerin dışlandığı durumlar) varlığında konuldu.

TBP tanısı, plevral sıvıda, balgamda ya da plevral biyopsi örneğinde, ya pozitif boyanma veya kültürle *Mycobacterium tuberculosis* varlığının gösterilmesi veya plevra biyopsisinde tipik kazeifikasyon nekrozu gösteren granülomların varlığı ile konuldu.

PPE tanısı ise, akut febril hastalıkla ilişkili pulmoner infiltratların, pürülan balgamın ve antibiyotik tedavisine cevabın bulunmasıyla tanımlanan pulmoner enfeksiyon varlığında veya plevral sıvıda mikroorganizmanın gösterilmesiyle ya da plevral boşlukta püü varlığında konuldu.

### 3.3. Örneklerin Toplanması ve ADA, CRP ve AAG Düzeylerinin Ölçümü

Plevral efüzyon ile başvuran hastalardan transuda-eksuda ayrımı için plevral sıvı, ve eş zamanlı venöz kan alındı. Sıvı örneklerinde total hücre sayımı, LDH, glukoz, total protein, albümin, pH, dansite ölçümleri yapıldı. Eş zamanlı alınan kan örneklerinde ise LDH, glukoz, total protein ve albümin düzeyleri ölçüldü. Elde edilen değerlere göre, Light kriterleri kullanılarak transuda-eksuda ayrımı yapıldı. Mikrobiyolojik incelemeler yönünden, plevral sıvı aerobik kültür, Gram boyama, ARB direkt bakışı ve kültürü yapılarak incelendi. Malign efüzyon tanısı için sitolojik inceleme yapıldı. Eksuda niteliğinde plevral sıvısı olan bütün hastalardan başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde ve tercihen tedaviye başlanmadan önce torasentez ile plevral sıvı örnekleri alındı. Hastalardan eş zamanlı 10 ml venöz kan alındı. Alınan kan ve plevral sıvı örnekleri 3500 rpm'de 5 dk. santrifül edildi. Elde edilen süpernatantlar -80°C'de donduruldu.

#### 3.3.1. ADA Düzeyinin Ölçümü

ADA aktivitesi, serumda ve plevral sıvı örneklerinde, spektrofotometrik yöntemle dayalı ticari marka kit (ADA Kinetik UV kit, BEN-Biochemical Enterprise S.r.l. İtalya) kullanılarak çalışıldı. ADA aktivitesini saptamada Olympus AU2700 (Mishima Olympus CO, LTD, Japan) marka otoanalizör kullanıldı.

Testin prensibi: ADA'nın adenzini hidrolizinin katalizi sonucunda oluşan amonyak  $\alpha$ -ketoglutarat ve NADH ile reaksiyonu sonucunda NAD oluşur. NADH'nin absorbansındaki azalmanın derecesiyle orantılı olarak ADA aktivitesi ölçüldü.

#### 3.3.2. CRP Düzeyinin Ölçümü

Hs-CRP ölçümleri Immulite 2000 hormon analizöründe (DPC Cirrus Inc, Los Angeles, CA USA) kemilüminesan enzim immünassay yöntemiyle gerçekleştirildi.

#### 3.3.3. AAG Düzeyinin Ölçümü

Serum ve plevral alfa-1-asit glikoprotein düzeyleri enzim bağlayıcı immünosorbent ölçüm yöntemi (ELISA) ile ticari marka kitler (Assay Pro Inc., Assay Max Human alpha-1-Acid Glycoprotein ELISA kit, Katalog no: EG5001-1, USA) kullanılarak ölçüldü.

Bunun için tüm serum örnekleri 1:1000 oranında sulandırıldı. Serum örnekleri biotinli AAG ilave edildikten sonra 2 saat süreyle oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra hazırlanmış olan streptavidin solüsyonu eklenerek 30 dakika daha inkübasyona devam edildi. Kromojen sübstrat eklenmesi ile renk oluşumu gözlemlendikten sonra reaksiyon durduruldu. 450 nm'de mikropate ELISA okuyucusunda AAG konsantrasyonları belirlendi.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Veriler kodlandı ve bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS for Windows 15.0 (SPSS Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th flor Chicago, Illinois 60606, USA) istatistik programı aracılığıyla istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde; 3 farklı plevral efüzyon grubunda biyolojik belirteçlerin tanı koyduruculuğu ROC (Reveiver Operating Characteric) eğri analizi ile ve bu analiz sonucunda çizilen eğri altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. Ölçülen her bir parametre için olgular iki gruba ayrıldı. Örneğin, PPE grubunda ölçülen plevral sıvı CRP değerinin tanı koyduruculuğunun değerlendirilmesinde, olgular PPE grubu ve diğer olgular olmak üzere ikiye ayrıldı. ROC eğri analizine ek olarak duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Plevral efüzyon gruplarında tek tek üç biyomarkırın belirleyiciliğinin değerlendirilmesinde multinominal lojistik regresyon analiz testi kullanıldı. Serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeyleri arasındaki korelasyon gruplar ayırt edilmeden veya tek tek her gruba göre değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 37 PPE (18 tipik PPE ve 19 komplike PPE), 40 MPE ve 16 TBP tanımlı olmak üzere toplam 93 hasta alındı. 41 (%44,1) erkek ve 52 (%55,9) kadın hastadan oluşan çalışma grubunda yaş ortalaması  $59,8 \pm 17,8$  idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 14'te görülmektedir.

**Tablo 14.** Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre demografik özellikleri

Demografik özellikler	PPE (n=37)	MPE (n=40)	TBP (n=16)
Yaş (Ort. $\pm$ SS)	62,1 $\pm$ 17,6	62,6 $\pm$ 12,9	45,2 $\pm$ 22,2
Cinsiyet (K/E)	13/24	21/19	7/9
Sigara öyküsü			
İçiyor, n(%)	20 (%54,1)	13 (%32,5)	9 (%56,3)
İçmemiş, n(%)	15 (%40,5)	26 (%65,0)	6 (%37,5)
Bırakmış, n(%)	2 (%5,4)	1 (%2,5)	1 (%6,3)
Paket-yıl (Ort. $\pm$ SS)	38,4 $\pm$ 30,7	48,2 $\pm$ 23,0	27,9 $\pm$ 23,9

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında cinsiyet, sigara öyküsü ve sigara içme miktarı (paket-yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Gruplar yaş açısından karşılaştırıldığında TBP grubundaki olguların yaş ortalamasının diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük olduğu ( $p < 0,05$ ), PPE ve MPE grupları arasında ise anlamlı fark olmadığı saptandı.

PPE grubu komplike PPE (sınırdaki komplike, basit komplike, kompleks komplike, basit ampiyem ve kompleks komplike ampiyem) ve tipik PPE olarak sınıflandırıldı. Olguların 19'u (%51,3) komplike PPE grubundaydı. MPE grubunda 3 (%7,5) olguda sıvının ampiyem niteliğinde olduğu saptandı. Plevral sıvı özellikleri, bu tipik PPE (TPPE) ve komplike PPE (KPPE) grupları da göz önünde bulundurularak Tablo 15'te sunulmuştur.

**Tablo 15.** Gruplara göre plevral sıvının biyokimyasal özellikleri ve hücresel içeriği

		Sayı (n)	Ortalama ± SS	Minimum	Maximum
Glukoz (mg/dl)	TPPE	18	121,6±34,3	40,0	598,0
	KPPE	19	74,9±136,4	0,0	598,0
	Toplam PPE	37	97,6±102,1	0,0	598,0
	MPE	40	105,8±51,7	4,0	210,0
	TBP	16	91,2±32,8	38	180,0
LDH (U/l)	TPPE	18	381,7±229,2	174,0	966,0
	KPPE	18	2316,7±1652,9	88,0	5000,0
	Toplam PPE	36	1349,2±1521,6	88,0	5000,0
	MPE	39	470,2±508,6	10,0	2535,0
	TBP	16	577,5±505,7	156,0	1845,0
WBC (µl)	TPPE	18	9405,5±17547,4	100,0	64900,0
	KPE	18	22455,5±35568,1	100,0	133000,0
	Toplam PPE	36	15930,5±28422,2	100,0	133000,0
	MPE	37	1835,1±1398,2	100,0	6100,0
	TBP	14	6175,0±3318,1	1900,0	11450,0
Nötrofil (%)	TPPE	18	59,0±25,9	14,0	95,0
	KPPE	18	72,0±21,0	35,0	99,0
	Toplam PPE	36	65,5±24,1	14,0	99,0
	MPE	35	41,7±20,8	10,0	91,0
	TBP	14	45,6±32,9	3,0	91,0
Lenfosit (%)	TPPE	17	22,0±22,2	1,3	70,0
	KPPE	18	15,5±13,3	0,4	38,0
	Toplam PPE	35	18,6±18,2	0,4	70,0
	MPE	35	34,3±21,5	4,8	77,0
	TBP	14	38,7±34,9	0,8	92,0
pH	TPPE	15	7,39±0,1	7,21	7,60
	KPPE	17	6,90±0,24	6,47	7,26
	Toplam PPE	32	7,10±0,3	6,40	7,60
	MPE	13	7,30±0,1	6,90	7,40
	TBP	6	7,30±0,0	7,30	7,40

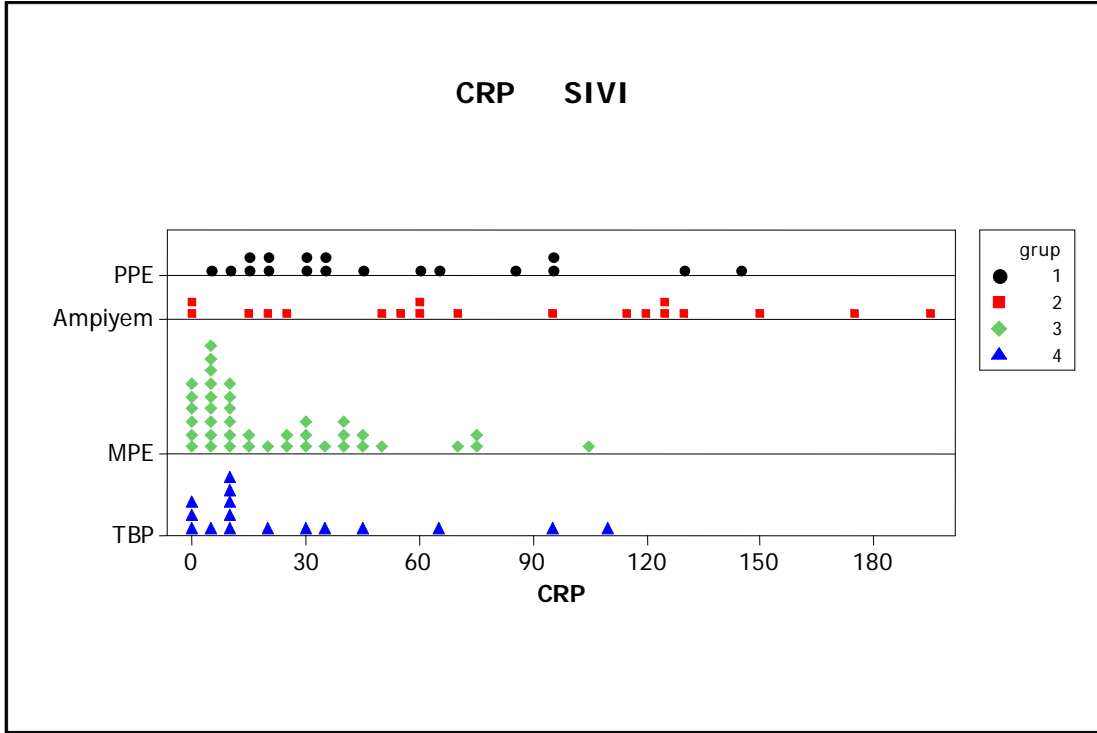
Her grupta ayrı ayrı serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin ortalamaları hesaplandı (Tablo 16). CRP düzeyinin KPPE grubunda seröz eksudatif efüzyonların tümünden daha yüksek düzeyde olması beklendiğinden ortalamalar hem toplam PPE hem de TPPE ve KPPE grupları için ayrı ayrı sunulmuştur. Gruplara göre



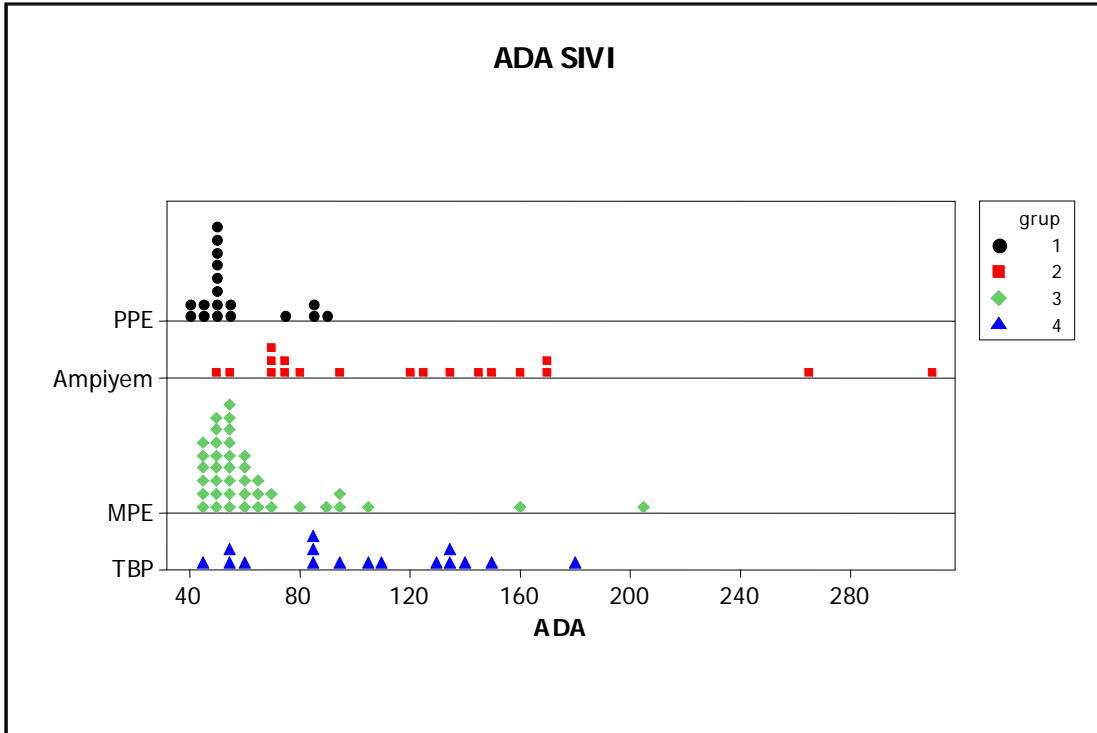
plevral sıvı CRP, ADA ve AAG düzeylerinin noktasal dağılımı Şekil 1, 2 ve 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 16.** Her grupta serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin ortalamaları

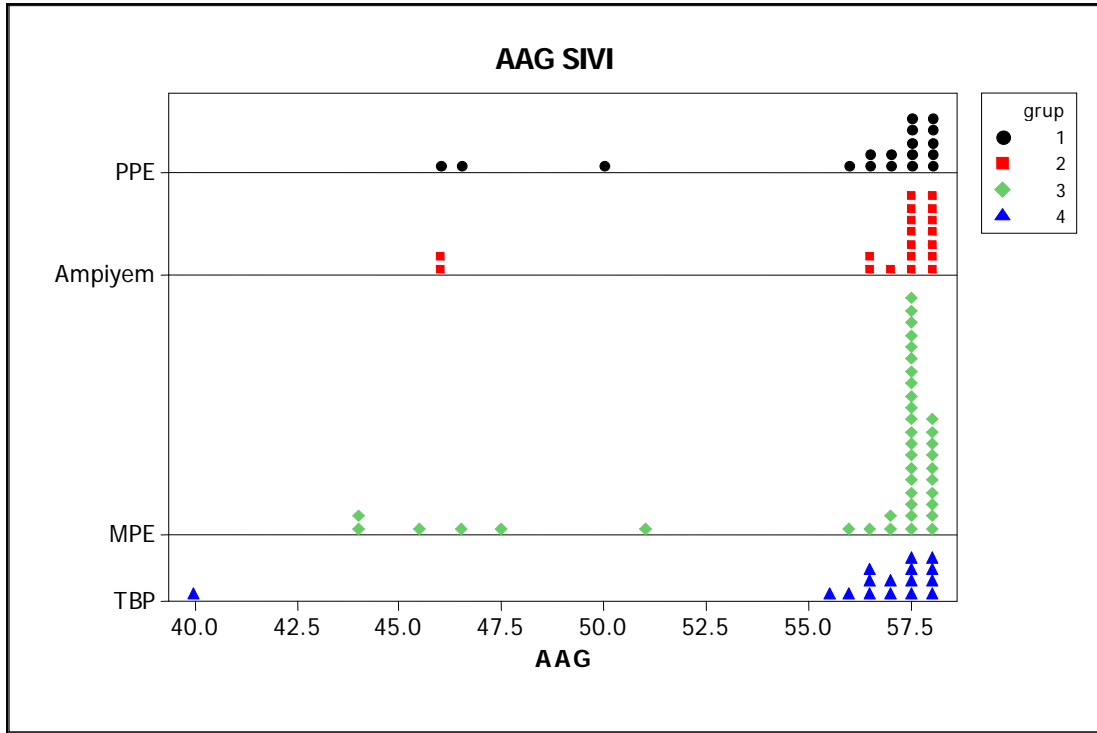
		Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SS	Minimum	Maximum
<b>Serum ADA düzeyi (U/l)</b>	PPE	37	57,9 $\pm$ 11,1	41,4	92,3
	MPE	40	55,0 $\pm$ 9,7	44,6	84,4
	TBP	16	56,4 $\pm$ 10,6	38,5	77,2
	Total	93	56,4 $\pm$ 10,4	38,5	92,3
<b>Plevral sıvı ADA düzeyi (U/l)</b>	TPPE	18	56,8 $\pm$ 15,9	40,3	88,9
	KPPE	19	125,1 $\pm$ 70,2	49,1	310,4
	Toplam PPE	37	91,9 $\pm$ 61,5	40,3	310,4
	MPE	40	66,2 $\pm$ 30,7	44,1	203,9
	TBP	16	103,1 $\pm$ 39,7	45,9	181,6
	Total	93	82,8 $\pm$ 48,6	40,3	310,4
<b>Serum CRP düzeyi (mg/l)</b>	TPPE	18	115,8 $\pm$ 93,0	24,3	352,0
	KPPE	19	176,5 $\pm$ 111,7	0,8	400,0
	Toplam PPE	37	147,0 $\pm$ 106,2	0,8	400,0
	MPE	40	58,9 $\pm$ 52,2	1,1	199,0
	TBP	16	59,7 $\pm$ 71,5	1,4	273,0
	Toplam	93	94,1 $\pm$ 90,6	0,8	400,0
<b>Plevral sıvı CRP düzeyi (mg/l)</b>	TPPE	18	51,7 $\pm$ 42,2	3,2	143,0
	KPPE	19	83,2 $\pm$ 58,6	0,4	195,0
	Toplam PPE	37	67,9 $\pm$ 53,0	0,4	195,0
	MPE	40	22,6 $\pm$ 24,7	0,4	105,0
	TBP	16	28,6 $\pm$ 34,3	0,7	111,0
	Toplam	93	41,7 $\pm$ 44,9	0,4	195,0
<b>Serum AAG düzeyi (<math>\mu</math>g/ml)</b>	PPE	37	3148,9 $\pm$ 1754,6	447,0	10388,0
	MPE	40	3018,8 $\pm$ 2216,9	653,0	9868,0
	TBP	16	4065,3 $\pm$ 2746,7	410,0	11189,0
	Total	93	3250,6 $\pm$ 2159,0	410,0	11189,0
<b>Plevral sıvı AAG düzeyi (<math>\mu</math>g/ml)</b>	PPE	37	56,0 $\pm$ 3,7	46,1	58,1
	MPE	40	55,9 $\pm$ 4,0	44,1	58,1
	TBP	16	56,1 $\pm$ 4,2	40,2	57,8
	Total	93	55,9 $\pm$ 3,9	40,2	58,1



**Şekil 1.** Gruplara göre plevral sıvı CRP düzeyinin noktasal dağılımı



**Şekil 2.** Gruplara göre plevral sıvı ADA düzeyinin noktasal dağılımı



**Şekil 3.** Gruplara göre plevral sıvı AAG düzeyinin noktasal dağılımı

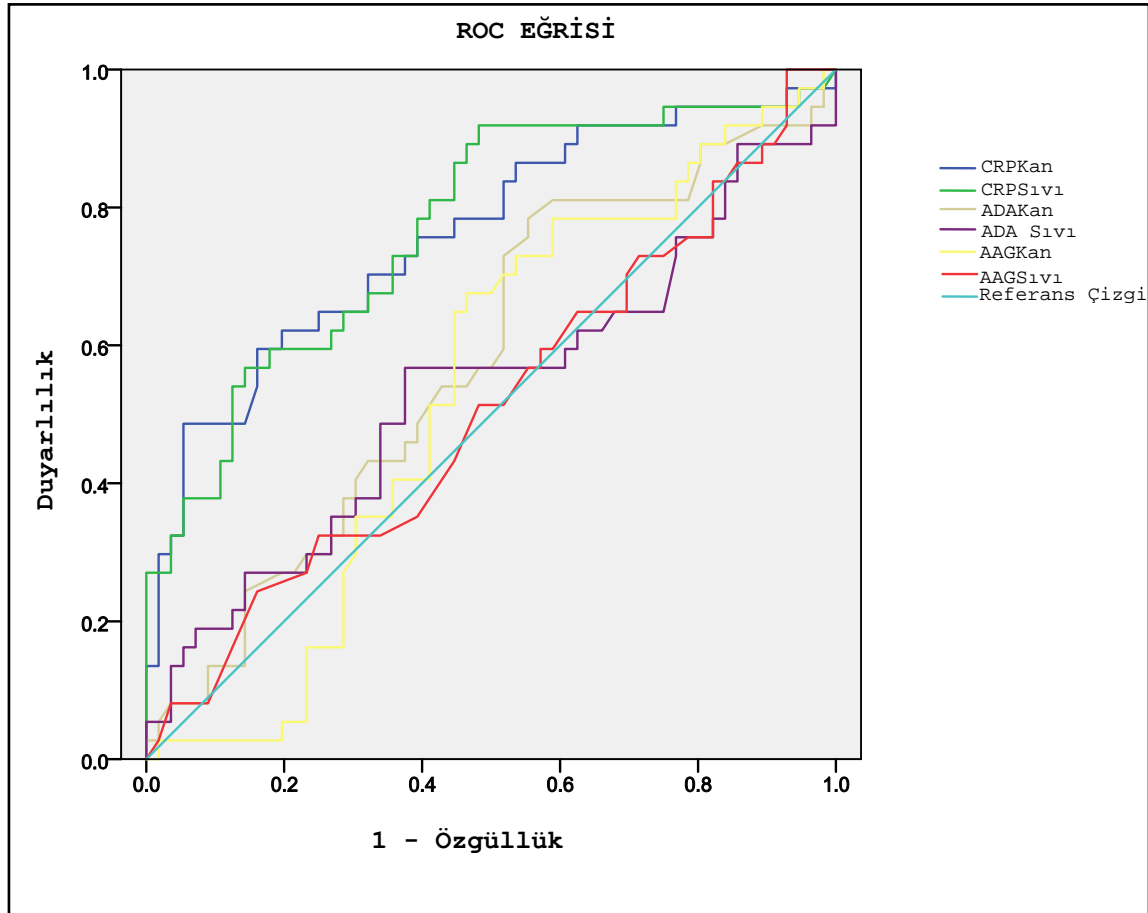
Gruplar arasında serum-plevral sıvı ADA, CRP ve AAG ortalama düzeyleri karşılaştırıldığında; serum CRP düzeyi açısından, ampiyem ile TBP ( $p=0,0001$ ) ve ampiyem ile MPE ( $p=0,0001$ ) grupları arasında anlamlı fark olduğu, plevral sıvı CRP düzeyi açısından, PPE ile TBP ( $p=0,0001$ ), ampiyem ile TBP ( $p=0,0001$ ) ve ampiyem ile MPE ( $p=0,0001$ ) grupları arasında anlamlı fark olduğu ve plevral sıvı ADA düzeyleri açısından ise, PPE ile ampiyem ( $p=0,0001$ ), PPE ile MPE ( $p=0,009$ ), ampiyem ile TBP ( $p=0,0001$ ), ampiyem ile MPE ( $p=0,0001$ ) ve TBP ile MPE ( $p=0,018$ ) grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Gruplar ayırt edilmeden, serum ve plevra sıvısında ölçülen ADA, CRP ve AAG düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. Serum - plevral sıvı CRP düzeyleri arasında ( $r=0,811$  ve  $p=0,0001$ ) ve serum - plevral sıvı ADA düzeyleri arasında ( $r=0,289$  ve  $p=0,005$ ) pozitif anlamlı bir korelasyon bulundu. Bu pozitif korelasyon serum ve plevral sıvı AAG düzeyleri arasında saptanmadı ( $r=0,199$  ve  $p=0,056$ ).

Her bir grupta CRP, ADA ve AAG serum ve plevral sıvı değerleri arasındaki korelasyon araştırıldığında; CRP düzeyinin hem PPE grubunda ( $p=0,000$ ), hem MPE grubunda ( $p=0,000$ ) hem de TBP grubunda ( $p=0,002$ ) pozitif korelasyon gösterdiği

saptandı. ADA için yapılan değerlendirmede, MPE grubunda serum ve plevral sıvı ADA düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $p=0,008$ ). PPE grubunda ( $p=0,208$ ) ve TBP grubunda ( $p=0,437$ ) serum ve plevral sıvı ADA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. AAG düzeyinin her bir grupta Spearman's korelasyon testi ile ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucunda; PPE grubunda ( $p=0,026$ ) serum ve plevral sıvı değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. MPE ( $p=0,462$ ) ve TBP ( $p=0,996$ ) gruplarında ise serum ve plevral sıvı değerleri arasında korelasyon görülmedi.

Her bir çalışma grubunda, serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeyleri için ROC eğrisi altında kalan alanlar hesaplandı. PPE grubunun MPE ve TBP grubundan ayırımında biyomarkırların ayırıcı tanıdaki başarısı aşağıdaki ROC eğrisinde görülmektedir (Şekil 4). Bu şekle göre referans çizgisinin dışındaki 6 eğri, biyomarkırlara ait 6 ölçümün ayırıcı tanıdaki başarısını göstermekte olup, genel olarak PPE grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, sadece serum CRP ve plevral sıvı CRP düzeylerinin, PPE grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $P<0,001$ ). Diğer ölçümlerden serum ve plevral sıvı ADA ile serum ve plevral sıvı AAG düzeylerinin, PPE grubunu diğer gruplardan ayırmada etkili olmadığı saptanmıştır. Bu ölçümler sonucunda serum CRP düzeyi için eşik değer (cut-off) 60,3 mg/l alındığında, PPE tanısını koymada duyarlılık %75,7 ve özgüllük %60,7 olarak bulunmuştur. Plevral sıvı için ise, eşik değer 20,1 mg/l olarak alındığında, PPE tanısını koymada duyarlılık %78,4 ve özgüllük %60,7 olarak bulunmuştur. Tablo 17'de bu ölçümlerin tanı başarısındaki etkileri için hesaplanmış olan AUC değerleri görülmektedir.



Şekil 4. PPE grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı

Tablo 17. PPE grubunda eğri altında kalan alan (AUC)

Değişkenler	Eğri altında kalan alan (AUC)	Standart hata <sup>a</sup>	Asemptotik anlamlılık <sup>b</sup>	%95 Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Serum CRP	0,760	0,053	<b>0,000</b>	0,656	0,863
Plevral sıvı CRP	0,770	0,051	<b>0,000</b>	0,669	0,870
Serum ADA	0,577	0,061	0,211	0,458	0,696
Plevral sıvı ADA	0,532	0,064	0,604	0,406	0,657
Serum AAG	0,534	0,061	0,583	0,415	0,652
Plevral sıvı AAG	0,510	0,062	0,875	0,388	0,631

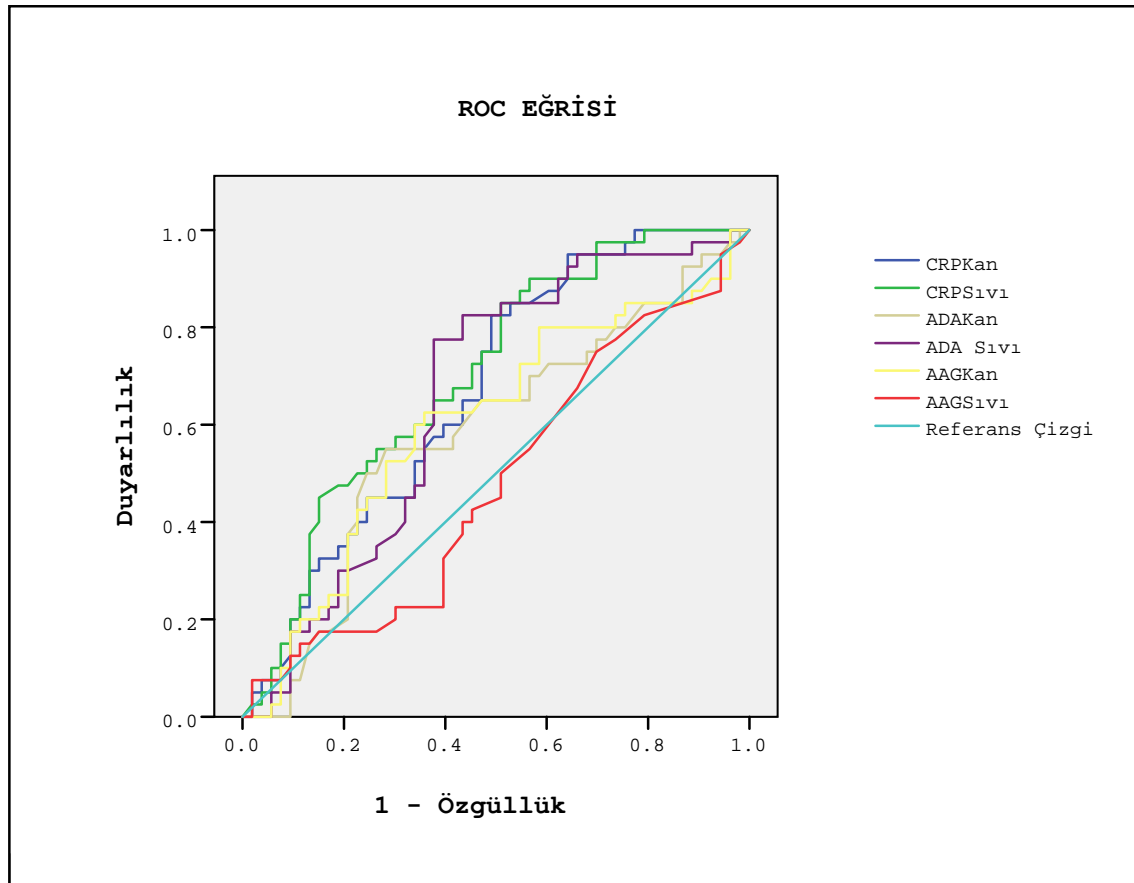
a: Nonparametrik varsayımın altında

b: Null hipotezi: doğru alan=0,5

MPE grubunun TBP ve PPE gruplarından ayırımında serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin tanısal başarısı aşağıdaki ROC eğrisinde görülmektedir (Şekil 5). Bu grafiğe göre referans çizgisinin dışındaki 6 eğri, biyomarkırlara ait 6 ölçümün ayırıcı tanıdaki başarısını göstermekte olup, MPE grubunda diğer gruplara göre daha

yüksek bulunmuştur. Ancak, sadece serum CRP düzeyi, plevral sıvı CRP düzeyi ve plevral sıvı ADA düzeylerinin, MPE grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,001$  ve  $p=0,01$ ). Diğer ölçümlerden serum ADA, serum AAG ve plevral sıvı AAG düzeylerinin MPE grubunu diğer gruplardan ayırmada etkili olmadığı saptanmıştır. Oysa ki daha önce yapılan çalışmalarda plevral sıvı ve serum AAG düzeylerinin malign ve malign olmayan gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise böyle bir farklılık elde edilmemiştir.

Bu ölçümler sonucunda serum CRP düzeyi için eşik değer 76,65 mg/l olarak alındığında, bu değer **altındaki** değerlerin MPE tanısını koymada duyarlılık %62,5 ve özgüllük %56,6 olarak bulunmuştur. Plevral sıvı için ise, eşik değer 32,2 mg/l olarak alındığında, bu değer **altındaki** değerlerin MPE tanısını koymada duyarlılık %72,5 ve özgüllük %54,7 olarak bulunmuştur. Plevral sıvı ADA düzeyi için eşik değer 67,4 U/l olarak alındığında, bu değer **altındaki** değerlerin MPE tanısını koymada duyarlılık %77,5 ve özgüllük %62,3 olarak bulunmuştur. Bu ölçümlerin tanı başarısındaki etkileri için hesaplanmış olan AUC değerleri Tablo 18'da görülmektedir.



**Şekil 5.** MPE grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı

**Tablo 18.** MPE grubunda eğri altında kalan alan (AUC)

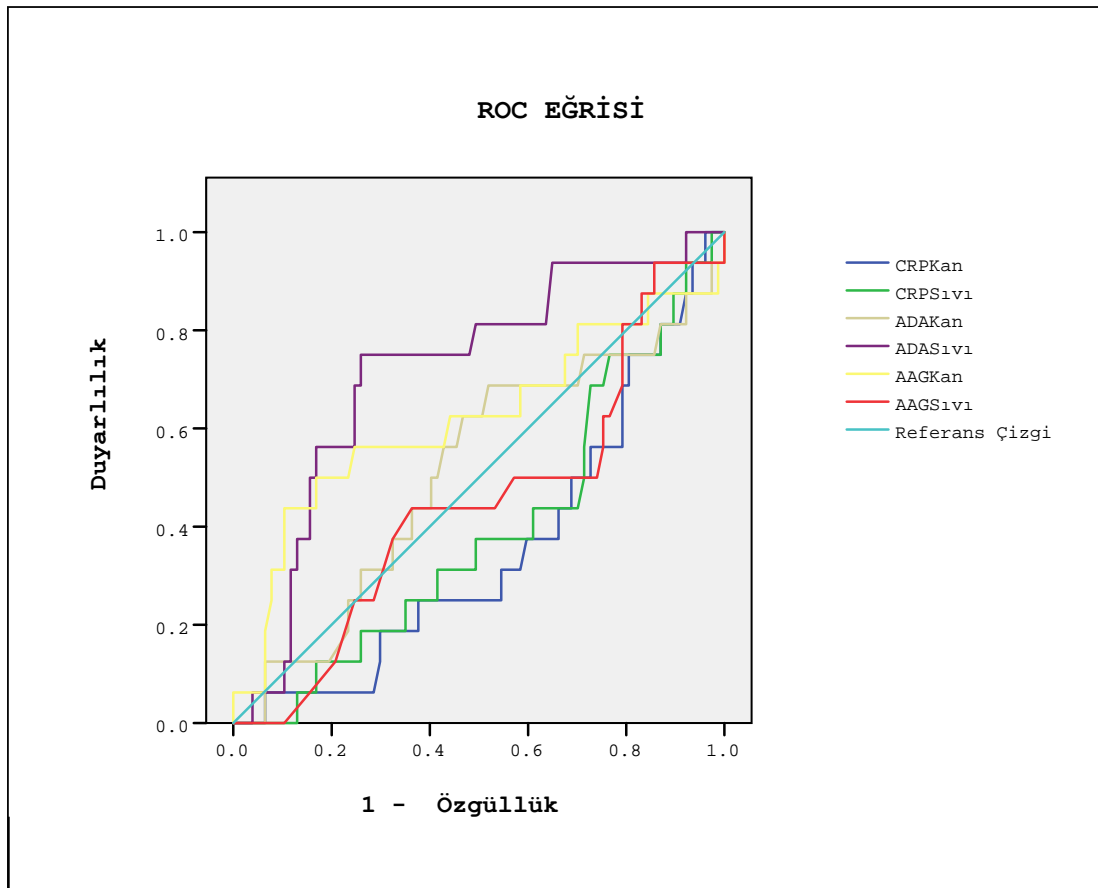
Değişkenler	Alan	Standart hata <sup>a</sup>	Asemtotik anlamlılık <sup>b</sup>	%95 Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Serum CRP	0,670	0,055	<b>0,005</b>	0,561	0,778
Plevral sıvı CRP	0,701	0,054	<b>0,001</b>	0,596	0,806
Serum ADA	0,583	0,061	0,173	0,464	0,702
Plevral sıvı ADA	0,656	0,057	<b>0,010</b>	0,544	0,769
Serum AAG	0,601	0,061	0,096	0,483	0,720
Plevral sıvı AAG	0,479	0,061	0,736	0,360	0,599

a: Nonparametrik varsayımın altında

b: Null hipotezi: doğru alan=0,5

TBP grubunun PPE ve MPE gruplarından ayırımında serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin ayırıcı tanıdaki başarısı aşağıdaki ROC eğrisinde görülmektedir (Şekil 6). Bu grafiğe göre serum ve plevral sıvı ADA düzeyleri ve serum AAG düzeyi genel olarak, TBP grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

Ancak, sadece plevral sıvı ADA düzeyinin TBP grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p=0,007$ ). Plevral sıvı ADA düzeyi için eşik değeri 82,95 U/l olarak alındığında duyarlılık %75 ve özgüllük %74 olarak bulunmuştur. Bu ölçümlerin tanı başarısındaki etkileri için hesaplanmış olan AUC değerleri Tablo 19'da gösterilmektedir.



Şekil 6. TPE grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı

Tablo 19. TBP grubunda eğri altında kalan alan (AUC)

Değişkenler	Eğri altında kalan alan (AUC)	Standart hata <sup>a</sup>	Asemptotik anlamlılık <sup>b</sup>	%95 Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Serum CRP	0,355	0,073	0,069	0,212	0,498
Plevral sıvı CRP	0,393	0,075	0,179	0,246	0,539
Serum ADA	0,513	0,083	0,871	0,350	0,676
Plevral sıvı ADA	0,716	0,070	<b>0,007</b>	0,579	0,852
Serum AAG	0,617	0,091	0,141	0,439	0,795
Plevral sıvı AAG	0,448	0,079	0,518	0,293	0,604

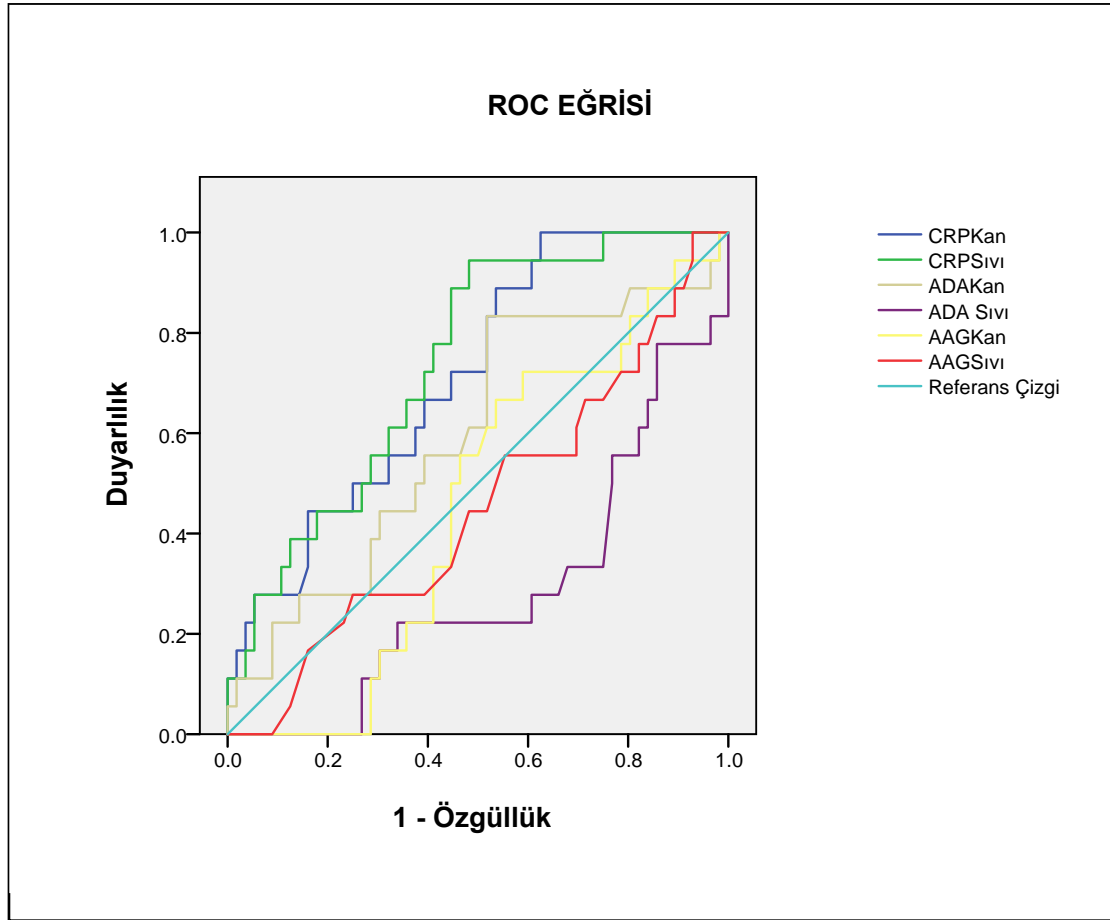
a: Nonparametrik varsayımın altında

b: Null hipotezi: doğru alan=0,5



PPE grubundan **ampiyem tanısı olan olgular çıkarıldıktan sonra**, serum ve plevral sıvı CRP, ADA, AAG düzeylerinin ayırıcı tanıdaki başarısı ROC analizi ile yeniden değerlendirildi.

PPE grubunun MPE ve TBP grubundan ayırımında tüm biyomarkırların ayırıcı tanıdaki başarısı aşağıdaki ROC eğrisinde görülmektedir (Şekil 7). Sadece serum CRP, plevral sıvı CRP ve plevral sıvı ADA düzeylerinin, PPE grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (her biri için  $p < 0,001$ ). Diğer ölçümlerden serum ADA ile serum ve plevral sıvı AAG düzeylerinin, PPE grubunu diğer gruplardan ayırmada etkili olmadığı saptanmıştır. Bu ölçümler sonucunda serum CRP düzeyi için eşik değer (cut-off) 60,3 mg/l alındığında, PPE tanısını koymada duyarlılık %66,7 ve özgüllük %60,7 olarak bulunmuştur. Plevral sıvı için ise, eşik değer 20,1 mg/l olarak alındığında, PPE tanısını koymada duyarlılık %72,2 ve özgüllük %60,7 olarak bulunmuştur. Plevral sıvı ADA düzeyi için eşik değer 54,3 U/l olarak alındığında, bu değer **altındaki** değerlerin PPE tanısını koymada duyarlılığı %72,2 ve özgüllüğü %60,7 bulunmuştur. Tablo 20'de bu ölçümlerin tanı başarısındaki etkileri için hesaplanmış olan AUC değerleri görülmektedir.



**Şekil 7.** PPE grubunun (ampiyem olguları çıkarıldığında) ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı

**Tablo 20.** PPE grubunda (ampiyem grubu çıkarıldığında) eğri altında kalan alan (AUC)

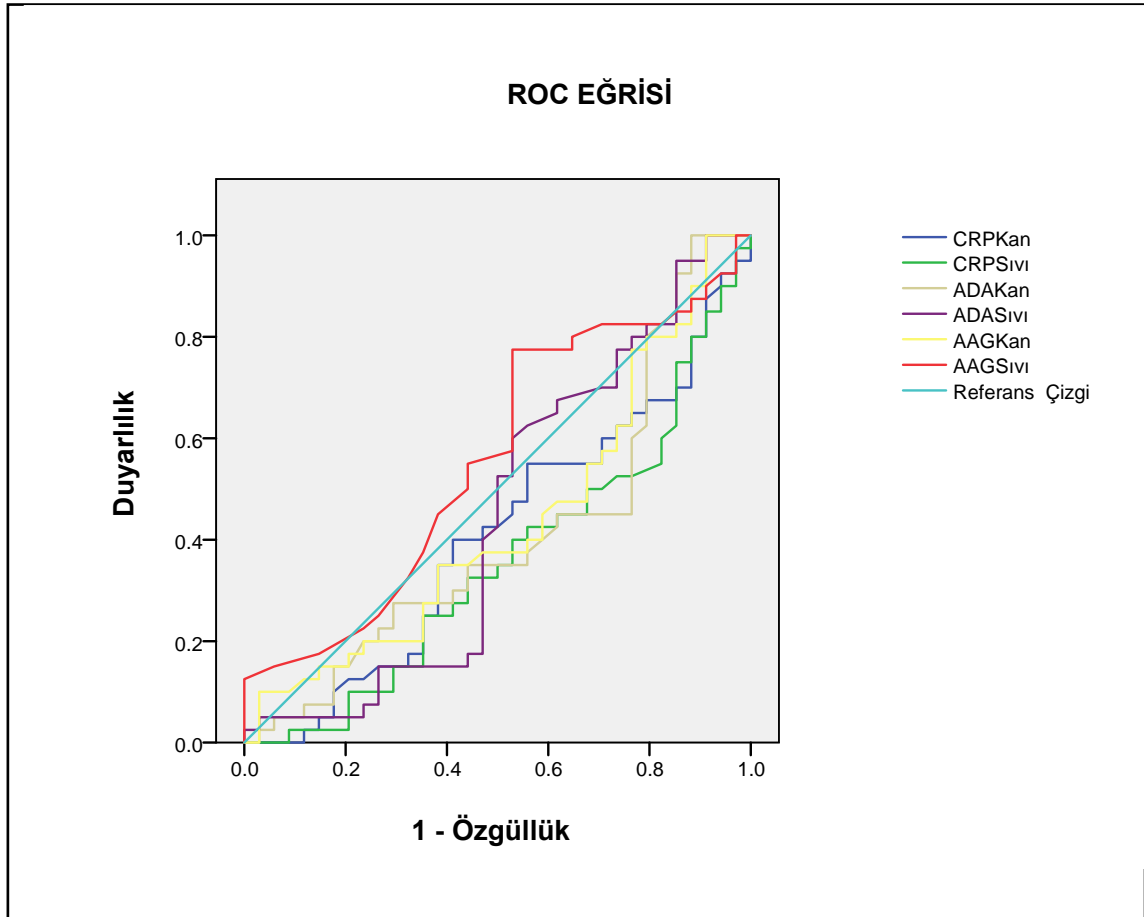
Değişkenler	Eğri altında kalan alan (AUC)	Standart hata <sup>a</sup>	Asemptotik anlamlılık <sup>b</sup>	%95 Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Serum CRP	0,713	0,064	<b>0,007</b>	0,587	0,839
Plevral sıvı CRP	0,738	0,061	<b>0,002</b>	0,618	0,858
Serum ADA	0,596	0,078	0,222	0,443	0,749
Plevral sıvı ADA	0,287	0,069	<b>0,007</b>	0,152	0,422
Serum AAG	0,456	0,070	0,575	0,318	0,594
Plevral sıvı AAG	0,454	0,078	0,558	0,301	0,606

a: Nonparametrik varsayımın altında

b: Null hipotezi: doğru alan=0,5

MPE grubunun TBP ve PPE gruplarından (ampiyem grubu çıkarıldığında) ayırımında serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin tanısal başarısı aşağıdaki ROC eğrisinde görülmektedir (Şekil 8). Sadece plevral sıvı CRP düzeyinin

MPE grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0,034$ ). Bu ölçümler sonucunda plevral sıvı CRP düzeyi için eşik değer 25,9 mg/l alındığında, bu değer altındaki değerlerin MPE tanısını koymada duyarlılığı %65 ve özgüllüğü %52,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya alınan MPE grubunda, 3 olgu ampiyem niteliğinde plevral sıvıya sahipti. Tüm MPE grubundaki plevral sıvı CRP ortalama düzeyi 22,6 mg/l, sadece ampiyem karakterinde olan üç MPE olgusunun plevral sıvı CRP ortalama düzeyi ise 37,3 mg/l olarak hesaplanmıştır. Eğer çalışmadan ampiyem karakterindeki MPE olguları çıkartılarak eşik değer hesaplanmış olsaydı, özgüllük daha yüksek bulunacaktı. Tablo 21'de bu ölçümlerin tanı başarısındaki etkileri için hesaplanmış olan AUC değerleri görülmektedir.



**Şekil 8.** MPE grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı

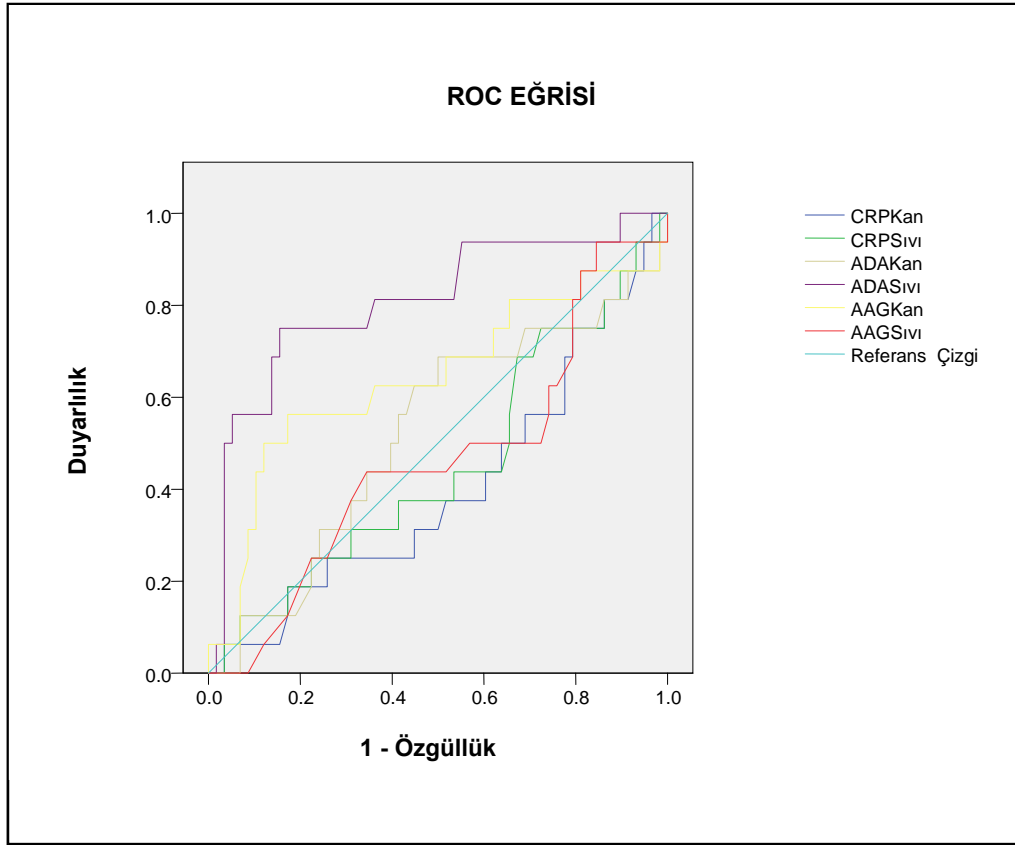
**Tablo 21.** MPE grubunda eğri altında kalan alan (AUC)

Değişkenler	Eğri altında kalan alan (AUC)	Standart hata <sup>a</sup>	Asemptotik anlamlılık <sup>b</sup>	%95 Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Serum CRP	0,409	0,067	0,179	0,278	0,539
Plevral sıvı CRP	0,357	0,064	<b>0,034</b>	0,230	0,483
Serum ADA	0,414	0,068	0,202	0,279	0,548
Plevral sıvı ADA	0,448	0,071	0,444	0,310	0,587
Serum AAG	0,436	0,068	0,348	0,303	0,570
Plevral sıvı AAG	0,559	0,068	0,386	0,426	0,692

a: Nonparametrik varsayımın altında

b: Null hipotezi: doğru alan=0,5

TBP grubunun PPE (ampiyem grubu çıkarıldığında) ve MPE gruplarından ayırımında serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin ayırıcı tanıdaki başarısı aşağıdaki ROC eğrisinde görülmektedir (Şekil 9). Sadece plevral sıvı ADA düzeyinin TBP grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,0001). Plevral sıvı ADA düzeyi için eşik değer 82,95 U/l olarak alındığında duyarlılık %75 ve özgüllük %84,5 olarak bulunmuştur. Önceden yayınlanan literatürlerde TBP tanısı için belirtilen 70 U/l değeri eşik değer olarak alındığında ise duyarlılık %75, özgüllük %80 olarak bulunmaktadır. Bu ölçümlerin tanı başarısındaki etkileri için hesaplanmış olan AUC değerleri Tablo 22’de görülmektedir.



Şekil 9. TBP grubunun ayırıcı tanısında tüm biyomarkırların başarısı

Tablo 22. TBP grubunda eğri altında kalan alan (AUC)

Değişkenler	Eğri altında kalan alan (AUC)	Standart hata <sup>a</sup>	Asemptotik anlamlılık <sup>b</sup>	%95 Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Serum CRP	0,402	0,082	0,235	0,241	0,564
Plevral sıvı CRP	0,452	0,084	0,555	0,287	0,616
Serum ADA	0,522	0,085	0,788	0,355	0,689
Plevral sıvı ADA	0,808	0,068	<b>0,000</b>	0,674	0,941
Serum AAG	0,641	0,090	0,085	0,464	0,818
Plevral sıvı AAG	0,464	0,084	0,660	0,300	0,628

a: Nonparametrik varsayımın altında

b: Null hipotezi: doğru alan=0,5

TBP ve PPE gruplarının ayırıcılığında zaman zaman zorluk yaşanmaktadır. Bu nedenle her üç grupta tüm biyomarkırların kullanılması ile elde edilen eşik değer kullanılarak, TBP ve PPE gruplarının ayırıcılığında plevral sıvı CRP ve ADA düzeylerinin tek başına veya birlikte ölçülmesinin tanıya katkısı araştırıldı. Buna göre tek başına ADA ölçümü (eşik değer 82,9U/l) ile TBP grubunu PPE grubundan ayırıcılık duyarlılık %75 ve

özgüllük %83 olarak hesaplandı. Tek başına CRP ölçümü (eşik değer 20,1 mg/l) ile TBP grubunu PPE grubundan ayırmada duyarlılık %62 ve özgüllük %72 olarak saptandı. Her iki biyomarkırın birlikte değerlendirilmesi ile iki grubu ayırmadaki duyarlılığı %87 ve özgüllüğü %55 olarak bulundu.

Çalışmamızda ayrıca, yalnızca MPE ve TBP gruplarının ayırımında (PPE olguları hariç) plevral sıvı CRP ve ADA ölçümünün tanıya katkısı da araştırıldı. Bunun için daha önce MPE grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturan plevral sıvı CRP düzeyi için 25,9 mg/l değeri, eşik değer olarak seçildi. Bu eşik değer için, MPE grubunu TBP grubundan ayırmada duyarlılık %65 ve özgüllük %37,5 olarak saptandı. Gruplardan PPE olgularının çıkarılması ayırmada daha düşük bir özgüllük değeri ile sonuçlandı (tüm olgular değerlendirildiğinde, duyarlılık %65 ve özgüllük %52,9 olarak bulunmuştu). Plevral sıvı ADA için eşik değer 82,9 U/l olarak alındığında ise TBP grubunun MPE grubundan ayırmada duyarlılık %75 ve özgüllük %85 olarak hesaplandı.

Serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerine eş zamanlı olarak bakıldığında tanıya katkıları araştırıldı. Bunun için multinominal logistic regresyon analizi kullanıldı. Aşağıdaki tabloda 6 ölçümün birlikte incelenmesi sonucunda gruplarla ilişkisi anlamlı olan biyomarkırlar görülmektedir (Tablo 23). Bu analiz sonucuna göre plevral sıvı CRP ve ADA, serum AAG ve ADA düzeylerinin gruplarla anlamlı düzeyde ilişkisi olduğu görülmektedir ( $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,010$ ).

**Tablo 23.** Eş zamanlı bakılan tüm biyomarkırların gruplarla ilişkisi

Effect	Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests		
		Chi-Square	df	Sig.
Intercept	87,479	0,395	2	0,821
<b>Serum CRP</b>	88,651	1,568	2	0,457
<b>Plevral sıvı CRP</b>	103,248	16,164	2	<b>0,000</b>
<b>Serum ADA</b>	96,314	9,230	2	<b>0,010</b>
<b>Plevral sıvı ADA</b>	123,155	36,071	2	<b>0,000</b>
<b>Serum AAG</b>	96,948	9,864	2	<b>0,007</b>
<b>Plevral sıvı AAG</b>	87,372	0,288	2	0,866

TBP grubu referans alınarak diğer iki grubun bu gruptan hangi biyomarkır düzeyi açısından farklılık gösterdiği incelendi. Sonuçta PPE grubunda TBP grubuna göre; plevral sıvı CRP düzeyinin 1,131 kat ( $p=0,005$ ) ve serum ADA düzeyinin 1,155 kat ( $p=0,016$ ) anlamlı düzeyde yüksek olduğu, plevral sıvı ADA düzeyinin 0,827 kat ( $p=0,004$ ) ve serum AAG düzeyinin 0,999 kat ( $p=0,033$ ) anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. MPE grubunda ise TBP grubuna göre sadece plevral sıvı ADA düzeyinin 0,963 kat ( $p=0,002$ ) anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (Tablo 24).

**Tablo 24.** PPE ve MPE gruplarında TBP grubuna göre biyomarkır düzeyleri arasındaki farklılıklar

Tanı <sup>a</sup>		B	St. Hata	Anlamlılık	Exp(B)	Güven aralığı alt sınır	Güven aralığı üst sınır
<b>PPE</b>	Intercept	-1,737	7,652	0,820			
	S CRP	0,017	0,015	0,252	1,018	0,988	1,048
	PS CRP	0,123	0,044	0,005	1,131	1,037	1,233
	S ADA	0,144	0,060	0,016	1,155	1,027	1,299
	PS ADA	-0,190	0,066	0,004	0,827	0,727	0,941
	S AAG	-0,001	0,001	0,033	0,999	0,998	1,000
	PS AAG	0,070	0,138	0,609	1,073	0,819	1,405
<b>MPE</b>	Intercept	1,643	5,323	0,758			
	S CRP	0,010	0,010	0,306	1,010	0,991	1,029
	PS CRP	0,010	0,018	0,569	1,010	0,975	1,047
	S ADA	0,026	0,037	0,481	1,026	0,955	1,104
	PS ADA	-0,038	0,013	0,002	0,963	0,939	0,986
	S AAG	0,000	0,000	0,056	1,000	0,999	1,000
	PS AAG	0,021	0,096	0,829	1,021	0,846	1,232

a: TBP grubu referans olarak alındığında.

PPE grubu referans alınıp MPE grubu ile karşılaştırıldığında; MPE grubunda plevral sıvı CRP düzeyinin 0,894 kat ( $p=0,006$ ) ve serum ADA düzeyinin 0,889 kat ( $p=0,016$ ) anlamlı düzeyde düşük olduğu, plevral sıvı ADA düzeyinin ise 1,164 kat ( $p=0,019$ ) anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Tablo 25).

**Tablo 25.** MPE grubunda PPE grubuna göre biyomarkır düzeyleri arasındaki farklılıklar

Tanı <sup>a</sup>		B	St. Hata	Anlamlılık	Exp(B)	Güven aralığı alt sınır	Güven aralığı üst sınır
<b>MPE</b>	Intercept	3,380	5,995	0,573			
	S CRP	-0,008	0,012	0,545	0,992	0,968	1,017
	PS CRP	-0,113	0,041	0,006	0,894	0,825	0,968
	S ADA	-0,118	0,049	0,016	0,889	0,807	0,978
	PS ADA	0,152	0,065	0,019	1,164	1,025	1,321
	S AAG	0,001	0,000	0,107	1,001	1,000	1,002
	PS AAG	-0,050	0,106	0,640	0,951	0,773	1,172

a: PPE grubu referans alındığında.

Tüm biyomarkırların ölçümü ile (PPE grubu için pleural sıvı CRP düzeyi >20,1 mg/l ve pleural sıvı ADA düzeyi <54,3 U/l, TBP grubu için pleural sıvı ADA düzeyi >82,9 U/l ve pleural sıvı CRP düzeyi <20,1 mg/l) grupları doğru tanıya sınıflama olasılıkları incelendi. Sadece bu ölçümlere bakılarak tanı konulmak istendiğinde gerçekte PPE grubunda olan 18 bireyin 6'sı MPE grubunda (duyarlılık %66,7), gerçekte TBP grubunda olan 16 bireyin ise 8'i MPE grubunda (duyarlılık %50), gerçekte MPE grubunda olan 40 bireyin 2'si PPE grubunda, 4'ü TBP grubunda (duyarlılık %85) sınıflandırılacaktır. Bu sonuçlara göre tüm ölçümlerin beraber değerlendirilmesi PPE grubunu TBP grubundan %100 başarı ile ayırır. Bu ayırmada, ADA aktivitesine ilave olarak CRP düzeyinin ölçülmesi ile duyarlılık %75'ten %87'lere yükselmiş, özgüllük ise %83'ten %55'lere kadar düşmüştür. Tüm biyomarkırların ölçümü ile doğru sınıflandırma başarısı ise %73'tür (Tablo 26).

**Tablo 26.** Tüm biyomarkırların ölçümü ile grupların doğru sınıflanma olasılıkları

Observed	Predicted			Percent Correct
	PPE	MPE	TBP	
PPE	12	6	0	66.7%
MPE	2	34	4	85.0%
TBP	0	8	8	50.0%
Overall Percentage	18.9%	64.9%	16.2%	73.0%



## 6. TARTIŞMA

Plevral efüzyonlar, oldukça sık görülen patolojiler olmakla birlikte çoğu zaman plevranın primer patolojisi olmayıp başka bir hastalığın komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Plevral efüzyonun tanısı hasta için zorlu ve sağlık sistemi için de maliyetli bir konu olmaya devam etmektedir. Yapılan bütün tetkiklere rağmen plevral efüzyonu olan hastaların %15-20'sine tanı konulamamaktadır (123).

Plevral sıvıya neden olan hastalığın ayırıcı tanısında ilk basamak sıvının transuda-eksuda ayrımının yapılmasıdır. Transuda-eksuda ayrımında uzun yıllardır kullanılan Light kriterleri halen güncelliğini korumaktadır (2). Transuda niteliğindeki plevral sıvılarda neden, sıklıkla sistemik bir hastalıktır ve ek tanı çabasına genellikle gerek duyulmaz. Ayırıcı tanıda güçlük nedeniyle ek tanısal yaklaşımlara ihtiyaç duyulan ve bu nedenle ayırımın zaman aldığı, maliyet ve risklerin yüksek olduğu eksuda karakterindeki plevral efüzyonlar ise klinikte sorun oluşturabilir. Geleneksel yöntemler eksudatif plevral efüzyon sebebinin her zaman doğru bir şekilde ortaya koyamaz. Bu nedenle en kısa sürede doğru tanıya olanak sağlayacak alternatif testlere ihtiyaç vardır. Plevral efüzyonlarda biyolojik markır düzeylerinin tespit edilmesi bu alternatif testlere örnektir.

Biyolojik markırlar üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen, genellikle her bir biyomarkır ayrı ayrı ölçülerek tanıya katkı sağlanmasına çalışılmaktadır (6). Bizim çalışmamızda, eksudatif plevral efüzyonlu hastalardan elde edilen serum ve plevra sıvılarında, ADA, CRP ve AAG düzeyleri ölçüldü. En sık eksudatif plevral efüzyona neden olan üç farklı hasta grubunda (PPE, MPE, TBP) üç biyomarkırın aynı anda kullanılmasının tanıya ne kadar katkı sağladığı araştırıldı.

Çalışmaya tanıları PPE, MPE ve TBP olan üç grup hasta alındı. PPE grubunda ampiyem niteliğinde plevral sıvısı olan hastaların da bulunması nedeniyle bu gruptaki hastalar TPPE ve KPPE grubu olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler önce tüm PPE olguları dahil edilerek, daha sonra KPPE olguları dışarıda bırakılarak tekrar yapıldı. Tüm gruplarda serum ve plevral sıvı ADA, CRP ve AAG düzeylerinin ortalama±SS'leri hesaplandı. ROC analizi ile ölçümler değerlendirildiğinde, serum CRP (>60,3 mg/l) ve plevral sıvı CRP düzeylerinin (>20,1 mg/l) yüksek ve plevral sıvı ADA düzeyinin düşük (<54,3 U/l) ölçülmesinin PPE tanısı koymaya yardımcı olabileceği; plevral sıvı ADA düzeyi ölçümünün (>82,9 U/l) TBP tanısına katkı sağlayacağı, AAG

serum ve plevra sıvısı düzeyi ölçümlerinin ise literatürde var olan bir referansın aksine MPE tanısına katkı sağlamadığı görüldü. PPE grubunda 20,1 mg/l değeri eşik-değer olarak alındığında duyarlılık %72,7, özgüllük %60,7; TBP grubunda plevra sıvısı ADA için eşik-değer 82,9 U/l olarak alındığında duyarlılık %75, özgüllük %84,5 olarak saptandı. Bakılan tüm parametrelerin multinominal logit regresyon analizi ile aynı anda değerlendirilmesi sonucunda ise, doğru sınıflandırma başarısı %73 olarak belirlendi.

Plevral sıvıda ADA düzeyi ölçümü ile ilgili çalışmalar uzun yıllardır yapılmakta olup, yapılan ilk çalışmalardan biri Ocana ve ark.nın yaptığı çalışmadır. Bu çalışmaya TBP, PPE, MPE, transudatif efüzyonlar, çeşitli hastalıklara bağlı eksudatif efüzyonlar ve sebebi bilinmeyen efüzyonlar olmak üzere 6 gruptan oluşan toplam 221 hasta alınmış ve plevral-peritoneal sıvıda ADA düzeyi ölçülmüştür. TBP grubunda plevral sıvı ADA düzeyi tüm hastalarda 45 U/l'nin üzerinde (ortalama  $92,43 \pm 29,43$ ) bulunmuş, testin özgüllüğü %97 olarak bildirilmiştir (124). Bizim çalışmamızda da TBP tanısı olan hastaların hiçbirinde plevral sıvı ADA düzeyi 45 U/l altında saptanmadı (ortalama  $103,1 \pm 39,7$  U/l).

Yapılan bir metaanalizde plevral sıvı ADA düzeyi ölçümünün TBP tanısında ortalama %92 gibi yüksek duyarlılık (%47,1-%100 aralığında) ve özgüllüğe (%50-%100 aralığında) sahip olduğu saptanmıştır (125). Fakat testin tanısal duyarlılığı TB'nin lokal prevalansına, laboratuvar metodlarına, etnik popülasyona bağlı olarak değişmektedir (6). TBP tanısı açısından benzer duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahip bir diğer parametre olan IF- $\gamma$ , maliyetinin yüksek olması, testin uzun sürede sonuçlanması gibi dezavantajlar nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır (68). ADA ise maliyetinin düşük olması, ölçümünün kolay olması ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması gibi avantajları taşıdığından rutinde daha çok kullanılmaktadır (126). TBP prevalansının yüksek olduğu yerlerde, 35 yaşın altında, malignite kuşkusu olmayan, klinik olarak TBP düşünülen, ampiyem tanısının ekarte edildiği hastalarda yüksek plevral sıvı ADA düzeyinin (>47 U/l) antitüberküloz tedavinin başlanması için yeterli olduğu ve plevral biyopsiye gerek kalmayabileceği bildirilmektedir (110).

Greco ve ark., 1978-2000 yılları arasında yapılmış, ADA için 4738 hastayı kapsayan 31 çalışma ile IFN- $\gamma$  için 1189 hastayı kapsayan 13 çalışmayı bir metaanalizde değerlendirmişlerdir. Bu metaanalize, TBP tanısı için ADA veya IFN- $\gamma$ 'ya ait duyarlılık

ve özgüllük değerlerinin her ikisini birlikte veren çalışmalar dahil edilmiştir. Plevral sıvı ADA düzeyi için eşik değer 10-70U/l arasında (ortalama 42U/l) alındığında TBP tanısını koymada duyarlılık %92 (%56-%100), özgüllük %89 (%55-%100) olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, ADA düzeyinin TBP grubunu MPE grubundan ayırmada duyarlılığı %95,2 ve özgüllüğü %96; PPE grubundan ayırmada duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %94,2; sadece ampiyem olguları ile karşılaştırıldığında ise duyarlılığı ve özgüllüğü %73 olarak bulunmuştur (3).

Liang ve ark.nın 2007 yılında yayınladığı diğer bir metaanalizde 2796 TBP'li ve 5297 TBP dışı olguyu kapsayan 63 çalışma incelenmiştir. Metaanalize dahil edilen çalışmalarda ortalama hasta sayısı 138 olarak bildirilmiştir (28-600 aralığında). ADA'nın TBP tanısındaki duyarlılığı %92 (%47-%100 aralığında) (%95 güven aralığı 0,90-0,93), özgüllüğü %90 (%41-%100 aralığında) (%95 güven aralığı 0,89-0,91), pozitif olasılık oranı 9,03 (%95 güven aralığı 7,19-11,35), negatif olasılık oranı 0,10 (%95 güven aralığı 0,07-0,14) ve tanısal olasılık oranı 110,08 (%95 güven aralığı 69,96-173,20) olarak bulunmuştur. Bu metaanalize TBP tanısında plevral sıvı ADA düzeyi için farklı eşik değerleri alan çalışmalar dahil edilmiştir. Eşik değeri >40 U/l olan çalışmalar (n=29) ve eşik değeri ≤40 U/l olan çalışmalar (n=34) iki gruba ayrıldığında, bu iki grup arasında tanısal doğruluk açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,802). Plevral sıvı ADA düzeyinin ölçümü için kullanılan metodun Giusti metodu (42 çalışmada) veya bir başka metod (17 çalışmada) olmasının da tanısal doğruluk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (p=0,071). Aynı şekilde, TBP dışındaki olgular içinde ampiyem veya transuda karakterinde efüzyonun olup olmaması, tanısal doğruluk yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamıştır (p=0,626, p=0,599) (127). Tablo 27'de TBP tanısında ADA aktivitesinin değerlendirildiği bazı çalışmalar gösterilmiştir (65).

**Tablo 27.** TBP tanısında ADA aktivitesinin değerlendirildiği bazı çalışmalar

	TB/Bütün Hasta	Eşik değer (U/l)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Etkinlik (%)
Piras ve ark.	21/54	30	100	100	100
Ocana ve ark.	48/221	43	100	97	97,7
Petterson ve ark.	19/9	30	100	86	89
Keimpema ve ark.	5/95	*	80	91	90,5
Strankinga ve ark.	10/86	53	100	87	88,4
Fontan ve ark.	61/138	33	100	88,3	93,5
Blanco ve ark.	7,71	43	100	83	86
Ribera ve ark.	48/162	43	100	92	94,4
Valdes ve ark.	91/405	47	100	95	96
Valdes ve ark.	254/254	47	99,6	-	-
Burgess ve ark.	143/303	50	91	81	86
Riantawan ve ark.	100/216	60	95	96	-
Villages ve ark.	42/140	45,5	88,1	85,7	-
Rodriguez ve ark.	27/103	40	88,8	92,1	91,2
Yamada ve ark.	21/63	45	85	91,1	-
Valdes ve ark.	76/350	47	100	91	93
Ena ve ark.	185/760	*	99	93	94,6

\*Bu çalışmalarda kabul edilen eşik-değer verilerine ulaşamamıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 72 TBP, 147 MPE, 45 PPE, 18 diğer nedenlere bağlı eksudatif efüzyon ve 116 transudatif efüzyonu olan toplam 398 hasta değerlendirilmiştir. Ampiyem olgularının hariç tutulduğu bu çalışmada, plevral sıvı ADA, serum ADA düzeyleri ile plevral sıvı/serum ADA oranının TBP tanısını koymada katkıları incelenmiştir. Plevral sıvı ADA düzeyinin (eşik değer 35 U/l) ve plevral sıvı/serum ADA oranının (eşik değer 1,4) ayrı ayrı değerlendirilmesi ile TBP tanısını koymada sırasıyla duyarlılık %84,7, %80,6 ve özgüllük %91,1, %84,4 olarak saptanmıştır. İki parametrenin birlikte değerlendirilmesi ile duyarlılık %90,3 ve özgüllük %82,2 olarak bulunmuştur (128).

2004 yılında TB prevalansı yüksek olan Brezilya'da yapılan bir çalışmaya, 104 TBP'li, 41 MPE'li, 28 PPE'li (12 TPPE ve 16 KPPE), 13'ü farklı tanılara sahip toplam

215 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada, plevral sıvı ADA düzeyinin yanısıra lenfosit oranı, protein ve yaş gibi parametreler de değerlendirilmiştir. Plevral sıvı ADA düzeyi için eşik değer 39 U/l olarak tespit edilmiştir. Sonuçta TBP tanısının konulmasında bu dört parametrenin aynı anda değerlendirilmesi ile duyarlılık %90,9 ve özgüllük %93,8 olarak saptanmıştır (129). Bizim çalışmamızda üç grup, lenfosit oranı ve yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında TBP grubunda diğer iki gruba göre ortalama lenfosit oranının göreceli olarak daha yüksek olduğu, yaş ortalamasının ise diğer gruplara göre daha düşük olduğu görüldü (TBP grubunda ortalama lenfosit oranı %38,7±34,9, ortalama yaş 45,2±22,2). Brezilya’da yapılan bu çalışma ile, TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde plevral biyopsi yapılmaksızın yüksek plevral sıvı ADA düzeyi ve diğer parametrelerin de değerlendirmeye alınması ile TBP tanısının konulabileceği görüşü desteklenmiştir. Aynı yazarın 2007 yılında yaptığı diğer bir çalışmada TBP tanısı için en iyi belirleyici model oluşturulmaya çalışılmış ve TBP grubunda 104 hasta, TBP dışı eksudatif efüzyonu olan grupta 111 hasta olmak üzere toplam 215 olgu çalışmaya alınmıştır. TBP’nin ayırımında çok sayıda parametre çalışılmış ancak %95’ten daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösteren parametrelerin (lenfosit oranı, ADA ve protein düzeyi, hastalığın süresi, WBC sayısı) oluşturduğu en iyi belirleyici model ROC analizi ile elde edilmiştir. Brezilya gibi TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde TBP tanısında bu modelin kullanılabilmesi ifade edilmiştir (130).

Yamada ve ark.nın Japonya’da 2001 yılında yaptıkları çalışmada 21 PPE, 28 MPE ve 21 TBP grubundan olmak üzere toplam 70 olgu değerlendirilmiştir. TBP ayırımında plevral sıvıda ADA düzeyi ile plevral sıvı IL-8, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada PPE grubunda 7 olgu ampiyem karakterindedir. Sonuçta plevral sıvı ADA düzeyinin TBP tanısını koymada eşik değer 45 U/l olarak alındığında duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %91,1 olarak bulunmuştur (131). Bizim çalışmamızda da PPE grubunda ve MPE grubunda ampiyem olguları vardı. Ampiyem olguları çıkartılmadan yapılan istatistiksel değerlendirmede, plevral sıvı ADA düzeyi için eşik değer 82,95 U/l olarak alındığında duyarlılık %75 ve özgüllük %74 olarak bulundu. Ampiyem olguları çıkartıldığında ise, aynı eşik değer için duyarlılık %75, özgüllük %84,5 olarak bulundu. Çalışmamızda muhtemelen, MPE grubunda ampiyem karakterinde sıvıya sahip olgular bulunduğu için (n=3), tüm biyomarkırların kullanılması ile yapılan tanı sınıflandırmasında 4 olgu yanlış olarak TBP grubunda değerlendirildi.

TBP tanısını koymada plevral ADA düzeyi ile birlikte plevral sıvı/serum ADA oranının tanıya katkısının araştırıldığı çalışmalar da vardır. Bunlardan biri olan Smach ve ark.nın yaptıkları çalışmada 27 TBP'li ve 53 TBP dışı eksudatif plevral sıvısı olan hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda plevral sıvı ADA düzeyi için eşik değer 37 U/l olarak alındığında, duyarlılık %66,6, özgüllük %81,2; plevral sıvı/serum ADA oranı için eşik değer 1,8 olarak alındığında ise duyarlılık %82,6 ve özgüllük %84,8 olarak bulunmuştur (132). Zaric ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, plevral sıvı/serum ADA oranı eşik değeri 1,7 olarak alındığında duyarlılık %84,6, özgüllük %72,2 olarak saptanmıştır (133). Bir başka çalışmada ise ADA düzeyi ile plevral sıvı lenfosit/nötrofil oranının TBP tanısını koymada katkısı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi ile plevral sıvı ADA düzeyinin tek başına değerlendirilmesi ile elde edilenden daha fazla duyarlılık ve özgüllük elde edilmiştir (134).

Serum CRP düzeyi, günümüzde inflamasyon ve doku hasarının göstergesi olarak organ hastalıklarında, hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (113). CRP, çeşitli uyarılara yanıt olarak karaciğerden sentezlenir ve üretimi IL-6 ve TNF- $\alpha$  tarafından arttırılır (114). CRP düzeylerinin bakteriyel enfeksiyon, inflamasyon, neoplazm, pulmoner tromboembolizm, travma ve diğer bazı pulmoner hastalıklara bağlı plevral efüzyonlarda arttığı gösterilmiştir (113,114). CRP düzeyinin inflamasyon bölgesinde 3000 kat artış göstermesi, inflamasyonda önemli rol oynadığını gösterir. Buna rağmen CRP'nin in vivo fonksiyonu halen tam olarak bilinmemektedir. Şimdiye kadar literatürde bildirilen iki önemli fonksiyonu vardır; bunlardan biri kompleman sisteminin aktivasyonu, diğeri ise moleküllerin tanınmasıdır (116). Plevral sıvıda CRP düzeyi üzerinde yapılan ilk çalışmaların amacı, transuda-eksuda ayırımında bu parametrenin katkısı olup olmadığı araştırmaktır. Bu çalışmaların sonucunda, plevral sıvı CRP düzeyinin eksudatif efüzyonların transudatif efüzyonlardan ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (4,5,113).

Bu çalışmalardan biri, Yılmaz Turay ve ark.nın yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada infeksiyöz plevral efüzyonların tanısında ve transuda-eksuda ayırımında ( $p<0,04$ ) serum ve plevral sıvı CRP düzeylerinin kullanılabileceği gösterilmiştir. Ortalama plevral sıvı CRP düzeyleri; ampiyem olgularının da alındığı PPE grubunda ( $89\pm 16$  mg/l), TBP ( $26\pm 6,7$  mg/l) ve MPE ( $22,8\pm 4,9$  mg/l) gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur

( $p < 0,0001$ ) (4). Çalışmamızda da her üç grupta ortalama plevral sıvı CRP düzeyleri hesaplandığında, bu çalışmanın sonucuna benzer şekilde PPE grubunda diğer gruplara göre yüksek bulundu. KPPE olguları çıkartıldığında da ortalama CRP düzeyi PPE grubunda TBP ve MPE gruplarından yüksek bulundu.

İspanya'da 1992 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise, transuda, TBP, MPE ve PPE gruplarında plevral sıvı CRP düzeyinin tanıya katkısı araştırılmıştır. Plevral sıvı CRP düzeyi PPE grubunda ( $122,7 \pm 48,0$  mg/l), TBP ( $67,8 \pm 32,1$  mg/l) ve MPE ( $29,3 \pm 16,1$  mg/l) gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Plevral sıvı CRP düzeyi ile serum CRP düzeyi arasında anlamlı korelasyon olduğu da saptanmıştır. Çalışmada sadece, transuda-eksuda ayırımında kullanılabilecek eşik değer belirlenmiştir. Eksudatif grupların kendi içlerindeki ayırımında kullanılabilecek bir eşik değer ise belirlenmemiştir (113). Bizim çalışmamızda serum ve plevral sıvı CRP düzeyleri arasında her üç grupta da korelasyon bulundu. Bunun nedeninin, karaciğerden sentezlenip sistemik dolaşıma geçen CRP'nin buradan plevral aralığa pasif difüzyonla geçişi olabileceği düşünüldü. Ayrıca serum ve plevral sıvı CRP düzeyinin PPE grubunu diğer gruplardan ayırmada kullanılabileceği de ortaya konuldu.

Literatürde, plevral sıvı CRP düzeyi ölçümünün MPE tanısında kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Bunlardan biri Garcia Pachon ve ark.nın yaptığı çalışmadır. Toplam 123 hastanın alındığı çalışmaya, 60 malign ve 63 benign (19 PPE, 16 TBP, 4 transuda, 10 nedeni bilinmeyen) olgu dahil edilmiştir. MPE'lerin benign efüzyonlardan ayırımında plevral sıvı CRP düzeyi **<20 mg/l** olarak seçildiğinde duyarlılığı %50, özgüllüğü %89 bulunmuştur. Benign plevral efüzyonların MPE'lerden ayırımında CRP düzeyi **>45 mg/l** olarak seçildiğinde ise duyarlılık %44, özgüllük %95 olarak saptanmıştır. Sonuçta plevral sıvı CRP düzeyi ölçümünün, eksudatif efüzyonlardan malign olanların ortaya çıkartılmasında kullanışlı, ucuz, hızlı çalışılabilen, basit bir tetkik olduğu belirtilmiştir (122). Bizim çalışmamızda plevral sıvı CRP düzeyi için eşik değer 25,9 mg/l alındığında, bu değer altındaki değerlerin MPE tanısını koymada duyarlılığı %65 ve özgüllüğü %52,9 olarak bulundu. Bu çalışmada olduğu gibi CRP düzeyi için eşik değer 20 mg/l olarak alınsaydı, çalışmamızda da duyarlılık %60 özgüllük %56 olarak hesaplanacaktı.

Eksudatif efüzyonlar arasında ayırıcı tanıda en çok zorlanılan ve prognoz açısından en problemlili olan gruplar TBP ve MPE gruplarıdır. Çünkü epidemiyolojik, klinik ve radyolojik özellikler ile PPE tanısı konulması diğerlerine göre daha kolaydır. Buradan yola çıkılarak özellikle lenfositik plevral efüzyonlarda, plevral sıvı CRP düzeyinin tanıya katkısı araştırılmıştır. Garcia ve ark.nın yaptığı çalışmada plevral sıvı CRP düzeyi için eşik değeri 50 mg/l olarak alındığında, TBP grubunu MPE grubundan ayırmada duyarlılığı %45 ve özgüllüğü %95, eşik değeri 30 mg/l olarak alındığında ise duyarlılık %95 ve özgüllük %74 bulunmuştur (122). Çalışmamızda ise, TBP ve MPE gruplarının ayırımında, 25,9 mg/l eşik-değeri olarak alındığında, duyarlılık ve özgüllük değerleri %65 ve %37,5 olarak bulundu. Lenfositik efüzyonlarda plevral sıvı CRP düzeyinin tanıya katkısını araştıran diğer bir çalışmada ise, eşik değeri 30 mg/l olarak alındığında TBP grubunu MPE grubundan ayırmada, duyarlılığı %72, özgüllüğü %93 (AUC 0,92, %95 güven aralığı 0,87-0,97) olarak bulunmuştur (135).

Bir başka çalışmada ise her üç grubun ayırımında plevral sıvı ve serum CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri birlikte çalışılmıştır. PPE grubuna ampiyem ve KPPE'lerin dahil edilmediği bu çalışmada, plevral sıvı CRP düzeyi PPE'lerde, TBP ( $p<0,001$ ) ve MPE'lere ( $p=0,001$ ) oranla daha yüksek bulunmuştur (eşik değeri:5,3 mg/dl, %100 duyarlılık ve %79 özgüllük ile). Aynı çalışmada, TBP'li hastaların plevral sıvı CRP düzeyi ise malignlere oranla daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,02$ , eşik değeri:1.7 mg/dl, %100 duyarlılık ve %45 özgüllük ile). Bütün gruplarda serum CRP düzeylerinin plevral sıvı CRP düzeylerinden yüksek bulunduğu (PPE için  $p=0,0002$ , TBP için  $p=0,0003$ , MPE için  $p<0,0001$ ) bu çalışmada, serum ve plevral sıvı CRP düzeyleri arasındaki korelasyonun muhtemelen sistemik inflamasyonu yansıttığı belirtilmiştir (136). Bizim çalışmamızda plevral sıvı CRP düzeyi için eşik değeri 20,1 mg/l olarak alındığında, PPE grubunu diğer iki gruptan ayırmada %72,2 duyarlılık ve %60,7 özgüllük gösterdiği saptandı. Hem plevral sıvı hem de serum ortalama CRP düzeyi PPE grubunda diğer iki gruptan daha yüksek bulundu. TBP grubunda ise CRP düzeyi, sözü edilen çalışmaya benzer şekilde MPE grubuna göre daha yüksek bulundu.

Son yıllarda, plevral sıvı CRP ölçümünün bir diğer kullanım alanı da tedavi seçeneklerinde farklılık bulunan TPPE ve KPPE gruplarının ayırımıdır. Chen ve ark. 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında ampiyem (11 olgu), TPPE (29 olgu) ve KPPE (29 olgu) gruplarında plevral sıvı CRP düzeylerinin tanıya katkılarını araştırmışlardır. Plevral



sıvı CRP düzeyi için eşik değer 8,7 mg/dl olarak alındığında TPPE ve KPPE'lerin ayırımında duyarlılık %80 ve özgüllük %97 (AUC 0,94) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca gruplar arasında glukoz, LDH düzeyleri de ölçülüp ayırıcı tanıya katkıları araştırılmış, ancak plevral sıvı pH düzeyi her hasta için ölçülmemiştir. Plevral sıvı LDH düzeyi ölçümünün plevral sıvı CRP düzeyi ölçümü ile benzer, glukoz ölçümünden ise daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği saptanmıştır (137). Bizim çalışmamızda PPE grubu TPPE ve KPPE olarak ayrıldı. Her grupta plevral sıvı CRP, LDH, pH düzeyleri ölçüldü ve ortalamaları alındı. KPPE grubunda CRP, LDH düzeylerinin bariz yüksek olduğu, glukoz ve pH düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Ancak, çalışmanın amacı tanı zorluğu çekilen üç grupta biyomarkırların tanıya katkısının araştırılması olduğundan PPE gruplarının alt grupları için duyarlılık ve özgüllük hesapları yapılmadı.

Çalışmamızda amaç; üç parametrenin üç farklı plevral efüzyon grubunda ayırıcı tanıya katkısı ve doğru sınıflama olasılığını değerlendirmektir. Benzer amaç ile yapılmış bir başka çalışmaya benzer tanımlara sahip (45 MPE, 15 PPE, 12 TBP) 72 olgu alınmıştır. Bu çalışma, eksudatif plevral efüzyonların ayırımında farklı 7 parametrenin (ADA, IFN- $\gamma$ , CRP, karsinoembriyonik antijen, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF) aynı anda kullanıldığı ilk çalışmadır. Bu parametreler içinde yalnızca ADA ve CRP ölçümünün grupları ayırmada yardımcı olduğu saptanmıştır. Ancak yazar, olgu sayısının az olmasının çalışmanın dezavantajı olduğunu belirtmiştir. Çalışmanın sonucunda, plevral sıvı ADA düzeyi >45 U/l ve plevral sıvı CRP düzeyi <4 mg/dl olduğunda TBP olasılığının arttığı; plevral sıvı ADA düzeyi <40 U/l ve plevral sıvı CRP düzeyi >6 mg/dl olduğunda PPE (ampiyem olguları dahil) olasılığının arttığı; plevral sıvı ADA düzeyi <40 U/l ve plevral sıvı CRP düzeyi <6 mg/dl olduğunda ise MPE olasılığının arttığı görülmüştür (6). Olgu sayısının sözü edilen çalışma ile benzer olduğu çalışmamızda ise, plevral sıvı ADA düzeyi >82,9 U/l olduğunda TBP olasılığının arttığı, plevral sıvı ADA düzeyi <54,3 U/l ve plevral sıvı CRP düzeyi >20,1 mg/l olduğunda PPE olasılığının arttığı, plevral sıvı CRP düzeyi <25,9 mg/dl olduğunda MPE olasılığının arttığı saptandı. Ancak, MPE grubu için belirlenen bu eşik değer ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri çok düşük bulundu.

Daniil ve ark.nın yaptıkları çalışmada plevral sıvı CRP düzeyi için belirlenen eşik değer bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında çok düşük olmasının sebebi; ölçüm yöntemi (nefelometrik yöntem) ve biriminin farklı olması ve çalışmamızda yüksek duyarlılıklı (high-sensitive) CRP kitlerinin kullanılmış olmasıdır.

AAG, başlıca karaciğerden IL-6'nın etkisi altında sentezlenen bir akut faz proteinidir. Yapılan çalışmalarda alveol tip II hücrelerinden de sentezlendiği saptanmıştır. AAG'nin fizyolojik etkisi tam aydınlatılamamış olsa da immün cevapta önemli rolü olduğu bilinmektedir. Plevral sıvıda AAG düzeyi ile ilgili olarak yapılan çalışmalar daha çok transuda-eksuda ayrımı ile ilgilidir. Literatürde sadece iki çalışma eksudatif efüzyonların etiyojisinin belirlenmesine yönelik yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri Alexandrakis ve ark.nın yaptıkları çalışmadır. Toplam 84 olgunun alındığı çalışmada eksuda ve transuda karakterinde efüzyonu olan iki grup seçilmiştir. Eksudatif gruba MPE, PPE ve diğer inflamatuvar hastalıklara bağlı efüzyonlar alınmıştır. İki grupta plevral sıvı CRP, AAG ve serum amiloid A düzeyleri karşılaştırılmıştır. Plevral sıvı AAG ( $p<0,001$ ) ve CRP ( $p<0,01$ ) düzeyleri eksuda grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum ve plevral sıvı AAG düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Bu çalışmada ayrıca, serum ve plevral sıvı AAG düzeylerinin malign ( $112\pm40$  mg/dl) ve benign eksudatif efüzyonlarda ( $77\pm40$  mg/dl) anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) (5).

Çalıkoğlu ve ark.nın yaptığı diğer çalışmada ise, eksuda (TBP, MPE, PPE) ve transuda vasfında sıvıları olan iki grupta AAG, CRP, haptoglobulin, seruloplazmin ve transferrin gibi akut faz proteinlerinin tanıya katkıları incelenmiştir. Serum ve plevral sıvıda AAG düzeyi ile plevral sıvı/serum AAG oranı eksuda grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ). Bu çalışmada, Alexandrakis ve ark.nın yaptığı çalışmadan farklı olarak eksudaların alt gruplarının ayrımında AAG düzeyi ölçümünün katkı sağlamadığı saptanmıştır (138).

Özetle, literatürde MPE'lerin malign olmayan eksudatif efüzyonlardan ayırt edilmesinde AAG'nin kullanılabileceğini gösteren tek bir çalışma mevcuttur (5). Biz de bu çalışmaya istinaden çalışmamızda AAG'yi MPE'lerin ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir parametre olarak belirlemiştik. Ancak, çalışmamızda MPE grubunun diğer gruplardan ayrımında plevral sıvı AAG düzeyinin anlamlı olmadığı saptanmış, serum ve plevral sıvı AAG düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon da gözlenmemiştir. Ancak sözü edilen çalışma ile çalışmamız arasında önemli olabilecek bir yöntem farkı mevcut olup, AAG ölçümü bizim çalışmamızda ELISA ile çalışılırken diğer çalışmada nefelometrik yöntem kullanılmıştır.

## 7. SONUÇ

Çalışmamızda şimdiye kadar birlikte değerlendirilmemiş olan ADA, CRP ve AAG düzeyleri ölçümünün eksudatif plevral efüzyonların ayırıcı tanısına katkısı araştırılmaya ve bu üç parametrenin ölçümü ile hastaların doğru tanıya sınıflandırılma olasılığı hesaplanmaya çalışıldı.

Sonuçta plevral sıvı ADA ve CRP ölçümünün TBP ve PPE olgularını ayırmada kullanışlı parametreler olduğu, hem serum hem de plevral sıvı AAG ölçümünün MPE olgularının diğer gruplardan ayırımında yararlı olmadığı saptandı.

Tanı güçlüğü çekilen TBP olgularında en sık kullanılan biyokimyasal tanı yöntemi, plevral sıvıda ADA düzeyinin ölçülmesidir. Çalışmamız sonucunda, plevral sıvıda CRP ölçümünün en azından bu olguların PPE grubundan ayrılmasına yardımcı olabileceği saptandı. MPE ve TBP olgularının ayırımında ise CRP ölçümünün çok fazla katkı sağlamadığı görüldü.

## ÖZET

### Eksudatif Plevral Efüzyonlarda Adenozin Deaminaz, C-Reaktif Protein ve Alfa-1-Asit Glikoprotein Düzeyleri ve Tanıya Katkıları

**Amaç:** Çalışmanın amacı; eksudatif plevra sıvılarının ayırımında, serum ve plevral sıvı adenozin deaminaz (ADA), yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (Hs-CRP) ve alfa-1-asit glikoprotein (AAG) düzeyleri ölçümünün tanısal verimliliğini araştırmaktır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya tanıları PPE, TBP ve MPE olan hastalar dahil edildi. Serum ve plevral sıvı örneklerinde ADA, CRP ve AAG düzeyleri ölçüldü. Tüm hasta gruplarında serum ve plevral sıvı CRP, ADA ve AAG düzeylerinin ortalama±SS'leri hesaplandı; her bir parametre için ölçülen serum ve plevral sıvı düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Eksudatif plevral efüzyonların ayırımında biyomarkırların duyarlılık ve özgüllüğü, ROC eğrisi ve AUC (area under the curve) analizleri ile değerlendirildi. Tüm parametrelerin aynı anda değerlendirilmesinin tanıya katkısı ise multinominal logit regresyon analizi ile incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 37 PPE, 40 MPE ve 16 TBP'li hasta hasta dahil edildi. PPE grubu, tipik PPE (TPPE) (n=18) ve komplike PPE (KPPE) (n=19) grubu olarak ayrıldı. İstatistiksel değerlendirmeler önce tüm PPE olguları dahil edilerek, daha sonra KPPE olguları dışarıda bırakılarak yapıldı. Serum - plevral sıvı CRP ve ADA düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon saptanırken, serum - plevral sıvı AAG düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görüldü. ROC analizi ile ölçümler değerlendirildiğinde, serum CRP (>60,3 mg/l) ve plevral sıvı CRP düzeylerinin (>20,1 mg/l) yüksek ve plevral sıvı ADA düzeyinin düşük (<54,3 U/l) ölçülmesinin PPE tanısı koymaya yardımcı olabileceği; plevral sıvı ADA düzeyi ölçümünün (>82,9 U/l) TBP tanısına katkı sağlayacağı, AAG serum ve plevra sıvısı düzeyi ölçümlerinin ise MPE tanısına katkı sağlamadığı görüldü. Plevral sıvı CRP düzeyi için 20,1 mg/l değeri eşik-değer olarak alındığında, PPE olgularını diğer olgulardan ayırmada duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %72,7 ve %60,7; plevra sıvısı ADA düzeyi için eşik-değer 82,9 U/l olarak alındığında ise TBP grubunu diğer olgulardan ayırmada duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %84,5 olarak saptandı. Bakılan tüm parametrelerin multinominal logit regresyon analizi ile aynı anda değerlendirilmesi sonucunda ise, olguları doğru tanıya sınıflandırma başarısı %73 olarak belirlendi.

**Sonuç:** Eksudatif plevral efüzyonlu olguların ayırıcı tanısında, plevral sıvı ADA ve CRP ölçümü, TBP ve PPE olgularını ayırmada kullanışlı parametrelerdir. Ancak, ne serum ne de plevral sıvı AAG ölçümünü MPE olgularını diğer gruplardan ayırmada yararlı değildir. Tanı güçlüğü çekilen TBP olgularında halen en sık kullanılan biyokimyasal tanı yöntemi, plevral sıvıda ADA düzeyinin ölçümü olmakla birlikte, bu çalışmada plevral sıvıda CRP düzeyi ölçümünün bu olguların en azından PPE grubundan ayrılmasına yardımcı olabileceği saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Adenozin deaminaz, alfa-1-asit glikoprotein, C-reaktif protein, eksuda, plevral efüzyon.

## SUMMARY

### **The Levels of Adenosine Deaminase, C-reactive Protein and Alpha-1 Acid Glycoprotein in Exudative Pleural Effusions and Value of them in the Diagnosis of Exudates**

**Aim:** The aim of the study was to evaluate the diagnostic efficacy of measuring serum and pleural effusion adenosine deaminase (ADA), high-sensitive C-reactive protein (Hs-CRP) and alpha-1 acid glycoprotein (AAG) levels in the differentiation of the patients with exudative pleural effusions.

**Materials and method:** The patients with diagnoses of PPE, TBP and MPE were included in the study. ADA, CRP and AAG levels were measured in the serum and pleural effusion samples. Mean  $\pm$  SD of serum and pleural fluid CRP, ADA and AAG levels were calculated in all three patient groups; correlations were investigated for all parameters between measured serum and pleural fluid levels. The sensitivity and specificity of the biomarkers for the differentiation of exudative pleural effusions were assessed by the analyses of ROC curves and AUC (area under the curve) measurements. The diagnostic value of concomitantly assessing all the parameters was investigated by the multinomial logit regression analysis.

**Results:** 37 PPEs, 40 MPEs and 16 TBPs were included in the study. The PPE group were divided as typical PPEs (n=18) and complicated PPEs (n=19). Statistical analyses were performed first including the whole PPE cases and later excluding the cases with complicated PPEs. There was a statistically significant correlation between serum and pleural fluid CRP and ADA levels, whereas no significant correlation was observed between serum and pleural fluid AAG levels. The assessment of measurements by the ROC curve analyses revealed that a high serum CRP ( $>60.3$  mg/L), pleural fluid CRP ( $>20.1$  mg/L) and a low pleural fluid ADA level ( $<54.3$  U/L) might help in diagnosing PPE while a high pleural fluid ADA level ( $>82.9$  U/L) might help in diagnosing TBP. However, neither serum nor pleural fluid AAG measurements were useful in diagnosing MPEs. When a cut-off value of 20.1 mg/L was chosen for pleural fluid CRP level, the sensitivity and specificity of the test in differentiating PPE cases from other patients was found as 72.7% and 60.7%, respectively; while a cut-off value of 82.9 U/L for the pleural fluid ADA level revealed a sensitivity and specificity of 75% and 84.5%, respectively, in differentiating TBP group from other cases. With concomitant evaluation of all parameters by multinomial logit regression analysis, the patients were accurately classified according to their diagnoses, with a ratio of 73%.

**Conclusion:** Pleural fluid ADA and CRP measurements are useful parameters in differentiating TBP and PPE cases among patients with exudative pleural effusions. Neither serum nor pleural fluid AAG level measurements provide help in differentiating MPE cases from other patient groups. Although, the most commonly used diagnostic biochemical method for diagnosing the TBP cases is the measurement of pleural fluid ADA level, measuring the pleural fluid CRP level was found to be helpful in differentiating at least cases with TBP and PPE, in the current study.

**Key words:** Adenosine deaminase, alpha-1-acid glycoprotein, C-reactive protein, exudate, pleural effusion.

## KAYNAKLAR

1. Metintaş S. Plevral Efüzyon Epidemiyolojisi. *Plevra Hastalıkları Dergisi* 2009; 16-25.
2. Light RW. Pleural Effusion. *N Eng J Med* 2002; 346(25):1971-7.
3. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, et al. Adenosine Deaminase and Interferon Gamma Measurements for the Diagnosis of Tuberculous Pleurisy: A Meta Analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:777-786.
4. Yılmaz Turay Ü, Yıldırım Z, Türköz Y, Biber C, Erdoğan Y, Keyf AI, Uğurman F, Ayaz A, Ergün P, Harputluoğlu Y. Use of Pleural Fluid C-Reactive Protein in Diagnosis of Pleural Effusions. *Respir Med* 2000; 94:432-435.
5. Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, Vlachonikolis IG. Significance of Alpha-2-Macroglobin, Alpha-1-Acid Glycoprotein, and C-Reactive Protein in Pleural Effusions Differentiation. *Respiration* 2000; 67:30-5.
6. Daniil ZD, Zintzaras Z, Kiropoulos T, et al. Discrimination of Exudative Pleural Effusions Based on Multiple Biological Parameters. *Eur Respir J* 2007; 30:1173-1179.
7. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD, eds. *Fraser's and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th Ed, Philadelphia PA: W.B. Saunders Company, 1999: 2739-68.
8. Light RW. *Pleural Diseases*. 4th Ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
9. Broaddus VC, Light RW. Disorders of The Pleura; General Principles and Diagnostic Approach. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 2145-63.
10. Kalaycıoğlu O. Plevra Hastalıkları. In: Numanoğlu N (Ed). *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları, 1997: 632-650.
11. Noppen M, De Waele M, Li R, et al. Volume and Cellular Content of Pleural Fluid in Humans Examined by Pleural Lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1023-26.
12. Light RW. Anatomy of The Pleura. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*. 5th ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:1-6.
13. Murray JF, Nadel JA (Eds). Volume 2 Disorders of the Pleura; Pleural Effusion. In: Murray JA, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994:2164.
14. Kinasewitz GT. Pleural Fluid Dynamic and Effusions. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1998:1389-1409.
15. Özyardımcı N. Plevra ve Plevra Hastalıkları. In: Özyardımcı N (Ed). *Nonspesifik Akciğer Hastalıkları*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999:1043 -67.
16. Light RW. Mechanics of Respiration. In: George RB, Light RW, Matthay MA, et al. (Eds). *Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:24-38.
17. Benditt JO. Esophageal and Gastric Pressure Measurements. *Respir Care* 2005; 50:68-77.

18. Light RW. Physiology of The Pleural Space. In: Light RW (ed). Pleural Diseases. 5th ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:7-16.
19. Nahid P, Broaddus VC. Liquid and Protein Exchange. In: Light RW, Lee YC, eds. (Gary): Textbook of Pleural Diseases. Chapter 3, London: Arnold Publishers, 2003:33-44.
20. Paramesvaran S, Brown LV, Ibbott GS, et al. Hydraulic Conductivity, Albumin Reflection and Diffusion Coefficients of Pig Mediastinal Pleura. *Microvasc Res* 1999; 58:114-127.
21. Öner Eyüboğlu F. Plevra Fizyolojisi ve Plevral Efüzyon Patogenezi. Gözü O, Köktürk O (Eds). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. Ankara: 2003:4-15.
22. Peng M-J, Wang N-S. Embriology and Gross Structure. In: Light RW, Lee YC, eds. (Gary): Textbook of Pleural Diseases. Chapter 1, London: Arnold Publishers, 2003:3-16
23. Kirschner PA. Porous Diaphragm Syndromes. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8:449-472.
24. Allen SJ, Laine GA, Drake LE, et al. Superior Vena Caval Pressure Elevation Causes Pleural Effusion Formation in Sheep. *Am J Physiol* 1988; 255:H492-H495.
25. Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin Water Channels and Lung Physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278:L867-L879.
26. Brook Z, Verkman AS. Lung Edema Clearance: 20 Years of Progress: invited review: Role of Aquaporin Water Channels in Fluid Transport in Lung and Airways. *J Appl Physiol* 2002; 93:2199-2206.
27. Song Y, Matthay MA, et al. Role of Aquaporin Water Channels in Pleural Fluid Dynamics. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279:C1744-C1750.
28. Köktürk O. Transuda-Eksuda Ayrımı ve Plevral Efüzyonlu Olguya Yaklaşım. Gözü O, Köktürk O (Eds). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, sayı 4. Ankara: 2003:105-121.
29. Metintaş S. Plevra Efüzyon Epidemiyolojisi. Gözü O, Köktürk O (Eds). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. Ankara: 2003:16-25.
30. Çelik P, Muz H, Özkarakaş O ve ark. Plevra Sıvılarının Ayırıcı Tanısında Serum Efüzyon Albümin Gradienti. *Solunum Hastalıkları* 1995; 6(3):383-90.
31. Kanat F, Çelenk MK, Kaya A, Gönüllü U. Benign ve Malign Plevral Efüzyonların Ayırımında Tümör Belirteçleri Olarak CEA, b-HCG, CA 19-9 ve CA 15-3'ün Değeri. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47(1):13-21.
32. Kaçar N, Tuksavul F, Aktoğlu S ve ark. Plevra Sıvılarının Değerlendirilmesinde Light Kriterleri ile Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46(3):212-6.
33. Çelik P, Yorgancıoğlu A, Yiğitoğlu R ve ark. Malign Plevral Efüzyonlarda Tümör Belirleyicileri Olarak CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CEA ve AFP Düzeyinin Tanı Değeri. *Solunum Hastalıkları* 1998; 9(1):43-53.
34. Kodak A, Ögüş AC, Özdemir T. Plevral Sıvılarda Transuda-Eksuda Ayırımında Kolesterol Değerleri ile Serum-Plevral Sıvı Albümin Gradientinin Light Kriterleri ile Karşılaştırılması. *Solunum* 1999; 1:100-4.
35. Şenyiğit A, Işık B, Coşkunsel N ve ark. 305 Plevral Efüzyonlu Vakanın İncelenmesi. *Solunum Hastalıkları* 1996; 7(3):395-404.

36. Borazan A, Bilgiçli N. Malignite Kaynaklı Plevra Sıvılarında CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4, AFP Düzeyinin Tanısal Değeri. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12:96-101.
37. Şenyiğit A, Lelebici Hİ, Babayiğit C ve ark. Transuda-Eksuda Ayırımında Plevral Sıvı Kolesterol Düzeyinin Tanısal Değeri. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10:356-61.
38. Altuğ N, Alpar S, Yılmaz K ve ark. Transuda-Eksuda Ayırımında Plevral Sıvı Kolinesteraz Düzeyinin Tanısal Değeri. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12:22-5.
39. Köktürk O, Sezer AÖ, Ekim N, Türктаş H. Plevral Efüzyonlu 112 Olgunun Değerlendirilmesi. *Gazi Tıp Dergisi* 1990; 2:90-5.
40. Light RW. Approach to Patients. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:109-119.
41. Köktürk O. New Formulaes for Separation of Pleural Transudates From Exudates. *Chest* 2001; 120(Suppl):285s.
42. Light RW. Pleural Effusion. In: Murray JF, Nadel JA (ed). *Textbook of Respiratory Medicine* 2nd ed. Vol 2. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 2164-67.
43. Chen Mo-Lung, Lam Ching Wan. Pleural Protein Capillary Electrophoresis for the Separation of Transudates and Exudates. *Clin Chem* 2001; 47/5:973-4.
44. Tabak L. Parapnömonik Efüzyon ve Ampiyem. *Solunum Dergisi* 2002; 4:132-138.
45. Halm EA, Teirstein AS. Management of Community Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347:2039-45.
46. Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:75-80.
47. Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 179-210.
48. Uçan ES. Parapnömonik Plevral Efüzyon ve Ampiyem. Gözü O, Köktürk O (Ed). *Plevra Hastalıkları*. Toraks Kitapları, Sayı 4. Ankara: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2003:139-145.
49. Barlett JG. Empyema. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 639-44.
50. Xiol X, Cstellvi JM, Guardiola J, et al. Spontaneous Bacterial Empyema in Cirrhotic Patients: A Prospective Study. *Hepatology* 1996; 23:719-723.
51. Lababidi HMS, Gupta K, Neuma T, et al. Retrospective Analysis of Pleural Effusion in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients. *Chest* 1994; 106:865.
52. Gülmez İ, Demir R, Ünlühızcı K, Özesmi M. Son Altı Yılda Takip ve Tedavi Ettiğimiz Plöreziler. *Tüberküloz ve Toraks* 1994; 42:276-9.
53. Die C, Scheele S, Dolin P, et al. Global Burden of Tuberculosis: Estimated Incidence, Prevalence and Mortality by Country. *JAMA* 1999; 282:677-86.
54. Moudgil H, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation Disease: The Commonest Form of Tuberculous Pleural Effusion in Edinburgh, 1980-1991. *Respir Med* 1994; 88:301-304.
55. Light RW. Tuberculous Pleural Effusions. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:211-224.



56. Iseman M. Klinisyenler için Tüberküloz Klavuzu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:145-197.
57. Babu SN, Shobha S, Surinder KJ, Sunil KA. Evaluation of Polymerase Chain Reaction for Detection of *Mycobacterium Tuberculosis* in Pleural Fluid. *Chest* 2001; 119:1737-41.
58. Mohammed KA, Nasreen N, Ward MJ, et al. Mycobacterium–Mediated Chemokine Expression in Pleural Mesothelial Cells: Role of C-Chemokines in Tuberculous Pleurisy. *J Infect Dis* 1998; 178:1450-1456.
59. Mehra V, Gong JH, Iyer D, et al. Immune Response to Recombinant Mycobacterial Proteins in Patients with Tuberculosis Infection and Disease. *J Infect Dis* 1996; 174:431-434.
60. Frank W. Tuberculous Pleural Effusions. In: Rossi A (ed). *Pleural Diseases*. *Eur Respir Mon*, 2002; 22:219-233.
61. Ong A, Cresman J, Hopewell PC, et al. A Molecular Epidemiological Assessment of Extrapulmonary Tuberculosis in San Francisco. *Clin Infect Dis* 2004; 38:25-31.
62. Fujiwara H, Tsuyuguchi I. Frequency of Tuberculin–Reactive T Lymphocytes in Pleural Fluid and Blood from Patients with Tuberculous Pleurisy. *Chest* 1986; 89:530-532.
63. Aktoğu S. Tüberküloz Plörezi. *Solunum* 2002; 4(Ek1):127-131.
64. Light RW. Establishing the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis. *Arch Intern Med* 1998; 158:1967-1968.
65. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Tuberculous Pleurisy: A Study of 254 Patients. *Arch Intern Med* 1998; 158:2017-2021.
66. Heyderman RS, Makunike R, Muza T, et al. Pleural Tuberculosis in Harare, Zimbabwe: The Relationship Between Human Immunodeficiency Virus, CD4 Lymphocyte Count, Granuloma Formation and Disseminated Disease. *Trop Med Int Health* 1998; 3:14-20.
67. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al. Yield of Sputum Induction in The Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:723-725.
68. Ferrer J. Pleural Tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10:942-947.
69. Chierakul N, Kanitsap A, Chaiprasert A, et al. A simple C-Reactive Protein Measurement For The Differentiation Between Tuberculous and Malignant Pleural Effusions. *Respirology* 2004; 9:66-69.
70. Garcia-Pachon E, Soler MJ, Padilla Navas I, et al. C-Reactive Protein in Lymphocytic Pleural Effusions: A Diagnostic Aid in Tuberculous Pleuritis. *Respiration* 2005; 72:486-489.
71. Light RW (Ed). *Pleural Diseases*. Williams & Wilkins, Baltimore. 1995; 1-75.
72. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al. Diagnosis of Tuberculous Pleurisy Using the Biologic Parameters Adenosine Deaminase, Lysozyme and Interferon Gamma. *Chest* 1993; 103:458-465.
73. Marel M, Arustova M, Stansny B, et al. Incidence of Pleural Effusions in A Well-Defined Region: Epidemiologic Study in Central Bohemia. *Chest* 1993; 104:1486-1489.
74. Light RW. Pleural Effusions Related to Metastatic Malignancies. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 133-161.

75. Detterbeck FC, Jones DR, Morris DE. Palliative Treatment of Lung Cancer. In: Detterbeck DC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenma JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:428-33.
76. Jonhston WW. The Malignant Pleural Effusions: A Review of Cytopathologic Diagnoses of 584 Specimens from 472 Consecutive Patients. *Cancer* 1985; 56:905-909.
77. Naito T, Satoh H, Iskihawa H, et al. Pleural Effusion as a Significant Prognostic Factor in Non Small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 1997; 17:4743-4746.
78. Herrstedt J, Clementsen P, Hansen OP. Increased Myelosuppression During Cytostatic Treatment and Pleural Effusion in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1070-1073.
79. Leong SS, Lima CM, Sherman CA, et al. The 1997 International Staging System for Non-small Cell Lung Cancer: Have All The Issues Been Adressed? *Chest* 1999; 115:242-248.
80. Das DK. Serous Effusions in Malignant Lymphomas: A Review. *Diagn Cytopathol* 2006; 34:335-347.
81. Romano M, Libshitz HI. Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma: Plain Chest Radiographs and Chest Computed Tomography of Thoracic Involvement in Previously Untreated Patients. *Radiol Med (Torino)* 1998; 95:49-53.
82. Light RW, Hamm H. Malignant Pleural Effusion: Would The Real Cause Please Stand Up? *Eur Respir J* 1997; 10:1701-1702.
83. Ishimoto O, Saijo Y, Narumi K, et al. High Level Vascular Endothelial Growth Factor in Hemorrhagic Pleural Effusion of Cancer. *Oncology* 2002; 63:70-75.
84. Öztürk C. Malign Plevral Efüzyonlar. Gözü O, Köktürk O (Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, Sayı 4*. Ankara: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş, 2003:260-270.
85. Yılmaz U, Polat G, Sahin N, et al. CT in Differential Diagnosis of Benign and Malignant Pleural Diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63:17-22.
86. Kalomenidis I, Light RW. Eozinophilic Pleural Effusion. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:54-260.
87. Light RW. *Pleural Diseases*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: 94-116.
88. Bueno CE, Clemente G, Castro BC, et al. Cytologic and Bacteriologic Analysis of Fluid and Pleural Biopsy Specimens with Cope's Needle. *Arch Intern Med* 1990; 150:1190-1194.
89. Light RW. Clinical Manifestations and Useful Tests. In: Light RW (ed). *Pleural Disease*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2007:73-108.
90. Kjeldsberg CR, Knight JA. Pleural and Pericardial Fluids. In: Kjeldsberg CR, Knight JA, (eds). *Body Fluids*. Chicago: American Society of Clinical Pathologists, 1993:159-221.
91. Light RW, Rodriguez RM. Management of Parapneumonic Effusions. *Clin Chest Med* 1998; 19:373-382.
92. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural Fluid pH in Malignant Effusions. *Ann Intern Med* 1998; 108:345-349.
93. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J et al. Malignant Pleural Effusions: Prognostic Factors for Survival and Response to Chemical Pleurodesis in A Series of 120 Cases. *Respiration* 1998; 65:108-13.

94. Sanchez Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and Talc Pleurodesis in Metastatic Pleural Carcinoma, Revisited. Report of 125 Cases. *Chest* 1993; 104:1482-1485.
95. Everts RJ, Reller LB. Pleural Space Infections: Microbiology and Antimicrobial Therapy. *Semin Respir Infect* 1999; 14:18-30.
96. Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, et al. Spontaneous Bacterial Empyema in Cirrhotic Patients: A Prospective Study. *Hepatology* 1996; 23:719-723.
97. Stevens MW, Leongs AS, Fazzalari NL, et al. Cytopathology of Malignant Mesothelioma: A Stepwise Logistic Regression Analysis. *Diagn Cytopathol* 1992;8:333-342.
98. Sallach SM, Sallach JM, Vazquez E, Schultz L, Kvale P. Volume of Pleural Fluid Required for Diagnosis of Pleural Malignancy. *Chest* 2002; 122:1913-1917.
99. Braunschweig T, Krieg RC, Bar-Or R, Smeets D, Schwamborn K, Fogt F, Nagel H, Hemmerlein B, Wellmann A. Protein Profiling of Non-Malignant and Malignant Ascites by SELDI-TOF MS: Proof of Principle. *Int J Mol Med* 2009; 23:3-8.
100. Light RW. Closed Needle Biopsy of The Pleura is A Valuable Diagnostic Procedure. *Con Closed Needle Biopsy. J Bronchol* 1999; 5:332-336.
101. Marthur PN, Boutin C, Loddenkemper R. Medical Thoracoscopy: Technique and Indications in Pulmonary Medicine. *Journal of Bronchology* 1994; 1:228-39.
102. Johnstone DW, Dresler CM. Malignant Pleural Effusion. In: Yim APC, Hazelrigg SR, Izzat MB, et al (eds). *Minimal Access Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000:66-71.
103. Hatipoğlu K, Yüксеkoğlu İ, Özkan M, Balkan A, Tozkoparan E, Bedirhan İ ve ark. Tüberküloz Plörezi de Serum Adenozin Deaminaz Ölçümünün Önemi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45(2):165-168.
104. Perez Rodriguez E, Castro DJ. The Use of ADA and ADA Isoenzymes in The Diagnosis of Tuberculous Pleuritis. *Curr Opin* 2000; 6:259-266.
105. Renshaw AA, Madge R, Sugarbaker DJ, et al. Malignant Pleural Effusions After Resection of Pulmonary Adenocarcinoma. *Acta Cytol* 1998; 42:1111-1115.
106. Özvaran MK, Okur H, Özgel M, Ertuğrul M, Baran R. Tüberküloz Plörezi de Adenozin Deaminaz ve İzoenzimlerinin Tam Değeri. *Toraks Dergisi* 2004; 5(3):166-70.
107. Gopi A, Madhavan SM, Sharma S, Sahn S. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. *Chest* 2007; 131:880-9.
108. Ferrer JS, Munoz XG, Orriols RM, et al: Evolution of Idiopathic pleural effusion. *Chest* 1996; 109:1508-1513.
109. Trajman A, Luiz RR. McNemar. Chi (2) Test Revisited: Comparing Sensitivity and Specificity of Diagnostic Examinations. *Scand J Lab Clin Invest* 2008; 68:77-80.
110. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, 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.
111. Kushner I, Ganapathi M, Schultz D. The Acute Phase Resonse is Mediated by Heterogeneous Mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557:19-30.

112. Buğdaycı G, Serin E, Özcan F. Acil Laboratuvarında C-Reaktif Proteinin Saptanmasında Ümmunoturbidimetrik Yöntemin Analitik Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5(2):69-74.
113. Castano Vidriales JL, Amores Antequera C. Use of Pleural Fluid C-Reactive Protein in Laboratory Diagnosis of Pleural Effusion. *Eur J Med* 1992; 1:201-207.
114. Mith RP, Lipworth BJ. C-Reactive Protein in Simple Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 1995; 107:1028-1031.
115. Rifai N, Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Novel and Promising Marker of Coronary Heart Disease. *Clin Chem* 2001; 47:403-411.
116. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, Tonomura A, Miyake M, Togowa N, Ninomiya K, Higashino K. Interleukin and Its Relationships to Clinical Parameters in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Br J Cancer* 1998; 77:907-912.
117. Chierakul N, Kanitsap A, Chaiprasert A, Viriyataveekul R. A Simple C-Reactive Protein Measurement for The Differentiation Between Tuberculous and Malignant Pleural Effusions. *Respirology* 2004; 9:66-69.
118. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Response to Inflammation. *N Eng J Med* 1999; 340:448-454.
119. Van Den Heuvel MM, Poland DC, De Graaff CS, Hoefsmit EC, Postmus PE, Beelen RH, Van Dijk W. The Degree of Branching of The Glycans of Alpha-1-Acid Glycoprotein in Asthma. A Correlation with Lung Function and Inflammatory Parameters. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1972-8.
120. Bruno R, Olivares R, Berille J, Chaikin P, Vivier N, Hammershaimp L, Rhodes GR, Rigas JR. Alpha-1-Acid Glycoprotein as an Independent Predictor for Treatment Effects and a Prognostic Factor of Survival in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Docetaxell. *Clin Cancer Res* 2003; Mar;9(3):1077-82.
121. Ganz, PA, Baras M, Yeung Ma P, Elashoff R. Monitoring the Therapy of Lung Cancer with Alpha-1-Acid Glycoprotein. *Cancer Res.* 1984; 44:5415-21.
122. Garcia Pachon E, Llorca I. Diagnostic Value of C-Reactive Protein in Exudative Pleural Effusions. *Eur J Intern Med* 2002; 13:246-249.
123. Kinasewit Z. Pleural Fluid Dynamics and Effusions. In: Fishman AP(Ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1404-9.
124. Ocana I, Martinez Vazquez JM, Sequare RM, et al. Adenosine Deaminase in Pleural Fluids: Test for Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Chest* 1983; 84:51-53.
125. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, et al. Diagnostic Value of Adenosine Deaminase in Tuberculous Pleural Effusion: A Meta Analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:374-381.
126. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Kong FY, Chan A. Diagnostic Value of Pleural Fluid Adenosine Deaminase Activity in Tuberculous Pleurisy. *Clin Chim Acta* 2004; 341:101-107.
127. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. *Respir Med.* 2008 May; 102(5):744-54.
128. Atalay F, Ernam D, Hasanoglu HC. Tüberküloz ve Tüberküloz Dışı Plevral Efüzyonda Plevral Adenozin Deaminaz (pADA), Serum Adenozin Deaminaz (sADA) ve Plevra/Serum Adenozin Deaminaz (p/s ADA) oranının Tanı Değeri. *Solunum Hastalıkları* 2006; 17:25-9.

129. Neves DD, Dias RM, da Cunha AJ, Preza PC. What is the Probability of a Patient Presenting a Pleural Effusion Due to Tuberculous. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8(4):311-8.
130. Neves DD, Dias RM, da Cunha AJ. Predictive Model for the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(1):83-88.
131. Yamada Y, Nakamura A, Hosoda M, Kato T, Asano T, Tonegawa K, Itoh M. Cytokines in Pleural Liquid for Diagnosis of Tuberculous Pleurisy. *Respir Med* 2001; 95:577-581.
132. Smach MA, Garouch A, Charfeddine B, et al. Diagnostic Value of Serum and Pleural Fluid Adenosine Deaminase Activity in Tuberculous Pleurisy. *Ann Biol Clin* 2006; 64:265-70.
133. Zaric B, Kuruc V, Milanovancev A, Markovic M, Sarcev T, Canak V, Pavlovic S. Differential Diagnosis of Tuberculous and Malignant Pleural Effusions: What is the Role of Adenosine Deaminase. *Lung* 2008; 186:233-240.
134. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Combined Use of Pleural Adenosine Deaminase with Lymphocyte/Neutrophil Ratio. Increased Specificity for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis. *Chest* 1996; 109:414-419.
135. Chierakul N, Kanitsap A, Chaiprasert A, Viriyataveekul R. A Simple C-Reactive Protein Measurement for The Differentiation Between Tuberculous and Malignant Pleural Effusions. *Respirology* 2004; 9:66-69.
136. Kiropoulos TS, Kostikas K, Oikonomidi S, Tsilioni I, Nikoulis D, Germenis A, Gourgoulisanis KI. Acute Phase Markers for The Differentiation of Infectious and Malignant Pleural Effusions. *Respir Med* 2007; 101:910-918.
137. Chen SC, Chen W, Hsu WH, Yu YH, Shih CM. Role of Pleural Fluid C-Ractive Protein Concentration in Discriminating Uncomplicated Parapneumonic Pleural Effusions from Complicated Parapneumonic Effusion And Empyema. *Lung* 2006; 184:141-145.
138. Calikoğlu M, Sezer C, Unlü A, Kanik A, Tamer L, Calikoğlu I. Use of Acute Phase Proteins in Pleural Effusion Discrimination. *Tuberk Toraks.* 2004; 52(2):122-9.