

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

PLEVRA SIVILARINDA
ANGİOPOİETİN-2 DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ

DR.YILMAZ DURU

UZMANLIK TEZİ

KONYA,2013

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

PLEVRA SIVILARINDA
ANGİOPOİETİN-2 DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ

DR.YILMAZ DURU

UZMANLIK TEZİ

Danışman:PROF.DR.MEHMET GÖK

KONYA,2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları bulunan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. Kürşat UZUN'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Mehmet GÖK'e

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Oktay İMECİK, Prof. Dr. Adil ZAMANI, Doç. Dr. Turgut TEKE, Doç. Dr. Emin MADEN, Yrd. Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA, Yar. Doç. Dr. Soner DEMİRBAŞ, Yar. Doç. Dr. Celalettin KORKMAZ ve Uzm. Dr. Durdu Mehmet YAVŞAN'a ve rotasyonlarda birlikte çalıştığım tüm hocalarıma,

Birlikte güzel günler geçirdiğimiz arkadaşlarım: Uzm. Dr. Ayşe UYANMIŞ, Araş. Gör. Dr. Mustafa TOSUN, Araş. Gör. Dr. Arzu AKKUŞ, Araş. Gör. Dr. Gözde DEMİRCİ, Araş. Gör. Dr. Mustafa GÖKTEPE, Araş. Gör. Dr. Emine KARATAŞ, Araş. Gör. Dr. Pınar DOĞAN'a

Laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Yar. Doç. Dr. Aysun TOKER ve Arş. Gör. Dr. Erkan TAŞYÜREK'e

Birlikte çalıştığımız tüm sağlık personeline,

Benim bugünlere gelmeme sabır, emek ve özveriyle büyük katkıda bulunan aileme,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da büyük desteğini gördüğüm eşime ve bana sürekli moral kaynağı olan çocuklarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

PLEVRA SIVILARINDA ANGIOPOİETİN-2 DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ

Dr. YILMAZ DURU

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

Amaç: Plevral sıvı göğüs hastalıklarında sık karşılaşılan bir durumdur. Tüm tanısal işlemler yapılmasına rağmen bazı hastalarda tanı konulamamaktadır. Angiopoietin-2 (Ang-2) anjiogenez (yeni damar oluşumu) ile ilişkisi bilinen ve ileri araştırmalar yapılan bir biyokimyasal parametredir. Daha önceki çalışmalarda eksüdatif plevral efüzyonlarda transüdatif olanlara göre Ang-2 düzeyinin arttığı, malign plevral efüzyonlarda benign efüzyonlara göre Ang-2 düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da plevra sıvılarında malign-benign ayırımı ile transüdatif ve eksüdatif plevral efüzyonların karşılaştırılmasında plevral sıvı Ang-2 düzeyinin tanısal değeri ve kullanılabilirliği değerlendirilecektir.

Yöntem: Çalışmaya plevral efüzyonu olan 61 hasta alındı. Plevral sıvıda Ang-2 seviyeleri, 23 akciğer kanseri, 8 akciğer dışı malignite, 4 mezotelyoma, 8 pnömoni, 8 tüberküloz'a bağlı eksüdatif ve 10 transüdatif efüzyonu olan hastada ELİSA (enzimli immünolojik yöntem) ile ölçüldü.

Bulgular: Ang-2 seviyeleri eksüdatif efüzyonlarda transüdatif olanlara göre yüksek bulundu, ancak istatistiksel farklılık yoktu ($p > 0,05$). Yine benign kaynaklı efüzyonlarda Ang-2 seviyeleri malign kaynaklı olanlara göre yüksek bulundu, ancak istatistiksel farklılık yoktu ($p > 0,05$). Alt gruplara bakıldığında da hem serum hem de plevral sıvı Ang-2 seviyeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Sonuç: İstatistiksel anlamlı olmasa da eksüda grubunda plevra Ang-2 düzeyinin transüda grubuna göre yüksek bulunması transüda-eksüda ayırımında bilinen tetkiklere ek olarak faydalı olabileceği düşünülmekte olup tek başına kullanılması uygun gibi görülmemektedir. Yine çalışmamızda beklenenin tersine benign grupta plevra ve serum Ang-2 düzeyinin istatistiksel anlamlı olmasa da malign gruba göre daha yüksek bulunması Ang-2 salınımının ek faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Kısıtlı çalışma bulunan bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Plevral sıvı, angiopoietin-2, kanser

ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF ANGIOPOIETIN-2 LEVEL IN PLEURAL EFFUSIONS

Dr. YILMAZ DURU

DOCTORATE THESIS

KONYA, 2013

Objectives: Pleural effusion is a commonly encountered condition of pulmonary diseases. Despite all diagnostic processes diagnosis could not be done in some patients. Ang-2 is biochemical parameter which's association is well known with angiogenesis (new vessel formation) and further studies were done about it. In a previous study showed that Ang-2 increased in exudative pleural effusions compared to those with transudative pleural effusions. Also, showed that ang-2 levels are significantly higher in malignant pleural effusions compared to benign effusions. In our study, the usability and diagnostic value of Ang-2 levels in differentiation of benign and malign or comparison of transudative-exudative pleural effusion in pleural fluids will be assessed.

Methods: The study included 61 patients. The patients had exudative pleural effusion related to lung cancer (23), nonpulmonary malignancies (8), mesothelioma (4), pneumonia (8), tuberculosis (8) and transudative effusion (10). Ang-2 levels in pleural fluid were measured by ELISA (Enzymelinked immunosorbent assay).

Results: Ang-2 levels in exudative effusions were found to be higher than those in transudative, however there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). Again, Ang-2 levels in the effusions of benign origin were higher than those from malignant origin, but there was no statistically significant difference ($p > 0.05$) . When examining the subgroups, also no statistically significant difference was found in terms of Ang-2 levels in both serum and pleural fluid.

Conclusion: Although not statistically significant, the finding of the high level of Ang-2 in exudative group compared to transudative group is thought to be useful in differentiation of transudate-exudate in addition to the known tests, and the use of this alone is considered to be not appropriate. Again, in our study contrary to expectations group, even though the Ang-2 levels of pleural fluid and serum in benign group were not statistically significant, the higher finding than the malign group suggests that Ang-2 expression could be affected by additional

factors. The limited number of studies on this issue suggest that there is a need for more comprehensive research on this issue.

Keywords: Pleural fluid,angiotensin-2,cancer

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLO DİZİNİ.....	IX
ŞEKİL DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR.....	XI
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Plevra.....	2
2.1.1.Plevranın anatomi ve histolojisi.....	2
2.1.2.Plevranın fizyolojisi.....	4
2.1.3.Plevral sıvının oluşumu.....	4
2.1.4.Plevral sıvının emilimi.....	7
2.1.5.Plevral efüzyon patogenezi.....	7
2.1.6.Plevral efüzyonda tanısal yaklaşım.....	9
2.1.6.1.Klinik özellikler.....	9
2.1.6.2.Radyolojik değerlendirme.....	11
2.1.6.3.Torasentez.....	12
2.1.6.4.Plevral sıvının değerlendirilmesi.....	13
2.1.6.5.Torasentezle tanı konulamayan olgularda yaklaşım.....	27
2.2.Angiopietin-2.....	28

3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4-BULGULAR.....	37
5-TARTIŞMA.....	46
6-SONUÇ ve ÖNERİLER.....	48
7- KAYNAKLAR.....	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Plevra anatomisi ve histolojisi

Tablo 2. Plevral efüzyonların nedenleri

Tablo 3. Amerika Birleşik Devletleri'nde plevral efüzyona neden olan hastalıkların insidansları

Tablo 4. Torasentezin rölatif kontrendikasyonları

Tablo 5. Sıvının fiziksel özellikleri

Tablo 6. Plevral sıvının hücresel özellikleri

Tablo 7. Light Kriterleri

Tablo 8. Transüdatif efüzyon nedenleri

Tablo 9. Eksüdatif efüzyon nedenleri

Tablo 10. Transüda-eksüda ayırımında kullanılan diğer parametreler

Tablo 11. Grupların demografik özellikleri

Tablo 12. Transüda ve eksüda grubunda plevral sıvı ve serum Ang-2 düzeyleri

Tablo 13. Gruplara göre plevral sıvı ve serum Ang-2 seviyeleri

Tablo 14. Benign ve malign gruplarda plevral sıvı ve serum Ang-2 seviyeleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.**Plevral sıvı oluşum fizyolojisi
- Şekil 2.**Angiopoietin/Tie reseptör sistemi
- Şekil 3.** Cinsiyet dağılımı
- Şekil 4.** Etyolojik dağılım
- Şekil 5.**Grupların dağılımı
- Şekil 6.** Transüda ve eksüda grubunda plevral sıvı Ang-2 düzeyleri
- Şekil 7.** Transüda ve eksüda grubunda serum Ang-2 düzeyleri
- Şekil 8.** Gruplara göre plevral sıvı Ang-2 seviyeleri
- Şekil 9.** Gruplara göre serum Ang-2 seviyeleri
- Şekil 10.** Benign ve malign gruplarda plevral sıvı Ang-2 seviyeleri
- Şekil 11.** Benign ve malign gruplarda serum Ang-2 seviyeleri

KISALTMALAR

- ADA:** Adenozin deaminaz
ANG-1: Angiopoietin-1
ANG-2: Angiopoietin-2
BT: Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9
CA 15-3: Karbonhidrat antijen 15-3
CA 125: Karbonhidrat antijen 125
CEA: Karsinoembriyonik antijen
CK: Kreatin kinaz
CYFRA 21-1: Sitokeratin 19
EGF: Epidermal büyüme faktörü
ELİSA: Enzyme-linked immunosorbent assay
(Enzimli immunolojik yöntem)
FGF: Keratinosit büyüme faktörü
IFN- γ : İnterferon gamma
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
LDH: Laktat dehidrogenaz
MR: Manyetik rezonans görüntüleme
n: Sayı
NO: Nitrik oksit
NSE: Nöron spesifik enolaz
PGE2: Prostoglandin E2
TGF- β : Transforming büyüme faktörü beta
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
USG: Ultrasonografi
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Plevral efüzyon sık görülen klinik bir problemdir (Metintaş S 2003). Tüm tanısal işlemler uygulanmasına rağmen %10-15 olguya tanı konulamamaktadır (Köktürk O 2003). Malign plevral efüzyon oluşumunda temel mekanizma Angiogenez, inflamasyon ve permeabilite artışıdır(Lee YCG,2003).Ang-2 anjiogenez(yeni damar oluşumu) ile ilişkisi bilinen ve ileri araştırmalar yapılan bir biyokimyasal parametredir.

Angiopietinler Vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) kontrolünde damar endotelinden salınan maddelerdir. Ang-1 damar stabilizasyonu ve damar matürasyonunda önemli bir maddedir. Ang-2 ise Ang-1'in kompetitif (yarışmalı) inhibitörüdür. Normal dokuda bu maddeler bir denge halinde iken, tümör dokusunda bu durum Ang-2 lehine bozulmuştur.Ang-2 tümör ve çevre dokusundan salınan VEGF ve benzeri bir çok büyüme faktörü tarafından uyarılır. VEGF varlığında damar destabilizasyonunu sağlar ve vasküler filizlenmeyi destekler. VEGF yokluğunda ise baskılayıcı bir rol oynayarak vasküler regresyonu hızlandırır. İn vivo ve in vitro çalışmalarda Ang-1'in antiinflamatuvar ve anti-permeabilite özellikleri gösterilmiştir. Yine endotel hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin salınımını bloke ettiği, lökositin endotel hücrelere bağlanmasını ve dokuya geçişini bloke ettiği, endotel hücrelerinde IL(interlökin)-8 üretimini bloke ettiği gösterilmiştir(Holash J 1998, Tait 2004, Cao Y 2007).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Ioannis Kalomenidis ve arkadaşları eksüdatif plevral efüzyonlarda transüdatif plevral efüzyonlara göre Ang-2 düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Hideki Tomimito ve arkadaşları da malign plevral efüzyonlarda benign efüzyonlara göre Ang-2 düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişler.

Bu çalışmada plevra sıvılarında malign-benign ayırımı ile transüdatif ve eksüdatif plevral efüzyonların karşılaştırılmasında plevral sıvı Ang-2 düzeyinin tanısal değeri ve kullanılabilirliği değerlendirilecektir. Ayrıca plevral sıvıların etyolojisine göre Ang-2 düzeyi karşılaştırılarak ayırıcı tanıda kullanılabilirliği değerlendirilecektir. Bu konuda literatürde kısıtlı çalışma bulunmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra

2.1.1.Plevranın anatomi ve histolojisi

Plevra akciğer parankimi, mediyasten, diyafragma ve kostaları saran seröz bir zardır. Pariyetal ve visseral olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Dışta bulunan pariyetal plevra göğüs duvarının iç yüzünü, mediyasten ve diyafragmayı örter; içte bulunan visseral plevra ise akciğer parankimi ve interlober fissürlerin üzerini örter. Örttüğü yüzeylere göre de kostal, mediyastinal, diyafragmatik olarak alt gruplara ayrılır. Her iki plevral yaprak hilusta birleşirler(Light RW 1995). Yüzeyleri normalde birbirleri ile yapışmayacak şekilde temas halindedir. İki yaprak arasında solunum esnasında akciğerlerin göğüs boşluğu içindeki hareketlerini kolaylaştırmak için az miktarda sıvı bulunur. Sıvının bulunduğu potansiyel aralığa plevral kavite denir. Sağ ve sol plevral kavite mediyasten ile tamamen birbirinden ayrılır (Light RW 1995). Plevral boşluktaki sıvı yaklaşık olarak 0,1-0,2 mL/kg olup berrak ve renksiz görünümündedir, sıvıda 1,5 gr/dL'den daha az protein, çoğu monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi ve polimorfonükleer lökosit olmak üzere yaklaşık 1500 hücre/ μ L mevcut olup, eritrosit yoktur (Sahn SA 1988).

Plevral, perikardiyal ve peritoneal boşluklar gestasyonel dönemin üçüncü haftasında mezodermden biçimlenmeye başlar. Plevral boşluk akciğerin büyümesinden bağımsız olarak genişleyip, dokuzuncu haftada perikardiyal ve peritoneal boşluktan ayrılır.

Hem visseral hem de pariyetal plevra tek sıra mezotel hücreleri, bazal membran, kollajen ve elastik doku tabakalarının yanı sıra mikrodamarlar ve lenfatiklerden oluşur (Sahn SA 1988, Broaddus VC 1994). Pariyetal plevra kalınlığı türlere göre farklılıklar gösterebilir. 20-25 μ m arasındadır. Küçük damarlardan plevral alana uzaklık ise 10-12 μ m kadardır. Pariyetal plevranın altında endotorasik bağ dokusu bulunur, kostal ve interkostal alanlarda kalınlığı 75-150 μ m arasında değişir. Visseral tabakanın kalınlığını bağ dokusu belirler. Visseral tabakanın görevi hava ile şişen akciğerlerin geri dönüşünü düzenlemek ve fazla şişmesine engel olmaktır. Pariyetal ve visseral tabakayı döşeyen mezotel hücreleri tek sıralı yassı hücrelerdir. 6-12 μ m çapındadırlar ve mikrovilluslar içerirler. Mikrovilluslar düzensiz dağılmıştır, visseral plevranın inferior ve pariyetal plevranın anterior ve inferior mediyastinal kısımlarında daha fazla bulunurlar, çapları 0,1 μ m, uzunlukları 0,5-1,9 μ m arasında değişir. Mikrovillusların

fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte plevra sıvısını emdiği ve visseral plevranın dayanma kapasitesini artırdığı, ayrıca hiyalüronik asitten zengin glikoprotein ağı oluşturma görevleri olduğu zannedilmektedir.

Pariyetal plevra kan dolaşımını sistemik kapillerler aracılığı ile yapar. İnterkostal arterler kostal plevrayı beslerken, mediastinal plevrayı perikardiyofrenik arter besler. Diyafragmatik plevra ise superior frenik ve muskülofrenik arter ile beslenir. Pariyetal plevranın venöz drenajı ise inferior vena kava veya brakiosefalik alana açılan interkostal venler ile olur. Visseral plevranın kan temini ise bronşiyal arterlerden olup venöz drenajı pulmoner venler ile olur (Light RW 1995).

Visseral ve pariyetal plevranın lenfatik drenajı birbirinden farklıdır. Pariyetal lenfatik sistem pleural boşluktan lenfin drenajı için ana yoldur. Pariyetal plevranın mezotelyal yüzeyinde komşu submezotelyal tabakadaki lenfatik ağa lakünalar yoluyla bağlanan ve stomata adı verilen, 2-12 µm büyüklüğünde açıklıklar vardır. Pleural boşluğun farklı bölgelerindeki lenfatikler farklı lenf nodlarına drene olurlar. Kostal yüzeyden parasternal ve paravertebral lenf nodlarına, mediastinal yüzeyden trakeobronşiyal lenf nodlarına drenaj sağlanır. Pariyetal plevranın diyafragmatik yüzünün lenfatikleri abdominal lenfatiklerle ilişkilidir ve lenfatik akım abdomenden toraksa doğru olduğundan, abdominal infeksiyonlar kolaylıkla toraksa yayılabilir. Pariyetal plevranın aksine visseral plevrada laküna ve stomatalar bulunmaz, buradaki lenfatiklerin pleural boşluktan çok pulmoner parankime drene olduğu düşünülmektedir (Kinasewitz 1998, Özyardımcı N. 1999)

Kostal ve diyafragmatik pariyetal plevranın periferik kısmında duyuşal sinir sonlanmaları vardır. Bu alanlardan biri uyarıldığında ağrı bitişik göğüs duvarında hissedilir. Diyafragmanın santral kısmı ise frenik sinir ile innerve edilir. Bu sinir stimüle edildiğinde ipsilateral omuzda hissedilen ağrı meydana gelir. Pariyetal plevranın aksine visseral lifler ağrı vermez, hoşça gitmeyen duyu hissi verir, innervasyonu da n. vagus dalları ve sempatik trunkus tarafından sağlanır. Plöretik göğüs ağrısı pariyetal plevradan kaynaklanır (Light RW 1995, Fraser RS 1999, Kinasewitz 1998).

Tablo 1.Plevra anatomisi ve histolojisi

	Visseral plevra	Parietal plevra
Mezotel hücreleri	Bol mikrovillus bulunur	Hücreler arasında lenfatik stomalar bulunur
Subplevral bağ dokusu	Septumlarla akciğere ilerler	Düzdür
Kanlanma	Bronşiyal arter/pulmoner ven	Sistemik arter/bronşiyal ven
Lenfatik drenaj	Akciğer lenfatikleri	Lenfatik stomalar ve kanallar
İnnervasyon	Ağrı duyusu yok	Bol duyu lifi bulunur

2.1.2.Plevranın fizyolojisi

İnsanda plevra fizyolojisi ile ilgili bilgiler daha çok hayvan deneylerine dayanmaktadır. Koyun ve tavşanlarda insandakine benzer şekilde kalın visseral plevra varlığı ve kanlanmanın bronşiyal arterden olması nedeniyle, insanda plevra fizyolojisine ait verilerin çoğu bu hayvanlarda yapılan araştırmaların sonuçlarına dayanmaktadır (Light RW 1995). Plevral boşlukta fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) düzeyinde akciğerlerin elastik rekoil (geri çekim) gücüne karşı koyarak alveollerin sürekli açık kalmasını sağlayan negatif bir basınç vardır (Ward ME 1994). Plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membranın kalınlığı ve sıvının kaynağını oluşturan vasküler sistemin plevral membrana uzaklığı rol oynar (Light RW 1995). Normal koşullarda plevral sistemik damarlardan plevra boşluğuna ortalama 0,6 mL/saat hızla filtre edilen düşük protein içerikli plevral sıvı aynı hızla plevral lenfatiklerden absorbe edilir. Sağlıklı bir bireyde plevral sıvının oluşumu ya da emilimi arasında gelişebilecek bozukluklar plevral alanda aşırı sıvı birikimine neden olur (Miserocchi G.1997).

2.1.3. Plevral sıvı oluşumu

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

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

Qf: Sıvı (su) hareketi

Lp: Membran filtrasyon katsayısı (hidrolik su iletkenlik katsayısı)

A: Membran yüzey alanı

Pcap: Kapiller hidrostatik basıncı

Ppl: Plevra hidrostatik basıncı

σ_d : Membranın solüt süzme katsayısı

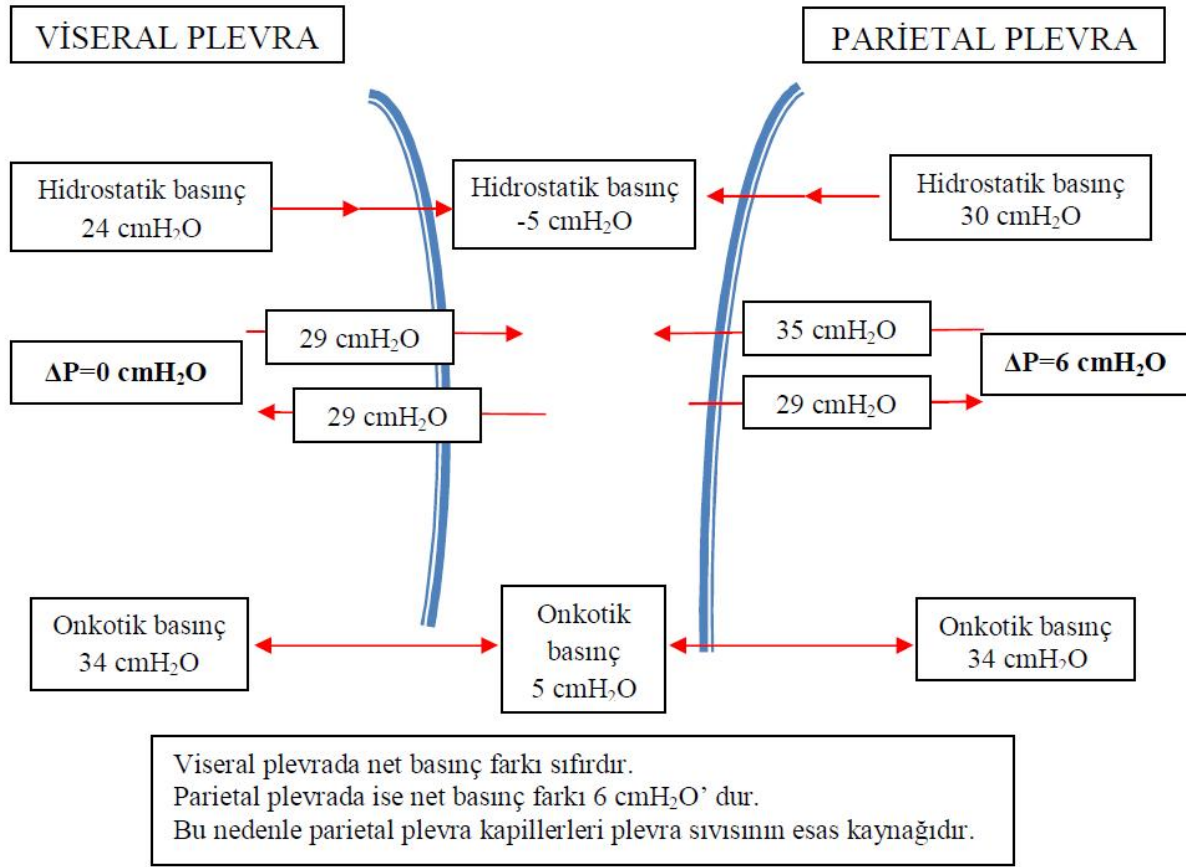
π_{cap} : Kapiller onkotik basınç

π_{pl} : Plevra onkotik basınç

σ_d değeri sıfır ile bir arasında değişmektedir. Bu değer sıfır olduğunda protein partikülleri membran porlarından rahatlıkla geçebilecek kadar küçük olup, albümin gibi büyük moleküllerin geçişi o kadar fazla olmaktadır. Tersine $\sigma_d=1$ olduğunda protein geçişi olmamaktadır. $0 < \sigma_d < 1$ ise protein geçişinde kısmi bir kısıtlanma var demektir (Miserocchi G.1997, Light RW. 2001).

Plevral sıvı oluşumunu hidrostatik ve onkotik basınçlar (kapiller-plevra) arasındaki fark belirler. İnterkostal arterler aracılığıyla sistemik arteryel dolaşımdan kanlanan pariyetal plevra hidrostatik basıncı 30 cmH₂O, plevra içi basınç ise -5 cmH₂O'dur. Bu nedenle net hidrostatik basınç $30 - (-5) = 35$ cmH₂O'dur ve sıvının pariyetal plevradan plevra boşluğuna geçişini sağlar. Plazma onkotik basıncı 34 cmH₂O iken plevral boşlukta onkotik basınç 5 cmH₂O olup, net onkotik basınç $34 - 5 = 29$ cmH₂O'dur. Bu değerlere göre plevral sıvı net 6 cmH₂O'luk basınç ile ($35 - 29 = 6$ cmH₂O) pariyetal plevradan plevral boşluğa geçer (10,15). Pulmoner dolaşımdan kanlanan visseral plevrada ise kapiller net hidrostatik basınç pariyetal plevradan yaklaşık 6 cmH₂O daha düşüktür. Visseral plevradaki onkotik basınç ise pariyetal plevra basıncı ile aynı değerdedir. Visseral plevradan sıvı $24 - (-5) = 29$ cmH₂O'luk hidrostatik basınç ile geçme eğilimindeyken, onkotik basınç $34 - 5 = 29$ cmH₂O'dur. Bu nedenle visseral plevradaki net basınç farkı (hidrostatik-onkotik) sıfırdır ve bu basınçta gelişecek değişiklikler plevral sıvı oluşumunu etkilemektedir.

Şekil 1. Plevral sıvı oluşum fizyolojisi



Akciğer interstisyumu ve plevral sıvı oluşumundaki rolü

Plevral boşluktaki özellikle transüdatif karakterdeki sıvıların çoğunun akciğer interstisyumundan kaynaklandığı gösterilmiştir (Light RW 2001). Hidrostatik basınç ve permeabilite artışına bağlı gelişen akciğer ödemi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, ekstrasvasküler akciğer sıvısı kritik bir seviyeye ulaştığında plevral sıvının geliştiği gözlenmiştir (Wiener-Kronish JP 1993). İnterstisyel sıvı seviyesinin artışı, subplevral interstisyel basınçta artışa yol açar. Visseral plevra kalın olmasına rağmen bariyerin zayıf olması nedeniyle, subplevral interstisyel basınç artınca sıvı visseral plevrayı geçer ve plevra boşluğuna girer (Light RW 2001).

İntratorasik lenfatiklerin ve kan damarlarının sıvı oluşumundaki rolleri

Torasik kanal hasarında lenf sıvısı plevral boşlukta birikerek şilotoraksa neden olur. Travma veya hastalığa bağlı toraks içi büyük damar hasarlarında da plevral boşlukta kan birikerek hemotoraksa neden olur (Light RW 2001).

Periton boşluğunun sıvı oluşumundaki rolü

Periton boşluğunda serbest sıvı varlığında diyafragmatik porlar aracılığıyla sıvı akışı periton boşluğundan plevral boşluğa doğru olur, çünkü plevradaki basınç daha düşüktür (Kirschner PA.1998).

2.1.4. Plevral sıvının emilimi

Pariyetal plevradaki stomatalar aracılığı ile plevra boşluğu pariyetal plevradaki lenfatik damarlarla irtibat halindedir. Proteinler, hücreler ve diğer maddeler pariyetal plevradaki lenfatiklerle plevral boşluktan temizlenir (Light RW 2001). Plevra lenfatikleri, plevra sıvısı hacim artışına bağlı olarak akım hızlarını 20 kata kadar arttırabilmektedir (Miserocchi G 1986). Kısmen lenfatik damarların düz kaslarının miyojenik ritmik kontraksiyonları ve kısmen de solunum hareketleri ile ilgili doku basıncı değişikliklerine bağlı olarak lenfatik aktivite pulsatil bir karakter gösterir(Negrini D 1994). Sıvının plevra boşluğunun aşağı kısımlarında emilimi daha fazladır (Miserocchi G.1997).

2.1.5. Plevral efüzyon patogenezi

Plevral sıvı oluşumu, emilim hızını geçtiğinde plevra sıvısı birikmeye başlar (Light RW 2001). Plevral sıvı hacim ve içeriği çok stabildir, ancak sıvı ve solut homeostazında büyük değişiklikler olduğunda bu durum ortaya çıkar (Miserocchi G.1997). Plevral sıvı oluşumunun artmasına ya da emiliminin azalmasına yol açan durumlar Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Plevral efüzyonların nedenleri (Light RW 2001)

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

Plevral sıvı artışının en sık görülen sebebi akciğer interstisyumunda sıvı artışıdır, konjestif kalp yetersizliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve parapnömonik efüzyonda bu mekanizma ile sıvı birikir (Wiener-Kronish JP 1993). Kalp yetersizliklerinde, VCSS ve perikardiyal efüzyonda olduğu gibi hidrostatik basınç farkı artarsa Starling denkleminde göre sıvı oluşum hızı artar. Plevral permeabilitedeki genel artış membran filtrasyon katsayısında artış olarak yansır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyesindeki artışın da kapiller permeabiliteyi artırabileceği ve en azından birkaç durumda plevral sıvı birikimine neden olabileceği düşünülmektedir (Cheng D 1999, Thickett DR 1999). Onkotik basınç farkındaki azalma, atelektazi gibi nedenlerle plevral basınçtaki azalma, porlar

aracılığıyla peritondaki sıvının geçişi gibi durumlarda da plevral sıvı oluşabilir (Light RW 2001, Kirschner PA.1998). Yine plevral sıvının absorpsiyonunun azaldığı durumlarda plevral efüzyon gelişir ki, bunun en sık sebebi pariyetal plevradaki lenfatiklerin obstrüksiyonudur, normal koşullarda artan sıvı miktarı karşısında lenfatikler akım hızını 700 mL/gün'e kadar çıkarabilirler (Miserocchi G.1997). Lenfatikler sistemik venöz sisteme drene olduklarından, santral venlerde oluşacak basınç artışlarında akım da azalacak böylece plevral efüzyon gelişecektir (Allen SJ 1988). Membrandan su geçişini sağlayan bir protein çeşidi olan aquaporinlerin pevr al boşlukta içe veya dışa sıvı hareketini engelleyip engellemediği net olarak bilinmemekle birlikte, aquaporin-1'in periton diyalizinde suyun transportunda major etkisi olduğu gösterilmiştir(Verkman AS 2000, YAng B 1999).

2.1.6. Plevral efüzyonda tanısal yaklaşım

2.1.6.1. Klinik özellikler

Plevral efüzyon akciğer hastalıkları ya da sistemik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık plevral efüzyon nedenleri konjestif kalp yetmezliği, pnömoni ve kanserdir. Daha sonra ise pulmoner emboli, viral hastalıklar, koroner arter by-pass cerrahisi, siroz, karın içi organları tutan hastalıklar, kollajen vasküler hastalıklar ve tüberküloz gelmektedir (Tablo 3)(Light RW 2001).

Tablo 3. Amerika Birleşik Devletleri'nde plevral efüzyona neden olan hastalıkların insidansları (Light RW 2001)

Plevral efüzyona neden olan hastalık	İnsidans
Konjestif kalp yetmezliği	500 000
Parapnömonik efüzyon	300 000
Malign hastalıklar	200 000
Akciğer	60 000
Meme	50 000
Lenfoma	40 000
Diğer	50 000
Pulmoner emboli	150 000
Viral	100 000
Koroner arter by-pass cerrahisi	50 000
Asitin eşlik ettiği siroz	50 000
Gastrointestinal hastalıklar	25 000
Kolajen vasküler hastalıklar	6000
Tüberküloz	2500
Mezotelyoma	1500
Asbestoz	2000

Plevral efüzyonu olan olgularda öykü, belirti ve bulgular plevral efüzyona neden olan patolojiye ve sıvının miktarına bağlıdır. Plevral sıvılı bir hasta sıvı miktarına göre üç kategoride nitelendirilir:

1. Kostofrenik sinusu kapatacak düzeyde sıvı; az miktarda sıvı
2. Hilus düzeyine ulaşacak kadar sıvı; orta miktarda sıvı
3. Hilus seviyesini geçen sıvı; masif plevral sıvı

Bir çok hastada efüzyonla ilgili bir semptom bulunmaz. Semptomlar plevranın inflamasyonu, akciğer mekaniğinin bozulması, gaz değişiminin etkilenmesi ya da nadiren kardiyak outputun azalmasına bağlıdır. Plöretik göğüs ağrısı pariyetal plevranın inflamasyonunu gösterir, ağrı genellikle iyi lokalizedir, inflame olan bölgeyle uyumludur (Light RW 2001). Plevral inflamasyon ve akciğer kompresyonu nedeniyle kuru öksürük, büyük hacimli efüzyonlarda akciğer volümlerinin azalmasına bağlı olarak dispne ortaya çıkabilir, dispnenin ciddiyeti efüzyon miktarı ile korele değildir, diyafragma fonksiyonunun bozulmasına bağlıdır (Anthonisen NR 1977). Plevral efüzyon bir hastalıktan ziyade bir çok hastalıkta ortaya çıkabilen bir bulgudur (Balcı K 1991). Etiyolojiye bağlı olarak başka semptomlar da bulunabilir. Fizik muayenede sıvı miktarı ile ilişkili olarak patolojik bulgular saptanabilir. Sıvı miktarı 300 cc'den az ise bulgu saptanmaz. Sıvı olan hemitoraksta eğer plevral basınç arttıysa interkostal aralıkların konkavitesinin kaybolması hatta konveksleşmesi söz konusu olabilir. Eğer bronş obstrüksiyonu gibi bir nedenle o tarafta plevral basınç azaldıysa tam tersi olacaktır. Palpasyonda efüzyon olan tarafın solunuma katılımının az olduğu saptanır, vibrasyon torasik azalır veya kaybolur, palpasyonla kalp tepe atımının yeri de tespit edilerek mediastinal şift hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Perküsyonla sıvının olduğu yerde matite alınır, oskültasyonda solunum sesleri azalır veya hiç duyulmaz, Sıvının üst kısmında ise sıvının basısı nedeni ile atelektatik (relaksasyon atelektazisi) akciğerden, seslerin artmış iletimine bağlı olarak, bronşiyal solunum sesi duyulabilir, ayrıca sıvı oluşumunun başlangıcında ya da azalması esnasında plevral frotman duyulabilir. İnflamasyonun olmadığı transüdatif efüzyonlarda frotman duyulmaz (Light RW 2001, Bernstein A 1952).

2.1.6.2. Radyolojik değerlendirme

Plevra sıvılarının radyolojik görünümü, hastanın pozisyonuna, sıvının serbest ya da loküle olmasına ve miktarına göre değişir. Konvansiyonel radyografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi plevral efüzyonların saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemleridir. İlk başvuru olan yöntem posteroanterior (PA) ve lateral göğüs radyografisidir. Özellikle az miktarda plevral sıvısı olan vakaların tanısında lateral dekübitus pozisyonunda alınan grafiler, PA ve lateral grafilerden daha duyarlıdır (Desai RS 2000, Collins JD 1972). Plevral sıvı başlangıçta akciğerin alt yüzeyi ile hemidiyafragma arasında toplanır. Subpulmoner plevral boşluktaki sıvı belli bir miktara ulaştığında önce posterior, daha sonra lateral kostofrenik sinüsü kapatır (Raasch BN 1982). PA radyografilerde plevral boşlukta sıvı birikmesine bağlı ilk bulgu kostofrenik sinüslerde küntleşmedir. Lateral kostofrenik sinüste küntleşmenin görülebilmesi için en az 175 mL sıvının birikmesi gerekir. Posterior kostofrenik sinüs lateral sinüsten daha derin olduğundan, az miktarda sıvılar lateral radyografilerde posterior sinüsün kapanması ile kolaylıkla saptanabilir (Collins JD 1972). Sıvı miktarı arttıkça hemidiyafragma ve sinüslerin konturları silinir ve üst sınırında açıklığı yukarı bakan parabol şeklinde dansite artışı izlenir. Plevra sıvısı interlober fissürlere uzanabilir, fissür içinde loküle ya da serbest olmasına göre değişik radyolojik bulgular verir (Raasch BN 1982). Masif plevra sıvıları kalp konturlarının silinmesine, mediastende karşı tarafa doğru itilmeye yol açar, kollaps da varsa mediasten orta hatta kalır. Plevral malign mezotelyoma ve plevranın malign tümörle invaze olduğu durumlarda da masif sıvıya rağmen mediasten orta hatta kalır (Liberson M 1963). Plevra sıvısı az miktarda ise radyolojik tanısı zor olur. Bu durumda en duyarlı göğüs radyografisi lateral dekübitus'dur. 5-10 mL gibi çok az miktardaki sıvıları bile gösterebilir (Ruskin JA 1987).

Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi az miktarlardaki sıvıların tanısı ve torasentez aşamasında yararlı olmaktadır. Yaklaşık % 15 olguda <500 ml sıvı varlığı dikkate alınır ultrasonografiye daha fazla başvurulması gerektiği düşünülebilir (Sahn SA 1997). X ışını içermeyen, noninvaziv, kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir, tek dezavantajı tanıdaki duyarlılığın yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır. Plevral boşlukta serbest veya loküle sıvı varlığının gösterilmesinde, sıvı ile kalınlaşmanın ayırt edilmesinde, tanı amaçlı torasentezlerin ve plevral biyopsilerin yapılabileceği en uygun yerin saptanmasında kullanılır (Wernecke K 2000).

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi günümüzde kullanılan, plevral boşluğu değerlendiren en iyi yöntemdir (Broaddus VC 2000). Konvansiyonel göğüs radyografisi ve ultrasonografiye göre plevral sıvıyı plevral kalınlaşmadan ayırmada ve plevral duvarı tutan fokal kitleleri saptamada üstündür. Ampiyem ile periferik akciğer apsesi ayırımında ve peritoneal sıvı koleksiyonunu, plevral efüzyondan ayırmada da yararlıdır (Light RW 1995). Plevra sıvılarının dansiteleri, içeriğine bağlı olarak su ve yumuşak doku (0-100 HU) dansitesi arasında değişmektedir. Dansite ölçümleri ile transüda, eksüda ayırımını yapmak güçtür. Ender olarak şiloz sıvılarda dansite değerleri -17 gibi yağ ile uyumlu değerlerdedir. Plevral boşluğa akut kanamalarda ise plevral sıvı içinde yüksek dansiteli, hiperdens sıvı-sıvı seviyesi izlenir (Müller NL 1999). Malign-benign plevra sıvılarının ayırımında da BT'nin katkısı mevcuttur,plevrada çepeçevre kalınlaşma, kostal, mediastinal plevrada ve fissürlerde nodüler tarzda kalınlaşma, pariyetal plevranın 1 cm'den kalın olması, akciğer parankiminde kitle, nodüller, mediastende lenf nodları gibi bulguların saptanması, göğüs duvarı veya mediastende invazyon görülmesi, sıvının öncelikle malign karakterli olduğunu düşündürür. BT'de sadece plevra sıvısının saptandığı durumlarda ise benign-malign sıvı ayırımını yapmak mümkün değildir (Müller NL 1993).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Güvenli ve hassas bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, plevral efüzyonu göstermede BT ve USG'ye üstün değildir (Broaddus VC 2000). Hemorajik sıvıları ayırt etmek mümkün olabilir, ayrıca intravenöz kontrast madde verilmesi sonrasında plevral geçirgenliğin artmasına bağlı olarak, kontrast maddenin plevral boşluğa geçtiği de bildirilmiştir (Frola C 1997). MR incelemesi, plevra tümörlerinde, özellikle malign mezotelyomada göğüs duvarı diyafragma gibi komşu dokulara tümörün lokal yayılımının değerlendirilmesinde de tercih edilir. Plevranın fibröz tümörlerinde de spesifik tanı koyulabilir (Harris GN 1995).

2.1.6.3. Torasentez

Radyolojik olarak plevral sıvının saptanması anormal bir bulgudur. Bilateral ve büyük olasılıkla transüdayı düşündüren olgular dışında, ultrasonografi ve lateral dekübitus grafide 10

mm'den fazla kalınlıkta sıvı saptanan her olguda tanısal amaçlı torasentez yapılmalıdır (Light RW 2001, Maskell NA 2003). İngiliz Toraks Derneği en son yayımlanan kılavuzunda torasentez için 21 gauge ince iğne ile 50 mL enjektör kullanımını önermektedir (Maskell NA 2003). Alınan plevral sıvının makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi gerekir. Tam bir analiz için 50-100 mL sıvı yeterli olur (Kinasewitz GT 1998). Torasentezin mutlak kontrendikasyonu yoktur (Sahn SA 1988). Rölatif kontrendikasyonlar Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. Torasentezin rölatif kontrendikasyonları (Light RW 1989)

1. Kanama diatezi
(Protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) normalin iki katını aşmamışsa, trombosit sayısı da 25000/mm³'den yüksekse acil ve zorunlu hallerde torasentez yapılabilir.)
2. Sistemik antikoagülan tedavi
3. Üremi
4. Hasta ile kooperasyon kurulamaması
5. Torasentez yapılacak cilt alanında infeksiyon olması

Torasentez düşük riskli bir yöntemdir. Komplikasyonları, pnömotoraks, hemotoraks, re-ekspansiyon, pulmoner ödem, hava embolisi, plevrada infeksiyon, iğnenin giriş yolu üzerinde tümör implantasyonu olarak sıralanabilir. Prospektif bir seride komplikasyon oranı % 11 olarak bildirilmiştir (Selçuk T 2003). Komplikasyonlar için risk faktörleri arasında, işlemi yapan hekimin deneyimsizliği, küçük ya da loküle efüzyonlar, kalın göğüs duvarı, hastanın işbirliği yapmaması sayılabilir (Grogan DR 1990). Ayrıca bradikardi, hipotansiyon ve kalp atım hacminin azalması ile kendini gösteren vazovagal refleks ortaya çıkabilir. Bulgular 1 mg atropinin intramüsküler yapılması ile ortadan kalkar. Bu durum nadir olarak görüldüğü için profilaktik atropine gerek yoktur, belirtiler ortaya çıkarsa uygulanır (Light RW 1989).

2.1.6.4. Plevral sıvının değerlendirilmesi

Makroskopik değerlendirme

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

nitelendirilir (Broaddus VC 1994, Light RW 1997). Sıvı okolata rengine ise plevraya açılmış karaciğer amebiyazisi dşünülr. Hemorajik sıvılarda renk kırmızıdır, beklemiş ise kahverengi olabilir. Plevra sıvısının hematokriti kan hemotokritinin %50'sinden fazla ise hemotoraks olarak değerlendirilir. Hemorajik sıvıya neden olan durumlar sıklıkla, travma, malignite ve PTE (Sahn SA 1988). Sıvıdaki hemotokrit değeri %1'den az ise sıvı gerçek hemorajik değildir (Light RW 1997). Sarı-yeşil renkli sıvılar romatoid plöreziyi düşündürürken, siyah renkli sıvılar aspergilloza bağlı olabilir. Berrak ya da kanlı visköz sıvılar mezotelyomayı düşündürür, artmış viskozite hiyalüronik asite bağlıdır (Light RW 2001). Ampiyemlerde de sıvının viskozitesi artar, püy görünümü olabilir. Anaerob mikroorganizmalara bağlı kötü koku saptanabilir, idrar kokusu varsa akla ürinotoraks gelmelidir. Plevral sıvıda yemek partiküllerinin saptanması özefagus rüptürünü düşündürür. Plevral sıvının fiziksel özellikleri Tablo 5'te görölmektedir

Tablo 5. Sıvının fiziksel özellikleri (Gönüllü U 1992)

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

Plevral sıvı mikroskopisi

Normalde plevral sıvı hücre miktarı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır ve mezotel hücre hakimiyeti vardır. Mezotel hücrelerinden sonra ise sıklıkla monositler ve lenfositler bulunur, polimorf nüveli lökosit miktarı ise genellikle düşüktür (Kinasewitz GT 1998). Noppen ve arkadaşlarının (Noppen M 2000), torakoskopi ile yaptığı gerçek plevral sıvı volümünün ölçüldüğü ilk çalışmada toplam plevral sıvı volümü $0,26\pm 0,1$ mL/kg, total beyaz küre sayısı ise $1,716 \times 10^3$ hücre/mL olarak bulunmuştur, sigara içenlerde nötrofil sayısında ufak ama istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Eritrosit miktarı $5000-10000/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda plevra sıvısı kırmızı renk alır. $100000/\text{mm}^3$ 'den fazla eritrosit olduğunda sıvı belirgin hemorajik olur. Torasentez esnasında travmaya bağlı olarak sıvı hemorajik hal almış ise burada renk homojen değildir ve trombositlere de rastlanır. Klasik olarak lökosit miktarı manuel olarak ölçülmesine karşın, son zamanlarda otomatik sayım cihazlarıyla da doğru sonuçlar alınabildiği gösterilmiştir (Demir T). Transüda niteliğindeki sıvılarda $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında iken, parapnömonik efüzyonlarda 10000 mm^3 'ün üzerindedir (Light RW 1973). Transüdalarda baskın hücreler mezotel hücreleridir, eksüda karakterinde bir sıvıda %5'den fazla bulunması tüberkülozu ekarte ettirir (Spriggs Al 1960). Akut pankreatit, pulmoner emboli, subfrenik abse ve parapnömonik efüzyonlarda ve transüdaların %10 kadarında polimorf nüveli lökosit hakimiyeti vardır (Light RW 2001). Tüberküloz ve malign efüzyonlarda lökosit sayısı $500-2500/\text{mm}^3$ arasındadır ve lenfosit oranı %90'ın üzerindedir. Koroner arter by-pass cerrahisi sonrasında gelişen efüzyonlarda da lenfosit hakimiyeti olur (Domagala W 1981). Plevral sıvıda eozinofili (>%10) saptanan durumlarda etyoloji saptanamayabilir. En sık rastlanan eozinofili nedeni plevral boşlukta kan ve hava bulunmasıdır (Light RW 1973). Benign asbestoz ve iyileşen plevral infeksiyonlarda da eozinofili görülebilir, ayrıca, dantrolen, bromokriptin, nitrofurantoin gibi ilaçlara bağlı sıvılarda, paragonimiyaz, kist hidatik, amebiyaz, askariyaz gibi infeksiyonlarda, Churg-Strauss sendromuna bağlı efüzyonlarda da eozinofiliye rastlanır, pulmoner emboliye bağlı gelişen hemorajik efüzyonlarda da görülebilir (Light RW 2001). Tüberküloz plözide ve malign efüzyonlarda nadiren rastlanır (Light RW 2001, Adelman M 1984). Plevral sıvıda bazofili (>%10) nadir rastlanan bir durumdur (Sahn SA 1988), karşılaşıldığında lösemilere bağlı tutulum akla gelmelidir (Spriggs Al 1968). Plevral sıvının hücresel özellikleri Tablo 6'de görülmektedir.

Tablo 6. Plevral sıvının hücresel özellikleri(Kinasewitz GT 1998,Noppen M 2000, Demir T)

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

Biyokimyasal değerlendirme

Plevral efüzyonu olan bir hastada torasentez ile alınan sıvının değerlendirilmesinde ilk adım, transüda-eksüda ayırımının yapılmasıdır. Plevral sıvılarda transüda-eksüda ayırımının yapılması önemlidir ve bunun için birçok test ve kriter ileri sürülmüş olmakla birlikte bu gün için altın standart Light kriterleridir (Light RW 1972). Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması sıvının eksüda karakterinde olduğunu gösterir, transüdalarda bu kriterlerden hiçbirisi bulunmaz. Light kriterleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Light Kriterleri (Light RW 1972)

<ul style="list-style-type: none">• Plevral sıvı/serum protein > 0.5
<ul style="list-style-type: none">• Plevral sıvı/serum LDH > 0.6
<ul style="list-style-type: none">• Plevral sıvı LDH > 2/3 serum normalinin üst sınırı

Klinik olarak transüda düşünölen ancak Light kriterlerine göre eksüda saptanan olgularda, serum-plevral sıvı protein veya albumin farkına bakılması önerilmektedir. Eğer serum-sıvı protein farkı 3.1 g/dL'den, albumin farkı ise 1,2 g/dL'den büyükse, bu sıvı büyük olasılıkla transüdadır, protein farkı ek tetkik gerektirmediginden daha pratiktir (Romero-Candeira S 2002). Transüda vasfında plevral efüzyona sebep olan durumlar Tablo 8'de, eksüda vasfında plevral efüzyona sebep olan durumlar Tablo 9'da görölmektedir.

Tablo 8. Transüdatif efüzyon nedenleri (Köktürk O 2003)

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

Tablo 9. Eksüdatif efüzyon nedenleri (Köktürk O 2003)

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

Tablo 10. Transüda-eksüda ayırımında kullanılan diğer parametreler (Köktürk O 2003)

Parametre	Transüda	Eksüda
Dansite	< 1016	>1016
Protein	<3 gr/dL	>3 gr/dL
PS / S protein	<0,5	>0,5
Albumin farkı	>1,2	<1,2
LDH	<200 İU	>200 İU
PS / S LDH	< 0,6	>0,6
Kolesterol	<60 mg/dL	>60 mg/dL
PS / S Kolesterol	<0,3	>0,3
HDL / LDL	> 0,6	<0,6
PS / S bilirubin	<0,6	>0,6
Alkalen fosfataz	<75 İU/dL	>75 İU/dL

PS: Plevra sıvısı

PS/S: Plevra sıvısı / Serum

Albumin Farkı: Serum ve plevra sıvısı albumin farkı

Total protein

Total protein, plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında uzun yıllardan beri kullanılmaktadır ve Light kriterleri arasında bulunan önemli bir parametredir. Eksüdatif sıvılarda 3 gr/dl üzerinde protein değerleri olduğu bildirilmekle beraber günümüzde en sık kullanılan parametre plevral sıvı/serum protein oranıdır. Bu oran 0,5'in üzerindeyse sıvı eksüdatif sıvıdır. Pek çok çalışmada total protein ölçümünün yetersiz olduğu gösterilmiştir. Örneğin plevral sıvı LDH değerleri ile eksüda kriterlerine uyan bir sıvı, protein değerleri ile transüda gibi yorumlanabilmektedir. PPE ve malign sıvılarda bu tabloya sık rastlanmaktadır. Bu nedenle protein ölçümü diğer parametrelerle birlikte kullanılmazsa klinikte yararlılığı azdır (Light RW 1972, Alatas F 2003).

Albumin

Eksüdatif sıvılar inflamasyon, hasar veya lenfatik obstrüksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır.İnflamasyona bağlı plevral mikrovasküler endotelin bozulması sonucu, yüksek

protein içerkli serum plevral boşluğa sızarak plevral sıvıya neden olmaktadır. Bu şekilde gelişen plevral sıvı ile serum arasında protein farkı azalmaktadır. Transüdatif sıvılar ise sistemik faktörlere bağlı olarak kapillerlerdeki artmış hidrostatik basınç veya azalmış onkotik basınç nedeniyle gelişmekte ve mikrovasküler endotel sağlam olduğundan plevral sıvı ile serum arasındaki protein farkı devam etmektedir (Sahn SA 1988, Pistolesi M 1989). İlk kez Roth ve arkadaşları (Roth BJ 1990), çalışmalarında serum-plevra sıvısı albümin farkına bakarak farkın 1.2 g/dL veya daha az olmasının eksüda lehine olduğunu ileri sürmüşlerdir (duyarlılık % 95, özgüllük %100). Plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerine göre albümin farkının üstün olmadığı ancak özellikle diüretik kullanan olgularda plevral sıvının doğru sınıflandırılmasında katkısı olduğu bildirilmektedir (Light RW 1997).

Glukoz

Plevral sıvıda glukoz düzeyi 60 mg/dL'den yüksektir (Kjeldsberg CR 1993). Eğer 60 mg/dL'nin nin altındaysa tüberküloz plörezi, malign efüzyon, romatoid artrite bağlı efüzyon ya da komplike parapnömonik efüzyon akla gelmelidir (Light RW 1997, Light RW 1995). Düşük glukozun diğer nadir nedenleri arasında paragonimiyazis, hemotoraks,Churg-Strauss sendromu, lupus plöritisi ve özofagus rüptürü sayılabilir (Light RW 1995).

Laktat Dehidrogenaz(LDH)

Plevral sıvı LDH düzeyi eksüda-transüda ayırımında yararlı bir parametredir. Light kriterlerine göre plevral sıvı LDH düzeyi serum normal üst sınırının 2/3'ünden büyükse veya plevral sıvı/serum LDH oranı>0,6 ise sıvı eksüda olarak kabul edilmektedir. LDH aktivitesi plevral sıvı içeriği ile ilişkilidir. Hemorajik ve nekrotik materyel içeren sıvılarda LDH düzeyi etkilenmektedir. Plevral sıvı LDH düzeyi plevral inflamasyon derecesinin güvenilir bir göstergesidir. Tekrarlayan torasentezlerde LDH düzeyi progresif olarak artıyor ise plevral aralıkta inflamasyonun derecesi artmıştır ve tanıda agresif yaklaşım gerekmektedir. LDH'nın 5 izoenzimi vardır. Vergon ve arkadaşları ampiyemde granüositlerin artmasından dolayı izoenzim paterninin LDH 1'den LDH 5'e doğru kaydığını, LDH 5 izoenziminin malign sıvılarda artarken benign sıvılarda azaldığını saptamışlardır. Visseral ve parietal plevra hücrelerinin LDH 5 izoenzim düzeyinin malign mezotelyoma ve epidermoid akciğer kanserinde arttığı bildirilmektedir (Vergnon JM 1984). Lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanserinde LDH 5 izoenziminin düşük olduğu gösterilmiştir (Lossos IS 1997).

Amilaz

Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeyleri, pankreatik hastalık, malign tümör veya özefagus rüptüründe görülür (Light RW 1973).

Bilirubin

Bilirubin transüda-eksüda ayırımında yararı araştırılmış ve 0.6 üzerindeki bilirubin oranının eksüda lehine olduğu bulunmuştur (duyarlılık % 96, özgüllük % 83) (Meisel S 1990). Transüda-eksüda ayırımında yararlı bir parametre olabilir ancak Light kriterlerinden üstün değildir.

Kolesterol ve trigliserid

Plevra kolesterol düzeyi transüda-eksüda ayırımında kullanılmıştır, Costa ve arkadaşları (Costa M 1995), kolesterol için sınır değeri 45 mg/dL aldıklarında duyarlılığın % 90, özgüllüğün % 100 olduğunu saptamışlardır. Hamm ve arkadaşları (Hamm H 1987), transüda-eksüda ayırımında plevral sıvı/serum kolesterol oranını eksüdatif sıvılar için 0.3'ün üzeri aldıklarında, % 6 olguda hatalı sınıflama yapılmış ve bir katkı sağlamamıştır. Plevral sıvı süt gibi veya bulanık görünümlü olduğunda santrifüj edilip supernatantın değerlendirilmesi gerekir, eğer supernatant berraklaşıyorsa sıvı ampiyemdir, bulanık ise şilotoraks ya da şiliform sıvıdır (Light RW 1995). Şilotoraks tanısı için plevral sıvıda trigliserid düzeyi ölçülmelidir, 110 mg/dl'nin üzerindeyse şilotoraks, 50 mg/dl'nin altındaysa şilotoraks değildir. Eğer düzey 50-110 mg/dl arasındaysa lipoprotein analizi istenmelidir, analiz ile şilomikron saptanırsa sıvıya şilotoraks denilebilir, yüksek lipit içeriği büyük miktarda kolesterol veya lesitin-globulin komplekslerinin birikimine (şiliform sıvı) bağlı da olabilir. (Alataş F 2003).

Plevral Sıvı pH

Plevral sıvının pH'sı bazen tanıda yardımcı olabilmektedir. Transüdaların pH'sı kana eşit veya hafif yüksektir. Plevral sıvının pH'sı arteriyel pH ile birlikte ölçülmelidir. Ancak sıvının anaerobik koşullarda heparinize şırıngaya alınıp buzda taşınması pH'daki değişiklikleri

önlemek için gereklidir. Genellikle glukozu düşük ve LDH'sı yüksek sıvıların pH'sı düşüktür. PH'sı 7.20'den düşük bir plevral sıvı aspirasyonu sıvının pH'sının serum pH'sından 0.15 ünite düşük bulunması koşuluyla komplike sıvı anlamındadır. Parapnömonik sıvının pH'nın düşük bulunması, ampiyem ve septalı multiloküle sıvı gelişme riski gösterir (Heffner JE 2000). Sıvı pH'nın <7.10 den düşük ölçülmesi tüp drenaj endikasyonudur. Sistemik asidoz ve Proteus enfeksiyonlarında sıvı pH'sına bakılmasının yararı yoktur. Plevra sıvısında pH genellikle şu durumlarda düşer; komplike parapnömonik efüzyon, özefagus rüptürü, romatoid artrit, tbc, malignite, hemotoraks, sistemik asidoz, paragonimiazis, sistemik lupus eritematozis ve ürinotoraks. Plevral sıvı pH'sının 6,8'den düşük bulunması ampiyem veya özefagus ile plevra arasında bir fistül olmasına işaret eder. Ampiyemde asidoz nedeni, lökositlerden CO2 ve laktik asit üretilmesidir (Sahn SA 1985, Good JT Jr 1979).

Adenozin deaminaz (ADA)

ADA, adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir ve tüberküloz plörezilerde düzeyi artmaktadır (Light RW 1995). Plevral sıvı ADA düzeyi 40 U/L'nin altındaysa tüberkülozdan uzaklaşılırken, 70 U/L'nin üstündeyse tüberkülozun öncelikle düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir, Strankinga ve arkadaşları (Strankinga WF 1987), tüberküloz efüzyonda ADA düzeyi 53 UL'nin üzerindeyse özgüllüğün % 87, duyarlılığın % 100 olduğunu bildirmişlerdir. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, 35 yaş altı kişilerde ADA düzeyi 47 U/L'nin üzerindeyse plevra biyopsisine gerek olmadığı bildirilmektedir (Valdes L 1995). ADA'nın ADA-1 (ADA-1m, ADA-1c) ve ADA-2 olarak iki izoenzimi mevcuttur, ADA-1 izoenzimi tüm hücrelerde bulunurken, ADA-2 monosit-makrofaj aktivasyonunu yansıtmaktadır. Tüberküloz efüzyonda ADA-2 artarken, ampiyem ve parapnömonik sıvılarda ADA-1'in arttığı bildirilmektedir (Görgüner M 2000). ADA ayrıca lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intrasellüler enfeksiyonlarda da artma eğilimindedir (Light RW 1995).

Gamma interferon (IFN- γ)

Gamma interferon, tüberküloz plörezilerde CD4+ lenfositlerden salgılanmakta ve plevranın savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır(Light RW 2001). Tüberküloz plörezilerde gamma interferon düzeyinin yüksek olduğu, duyarlılığının % 99, özgüllüğünün ise % 98'e kadar çıktığı bildirilmiştir (Villena V 1996, Ribera E 1988). Plevral sıvıda yüksek

interferon gamma düzeyi parapnömonik sıvılar, malign mezotelyoma, pulmoner emboli, lösemi, lenfoma ve nöroblastomada da görülebilmektedir, bu olguların ayırımında Köktürk ve arkadaşları (Köktürk O 2000), plevral sıvı/serum interferon gamma oranına bakılarak sınır değeri 20 alındığında tüberküloz ve tüberküloz dışı etyolojilerin ayırımının yapılabileceğini ileri sürmektedirler.

Lizozim

Düşük molekül ağırlıklı bakteriyolitik bir enzim olup, tüberküloz plözilerde malign hastalıklar, konnektif doku hastalıkları ve kalp yetmezliğine bağlı oluşan sıvılara göre yüksek saptanmıştır (Klockars M 1976, Vereza-Hernando HR 1987).

Kreatin kinaz (CK)

Adenokanserlerde ve anaplastik karsinomaya bağlı plevral sıvısı olan olgularda, plevral sıvıda artmış CK BB düzeyleri bildirilmiştir.(Pettersson T 1981).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

VEGF, değişik etyolojilere bağlı plevral ve peritoneal efüzyonlarda önemli miktarlarda bulunur. Eksüdalarda transüdalara göre daha yüksektir (Cheng D 1999, Mohammed KA 2001, Yanagawa H 1999), ayrıca mezotelyoma, meme ve akciğer kanseri gibi bir çok kansere bağlı malign efüzyonlarda da yüksek değerler saptanmaktadır (Cheng D 1999, Thickett DR 1999, Yanagawa H 1999- Strizzi L 2001). Akciğer kanserine bağlı malign efüzyonların VEGF seviyeleri ile kanserin evresi ya da histolojik tipi arasında ilişki bulunmamıştır (Yanagawa H 1999). Parapnömonik efüzyonlardan özellikle ampiyemlerde, komplike olmayanlara göre daha yüksek değerler bulunmaktadır(Cheng D 1999, Thickett DR 1999, Mohammed KA 2001).

Tümör belirteçleri

Malign plevral sıvıların tanısı, sitolojik değerlendirme ya da plevral biyopsi örneğinde malign hücrelerin görülmesi ile konmaktadır. Bu incelemelere rağmen % 20 vakada tanı

koyulamamaktadır. Son yıllarda malign plevra sıvılarında tanı oranını arttırmak için birçok tümör belirteci araştırılmaktadır, fakat ayırıcı tanıdaki rolleri tam olarak ortaya konamamıştır.

Karsinoembriyonik antijen (CEA)

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

Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9)

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

Karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3)

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

Karbonhidrat antijen 125 (CA 125)

Malign-benign sıvı ayırımında tek başına katkısı yoktur.

Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1)

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

Nöron spesifik enolaz (NSE)

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

Doku polipeptid antijen (TPA)

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

Ferritin

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

Total sialik asit (TSA)

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

Hyaluronik asit

Malign mezotelyomalı olgulardaki artmış viskoziteden sorumlu tutulmaktadır. Ancak hyaluronik asit'in sadece malign mezotelyomada değil, diğer malign hastalıklarda ve inflamatuvar olaylarda da arttığı bildirilmektedir. Plevral sıvıda CEA düşük ve hyaluronik asit düzeyi yüksekse malign mezotelyomayı diğer kanser tiplerinden ayırabileceği bildirilmektedir (Alatas F 2003).

Plevral sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesi

Eksüda karakterindeki plevral sıvılarda ayırıcı tanı açısından mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır. Plevra sıvısı normalde steril olduğundan santrifüj edilen sıvıda gram boyama, asid-fast ve fungal boyalarla bakteri, mantar saptanması veya aerobik, anarobik, tüberküloz veya fungal kültürlerde mikroorganizmaların üretilmesi plevral infeksiyonun göstergesidir. Gram boyama kültürden daha kısa sürede etken hakkında bilgi verebilmektedir (Alexandrakes MG 2000). Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüberküloz plözide, sıvıda aside rezistan bakteri % 2-10 pozitifken, kültür pozitifliği % 12.5 bulunmuştur (Ulubaş Berberoglu B 2000). Tüberküloz düşünölen olgularda daha kısa sürede sonuç almak için BACTEC sistemi kullanılmalıdır.

İmmunolojik testler

Plevral sıvıda romatoid faktör (RF) titresinin, 1:320 ve serum titresine eşit ya da daha büyük olması büyük olasılıkla romatoid artrit bağlı sıvıyı gösterir(Light RW 2001). Plevral sıvı antinökleer antikor (ANA) titresinin, 1:160'dan ya da plevra sıvı/serum ANA oranının 1'den büyük olması lupusa bağlı plevral efüzyonu düşöndürürken, plevra sıvısında LE hücrelerinin bulunması lupus için tanı koydurucudur (Good JT Jr 1983).

Sitolojik Analiz

Tanı konmamış her eksüdatif plevral sıvının sitolojik analizi yapılmalıdır. Malign efüzyonlu hastalarda oldukça hızlı, etkin, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Plevral sıvıda malign hücrelerin görölmesi, pariyetal veya visseral plevraya tümör invazyonunu gösterir. Malign plözilerin % 40-87'sinde plevral sıvıda malign hücre saptanabilir. Bunların % 60'ında ilk torasentezde malign hücre görülebilir. İlk muayenede malignite kuşkusu olmayan sıvıdan, tekrarlanan torasentezlerde malignite tanısı düşük (<% 3) iken kuşkulu sonuç durumunda, üç kez plevral sıvı alındığında pozitiflik oranı %80-90'a ulaşabilir. Pozitiflik malignite türüne göre de değişebilir. Hodgkin hastalığı, epidermoid kanser ve sarkomda pozitiflik oranı düşük iken; adenokarsinomda yüksektir. Pozitif malign sitoloji, tanı kadar prognoz hakkında da bilgi verir (Hasleton 1996).

2.1.6.5.Torasentezle tanı konulamayan olgularda yaklaşım

Plevral efüzyonu olan olgularda torasentezle tanıya gidilememişse, bir sonraki aşama bilgisayarlı tomografi (BT) olmalıdır. Olası bir pulmoner emboli, mediastinal patolojiler ve pulmoner infiltratların bu şekilde daha iyi değerlendirilmesi mümkün olacaktır. Eğer buradan da bir sonuca gidilememişse yapılacak olan şey, ya hastayı izlemek, ya da kapalı plevra biyopsisi, torakoskopi gibi invaziv işlemlere yönlendirmektir. Eğer hasta düzeliyor ve parenkimal infiltratlar yoksa gözlem en iyi yoldur. Plevral efüzyonlarda %15 olguda etyoloji bulunamadığı unutulmamalıdır.

Kapalı Plevra Biyopsisi

Özel bir iğne yardımıyla parietal plevradan doku örneği alınmasıdır. Eksüda vasfında plevral sıvısı olup nedeni belirlenemeyen hastalarda endikedir. Ancak özellikle tüberküloz ve malign plörezi düşünülen hastalarda tanıya katkısı belirgindir. İşlemin kontrendikasyonları, kanama diyatezi, antikoagülan ilaç kullanımı, ampiyem ve solunum yetersizliğidir. Ayrıca hastanın işbirliği yapmaması ve işlem alanında ciltte lokal infeksiyon olması diğer kontrendikasyonlarıdır (Light RW 1989). Günümüzde en çok Abrams ve Cope iğneleri kullanılmaktadır. Abrams iğnesinin en önemli özellikleri plevra bosluğuna girdikten sonra dışarı çıkmadan istendiği sayıda ve Cope iğnesine göre daha büyük parçalar alınabilmesidir. Cope iğnesi daha çok plevranın kalın, sıvının az olduğu ve radyolojik olarak plevra ile ilişkili kitle saptanan durumlarda tercih edilmektedir. Plevra iğne biyopsisinin en önemli komplikasyonları hemotoraks ve pnömotorakstır (Arseven O 2002). Plevral biyopsi malign efüzyon tanısında sıvı sitolojisi kadar duyarlı değildir. Sitoloji negatif olguların çok azında biyopsi ile tanı koyulabilir. Ancak sitoloji negatif olan olguların %90'dan fazlasında torakoskopi ile tanı koyulabilir ve mezotelyomada daha üstündür (Light RW 2001). Kapalı plevra biyopsisi sitoloji negatif olan ve malignite düşünülen olgularda torakoskopinin yapılamadığı durumlarda yapılmalıdır.

Bronkoskopi

Düzelme izlenmeyen ve tanı konulamayan olgularda, masif plevral efüzyon, akciğer grafisi veya tomografide infiltrasyon, hemoptizi veya mediastenin sızının olduğu tarafa çekilmesi durumlarından birisi varsa faydalı olabilir (Fraser RS 1999).

Torakoskopi

Daha noninvaziv yöntemlerle tanı koyulamayan olgularda yapılmalıdır. Plevral sıvı analizi ve perkütan plevral biyopsilere rağmen önemli oranda hastada tanı koyulamamaktadır. Özellikle bu tip olguların bir kısmında altta yatan patoloji malignite olabilmektedir (YimAPC 1996). Torakoskopi ile mediastinal, diyafragmatik, ve visseral plevra dahil olmak üzere tüm plevral yüzeyleri görerek değerlendirmek ve böylece şüpheli alanlardan alınan biyopsiler ile hızlı ve kesin sonuca ulaşmak mümkündür. Ayrıca torakoskopik olarak alınan doku örneklerinde tüberküloz kültürleri daha iyi sonuç verir ve bazı malignensilerde hormon reseptörleri de belirlenebilir (Loddenkemper R 1993). Malign ya da tekrarlayan diğer plevral sıvılarda talk pudraj ile plörodezis yapılabilmesi torakoskopinin bir diğer avantajıdır (Loddenkemper R 1998).

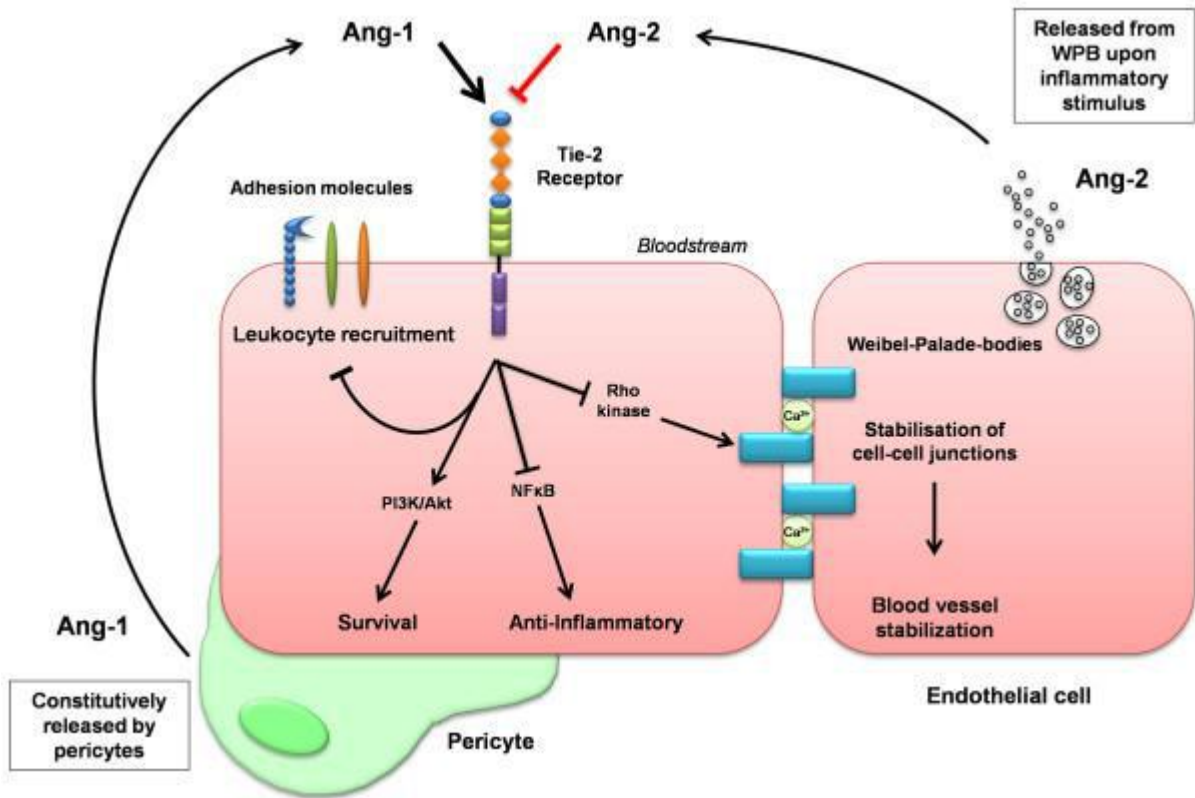
Torakotomi (Açık plevra biyopsisi)

Esas endikasyonu diğer yöntemlerle tanı konulamamış progresif plevral efüzyonlardır. Bu olgularda en sık neden mezotelyomadır. Açık biyopside de negatif bulunanların 2/3'ünde sıvı kendiliğinden gerilemektedir. Geri kalanların büyük kısmında ise zamanla lenfoma veya mezotelyoma ortaya çıkmaktadır. Açık plevra biyopsisi ile de tanı konulamayabilir. Tüm girişimlere rağmen plevral efüzyonu olan olguların %10-15'ine tanı konulamamaktadır (Köktürk O 2003).

2.2. Angiopoietin

Angiopoietinler (Ang) son yıllarda ortaya çıkmış ve vasküler endotel üzerine etkili bir büyüme faktör ailesidir. Amino terminal ucunda Angiopoietine spesifik alan içeren 46 kDa ağırlığında, glikoprotein yapıda moleküllerdir. Ang 1, 2, 3, 4 olmak üzere dört üyesi vardır. En iyi bilinenleri Ang-1 ve Ang-2 dir. Ang 3 (Ang 4'ün fare ortoloğu) ve Ang 4 ün etkileri net olarak bilinmemektedir (Meurs M 2009). Angiopoietinler yine endotele özgü tirozin kinaz üyesi olan Tie1 ve Tie 2 (immunglobulin ve epidermal büyüme faktör homologu olan tirozin kinaz) reseptörlerine bağlanırlar. Tie reseptörleri Angiopoietinlerin bağlandığı ekstraselüler

aminoterminal alan , transmembranal alan ve hücre içi tirozin kinaz alanı olmak üzere üç bölümden oluşur. Angiopoietinler etkilerini Tie2 reseptör üzerinden gösterirler. Tie 2 reseptöre bağlanıldığında, reseptörde dimerizasyon, otoposforilasyon ve hücre içi sinyal iletim yollarında aktivasyon başlar. Aktiflenen hücre içi iletim sistemine bağlı damar stabilizasyonu kontrolü sağlanır (Meurs M 2009). Tie 1'in fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, Angiopoietinlerin Tie 2 ye bağlanmalarını ve sinyal iletimini düzenlediği düşünülmektedir (Yuan HT 2007).



Şekil 2 . Angiopoietin/Tie reseptör sistemi (Meurs M 2009).

Ang/Tie2 sinyal sistemi embriyogenezde vasküler gelişim için gereklidir. İnaktif Tie2 geni olan farelerde yapılan çalışmalarda farelerin embriyogenezin 9. ile 11. günleri arasında öldüğü tespit edilmiştir. Bu farelerde primer vasküler kompleks oluşumuna kadar ki süreçte anormallik saptanmamış, ancak bu aşamadan sonraki kompleks damar ağlarının oluşumu ve damar stabilizasyonuna geçiş gözlenmemiştir (Dumont D.J 1999, Suri C 1987).

Ang-1 çoğunlukla perivasküler hücrelerden veya mural hücrelerden (perisit, endotel düz kas hücreleri) salınır (Sundberg C 2002). Perisit orjinli bu sinyal sistemi endotel hücrelerinin kendi içerisindeki ve çevresindeki destek doku (düz kas ve ECM) ile ilişkisini güçlendirerek damar stabilizasyonunu sağlar (Park JH 2007). Ayrıca Ang-1 adhezyon moleküllerinin salınımını inhibe ederek, VEGF ile ilişkili inflamasyonu azaltıcı etki gösterir. (Gamble JR 2000). Fare derisinde yapılan bir çalışmada; Ang-1'in fazla salınımının damar sayısını artırmadan damar genişlemesine yol açtığı, ancak genişlemiş damarların geçirgenliğinin azaldığı saptanmıştır. (Suri C 1998)

Ang-2 , Ang-1'in yarışmalı inhibitörüdür. Endotel hücreleri tarafından üretilerek, Weibel-Palade cisimciklerinde depolanır. Endotel hücrelerinin stres altında olduğu durumlarda Ang-2 salınımı, VEGF, fibroblast büyüme faktörü ve hipoksi tarafından indüklenir. Weibel-Palade cisimciklerinden salınan Ang-2 , Tie-2 reseptörlerine bağlanarak Ang-1'in etkisini inhibe eder. Endoteli inflamatuvar ajanlara duyarlı hale getirir (damar destabilizasyonu) ve VEGF aracılı anjiogenezi kolaylaştırır (Fiedler U 2004, Maisonpierre PC 1997). Transgenik fare embriyonlarında Ang-2 'nin fazla salınımı, endotel hücreler ile periendotelyal hücreler arasındaki bağlara zarar verdiği bunun da Ang-1'i olmayan fare embriyolarına benzer şekilde, damar formasyonunda ciddi hasarlara yol açtığı tespit edilmiştir. Yetişkin farelerde ve insanlarda Ang-2 sadece damarın yeniden yapılandırılmasında (remodeling) salgılanır (Maisonpierre PC 1997). Ang-2 'nin anjiogenezdeki rolü VEGF-A ile ilişkilidir. VEGF-A varlığında Ang-2 damar destabilizasyonunu sağlar ve vasküler filizlenmeyi destekler. VEGF-A yokluğunda ise baskılayıcı bir rol oynayarak vasküler regresyonu hızlandırır (Holash J 1998). Ang-2 salınımı tümör anjiogenezinde tümör ve çevre dokusu tarafından üretilen birçok faktör tarafından uyarılır. Tümör kaynaklı VEGF artışı bunların içerisinde en önemlisidir. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1, platelet orjinli büyüme faktörü (PDGF), hipoksi, diğer Ang-2 'yi uyaran başlıca faktörlerdir. Tümör anjiogenezinde Ang-2 ve VEGF-A ilişkisi ön plandadır. Normal bir dokuda Ang-1 salınımı daha ön planda iken tümör dokusunda Ang-2 salınımı ön plandadır. Bu durumun tümör anjiogenezinde ana basamak olduğu düşünülmektedir (Tait 2004). Tümörlerden salınan Ang-2 'nin adapte olmuş endotel üzerine parakrin etkileri tümör büyümesini ve vaskülarizasyonunu artırırken, sistemik artmış Ang-2 'nin tümör büyümesini azalttığı ve damar regresyonuna yol açtığı tespit edilmiştir. Bu durum ortamdaki VEGF-A varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Tümör dokusunda VEGF-A varlığında Ang-2 , tümör dokusunda damar destabilizasyonunu sağlar, VEGF-A etkilerini artırarak yeni damar oluşumlarını destekler (Cao Y 2007).

Ang-2 'nin birçok tümörün progresyonunu, invazyonunu, metastatik özelliklerini ve prognozunu etkilediği saptanmıştır. Akut myeloid lösemide (AML) dolaşımında kontrol grubuna göre yaklaşık dört kat arttığı ve kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır. Yine meme, karaciğer, serviks, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde dolaşımında Ang-2 'nin arttığı saptanmıştır (Schliemann C 2007, Scholz A 2007, Park JH 2007). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde uzak organ metastazı olanlarda serum Ang-2 düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca düşük serum Ang-2 düzeyine sahip hastaların ortalama yaşam süreleri daha yüksek saptanmıştır (Park JH 2007). Bütün bu veriler dikkate alındığında Ang-2 'ye yönelik tedaviler kanserin progresyonunu önlemede ve yaşam süresini uzatmada yararlı olabilir. Terapotik amaçlı Ang-2 'yi hedef alan çalışmalar nadir de olsa son birkaç yılda yayınlanmaya başlamıştır. Spesifik AntiAng-2 antikoru enjekte edilen farelerde VEGF aracılı korneal anjiogenez inhibe edilmiş ve aynı şekilde insan epidermoid kanser ve kolon kanseri ksenogrefti taşıyan farelerde tümör hücre proliferasyonu baskılanmıştır (Hu B 2009). Tümör anjiogenezinde Ang-2 'nin fonksiyonlarını tam olarak öğrenebilmek ve tedavi sonuçlarını değerlendirebilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların özellikleri ve tanı kriterleri

Çalışmaya Haziran 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve plevral efüzyonu olan 61 (38 erkek,23 kadın) hasta alındı. Bu hastalardan 10'u transüda, 51'i eksüda vasfında plevral efüzyona sahipti. 26 hastanın benign nedenlere bağlı (transüdatif efüzyon,parapnömonik efüzyon, tüberküloz, diğer sebepler) plevral efüzyonu mevcut iken, 35 hastanın malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcuttu(akciğer kanseri,malign mezotelyoma,akciğer dışı maligniteler).

Grupların özellikleri

10 transüda: 3 böbrek yetmezliği, 1 Karaciğer sirozu, 6 Konjestif kalp yetmezliği(KKY)

8 tüberküloz

8 parapnömonik: 3 ampiyem, 5 komplike olmayan parapnömonik efüzyon

23 akciğer kanseri

8 akciğer dışı maligniteler: 1 lenfoma, 5 meme malign neoplazmı,1 Akut Miyeloid Lösemi(AML),1 renal hücreli karsinom

4 mezotelyoma

olmak üzere toplam 61 plevral efüzyonu olan hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız için Necmettin Erbakan üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 09.05.2012 tarih ve 2012/34 sayılı onayı alınmıştır.

Hastaların etyolojik tanıları için şu kriterler kullanıldı:

Malign efüzyon

Malign plevral efüzyonun sitolojik veya histolojik olarak plevral sıvı veya dokuda kanıtlanmış olması veya plevral efüzyonla ilişkili diğer nedenlerin olmadığı malign bir tümörün histolojik kanıtı.

Parapnömonik efüzyon

Pnömoni ile ilişkili plevral efüzyon olması.

Tüberküloz efüzyon

Plevra biopsi dokusunda kazeöz granülomların varlığı

Konjestif kalp yetmezliğine bağlı efüzyon

Ekokardiyografi ile kalp yetmezliği saptanması, Göğüs radyografisinde kardiyomegali olması, akciğer konjesyonunun radyolojik bulgularının olması, periferik ödem bulgularının olması, konjestif kalp yetmezliği(KKY) tedavisine cevap alınması.

Böbrek yetmezliğine bağlı efüzyon

Pulmoner ve periferik ödem gibi sıvı birikimi klinik bulgularının varlığı, üre ve kreatinin seviyelerinin yüksek bulunması, pürülan balgam, malignite ve pulmoner infiltrasyon bulgularının olmaması.

Çalışma metodu

Çalışmaya alınan ve kontrendikasyonu olmayan hastalara klinik ve radyolojik incelemeyi takiben, onayları da alındıktan sonra torasentez yapıldı. Steril şartlarda 20 cc plevral sıvı ve eş zamanlı kan örnekleri alındı. Plevral sıvı ve kan örneklerinde glukoz, LDH, protein, albumin çalışıldı. Transüda-eksüda ayırımında Light kriterleri kullanıldı. Ayrıca sitolojik inceleme için de patoloji laboratuvarına gönderildi. Alınan plevral sıvı ve serum örneklerinden 5 cc alınıp, Ang-2 düzeyi ölçümü için ayırıldı ve 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantları -80 derecede muhafaza edildi.

Ang-2 elisa ölçüm metodu

Ang-2 'nin serum ve plevral sıvıda tayininde, Eastbiopharm marka kit (HAngzhou-ÇİN) ve kantitatif sandviç emzim immunoassay (ELİSA) tekniği kullanıldı. Önceden santrifüj edilip hazırlanmış ve ölçüm gününe kadar -80 derecede muhafaza edilmiş olan serum ve plevral sıvı örnekleri, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi.

Kitin içinde bulunan sıvı formdaki ana standart 1280 ng/L'lik konsantrasyona sahipti. Bu standart, kalibratör dilüent ile 1/2 oranında seri dilüsyon işlemi yapılarak sırasıyla 640 ng/L, 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L ve 40 ng/L'lik konsantrasyonlarda standart çözeltiler elde edildi. 640 ng/L'lik standart çözeltisi en yüksek standart olarak kullanıldı.

Ang-2 'ye özgü monoklonal antikor ile kaplı ELİSA kuyucuğunun ilk iki kuyucuğu blank (standart 0) olarak belirlendi ve bu kuyucuklara ilk etapta herhangi bir kimyasal konulmadı. Standart kuyucuklarına, her standart için çift kuyucuk kullanacak şekilde ve sırayla 50'şer mikrolitre standartlar konuldu. Numune kuyucuklarına ise 40'ar mikrolitre numune ile 10'ar mikrolitre Ang-2 antikorunu konuldu. Standart ve numune kuyucuklarına 50'şer mikrolitre streptavidin ile bağlanmış olan peroksidaz enzimi(HRP) eklendi. Kuyucukların üzeri kapatılıp 37 derecelik inkübatörde 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda, ELİSA yıkayıcısı aletiyle her kuyucuk 5'er defa, her defasında da 300'er mikrolitrelik olmak üzere yıkama solüsyonu ile yıkandı. Sonrasında blank kuyucukları da dahil olmak üzere tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre kromojen solüsyon A ve 50'şer mikrolitre kromojen solüsyon B eklendi, kuyucukların üzeri ışık almayacak şekilde kapatıldı. Kuyucuklar 37 derecelik inkübatörde 10 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre stop solüsyon (asit karakterli) konuldu, kuyucuklardaki içerik maviden sarı renge döndü. Kuyucukların 450 nm'lik dalga boyundaki optik dansiteleri (absorbansları) okutuldu. Optik dansite ile Angiopoetin-2 konsantrasyonları doğru orantılıdır. Standartların optik dansiteleriyle kalibrasyon grafiği (absorbans-konsantrasyon grafiği) çizildi ve numunelerin optik dansitelerinden faydalanarak numunelerin Ang-2 konsantrasyonları ölçüldü.

Örneklerdeki Angiopoetin-2 konsantrasyonu için alt sınır 5 ng/L, üst sınır 1000 ng/L'dir.

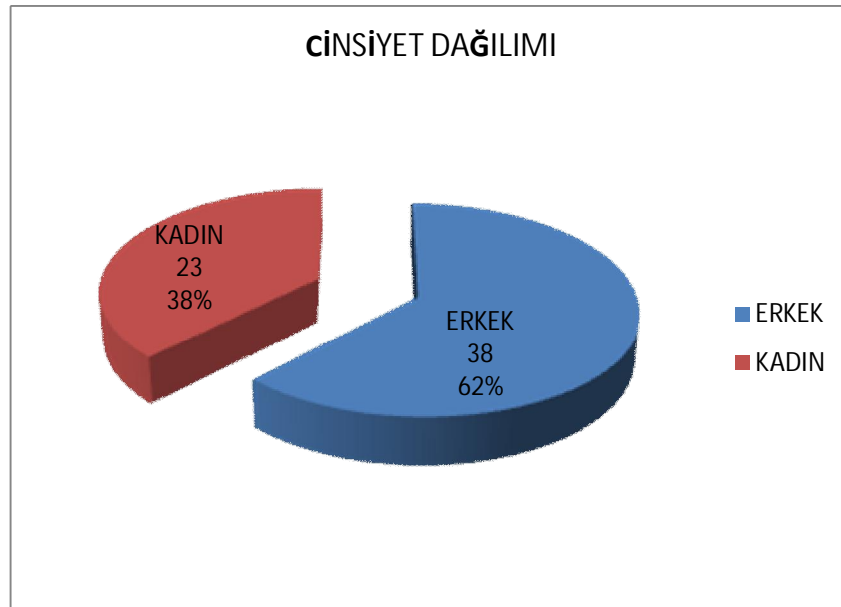
İstatistiksel metod

İstatistiksel analizler, SPSS 15.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız iki grup arasında karşılaştırmada Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı.

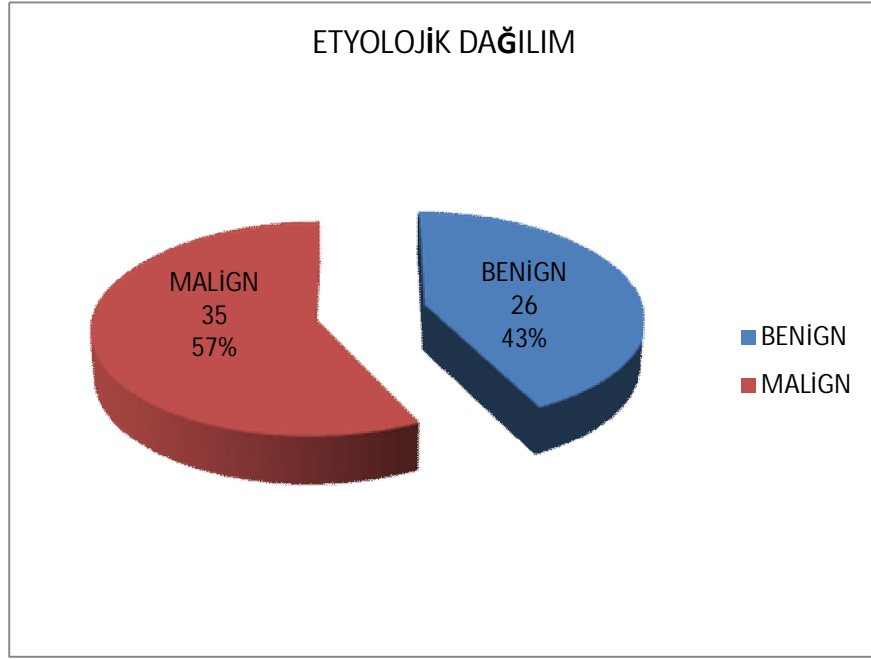
4-BULGULAR

Hastalar ve demografik özellikleri

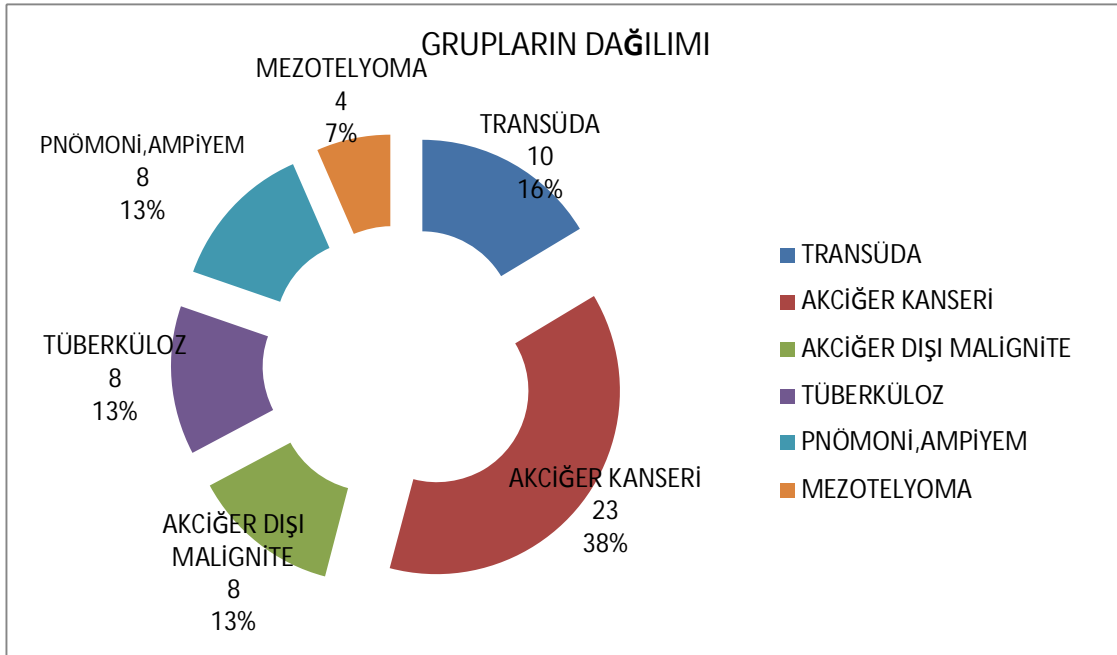
Çalışmaya 38'i erkek, 23'ü kadın olmak üzere toplam 61 hasta alındı (Şekil 3). Bu 61 hastadan, 26'sının benign, 35'inin ise malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcuttu (Şekil 4). Benign nedenlere bağlı plevral efüzyonlardan, 8'i pnömoni, 8'i tüberküloz, 3'ü böbrek yetmezliği, 1'i karaciğer sirozu, 6'sı kalp yetmezliği'ne bağlı transüda vasıflı plevral efüzyonlar idi, malign nedenlere bağlı eksüda vasıflı efüzyonlardan, 23'ü primer akciğer kanserine, 8'i akciğer dışı malignitelere sekonder gelişen plevral metastazlar, 4'ü ise malign mezotelyoma'ya bağlı gelişen plevral efüzyonlar idi (Şekil 5).



Şekil 3. Cinsiyet dağılımı



Şekil 4. Etyolojik dağılım



Şekil 5. Grupların dağılımı

Gruplar arasında ortalama yaş en küçük tüberküloz, en büyük ise akciğer dışı malignite grubundaydı; ancak yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmadı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Grupların demografik özellikleri

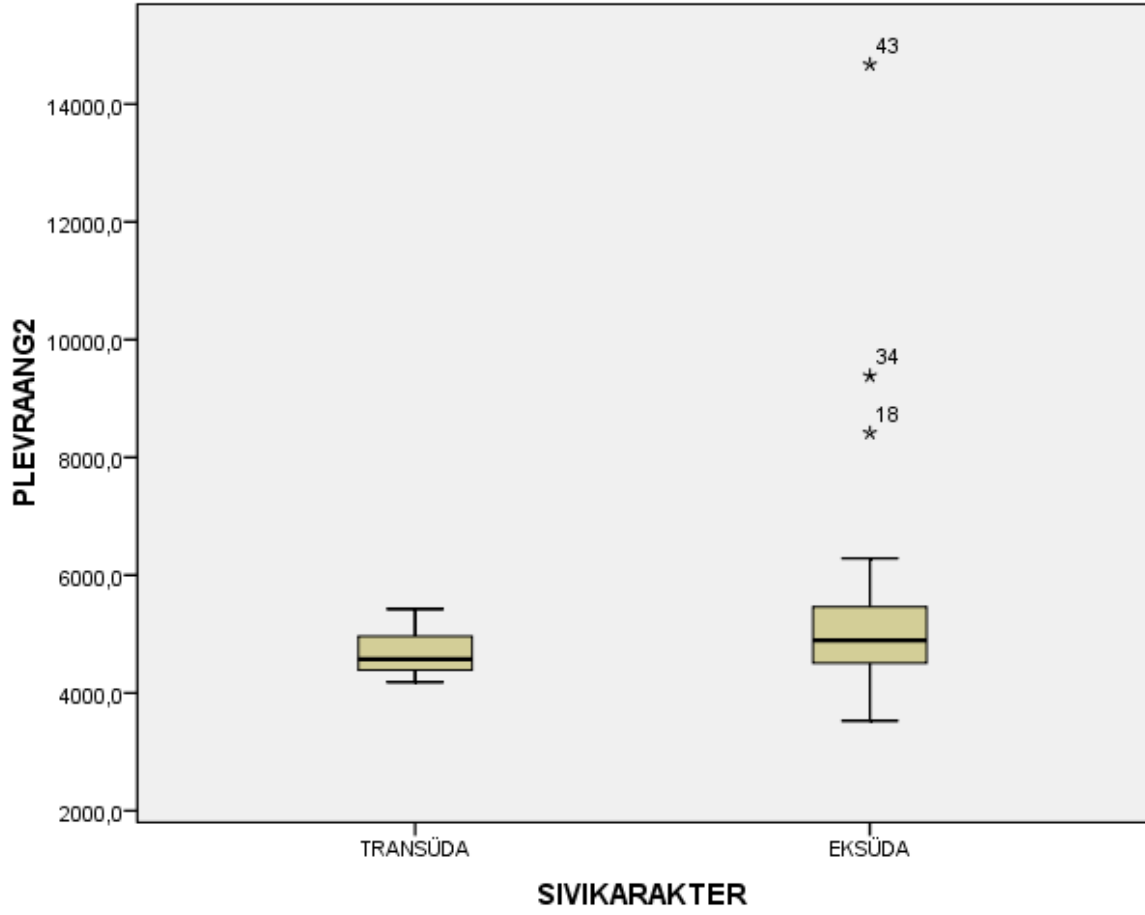
TANI (n)	Yaş Ortalaması	Cinsiyet E/K
Akciğer kanseri (23)	63,70±16,902	15/8
Akciğer dışı malignite (8)	68,75±17,790	2/6
Mezotelyoma (4)	62,75±16,235	2/2
Pnömoni,ampiyem (8)	55,88±16,890	6/2
Tüberküloz (8)	44,00±26,208	6/2
Transüda (10)	66,20±10,665	7/3

Grupların plevral sıvı ve serum Ang-2 seviyeleri

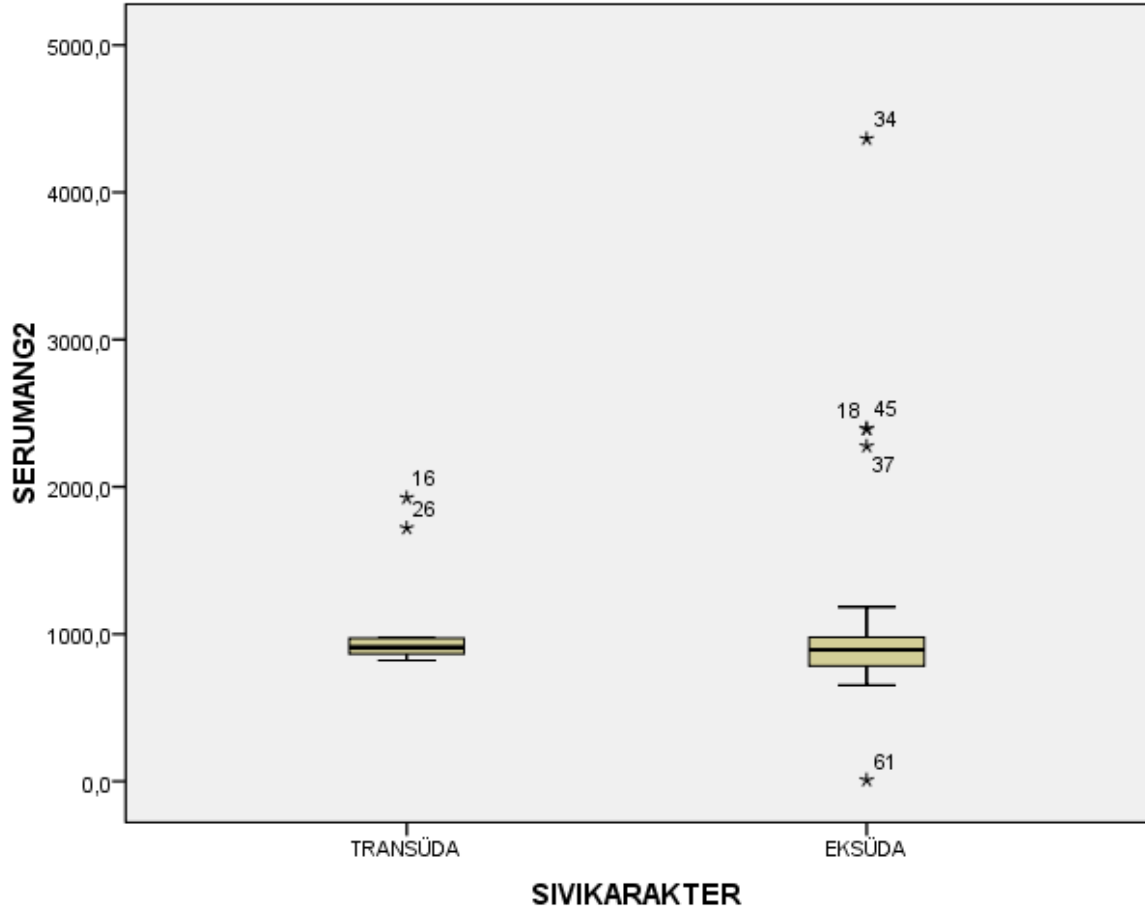
Transüda ve eksüda vafındaki sıvılar karşılaştırıldığında plevral sıvı Ang-2 düzeyi eksüda grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel farklılık saptanmadı.($p>0,05$)(Tablo 12 ve Şekil 6). Serum Ang-2 düzeyi ise transüda grubunda eksüda grubuna göre daha yüksekti ancak istatistiksel farklılık saptanmadı.($p>0,05$).(Tablo 12 ve Şekil 7)

Tablo 12. Transüda ve eksüda grubunda plevral sıvı ve serum Ang-2 düzeyleri

TANI (n)	Plevral sıvı Ang-2 (pg/ml)	Serum Ang-2 (pg/ml)
Transüda grubu (10)	4676,850 ±440,1328	1079,000±397,9542
Eksüda grubu (51)	5272,235±1683,2128	1023,857±619,0691



Şekil 6. Transüda ve eksüda grubunda plevral sıvı Ang-2 düzeyleri

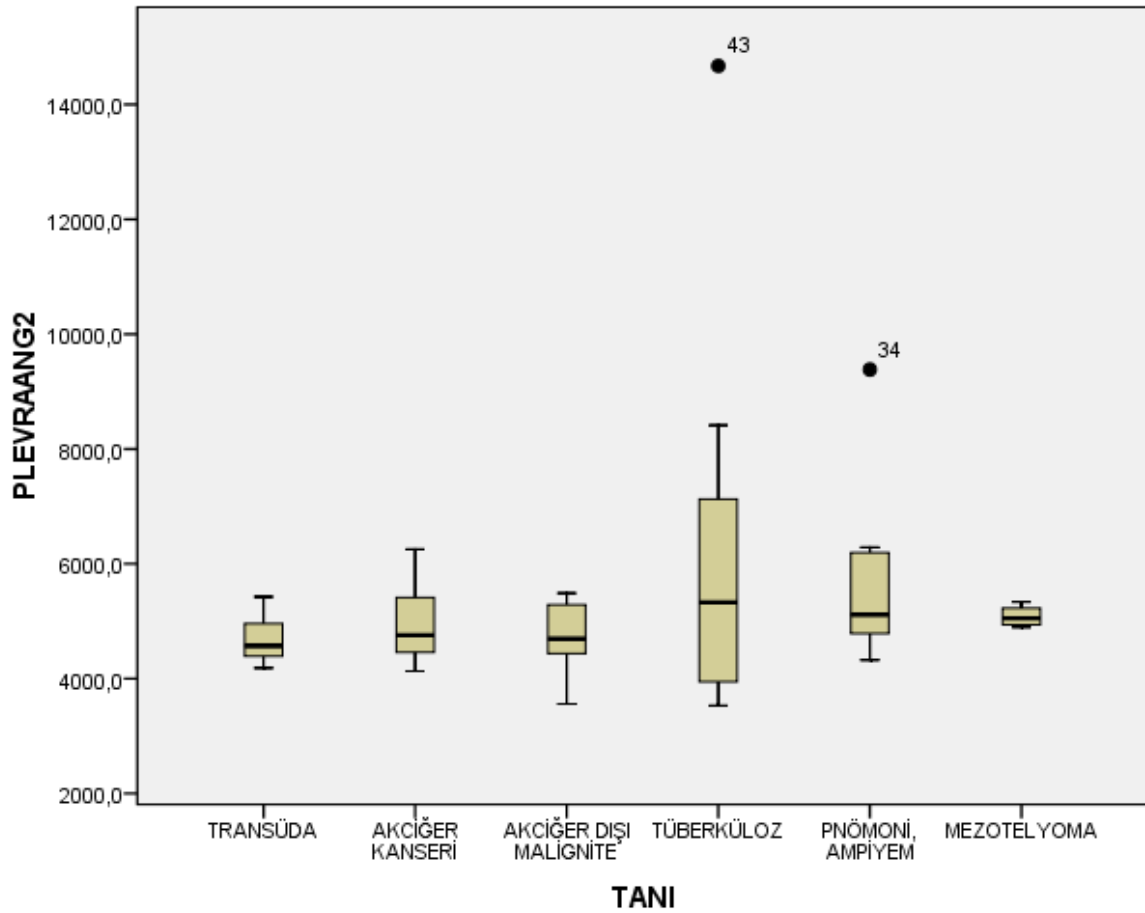


Şekil 7. Transüda ve eksüda grubunda serum Ang-2 düzeyleri

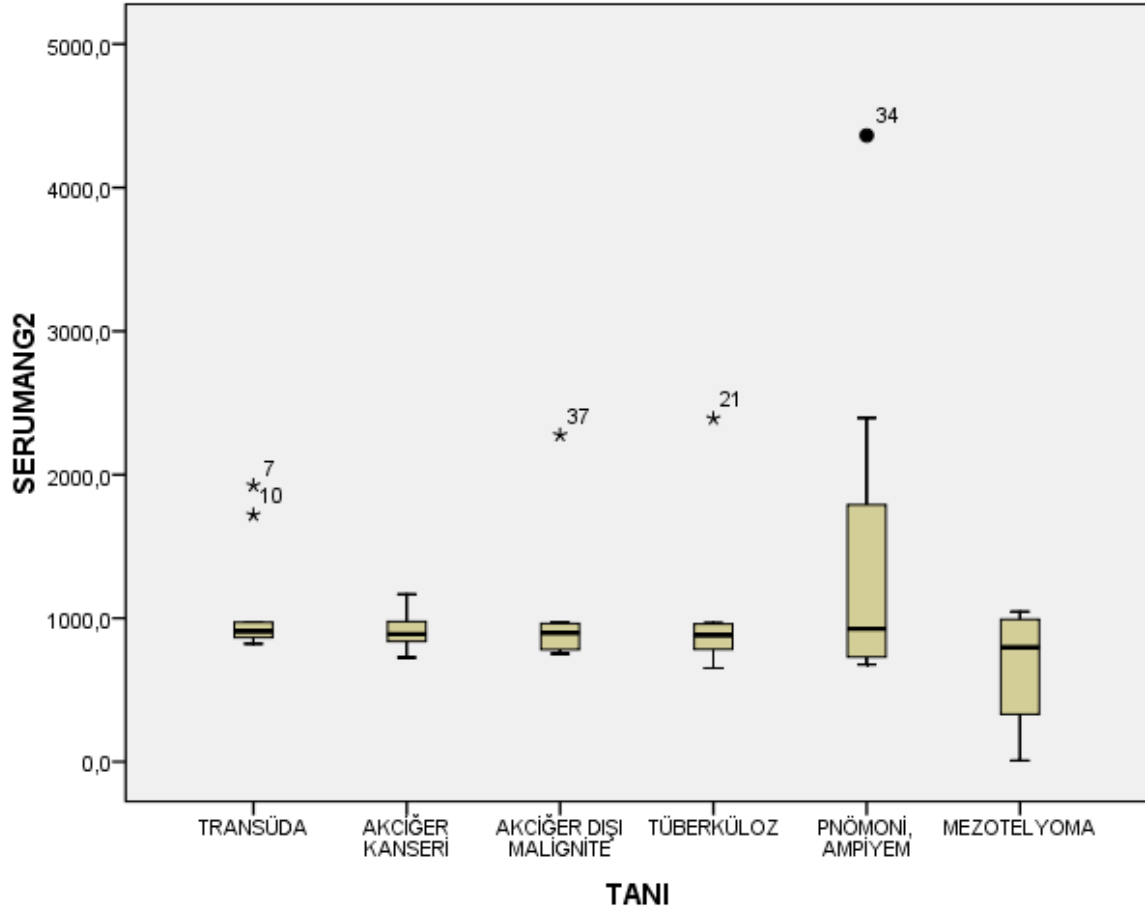
Alt gruplara bakıldığında plevral sıvı Ang-2 seviyeleri açısından ortalama en yüksek değer tüberküloz, en düşük değer transüda gurubundaydı; ancak istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$). Serum Ang-2 seviyeleri açısından ortalama en yüksek değer pnömoni-ampiyem, en düşük değer mezotelyoma gurubundaydı; ancak istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$). Gruplara göre plevral sıvı ve serum Ang-2 seviyeleri Tablo 13, Şekil 8 ve Şekil 9’de verilmiştir.

Tablo 13. Gruplara göre plevral sıvı ve serum Ang-2 seviyeleri

TANI (n)	Plevral sıvı Ang-2 (pg/ml)	Serum Ang-2 (pg/ml)
Akciğer kanseri (23)	4946,696±617,4830	914,330±121,2644
Akciğer dışı malignite (8)	4735,188±630,4788	1039,488±506,5526
Mezotelyoma (4)	5082,625±193,5594	661,525±465,4314
Pnömoni,ampiyem (8)	5736,750±1623,5404	1491,338±1290,9811
Tüberküloz (8)	6375,500±3695,0457	1036,800±557,2507
Transüda (10)	4676,850±440,1328	1079,000±397,9542



Şekil 8. Gruplara göre plevral sıvı Ang-2 seviyeleri

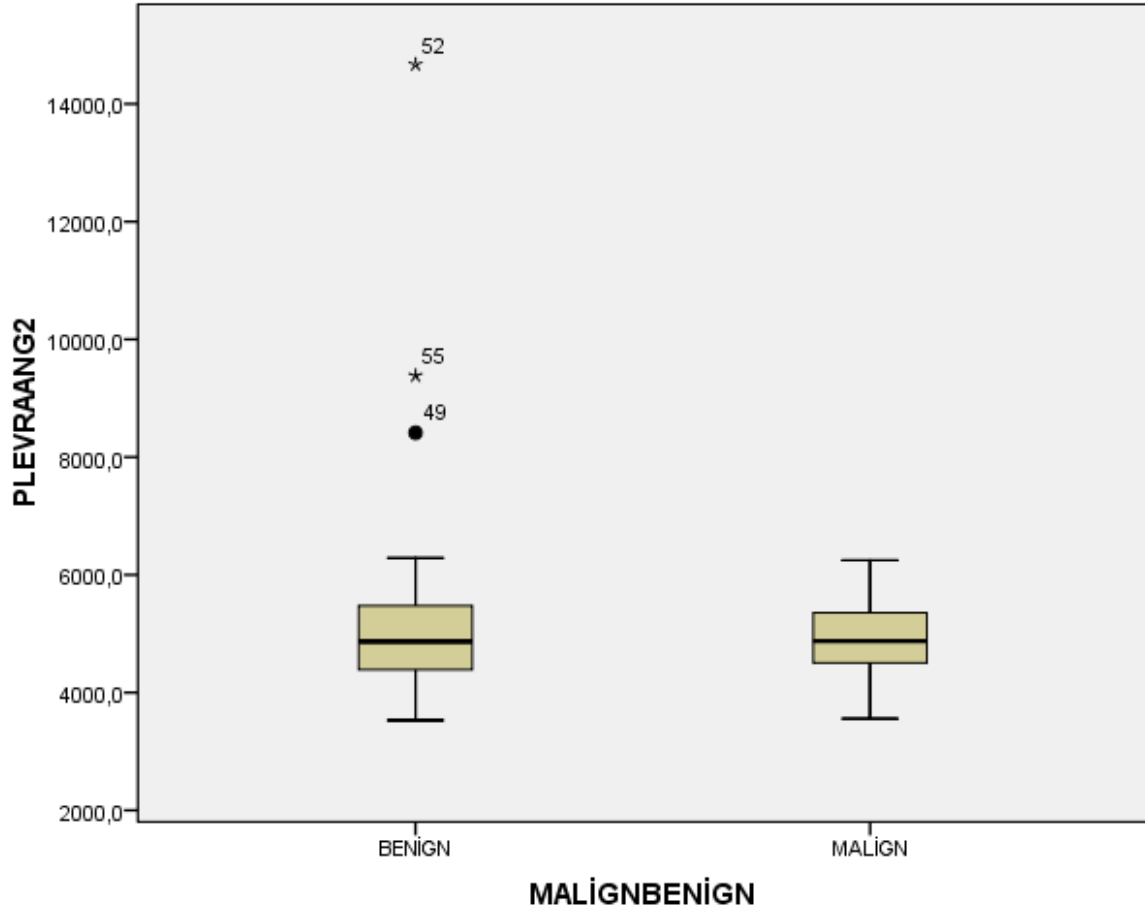


Şekil 9. Gruplara göre serum Ang-2 seviyeleri

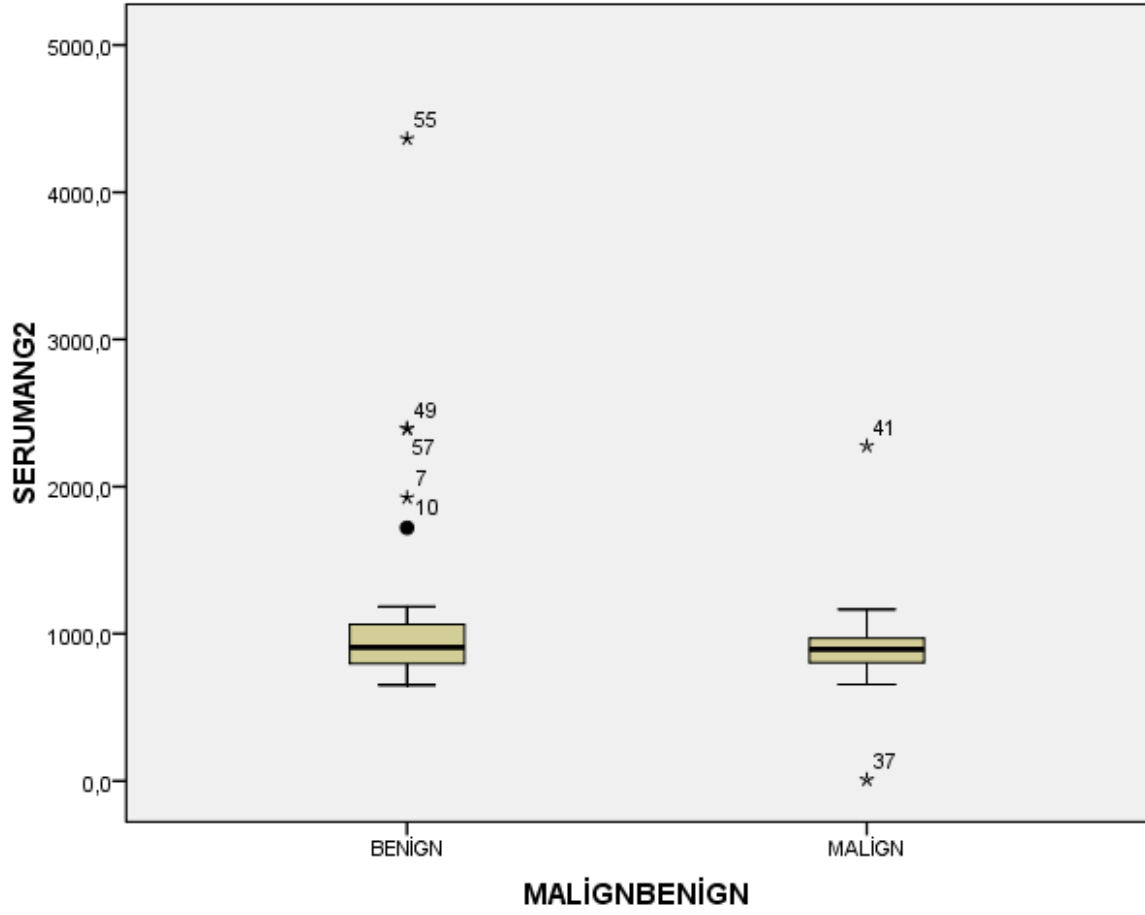
Benign ve malign gruplarda plevral sıvı ve serum Ang-2 seviyeleri karşılaştırıldığında hem plevra hem de serum Ang-2 seviyeleri benign grupta malign gruba göre daha yüksek bulundu; ancak istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$). Benign ve malign gruplarda plevral sıvı ve serum Ang-2 seviyeleri Tablo 14, Şekil 10 ve Şekil 11’de verilmiştir.

Tablo 14. Benign ve malign gruplarda plevral sıvı ve serum Ang-2 seviyeleri

TANI (n)	Plevra Ang-2 (pg/ml)	Serum Ang-2 (pg/ml)
Benign grup (26)	5525,635±2272,5075	1192,888±807,5301
Malign grup (35)	4913,886±586,0464	914,046±304,4046



Şekil 10. Benign ve malign gruplarda plevral sıvı Ang-2 seviyeleri



Şekil 11. Benign ve malign gruplarda serum Ang-2 seviyeleri

Çalışmamızda gruplara göre korelasyonları istatistiksel olarak inceledik. Transüda grubunda serum Ang-2 düzeyi ile serum LDH seviyesi arasında pozitif yönde orta-iyi korelasyon saptandı($\rho:0,68,p:0,03$). Yine akciğer kanseri ve akciğer dışı malignite grubunda plevral sıvı Ang-2 düzeyi ile plevral sıvı glukoz düzeyi arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon saptandı($\rho:0,88,p:0,003$).

5-TARTIŞMA

Çalışmamızda 10'u transüda, 51'i eksüda(23'ü akciğer kanseri, 8'i akciğer dışı malignite, 8'i tüberküloz, 8'i parapnömonik,4'ü mezotelyoma) olmak üzere 61 plevral efüzyon ve serum Ang-2 düzeyleri incelendi. Tüm gruplarda plevral sıvı Ang-2 düzeylerini serum Ang-2 düzeylerine göre daha önceki çalışmalara benzer şekilde anlamlı olarak yüksek bulduk. Dolayısı ile daha önceki çalışmalarda da belirtildiği üzere Ang-2 'nin plevral sıvıda serumdan geçişten ziyade lokal salınım yolu ile bulunduğunu düşünmekteyiz. Transüda-eksüda olarak gruplara ayrıldığında eksüdatif grubta plevral sıvı Ang-2 düzeyi transüdatif olanlara göre yüksek bulundu; ancak istatistiksel farklılık saptanmadı. Yine eksüdatif grubta serum Ang-2 düzeyini transüdatif gruba göre düşük bulduk; ancak istatistiksel farklılık saptanmadı.

Ioannis Kalomenidis ve arkadaşlarının yaptığı, 16'sı transüda, 99'u eksüda(40'ı malign, 24'ü parapnömonik, 13'ü tüberküloz, 22'si etyolojisi bilinmeyen) olmak üzere 115 plevral efüzyonun incelendiği çalışmada eksüdatif plevral efüzyonlarda transüdatif olanlara göre Ang-2 düzeyinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu göstermişler. Yine bu çalışmada eksüdatif grubta serum Ang-2 düzeyinin transüdatif gruba göre istatistiksel olarak düşük olduğunu göstermişler. Bu çalışmada alt gruplara bakıldığında plevral sıvı Ang-2 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak tüberküloz grubunda en yüksek, transüda grubunda ise en düşük olduğu gösterilmiş(Ioannis Kalomenidis 2006). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen benzer durum gözlemlendi. Yine bu çalışmada alt gruplara bakıldığında serum Ang-2 düzeyinin en yüksek transüda, en düşük ise tüberküloz grubunda olduğu gösterilmiş. Bizim çalışmamızda farklı olarak serum Ang-2 düzeyini; pnömoni-ampiyem grubunda en yüksek , mezotelyoma grubunda ise en düşük olduğunu saptadık.

Yine çalışmamızda malign ve benign gruplar karşılaştırıldığında hem plevra Ang-2 hem de serum Ang-2 düzeyinin benign grubta malign gruba göre daha yüksek olduğunu bulduk; ancak istatistiksel farklılık saptanmadı. Çalışmamızın aksine Hideki Tomimito ve arkadaşlarının yaptığı 4'ü transüda, 38'i eksüda(22'si akciğer kanseri, 10'u akciğer dışı malignite, 6'sı tüberküloz) olmak üzere 42 plevral efüzyonun incelendiği çalışmada malign plevral efüzyonlarda benign efüzyonlara göre Ang-2 düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişler. Alt gruplara bakıldığında da plevral sıvıda ortalama en yüksek Ang-2 değerini akciğer kanseri grubunda bulmuşlar(Hideki Tomimito,2007). Bizim çalışmamızda

ise plevral sıvı Ang-2 düzeyini benign grupta daha yüksek bulduk, alt gruba bakıldığında en yüksek plevral sıvı Ang-2 düzeyinin tüberküloz grubunda olduğu izlendi; ancak istatistiksel farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde daha önce de bahsedilen Ioannis Kalomenidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da plevral sıvı Ang-2 düzeyini diğer tüm alt gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar(Ioannis Kalomenidis 2011). Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde Mohammed Sanad ve arkadaşlarının yaptığı 40'ı transüda(15 KKY, 13 böbrek yetmezliği, 12 karaciğer yetmezliği), 40'ı eksüda(11'i tüberküloz, 17'si parapnömonik, 12 ampiyem) olmak üzere 80 plevral efüzyonun incelendiği çalışmada tüberküloz grubunda plevral sıvı angiopoietin-2 düzeyini diğer alt gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar(Mohammed Sanad 2011). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farkı olarak eksüdatif grupta malign etyolojiler bulunmamaktadır.

Çalışmamızın hasta sayısı azlığı, alt grup sayılarının benzer olmaması, plevral sıvı örneği alındığı anda hastalığın tedavi öncesi veya tedavi sonrası durumda olup olmadığının bilinmemesi, hastaların Ang-2 düzeyini etkileyebilecek KOAH(kronik obstrüktif akciğer hastalığı),hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi ek hastalıklarının olması gibi kısıtlamaları olup sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmasa da eksüda grubunda plevra Ang-2 düzeyinin transüda grubuna göre yüksek bulunması transüda-eksüda ayırımında bilinen tetkiklere ek olarak faydalı olabileceği düşünülmekte olup, tek başına kullanılması uygun gibi görülmemektedir. Yine çalışmamızda daha önce yapılan bir çok çalışmaların aksine plevra Ang-2 düzeyinin tüberküloz grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer alt gruplara göre daha yüksek bulunması Ang-2 salınımının ek faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Kısıtlı çalışma bulunan bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Ang-2 eksüdatif plevral sıvılarda transüdatif olanlara göre yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel farklılık yoktur.
- 2- Benign grupta plevra ve serum Ang-2 düzeyi malign gruba göre yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel farklılık yoktur.
- 3- Grup olarak plevral sıvı Ang-2 seviyesi en yüksek tüberküloz, en düşük transüda grubunda saptanmıştır.
- 4- Grup olarak serum Ang-2 seviyesi en yüksek pnömoni, en düşük mezotelyoma grubunda saptanmıştır.
- 5- Tüm gruplarda plevral sıvı Ang-2 düzeylerini serum Ang-2 düzeylerine göre yüksek saptanmıştır.
- 6- Sonuç olarak bütün bulgular birlikte değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlı olmasa da eksüda grubunda plevra Ang-2 düzeyinin transüda grubuna göre yüksek bulunması transüda-eksüda ayrımında bilinen tetkiklere ek olarak faydalı olabileceği düşünülmekte olup tek başına kullanılması uygun gibi görülmemektedir. Yine çalışmamızda beklenenin tersine benign grupta plevra ve serum ANG-2 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da malign gruba göre daha yüksek bulunması Ang-2 salınımının ek faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Kısıtlı çalışma bulunan bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7-KAYNAKLAR

- Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med.* 1984; 77: 915-920.
- Alatas F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. Çavdar T, Ekim N.(Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları. Sayı 4. Turgut yayıncılık .İstanbul 2003:48-65.*
- Alexandrakes MG, Coulocheri SA, Bouros D. Significance of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-acid glycoprotein, and C-reactive protein in pleural effusion differentiation. *Respiration.* 2000;67:30-5.
- Allen SJ, Laine GA, Drake RE, Gabel JC. Superior vena caval pressure elevation causes pleural effusion formation in sheep. *Am J Physiol.*1988; 255: H492-495.
- Anthonisen NR, Martin RR. Regional lung function in pleural effusion.*Am Rev Respir Dis.* 1977; 116: 201-207.
- Arseven O.& Kıyan E. Plevra Hastalıkları. In: Arseven O (Ed). *Akciğer Hastalıkları. Đ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitapevleri; 2002;:379-405.*
- Balcı K. (Ed). *Göğüs Hastalıkları (2. Baskı). Konya, Atlas Tıp Kitabevi,1991: 365.*
- Bernstein A, White FZ. Unusual physical findings in pleural effusions.*Ann Intern Med.* 1952; 37: 733-738.
- Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura : General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine (2nd ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company,1994: 2145-2163.*
- Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura : General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine (3rd ed), Philadelphia, W.B. Saunders Company, Vol 2, 2000; 1995-2012.*
- Cao Y, Sonveaux P, Liu S, et al. Systemic overexpression of ANG-2 promotes tumor microvessel regression and inhibits Angiogenesis and tumor growth. *Cancer Res.* 67,3835–3844,2007.
- Cheng D, Rodriquez RM, Perkett EA, Rogers J, Bienvenu G,Lappalainen U, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid.*Chest.* 1999; 116: 760-765.
- Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel RJ. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology.*1972; 105: 51-53.
- Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate

- dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest*. 1995; 108: 1260-1263.
- Demir T. Plevral sıvıların değerlendirilmesi. Mutlu B (Ed).Plevra ve Hastalıkları.İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-6: 30-36.
- Desai RS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders. In: Armstrong P,Wilson AG, Dee P, Hansell DM (Eds). *Imaging of diseases of the chest*(3rd ed). London, Mosby, 2000: 727-787.
- Domagala W, Emeson EE, Koss LG. T and B lymphocyte enumeration in the diagnosis of lymphocyte-rich pleural fluids. *Acta Cytol*. 1981; 25:108-110.
- Dumont D.J., Gradwohl G, Fong G.H, Puri M.C, Gerstenstein M, Auerbach A. And Breitman M.L. Expression of Ang-1, ANG-2 , and the Tie-2 Receptor Tyrosine Kinase during Mouse Kidney Maturation *J Am Soc Nephrol* 10:1722-1736,1999.
- Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM, Kriz W, Thurston G, Augustin HG. The Tie-2 ligand ANG-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood*. ;103:4150–4156,2004.
- Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). *Diagnosis of Diseases of the Chest* (4 th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company,1999: 151-171.
- Frola C, Cantoni S, Turtulici I, Leoni C, Loria F, Gaeta M, et al.Transudative vs.exudative pleural effusions: differentiation using Gd-DTPA- enhanced MRI. *Eur Radiol*. 1997; 7: 860-864.
- Gamble JR, Drew J, Trezise L, Underwood A, Parsons M, Kasminkas L, Rudge J, Yancopoulos G, Vadas MA. Ang-1 is an anti-permeability and anti-inflammatory agent in vitro and targets cell junctions. *Circ Res* 87, 603 –607, 2000.
- Good JT Jr, Antony VB, Reler LB, et al.Characteristics of normal rabbit pleural fluid:physiologic and biochemical implications.*Lung*, 1979;156:63.
- Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983; 84: 714-718.
- Gönüllü U.Plevra hastalıklarını tanısında laboratuvar.(Edi:Barıs YĐ)Malign plevral hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri.Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını.Ankara, 1992;48-60.

- Görgüner M, Cerci M, Görgüner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology*. 2000; 5: 321-324.
- Grogan DR, Irwin RS, Channick R, Raptopoulos V, Curley FJ, Bartter T, et al. Complications associated with thoracentesis: A prospective randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 873-877.
- Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest*. 1987; 92: 296-302.
- Harris GN, Rozenshtein A, Schiff MJ. Benign fibrous mesothelioma of the pleura: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165:1143-1144.
- Hasleton, PS. Pleural Disease. In: Spencer's pathology of the lung. McGraw-Hill New York, NY. 1996; 1210-1331.
- Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest*. 2000;117:87-95.
- Hideki Tomimito, Seiji Yano, Hiroaki Muguruma, Soji Kakiuchi and Saburo Sone, *The Journal of Medical Investigation*, vol 54, 2007
- Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by Angiopoietins and VEGF. *Science*. 1999 ;284:1994-1998.
- Hu B, Cheng S.Y, ANG-2 : Development of Inhibitors for Cancer Therapy. *Curr Oncol Rep*. 11(2): 111-116, 2009.
- Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* (3rd ed). New York, McGraw-Hill Book Company, 1998: 1389-1409.
- Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am*. 1998; 8: 449-472.
- Kjeldsberg CR, Knight JA. Pleural and pericardial fluids (3rd ed). In: Kjeldsberg CR, Knight JA (Eds). *Body fluids*. Chicago, American Society of Clinical Pathologists, 1993: 159-221.
- Klockars M, Pettersson T, Riska H. Pleural fluid lysozyme in tuberculous and non-tuberculous pleurisy. *Br Med J*. 1976; 1: 1381.
- Köktürk O, Ekim N, Fırat H, Nadirler F. Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısı/serum gamma interferon oranının tanısal değeri. *Toraks Dergisi*. 2000; 1: 30-34.
- Köktürk O. Transüda eksüda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. Çavdar T, Ekim N.(Ed). *Plevra Hastalıkları*. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 105-121.
- Lee YCG, Lane KB. Cytokines in pleural diseases. In: Light RW, Lee YCG, eds. *Textbook of*

- pleural disease. London,UK: Arnold 2003; 63–89
- Liberson M. Diagnostic significance of the mediastinal profile in massive unilateral pleural effusions. *Am Rev Respir Dis.* 1963; 88: 176-180.
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972; 77: 507-513.
- Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med.* 1973; 132 : 854-860.
- Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA.*1973;225: 257-260.
- Light RW. Thoracentesis and pleural biopsy. In: Wang KP (Ed). *Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders.* New York, Raven Press, 1989:29-44.
- Light RW. *Pleural Diseases (3rd Ed).* Baltimore, Williams and Wilkins,1995: 1-35.
- Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J.* 1997;10:476-481.
- Light RW. *Pleural diseases.* (4th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 8-123.
- Ioannis Kalomenidis, MD; Androniki Kollintza, MSc; Ioanna Sigala, MD; Andreas Papapetropoulos, PhD; Spyros Papiris, MD, FCCP; Richard W. Light, MD, FCCP; and Charis Roussos, MD, PhD, FCCP, *CHEST* 2006; 129:1259–1266
- Loddenkemper R, Boutin C. Thoracoscopy; present diagnostic and therapeutic indications. *Eur Respir J.* 1993;6:1544-55.
- Loddenkemper R. Thoracoscopy – State of the art. *Eur Respir J.* 1998;11:213-21.
- Lossos IS, Breuer R, Intrator O, Sonenblick M. Differential diagnosis of pleural effusion by lactate dehydrogenase isoenzyme analysis. *Chest.* 1997;111:648–51.
- Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. ANG-2 , a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo Angiogenesis. *Science.* ;277:55–60,1997.
- Maskell NA, Butland RJ; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS Guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax.* 2003; 58(Suppl II): ii8-ii17.
- Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest.* 1990; 98: 141-144.

- Metintas S. Plevral efüzyon epidemiyolojisi. Çavdar T, Ekim N (Ed).Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık,2003: 16-25.
- Meurs M.J ,Kümpers P.,Ligtenberg J,Meertens J. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness – a future target? Crit Care. ; 13(2): 207,2009.
- Miserocchi G, Negrini D. Contribution of Starling and lymphatic flows to pleural liquid exchange in anesthetized rabbits. J Appl Physiol. 1986;61: 325-330.
- Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover.Eur Respir J. 1997; 10: 219-225.
- Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick J, Logie CS, Patterson CE, Antony VB. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001; 281: L119-25.
- Mohammed Sanad, MD; Waheed Shouman, MD, and Amal F. Gharib, MD, Iran J Pediatr; Vol 21(No 3); Sep 2011
- Müller NL. Pleural Abnormalities. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD (Eds).Diagnosis of Diseases of the Chest.(4th ed),Philadelphia,W.B.Saunders,1999: 563- 94.
- Müller NL. Imaging of the pleura. Radiology. 1993: 186:297.
- Negrini D, Ballard ST, Benoit JN. Contribution of lymphatic myogenic activity and respiratory movements to pleural lymph flow. J Appl Physiol. 1994; 76: 2267-2274.
- Noppen M, De Waele M, Li R, Gucht KV, D'Haese J, Gerlo E, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162:1023-1026.
- Özyardımcı N. Plevra ve Plevral hastalıklar. In: Özyardımcı N (Ed).Nonspesifik Akciger Hastalıkları. Bursa: Uludag Üniversitesi Basımevi,1999:1043-1067.
- Park JH, Park KJ, Kim YS, et al. Serum ANG-2 as a clinical marker for lung cancer. Chest.;132:200–206,2007.
- Pettersson T, Weber TH, Ojala K. Creatine kinase isoenzyme BB as a tumor marker in pleural effusions. Clin Chem. 1981; 27: 1147-1148.
- Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange.Am Rev Respir Dis. 1989; 140: 825-847.
- Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, O'Callaghan JP, Heitzman ER.Pleural effusion: Explanation of some typical appearances. AJR Am J Roentgenol. 1982; 139: 899-904.
- Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High level of

- interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest*. 1988; 93: 308-311.
- Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*. 2002; 122: 1524-1529.
- Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 1990; 98: 546-549.
- Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol*. 1987; 148: 681-683.
- Selçuk T. İnvazif tanı yöntemleri-1: torasentez, plevra biopsisi, torakoskopi. Çavdar T, Ekim N. (Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 92-101.*
- Sahn SA, Reler LB, Taryle DA, et al. The contribution of leukocytes and bacteria to the low PH of empyema fluid. *Am Rev Respir Dis*, 1985; 131: 737
- Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 184-234.
- Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J*, 1997; 10: 1907-1913.
- Schliemann C, Bieker R, Thoennissen N, et al. Circulating ANG-2 is a strong prognostic factor in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 21, 1901–1906, 2007.
- Scholz A, Rehm VA, Rieke S, Derkow K, Schulz P, Neumann K, Koch I, Pascu M, Wiedenmann B, Berg T, Schott E. ANG-2 serum levels are elevated in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. Nov; 102(11): 2471-81, 2007.
- Spriggs AI, Boddington MM. Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax*. 1960; 15: 169-171.
- Strankinga WF, Nauta JJ, Straub JP, Stam J. Adenosine deaminase activity in tuberculous effusions a diagnostic test. *Tubercle*. 1987; 68: 137-140.
- Strizzi L, Catalano A, Vianale G, Orecchia S, Casalini A, Tassi G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol*. 2001; 193: 468-475.
- Sundberg C, Kowanetz M, Brown LF, Detmar M, Dvorak HF. Stable expression of Ang-1 and other markers by cultured pericytes: phenotypic similarities to a subpopulation of cells in maturing vessels during later stages of Angiogenesis in vivo. *Lab Invest*. ; 82: 387–401, 2002.

- Suri C, Jones P F, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre P C, Davis, S, Sato T N, Yancopoulos GD. Requisite role of Ang-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic Angiogenesis.,1171-1180, Cell 1987.
- Suri C, McClain J, Thurston G, et al. Increased vascularization in mice overexpressing Ang-1. Science ;282:468–71,1998.
- Tait, CR, Jones, PF Angiopoietins in tumours: the Angiogenic switch. J Pathol 204,1 10,2004.
- Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor(VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. Thorax. 1999;54: 707-710.
- Ulubas Berberoglu B, Mutlu AG, Ökten F, Baser Y. 164 tüberküloz plörezili olgunun retrospektif incelenmesi. Solunum Hastalıkları. 2000;11: 401-405.
- Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, et al.Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. Thorax. 1995; 50: 600-603.
- Verea-Hernando HR, Masa Jimenez JF, Dominquez Juncal L, Perez Garcia-Buela J, Martin Egana MT, Fontan Bueso J. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid.Chest. 1987; 91: 342-345.
- Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, et al: Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. Cancer, 1984; 54: 507–1
- Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000; 278: L867- 879.
- Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P,Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosis pleural tuberculosis. Eur Respir J. 1996; 9: 2635-2639.
- Ward ME, Roussos C, Macklem PT. Respiratory mechanics. In: Murray JF, Nadel JA (Eds), Textbook of Respiratory Medicine (2nd ed).Philadelphia, W.B. Saunders, 1994: 90-138.
- Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. Eur Radiol. 2000;10:1515-1523.
- Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. Ann Rev Physiol. 1993; 55: 209-226.

- Yanagawa H, Takeuchi E, Suzuki Y, Ohmoto Y, Bando H, Sone S. Vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusion associated with lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 1999; 48:396-400.
- YAng B, Folkesson HG, YAng J, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol.* 1999; 276: C76-81.
- YimAPC, Chung SS, Lee TW, Lan CK, Ho JK. Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. *Chest.* 1996;109:1234-8.
- Yuan HT, Venkatesha S, Chan B, Deutsch U, Mammoto T, Sukhatme VP, Woolf AS, Karumanchi SA: Activation of the orphan endothelial receptor Tie1 modifies Tie2 mediated intracellular signaling and cell survival. *FASEB J* 21, 3171 –3183, 2007.