

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

PLEVRA SIVILARINDA IL-8 VE NEOPTERİN DÜZEYİNİN
TANISAL DEĞERİ

DR.AYŞE UYANMIŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

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

**PLEVRA SIVILARINDA IL-8 VE NEOPTERİN DÜZEYİNİN
TANISAL DEĞERİ**

DR.AYŞE UYANMIŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. OKTAY İMECİK

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanması esnasındaki yardım ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Oktay İmecik'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Kürşat Uzun'a, Prof.Dr.Adil Zamani'ye,Prof. Dr. Mehmet Gök'e, Doç.Dr. Turgut Teke'ye, Doç.Dr. Emin Maden'e, Yrd.Doç.Dr. Soner Demirbaş'a,Yrd.Doç.Dr.Şebnem Yosunkaya'ya,Uzm.Dr.Mehmet Yavşan'a,Uzm.Dr. Mustafa Dinç'e,Yrd.Doç.Dr. Aysun Toker'e,Araş.Gör.Dr.Erkan Taşyürek'e,Araş. Gör.Dr.Çiğdem Savaş'a,Araş.Gör.Dr.Yılmaz Duru'ya,Araş.Gör.Dr.Mustafa Tosun'a,Araş.Gör.Dr.Arzu Akkuş'a,Araş.Gör.Dr.Gözde Demirci'ye, Araş.Gör.Dr.Mustafa Göktepe'ye,Araş.Gör.Dr.Emine Karataş'a,Araş.Gör.Dr.Pınar Doğan'a,yardımlarını esirgemeyen servisimizin hemşireleriyle personeline, eşime ve aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Mayıs 2013

DR.AYŞE UYANMIŞ

ÖZET

PLEVRA SIVILARINDA IL-8 VE NEOPTERİN DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ

Dr. Ayşe UYANMIŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA,2013

Amaç: Plevral efüzyon, pek çok hastalıkta görülebilen bir komplikasyondur. Plevral sıvının varlığını klinik ve radyolojik olarak saptamak kolay olmakla birlikte, sıvının etyolojisini bulmak o kadar da kolay değildir. Neopterin,CD4 T lenfosit kaynaklı IFN-gama stimülasyonuna bağlı olarak makrofajlarda sentezlenen bir guanozin trifosfat metabolitidir. Neopterin enfeksiyon, malignite, otoimmün hastalıklar, graft rejeksiyonu, bubreğ yetmezliği ve koroner arter hastalığında serum ve vücut sıvılarında artar. IL-8'in başlıca etkisi nötrofil aktivasyonu ve kemotaksisidir. Nötrofiller, akut inflamasyon sonucu oluşan plevral sıvılarda dominant hücrelerdir. Bu çalışmada, transüda ve exuda vasıflı sıvıların ayırıcı tanısında bu iki sitokinin önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışma prospektif olarak gerçekleştirildi ve çalışmaya değişik etyolojilere sahip plevral sıvısı olan 70 hasta alındı. Hastalar etyolojiye göre beş gruba ayrıldı. Bunlar 15 transudatif sıvı, 8 tüberküloz plörezi, 13 parapnömonik sıvı , 31 malign plevral sıvı ve 3 diğer eksüda grubu idi.Bu hastalarda, plevral sıvı ve serumda neopterin ve IL-8 değerleri ölçüldü.

Bulgular: Eksüda grubunda plevral sıvı IL-8 düzeyi transüda grubuna göre belirgin olarak yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.05$).En yüksek plevral sıvı IL-8 düzeyi pnömoni grubunda saptandı(4303 pg/ml).Daha sonra sırayla malign plevral sıvı (1113 pg/ml),tüberküloz plörezi(1090 pg/ml) ve transüda vafında sıvılarda (52 pg/ml) saptandı. Eksüda gruplarında plevra IL-8 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. Transüda ve eksüda grupları arasında serum neopterin, serum IL-8 ve plevra neopterin düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bulgularımız, transüda ve eksüda grubunun ayırıcı tanısı yapılırken plevral sıvı IL-8 düzeyinin bu konuda yararlı olabileceğini göstermiştir. Ancak eksüda vafındaki sıvıların

ayırıcı tanısında daha fazla sayıda vaka içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Transüda, eksüda, neopterin, IL-8

ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF IL-8 AND NEOPTERIN LEVELS IN PLEURAL FLUIDS

Dr. Ayşe UYANMIŞ

SPECIAL PROJECT

KONYA,2013

Introduction: Pleural effusion is a common complication in numerous diseases. It is easy to determine the existence of pleural effusion as clinical and radiological, but it is not very easy to determine the etiology of effusion. Neopterin is synthesized by macrophages from guanosine triphosphate (GTP) with stimulation of T-cell derived interferon- γ . It's nonspecific marker of cellular immune system. Neopterin is elevated in serum and body fluids due to infections, malignancy, autoimmune diseases, transplant rejection, renal failure and coronary artery disease. Interleukin 8 (IL-8) mainly acts on neutrophil activation and chemotaxis. The neutrophils are the dominant cells in the pleural fluid during acute inflammation. Aim of this study was to investigate the value of pleural effusion neopterin and IL-8 concentration, in discriminating the exudative effusions from transudate effusions.

Materials and methods: It was a prospective study and 70 patients who had pleural effusions with different etiologies were included in this study. There were five groups: 15 patients with transudative effusion, 8 patients with tuberculous effusion, 13 patients with parapneumonic and 31 patients with malignant pleural effusions, 3 patients with other exudative effusion. In these patients, pleural fluid and serum neopterin and IL-8 levels were measured.

Results: The levels of pleural fluid IL-8 were significantly high in exudative pleural effusion group compared to transudative pleural effusion group. This difference was statistically meaningful ($p < 0.05$). The highest mean pleural effusion IL-8 level was in the parapneumonic effusions (4303 pg/ml). Mean pleural effusion IL-8 levels of the other groups were as follows: 1113 pg/ml for malignant pleural effusion, 1090 pg/ml for tuberculous pleural effusion group and 52 pg/ml for transudative groups. Mean pleural fluid IL-8 levels were not significant difference between the exudative groups.

When serum IL-8, serum neopterin and pleural neopterin levels of transudative and exudative groups were compared, statistically a meaningful difference was not found between them.

Conclusion: Our findings show that in distinguishing pleural fluids as transudate and exuda, pleural IL-8 level can be usefull in this subject. But in differential diagnosis of exudative pleural effusions, we think that, wide serials that include more cases and multi-centric studies are needed.

Keywords: Transudate, exuda, neopterin, IL-8

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.PLEVRANIN ANATOMİSİ	2
2.2.PLEVRAL SIVI DİNAMİĞİ.....	3
2.3.PLEVRAL ARALIKTA SIVI BİRİKİMİ	4
2.4.PLEVRAL SIVI NEDENLERİ	4
2.5.PLEVRAL SIVI BELİRTİ VE BULGULARI.....	5
2.6.PLEVRAL SIVILI HASTADA TANI YAKLAŞIMI.....	6
2.6.1.Plevral sıvının transüda-eksüda ayrımı	7
2.6.2.Plevral sıvının görünümü	7
2.6.3.Plevral sıvı glukoz seviyesi	8
2.6.4.Plevral sıvı amilaz seviyesi.....	8
2.6.5.Plevral sıvı adenozin deaminaz seviyesi	8
2.6.6.Plevral sıvı hücre içeriği.....	8
2.6.7.Plevral sıvıda bazı immünolojik tetkikler	9
2.6.8.Plevral sıvıda tümör belirteçleri	9
2.6.9.Plevral sıvıda genetik analizler	9
2.6.10.Plevral sıvıda mikrobiyolojik tetkikler.....	9
2.6.11.Plevra sıvısında sitolojik analiz.....	10
2.6.12.Plevral doku örnekleme si.....	10
2.6.12.1.Kapalı plevra iğne biyopsisi.....	10
2.6.12.2.Torakoskopi	10
2.6.12.3.Torakotomi.....	10

2.7.PLEVRANIN SIK GÖRÜLEN PATOLOJİLERİ.....	10
2.7.1.Konjestif kalp yetmezliği	10
2.7.2.Malign Plevral sıvı	11
2.7.3.Parapnömonik efüzyon.....	14
2.7.4.Tüberküloz plörezi	16
2.7.4.1.PPD	18
2.7.4.2.Histopatolojik tanı.....	18
2.7.4.3.Adenozin deaminaz.....	19
2.7.4.4.Polimeraz zincir reaksiyonu.....	19
2.7.4.5.Tüberküloz ampiyem	20
2.8.NEOPTERİN	20
2.8.1.Neopterinin kimyasal yapısı.....	21
2.8.2.Neopterinin oluşumu.....	21
2.8.3.Neopterinin fizyolojik rolü.....	22
2.8.4.Neopterinin klinik özellikleri	24
2.8.4.1.Neopterin ve enfeksiyon hastalıkları.....	25
2.8.4.2.Neopterin ve tüberküloz.....	25
2.8.4.3.Neopterin ve malign hastalıklar	26
2.8.4.4.Neopterin,otoimmün hastalıklar ve transplantasyon.....	26
2.8.4.5.Neopterin ve böbrek hastalıkları	26
2.8.4.6.Neopterin ve kalp hastalıkları	27
2.9.IL-8	27
2.9.1.IL-8'in klinik özellikleri.....	28
2.9.1.1.IL-8'in anjiogenezdeki rolü.....	29
2.9.1.2. IL-8'in İmmun sistem üzerindeki etkileri:	29
2.9.1.3.Akut faz reaksiyonu ve immün sistem üzerindeki etkileri.....	29
2.9.1.4.IL-8'in alerjik hastalıklar ve solunum sistemi üzerine etkileri	30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR	33
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR.....	47

TABLÖLAR

Tablo 1:Transüda ve exuda vasıflı plevral sıvı nedenleri

Tablo 2:Gruplara göre cinsiyet ve yaş dağılımı.

Tablo 3:Tanıllara göre plevral sıvı IL-8 düzeyleri(pg/ml)

Tablo 4:Transüda ve exuda gruplarında neopterin serum ve plevra değerleri arasındaki korelasyon

ŞEKİLLER

Şekil 1:Neopterinin kimyasal yapısı.

Şekil 2:Neopterinin oluşumu.

Şekil 3:Neopterinin fizyolojik etkileri.

Şekil 4:Transüda ve exuda gruplarında IL-8 düzeyleri.

Şekil 5 : Tanılara göre IL-8 plevra değerleri.

KISALTMALAR

- ANA: Antinükleer antikor
ARB : Asit Rezistan Basil
ADA : Adenozin deaminaz
BT : Bilgisayarlı tomografi
CRP: C reaktif protein
GTP :Guanozine trifosfat
HPLC :Yüksek performanslı sıvı kromotografi
IL : İnterlökin
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
LDH: Laktat dehidrogenaz
MPM : Malign plevral mezotelyoma
NP : Neopterin
PPE :Parapnömonik efüzyon
PMNL:Polimorf nükleer lökosit.
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RIA : Radyoimmunoassay
RF: Romatoid faktör
TNF : Tümör nekrozis faktör
VATS : Video yardımcı torakoskopik cerrahi
VEGF : Vasculo endothelial growth factor

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Plevra, akciğerlerin dış yüzünü saran visseral plevra ile toraks duvarı, mediasten ve diafragmaı saran parietal plevradan oluşan seröz bir zardır. Bu iki plevra yaprağının birbiri üzerinde kayarak akciğerlerin rahat hareket etmesini sağlayan az miktarda fizyolojik bir sıvı tabakası bulunmaktadır. Bu fizyolojik sıvının sürekli olan bir sirkülasyonu vardır. Plevra hastalıkları akciğer hastalıklarının yanında çeşitli sistemik hastalıkların tutulumunun sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıklarda ortaya çıkan en sık durum plevrada sıvı birikimi yani plevral efüzyondur.

Plevra sıvıları sık karşılaşılan ve ayırıcı tanıda zorlukların yaşandığı klinik bir problemdir. En sık plevral sıvı nedenleri; konjestif kalp yetmezliği (KKY), malignite, pnömoni ve tüberküloz plörezidir. Plevral efüzyonların teşhisi her zaman çok kolay olmamakta ve bazen yapılan birçok işleme rağmen tanı koyulamamaktadır. Bu durum plevral hastalıkların ayırıcı tanısında yeni yöntemlere yönelik arayışların devam etmesini sağlamaktadır.

Bazı moleküller, plevral sıvıların tanısında faydalı olabilmektedir. Neopterin ve IL-8 de bu moleküllerdendir. Neopterin hücrel immüitenin bir göstergesi olması nedeniyle tüberküloz plörezide faydalı olabileceği düşünülerek plevral sıvıda ölçülebilmektedir. Yine IL-8'in, nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonunda etkili olması nedeniyle parapnömonik efüzyonlarda plevral sıvıda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmada transüda, parapnömonik efüzyon, malign plevral sıvı, tüberküloz plörezi ve diğer eksüda gruplarının ayırıcı tanısında plevral sıvı neopterin ve IL-8 düzeylerinin önemi araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PLEVRANIN ANATOMİSİ

Plevra, akciğerler, mediasten, perikard, göğüs duvarı ve diyaframı kaplayan seröz bir zarıdır. Visseral ve paryetal plevra olmak üzere iki parçadan oluşur. Akciğer parankimini örten parça “visseral plevra, hemitoraksı iç yüzden örten parça ise “parietal plevra”dır.Bu iki plevra yaprağı arasındaki boşluğa plevral boşluk denir.

Plevral boşluk içinde akciğer loblarının karşılıklı geldiği yerde iki visseral plevral yüzey temas ederek “fissür”leri oluşturur. Diyafram ve göğüs duvarının birleştiği yerde diyafragmatik ve kostal paryetal plevra kostofrenik sinüsü, diyafram ve kalbin birleştiği yerde de diyafragmatik ve mediastinal paryetal plevra kardiofrenik sinüsü yapar.

Plevra sıvısı ince bir film şeklinde bu iki plevra yaprağı arasında bulunur. Bu sıvı kayganlaştırıcı etkiye sahiptir. (Özlü 2010)

Plevra, histolojik olarak mezotel hücre tabakası ve gevşek bağ dokudan oluşur. Bağ dokusunda kan damarları, kapillerler ve lenfatikler yer alır. Parietal ve visseral membranlar dış görünüşleri açısından benzemekle beraber, yüzeylerinin altında önemli anatomik farklılıklar vardır. Paryetal yüzeyin altındaki konnektif doku tabakası düzdür. Aksine visseral plevranın submezotelyal konnektif dokusu akciğerlerin içine doğru ilerleyen septalar oluşturur. Bu septalar pulmoner parankime destek sağlarken gaz alışverişini kolaylaştıran alt bölmeler oluşturur.

Plevra yüzeyini tek sıra halinde döseyen mezotel sadece koruyucu bir zar değil aynı zamanda sıvı ve madde transportu, inflamasyon durumunda lökosit migrasyonu gibi görevleri de bulunmaktadır. Ayrıca glukozaminoglikan ve başka kayganlaştırıcılar salgılayarak dokuların zedelenmesini önler ve enfeksiyon ve tümör yayılımına karşı korur.

Mezotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan mikrovilliler sürtünmeyi azaltır. Mikrovilliler tarafından salınan hiyalüronik asitten zengin ‘sialomucin’ mezotel hücre yüzeyine negatif elektrik yüklü bir karakter kazandırır. Bu katmanda lizozim, başta ıgG ve A olmak üzere immünoglobulinler ve kompleman içerir. Bu yapısal özellik plevraya şu özellikleri kazandırır:

1.Lokal immün korunma

2.Plevral yüzeyler karşı karşıya gelince mezotelyal örtüler birbirine değmez ve her iki yüzey birbiri üzerinde kayar.

3.Yüzeydeki çok sayıda çıkıntı sayesinde normal yüzeye göre geniş bir aktif emilim yüzeyi oluşur.

4.Anyonik katman bakteri ve anormal hücrelerin mezotelyuma yapışma şansını azaltır.

Parietal ve visseral plevranın kanlanması farklı kaynaklardandır. Parietal plevranın kanlanması sistemik dolaşımdan olmaktadır. Venöz drenaj ise interkostal venlere olur. Bu da vena kava inferiora boşalır. Viseral plevra ise bronşial arterlerden beslenir. Venöz drenaj ise pulmoner venlere olur.

Her iki plevral yüzeyin lenfatik drenajı oldukça farklıdır. Parietal lenfatik sistem lenfin plevral boşluktan drene edilmesi için majör yol olup, pariyetal plevranın mezotelyal yüzeyinde komşu submezotelyal tabakadaki lenfatik ağa lakunalar yoluyla bağlanan ve stomata denilen, 2-12 µm büyüklüğünde açıklıklar mevcuttur. Plevral boşluğun değişik bölgelerindeki lenfatikler değişik lenf nodlarına drene olur. Kostal yüzeyden parasternal ve paravertebral lenf nodlarına, mediastinal yüzeyden trakeobronşiyal lenf nodlarına drenaj sağlanır. Pariyetal plevranın diyafragmatik yüzünün lenfatikleri karın içi lenfatikleriyle ilişkilidir ve lenfatik akım karından toraksa doğru olduğundan, karın içindeki infeksiyonlar kolayca toraksa yayılabilir. Pariyetal plevranın tersine visseral plevrada lakuna ve stomalar yoktur ve alttaki lenfatik damarlarının plevral boşluktan çok pulmoner parankime drene olduğu düşünülmektedir. (Özlü 2010)

2.2.PLEVRAL SIVI DİNAMIĞI

Plevra boşluğunda bulunan sıvının ortalama miktarı 8-10 mL' dir. Plevral boşlukta her an 0.1-0.3ml/kg plevral sıvı bulunur. Bu sıvı tüm plevra boşluğunu kaplayacak şekilde eşit dağılmıştır. Plevral sıvı seruma göre hipoonkotiktir. Normal sıvıda 100 mL'de 1-2 g protein ve 1400-4500 hücre bulunur. Plevra sıvısında bulunan hücrelerin %75'i makrofajlardan oluşur. Geri kalan %25 ise lenfositler ve mezotel hücrelerinden oluşur. Nötrofiller ve eozinofiller ise %2'den azını oluşturur.

Plevra sıvısının esas kaynağı paryetal plevra kapilleridir. Parietal kapillerler ile pleural boşluk arasındaki basınç gradienti yüksektir. Bu nedenle parietal plevradaki kapillerlerden pleural boşluğa geçiş olur. Ancak visseral plevrada bu gradient sıfıra yakındır. Bu nedenle normal şartlarda viseral plevranın plevra sıvısına katkısı yoktur.

2.3.PLEVRAL ARALIKTA SIVI BİRİKİMİ

İki temel nedeni vardır:

1) Artmış sıvı oluşumu

2) Azalmış sıvı emilimi

Akciğerin interstisyumunda artmış sıvı, pleural intravasküler basınçta artma, pleural aralıkta artmış protein konsantrasyonu, intrapleural basınç negatifliğinde artma, peritoneal kavitede fazla sıvı birikimi ya da duktus torasikusun açılması artmış pleural sıvının patogenezi oluşturmaktadır.

Pleural sıvı emiliminde azalma ise lenfatik akım obstrüksiyonu ya da sistemik vasküler basınçta artma nedeniyle oluşur.

‘ Transüda nitelikli sıvı’ normal fizyolojik pleural sıvı ile aynı protein ve hücre özelliklerini taşır.

Eksüda vasfında sıvı oluşumu, pleural boşluktaki inflamasyonun en önemli göstergesidir. Normalde mezotel hücreleri birbirine sıkı şekilde bağlıdır. Çeşitli nedenlerle mezotel hücreleri aktive olunca plevranın yapısal bütünlüğü bozulur. Mezotel hücrelerinin şekli değişir ve hücreler arasında boşluklar oluşur. Sonuç olarak plevra boşluğuna proteinden zengin sıvı ve fagositik hücreler geçer. (Özlü 2010)

2.4.PLEVRAL SIVI NEDENLERİ

Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda gelişen pleural sıvılı olguların %70’ini kalp yetmezliği, parapnömonik efüzyon ve malign pleural sıvılar oluşturmaktadır.

Ülkemizde farklı bölgelerden seriler yayınlanmıştır. Buna göre en sık malign pleural sıvı (%36) daha sonra sırasıyla parapnömonik efüzyon (%22), tüberküloz plörezi (%17) ve konjestif kalp yetmezliği (%15) saptanmıştır(Metintaş 2003 b)

TABLO 1. TRANSÜDA VE EKSÜDA NİTELİKLİ PLEVRAL SIVI NEDENLERİ
(Light 1995 a)

TRANSÜDA NEDENLERİ	EKSÜDA NEDENLERİ
Konjestif kalp yetmezliği	Neoplaziler
Siroz	Pulmoner emboli
Nefrotik sendrom	Gis hastalıkları
Superiyor vena kava obstrüksiyonu	Enfeksiyonlar
Ürinotoraks	Kollajen vasküler hastalıklar
Miksödem	İlaca bağlı
Hipoalbuminemi	Şilotoraks
	Jinekolojik hastalıklar
	Sarkoidoz
	Benign asbestozis ve kalp hastalıkları

Pulmoner emboli ve sarkoidoz transüda veya eksüda olabilir. Eksüda sebeplerinden kalp hastalıkları arasında dressler sendromu, perikardiyal hastalıklar, by-pass cerrahisi sonrası sıvı sayılabilir. Ayrıca abdominal cerrahi sonrası sıvı, akciğer transplantasyonu sonrası sıvı, hemotoraks da exuda yapan nedenler arasındadır.

2.5 PLEVRAL SIVI BELİRTİ VE BULGULARI:

Plevral sıvıya bağlı en önemli semptom nefes darlığıdır. Plevral sıvıya bağlı ağrı eğer parietal plevra irritasyonuna bağlı ise nefes alıp vermekle artar ince, batıcı tarzdadır. Bu tip batıcı ağrıya 'plöretik ağrı' adı verilir. Ancak göğüs duvarını invazyona uğratan malign bir patoloji ise künt vasıflı ve sürekli bir ağrıdır. Sıvı miktarının artmasıyla ağrı azalabilir. Bunun dışındaki semptom öksürüktür.

Fizik muayenede eğer sıvı miktarı fazla ise hemitoraksın solunuma az katıldığı ve daha bombe olduğu görülür. Perküsyonda matite olması ve dinlemekle aynı tarafta solunum seslerinin azalmış olması beklenir. Sıvının üst sınırında ise bazen bronşial ses duyulabilir. Buna 'plöretik sufl' adı verilir.

Radyolojik olarak lateral dekübit grafide serbest sıvı homojen bir çizgi şeklinde fark edilebilir. Posteroanterior grafide ise lateral kostofrenik sinus küntleşmesi tipik bulgudur. Posteroanterior grafide kostofrenik sinus küntleşmesi için 200mL, yan grafide ise 50mL sıvı posterior frenik sinusu künlestirerek fark edilir hale getirir. Sıvı miktarındaki artışa bağlı diafram ve kalp kenarını silen homojen gölge koyuluğu olabilir. Sıvının lokule olması durumunda ise göğüs duvarına dayalı homojen gölge koyuluğu görülebilir.

Tipik plevral sıvı bulguları:

1)Az miktarda sıvı: Sadece sinüs kapanması veya diyafram hattı düzleşmiştir.

2)Orta miktarda sıvı: Hilusa kadar uzanan sıvıdır. Hilus civarına kadar alt alanda komşu yapıları silen homojen radyoopasite vardır. Sıvının üst ve dış kenarı, dışarı ve yukarı parabol çizer. Bu hatta 'domosyo hattı' denir.

3)Çok miktarda sıvı: Bütün hemitoraksta radyoopasite vardır. Mediastinal yapılar sağlam tarafa itilmiştir. Çoğu maligndir.

2.6.PLEVRAL SIVILI HASTADA TANI YAKLAŞIMI

Plevral sıvı olduğu belirlenen hastada ilk yapılacak 'torasentez' kararını vermektir. İki durumda torasentez yapmaya gerek yoktur:

1)Lateral dekübitis grafide yere paralel olarak göğüs duvarına yayılan sıvı yüksekliği 10 mm'den az ise hasta gözlenebilir.

2)Sıvının kesinlikle kalp yetmezliğine ait olduğuna dair klinik ve radyolojik kanaat varlığıdır(Dev 1994,Light 1995 a,Broadus 2001 b).Ancak bu hastalarda yan ağrısı, ateş ve asimetric sıvı toplanması durumunda torasentez yapılması gerekir.

2.6.1.Plevral sıvının transüda-eksüda ayrımı

Light Kriterlerine göre:

-Plevral sıvı protein/serum protein oranı $>0,5$ veya

-Plevral sıvı LDH /serum LDH $>0,6$ veya

-Plevra LDH değerinin serum LDH değerinin $2/3$ 'den fazla olması.

Kriterlerinden birisi varsa sıvı eksüda olarak sınıflandırılır.

Kalp yetmezliği olan veya güçlü diüretik kullanan hastada klinik olarak eksüda düşünülüyorsa 'serum-plevral sıvı albümin farkı' veya 'serum proteini-plevral sıvı protein farkı'na bakılmalıdır. Bu fark kalp yetmezliği düşünülüyorsa albümin için 1.2, protein için 3 veya daha fazla olmalıdır(Light 1995 a)

Hastanın belirti, bulguları ve Light Kriterleri'ne ek olarak sıvı görünümü, sıvı hücre sayımı, sitolojik inceleme, tüberküloz kültür, gram boyama yapılmalı ve asit rezistan basil (ARB) aranmalıdır.

Tanı konulamayan hastalarda plevra biopsisi ve torakoskopi invazif tanı yöntemleri olarak kullanılabilir.

2.6.2.Plevral sıvının görünümü

Sıvı berrak ve saydam ise seröz, hafif sarıya kaçan renkte ise serösanginöz, kanlı görünümde ise hemorajik, mat koyu görünümde ise bulanık görünümde sıvı diyoruz.

Transüda genellikle seröz görünüm verir. Hemorajik sıvıda plevral sıvı hemotokritine bakılır.%1'in altında ise torasentezde kan bulaşmış demektir. Serum hemotokritinin %50'sinden fazla ise hemotorakstır. %1'den fazla ancak serum emotokritinin yarısından az ise hemorajik sıvıdır(Light 1997 b)

Plevral sıvı bulanık görünümde ise üç neden düşünülmalıdır:

1)Ampiyem: Sıvıya bulanık görünüm veren çok sayıdaki PMNL'lerdir. Bulanık sıvı santrifüj edilince dipte çöküntü olup sıvının üst kısmı açılırsa sıvının nedeni ampiyem demektir. Kötü pütrif kokolu bulanık sıvı ampiyemdir.

2)Şilotoraks: Santrifüj sonrası sıvı rengi açılmazsa, o zaman sıvının kolesterol ve trigliserid içeriği yardımcı olur. Trigliserid yüksekliği 110 mg/dl üstü ise şilotorakstır.

3)Yalancı şilotoraks: Kolesterol düzeyi 200 mg/dl ve üstü ise yalancı şilotoraks denir(Hillerdal 1997)

2.6.3.Plevral sıvı glukoz seviyesi

Plevral sıvı glukoz seviyesi normalde serum seviyesinin 2/3'ü olmalıdır. Düşük plevral sıvı glukoz seviyesi dört patolojiden kaynaklanabilir: Malign plevral sıvı, tüberküloz plörezi, romatoid artrit bağı plevral sıvı ya da komplike hale gelmiş parapnömonik plörezi.

2.6.4.Plevral sıvı amilaz seviyesi

Plevral sıvı amilaz seviyesi malign plevral sıvı, özofagus perforasyonu ve pankreatitte yüksektir. Malign plevral sıvıların %10'unda amilaz yüksektir.

2.6.5.Plevral sıvı Adenozin Deaminaz Seviyesi

Bu enzim özellikle tüberküloz plörezide yüksek seviyelere ulaşır. Yapılan çalışmalar ADA düzeyinin 70 U/ml üzerinde olmasının sıvının nedeni olarak tüberkülozu kabul etmemiz için yeterli olduğunu, 40'ın altında olduğunda ise tüberkülozdan uzaklaşılacağını önermektedir. Romatoid artrit ve parapnömonide de 40'ın üzerine çıkabilir.

ADA, ampiyem, lenfoma, adenokanser tanılı plevral sıvılarda, romatoid artrit bağı plevral sıvılarda da yükselebilir(Salgado 2005)

Ampiyem düşünülen sıvılarda ADA düzeyi ile lenfosit/nötrofil oranına(0.75 üstü) bakılmasının ampiyemi dışlayabileceği öne sürülmüştür.

2.6.6.Plevral sıvı hücre içeriği

Plevral sıvı kan ve mezotel hücrelerinden oluşur. Plevral sıvıda sayılan hücrelerin %70'inden fazlası nötrofil ise sebep akut bir patoloji olabilir. Parapnömonik plörezi, tromboemboli, akut viral plöritis, kollajen doku hastalığı, gastrointestinal hastalık, erken dönem tüberküloz plörezi gibi.

Hücrelerin%50'sinden fazlası lenfosit ise lenfosit artışı var demektir. Bu durum plevral sıvı nedeninin kronik olduğunu gösterir. Tüberküloz plörezi, malign plevral sıvı veya çözülmeye başlamış bir tromboemboli gibi. Lenfosit hakim sıvıda çok miktarda

mezotel hücresi görülür ve bunlar kümeli, yer yer mitoz gösteren ve atipik hücreler ise söz konusu sıvının malign olma şansı yüksektir.

Plevral sıvıda hücre içeriğinin %10'undan fazlası eozinofil ise plevral sıvıda kan ve hava düşünülmelidir. Ancak sıvı ilk defa alınmış ise asbest temaslı benign plevral sıvı, ilaca bağlı plöritis, Churg-strauss sendromu olabilir.

2.6.7.Plevral sıvıda bazı immünolojik tetkikler

RF, ANA ve kompleman düzeyleri bakılabilir.

2.6.8.Plevral sıvıda tümör belirteçleri

Tümör belirteçleri, malign sıvılarda benignlere göre daha yüksek seviyelerde saptanmaktadır. Henüz sıvı nedenine özgün belirteçler tanımlanmamıştır.

2.6.9.Plevral sıvıda genetik analizler

Plevral sıvıdan edinilen hücrelerde kromozom analizi ve 'flow sitometri' yöntemiyle DNA kantitatif analizi yapılabilir. Zaman alıcı ve pahalı olan bu yöntemlerin yararlılıkları sınırlıdır. Malign sıvılarda kromozom anomalileri tayin edilebilirken, benign sıvılarda anomali tayin edilmesi beklenmez, ancak malign sıvılarda saptanan anomalilerin nedene özgün bir özelliği yoktur. DNA analizinde, malign sıvılarda anormal DNA içeriği saptanabilir(Metintaş 1994 a).

Bir çalışmada, plevral sıvı ADA, CRP düzeylerinin malign, tüberküloz ve parapnömoni nedenli plevral sıvıların ayırımında yararlı bir kombinasyon olabileceğini göstermiştir. CRP 4 mg/dl altında, ADA 45 U/ml üstünde ise tüberküloz, ADA 40 U/ml altında, CRP 6 mg/dl üstünde ise parapnömonik plörezi, CRP 4 mg/dl altında ise malign plevral sıvı şansı yüksek olarak değerlendirilmesi önerilmiştir(Daniil 2007).

2.6.10 Plevra sıvısında mikrobiyolojik tetkikler

Bakteriyel neden saptamak için Gram boya ve kültür yapılmalıdır. Anaerob ajanlarda üreme oranı %90'ın üzerinde iken, pnömokoklarda bu oran %10'un altındadır.

2.6.11.Plevra sıvısında sitolojik analiz

Malign plevral sıvı kaygısı olan hastada sitolojik inceleme kolay, ucuz ve çabuk bir analizdir. Optimal örnek sayısı üçtür. Hodckin hastalığında, mezotelyomada, sarkom ve epidermoid ca'da sitoloji pozitifliği şansı düşüktür.

2.6.12.Plevral doku örnekleme

2.6.12.1.Kapalı plevra iğne biyopsisi:

Ramel ve Abrams iğneleri yapılır. Tanı şansı %50 oranındadır.

2.6.12.2.Torakoskopi:

Tanı şansı %80'in üzerindedir. Plevral sıvının boşaltıldıktan sonra pnömotoraks yapıp, torakoskopun kollabe akciğerin bulunduğu plevral boşluğa sokulması ile yapılır. Lokal anestezi yeterlidir. Ancak hastane yatma gerekliliği ve işlem sonrası göğüs tüpü gerekliliği dezavantajlarıdır.

2.6.12.3.Torakotomi:

Tanı konulamayan ve malign kaygının yüksek olduğu olgularda torakotomi yapılmalıdır. Hem plevra hem diğer yapılardan görerek ve yeterince doku örneklemesine imkan sağlar. Tanı şansı oldukça yüksektir. Mortalite oranı taşınması ve uzun hastanede yatma gereksinimi dezavantajıdır.

2.7 PLEVRANIN SIK GÖRÜLEN PATOLOJİLERİ

2.7.1. KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ (KKY)

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

KKY'ye bağlı plevral sıvı çoğunlukla iki taraflı olur. Muhtemelen plevral yüzey sağda daha geniş olacağından sağ plevral boşlukta toplanan sıvı miktarı daha fazladır. KKY'ye bağlı tipik klinik tabloya, akciğer grafisinde kalp gölge büyümesi ve damarsal görünüm artışları ile birlikte bilateral veya az miktarda tek taraflı sıvı artışında eşlik ediyorsa KKY nedeni sıvı tanısı yeterlidir. Ancak KKY'ye plevral sıvı nedeni olabilecek

başka bir neden eşlik ediyor olabilir. Bu nedenle hastada yan ağrısı veya ateş varlığında veya bir tarafta çok fazla miktarda sıvı varlığında torasentez yapılarak alınan sıvı örneğinin incelenmesi gerekir.

Etkili bir diürez çoğunlukla tedavi için yeterlidir. Çok miktarda sıvısı olanlarda eğer belirgin nefes darlığında varsa torasentezle 500-1000mL sıvı boşaltılması erken iyilik sağlayabilir. Unutulmamalıdır ki sık torasentez tekrarı protein kaybı nedeni ile sıvı oluşumunu teşvik edebilir. Kronik ve dirençli sıvılarda torasentez ile hasta rahatlıyorsa plörodezisi denemekten kaçınılmamalıdır(Metintaş 2008 d).

2.7.2.MALİGN PLEVRAL SIVI

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

A. Direkt yol :

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

B. İndirekt yol :

1. Hipoproteinemi.
2. Postobstrüktif pnömoni.
3. Pulmoner emboli.
4. Radyoterapi tedavisi sonrası(Light 1995 a)

Plevral efüzyonların %28-61'ini malign efüzyonlar oluşturmaktadır. Kadın ve erkek hastalar birlikte değerlendirildiğinde malign efüzyonların %75- 80'ini akciğer, meme kanseri, lenfoma ve lösemiler oluşturmaktadır(Alper 1992). Akciğer kanserinde plevral metastaz hem pariyetal hem de visseral plevrada gerçekleşebilir. Visseral plevra metastazları pulmoner arter invazyonu ve embolizasyonla oluşur. Malign hücreler visseral plevraya ulaştıncaya önceden oluşmuş veya tümörün oluşturduğu yapışıklıklar boyunca plevral boşlukta yayılır. Adenokarsinom periferik yerleşim gösterme ve çevre dokulara yayılabilme özelliği nedeniyle plevraya en sık metastaz yapan akciğer tümörüdür. Malign olduğu gösterilen plevral sıvıların en az %6-15'inde ise, tüm tetkiklere rağmen birincil malign kaynak bulunamaz(Chernow 1977)

Fizik muayenede spesifik bulgu yoktur. Solunum seslerinde azalma, perküsyonda matite olabilir.

Ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene sonrası tanısal testler uygulanmalıdır. Bu amaçla görüntüleme, sıvının sitolojik incelemesi ve plevra biyopsisi gereklidir. Bilinen bir kanseri olan vakaların %50'sinde, sıvı malignite dışı nedenlere bağlıdır. Bu nedenle olası diğer efüzyon nedenleri de akılda tutulmalıdır.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) malign benign sıvı ayırımında önemli bir yol göstericidir. Ayrıca BT primerin saptanması veya metastazların saptanmasında da faydalıdır.

BT'de plevranın çepeçevre kalınlaşması, nodüler kalınlaşma olması, parietal plevrada 1 cm'den fazla kalınlaşma olması veya özellikle mediastinal plevrada kalınlaşma olması malignite lehine bulgulardır. PET-BT ile yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Ancak parapnömonik efüzyon, üremik sıvı gibi plevrada inflamasyona neden olan durumlarla malignite ayırımı yapmada yetersiz olduğu bildirilmiştir. Görüntüleme yöntemleri yol

gösterici olsa da tanı için sitolojik ve veya patolojik inceleme yapılmalıdır. Sitolojik incelemenin tanısal yeterliliği %60 ile %90 arasında değişmektedir. Bu değişkenliğin en önemli sebeplerinden birisi kanserin histolojik tipidir. Adenokanserlerde sitoloji ile tanı konma olasılığı yüksekken, küçük hücreli akciğer kanserinde bu olasılık çok düşüktür. Alınan sıvı miktarı, incelemeyi yapan sitoloğun tecrübesi bu tanı olasılığını etkilemektedir.

Peşpeşe üç kez alınan sıvı deneyimli bir sitolog tarafından incelendiğinde tanı olasılığı yükselmektedir. Özellikle adenokanser ve lenfomada tanı olasılığı yüksektir. Sitoloji ile beraber immunhistokimyasal boyaların kullanılması malign sıvının tanı olasılığını artırmada ve primeri belirlemede önemlidir.

Standart sitolojik incelemenin dışında ek testler yapılarak tanı olasılığı artırılabilir. Bunlar arasında; sıvıda tümör belirteçlerinin ölçümü üzerinde en çok çalışılan testtir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda herhangi bir tümör belirtecinin tek başına yeterli olmadığı; ikili üçlü kombinasyonların diğer testlerle beraber kullanıldığında yol gösterici olabileceği görülmüştür. Bunun dışında kromozom analizi, lipaz ölçümü, VEGF gibi büyüme faktörlerinin ölçümü de çalışılmış, ancak hiçbirisi yeterli spesifite ve sensitivitede bulunmamıştır.

Sitolojik inceleme sonuç vermediğinde biyopsi yapılmalıdır. Abrams ve Cope iğneleriyle yapılan kapalı plevra biyopsileri geleneksel olarak uygulanmaktadır. Ancak çoğu vakada plevrada nodüler tutulum olması nedeniyle kör biyopsinin tanı olasılığı düşüktür. Kor plevra biopsisinin, sitoloji negatif olan vakalarda tanıya ek katkısı düşüktür. Plevra biopsisinin USG veya BT eşliğinde yapılması tanı olasılığını artırmaktadır. Kapalı plevra biopsisiyle de tanı konulamayan vakalarda Video Yardımlı Torakoskopi Cerrahi (VATS) yapılabilir. Ancak bu işlemin genel anestezi altında yapılması ve iatrojenik pnomotoraks gerekmesi nedeniyle akciğer fonksiyonları yetersiz olan vakalar tarafından zor tolere edilebilir. VATS ile tanı olasılığı %90 ile %100 arasında değişmektedir.

Malign plevral mezotelyoma (MPM), plevranın en sık primer malign tümörüdür. Asbest maruziyeti ile ilişkilidir. Wagner tarafından bildirilen ilişki yıllar içerisinde yapılan çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir(Wagner 1960) . Özellikle amfibol tipi asbest ile MPM arasında güçlü ilişki mevcuttur. Sadece mesleki olarak asbeste maruz kalanlar değil bunların aynı evi paylaştıkları kişilerde de hastalık görülebilmektedir.

Nevşehir bölgesinde erionit nedeniyle olduğu gibi yaşanan bölgedeki çevresel maruziyet de MPM'ya neden olabilir. Plevra boşluğu dışında periton, perikard ve tunika vaginalisten de kaynaklı malign mezotelyoma gelişebilir. Hastalıkta 20-50 yıl kadar latent peryot vardır.

Çok sayıda birbirinden ayrı nodüller şeklinde başlayan hastalık zaman içinde bu nodüllerin birleşmesiyle plevrada kalın bir tabaka oluştururlar. Ancak başlangıçta alttaki parankime geçiş azdır. Histolojik olarak 4 tip mevcuttur:

Epiteloid, sarkomatoid, bazoloid ve kombine formlar. Ağrı ve nefes darlığı en sık şikayetlerdir. Ağrı nadiren plöretik tarzdadır. Daha çok göğüste künt bir ağrı şeklindedir. Ateş, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar olabilir.

Radyolojik olarak akciğer grafisinde pleural sıvı ve düzensiz pleural kalınlaşma görülebilir. BT, MPM tanısı koymada en faydalı görüntüleme yöntemidir.

Nodüler pleural kalınlaşma, interlobar plevrada kalınlaşma, mediastinal pleural kalınlaşma, plevranın zırh gibi akciğer parankimini sarması ve 1 cm'den fazla pleural kalınlaşma olması metastazdan çok MPM lehine yorumlanır. MR göğüs duvarı ve diyafram invazyonunu göstermede faydalıdır. Son dönemde PET-BT ile yapılan çalışmalarda hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir.

Sıvıda sitolojik inceleme ile tanı oranı %10'un altındadır. Kapalı iğne biopsisi ile tanı oranı da, %40'ın altında rapor edilmektedir. Ancak BT rehberliği ile bu oran arttırılabilir. Eğer pleural aralıkta sıvı ve yeterli boşluk varsa torakoskopi yararlı bir yöntemdir. Fakat MPM, torakoskopinin tanı oranının düşük olduğu patolojilerden biridir, tanı oranı %70 civarındadır. Kuşku olgularda torakotomi mutlaka uygulanmalıdır. Histopatolojik olarak üç tip gösterir; epitelyal, miks ve sarkomatöz(Metintaş 2006 c)

Hastalık, Butchart ve IMIG evreleme sistemleri kullanılarak evrelenir. Hastalığın genel olarak prognozu kötüdür. Erken evrede yakalanan hastalarda cerrahi denense de esas tedavi KT dir. Ancak sağkalım 20 ay civarındadır(Robinson 2005)

2.7.3.PARAPNÖMONİK EFÜZYON

Bir akciğer infeksiyonu geçirirken aynı tarafta eksüda niteliğinde pleural sıvı toplanmasına parapnömonik efüzyon(PPE) denir. Plevral aralıktaki sıvıda bakteri var ve bakteriyel işlev

aktif ise, plevral aralıkta yapışıklıklar gelişmesine eğilim doğar. Buna ‘‘komplike PPE’’ denir. Parapnömonik efüzyon ABD’de bakteriyel pnömoni tanısı alan vakaların %40’da görülür. ABD’de görülen eksuda vasfında plevral sıvının en sık nedenidir (Light 2007 d)

PPE gelişimi 3 aşamada incelenebilir. Birinci aşama eksudasyon aşamasıdır. Bu aşamada sıvı sterildir. Enfeksiyon nedeniyle intersitisyumda oluşan sıvı visseral plevra aracılığıyla plevra boşluğuna geçer. Bu aşamada sıvı beyazküre, pH, glukoz değerleri normaldir ve sıvı sterildir. İkinci aşama fibropürülan aşama olarak adlandırılır. Uygun tedavi almayan hastalarda görülür. Mikroorganizma plevra boşluğuna geçer. Bu aşamadan sonra bakteriyel çoğalma ve buna karşı gelişen savunma mekanizmaları sonucunda hücrelerce glukoz kullanımı artar. Bunun sonucunda sıvıda glukoz değerleri düşer. Glukoz kullanımı sonucunda ortaya çıkan CO₂ nedeniyle sıvı pH değerleri düşer. Beyazküre ve LDH değerleri artar. Fibrin birikimi başlar. Zamanla sıvı lokule olabilir. Bu lokulasyonlar bir yandan ampiyemin tüm plevra boşluğuna yayılmasını engeller ancak diğer taraftan akciğer ekspansiyonunu önler. Son aşama ise organizasyon aşamasıdır. Fibroblastlar çoğalır ve plevra yüzeyinde elastik olmayan bir zar oluşumuna neden olur (Light 2007 d).

Ampiyem, Yunanca bir sözcüktür. Plevral boşlukta püy olması anlamına gelir. En sık ampiyem nedeni parankimdeki enfeksiyonun direkt plevraya yayılmasıdır. Bunun dışında cerrahi sonrası ve travmaya ikincil, özofagus perforasyonu, spontan pnömotoraks, torasentez sonrası, subdiafragmatik enfeksiyon gibi nedenlere bağlı olarak da ampiyem gelişebilir (Plevra hastalıkları 2003,Light 2007 d,Fishman 2008).

PPE ve ampiyem bakteriyolojisi yıllar içinde farklılık göstermiştir. Antibiyotik öncesi dönemde pnömokok ve diğer streptokok türleri daha sık izole edilirken, penisilinlerin kullanılmasıyla beraber S. aureus ve gram negatif basillerin görülme sıklığı artmıştır. Son yıllarda ise anaeroblar artmaktadır. Bu artış kültür tekniklerindeki gelişmelere ve anaerobların öneminin anlaşılmasıyla beraber özel olarak anaerob kültürlerinin yapılmasıyla da ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda değişik oranlar olmakla beraber S. pneumoniae en sık gram pozitif patojendir. Gram negatifler içinde E. coli en sıktır. Klebsiella, Pseudomonas ve H. influenza diğer gram negatif patojenlerdir. Anaeroblar içinde ise Fusobaktreium, Bakteroides, Prevotella ve Peptostreptokok en sık patojenlerdir. Kültür pozitifliği %50 kadardır. Beraberinde parankimal infiltrasyon olan parapnömonik sıvılarda ve tipik görünümü nedeniyle ampiyemde tanı sorunu çekilmez.

Klinik olarak şüphelenilen vakalarda gram boyamada bol polimorfonükleer lökosit olması ve beraberinde olası patojenlerin görülmesi tanısaldır.

Parapnömonik efüzyonlar sahip oldukları özelliklere göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Light 7 sınıfa ayırırken, ACCP, TNM benzeri bir sınıflama yapmıştır. Buna göre sıvının miktarı, gram ve kültür sonuçları ve pH, glukoz gibi biyokimyasal özelliklerine göre 4 kategoriye ayırmıştır. Bu iki sınıflama da dikkate alındığında, sıvının pü olması, gram boyama ve kültür pozitifliği, glukoz değerinin ACCP'ye göre 60 mg/dL, Light'a göre 40 mg/dL altına olması, pH'nın ACCP'ye göre 7,2, Light'a göre 7,0'ın altına olması drenaj kriteri olarak kabul edilmektedir.

Ampiyem ve PPE tedavisinde uygun antibiotik tedavisi ve gerekli vakalarda drenaj tedavinin temelini oluşturur. Aminoglikozidler plevral aralığa penetrasyonlarının düşük olması nedeniyle tercih edilmezler. Özellikle oluşan septaları açmaya yönelik intraplevral fibrinolitik uygulamasıyla ilgi farklı sonuçlar mevcuttur. Nadiren bu hastalarda dekortikasyon gerekebilir .

2.7.4.TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ

Plevra tüberkülozu, genel olarak dünyanın belli bölgelerinde daha sık gelişir.

Primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak gelişebilir, nadiren de reeneksiyon tüberkülozu olarak gelişebilir.

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

Tüberküloz basilinin plevraya ulaşma yolları:

1. Akciğer parankimindeki subplevral odaktan doğrudan yayılım
 - a. Primer kompleksin akciğer komponentinden yayılım
 - b. Subplevral kavitenin plevraya açılması
2. Hiler lenf bezlerinden yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Komşu dokulardan (mediastinal soğuk abse, vertebra ve kosta tüberkülozu) yayılım(Aktoğu 2002)

Tüberküloz plörezi, pulmoner tüberkülozun aksine daha akut bir tablo ile kendini gösterir. Çoğu vaka 1 aydan daha kısa süredir semptomatiktir. Plöretik ağrı ve kuru öksürük en sık şikayetlerdir. Tüberküloz plörezi sıklıkla tek taraflıdır ve sıvı miktarı az-ortadır.

Tüberküloz plörezi tedavi edilmediği takdirde ortalama 2-4 ayda kendiliğinden kaybolur. Ancak ilerleyen dönemlerde reaktivasyon tüberküloz şeklinde ortaya çıkar. Veya sıvı zamanla loküle olur gelişen yapışıklıklar nedeniyle pakiplörite varan komplikasyonlar gelişebilir.

Tüberküloz plörezili hastaların standart akciğer grafilerinde plevral sıvı görünümü dışında bir bulgu yoktur. Sıvı çoğunlukla orta miktardadır. Sıvı örtüsü nedeniyle alttaki parankim genellikle görülmez, bu nedenle sorun oluşturan parankim lezyonu görülmeyebilir. BT'de, düzgün yüzeyli ve genellikle 1'cm den daha az kalınlaşmış plevral yüzeyler arasında plevral sıvı görünümü vardır. Olguların %10- 20'sinde parankimdeki odak saptanabilir. Gecikmiş olgularda, plevral aralıkta oluşabilecek yapışıklıklar ve kalınlaşmalar nedeniyle, yer yer ankiste sıvı, düzensiz kalınlaşmış plevra görünümleri alınabilir(Niksaroğlu 2003).

Sıvı eksuda özelliğindedir ve protein düzeyinin 5 gr/dl olması tanıyı destekler. Çoğu hastada tüberküloz plörezi serohemorajik bazen de hemorajiktir. Sıvı pH'sı genellikle 7.30'dan yüksek olmakla beraber hastaların % 20'sinde 7.30'un altında olabilir.

Glukoz değerinin 40mg/dl'nin altında olması tüberkuloz plevral efüzyonlarda görülebilir ancak 20mg/dl'nin altında olması nadirdir. Plevral sıvı total beyaz küre sayısı genellikle birkaç yüz hücre ile yaklaşık 5000 hücre/mm³ arasında değişir. Sitolojik analizlerde ise plevral sıvı hücre sayısının %90-95'inin T lenfositler olduğu, kalanların ise B lenfositler ile mezotel hücrelerinden oluştuduğu saptanmıştır ve sadece hastaların %5'inde lenfosit sayısı <%50 olabilir. Semptom süresi 2 haftadan az olan hastalarda ise PMNL hakimiyeti olabilir de tekrarlayan torasentezlerde lenfositlerin hakim duruma geçtiği görülür. Mezotel hücre içeriği ise çoğunlukla %5'ten azdır (Light 2001 c).

Tüberkuloz plörezi düşünölen hastaların plevra sıvısı ve biyopsi örneklerinde mikobakteri kültürü ve dokuda tüberkuloz basili için uygun boya incelemeleri gerekmektedir. Tüberkuloz plörezi olgularında sıvıda Ziehl-Neelsen boyama ile basil görölme sıklığı %10 ve kültür pozitifliği ancak %20 civarındadır. Sıvının yatak başı inokülasyonu ve BACTEC sisteminin kullanılması halinde tanısal verimlilik artar.

2.7.4.1 PPD

PPD deri testi, tüberkuloz plörezili olguların en az %30'unda negatiftir. HIV pozitiflerde bu oran %60'tır. Negatif bir PPD tanıyı reddettirmez, yani PPD bir tanı parametresi olarak kullanılamaz. Ancak tüberkulozun sık göröldüğü ölkelerde, uygun klinik ve sıvı laboratuvarına sahip olguların yorumlanmasına katkıda bulunabilir.

2.7.4.2.Histopatolojik tanı

En az 3, genellikle de 4-6 biyopsi materyali yeterli olmaktadır. Tüberkuloz şüphesi olan vakalarda biyopsi materyalinden tüberkuloz kültürü de yapılabilir. Bu şekilde %95 oranında tanıya ulaşılr. Plevra biyopsisi özellikle malign ve tüberkuloz plörezilerde tanıya yardımcı olmaktadır. Pariyetal plevrada granölomların varlığı öncelikle tüberkuloz plöreziyi düşöndürür. Sarkoidoz, fungal hastalıklar ve romatoid artrit de granölomatöz plörit yapabilirler. Tüberkuloz plörezili hastalarda ilk biyopsi hastaların %50-80'ninde granölomlar için pozitifdir. Plevra biyopsisinde direk mikroskopik incelemede %30 oranında basil pozitifliği saptanırken kültüründe %65 oranında üreme olabilmektedir.

Plevra dokusunun bakteriyolojik ve histolojik yöntemlerle kombine incelemesinde tanı oranı %91'e yükselmektedir. Tüberkuloz plörezi tanısında diagnostik torakoskopi gerekebilir. Torakoskopi tüberkuloz plöreziyi değerlendirmede altın standarttır. Plevral

aralığın büyük parçasını görmek ve membran ya da septaların varlığını değerlendirmek ve çok sayıda biyopsi almak tanı oranını %94-99'a kadar çıkarır.

2.7.4.3. Adenozin deaminaz

Plevral sıvı ADA seviyesi, son yıllarda çok çalışılan, artık tanıda belli konuma gelmiş bir parametredir. Tüberküloz plörezi, plevral sıvı ADA düzeyi diğer eksudalara oranla yüksektir. Villegas ve arkadaşlarının otuzbeş yaşın altında 129 hasta aldıkları çalışmalarında, cut-off değeri 47 U/L olarak belirlenmiş ve tüberküloz sıvısının ampiyem, romatolojik, malign ve transuda özelliğindeki sıvılardan ayırımında %100 sensitivite ve %87.5 spesifite saptanmıştır.

Tüberküloz prevalansının düşük olduğu toplumlarda, testin spesifitesi ve pozitif prediktif değeri düşmektedir.

Tüberküloz plörezi düşünülen hastaların ADA seviyesi 40 U/L'tin üzerindedir. Tüberküloz plörezi ekartasyonu için kullanılabilir. Genç bir hastada, klinik ve sıvı laboratuvarı uygunsa, PPD pozitif ise, ADA plevral sıvı düzeyi 40 U/L üstünde ise ve sıvı ampiyeme uymuyorsa tüberküloz plörezi tanısını koyup, tedaviye başlayabiliriz. Daha ileri yaştaki bir hastada, bu tabloya ek olarak histopatolojik tanı çalışması ile tanıyı doğrulamamız gerekir, ancak söz konusu tablo, geç kalmamak için, tedaviyi başlatma kararına yeter.

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

2.7.4.4. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

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

2.7.4.5. Tüberküloz Ampiyem

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

2.8 NEOPTERİN

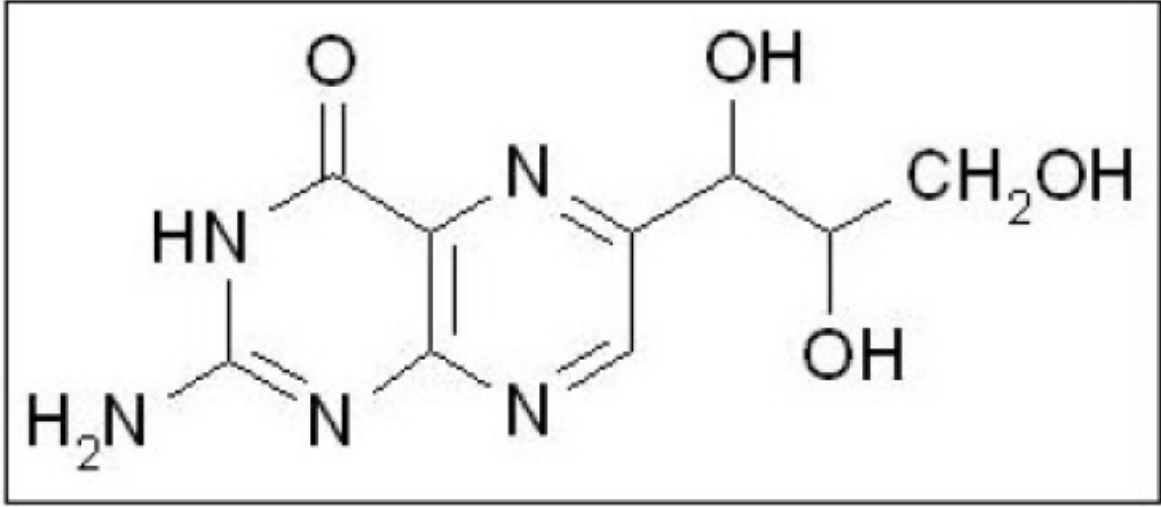
Neopterin aktive monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerden interferon- γ stimülasyonu sonucu üretilen ve hücreler aracılığıyla immün sistemin özgül olmayan bir belirleyicisi olarak kabul edilen bir sitokindir (Vrecko 1997, Berdowska 2001). Kimyasal yapısı nedeniyle pteridinler ailesine mensuptur. Pteridinler ilk olarak 1800'lu yıllarda saptandı. Neopterin ise ilk kez 1963 yılında bir arı larvasından elde edildi. 1967 yılında ise insan idrarından neopterin izole edildi. Neopterinle ilgili ilk makale ise 1979 yılında yayınlanmış olup malign hastalıklarda ve viral enfeksiyonlarda neopterin üretiminin arttığını bildirmiştir (Wachter 1979). Daha sonra çeşitli hastalıklara bağlı olarak, idrar, kan, BOS, assit gibi birçok vücut sıvısında neopterin seviyesinin arttığı saptandı. Yapılan çalışmalar sonucunda sağlıklı kişilerde serum NP düzeyinin üst sınır 10nmol/L olarak kabul edilmiştir. Cinsiyetler arasında fark yoktur. Ancak 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyüklerde serum ve idrar NP düzeyleri daha yüksektir (Shahee 1994, Britton 1995). Vücut sıvılarında NP seviyeleri birkaç şekilde ölçülebilir:

1-Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)

2-Radyoimmünassay

3-ELİSA

2.8.1.NEOPTERİNİN KİMYASAL YAPISI



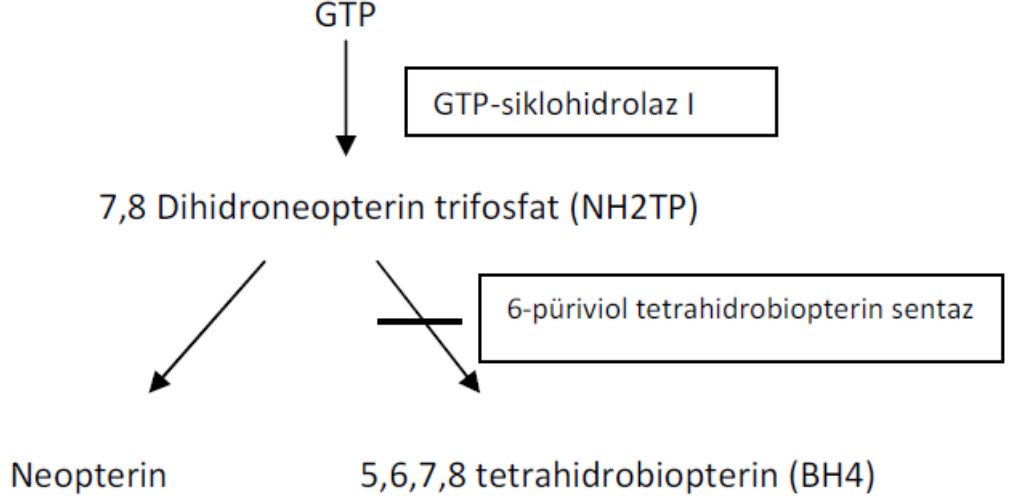
ŞEKİL 1: NEOPTERİN(Berdowska 2001)

Neopterin bir 2-amino-4-hydroxy-1'2'3'-trihydroxypropildir(ŞEKİL1) .Moleküler ağırlığı düşük olup 253 daltondur. Neopterin, aktive olmuş monosit ve makrofajlarca ve santral sinir sisteminde mikroglialarca guanozin triphosphate (GTP) cyclohydrolaz-1 enzimi aracılığıyla GTP den sentezlenir (Fuchs 1993).Vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin şeklinde bulunur. D-eritro, L-eritro, D-treo ve L-treo olmak üzere dört izomeri vardır. İnsanda D-izomerleri önemlidir. Neopterin sadece insan ve primatlarda saptanmıştır (Fukushima 1980,Bacon 1984).

2.8.2.NEOPTERİNİN OLUŞUMU

GTP, GTP-siklohidrolaz I enzimi ile 7,8 dihidroneopterin trifosfata dönüşür. Bundan da NP veya 5, 6, 7, 8 tetrahidrobiopterin oluşur. Monosit makrofajlarda 6-purivoil tetrahidropterin enzimi olmadığı için BH₄ üretilemez. Bunun yerine neopterin üretilir (Şekil-2).

Neopterin üretiminin en güçlü indükleyicisi T lenfosit tip 1 ve natural killer(NK) hücrelerinden salınan interferon- γ 'dır. Bu nedenle vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonları interferon- γ varlığını da gösterir (Zangerle 1994). Bundan dolayı neopterin hücreli aracılı immünitenin sensitif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Müler 1998).



ŞEKİL 2:NEOPTERİNİN OLUŞUMU(Fuschs 2003)

İnterferon- γ nın yanısıra, interferon- α ve interferon- β nın da neopterin üretimini indükleyebileceği, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda bu etkilerinin başladığı bildirilmiştir (Wirleitner 2002). Tümör nekrotizan faktör TNF- α ise interferon- γ ile birlikte neopterin üretimini stimüle edebilir (Hoffmann 2003). Bütün bunlara ek olarak bakteriyel pirojenler ve toksinlerde neopterin üretimini harekete geçirebilir.

Neopterin böbreklerden atılır. Yarı ömrü ortalama 90 dakikadır. Hem glomerüler filtrasyona uğrar hem de tübüllerden sekrete olur(Berdowska 2001).

2.8.3.NEOPTERİNİN FİZYOLOJİK ROLÜ

Neopterinin fizyolojik rolü henüz tam aydınlatılmamıştır. Sadece TH-1 aracılı hücrel immün sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarının akışında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (Hoffman 2003). Pek çok çalışmada reaktif oksijen metabolitleriyle etkileşimin ve oksidatif stresin yükselmesinin neopterinle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Neopterin invaziv patojenlere karşı vücutta oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini artırarak savunmada rol oynar. Uygun hücrel çevre içinde, sellüler redoks durumunu, üretim, salınım, stabilite veya reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerinin etkisini artırarak etki eder. Böylece neopterin, interferon- γ 'nın stimüle ettiği monosit, makrofaj ve muhtemelen monosit köken alan dentritik hücrelerin ekstrasellüler sitotoksik savunma mekanizmasının bir parçası durumuna gelir (Hoffmann 2003).

Antijen



TH1- Lenfosit

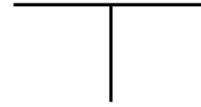


IFN- γ



Monosit →
Makrofaj

Denge



Prooksidan mek
(PO)

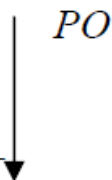
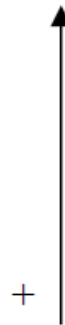
Antioksidan mek
(AO)



Neopterin

TNF- α
HO
H₂O₂
vd.

Oksidatif stres



AO

+

— *NO, TNF- α , ICAM-1 vd.* —

ŞEKİL 3:NEOPTERİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ(Hoffmann 2003)

Neopterinin serum düzeylerinin artışı ile inflamasyon, infeksiyon ve malignitenin şiddetinin artıyor olması da, neopterinin savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (Gülbay 2003). Neopterininden oluşan maddelerin antioksidan özellikleri de vardır. Ancak aşırı neopterin üretimi oksidan-antioksidan mekanizmayı bozarak insan hücrelerinin apoptozisine yol açabilir (Baier-Bitterlich 1997).

Neopterin özet olarak,

- 1) Hidrojen peroksit aktivitesini artırır.
- 2) Sitotoksik etkiyi artırır veya azaltır
- 3) Oksijen serbest radikal aracılı işlemlerde rol alır.
- 4) Apoptozisi artırır.
- 5) Zincir kıran bir antioksidandır. İNOS gen ekspresyonunu artırır.

2.8.4. NEOPTERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Yapılan çalışmalarda bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda, malignitelere, otoimmün hastalıklarda, koroner arter hastalığında, septik şok ve nefropatilerde neopterin artmış olarak bulunmuştur (Berdowska 2001).

T lenfosit, yabancı bir maddeyle karşılaşınca interferon- γ gibi farklı mediatörler üretmeye başlar. Üretilen bu interferon- γ daha sonra monosit ve makrofajları neopterin üretmeleri için uyarır. IL-2 ve IL-12 NP artırır. NP, immun sistemin durumunu göstermede diğer sitokinlerin ölçümünden daha anlamlı olabilir. Çünkü inert bir maddedir ve yarı ömrü sadece bobrekten atılıma bağlıdır. Ayrıca NP tek başına bir sitokin ölçümünün aksine tüm immun sistemin aktivitesi ve hücreler arası ilişki ile ilgili bilgi verir. Örneğin interferon- γ lokal üretilir ve hedef hücreye hemen bağlandığı için kan düzeyleri düşük olabilir. Ancak NP' de böyle bir durum yoktur ve sistemik dolaşıma geçer.

Yapılan çalışmalarda demir eksikliğinin neopterin salımını indüklediği gösterilmiş. NP eritropoietin salımını azaltarak eritropoez üzerine inhibitör etki gösterir. Anemi ile direkt ilişkisi ispatlanmasa da anemi oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir.

2.8.4.1. Neopterin ve Enfeksiyon hastalıkları:

Yüksek NP konsantrasyonlarının enfeksiyonların şiddetini belirlediği bildirilmektedir. Özellikle viral hastalıkların çoğunda NP seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. HAV, HCV, HBV(Reibnegger 1998), CMV, EBV(Backman 1987) enfeksiyonlarında serum NP seviyeleri yüksek bulunmuştur. Kızamıkçık ve suçiçeği gibi dökütülü hastalıklarda da NP düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir(Denz 1990) Viral enfeksiyonlarda klinik belirtiler oluşmadan NP seviyeleri yükselmeye başlar ve immün yanıt oluştuktan sonra NP değerleri düşmeye başlar. HCV pozitif vakalarda başlangıçta yüksek olan serum NP seviyelerinin interferon tedavisi sonrası düştüğü gösterilmiştir HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde de diğer viral enfeksiyonlardakine benzer şekilde NP seviyesi idrar ve serumda yükselir. Ancak farklı olarak serokonversiyon olduktan sonraki dönemde de NP seviyeleri yüksek kalmaya devam eder.

Pnömoni olgularında da NP ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda, Legionella, H.influenza, P jirovecii ve pnömokok pnömonisi olan ve parankim tüberkülozu olan vakalarda serum NP değerleri ölçülmüş. Vakaların hepsinde serum NP değerleri normalden yüksek bulunmuş. Hastalık şiddetiyle serum ve idrar NP değerleri arasında korelasyon olduğu görülmüş. (Carstens 1994,Prat 2006).

2.8.4.2. Neopterin ve Tüberküloz:

Makrofaj ve T lenfosit aktivasyonu, tüberküloz patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Neopterin, hücrel immünitinin göstergelerinden birisidir. Vücut sıvılarında NP ölçümünün tüberküloz tanısında ve tedavinin izleminde faydalı olup olmayacağı birçok çalışmada test edilmiştir. Aktif parankim tüberkülozu vakalarında serum ve idrar NP değerleri sekel değişikliği olanlara göre daha yüksek bulunmuş (Turgut 2006,Yeğen 2007). Aktif tüberkülozu olan olgularda tedavi sonrası NP değerinin düştüğü gösterilmiştir(Güler 2006,Yeğen 2007)Başka bir çalışmada akciğer kanseri ve parankim tüberkülozu vakalarının BAL ve serum neopterin düzeyleri karşılaştırılmış ve tüberküloz grubunda daha yüksek bulunmuş (Mohamed 2001).Tüberküloz grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanamadığı çalışmalar(Chiang 1994,San Jose 1996,Cok 2007) olduğu gibi tüberküloz plörezili olguların plevral sıvı NP değerlerinin, başta malign sıvılar olmak üzere başka sebeplerle gelişen sıvılardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandığı çalışmalar mevcuttur (Baganha 1992,Cok 2007).

2.8.4.3. Neopterin ve Malign Hastalıklar

Tümör hücreleri primer olarak neopterin üretmez. NP, tümör markeri değildir. Yükselmiş neopterin konsantrasyonları tümör büyümesine bağlı olarak gelişen konak defansının reaksiyonuna bağlıdır. Malign hastalığı olan hastaların çoğunda yüksek serum neopterin konsantrasyonları saptanmıştır. Yüksek neopterin konsantrasyonları tümör progresyonu, evresi, metastaz gelişimi ve mortalite açısından bir gösterge olabilir (Reibneger 1991, Hoffmann 2003). Akciğer kanseri, tiroid kanseri, mesane kanseri, over, meme ve prostat kanseri, pankreas ve kolon kanseri ve hematolojik malignensiler neopterin düzeylerinin yükseldiği malignitelerdendir (Abate 1989, Weiss 1993, Kronberger 1998, Berdowska 2001).

Bazı çalışmalarda proto-onkogen aktivasyonunun NP tarafından artırıldığı gösterilmiştir. Artmış NP seviyesinin kötü prognoz göstergesi olması paradoksal bir bulgudur. Bunun sebebinin makrofajların bir yandan salgıladıkları sitokinlerle tümör büyümesini engellerken diğer yandan büyüme faktörleri salarak tümör büyümesini artırması olduğu düşünülmektedir (Hamerlinck 1998, Berdowska 2001, Reider 2003).

2.8.4.4. Neopterin, otoimmün hastalıklar ve transplantasyon

Otoimmün hastalıklarda NP seviyeleri yüksek bulunmuştur. RA, SLE, ülseratif kolit, Crohn hastalıklarında hastalık yaygınlığı ve aktivasyon ile NP arasında korelasyon saptanmıştır. Wegener Granülomatozisi bulunan vakaların üçte ikisinde NP seviyeleri yüksektir.

Yapılan çalışmalarda transplantasyon sonrası erken dönemde immünolojik komplikasyonlarda neopterin seviyesinin arttığı gösterilmiştir.

2.8.4.5. Neopterin ve Böbrek Hastalıkları

Glomerülonefrit, diyabetik nefropati ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli böbrek hastalıklarında neopterin düzeylerinin kan ve idrarda yükseldiği görülmüştür (Berdowska 2001). Diyabetik nefropatide hastalığın evresi ile anlamlı bir ilişki vardır.

2.8.4.5. Neopterin ve Kalp Hastalıkları

Aterosklerotik hastalıklarda NP düzeyinin artmasının makrofaj aktivitesindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda akut ve kronik koroner arter hastalarında yükselmiş neopterin düzeyleri gösterilmiştir.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan araştırmalarda, unstabil anginalı hastalarda stabil anginalı hastalarla karşılaştırıldığında neopterin düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği tesbit edilmiştir (Garcia-Moll 2000, Smith 2003). Ateromatöz plak rüptürü arter duvarındaki makrofajların migrasyonuna ve aktivasyonuna bağlı olarak neopterin düzeylerini yükseltir. Koroner arter hastalarında neopterin düzeyleri ile etkilenen damar sayısı arasında doğru orantılı bir değişim vardır (Berdowska 2001). Akut myokard infarktüsünde de neopterin düzeylerinde anlamlı bir yükselme olur ve trombolitik tedavinin başlanmasından sonraki ilk dört saat içinde önemi derecede azalma gösterir (Schumacher 1997, Berdowska 2001). Q dalgasının saptanmadığı myokard infarktüslü hastalarda tanının yanı sıra komplikasyonların tahmini açısından da güvenilir bir göstergedir (Haelst 2003). Koroner arter hastalıkları dışında konjestif kalp yetmezliğinde de hastalığın evresi ile ilişkili olarak neopterin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (Rudzite 1992).

Pulmoner tromboemboli ve uyku apne sendromlu hastalarda da serum neopterin seviyeleri yüksek bulunmuş. Bunun sebebinin emboliye bağlı kardiyak komplikasyonlar olduğu düşünülmektedir (Balkan 2007, Punjabi 2007).

2.9. IL-8

Sitokinler, makrofajlar ve aktive lenfositler başta olmak üzere, birçok hücre tarafından salınan düşük molekül ağırlıklı polipeptid ve glikopeptidlerdir (Michael 2000). Antijen sunumu, kemik iliği diferansiyasyonu, hücre matürasyonu, adezyon molekülünün ekspresyonu ve akut faz cevapları da dahil olmak üzere inflamasyonun ve immünitinin her fazında etkilidirler. Hedef hücre yüzeyindeki özel reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Sitokinlerin, hormon benzeri otokrin, parakrin bazen de endokrin aktiviteleri vardır. Bazı sitokinler inflamatuvar yanıtı başlatır ve artırırken bazıları ise duraklatır (Horuk 1994, Michael 2000).

Akut ve kronik inflamatuvar olaylara aracılık eden birçok sitokin tanımlanmıştır. IL-1, TNF- α , IL-6, IL-11 yanı sıra IL-8 ve diğer kemokinler ile G-CSF ve GM-CSF akut inflamasyonda rol oynayan sitokinlerdir. Kronik inflamasyona aracılık eden sitokinler ise

inflamasyonun humoral veya hücresele oluşuna göre farklılıklar gösterir. Humoral inflamasyonda IL-3- IL-7, IL-9, IL-10, IL-13 ve TGF- β rol oynarken, hücresele inflamasyonda ise IL-1-IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, interferonlar, IFN- γ indükleyici faktör, TGF- β ve TNF- α , TNF- β beta rol oynar(Carol 1997).

Kemokinler en az 14 üyesi olan, yapısal ve fonksiyonel olarak birbirine benzeyen bir sitokin ailesidir. Mononükleer fagositik hücrelere ek olarak T lenfositlerden, NK hücrelerden, nötrofillerden, hepatositlerden, fibroblastlardan, endotel ve epitel hücrelerinden de sentezlenir. Kemokinler akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), alerjik astım, artrit, psöriyazis gibi nötrofil aracılı akut inflamasyon durumlarında ve kronik inflamatuvar bozukluklarda rol oynarlar (Carol 1997).

.Kemokin ailesinin üzerinde en çok bilinen üyesi IL-8'dir. IL-8 yapımı lipopolisakkarid, IL-1, TNF ve virüsler tarafından artırılır. IL-8, proinflamatuvar bir mediatör kabul edilen ve nötrofiller için kemotaktik etkiye sahip bir moleküldür. Ayrıca polimorfonükleer nötrofillerin degranülasyonuna neden olurken CD11b/CD18 yoluyla PMNL'lerin endotel hücrelerine aderansını stimüle eder (Baggiolini 1994).IL-8'in nötrofil ve eozinofillerin güçlü bir aktivatörü olduğu, IL-4 üretimini artırarak B lenfositlerde IgE üretimini azalttığı kaydedilmektedir (Abbas 1991,Frew 1996). TNF ve IL-1'in başlattığı nötrofil etkinleşmesi, büyük ölçüde TNF ve IL-1 ile uyarılan IL-8 ve ilişkili proteinlerin üretilmesine bağlıdır. IL-8 ve bu aileye ait sitokinler yangıda ikincil etkili düzenleyiciler olarak görev yaparlar. IL-8, nötrofillerin endotel hücreleri ve endotel altındaki matriks proteinlerine yapışmasını hızlandırır. IL-8 uyarımı sonrası nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmaları ve daha sonra parankim içine geçmelerini sağlar. Damar yapımında rolü vardır. İn vitro olarak T lenfositler için kemotaktik faktördür, fakat çoğalmaya neden olmaz.

IL-8 geni 4. kromozomun uzun kolunda bulunur. Bakteri enfeksiyonuyla karşılaştıktan sonra hızla artar, bu artış CRP'den önce olmaktadır (Ng PC 2006).

2.9.1.IL-8'İN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Yapılan çalışmalarda parapnömonik efüzyon ve ampiyemde IL-8 seviyelerinde artış görülmüş ve sıvıdaki nötrofil sayılarıyla korelasyon bulunmuştur. Tüberküloz plörezi ve akciğer tüberkülozunda da IL-8'in arttığı gösterilmiştir(Pace 1999,Park 2003). Tüberküloz plörezi hastalarında plevral boşluğa monosit ve lenfosit toplanmasında, IL-8 önemli rol

oynamaktadır(Larsen 1995,Park 2003). Bununla birlikte, tüberküloz plörezilerde yüksek bulunan IL-8 konsantrasyonlarının hücrel kaynakları ve IL-8 salınımını düzenleyen mekanizmalar hakkında bilinenler azdır (Pace 1999,Park 2003). Kanserli ve kanserli olmayan hastaların plevral sıvı IL-8 düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu değer kanser hastalarında daha yüksek bulunmuştur(Alexandrakis 1999 a) Değişik yayınlarda IL-8'in tümör büyümesi üzerine direkt etkisi olan güçlü kemotaktik sitokin olduğu üzerinde durulmuştur. Ayrıca invivo olarak yeni kapillerin gelişimi için önemli anjiogenik faktör olarak etkili olduğu bildirilmektedir(Griffith 1994,Alexandrakis 2000 b)

Psöriazis, artrit, idiopatik pulmoner fibrozis, erişkin respiratuvar distress sendromu, sepsis ve pnömosistis carini infeksiyonlarında IL-8 varlığı gösterilmiştir.(Schroder 1986,Lipschik 1993)Kronik akciğer hastalığı ile akciğerde nötrofil sayısı ilişkili bulunmuştur(Carre 1991,Arnon 1993).IL-8 nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve erişkin nötrofil alveolitinde ve erişkin respiratuvar distresinde, bronkoalveoler lavaj sıvısında arttığı gösterilmiştir.(Carre 1991,Donnelly 1993)

2.9.1.1.IL-8'in Anjiogenezdeki Rolü:

IL-8 kobayda korneal neovaskülarizasyon modelinde endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek yeni kan damarları oluşumunu uyarmaktadır. Bu da organogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, metastazlarda etkilerinin olabileceği yönünde fikirler oluşturmaktadır.(Alam 2003).

2.9.1.2.IL-8'in İmmun sistem üzerindeki etkileri:

Primer olarak mononükleer fagositlerden, endotelial ve epitelyal hücrelerden kaynaklanan IL-8, aynı zamanda T hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler ve kondrositlerden de salgılanabilir. IL-8 sentezi lipopolisakkaritler, IL-1, TNF ve virüsler tarafından da aktiflenebilir. IL-8 nötrofiller için en potent kemotaktiklerden biridir. Aynı zamanda polimorfonükleer nötrofillerin degranulasyonunu(özellikle solunum yollarında) ve CD11b/CD18 ile endotel hücrelerine adezyonunu sağlar.

2.9.1.3.Akut faz reaksiyonu ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri:

İnflamatuvar yanıtta diğer kemotaktiklerle karşılaştırıldığında IL-8 daha geç ortaya çıkar. Örneğin LTB4 hücre aktivasyonunda dakikalar içinde ortaya çıkıp, 3 saatte pik yaparken konsantrasyonu azalmaya başladığında IL-8 yeni sentezlenerek sekrete edilir ve

salgılanması 24 saat sürer(Alam 2003).IL-8 ve diğer alfa kemokinler inflamatuvar reaksiyonu ve ağır travması olan hastaların kanında bulunmuş ve inflamasyon bölgesinde; romatoid artritte sinovyal sıvıda, psöriatik deride ve septik şoklu hastaların dolaşımında tesbit edilmiştir. Bu yüzden alfa kemokinler akut inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynayıcı olarak pyojenik olmamaları ve akut faz reaktanlarını indüklememelerine rağmen görülmektedirler. Farelerde IL-8 reseptör homoloğu genler taşıyanların bakteriyal enfeksiyonlara karşı daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (Oppenheim 1997).

2.9.1.4.IL-8'in Allerjik Hastalıklar ve Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri:

IL-8'in mRNA'sı aynı zamanda tip1 insan mast hücreleri aktive olduğunda üretilmeye başlar. İmmunelektron mikroskobu ile IgE ile uyarılmış deri mast hücrelerinin sitoplazmik membranlarında ve intrasellüler granüllerinde IL-8 bulunduğu gösterilmiştir. IL-8'in artmış epitelyal üretimi akut ve rölatif olarak değişik etkenlere maruziyete karşı nonselektif yanıt olarak ortaya çıkabilir. Bu etkenler içinde respiratuvar virüsler, bakteriler, ev tozu akarları proteolitik allerjenleri, toksik maddeler (ozon, nitrojen dioksit, asbest),proinflamatuvar sitokinler ve mekanik etkenler yer alır. İn vivo olarak allerjik rinit ve astımda da epitelyal IL-8 ekspresyonu artmıştır. İntraselüler IL-8'in atopik dermatitli ve astımlı hastalarda arttığı gösterilmiştir.

Biz bu çalışmamızda; bu genel bilgiler ışığında transuda, parapnömonik efüzyon, malign plevral sıvı, tüberküloz plörezi ve diğer eksüda gruplarının ayırıcı tanısında plevral sıvı neopterin ve IL-8 düzeylerinin önemini araştırmayı amaçladık.

3. MATERYAL VE METOD

3.1.Hastaların seçimi

Bu çalışmaya 2011-2012 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz kliniğine plevral sıvı etyolojisini araştırmak üzere yatırılan ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine plevral sıvı nedeniyle başvuran 70 hasta alındı. Hastaların 24'ü kadın ve 46'sı erkekti. Çalışma için Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan(2011 tarih ve 2011/238 sayı etik kurul kararı) onay ve hastalardan onam alınmıştır. Çalışmamız tanımlayıcı bir çalışmadır.

3.2.Kullanılan yöntemler

Bu hastalardan tanısal amaçlı 10 cc plevral sıvı ve eş zamanlı kan alınarak,3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Plevra ve serum örnekleri çalışma yapılana kadar -80°C'de saklandı. Hastalar transuda, malign plevral efüzyon, parapnömonik efüzyon, tüberküloz plörezi ve diğer exudalar olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Diğer exuda grup sayısı az olduğu için istatistikten çıkarıldı.

Hastalara Light kriterlerine göre transuda ve eksüda tanısı konuldu. Konjestif kalp yetmezliği tanısı anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, diüretik tedaviye yanıt alınması ve ekokardiyografi ile konuldu. Siroza bağlı plevral efüzyon tanısı siroz tanısı olan, karaciğer fonksiyon bozukluğu, karında asit ve plevral efüzyonu açıklayacak başka patolojinin olmadığı hastalarda kabul edildi. Yine böbrek yetmezliğine bağlı plevral efüzyon tanısı kronik böbrek yetmezliği olan olgularda ve başka bir patoloji ile plevral efüzyonun açıklanamadığı durumlarda konuldu. Malign plevral sıvı tanısı, sıvı sitolojisi veya plevra biyopsisi malignite açısından pozitif ve histolojik olarak akciğer kanseri olan hastalarda konuldu. Parapnömonik efüzyon grubuna klinik ve radyolojik olarak pnömoni düşündüğümüz ve beraberinde plevral sıvısı bulunan hastalar alındı. Tüberküloz plörezi tanısı plevral sıvınının, balgamın, plevra biyopsinin ARB ya da kültürünün pozitif olması ya da plevral biyopside granülom görülmesi ile konuldu. Pulmoner emboli tanısı toraks CT'de dolum defektinin görülmesi ile konuldu.

IL-8 ölçümleri, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında IL-8 kiti (R&D system Inc. Minneapolis, MN) ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Yine neopterin ölçümleri,neopterin ELISA (IBL Immuno-Biological- Laboratories, Hamburg) kiti ile ELISA yöntemiyle çalışıldı.

3.3.İstatistiksel deęerlendirme

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

Çalışmaya 70 hasta alındı. Bu 70 hastanın yaş ortalaması 63.04 ± 16.1 idi. Gruplara göre yaş ortalaması tablo 2’de gösterilmiştir. Tüberküloz plörezili hastaların yaş ortalaması diğer gruplardan daha düşüktü. 15 hasta transüda ve 55 hasta eksüda grubundaydı. Eksüda grubundan 31 hasta malign plevral sıvı, 13 hasta parapnömonik efüzyon ve 8 hasta tüberküloz plörezi ve 3 hasta diğer eksüdalar grubundaydı.

GRUPLAR	CİNSİYET		YAŞ ORTALAMASI
	KADIN	ERKEK	
TRANSÜDA	5	10	65.4 ± 13.63
MALİGNİTE	13	18	64.93 ± 15.09
PNÖMONİ	4	9	61.00 ± 13.10
TÜBERKÜLOZ	1	7	50.00 ± 24.86
DİĞER	1	2	75.3 ± 2.51

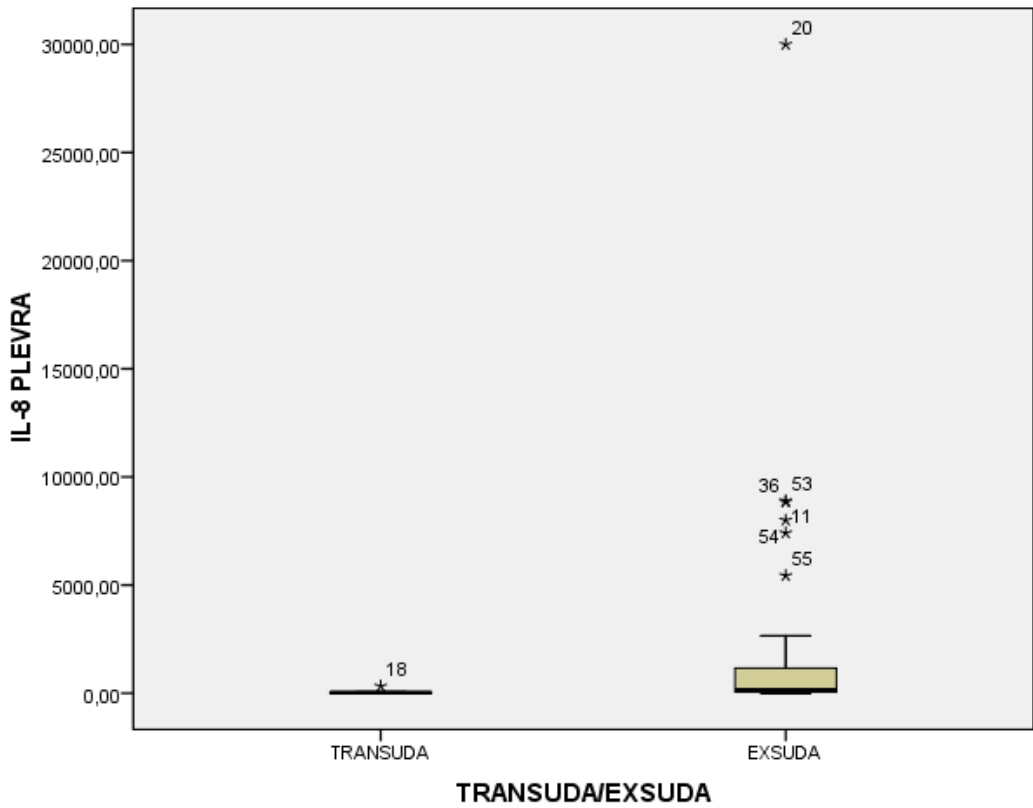
TABLO 2 : Gruplara göre cinsiyet ve yaş ortalaması.

Transüdalardan 9 tanesi konjestif kalp yetmezliğine, 1 tanesi karaciğer sirozuna, 3 tanesi böbrek yetmezliğine, 1 tanesi hipoalbuminemiye ve 1 tanesi superior vena cava superiyor sendromuna bağlı idi. Malign sıvılardan 17 tanesi akciğer ca, 2 tanesi mezotelyoma ve 12 hasta diğer malignitelerdi. Diğer eksüdalar grubundaki 3 hasta pulmoner emboli tanısı olan hastalardı.

Bu 70 hastanın 24’ü kadın, 46’sı erkekti. Gruplara göre cinsiyet dağılımı tablo 2 ’de gösterilmiştir. Diğer grup sayısı az olduğu için istatistikten çıkarıldı.

Transüda ve eksüda vasfındaki sıvılar karşılaştırıldığında plevral sıvı ve serum neopterin düzeyleri açısından fark saptanmadı. Yine IL-8 serum düzeyinde de transüda ve exuda grupları arasında fark saptanmadı. Plevra IL-8 düzeyleri açısından transüda ve eksüda grubunda istatistiksel olarak fark vardı($p<0.05$)(Şekil 4)Eksüda grubunda anlamlı olarak yüksekti.

Eksüda vasfındaki sıvıların alt grupları ve transüda vasfındaki sıvılar karşılaştırıldığında plevral sıvı neopterin, serum neopterin ve serum IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı($p>0.05$).Ancak plevral sıvı IL-8 düzeylerinde tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu($P<0.05$).Exuda gruplarında plevra IL-8 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı(Şekil 5).



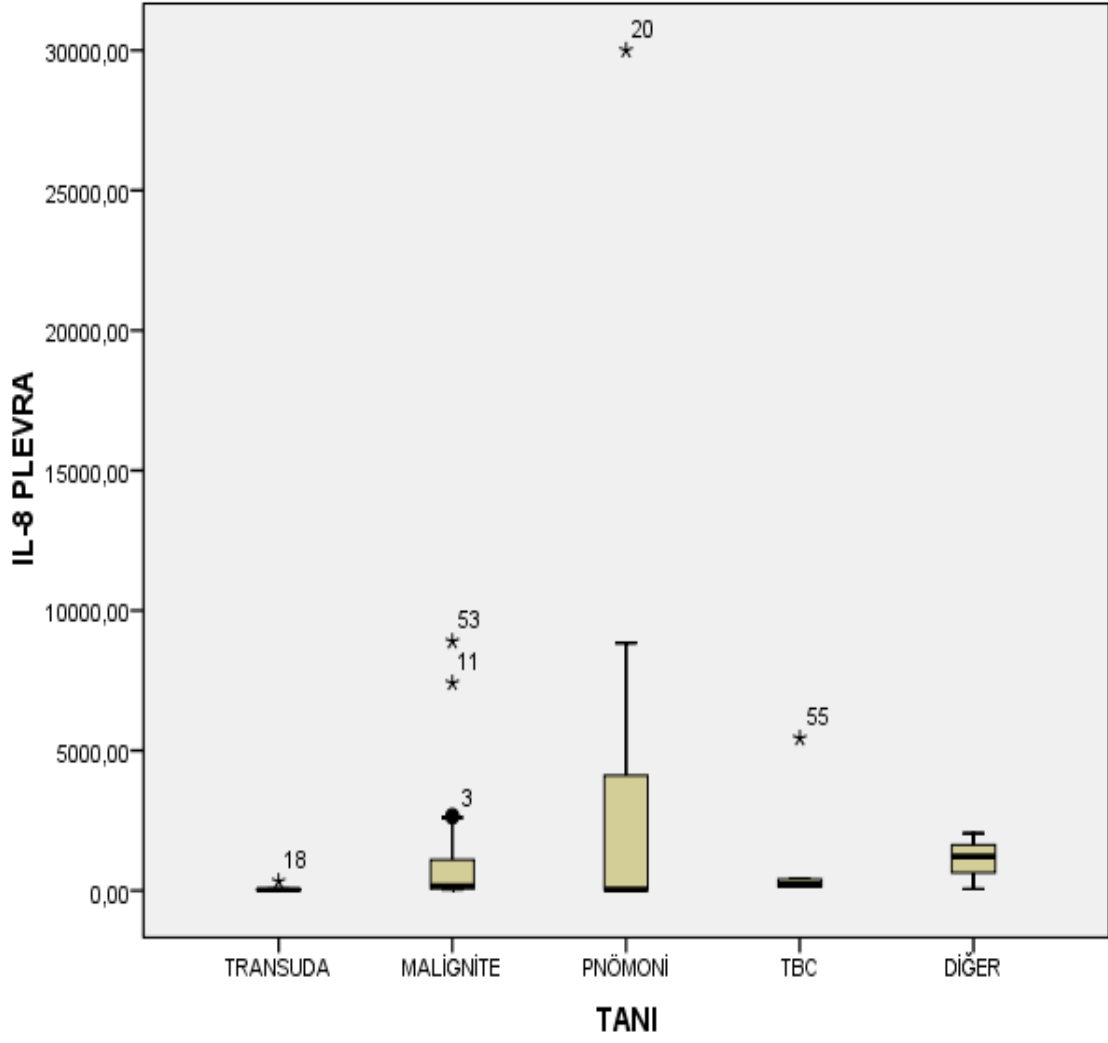
ŞEKİL 4: Transüda ve exuda gruplarında IL-8 düzeyleri

4 grubun plevral sıvı IL-8 düzeyi değerlendirildiğinde, plevral sıvıda en yüksek IL-8 düzeyi pnömoni grubundaydı(4303 pg/ml).2.sırada malign plevral sıvı (1113 pg/ml),3.sırada tüberküloz ve 4.sırada transüda vasfında sıvılar(52 pg/ml) vardı (Tablo 3).Eksüda vasfındaki tüm sıvıların ortalama IL-8 değeri 1777(sd: ±4649)pg/ml idi.

Serum IL-8 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmasa da serumda en yüksek IL-8 değeri pnömoni grubundaydı(322 pg/ml).Sonra sırayla malign plevral sıvı, transüda ve tüberküloz grupları gelmekteydi. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen eksüda grubunda serum IL-8 düzeyi transüda grubundan yüksekti.

4 grubun plevral sıvı neopterin düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark oluşturmasa da plevral sıvıda en yüksek neopterin düzeyi tüberküloz grubundaydı(49,68±35,48nmol/l).Sonra sırayla pnömoni, transüda ve malignite grupları gelmekteydi. İstatistiksel fark olmamasına rağmen eksüda grubunda neopterin düzeyi transüda grubundan yüksekti.

4 grubun serum neopterin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmasa da en yüksek serum neopterin ortalama düzeyi tüberküloz grubuydu(50,93±48,34nmol/l).Sonra sırasıyla transüda, pnömoni ve malignite grupları gelmekteydi. Transüda ve eksüda serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.



ŞEKİL 5:Tanımlara göre IL-8 plevra değerleri

GRUP	IL-8 MEAN(\pm SD DEĞERİ)	IL-8 MEDİAN(MİN-MAX)
TRANSÜDA	52,86(\pm 77,62)	31,23(8,92-328,13)
PNÖMONİ	4303,28(\pm 9157,11)	44,62(4,46-30000)
MALİGNİTE	1113,36(\pm 2092,52)	178,95(37,9-8897)
TÜBERKÜLOZ	1090(\pm 207,48)	207,48(126,3-5438,3)
EKSÜDA	1777,5(\pm 4649,34)	152,26(4,46-30000)

TABLO 3:Tanırlara göre plevral sıvı IL-8 düzeyleri(pg/ml)

Çalışmamızda gruplara göre korelasyonları istatistiksel olarak inceledik. Transüda grubunda neopterin serum ve plevra düzeyleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli ilişki mevcuttu($r:0.89, p<0.0001$). Exuda grubunda neopterin serum ve plevra arasında orta-iyi ilişki mevcuttu($r:0.71, p<0.0001$). Yine exuda grubunda IL-8 serumla neopterin serum arasında ve IL-8 serum ile neopterin plevra arasında belirgin ilişki mevcuttu(Tablo 4)

Malignite grubunda il-8 serum ve neopterin serum arasında belirgin korelasyon mevcutken($r:0.39, p:0.32$);neopterin serum ve neopterin plevra arasında orta-iyi korelasyon mevcuttu($r:0.60, p:0.00$)

Pnömoni grubunda neopterin serum ve neopterin plevra arasında orta-iyi ilişki mevcuttu($r:0.73, p:0.004$)

Tüberküloz grubunda IL-8 serum ile neopterin serum arasında ve IL-8 serum ile neopterin plevra arasında çok kuvvetli-tam ilişki mevcuttu($r:0.94, p:0.005$). Yine tüberküloz grubunda neopterin serum ve neopterin plevra arasında kuvvetli ilişki mevcuttu($r:0.85, p:0.007$).

TANI	PARAMETRE	KORELASYON KATSAYISI(R)	P DEĞERİ
TRANSÜDA	Neopterin plevra Neopterin serum	0,89(Kuvvetli)	<0.0001
EKSÜDA	Neopterin plevra Neopterin serum	0,71(Orta-iyi)	<0.0001

TABLO 4:Transüda ve eksüda gruplarında neopterin serum ve plevra değerleri arasındaki korelasyon

5.TARTIŞMA

Neopterin, hücrel aracılıklı immüitenin aktivasyonunu gösteren önemli bir parametredir. Enfeksiyon, malignite, transplantasyon sonrası ve immünolojik hastalıklar gibi birçok farklı hastalığa bağlı olarak serum ve vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin arttığı bildirilmektedir(Berdowska 2001).Neopterin,CD4 T lenfosit kaynaklı interferon gama stimülasyonuna bağlı olarak makrofajlarda sentezlenen bir guanozin trifosfat metabolitidir ve tüberküloz plörezi de daha yüksek olarak saptandığı bildirilmektedir(Baganha 1992,Cok 2007)IL-8, proinflamatuvar bir mediatör kabul edilen ve nötrofiller için kemotaktik etkiye sahip bir moleküldür. Ayrıca IL-8, polimorfonükleer nötrofillerin degranülasyonuna neden olurken beraberinde PMNL' lerin endotel hücrelerine aderansını stimüle etmektedir. Ayrıca IL-8,plevral boşluğa nötrofil geçişini sağlamaktadır. Parapnömonik efüzyon ve ampiyemde IL-8 seviyelerinde artış görülmüş ve sıvıdaki nötrofil sayılarıyla korelasyon bulunmuştur(Anthony 1993,Bağcı 1996) Tüberküloz plörezi ve akciğer tüberkülozunda da IL-8'in arttığı gösterilmiştir(Pace 1999,Park 2003). Ayrıca IL-8'in tümör büyümesi üzerine güçlü kemotaktik sitokin olduğu ve in vivo olarak yeni kapillerin gelişimi için önemli anjiyogenik faktör olarak etkili olduğu bildirilmektedir (Griffith 1994,Alexandrakis 2000 b).

Bu çalışmada tüberküloz plörezi, parapnömonik efüzyon, malign efüzyon, transüda vasfında plevral efüzyon ve diğer eksüda vasfında sıvılarda neopterin ve IL-8 düzeyleri

karşılaştırıldı. Ayrıca bu hastaların eş zamanlı alınan serumlarında neopterin ve IL-8 düzeyleri üzerinde çalışıldı.

Plevral sıvıda neopterinle ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır.1992 yılında Baganha ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada 25 hasta üzerinde çalışılmıştır(10 tüberküloz ve 25 malign efüzyon). Bu çalışmada, tüberküloz plörezi grubunda (42 ± 23 nmol/L) malign sıvı grubuna göre (17 ± 9 nmol/L) plevral sıvı NP düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada tüberküloz plörezi ve malign plevral sıvılı hastalarda serum NP düzeylerinin plevral sıvı düzeyleri ile benzer olduğu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir(Baganha 1992). Bizim çalışmamızda 4 grup üzerinde ve 70 hasta üzerinde çalıştık. Bizim çalışmamızda bu çalışmayla benzer şekilde tüberküloz plörezi ($49,68\pm 35,48$ nmol/L), malign sıvı grubuna göre($29,58\pm 27,39$) neopterin düzeyi daha yüksekti. Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine çalışmamızda serum tüberküloz düzeyi malign gruptan yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bu çalışmada serum neopterin düzeyleri plevral sıvı neopterin düzeyleriyle benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da exuda vasfındaki sıvılarda neopterin serum ve neopterin plevra arasında orta-iyi korelasyon bulundu. Ayrıca bizim çalışmamızda neopterin plevra ve neopterin serum arasında kuvvetli korelasyon bulundu.

Chiang ve arkadaşlarının 93 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tüberküloz plörezi, üremik plevral sıvı, parapnömonik efüzyon, malign plevral sıvı ve diğer plörezi gruplarında neopterin düzeyi çalışılmıştır. En yüksek NP düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek olmak üzere üremik plevral sıvıda saptanırken en düşük düzey malign plevral sıvıda bulunmuştur. Üremik plevral sıvıdan sonra en yüksek NP düzeyi parapnömonik sıvıda daha sonra da sırasıyla tüberküloz plörezi ve transüdatif sıvılarda saptanmıştır(Chiang 1994).Bizim çalışmamıza benzer şekilde malign grupta en düşük neopterin düzeyi saptanmıştır ancak bizim çalışmamızda istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda tüberküloz plörezi ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Jose ve arkadaşları tüberküloz plörezi, malign sıvı , transüda ve sebebi bilinmeyen eksüda gruplarında NP düzeylerini karşılaştırmıştır.Tüberküloz plörezi grubunda plevral sıvı NP değeri sadece sebebi bilinmeyen eksüda grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.Tüberküloz plörezi ile transüda ve malign sıvılar

arasında fark saptanmamıştır (San Jose 1996).Bizim çalışmamızda da bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tozkoparan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüberküloz plörezili 34 hasta ile tüberküloz dışı plevral sıvısı olan 29 hasta üzerinde çalışılmıştır. Tüberküloz plörezi de plevral sıvıda neopterin değeri diğer gruba göre daha yüksek bulunmuş. Ayrıca bu 34 hastanın serum ve idrar neopterin düzeyleri de yüksek bulunmuştur(Tozkoparan 2005)Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da tüberküloz grubunda neopterin düzeyi diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda sadece 8 hastada tüberküloz plörezinin olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Erol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 19 transüda,19 malign efüzyon,18 parapnömonik efüzyon ve 14 tüberküloz plörezi olmak üzere 70 hasta üzerinde çalışılmıştır. Transüda ve parapnömonik efüzyonda neopterin düzeyi malign efüzyona göre anlamlı derecede yüksekken, tüberküloz plörezi ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(Erol 2010).Bizim çalışmamızda da tüberküloz plörezi ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüberküloz plörezi de malign efüzyona göre neopterin düzeyi daha yüksek bulunmuştur(Cok 2007)

Immanuel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı kişiler, tüberküloz plörezi ve parankim tüberkülozlu hastalarda plevral sıvı ve serum NP değerleri ölçülmüştür. Bu çalışmada serum NP değerleri sağlıklı kişilerde ortalama 9 nmol/L, tüberkülozlu hastalarda 28.8 nmol/L, tüberküloz plörezili hastalarda plevral sıvı NP düzeyi ise 35.7 nmol/L olarak bulunmuştur. Parankim tüberkülozlu hastalar ile tüberküloz plörezili hastalarda benzer serum NP değerleri saptanmıştır (Immanuel 1997).Bizim çalışmamızda sağlıklı kişiler ve parankim tüberkülozlu hastalar yer almadı. Ancak tüberküloz plörezi grubunda serum neopterin düzeyi $50,93 \pm 48,34$ nmol/Lt, plevra neopterin düzeyi $49,68 \pm 35,48$ olarak bulundu.

Titarenko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, neopterinin sensitivitesinin tüberkülozlu hastalarda çok farklılık gösterdiği saptanmıştır(Titarenko 2010) Bizim çalışmamızda sadece tüberküloz plörezi grubu yer almaktaydı.

Plevral efüzyonda IL-8 ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Bu çalışmalardan Miller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,57 plevral efüzyonlu hasta üzerinde

çalışılmıştır. Plevral sıvıda IL-8 düzeyi bakılmıştır. Eksüda grubunda IL-8 düzeyi transüda grubuna göre IL-8 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sıvıda nötrofil oranı ise IL-8 düzeyi ile korele bulunmamıştır (Miller 1993).

Bağcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plevral efüzyonu olan 34 hasta çalışmaya alınmıştır. 7 hasta parapnömonik plörezi ve ampiyem, 13 hasta tüberküloz plörezi, 17 hastada maligniteye bağlı efüzyon mevcuttu. Parapnömonik plörezi ve ampiyem grubunda, plevral sıvıdaki IL-8 düzeyi, malign plevral efüzyonu olan ve tüberküloz plörezili gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Plevral sıvı nötrofil sayısının da parapnömonik plörezi ve ampiyem grubunda yüksek olduğu belirtilmiştir. Parapnömonik plörezi ve ampiyem grubunda serum ve PS örneklerindeki IL-8 düzeyi karşılaştırıldığında, PS'deki IL-8 düzeyi serumda plevral sıvıya göre belirgin düşük bulunmuştur (Bağcı 1996).

Çalışmamızda sıvı nötrofil düzeyi dikkate alınmadı. Ancak exuda grubunda IL-8 düzeyi Miller ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde transüda grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine çalışmamızda Bağcı ve arkadaşlarına benzer şekilde pnömonili hastalarda yüksek bulundu. Ancak diğer gruplarla arasında anlamlı fark saptanmadı.

Antony ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, parapnömonik efüzyon ve ampiyemde IL-8 düzeyi ve total nötrofil sayısı yüksek bulunmuştur (Anthony 1993). Sequra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plevral sıvı IL-8, nötrofil elastaz ve miyeloperoksidaz konsantrasyonu ampiyem olgularında, diğer efüzyonlardan yüksek bulunmuştur (1). Ashitani ve arkadaşlarının çalışmasında ampiyem grubunda ortalama plevra sıvı IL-8 konsantrasyonu diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur (Ashitani 1998). Bu çalışmalara benzer şekilde pnömonili hastalarda IL-8 düzeyi yüksek bulunmasına rağmen diğer gruplarla arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca ampiyemli hastalar çalışmamıza alınmadı.

Dlugovitzky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüberküloz plörezili ve parapnömonik plörezili gruplarda plevral sıvıda IL-8 düzeyleri araştırılmıştır. Tüberküloz plörezili grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Dlugovitzky 1997). Yamada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parapnömonik plörezi, tüberküloz plörezi ve malign plörezili hastalarda plevral sıvıda IL-8, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) düzeyleri incelenmiştir. Tüberküloz plörezili grupta diğer gruplardan yüksek bulunmuştur (Yamada 2001) Bizim çalışmamızda tüberküloz plörezili hastaların plevra

sıvı IL-8 düzeyi transüda grubundan anlamlı olarak yüksekken diğer gruplarla arasında anlamlı fark yoktu. Ortalama plevral sıvı IL-8 düzeyi tüberküloz plörezi pnömoni ve malign gruptan sonra 3.sırada yer aldı.

Galfy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, malign mezotelyoma nedeniyle oluşan efüzyondaki IL-8 düzeyi konjestif kalp yetmezliğine bağlı olan efüzyondan yüksek bulunmuştur (Galfy 1999).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 42 olgu çalışmaya alınmıştır.7 olgu ampiyem, 9 olgu parapnömonik, 9 olgu maligniteye bağlı plevral efüzyon, 9 olgu tüberküloz plörezi ve sekiz olgu transüda grubunda yer almıştır. En yüksek PS IL-8 düzeyi ampiyem grubunda tespit edilmiş. Olgu grupları, PS ve serum IL-8 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. PS’de yüksek ortalama nötrofil sayısı ampiyem ve parapnömonik plörezi grubunda bulundu. Ampiyem grubunda tespit edilen nötrofil sayısı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. En yüksek serum IL-8 düzeyi parapnömonik efüzyon ve ampiyemde bulunmuş(Çağlar 2003)

Alexandrakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 84 hasta üzerinde çalışılmış. Serum ve plevral sıvı IL-8 düzeyleri exuda grubunda transüda grubuna göre yüksek bulunmuş. Plevral sıvı IL-8 değerleri kanserli hastalarda daha yüksek bulunurken serum düzeyinde anlamlı bir artış saptanmamıştır(Alexandrakis 1999 a)

San Jose ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada değişik sebeplerle takip edilen 266 plevral efüzyonlu hasta üzerinde çalışılmış. Parapnömonik efüzyonda IL-8 %73 sensitif bulunmuş. Ayrıca ampiyem tanısında IL-8’in faydalı olduğu gösterilmiş(M.Esther 2010)

Marchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ve plevral sıvı IL-8 değerleri komplike ve komplike olmayan parapnömonik efüzyonda benzer bulunmuş.(Marchi 2011)Petrusevska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,60 parapnömonik efüzyonlu hasta üzerinde çalışılmıştır.30 komplike parapnömonik efüzyonda IL-8 değeri komplike olmayan parapnömonik efüzyondan daha yüksek bulunmuştur(Petrusevska 2011).Çalışmamızda pnömoni grubunda serum ve plevra IL-8 değeri diğer gruplara göre yüksek bulunmasına rağmen komplike ve komplike olmayan şekilde gruplara ayrılmadı.

Seiscento ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada,8 KKY’ne bağlı transüda vafında sıvı ile 39 tüberküloz plözili hasta üzerinde çalışılmış. Tüberküloz plörezi IL-8 değeri transüda grubundan yüksek bulunmuştur(Seiscento 2010)Bizim

çalışmamızda da tüberküloz plöreziye plevral sıvıda IL-8 transüda grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Zaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plevral efüzyonlu 40 hasta üzerinde çalışılmıştır.Serum ıl-8 düzeyi exuda vasfında sıvılarda transüda grubuna göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlar.Plevral sıvıda exuda grubunda ıl-8 değerinin transüda grubundan yüksek olduğunu bildirmişler.Ayrıca malign grupta plevral IL-8 değeri tüberküloz grubuna göre yüksek bulunmuştur(Zaki 2007).Bizim çalışmamızda da benzer şekilde exuda grubunda IL-8 düzeyi yüksek bulunmuş ancak malign grup IL-8 değeri tüberküloz grubuna göre yüksek olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

2005 yılında yapılmış bir çalışmada, parapnömonik efüzyonda tüberküloz plöreziye göre yüksek IL-8 değeri bulunmuştur. Ayrıca komplike parapnömonik efüzyon komplike olmayan gruba göre daha yüksek plevral IL-8 değeri bulunmuştur(Lin 2005)

Porcel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, parapnömonik efüzyonlu 100 hasta üzerinde çalışılmıştır(49 komplike parapnömonik efüzyon,51 komplike olmayan parapnömonik efüzyon).Komplike efüzyonda komplike olmayan efüzyona oranla IL-8 %82 sensitif ve %82 spesifik bulunmuştur(Porcel 2008)

Atanackovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, anjiogenezde rol alan VEGF ve IL-8'in malign efüzyonlarda malign olmayan gruba göre arttığı gösterilmiştir(Atanackovic 2008)Antonangelo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ,plevral sıvıda IL-8 değeri tüberkülozlu tüm hastalarda yüksek bulunmuştur(Leila 2012)Akyıldız ve ark.ları plevral sıvı IL-8 düzeyini malign plevral efüzyon grubunda parapnömonik efüzyon grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ancak MPE ve tbc plörezi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (Akyıldız 2003)

Çalışmamızda transüda ve exuda grupları arasında plevral sıvı IL-8 düzeyi exuda grubunda Alexandrakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmamızda malign ve tüberküloz plörezi grubunda IL-8 düzeyi transüda grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Akyıldız ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde malign efüzyon ve tüberküloz plörezi arasında anlamlı fark yoktu. Transüda ve exuda grubunda serum neopterin, serum IL-8 ve plevral neopterin arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda en yüksek plevra ve serum IL-8 düzeyi pnömoni grubu olarak bulundu. IL-8 nötrofil kemotaksisinde görevli bir sitokindir(Kunkel 1998).Nötrofiller akut enflamasyonda dominant hücrelerdir. Bu nedenle pnömoni grubunda IL-8 düzeyinin artışı bu şekilde ilişkilendirilebilir.2.sırada serum ve plevra IL-8 artışı malign grupta saptandı. İn vivo olarak kapiller gelişimde önemli anjiogenik faktör olduğu bildirilmektedir(Griffith 1994).Bu da tümör gelişimiyle ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak tanı grupları arasında iki sitokinin serum ve plevra düzeyleri arasında korelasyon araştırıldı.Tüberküloz plörezi serum IL-8 ve neopterin arasında tam ilişki mevcuttu.Yine IL-8 serumla neopterin plevra arasında anlamlı ilişki mevcuttu.

İstatistiksel olarak diğer gruplarla anlamlı fark olmasa da en yüksek serum ve plevra neopterin düzeyi tüberküloz grubunda bulundu. Tüberküloz patofizyolojisinde, T lenfosit ve makrofaj aktivasyonu önemli bir rol oynar. Neopterinin de hücrel immünitinin önemli göstergelerinden birisi olması nedeniyle plevral sıvı ve serum neopteri artışı bu şekilde ilişkilendirilebilir. Baganha ve arkadaşları, Çok ve arkadaşları, Tozkoparan ve arkadaşları da diğer gruplara göre plevral sıvıda neopterin düzeyini yüksek bulmuştur. Yine istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da en düşük serum ve neopterin düzeyleri malign grupta bulundu. Neopterin klasik bir tümör marker olmaktan çok, hücrel immünitinin aktivasyon seviyesini göstermektedir. Neopterin tümör tarafından salınmasa da seviyesinin yüksek olması, konağın tümör dokusuna yanıtının siddetini gösterir. Bu bilgilerden farklı olarak bizim çalışmamızda neopterin diğer gruplardan düşük bulunması, Baganha ve arkadaşları ile Erol ve arkadaşlarının çalışmalarındakine benzer şekilde plevral zarın malign infiltrasyona ve dolayısıyla serumdan plevral sıvıya geçişinde azalmaya bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık:

1.Çalışmamızda 46'sı erkek(%65,7),24'ü kadın(%34,3) olmak üzere 70 hasta üzerinde çalışıldı. Bu hastaların yaş ortalaması 63.04 ± 16.1 ; median yaş 65,5 olarak hesaplandı. En düşük yaş ortalaması tüberküloz plörezi grubundaydı($50 \pm 24,86$).

2.70 hastadan 15 hasta transüda ve 55 hasta eksüda grubundaydı. Exuda grubundan 31 hasta malign plevral sıvı, 13 hasta parapnömonik efüzyon ve 8 hasta tüberküloz plörezi ve 3 hasta diğer exudalar grubundaydı. Diğer hastalar grubu sayısı az olduğu için istatistikten çıkarıldı. Özetle transüda, parapnömonik efüzyon, malign efüzyon ve tüberküloz plörezi gruplarında çalışıldı.

3.70 hastanın serumunda neopterin ve IL-8;plevral sıvıda neopterin ve IL-8 ölçüldü. Diğer hasta grup sayısı az olduğu için istatistikten çıkarıldı. Transüda ve eksüda grupları arasında plevral sıvıda IL-8 düzeyinde anlamlı fark saptandı($p < 0.05$).Eksüda grubunda plevral sıvı IL-8 düzeyi anlamlı olarak yüksekti.

4.Exuda gruplarında plevra IL-8 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı.

5.Transüda ve eksüda grupları arasında serum neopterin ve serum IL-8 ile plevra neopterin düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı.

6.En yüksek plevral sıvı IL-8 düzeyi pnömoni grubunda saptandı(4303 pg/ml).2.sırada malign plevral sıvı (1113 pg/ml),3.sırada tüberküloz(1090 pg/ml) ve 4.sırada transüda vasfında sıvılar(52 pg/ml) vardı.

7.Exuda gruplarında serum neopterin, serum IL-8 ve plevra neopterin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

8.Plevra ve serumda en yüksek neopterin düzeyi tüberküloz plörezi grubunda saptandı. Yine plevra ve serumda en düşük neopterin düzeyi malign grupta saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

9.Tüberküloz grubunda, IL-8 serum ve neopterin serum seviyeleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde tam ilişki bulundu.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttu. Bu kısıtlamalar: Vaka sayımızın az olması, hasta grup sayılarının birbirinden farklı olması, sıvı ve serum neopterin ve IL-8 düzeylerinin normal dağılıma uymaması, pnömoni grubunda ampiyem ve komplike pnömoninin yer almaması olarak sayılabilir. Sonuç olarak; bulgularımız, transüda ve exuda grubunun ayırıcı tanısı yapılırken plevral sıvı IL-8 düzeyinin bu konuda yararlı olabileceğini göstermiştir. Transüda ile malign efüzyon ve transüda ile tüberküloz plörezi ayırıcı tanısında da IL-8 faydalı olabilir. Ancak eksüda vasfındaki sıvıların ayırıcı tanısında daha fazla sayıda vaka içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğuna düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abate G, Camella P, Marfella A. Prognostic relavance of urinary neopterin in nonhodgkin's lymphomas. *Cancer* 1989; 63: 484–489.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and molecular immunology: Philadelphia:W.B. Saunders Company, 1991.
- Aktoğu S. Tüberküloz plörezi. *Solunum* 2002; 4 ek 1: 127-131.
- Akyıldız L, Topcu F, Plevral Efüzyonlarda Farklı Etyolojik Guruplarda Sitokin Düzeyleri, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, 2003
- Alam R. Chemokines in cell movement and infammation. Rosenwasser LJ, Borish L.Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy*. 6th ed. USA: Mosby 2003; 164-165, 138-139, 205, 314.
- Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D. *Anticancer Res.* 1999 Jul-Aug;19:3607-12(a)
- Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D. Evaluation of inflammatory cytokines in malignant pleural effusions. *Oncol Rep* 2000;7:1327-32(b)
- Alper D. Malign plevral efüzyonlar. In: Malign plevral hst ve Plevra Hst. Tanı yöntemleri. Barış Yİ, Türkiye Akciğer Hst. Vakfı Ankara 1992:1-11
- Anthony VB, Godbey SW, Kunkel SL, Hott JW. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. *J Immunol* 1993;7216-7223
- Arnon S, Grigg J, Silvermann M. Pulmonary inflamatory cells in ventilated preterm infants: Effect of surfactant treatment. *Arch Dis Child*, 1993; 69: 44-48.
- Ashitani J, Muake H, Nakozato M. Elevated pleural fluid levels of defensins in patients with empyema. *Chest* 1998;113:788-94.
- Atanackovic D, Cao Y, Kim JW, Brandl S, Thom I, Faltz C, Hildebrandt Y, Bartels K, de Weerth A, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK, Bokemeyer C The local cytokine and chemokine milieu within malignant effusions. *Tumour Biol.* 2008;29(2):93-104. Epub 2008 Jun 2
- Backman L, Ringden O, Björkhem I. Monitoring of serum neopterin levels in renal transplant recipients increased values during impaired renal function and cytomegalovirus infections. *Nephron* 1987; 46: 319–322.
- Bacon TH, Ozbajır F, Elms CA, Denman AM. Interferon–gama production by peripheral blood mononuclear cell from patients with Behçet's sendrom. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 541–547.

- Baganha MF, ota-Pinto A, Pego MA ve ark. Neopterin in tuberculous and neoplastic pleural fluids. *Lung* 1992;170:155-161.
- Baggiolini M, Dahinden CA. Chemokines in allergic inflammation. *Immunol Today* 1994; 15: 127–33
- Bağcı C, Özgün S, Çelikel T, Yalçın M. IL-8 in pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:215-21.
- Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol* 1997;53: 755–763.
- Balkan A, Oguzulgen IK, Ekim N. Neopterin: An early marker of pulmonary thromboemboli. *Chest* 2007: 132 Suppl
- Berdowska A, Zwirska K, Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 2001; 26: 319–329.
- Britton J. Dietary fishoil and airways obstruction. *Thorax* 1995; 50: 11–15.
- Broaddus VC, Hebert CA. IL-8 is a major neutrophil chemotactic factor in pleural liquid of patients with empyema. *Res Dis* 1992:825-830(a)
- Broaddus VC, Light RW: General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000, pp:2001-2002. (b)
- Carre PC, Mortenson RL, King TE Jr, Noble PW, Sable CL, Riches DWH. Increased expression of the IL-8 gene in alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 1991; 88:1802-1810.
- Carol A Feghali, Ph. D. and Timothy M, Wright M.D. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience* 1997; 2: 12–26.
- Carstens J, Andersen PL. Changes in serum neopterin and serum beta2-microglobulin in subjects with lung infections. *Eur Respir J* 1994; 7:1233–1238.
- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura; analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-702.
- Chiang C S, Chiang C D, Lin J W ve ark. Neopterin, soluble interleukin-2 receptor and adenosine deaminase levels in pleural effusions. *Respiration* 1994;61:150-154.
- Cok G, Parildar Z, Basol G et al. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy. *Clinical Biochemistry* 2007;40:876-880.
- Çağlar Ş, Yılmaz Turay Ü, Ergün P, Biber Ç, Aydoğdu M, Erdoğan Y, Çağlar A. Parapnömonik Efüzyon ve Ampiyemli Hastalarda Plevral Sıvı IL-8 Düzeyinin Tanı Değerleri Solunum Hastalıkları 2003; 14: 17-24
- Daniil Zintzaras E, Kiriopoulos, et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J* 2007;30:957-64
- Denz H, Fuchs D, Hausen A, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 1990; 66: 218–222.
- Dev D, Barsan GS: Pleural effusion: a clinical review. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994;49:25-35

- Dlugovitzky D, Rateni L, Torres-Morales A et al. Level of interleukin-8 in tuberculous pleurisy and the profile of immunocompetent cells in pleural and peripheral compartments. *Immunology Letters* 1997;55:35-9.
- Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A. IL-8 and the development of adult respiratory distress syndrome in high risk groups. *Lancet*, 1993; 341-643-647.
- Erol S, Çiledağ A, Kaya A, Cesur S, Fidan Y, Kınıklı S, Numanoğlu N. Tüberküloz plörezide Plevral sıvı Neopterin Düzeyinin Tanısal Değeri. *Türk Toraks Dergisi* Haziran 2010, cilt 11, sayı 2, 062-065.
- Fishman AP. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Mc Graw Hill, 2008.
- Frew AJ: Cytokines, chemokines, T cells and allergy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 2-4.
- Fuchs D, Weiss G, Watcher H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker cellular immune reactions. *Int Arc All Immunol* 1993; 101:1-6.
- Fukushima T, Nixon JC. Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. *Anal Biochem* 1980; 65: 1228-1231.
- Galfy G, Mohammed KA, Dowling PA. Interleukin-8: An autocrine growth factor for malignant mesothelioma. *Cancer Research* 1999;59:367-71.
- Garcia-Mool X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000;83: 346-350.
- Griffith DE, Miller EJ, Gray LD. Interleukin-1 mediated release of interleukin-8 by asbestos stimulated human pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:245-52.
- Guler M, Huddam D, Unsal E et al. Akciğer tuberkulozlu hastalarda aktivasyon ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde serum neopterin düzeyinin yeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006;54(4):330-335.
- Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. In: Sayral S.B, Acıcan T, eds. *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003 p: 21-33.
- Haelst PL, Liem A, Boven AJ, Veeger NJ, Veldhuisen DJ, Tervaert JW, Gans RO, Zijlstra F. Usefulness of elevated neopterin and C reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non Q wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1201-1203.
- Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999;8: 167-176.
- Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J* 1997;10:1157-62
- Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003; 52: 313-321.
- Horuk R. The interleukin-8-receptor family: from chemokines of malaria. *Immunol Today* 1994; 15: 169-74
- <http://www.neopterin.net/>
- Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M et al. Neopterin as a marker for cell mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(2):175-180.

- Kronberger P, Weiss G, Tschmelitsch J. Predictive value of urinary neopterin in patients with lung cancer. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1998;16: 1861–1868.
- Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines and Chemokines in Lung Inflammation and Injury. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mc Graw-Hill Book Comp, 1998;315-23.
- Larsen CG, Thomsen MK, Gesser B, et al. The delayed-type hypersensitivity reaction is dependent on IL-8 inhibition of a tuberculin skin reaction by an anti-IL-8 monoclonal antibody. *J Immunol* 1995; 155: 2151-7.
- Leila Antonangelo, Francisco S Vargas, Juliana Puka, Márcia Seiscento, Milena M P Acencio, Lisete R Teixeira, Ricardo M Terra, and Roberta K B Sales Pleural tuberculosis: is radiological evidence of pulmonary-associated disease related to the exacerbation of the inflammatory response? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012 November; 67(11): 1259–1263.
- Light RW. *Pleural diseases*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. (a)
- Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:219-25. (b)
- Light RW. *Pleural diseases*. (4th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 8-123. (c)
- Light R W . *Pleural Diseases*. 5th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007. (d)
- Lin FC, Chen YC, Chen FJ, Chang SC. Cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and parapneumonic effusions. *Clin Immunol*. 2005 Aug;116(2):166-73.
- Lipschik Gy, Doefler ME, Kovasc JA, Travis WD. LT-B4 and IL-8 in HIV related pulmonary disease. *Chest* 1993;104:763-69
- Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, Sigrist RM, Biscaro MD, Antonangelo L, Teixeira LR, Light RW. Pro- and anti-inflammatory cytokines levels in complicated and non-complicated parapneumonic pleural effusions. *Chest* 2011 June
- Metintaş M, Özdemir N, Solak M, et al. Chromosome analysis in pleural effusions. *Respiration* 1994;61:330-5 (a)
- Metintaş S: Plevral sıvıların epidemiyolojisi. İç Gözü O, Köktürk O, ed. *Plevra hastalıkları*. Ankara: Toraks Kitapları-Toraks Derneği Yayınları; 2003:16-23. (b)
- Metintaş M. Plevra hastalıklarına yaklaşım. 8. ulusal İç hastalıkları Kongresi. 13-17 Eylül Antalya Kongre Özet Kitabı, 2006;115-138. (c)
- Metintaş M. Plevra hst. Akciğer Hst. Temel Bilgiler, Türk Toraks Derneği Poyraz Tic. Ltd. Ankara 2008;132-1 (d)
- Michael H. Kogut. Cytokines and prevention infectious diseases in poultry: a review. *Avian pathology* 2000; 29: 395–404.
- Miller EJ, Idell S. Interleukin-8: An important neutrophil chemotaxin in some cases of exudative pleural effusions. *Experimental Lung Research* 1993;19:589-601.

- Mohamed KH, Mobasher A A, Abdel-Rahim I. Y. BAL Neopterin: A Novel Marker for Cell-Mediated Immunity in Patients With Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer. *Chest* 2001; 119:776–780.
- Müller TF, Vogl M, Neumann MC, Lange H, Grimm M, Müller MM. Noninvasive monitoring serum amyloid A and serum neopterin in cardiac transplantation. *Clinica Chimica Acta* 1998; 276: 63–74.
- M.Esther San Jose,Luis Valdes,F.Javier Gonzalez-Barcala.American Society for Clinical Pathology 2010 Jun 133(6) 884-91
- Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:125-131
- Niksaroğlu ÖY, Çöplü L. Tüberküloz plörezi. 21. yüzyılda Tüberküloz sempozyumu ve II. Tüberküloz tanı yöntemleri kursu, Samsun, 2003. Kurs Kitabı; 119–122.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Medical Immunology*. 9th ed. USA: Appleton& Lange 1997;10:162-164.
- Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti.2010;1921-1924.
- Pace E, Gjomarkaj M, Melis M, et al. Interleukin-8 induces lymphocyte chemotaxis into the pleural space: Role of pleural macrophages. *Am J Respir Cirt Care Med* 1999; 159: 592-9.
- Park JS, Kim YS, Jee YK, Myong NH, Lee KY. Interleukin-8 production in tuberculous pleurisy: Role of mesothelial cells stimulated by cytokine network involving tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β . *Scandinavian Journal of Immunology* 2003; 57: 463-469.
- Petrusevska Marinkovic S et al.Role of IL-8 in differentiation of uncomplicated from complicated parapneumonic effusion.Prilozi 2011.Jul;32(1):101-11
- Plevra hastalıkları. Toraks kitapları, 2003.
- Porcel JM,Galindo C,Esquerda A et al.Pleural fluid IL-8 and CRP for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions.Respirology.2008 Jan;13(1):58-62.
- Prat C, Dominguez J, Andreo F et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *Journal of Infection* 2006;52:169-177.
- Punjabi NM, Beamer BA, Jain A et al. Elevated levels of neopterin in sleep disordered breathing. *Chest* 2007; 132:1124-1130.
- Reibneger G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, Werner ER, Werner-Felmayer G, et al.Neopterin as a marker for activated cell mediated immunity: Application in malignant disease. *Cancer Detect Prevent* 1991;15: 483–490.(a)
- Reibneger G, Auhuber I, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C, Werner E, Wachter H. Urinary neopterin levels in acut viral hepatitis. *Hepatology* 1998; 8: 771–774(b)
- Reider J, lirk P, Hoffman G. Neopterin as a potential modulator of tumor cell growth and proliferation. *Medical Hypothesis* 2003;60(4):531-534.

- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591-603.
- Rudzite V, Skards J, Fuchs D. Serum kynurenin and neopterin concentration in patients with cardiomyopathy. *Immunol Lett* 1992; 32: 125–130.
- Salgado RA, Corthouts R, Parizel et al. Malignant pleural mesothelioma with heterologous osteoblastic elements: computed tomography, magnetic resonance, and PET imaging characteristics of a rare tumor. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:653-6.
- San Jose E, Alvarez D, Valle JM, Seoane R, Penela P, Vaides L.A. Comparative Evaluation Of Neopterin, Lysozyme, and Adenosine deaminase in Pleural Fluid as Markers of Tuberculous Pleurisy. *Chest* 1996; 110;50-51(Suppl).
- Schroder JM, Christophers E. Identification of C5a and anionic neutrophil activating peptide in psoriatic scales. *J Invest Dermatol* 1986 ;87 ;53- 58
- Schumacher M, Halwachs G, Tayzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J of the American College of Cardiology* 1997;30: 703–707.
- Seiscento M, Vargas FS, Acencio MM et al. Pleural fluid cytokines correlate with tissue inflammatory expression in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*.2010.September;14(9):1153
- Sequra RM, Alegre J, Varela E et al. Interleukin–8 and markers of neutrophil degranulation in pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1565-72.
- Shahee SO, Barker DJP, Shiell AW, et al. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 616–619.
- Smith DA, Zouridakis EG, Mariani M, Frederics S, Cole D, Kaski JC. Neopterin levels in patients with coronary artery disease are independent of Chlamydia pneumonia seropositivity. *Am Heart J* 2003; 146: 69–74.
- Titarenko OT, Esmeldiaeva DS, Perova TL et al. Comparative significance of the biochemical markers of cell-mediated immunity in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Klin Lab Diagn*.2010 Jan;(1):46-9.
- Tozkoparan E, Deniz O, Yaman et al. The diagnostic values of serum pleural fluid and urine neopterin measurement in tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;19(9):1040-1045.
- Turgut T, Akbulut H, Deveci F et al. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:321-328.
- Uberall F, Werner-Felmayer G, Schubert C, et al. Neopterin derivatives together with cyclic guanosine monophosphate induce c-fos gene expression. *FEBS Lett* 1994;352:11-4.
- Vrecko K, Staedtler P, Mischak I, Maresch L, Reibnegger G. Periodontitis and concentration of the cellular immune activation neopterin in saliva and urine. *Clinica Chimica Acta* 1997; 268: 31–40.

- Wachter H, Hausen A, Grassmayr K. Increased urinary excretion of neopterin in patients with malignant tumors and with virus diseases. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1979; 360:1957–1960
- Wagner JC. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North West Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17:260-71.
- Weiss G, Kronberger P, Conrad F, Bodner E, Wachter H, Reibnegger G. Neopterin and prognosis in patients with adenocarcinoma of the colon. *Cancer Research* 1993;53: 26–265.
- Wirleitner B, Reider D, Ebner S, Bock G, Widner B, Jaeger M. Monocyte-derived dendritic cells release neopterin. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 1148–1153.
- Yamada Y, Nakamura A, Hosoda M. Cytokines in pleural liquid for diagnosis of tuberculosis pleurisy. *Respir Med* 2001;95:577-81.
- Yeğen a, Yurt S, Isik N et al. Aktif akciğer tuberkulozu ve sekel akciğer tuberkulozu ayrımında neopterinin yeri. *Solunum* 2007;9(2):67-74.
- Zaki SM, Ashour L. Pleural fluid IL-8 as an inflammatory mediator for discriminating transudates and exudates. *Egypt J Immunol* 2007 ;14(2):83-92.