

12368.

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Oktay İMEÇİK

**MALİGNİTE KAYNAKLI PLEVRA SIVILARINDA
SİYALİK ASİT DÜZEYİ TAYİNİNİN
TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr. Faruk ÖZER

KONYA - 1990

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yakın ilgi ve desteğini gördüğüm hocam Prof. Dr . Oktay İmecik ile hocalarım Prof. Dr . Kemal Balcı, Doç. Dr. Mecit Süerdem ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gök'e , çalışmamda yardımcı olan Doç. Dr. İdris Akkuş'a , rotasyonlarımda beraber çalıştığım hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| GENEL BİLGİLER | |
| I- TÜMÖR MARKERLERİ..... | 4 |
| II- HÜCRE YÜZEYİNİN ONKOGENEZDEKİ ROLÜ..... | 6 |
| III- GLİKOPROTEİNLER..... | 8 |
| IV- SİYALİK ASİTLER..... | 13 |
| V- PLEVRA SIVILARI..... | 16 |
| MATERYAL VE METOD..... | 22 |
| BULGULAR..... | 29 |
| TARTIŞMA..... | 38 |
| SONUÇ..... | 44 |
| ÖZET..... | 45 |
| KAYNAKLAR..... | 47 |

GİRİŞ VE AMAÇ

Plevrada sıvı toplanması, göğüs hastalıklarında sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. Genellikle göğüs içi bir hastalığın primer bulgusu olmasına rağmen bazı göğüs dışı veya sistemik hastalıklarda da görülebilir. Plevrada sıvı toplanmalarında etyolojik nedenin bulunabilmesi için sıvı örneğinin dikkatli ve ayrıntılı şekilde incelenmesi gerekir (21).

Plevra sıvıları altta yatan fizyopatolojik bozukluğu bağlı olarak transüdalar ve eksüdalar olarak ikiye ayrılır. Transüdalar hemodinamik veya onkotik değişiklikler sonucu oluşur. Transüda niteliğindeki sıvıların gelişiminde, kapiler hidrostatik basıncı artışı yada kolloid osmotik basıncı azalması gibi sistemik faktörler rol oynar. Eksüdatif sıvılar ise plevradaki kapiler permeabilite artışı veya lenfatik obstrüksiyon sonucu meydana gelir. Bu durum plevranın enfeksiyöz, neoplastik, vasküler veya enflamatuvar olaylarında görülür(28,32).

Klinik ve radyolojik olarak plevrada sıvı düşünülen tüm olgularda doğru tanıya ulaşabilmek için öncelikle, plevra ponksiyonu ile alınan sıvının niteliği belirlenmeli, transüda-eksüda ayrımı yapılmalıdır. Böyle bir ayırım ayırıcı tanıda düşünülen muhtemel nedenlerin bir kısmının başlangıçta elenmesi bakımından önemlidir.

Transüda-eksüda ayırımında çeşitli laboratuvar incelemeleri kullanılabilirse de protein ve laktik dehidrogenaz (LDH) ölçümleri sıklıkla başvuru olanlardır. Sıvının transüda yada eksüda olduğunun belirlenmesinde Light ve arkadaşları tarafından bildirilen kriterler en

güvenilir olanlardır. Light kriterleri olarak adlandırılan bu kriterler; plevra sıvısı / serum proteini oranının 0,5 ' ten büyük olması , plevra sıvısı LDH sınırı serum LDH sınırı oranının 0,6' dan büyük olması ve plevra sıvısı LDH düzeyinin normal serum LDH düzeyinin 2/3' ünden fazla bulunmasıdır. Bu üç kriterden birisini taşıyan sıvı eksüda olarak kabul edilir. Transüdalarda ise bu kriterlerin hiç birisine sahip değildirler (22,32). Bir çok yazar bu şekilde belirlenen transüda niteliğindeki plevra sıvılarında daha başka araştırmaya gerek olmadığını ve altta yatan sistemik hastalığa yönelinmesi gerektiğini belirtmektedirler. Eksüda niteliğindeki sıvılarda ise pleural hastalığın nedeninin belirlenmesi için daha geniş ve kapsamlı incelemelere gerek vardır (32). Çünkü altta yatan etyolojik neden ciddi ve muhtemelen fatal bir hastalık olabilir(40). Bu tip sıvılarda, sıvının biyokimyasal, sitolojik ve bakteriolojik incelemeleri ve paryetal iğne biyopsisi kesin tanıya ulaşmak için ihmal edilmemesi gerekli incelemelerdir. Bazı olgularda bunların yanı sıra bronkoskopi, bilgisayarlı tomografi gibi daha ileri tanı yöntemlerine de gerek duyulabilir.

Ancak yapılan bütün bu incelemelere rağmen her olguda bunlar yeterli olamamakta ve tüm plörezilerin yaklaşık %10-20 sinde kesin etyolojik tanıya varılamamaktadır (18,40).

Plevra sıvılarında en sık karşılaşılan etyoloji, transüdalarda konjestif kalp yetmezliği, eksüdalarda ise akciğer kanseri ve tüberkülozdur(43).

Eksüdatif plevra sıvılarında, malignite kaynaklı olanların malignite

dışı nedenlere bağlı olanlardan ayırdedilmesi önem taşır. Bunlar arasında ayırıcı tanıya gidilmesi bazen kolay olmayabilir. Malignite kaynaklı plevra sıvılarının tanısında başlıca yöntemler biyopsi ve sıvının sitopatolojik incelemesi ile plevradaki malign dokunun gösterilmesidir. Ancak bazen tüm incelemelere rağmen malignitenin varlığı kanıtlanamaz(43) . Bu gibi durumlarda tanıya yardımcı olabileceği düşünceyle bir takım biyokimyasal parametreler üzerinde durulmuştur (30,41). Tümör markerleri olarak ta adlandırılan bu biyokimyasal parametreler çok sayıdadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, tanımlanan çok sayıdaki tümör markerlerinden bazılarının malignitelere tanısasal değeri olabileceği görülmüştür. Başlangıçta malignite varlığının belirtisi olarak serumda araştırılan bu biyokimyasal ürünlerin, malignite kaynaklı seröz efüzyonlarda da tanıya yardımcı olabileceği düşünölmüştür(17,27,29,30,31,33,35,41). Bunlardan birisi de sialik asittir. Glikoprotein ve glikolipidlere bağlı bir karbondihrat bileşiği olan sialik asitin bazı kanser türlerinde serumda ve malign tabiatlı periton sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (3,6,7,12,15,20,23,24,38) . Bu noktadan hareketle sialik asitin malignite kaynaklı plevra sıvılarında da yüksek oranda bulunabileceği düşünölebilir. Bu düşünce çalışmamızın dayanak noktasını oluşturmuş, eř zamanlı serum ve plevra sıvısı sialik asit düzeyinin malignite kaynaklı plevra sıvılarındaki tanısasal değeri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

I-TÜMÖR MARKERLERİ

Kan bileşiklerindeki değişiklikler yıllardır malignite varlığının belirtisi olarak kullanılmak istenmiştir. İlk defa 1928 yılında Brown ve arkadaşları paraneoplastik sendromlarda aşırı hormon yapımını gözlemlemişlerdir. 1963 te Abelev fetal ve hepatoselüler karsinomlu erişkin farelerin serumlarında Alfafetoprotein (AFP) varlığını keşfetmiştir. 1965' te ise Gold ve Freeman kolon adenokarsinomlu erişkinlerde ve insan fetal bağırsağında bir protein tesbit etmişler ve Karsinoembriyojenik (CEA) antijen olarak adlandırmışlardır. Daha sonra araştırmacılar tümörlerle ilişkili bazı biyokimyasal ürünler (biyomarkerler) araştırmaya devam etmişlerdir. Yüksek düzeyde hormonlar, enzimler, fetoproteinler, antijenler, immünoglobulinler ve immün kompleksler kanserli hastaların serumlarında bildirilmiştir(4,44).

Biyomarkerlerin tarama, tanı, tümör büyüklüğünün ve yaygınlığının belirlenmesi, hücre tipinin daha kesin klasifikasyonu, tedaviye cevabın takibi ve prognozun tayini gibi alanlarda potansiyel klinik kullanım imkanına sahip olduğu düşünülmüştür (4,44).

Tümör markerlerininin başlangıçtaki, belirli kanser türlerine spesifik olacağı ve erken tanıda kullanılabileceği ümidi gerçekleşmemiştir. Yüksek hormon düzeyleri sağlıklı sigara içenlerde, malign olmayan hastalıklarda ve endokrin dışı durumlarda da gözlenmiştir(4,44). Birkaç çalışma biyomarkerlerin, pronozun belirlenmesine katkısı üzerine

yoğunlaşmıştır. İlk defa 1962 yılında Meadow ve arkadaşları tarafından tümör dokusunda varlığı gösterilen ACTH en iyi bilinen hormonlardan birisidir. Üzerinde en çok çalışılan bir diğer biyomarker CEA dır. Akciğer kanserinde sürvinin tahmininde CEA nın rolü üzerindeki görüşler tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar CEA nın bu konuda kullanılabileceğini ileri sürerken diğerleri bu görüşü reddetmektedirler (4,44).Sayıları giderek artan tümör markerlerine rağmen sadece CEA nın nonsmall cell akciğer kanserinin tedavisinin takibinde sınırlı değeri olduğu bildirilmektedir. CEA nın bu tümörlerin monitorizasyonu, prognozu ve evrelemesinde de kullanılabilceği ileri sürülmüş olmasına rağmen ideal bir tümör markeri olmaktan uzaktır (2).

Aslında ideal bir tümör markerinden anlaşılması gereken sadece belirli bir tümörde ve bu tümörü taşıyan bütün hastalarda pozitif test sonucu vermesi gerektiğidir. Bu, normalde kanda bulunmayan bir madde olmalı ve konsantrasyonu tümörün aktivitesi ve büyüklüğü ile orantılı olmalıdır. Bugüne kadar araştırılan tümör markerlerinin hiç birisi bu özelliklere tam olarak sahip değildir. Duyarlılıkları azdır ve tümörlere spesifik değildirler. Bu nedenle bunların ancak prognoz veya tedaviye cevabın belirlenmesinde değeri olabilir. Gizli hastalığın ortaya çıkarılmasında ise değerleri azdır(16).

Bu amaçlarla çok sayıda tümör markeri tanımlanmış olup gün geçtikçe yenileri ortaya atılmaktadır.

Tümör markerleri serumda olduğu kadar seröz efüzyonlarda da araştırılmakta , benign ve malign tabiatlı olanların ayırıcı tanısında kul-

lanılabirlikleri incelenmektedir. Plevra sıvılarında tanısal değeri araştırılanlar arasında, Karsinoembriyjenik antijen(CEA) , Alfa fetoprotein (AFP) , Adenozin deaminaz (ADA) , Ferritin, Beta-2 mikroglobulin (BMG), Asid soluble glikoprotein (ASP), Doku polipeptid antijen (TPA), İmmünosupresif asidik protein (IAP), Alfa-1 asid glikoprotein (AGF), Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) , Seruloplazmin, Alfa-2 makroglobulin (AMG) ve Fosfoheksozomeraz bazılarıdır(17,27,29,30, 31,33,35,41,43).

II-HÜCRE YÜZEYİNİN ONKOGENEZDEKİ ROLÜ

Hücre yüzeyinin ve membran komponentlerinin neoplastik davranışta önemli bir rol oynadığı ve onkogenез ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (9,20,39). Çünkü neoplastik değışikliklerin önce hücre yüzeyinde oluştuğı ve bunu, kontrol dışı büyümenin tek nedeni olmasada ona katkıda bulunan, yüzey değışikliklerinin izlediğı bilinmektedir. Bu değışiklikler tümör hücrelerinin başlıca belirleyicilerindendir ve kanser fenotiplerinin malignite derecesini de etkiler (39) . Hücresel değışme, yüzey değışiklikleri ve hücrenin kompleks sakkarit ve glikoprotein sentez şekillerindeki değışme ile sonuçlanır (12).

Hücrelerin biyolojik spesifikliğı yüzey elemanlarının düzenine bağlıdır. Tümör hücreleri, yüzey membranı ile ilgili bir çok anormallikler gösterir(9,11). Plazma membranı, hücrelerin birbirini tanınması

kadar hücrenin metabolizma ve çoğalmasını da düzenleyici bir organdır. Kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesi, somatik mutasyondan ziyade, hücre yüzeyi membranının epigenetik düzenleyici fonksiyonunun bozulması sonucu meydana gelir(11) . Çünkü hücreler arası ilişki, büyüme kontrolünde temel nokta kabul edilir. Normal hücreler arasındaki ilişki, hücre farklılaşmasının başlangıcı olan DNA sentezi ve proliferasyonunun kesilmesine yol açan bir dizi reaksiyon başlatır (Kontakt inhibisyon)(8). Bu olayda hücre yüzeyinin rolü büyüktür(42). Hücreler arası kontakt inhibisyonu uyaran spesifik sinyal olarak, hücreler arası ilişki ve bağlar büyük önem taşır. Yüzey değişikliklerinden dolayı, tümör hücrelerinin birbirleriyle olan fonksiyonel kontaktı kaybolmuştur. Bu nedenle hücreler arası bağlar malign hücrelerde oldukça zayıftır (8).

Mevcut bulgular kontakt inhibisyon, hücreler arası bağlar ve hücre antijenitesi gibi bazı yüzey özellikleri ile membran glikoproteinleri, glikolipidleri ve ilgili enzimlerinin yapı ve fonksiyonları arasında ilişki olduğu göstermektedir (11). Tümör hücrelerinde yüzey karbonhidratlarındaki değişiklikler sonucu, hücreler arası ilişki bozulmakta yada kopmakta, böylece DNA sentezini durduran sinyal ortadan kalkarak hücrelerin kontrol dışı, düzensiz büyümesi ve çoğalması gerçekleşmektedir(8).Büyüme kontrolü ve kontakt inhibisyonda sialik asitin katkısı olduğu gösterilmiştir(42).

Tümör hücre yüzeyinde yerleşimli sialik asitin kontakt inhibisyon oluyunda rolü olduğu kadar metastatik yayılım , tümör antijenitesi ve transport süreci gibi olaylarda da rolü vardır (20) . Sialik asitin

tümörle ilişkili transplantasyon antijenlerini meskelediği de ileri sürülmektedir. Deneysel çalışmalarda nöraminidaz ile sialik asidin çıkarılması ile tümör antijenitesinin kuvvetle arttığı gözlenmiştir (8). Sialik asidi bağlayan enzim olan sialil transferazın da tümör hücrelerinin gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir(19,37). Sonuç olarak, tümör hücre yüzeyi sialik asit konsantrasyonunun malignite potansiyeli ve immünolojik değişikliklerle ilişkili olduğu söylenebilir (7,13).

III-GLİKOPROTEİNLER

Yapısında karbonhidrat içeren proteinler genel anlamda glikoproteinler olarak adlandırılırlar. Bu deyim karbonhidrat içeriğine bakılmaksızın, karbonhidrat içeren tüm proteinler için geçerlidir (39). Kanda başlıca glükoz formunda olmak üzere serbest karbonhidratların varlığı çok önceden bilinen bir gerçektir. Ancak plazma proteinlerinin hidrolizi ile başka karbonhidratların ortaya çıkması olayının değeri daha sonra anlaşılmış ve proteine bağlı bu şekerlerin izolasyonu ve identifikasyonu son yıllarda tamamlanmıştır. Plazmadaki bu tür karbonhidrat-protein kompleksleri, plazma glikoproteinleri olarak adlandırılır(26).

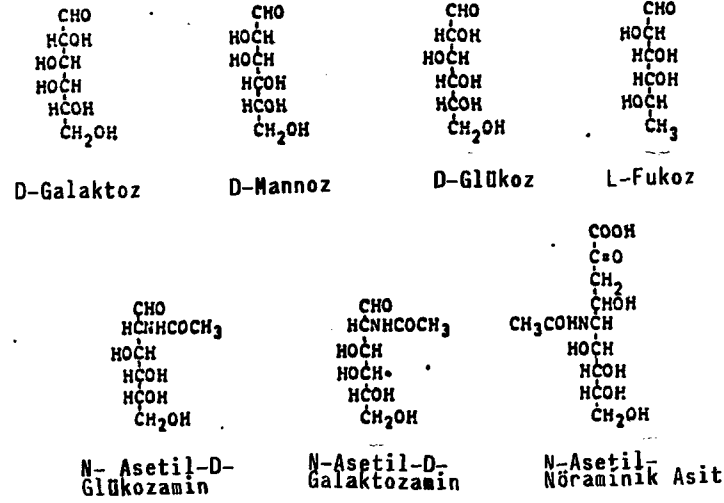
Plazma glikoproteinlerinin karbonhidratlarını oluşturan başlıca altı monosakkarid izole ve identifiye edilmiştir. Bunlar galaktoz, mannoz, glikozamin, galaktozamin, N-asetil nöraminik asit ve fukoz'dur. Son çalışmalar göstermiştir ki karbonhidrat prostetik grubu, plazma pro-

teinlerinin polipeptid zincirinin amino asitlerinden birisine, muhtemelen aspartik asite, heksozamin molekülü aracılığı ile bağlanır. Karbonhidrat prostetik grubu da santral oligosakkarid çekirdek ve trisakkarid yan zincirler ile dallanmış bir yapıdadır (26).

Protein içeren karbonhidratlar diğer bir deyimle glikoproteinler, hayvan dokularında yaygın olarak bulunur ve serum proteinleri , münfer, kan grubu maddeleri, hipofizer hormonlar ve konnektif doku elementleri gibi çeşitli bileşikler kapsarlar. Glikoproteinlere olan ilgi, bir çok patolojik durumda rol almaları kadar, fizyolojik önemleri nedeni ile son yıllarda giderek artmıştır. Bir çoğu oldukça saf olarak izole edilmiş ve kimyasal yapılarına ait bilgiler çoğalmıştır. Bu komplike moleküllerin bazı metabolik özellikleri de giderek daha fazla anlaşılmaktadır(39).

Glikoproteinleri hayvan dokularındaki karbonhidrat içeren diğer moleküllerden ayırmak gerekir. Bu bileşikler öncelikle, hyaluronik asit, kondroitin sülfat ve keratosülfat içeren mukopolisakkaritlerden ayırılmelidir(39).

Glikoproteinlerde karbonhidrat peptid materyele kovalent bağlarla sıkıca bağlanmıştır. Glikoproteinleri mukopolisakkaridlerden ayıran bir diğer özellik, yapılarında heksüronik asit veya sülfat esterleri içermemeleridir. Şeker yapıları genellikle, N-asetil formlarındaki glüktozamin, glüktozamin gibi aminoşekerler, bir kaçında glüktoz ve topluca sialik asit olarak adlandırılan nöraminik asitin çeşitli şekilleridir. Bu monosakkaridlerin yapıları şekil-1 de gösterilmiştir(39).



Şekil-1. Glikoproteinlerin Yapısında Bulunan Karbonhidrat Bileşikleri (Spiro RG. Gly - coproteins: Structure, Metabolism and Biology. N Eng J Med 269:566- 572, 1963'den alınmıştır).

Hayvan dokularında çok sayıda glikoproteinlerden bazıları da tablo-1'de gösterilmiştir. Plazmada da çok sayıda karbonhidrat içeren protein bulunur (Tablo-1). İnsan serumunun incelenmesi albumin komponenti dışında bütün elektroforetik fraksiyonlarda proteine bağlı karbonhidratların varlığını göstermiştir. En yüksek karbonhidrat içerikli proteinler alfa-1 ve alfa-2 fraksiyonlarında bulunur(39).

Plazmada transport olaylarında rol alan proteinlerden bir çoğu da glikoprotein yapısındadırlar (39).

İzole edilmiş plazma membranları üzerinde yapılan çalışmalarda hücre yüzeyinin başlıca, miktarı ve kompozisyonu dokulara göre değişen oranda glikoproteinler, glikolipidler ve az miktarda karbonhidratlardan oluştuğu görülmüştür. Plazma membranları kimyasal ola-

Tablo-1. Hayvansal Glikoproteinlerin Dağılımı (Spiro RG. Glycoproteins: Structure , Metabolism and Biology. N Eng J Med 269:566-572, 1963' den alınmıştır).

1- Plazma Glikoproteinleri

Orosomukoid, Feutin , Seruloplazmin, Düşük Moleküler ağırlıklı Alfa-2 glikoproteinler, Haptoglobulinler, Alfa-2 makroglobulinler, Transferin , Protrombin, Fibrinojen, 7S gama globulinler, 19S gama globulinler

2- Üriner Glikoproteinler

Tom ve Horsfall glikoproteini

3- Glikoprotein hormonlar ve ilişkili maddeler

İnterstisyel hücre uyarıcı hormon, Folikül uyarıcı hormon, Human koryonik gonadotropin, Eritropoietin, Tiroid uyarıcı hormon , Tiroglobulin.

4- Kan Grubu Etkili Glikoproteinler

Eritrositler, psödomüsinöz over kistleri, mide mukozası mekonyum, tükürük, mide sıvısı, amnios sıvısı ve idrarda bulunur.

5- Müköz sekresyonlardaki glikoproteinler

Submaksiller, sublingual, trakeobronşial, gastrik ve biler sekresyonlarda

6- Konnektif Doku Glikoproteinleri

Kollagen, retikülün, bazal membranlar, lens kapstülü

7- Yumurta Glikoproteinleri

Ovalbumin, ovomukoid, ovomusin, avidin.

rak, yüksek kolesterol, sfingomyelin, fosfatidil serin ve sialik asit içeriği ile karakterizedir(8). Sialik asit hücre yüzeyinde, glikoproteinlere ve glikolipidlere bağlı olarak bulunur. Sialik asit içeren glikolipidlere (sialoglikolipidler) gangliosid adı verilir.

Çeşitli çalışmalar kanser hücrelerinde ve bu hücrelerin plazma membranlarında, normal hücelere kıyasla gangliosid seviyesinin arttığını göstermiştir. Bu durum kanserli konakta artmış gangliosid seviyesi ile karakterizedir. Kan konsantrasyonundaki bu artış çoğunlukla hayvanlarda gösterilmiş olmasına karşın insanlarda da benzer bulgular elde edilmiştir(15).

Malignitelerde serum glikoprotein düzeyleri de artmaktadır (3,12,25). Birer glikoprotein olan seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, alfa-1 asit glikoprotein ve akut faz reaktanları olarak bilinen serum proteinlerinden olan haptoglobulin ile neoplastik hastalıklar arasında korelasyon vardır(3). Glikoproteinlerin plazma düzeylerindeki değişiklikler, malignitelerde proteine bağlı karbonhidrat artışının büyük kısmını kapsamamasına rağmen, tümörlerin kendilerinin de normalde serumda bulunmayan veya çok az miktarda bulunan glikoproteinleri ürettiği gösterilmiştir. Tümörle ilişkili glikoproteinlerden üzerinde en fazla çalışılanlar CEA ve AFP dir(3,15). AFP de olduğu gibi bazı tümör antiijenleri sekrete edilirken, diğerleri proteoliziz sonucu olması muhtemel bir süreç sonucu tümör hücrelerinin yüzeyinden dökülerek dolaşıma karışırlar(3,9). Tümör glikoproteinlerinin hücre yüzeyinden dökülmesi hücelere , konağın immün korumasından kaçmasını sağlayarak koruyucu bir mekanizma sağlar. Kültüre edilmiş ökaryotik hücrelerin üreme ortamlarında glikoproteinler gösterilmiştir. Doku kültürlerindeki insan hücrelerince sentez edilen bu glikoproteinler, ilk defa insanda gözlemlenen ve doğal olarak bulunan sialik asitlerden birisi olan N-asetil nöraminik asit içerirler (8).

Glikoproteinlerin sialik asit içeriği serbest karboksil gruplarından dolayı, bu bileşiklere asidik karakter kazandırır. Diğer bir deyimle sialik asit bu bileşiklerin taşıdığı negatif elektriksel yükten sorumludur (12,23,39). Bütün hücrelerde değişik oranda bulunan sialik asit (NANA) hücre yüzeyine de negatif yük kazandırır (8).

Glikoproteinlerde sialik asit genellikle terminal yerleşimlidir. Bu proteinlerdeki sialik asit parçası zayıf asit hidrolizi veya nöraminidaz enzim aktivitesi ile ayrılabilir. Bir çok bakteri ve virüslerce üretilen bir enzim olan nöraminidaz , sialik asit ile daha iç kısımda yer alan şeker arasındaki ketosidik bağları spesifik olarak ayırır. Yapılan çalışmalarda glikoproteinlerdeki sialik asitin galaktoz yada galaktozamine bağlı olduğu gösterilmiştir (8).

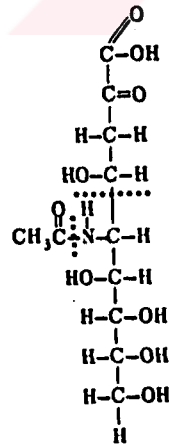
Tümör hücre yüzeyi glikoproteinleri ve sialoglikolipidlerinin metabolizma değişikliklerinin gösterilmesi, kanda muhtemel tümör markerleri olarak bu bileşikler üzerindeki çalışmaları arttırmıştır. Bu bileşiklerin bir parçası olarak sialik asit te bir çok çalışmanın konusu olmuştur (7,13).

IV-SİALİK ASİTLER

Bir karbonhidrat bileşiği olan sialik asit, ilk defa 1936 da Blix tarafından sığır submaksiller glandından elde edilen müsinden isole edilmiş ve sialik asit ismi bu nedenle verilmiştir. 1941 de Klenk aynı bileşiği merkez sinir sisteminin gri maddesinde tesbit etmiş, daha sonra diğer dokularda da varlığı gösterilmiştir (5).

Esas yapısı itibarı ile bir sakkarid olan sialik asitler nöraminik asitin (2-keto-5-amino-3,5-dideoksi-D nonulosonik asit) asetile türevleridir. Doymamış 9 karbon zinciri nöraminik asit olarak adlandırılır. Başlıca sialik asitler N-asetil, N-glikolil , N, O-diasetil nöraminik asittir. Sialik asit ailesinin üyeleri doğada, birçok dokuda, vücut sıvılarında ve bakterilerde yaygın olarak bulunurlar. Genellikle müsinler, glikoproteinler, yumurta oligosakkaridleri ve bazı mikrobiyal polimerler ile konjuge haldedirler (14,45).

İki ana sialik asit olan N-asetil ve N- glikolil nöraminik asidin birbirlerine oranı farklı memeli türlerinde oldukça değişiklik gösterir. Ancak insanlarda yalnızca N-asetil nöraminik asit bulunur (24). Sialik asit hücre glikolipidleri ve glikoproteinlerinin yapısal elemanlarından ve bu bileşiklerin terminal yerleşimli sakkaridlerinden birisidir(6,8,19,37). Sialik asitin kimyasal yapısı şekil-2 de görülmektedir.



N-Asetil Nöraminik Asit

Şekil-2. Sialik Asitin Kimyasal yapısı (Spiro RG.Glycoproteins: Structure, Metabolism and Biology. N Eng J Med 269:566- 572, 1963'den alınmıştır).

Malig nitelerde hücre yüzeyinin başlıca elemanları olan bu bileşiklerdeki değişikliklere bağlı olarak sialik asit içeriğinde de değişiklikler meydana gelir.

Transforme ve malign hücre glikoproteinlerindeki bilinen değişiklik, sialik asit içeriğinin artmış olmasıdır. Hücre yüzeyinin glikoprotein ve glikolipidlerinin sialik asit içeriği tümoral ve malign hücreler ile normal hücreler arasında farklılık gösterir. Diğer bir deyimle tümör hücresi yüzeyinin normal hücrelerden farkı sialik asit içeriklerine bağlıdır (8).

Sialik asitin muhtemel bir tümör markeri olarak ele alınması, gerek hayvan modellerinde gerekse insanlarda malign hücre yüzeylerinin bu karbonhidratı yüksek düzeylerde içermesinin eksperimental bir bulgu olarak gözlenmesiyle başlamıştır. Doku kültürü deneylerinde tümörle ilişkili sialoglikoproteinlerin tesbit edilmesi kanserli hastaların serumlarında yada seröz efüzyonlarında da tesbit edilebileceğini düşündürmüştür (9,38). Yapılan klinik çalışmalar ortalama serum sialik asit düzeyinin kanserli hastalarda normal kişilere oranla yüksek olduğunu göstermiştir (7,25). Sialik asit meme, akciğer, mide, kolon, over, prostat ve karaciğer kaynaklı neoplazilerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur (6,9). Sialik asit düzeyi hastalığın evresi, tümör yükü, metastaz derecesi ve hastalığın nüksü ile korelasyon gösterir (7,9). Serum total N-asetil nöraminik asit düzeyinin yansıttığı yükselmiş serum sialik asiti bir kanser tipine spesifik değildir(9). Sialik asit bazı vakalarda ise hastalığın klinik durumu ile sınırlı korelasyon gösterir. Sialik asit için bir diğer olumsuzluk bazı enflamatuvar veya kronik has-

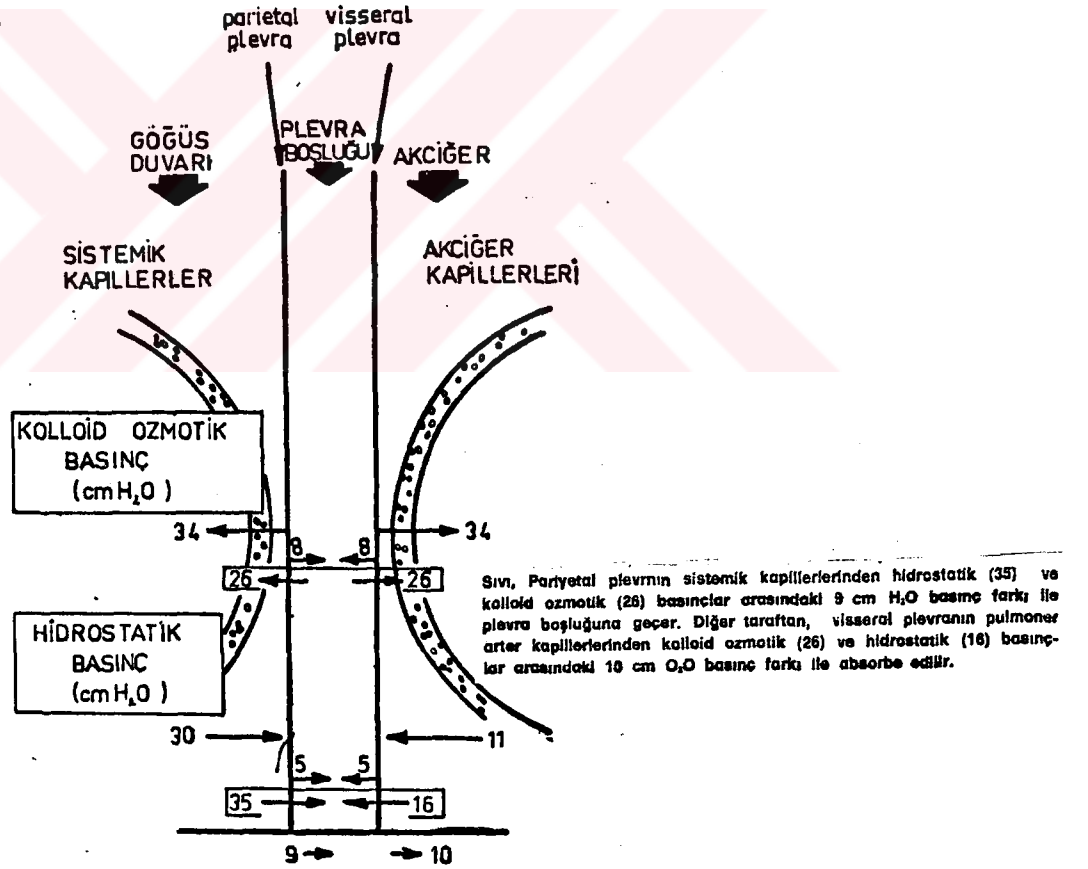
talıklarda da yükselmesi ve yanlış pozitif sonuçlara neden olmasıdır(7). Ancak klinik olarak değerli kabul edilen bir tümör markerinin tümör spesifik olması arzu edilse de, tümör markerlerinin nispeten geniş spesifikliğe sahip olması ve genel bir belirleyici olarak diğer bir çok kanserlerde de kullanılabilmesi istenir. Sialik asit bu grup tümör markerlerinden birisi olarak düşünülmektedir (38). Bu anlamda sialik asit düzeyi tayininin kanserlerin erken tanısında kullanılabilmesi yanında sebebi bilinmeyen plevra sıvılarında da tanısal değeri olacağı düşünülebilir.

V- PLEVRA SIVILARI

Plevra, akciğer parankimini, göğüs kafesi iç yüzünü , diafragma yüzeyini ve mediasteni örten seröz bir zardır. Visceral ve paryetal plevra olarak adlandırılan iki yaprağı vardır. Visceral plevra akciğerlerin dış yüzüne yapışiktır ve interlober fissürleri oluşturur. Paryetal plevra ise göğüs duvarının iç yüzünü , diafragma yüzeyini ve mediasteni kaplayan kısımdır. Bu iki plevra yaprağı hilusta birleşirler. Aralarında potansiyel bir aralık vardır. Buna plevra aralığı adı verilir. Bu aralık ince bir sıvı tabakası ile doludur. Bu sıvı tabakası aracılığı ile iki plevra yaprağı birbirleri ile temas halindedirler (1).

Normalde plevra aralığında çok az sıvı bulunur. Bu sıvı plevra yaprakları arasındaki kayganlığı sağlar. Plevra sıvısı paryetal plevrada oluşarak plevra aralığında toplanır ve visceral plevra kapillerleri ile

paryetal plevra lenfatikleri tarafından reabsorbe edilir. Paryetal plevranın sistemik kapillerlerindeki hidrostatik basınç etkisiyle plevra aralığına geçen ve visceral plevranın pulmoner arter kapillerlerindeki plazma onkotik basıncı etkisiyle reabsorbe olan eşit miktardaki sıvıya karşın plevra yaprakları arasındaki kayganlığı sağlayan az miktardaki sıvının hangi mekanizma ile devamlı kalabildiği aydınlatılmış değildir. Paryetal plevrada sıvı oluşumunu , visceral plevrada ise oluşan sıvının geri emilimini etkileyen basınç farkları şekil-3 'te görülmektedir (1,34).



Şekil -3. Plevrada sıvı oluşumu ve absorpsiyonunu etkileyen basınçlar (Akkaynak S.

Solunum Hastalıkları. Ankara: Taş Kitabevi, 1980: 325,333'den alınmıştır).

Plevrada normalin dışında sıvı toplanması haline plörezi denir. Plörezi oluşumunu etkileyen başlıca fizyopatolojik faktörler: 1-Paryetal plevra kapillerlerinde hidrostatik basınç artması yada visceral plevra kapillerlerinde onkotik basınç azalması 2- Kapiler permeabilite artışı 3- Lenfatik akımın engellenmesi 4- Plevra içi negatif basınç artışıdır (1,34).

Plevrada sıvı toplanması sadece plevra hastalıklarında değil, plevraya komşu bulunan akciğer, diafragma, mediasten, kalp, göğüs duvarı ile karaciğer, pankreas gibi diafragma altı doku hastalıklarında, plevraya yakınlığı bulunmayan tiroid, over veya böbrek hastalıkları ile uzak dokuların malign süreçlerinin plevra metastazlarında da meydana gelir (1).

Klinik ve radyolojik muayenelerle sıvı toplanması tesbit edilebilir ancak etyolojik tanı, sıvının biyokimyasal, bakteriyolojik ve sitolojik incelemeleri ile mümkündür. Sıvının incelemesi yanında plevra biyopsisi de tanıya ulaşmak için gereklidir(1).

Plevra sıvıları görünüşlerine göre seröz, seröfibrinöz, şilöz, psödoşilöz hemorajik ve ampiyem olabilir. Hemorajik sıvılar başlıca akciğer enfarktüsü, primer veya metastatik plevra tümörleri, göğüs travması ve seyrek olarak plevra tüberkülozunun başlangıç döneminde görülür. Şilöz sıvılar süt görünümündedir ve duktus torasikusun travmatik yaralanmalarında yada tümöre bağlı tıkanmalarında kilusun plevra aralığına sızması sonucu oluşurlar. Psödoşilöz sıvı uzun süre bekleyen pürülan sıvılarda iltihap veya endotel hücrelerinin dejenerasyonundan

ileri gelir. Ampiyemde plevra sıvısı donuk renkli, bulanık, yapışkan ve cerahatlıdır. Plevra zarının enfeksiyonunu gösterir. Pnömoni, akciğer absesi, bronşektazi ve akciğer tüberkülozunda görülebilir. Karaciğer kist hidatiği ve amib absesi de diafragma yoluyla plevraya atlayarak ampiyeme yol açabilir (1).

Seröz ve seröfibrinöz sıvılar berraktır, sarı veya saman sarısı rengindedirler. Plevra sıvıları niteliklerine göre transüda veya eksüda olabilir. Transüda- eksüda ayırımı sıvının biyokimyasal incelemelerine dayanır. Eksüdalarda sıvının yoğunluğu 1016 nun üzerinde , rivalta reaksiyonu pozitif ve protein içeriği 100 ml de 3 gramın üstündedir. Ayrıca sıvı /serum proteini oranı 0.5 den , sıvı /serum LDH oranı 0.6 dan büyüktür ve sıvı LDH düzeyi serum normal LDH düzeyi üst sınırının 2/3 ünden fazladır. Aksi durumlarda sıvı transüda olarak kabul edilir (1).

Alınan sıvıların biyokimyasal tetkikleri arasında glükoz, amilaz ve diğer bazı enzim düzeyleri tayini de sayılabilir. Glükoz düzeyinin %60 mg' dan düşük olması tüberküloz, kanser ve parapnömonik sıvı toplanmalarında görülür. Romatoid artritte ise glükoz düzeyi %30 mg' ın altındadır. Pankreatit, pankreas paödokistleri ve ösofagus perforasyonuna bağlı sıvı toplanmalarında amilaz yüksektir. Plevra sıvısında lipid düzeyi, pH, antinükleer antikor(ANA) ve romatoid faktör (RF) tayini de yapılabilir. Sistemik lupusa bağlı sıvı toplanmalarında ANA tayini tanıda yardımcı olabilir. Romatoid artrit düşünülen olgularda ise sıvıda RF aranabilir. Bazı çalışmalarda tüberküloz plörezilerde adenozin deaminaz yüksek bulunmuş ve tanıda yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Lipid

düzeyi ölçümü şilöz sıvıların, psödoşilöz olanlardan ayırımında önemlidir. pH'nın 7.20 den düşük olması parapnömonik sıvılarda, ösofagus rüptüründe, tüberküloz plörezide, romatoid plörezide ve malign plevra hastalıklarında görülebilir. pH'nın parapnömonik sıvıda düşme eğilimi göstermesi ampiyeme gidişe işarettir(1).

Sıvıda çeşitli tümör markerlerinin araştırılmasının malign tabiatlı plörezilerde tanıya yardımcı olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (10).

Sıvının biyokimyasal incelemeleri yanında bakteriyolojik tetkikleri de ihmal edilmemelidir. Sıvının bakteri kültürü, gerekirse anaerob ve mantar kültürleri, tüberküloz basili kültürü yapılmalıdır. Mikroskopik muayene ile ARB araştırılmalı, gram boyası yapılmalıdır(10).

Sıvıların sitolojik incelemesi de mutlaka yapılmalıdır. Malign olaylarda sıvının sitolojik tetkikinde atipik hücre görülme oranı %40 ile 87 arasında değişmektedir. Birden fazla sitolojik incelemede tanıya gitme ihtimali artmaktadır. Eksüda niteliğindeki plevra sıvılarında pariyetal iğne biyopsisi de yapılması gerekli bir işlemdir. Plevra biyopsisi özellikle plevranın malign olaylarında ve tüberküloz plörezide değerlidir. Biyopsi materyalinde atipik hücrelerin ve yapıların görülmesi yada tüberküloz granülasyon dokusunun varlığı tanı koydurur. Sıvı sitolojisi ile birlikte biyopsinin patolojik incelemesinde tanı oranı artmaktadır. Birden fazla veya tekrarlayan biyopsilerde tanıya ulaşma oranı daha da artar. Plevra biyopsisi, iğne biyopsisi veya açık biyopsi şeklinde yapılır. Sıklıkla kullanılan iğne biyopsisidir(10).

Biyopsi materyalinin patolojik incelemesi yanında tüberküloz düşünülen olgularda materyalin tüberküloz basili kültürü de yapılabilir.

Plevra sıvılarının etyolojik tanısında plevra sıvısının ve iğne biyopsisinin incelemelerinden sonuç alınmadığı durumlarda başvurulacak diğer tanı yöntemleri arasında bronkoskopi ve plöroskopi de sayılabilir. Tanı konulamayan plörezi olguları bronkoskopi için endikasyon oluşturur. Parankim lezyonu bulunmayan plörezili olgulardan bronkoskopi ile tanıya gidilen vakalar vardır. Tanıya varılamayan plörezilerde bilgisayarlı göğüs tomografisi de tanı yöntemleri arasına girmiştir(10).

Plevra sıvılarının etyolojik nedeni araştırılırken sayılan tüm bu inceleme yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir. (10).

Plevra sıvıları etyolojilerine göre tablo-2' de sınıflanmıştır. (1).

Tablo-2 . Plevra Sıvılarının Etiyolojik sınıflaması (Akkaynak S.SolunumHastalıkları.

Ankara:Taşkıtabeveleri, 1980: 325- 333 'ten alınmıştır).

I- Transüdalalar

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| - Konjestif kalp yetmezliği | - Konstriktif perikardit |
| - Nefrotik sendrom | - Hipoproteinemi |
| - Karaciğer Sirozu | - Miksödem |
| - Periton dializi | - VCSS |
| - Sarkoidoz | |

II- Eksudalar

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| - Para ve postpnömonik sıvılar | - Tüberküloz |
| - Neoplazmalar | - Mezotelyoma |
| - Akciğer infarktüsü | - Mantar hastalıkları |
| - Kollajen hastalıklar | - Paraziter hastalıklar |
| - Gastrointestinal hastalıklar | - Asbestozis |
| - İlaç reaksiyonu | - Meigs sendromu- |
| -Postmiyokardial sendrom | - Sıkışmış akciğer |
| - Lenfatik anomali | |

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 1989-1990 yıllarında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında ardarda gelen ve yatırılarak tetkik edilen 70 plörezili hasta ile, kontrol grubu olarak seçilen 20 sağlıklı kişi üzerinde yapıldı. Yaş ortalamaları 49.8 olan hastaların 44 'ü erkek, 26 'sı kadındı. Kontrol grubunun yaş orta -laması ise 37.6 olup, 10 erkek ve 10 kadından oluşmaktaydı. Hastaların 26' sında plörezi malignite kaynaklı , kalan 44 'ünde ise malignite dışı nedenlere bağlı bulundu. Tablo- 3'de tüm olgularımızın yaş , cinsiyet ve etyolojik tanuları topluca görülmektedir. Vakalarımızda plörezinin etyolojik nedenleri ayrıntılı olarak tablo-4'de gösterilmiştir. Kullanılan tanı yöntemleri ise tablo -5' de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalardan kliniğimize yatışlarını takiben kan ve plevra sıvısı, kontrol grubundan ise yalnızca kan örnekleri alındı. Kan örnekleri açlıkta alınarak 20 dk süreyle oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldı. Daha sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Plevra sıvıları da alındıktan hemen sonra aynı şekilde santrifüje edilerek üstteki kısım alındı. Elde edilen serum ve plevra sıvısı örnekleri -20 derecede derin dondurucuda saklanarak sialik asit düzeyleri topluca araştırıldı.

Sialik asit düzeyi Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Warren'in *Tiyobarbitürik Asit Yöntemi* ile tayin edildi. Bu yöntemle göre bir deney tüpüne 0.4 ml serum yada plevra sıvısı örneği alınarak üzerine 1.2 ml 0.1 N sülfirik asit çözeltisi konuldu ve

bir saat 80 derece su banyosunda bekletildi. Sonra su banyosundan alınarak 20 dakika süreyle oda ısısında soğumaya bırakıldı. Daha sonra soğuyan karışımın 0.1 ml si ayrı bir tüpe aktarılarak üzerine 0.1 ml distile su ve 0.1 ml 9 M fosforik asit içerisinde 0.2 M sodyum periyodat çözeltisi ilave edildi ve karıştırıldı. Bu karışım da oda ısısında 20 dakika süreyle bekletildikten sonra bir ml 0.5 M sodyum sülfat - 0.1 N sülfirik asit içinde %10 luk sodyum arsenat çözeltisi eklendi. Oluşan sarı - kahverengi renk kayboluncaya kadar kuvvetle çalkalandı. Daha sonra tüpe 0.5 M sodyum sülfat içinde %0.6 lık tiyobarbitürik asit çözeltisi konularak tüp 15 dakika kaynar su banyosuda tutuldu. Bu süre sonunda tüb içindeki karışımın pembe - kırmızı bir renge dönüştüğü görüldü. Tüp 5 dakika da sağık su banyosunda tutularak soğutuldu. Bu sırada oluşan rengin solduğı ve karışımın hafif bulanıklaştığı izlendi. Soğuyan karışıma 4.3 ml sikloheksanon ilave edilerek kuvvetlice çalkalandı ve 2000 devirde 3 dakika santrifüje edildi. Santrifüj işleminden sonra üstteki sikloheksanon fazına geçen kırmızı rengin optik dansitesi Spectronic marka spektrofotometrede sırasıyla 532 ve 549 nm dalga boylarında okundu. Elde edilen optik dansite değerleri $8 \times [(0.09 \times OD-549) - (0.033 \times OD-532)] =$ mikromol/ ml formülünde yerine konularak sialik asit konsantrasyonu bulundu. Elde edilen değer 0.309 ile çarpılarak mg/ml birimine çevrildi. Deneyde kullanılan kimyasal maddeler MERCK şirketinden sağılandı. Çalışmanın istatistiksel hesaplamaları Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi İstatistik Bölümünde yapıldı. Hesaplamalarda "Student's t testi " kullanıldı.

Tablo-3. Çalışma vakalarının yaş,cins,ve tanıları

| Sıra No | İsim | Cins | Yaş | Tanı |
|---------|------|------|-----|-------------------------------------|
| 1 | M.O. | E | 60 | Akciğer Ca, adenokarsinom |
| 2 | V.G. | K | 33 | Tbc plörezi |
| 3 | A.A. | E | 55 | Akciğer Ca, küçük hücreli |
| 4 | M.Y | E | 65 | Konjestif kalp yetmezliği |
| 5 | E.T. | K | 74 | Akciğer Ca, bronkioloalveoler |
| 6 | A.I. | E | 60 | Akciğer Ca, Yassı hücreli |
| 7 | H.A. | K | 54 | Tbc plörezi+ akciğer tbc |
| 8 | M.D. | E | 51 | Akciğer Ca, küçük hücreli |
| 9 | Z.Y. | K | 17 | Kronik böbrek yetmezliği |
| 10 | E.C. | K | 60 | Akciğer Ca, yassı hücreli |
| 11 | R.K. | E | 52 | Ösafagus tümörü |
| 12 | A.T. | E | 52 | Parapnöml.plörezi+ Dolaşım yetm. |
| 13 | M.A. | E | 25 | Tbc plörezi+ akciğer tbc |
| 14 | E.Y. | K | 54 | Akciğer Ca, yassı hücreli |
| 15 | S.E. | K | 38 | Tbc plörezi |
| 16 | U.C. | K | 53 | Tbc plörezi |
| 17 | Y.T. | K | 34 | Tbc plörezi+ akciğer tbc |
| 18 | A.D. | E | 58 | Mezotelyoma |
| 19 | C.D. | E | 63 | Karaciğer parankim yetmezliği |
| 20 | M.S. | E | 74 | Akciğer Ca, klinik radyolojik |
| 21 | Z.B. | E | 62 | Plörezi, nonspesifik tabiatla |
| 22 | S.S. | E | 37 | Tbc Plörezi |
| 23 | R.V. | K | 38 | Mediasten tümörü, klinik radyolojik |

Tablo-3 . (devamı)

| | | | | |
|----|------|---|----|--|
| 24 | S.E. | K | 48 | Plörezi, nonspesifik tablatta |
| 25 | F.K. | E | 33 | Tbc plörezi |
| 26 | H.S. | K | 44 | Plörezi, nonsp. tablatta+ KC Kist hid. |
| 27 | H.S. | K | 65 | Akciğer Ca, klinik radyolojik |
| 28 | Y.S. | E | 47 | Mezotelyoma |
| 29 | H.V. | E | 58 | Kronik kor pulmonale |
| 30 | A.Y. | E | 17 | Tbc plörezi |
| 31 | H.B. | E | 65 | Akciğer Ca, klinik radyolojik |
| 32 | H.K. | K | 52 | Akciğer Ca, adenokarsinom |
| 33 | N.A. | E | 65 | Postpnömonik plörezi |
| 34 | V.Y. | K | 18 | Tbc plörezi+ akciğer tbc |
| 35 | N.U. | K | 43 | Akciğer Ca, adenokarsinom |
| 36 | N.Z. | K | 20 | Dolaşım yetmezliği , mitral darlığı |
| 37 | H.K. | E | 49 | Tbc plörezi |
| 38 | K.Y. | E | 24 | Tbc plörezi + Akciğer tbc |
| 39 | S.T. | K | 65 | Akciğer Ca, yassı hücreli |
| 40 | H.S. | K | 70 | Akciğer Ca, klinik radyolojik |
| 41 | M.O. | E | 47 | Tbc plörezi |
| 42 | O.D. | E | 58 | Akciğer Ca, yassı hücreli |
| 43 | A.S. | E | 43 | Tbc plörezi+ romatoid artrit |
| 44 | I.S. | E | 33 | Parapnömonik plörezi |
| 45 | K.A. | E | 75 | Akciğer Ca, yassı hücreli |
| 46 | Y.T. | E | 42 | Parapnömonik plörezi |
| 47 | M.T. | E | 50 | Tbc Plörezi |
| 48 | S.K. | E | 62 | Konjestif kalp yetm.+ D M |

Tablo-3. (devam)

| | | | | |
|----|------|---|----|--------------------------------------|
| 50 | G.E. | K | 40 | Tbc plörezi+ D M |
| 51 | M.B. | E | 67 | Akciğer Ca, yassı hücreli |
| 52 | G.U. | K | 57 | Konjestif kalp yetm. + kardiomyopati |
| 53 | O.E. | E | 24 | Tbc plörezi |
| 54 | S.K. | K | 60 | Akciğer enfarktüsü |
| 55 | M.C. | E | 48 | Akciğer Ca, küçük hücreli |
| 56 | S.S. | E | 59 | Akciğer Ca, adenokarsinom |
| 57 | N.E. | E | 65 | Parapnömonik plörezi |
| 58 | A.D. | E | 74 | Kronik kor pulmonale |
| 59 | C.D. | E | 43 | Mezotelyoma |
| 60 | I.D. | E | 77 | Plörezi, nonspesifik tabiatta |
| 61 | A.K. | E | 54 | Konjestif kalp yetmezliği |
| 62 | K.S. | K | 57 | Tbc plörezi |
| 63 | M.D. | E | 22 | Tbc plörezi |
| 64 | M.K. | K | 56 | Mezotelyoma |
| 65 | S.K. | E | 36 | Nonspesifik plörezi +pnömotoraks |
| 66 | A.A. | K | 47 | Tbc plörezi |
| 67 | E.O. | K | 35 | Tbc Plörezi |
| 68 | D.S. | E | 34 | Akciğer enfarktüsü |
| 69 | S.E. | E | 66 | Mezotelyoma |
| 70 | V.A. | E | 31 | Tbc plörezi |

Tablo -4 . Olgularımızdaki Plörezi Nedenleri

| | Olgu Sayısı |
|------------------------------------|-------------|
| A - Maligniteler | 26 |
| 1 - Akciğer Ca | 19 |
| - Yassı Hücreli | 7 |
| - Küçük Hücreli | 3 |
| - Adenokarsinom | 4 |
| - Bronkioloalveoler | 1 |
| - Tipi Belirlenemeyen | 4 |
| 2- Mezotelyoma | 5 |
| 3- Diğer | |
| - Ösofagus Tümörü | 1 |
| - Mediasten Tümörü | 1 |
| B - Malignite Dışı Nedenler | 44 |
| 1- Tüberküloz Plörezi | 22 |
| 2- Para ve postpnömonik sıvılar | 6 |
| 3- Nonspesifik tabiatta olanlar | 5 |
| 4- Dolaşım Yetmezliği | 7 |
| 5- Diğer | |
| - Akciğer Enfarktüsü | 2 |
| - Karaciğer Parankim yetmezliği | 1 |
| - Kronik Böbrek Yetmezliği | 1 |

Tablo-5. Olgularımızda Kullanılan Tanı Yöntemleri

| | Uygulama Sayısı | Pozitif Sonuç |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|
| A- TÜM OLGULAR | | |
| Plevra sıvısı sitolojisi | 58 | 11 |
| Plevra biyopsisi | 50 | 23 |
| Bronkoskopi | | |
| -Bronş lavajı sitolojisi | 13 | 3 |
| -Bronş biyopsisi | 5 | 1 |
| Balgam sitolojisi | 15 | 3 |
| Lenf bezi biyopsisi | 2 | 2 |
| B- MALİGNİTELER | | |
| Plevra sıvısı sitolojisi | 22 | 11 |
| Plevra biyopsisi | 21 | 14 |
| Bronkoskopi | | |
| -Bronş lavajı sitolojisi | 7 | 3 |
| -Bronş biyopsisi | 4 | 1 |
| Balgam sitolojisi | 9 | 3 |
| Lenf bezi biyopsisi | 2 | 2 |
| Klinik, radyolojik tanı | 3 | - |
| C- MALİGNİTE DIŞI NEDENLER | | |
| Plevra sıvısı sitolojisi | 36 | - |
| Plevra biyopsisi | 29 | 9 |
| Bronkoskopi | | |
| -Bronş lavajı sitolojisi | 6 | - |
| -Bronş biyopsisi | 1 | - |
| Balgam Sitolojisi | 6 | - |

BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen sialik asit değerleri tablolarda gösterilmiştir. Tablo-6, tüm olguların plevra sıvısı ve serum sialik asit düzeylerini, Tablo-7, kontrol grubunun serum sialik asit değerlerini içermektedir. Tablo- 8 ve 9 ise sırasıyla malignite tesbit edilen olgularımız ile malignite dışı hastalıkları olan vakalarımızın plevra sıvısı ve serum sialik asit düzeylerini kapsamaktadır. Tablo- 8 ve 9' daki değerlerin dağılımı şekil- 6 ve7' de gösterilmiştir.

Ortalama sialik asit düzeyi maligniteli hastalarda 0.128 ± 0.045 mg/ml, malignite dışı hastalıklarda 0.101 ± 0.031 mg/ml olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda elde edilen ortalama sialik asit değeri ise 0.074 ± 0.018 mg/ml dir. Bu değerler göstermektedir ki çalışmamızdaki her iki hasta grubunun ortalama sialik asit düzeyleri kontrol grubununkinden yüksektir. Gerek maligniteli hasta grubunun gerekse malignite dışı hastalıklar grubunun ortalama serum sialik asit düzeyleri ile kontrol grubunda elde edilen değer arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0.01, p < 0.01$). Elde edilen değerlerden, malignitelerde ortalama sialik asit düzeyinin, diğer hastalıklarda bulunan ortalama sialik asit düzeyinden yüksek olduğu da anlaşılmaktadır. Bu iki grup arasındaki fark ta istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

Çalışmamızda plevra sıvılarında elde edilen ortalama sialik asit değerleri ise malignitelerde 0.092 ± 0.021 mg/ml , malignite dışı hastalıklarda ise 0.071 ± 0.022 mg/ml olarak gerçekleşmiştir. Bu

değerlerden anlaşıldığı gibi malignite kaynaklı plevra sıvılarında sialik asit düzeyi, diğer nedenlere bağlı sıvılara oranla yüksektir. Her iki grubun ortalama plevra sıvısı değerleri arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.01$). Her iki grupta elde edilen ortalama plevra sıvısı sialik asit düzeyleri ve aralarındaki istatistiksel ilişki şekil-4' de belirtilmiştir. Şekil- 5 ise ortalama serum sialik asit düzeyleri ile aralarındaki istatistiksel ilişkiyi göstermektedir. Elde edilen tüm ortalama değerler tablo-10' da toplanmıştır.

Yaptığımız çalışmada her iki hasta grubunda elde edilen plevra sıvısı sialik asit düzeyleri serum düzeylerine oranlanmış ve bulunan değerler tablo-11' de gösterilmiştir. Bu değerlerin ortalaması maligniteli hastalarda 0.76 ± 0.21 , diğer grupta 0.65 ± 0.18 olarak bulunmuş olup ikisi arasındaki fark istatistiksel anlamlılık ifade etmektedir ($p < 0.01$). Bu durum maligniteli hasta grubunda plevra sıvısı sialik asit konsantrasyonunun serumda olduğundan daha fazla arttığına göstergesidir.

Çalışmamızda plevra sıvıları ile serum sialik asit düzeyleri arasındaki bağıntı da incelenmiş, her ikisinin birbirleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Bu ilişki serum sialik asit konsantrasyonuna bağlı olarak plevra sıvısı sialik asit konsantrasyonunun da artması yönündedir. Bu durum şekil- 8 ve 9 da izlenmektedir.

TABLO-6. Çalışmamızda Elde Edilen Sialik Asit Düzeyleri

| Olgu No | $\mu\text{mol/ml}$ | mg/ml | $\mu\text{mmol/ml}$ | mg/ml |
|---------|--------------------|----------------|---------------------|----------------|
| 1 | 0.450 | 0.139 | 0.318 | 0.098 |
| 2 | 0.412 | 0.127 | 0.213 | 0.065 |
| 3 | 0.789 | 0.243 | 0.350 | 0.108 |
| 4 | 0.295 | 0.091 | 0.081 | 0.025 |
| 5 | 0.271 | 0.083 | 0.196 | 0.060 |
| 6 | 0.414 | 0.127 | 0.200 | 0.061 |
| 7 | 0.352 | 0.108 | 0.173 | 0.053 |
| 8 | 0.312 | 0.096 | 0.388 | 0.119 |
| 9 | 0.275 | 0.084 | 0.198 | 0.061 |
| 10 | 0.388 | 0.119 | 0.295 | 0.091 |
| 11 | 0.594 | 0.183 | 0.368 | 0.113 |
| 12 | 0.409 | 0.126 | 0.272 | 0.084 |
| 13 | 0.400 | 0.123 | 0.206 | 0.063 |
| 14 | 0.360 | 0.111 | 0.260 | 0.080 |
| 15 | 0.313 | 0.096 | 0.314 | 0.069 |
| 16 | 0.385 | 0.118 | 0.200 | 0.061 |
| 17 | 0.322 | 0.102 | 0.277 | 0.085 |
| 18 | 0.232 | 0.071 | 0.230 | 0.071 |
| 19 | 0.199 | 0.061 | 0.128 | 0.039 |
| 20 | 0.255 | 0.078 | 0.284 | 0.087 |
| 21 | 0.437 | 0.135 | 0.166 | 0.051 |
| 22 | 0.160 | 0.049 | 0.118 | 0.036 |
| 23 | 0.376 | 0.116 | 0.381 | 0.117 |
| 24 | 0.368 | 0.113 | 0.235 | 0.072 |
| 25 | 0.439 | 0.135 | 0.184 | 0.056 |
| 26 | 0.426 | 0.131 | 0.411 | 0.126 |
| 27 | 0.464 | 0.143 | 0.248 | 0.076 |
| 28 | 0.456 | 0.140 | 0.427 | 0.131 |
| 29 | 0.283 | 0.087 | 0.146 | 0.045 |
| 30 | 0.479 | 0.148 | 0.304 | 0.093 |
| 31 | 0.363 | 0.112 | 0.341 | 0.105 |
| 32 | 0.339 | 0.104 | 0.298 | 0.092 |
| 33 | 0.483 | 0.133 | 0.230 | 0.071 |
| 34 | 0.469 | 0.144 | 0.216 | 0.066 |
| 35 | 0.429 | 0.132 | 0.241 | 0.074 |
| 36 | 0.313 | 0.096 | 0.326 | 0.100 |
| 37 | 0.305 | 0.094 | 0.280 | 0.086 |
| 38 | 0.394 | 0.121 | 0.212 | 0.065 |
| 39 | 0.510 | 0.157 | 0.339 | 0.104 |
| 40 | 0.438 | 0.135 | 0.364 | 0.112 |
| 41 | 0.315 | 0.097 | 0.284 | 0.087 |
| 42 | 0.840 | 0.259 | 0.260 | 0.080 |
| 43 | 0.296 | 0.091 | 0.234 | 0.072 |
| 44 | 0.386 | 0.119 | 0.346 | 0.106 |
| 45 | 0.258 | 0.079 | 0.280 | 0.086 |
| 46 | 0.416 | 0.128 | 0.244 | 0.073 |

Tablo-6.(devam)

| | | | | |
|----|-------|-------|-------|-------|
| 47 | 0.457 | 0.141 | 0.202 | 0.062 |
| 48 | 0.188 | 0.058 | 0.772 | 0.053 |
| 49 | 0.334 | 0.103 | 0.304 | 0.093 |
| 50 | 0.319 | 0.098 | 0.208 | 0.064 |
| 51 | 0.518 | 0.160 | 0.363 | 0.112 |
| 52 | 0.340 | 0.105 | 0.071 | 0.021 |
| 53 | 0.288 | 0.088 | 0.208 | 0.064 |
| 54 | 0.400 | 0.123 | 0.306 | 0.094 |
| 55 | 0.385 | 0.118 | 0.283 | 0.087 |
| 56 | 0.338 | 0.104 | 0.266 | 0.082 |
| 57 | 0.288 | 0.088 | 0.238 | 0.073 |
| 58 | 0.373 | 0.115 | 0.250 | 0.077 |
| 59 | 0.356 | 0.110 | 0.260 | 0.080 |
| 60 | 0.392 | 0.121 | 0.250 | 0.077 |
| 61 | 0.325 | 0.100 | 0.150 | 0.046 |
| 62 | 0.408 | 0.126 | 0.337 | 0.104 |
| 63 | 0.414 | 0.127 | 0.303 | 0.093 |
| 64 | 0.348 | 0.107 | 0.230 | 0.071 |
| 65 | 0.213 | 0.065 | 0.188 | 0.058 |
| 66 | 0.331 | 0.102 | 0.235 | 0.072 |
| 67 | 0.364 | 0.112 | 0.248 | 0.076 |
| 68 | 0.369 | 0.114 | 0.206 | 0.063 |
| 69 | 0.355 | 0.109 | 0.236 | 0.072 |
| 70 | 0.448 | 0.138 | 0.315 | 0.097 |

Tablo-7. Kontrol Grubu Serum Sialik Asit Değerleri

| | $\mu\text{mol/ml}$ | mg/ml |
|----|--------------------|----------------|
| 1 | 0.248 | 0.076 |
| 2 | 0.328 | 0.101 |
| 3 | 0.223 | 0.068 |
| 4 | 0.211 | 0.065 |
| 5 | 0.199 | 0.061 |
| 6 | 0.215 | 0.066 |
| 7 | 0.232 | 0.071 |
| 8 | 0.256 | 0.079 |
| 9 | 0.211 | 0.065 |
| 10 | 0.288 | 0.088 |
| 11 | 0.201 | 0.062 |
| 12 | 0.223 | 0.068 |
| 13 | 0.140 | 0.043 |
| 14 | 0.421 | 0.130 |
| 15 | 0.274 | 0.084 |
| 16 | 0.237 | 0.073 |
| 17 | 0.214 | 0.066 |
| 18 | 0.199 | 0.061 |
| 19 | 0.221 | 0.068 |
| 20 | 0.250 | 0.077 |

Tablo-8. Malignitelere Elde Edilen Sialik Asit Değerleri (mg/ml)

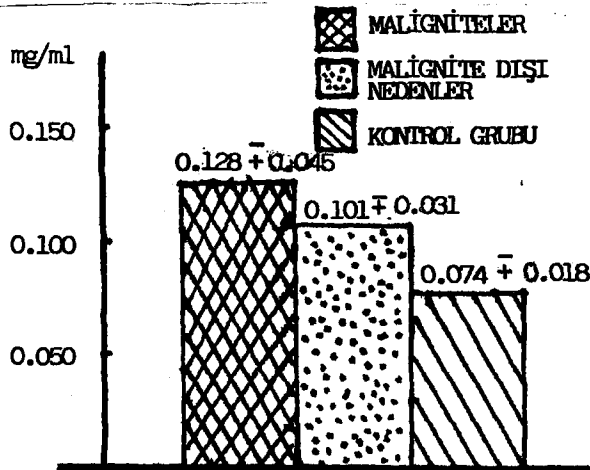
| Olgu No | Serum | Plevra Sıvısı |
|---------|-------|---------------|
| 1 | 0.139 | 0.098 |
| 3 | 0.243 | 0.108 |
| 5 | 0.083 | 0.060 |
| 6 | 0.127 | 0.061 |
| 8 | 0.096 | 0.119 |
| 10 | 0.119 | 0.091 |
| 11 | 0.183 | 0.113 |
| 14 | 0.111 | 0.080 |
| 18 | 0.071 | 0.071 |
| 20 | 0.78 | 0.087 |
| 23 | 0.116 | 0.117 |
| 27 | 0.143 | 0.076 |
| 28 | 0.140 | 0.131 |
| 31 | 0.112 | 0.105 |
| 32 | 0.104 | 0.092 |
| 35 | 0.132 | 0.074 |
| 39 | 0.157 | 0.104 |
| 40 | 0.135 | 0.112 |
| 42 | 0.259 | 0.080 |
| 45 | 0.079 | 0.086 |
| 51 | 0.160 | 0.112 |
| 55 | 0.118 | 0.087 |
| 56 | 0.104 | 0.082 |
| 59 | 0.010 | 0.080 |
| 64 | 0.107 | 0.071 |
| 69 | 0.109 | 0.072 |

Tablo-9. Malignite Dışı Hastalıklarda Elde Edilen Sialik Asit Düzeyleri (mg/ml)

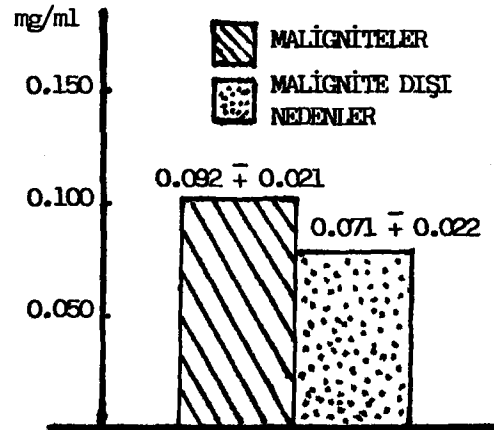
| Olgu No | Serum | Plevra Sıvısı |
|---------|-------|---------------|
| 2 | 0.127 | 0.065 |
| 7 | 0.108 | 0.053 |
| 13 | 0.123 | 0.063 |
| 15 | 0.096 | 0.069 |
| 16 | 0.118 | 0.061 |
| 17 | 0.102 | 0.085 |
| 22 | 0.049 | 0.036 |
| 25 | 0.135 | 0.056 |
| 30 | 0.148 | 0.093 |

Tablo-9.(devam)

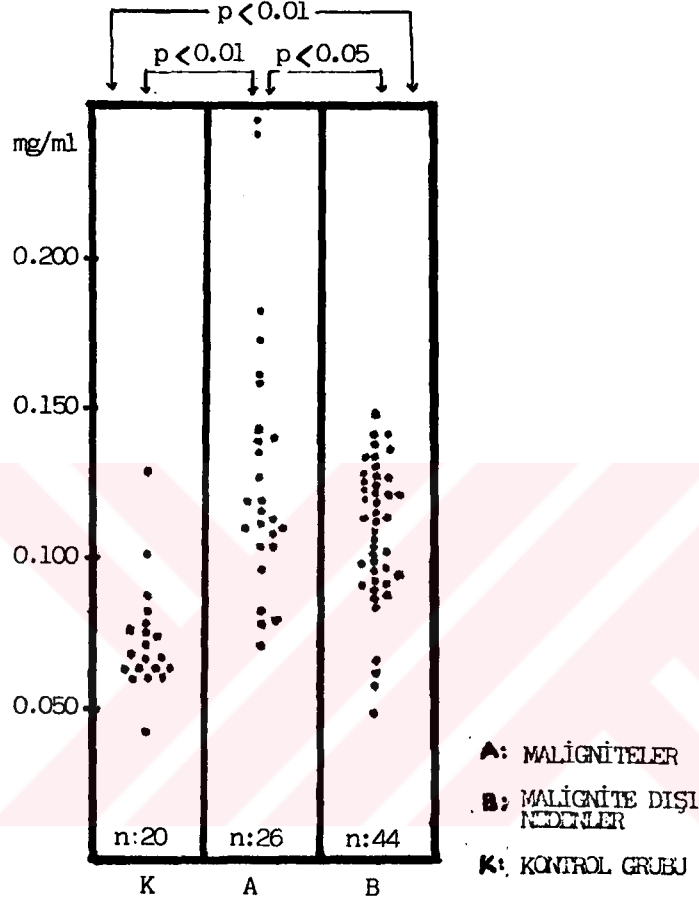
| | | |
|----|-------|-------|
| 34 | 0.144 | 0.066 |
| 37 | 0.094 | 0.086 |
| 38 | 0.121 | 0.065 |
| 41 | 0.097 | 0.087 |
| 43 | 0.091 | 0.072 |
| 47 | 0.041 | 0.062 |
| 50 | 0.098 | 0.064 |
| 53 | 0.088 | 0.064 |
| 62 | 0.126 | 0.104 |
| 63 | 0.127 | 0.093 |
| 66 | 0.102 | 0.072 |
| 67 | 0.112 | 0.076 |
| 70 | 0.138 | 0.097 |
| 12 | 0.126 | 0.084 |
| 21 | 0.135 | 0.051 |
| 24 | 0.113 | 0.072 |
| 26 | 0.131 | 0.126 |
| 33 | 0.133 | 0.071 |
| 44 | 0.199 | 0.106 |
| 46 | 0.128 | 0.073 |
| 49 | 0.103 | 0.093 |
| 54 | 0.123 | 0.094 |
| 57 | 0.088 | 0.073 |
| 60 | 0.121 | 0.077 |
| 65 | 0.065 | 0.058 |
| 68 | 0.114 | 0.063 |
| 4 | 0.091 | 0.025 |
| 9 | 0.084 | 0.061 |
| 19 | 0.061 | 0.039 |
| 29 | 0.087 | 0.045 |
| 36 | 0.096 | 0.100 |
| 48 | 0.058 | 0.053 |
| 52 | 0.105 | 0.021 |
| 58 | 0.115 | 0.077 |
| 61 | 0.100 | 0.046 |



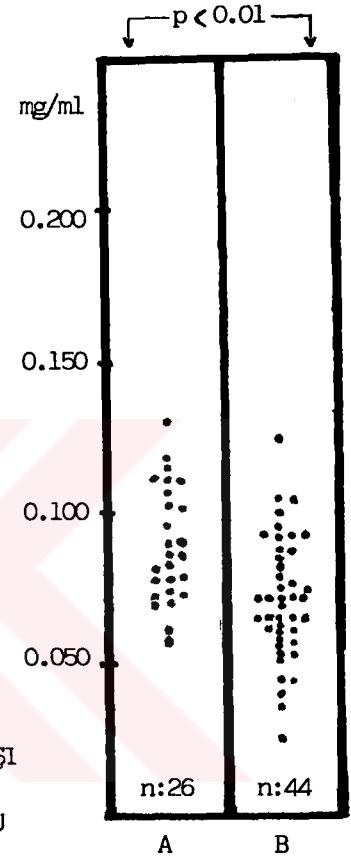
Şekil-4. Ortalama Serum Salivik Asit Düzeyleri



Şekil-5. Ortalama Plevra Sıvısı Salivik Asit Düzeyleri



Şekil-6. Serum Sialik Asit Değerlerinin Dağılımı



Şekil-7. Plevra Sıvısı Sialik Asit Değerlerinin Dağılımı

Tablo-10. Çalışmamızda Elde Edilen Ortalama Serum ve Plevra Sıvısı Sialik Asit Düzeyleri (mg/ml)

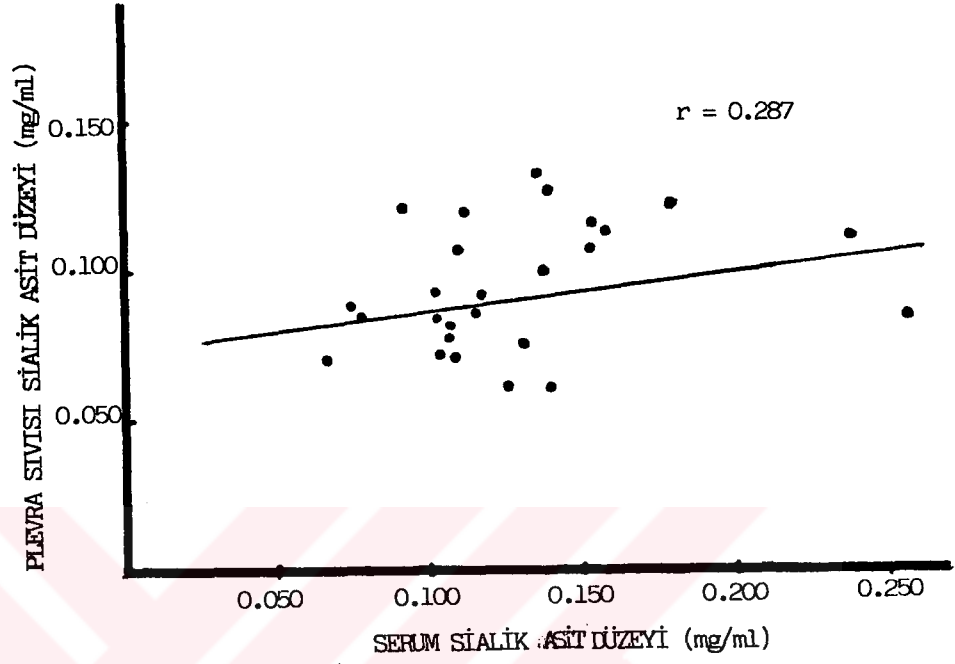
| | Serum | Plevra Sıvısı |
|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Maligniteler | $0,128 \pm 0,045$ | $0,092 \pm 0,021$ |
| Malignite Dışı Hastalıklar | $0,101 \pm 0,031$ | $0,071 \pm 0,022$ |
| Kontrol | $0,074 \pm 0,018$ | |

a: ortalama

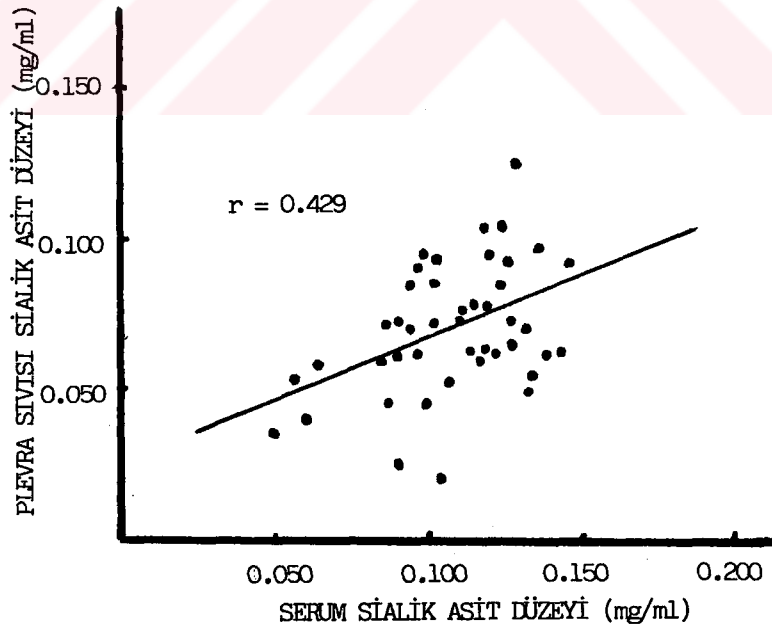
b: standart hata

Tablo-11. Plevra Sıvısı /serum sialik asit düzeyi oranları

| Maligniteler | | Malignite Dışı Nedenler | |
|---------------------|------|--------------------------------|------|
| Olgu No | | Olgu No | |
| 1 | 0.70 | 2 | 0.51 |
| 3 | 0.44 | 7 | 0.49 |
| 5 | 0.72 | 13 | 0.51 |
| 6 | 0.48 | 15 | 0.71 |
| 8 | 1.23 | 16 | 0.51 |
| 10 | 0.76 | 17 | 0.83 |
| 11 | 0.61 | 22 | 0.73 |
| 14 | 0.72 | 25 | 0.41 |
| 18 | 1.00 | 30 | 0.62 |
| 20 | 1.11 | 34 | 0.45 |
| 23 | 1.00 | 37 | 0.91 |
| 27 | 0.53 | 38 | 0.53 |
| 28 | 0.93 | 41 | 0.89 |
| 31 | 0.93 | 43 | 0.79 |
| 32 | 0.88 | 47 | 0.43 |
| 35 | 0.56 | 50 | 0.65 |
| 39 | 0.66 | 53 | 0.73 |
| 40 | 0.82 | 62 | 0.82 |
| 42 | 0.30 | 63 | 0.73 |
| 45 | 1.08 | 66 | 0.70 |
| 51 | 0.70 | 67 | 0.67 |
| 55 | 0.73 | 70 | 0.70 |
| 56 | 0.78 | 12 | 0.66 |
| 59 | 0.72 | 21 | 0.37 |
| 64 | 0.66 | 24 | 0.63 |
| 69 | 0.66 | 26 | 0.96 |
| | | 33 | 0.53 |
| | | 44 | 0.89 |
| | | 46 | 0.57 |
| | | 49 | 0.90 |
| | | 54 | 0.76 |
| | | 57 | 0.82 |
| | | 60 | 0.63 |
| | | 65 | 0.89 |
| | | 68 | 0.55 |
| | | 4 | 0.27 |
| | | 9 | 0.72 |
| | | 19 | 0.63 |
| | | 29 | 0.51 |
| | | 36 | 1.04 |
| | | 48 | 0.91 |
| | | 52 | 0.20 |
| | | 58 | 0.66 |
| | | 61 | 0.46 |



Şekil-8 . Malignitelerde Plevra Sıvısı ve Serum Sialik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki



Şekil-9. Malignite Dışı Hastalıklarda Plevra Sıvısı ve Serum Sialik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki

TARTIŞMA

Tümör markerleri klinik onkolojide giderek önem kazanmaktadır (38). Güvenilir tümör markerlerinin veya neoplazma ile ilişkili maddelerin bulunması bir çok araştırmacının hedefidir. Bugüne kadar tümör markeri olarak tanımlanan biyokimyasal ürünlerin çoğu malignite dışı hastalıklarda da pozitif sonuç verebilmektedir (9).

Tümör markerlerinin belirli bir tür kanserin tanısında ve izlenmesinde kullanılabilmesi yanında neoplastik hastalıklarda genel bir tanı aracı olmaları da arzulanan. İkinci durumda bu markerlerin spesifik olması gerekmeyebilir (38). Tanımlanan markerler arasında tam anlamıyla spesifik olan da yoktur. Mevcutlar arasında bu özelliğe en yakın olanların Karsinoembriyjenik antijen ve Alfafetoprotein olduğu bildirilmektedir (6).

Sialik asit ikinci grup markerler arasında kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda serum sialik asit konsantrasyonunun bazı neoplazilerde yüksek olduğu bildirilmiştir (3,7,12,15,20,23,24,38). Sialik asitin yüksek bulunduğu neoplaziler arasında meme, akciğer, gastrointestinal sistem, over ve prostat kaynaklı olanlar sayılmaktadır (7,9,13,19,20,38). Diğerleri ile karşılaştırılırsa sialik asite in ilerlemiş malignitelerde en duyarlı marker olduğu da ileri sürülmüştür(13). Sialik asit düzeyi ile kanserin evresi ve tümör yükü arasında korelasyon bulunduğu ve bu korelasyonun karsinoembriyjenik antijene göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (7,13,15,38).

Sialik asitin değişik kanser türlerinde yüksek bulunması onu

spesifik bir tümör markeri olmaktan alıkoymaktadır. Ancak sialik asit gibi nispeten nonspesifik markerler klinikte daha geniş kullanım imkanına sahip olabilmektedirler (38). Serum sialik asit düzeyinin Harvey ve Lipton'un çalışmalarında olduğu gibi uygulanan kemoterapi ve cerrahi müdahale ile korelasyon göstermesi tedavinin izlenmesinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir(12,23).

Sağlıklı kişilerde normal serum sialik asit düzeyi Bolmer ve Davidson'un çalışmasında 0.064 mg/ml, Harvey ve Lipton'un çalışmalarında ise 0.065 mg/ml olarak bulunmuştur(3,12,23). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu serum sialik asit değeri ortalama 0.075 mg/ml olup bulunan bu değer diğer araştırmacıların bildirdiklerinden biraz yüksektir. Ancak daha önceki çeşitli çalışmalarda bildirilen, serum sialik asit düzeyinin maligniteli hastalarda yüksek bulunduğu olgusu, bizim çalışmamızda da gerçekleşmiş ve büyük çoğunluğu akciğer kanseri olan maligniteli hasta grubunun ortalama serum sialik asit düzeyi 0.128 mg/ml olarak bulunmuştur. Bu değer kontrol grubununkinden bir hayli yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p < 0.01$). Maligniteli hasta serumlarındaki ortalama sialik asit düzeyini Bolmer ve Davidson 0.130 mg/ml , Harvey ve Lipton ise 0.100 mg/ml nin üzerinde bildirmektedir(3,12,23). Harvey ve Lipton ortalama sialik asit düzeyini aktif lokalize tümörlerde 0.110 mg / ml, aktif bölgesel tümörlerde 0.121mg/ml , aktif metastatik tümörlerde ise 0.130 mg/ml olarak bildirmişlerdir(12,23).

Krolkowski'de çalışmasında akciğer kanserli hastaların serum sialik asit düzeyinin sağlıklı kişilerdekinden yüksek olduğunu

göstermiştir(20) .Bizim bulduğumuz değerin adı geçen araştıcuların bildirdikleri ile uyumlu olduğu görölmektedir. Elde edilen bu değerler malignitelere serum sialik asit konsantrasyonunun önemli oranda orttığını göstermektedir.

Seröz efüzyonların tanısında sıvının sitolojik incelemesi en spesifik tanı yöntemi olmasına rağmen duyarlılığı azdır(6). Sitolojik bulgular malign sıvıların yaklaşık yarısında pozitifdir (36). Bu nedenle bu sıvıların ayırıcı tanısında, tanısal değeri gösterilmiş tümör markerleri tayininin sitolojik inceleme ile birlikte kullanılması mantıklı bir yaklaşımdır.

Malign tabiatlı plevra sıvıları sık görülen bir komplikasyon olmasına rağmen malignitenin erken bir bulgusu da olabilir. Çeşitli çalışmalar plevra sıvıları da dahil malignite kaynaklı seröz efüzyonlarda başta karsinoembriyjenik antijen olmak üzere ferritin, alfa-1 asit glikoprotein, beta-2 mikroglobulin gibi tümör markerlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmektedir(2,4,6,7). Bir tümör markeri olarak sialik asit te malign tabiatlı periton sıvılarında yüksek bulunmuştur(6). Bizim çalışmamızda ise plevra sıvısında sialik asit düzeyi, malignite kaynaklı olanlarda malignite dışı nedenlere bağlı olanlardan daha yüksektir. Bu değerler malignite kaynakla sıvılarda ortalama 0.092 mg/ml iken diğer grupta 0.071 mg/ml olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ayrıca her bir olgunun plevra sıvısı sialik asit değeri serum değerlerine oranlanmıştır.

Bu oranların ortalama değeri, maligniteli hasta grubunda 0.76 , diğer grupta ise 0.64 olup ikisi arasındaki fark ta istatistiksel yönden anlamlıdır. Yani plevra sıvısı / serum sialik asit düzeyi oranı malign tabiatlı plevra sıvılarında diğerlerinden daha yüksek olup, bundan çıkarılacak sonuç kanserli hastalarda sialik asit konsantrasyonunun plevra sıvısında, serumda olduğundan daha fazla oranda arttığıdır. Bu durum sialik asitin plazmadaki diğer maddeler gibi plevra kapillerleri yoluyla plevra sıvısına geçmesi yanında plevrayı infiltre etmiş malign hücrelerden de açığa çıkararak plevra sıvısına karıştığını düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle plevra yüzeyindeki tümör hücrelerinden plevra sıvısına karışan sialik asit plevra sıvısındaki konsantrasyonu arttırmaktadır.

Bu durumda nedeni belirlenemeyen plevra sıvılarının ayırıcı tanısında serum ve plevra sıvısı sialik asit düzeyinin birlikte değerlendirilmesinin daha fazla kolaylık sağlayacağı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda plevra sıvısı sialik asit konsantrasyonunun , serum konsantrasyonu ile bağıntılı olduğu da gösterilmiştir. Bu bağıntı sialik asitin plevra sıvısındaki konsantrasyonunun serum konsantrasyonu ile orantılı olarak artması şeklinededir. Ancak bu bağıntı, başka bir deyimle korelasyon, malignite dışı hastalıklar grubunda, maligniteli hasta grubuna göre daha kuvvetlidir. Bunu malignite dışı hastalıklarda serumdaki sialik asit konsantrasyonunun plevra sıvısına daha fazla yansıdağı yada plevra sıvısı konsantrasyonunun bu hastalıklarda serum konsantrasyonundan daha fazla etkilendiği şeklinde ifade edebiliriz. Malignite-

lerde de plevra sıvısı sialik asit konsantrasyonu , serum konsantrasyonu ile orantılı şekilde artmakla beraber bu artış diğer hastalıklara göre serum konsantrasyonuna daha az bağımlıdır. Bunun nedeni, plevra sıvısı/serum sialik asit konsantrasyonu oranlarından da anlaşıldığı gibi, malignitelerde plevra sıvısı sialik asit konsantrasyonunun, serumda olduğundan daha fazla oranda artmış olmasıdır. Bu durumda malignite dışı hastalıklarda plevra sıvısındaki sialik asit konsantrasyonunun da tesbit edilen artışın , yükselmiş serum konsantrasyonunun sonucu olduğu, malignitelerde ise aynı zamanda plevradaki tümör hücrelerinin de bu artışta rol oynadığı söylenebilir.

Serum sialik asit konsantrasyonunun kronik veya dejeneratif hastalıklarda da arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Romatoid artrit, tüberküloz , multipl skleroz bu hastalıklardandır. Kronik böbrek yetmezliğinde de bu durum söz konusudur(7,13,15,38). Malignite dışı hastalıklarda serum sialik asit konsantrasyonu Harvey ve Lipton'un çalışmalarında 0.076 mg/ml olarak bildirilmiştir(12,23). Bu değer bizim çalışmamızda ise 0.101 mg/ml olarak bulunmuş olup kontrol grubunda elde ettiğimiz değerden yüksektir. Ancak bu hastalıklardaki sialik asit konsantrasyonu malignitelerdekinden düşüktür. Başka bir ifadeyle serum sialik asit konsantrasyonu malignite dışı hastalıklarda normale göre artmış olmasına rağmen malignitelerde olduğu kadar yüksek oranda değildir.

Goldschalk, serum sialik asitinin %90 oranında alfa ve beta globulinlere bağlı bulunduğunu göstermiş ve bu proteinlerin serum düzeyindeki değişmelerin serum sialik asit düzeyini etkileyeceğini bil-

dirmiştir(5). Bu durum malignite dışı hastalıklarda serum sialik asit düzeyinde tesbit edilen yükselmeyi açıklayabilir.

Malignite dışı hastalıklarda da serum sialik asit konsantrasyonunun yüksek bulunması sialik asit değerlerini yorumlarken dikkatli olmayı gerektirmektedir.



SONUÇ

Malignite kaynaklı plevra sıvılarının tanısında plevra biyopsisi ve sıvının sitopatolojik incelemesi en güvenilir tanı yöntemi olmasına rağmen bunlardan sonuç alınamadığı vakalar seyrek değildir. Bu gibi durumlarda tanıya yardımcı olmak üzere tümör markerleri giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda, malignite tesbit edilen olgularda plevra sıvısı ve serum sialik asit düzeyinin , diğer olgulardakinden yüksek olduğu gösterilmiştir. Plevra sıvısı/ serum sialik asit düzeyi oranının malignite kaynaklı sıvılarda, diğer nedenlere bağlı sıvılardakinden büyük olması ise , plevra sıvısındaki sialik asit içeriğinde plazmanın yanısıra plevra yüzeyindeki tümör hücrelerinin de katkısı olduğu sonucunu doğurmuştur.

Bu bulgular ışığında bir tümör markeri olarak sialik asitin nedeni belirlenemeyen plevra sıvılarının ayırıcı tanısında, diğer tanı yöntemleri ile birlikte kullanılabilir değerde bir inceleme yöntemi olabileceği kanısı ortaya çıkmaktadır. Plevra sıvısı sialik asit düzeyi ta - yini, serumdaki ile birlikte yapılırsa bu incelemenin değeri daha da artmaktadır.

ÖZET

Plörezilerde etyolojik nedenin bulunması bazen kolay olmayabilir. Malignite kaynaklı plörezilerin ayırıcı tanısında diğer tanı yöntemlerinin yanında plevra sıvısında bazı biyokimyasal ürünlerin araştırılması üzerinde de durulmaktadır.

Bu çalışmada 1989-1990 yıllarında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında yatırılarak tetkik edilen plörezili 70 hastanın plevra sıvısı ve serum sialik asit düzeyleri ile kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı 20 kişinin serum sialik asit düzeyleri araştırıldı. Plörezi , olgularımızın 26'sında büyük çoğunluğu akciğer kanseri olmak üzere, malignite kaynaklı, 44'ünde ise malignite dışı nedenlere bağlı idi.

Maligniteli hastalarda serum sialik asit düzeyinin, kontrol grubu ve malignite dışı hastalıklardakinden yüksek olduğu tesbit edildi. Malignite dışı hastalıklarda serum sialik asit düzeyinin kontrol grubuna göre arttığı ancak bu artışın malignitelerdeki kadar yüksek oranda olmadığı gözlemlendi.

Maligniteli olgularımızda, plevra sıvısı sialik asit düzeyinin malignite dışı nedenlerden kaynaklanmış plevra sıvılarındakinden yüksek olduğu belirlendi. Bu hastalarda plevra sıvısı /serum sialik asit düzeyi oranı da diğer hasta grubundakinden büyüktü. Plevra sıvısı sialik asit

konsantrasyonunun serum sialik asit konsantrasyonu ile bağıntılı olduğu da bulgularımız arasında yer aldı.

Bu bulgulara gore plevra sıvısında sialik asit duzeyi tayininin malignite kaynaklı sıvılarda tanısal değeri olabileceği sonucuna varıldı.



KAYNAKLAR

- 1- Akkaynak S. Solunum Hastalıkları. Ankara: Taş Kitabevleri, 1980:22,325-333
- 2- Body J J, Sculier J P, Raymakers N, et Al. Evaluation of Squamous Cell Carcinoma Antigen as a New Marker for Lung Cancer. *Cancer* 65 : 1552-1559, 1990
- 3- Bolmer S D , Davidson E. Preparation and Properties of a Glycoprotein Associated with Malignancy. *Biochemistry* 20: 1047-1054, 1981
- 4- Booth S N, King JPG , Leonard J C and Dykes PW. Serum Carcinoembryonic Antigen in Clinical Disorders. *Gut* 14:794-799,1973
- 5- Carter A, Martin NH. Serum Sialic Acid Levels in Health and Disease. *J Clin Pathol* 15: 69-72, 1962
- 6- Colli A. , Buccino G, Cocciolo M et Al. Diagnostic Accuracy of Sialic Acid in the Diagnosis of Malignant Ascites. *Cancer* 63: 912-916, 1989
- 7- Dnistrian A M, Schwartz M K, Katopodis N et Al. Serum Lipid-Bound Sialic Acid as a Marker in Breast Cancer. *Cancer* 50:1815-1819, 1982
- 8- Emmelot P. Biochemical Properties of Normal and Neoplastic Cell Surfaces ; a Review . *Eur J Cancer* 9:319-333, 1973
- 9- Erbil M K, Jones JD and Klee GG. Use and Limitations of Serum Total and Lipid -Bound Sialic Acid Concentrations as Markers for Colorectal Cancers. *Cancer* 55 : 404-409, 1985
- 10- Fishman AP, Kinasevitz GT. Pleural Dynamics and Effusions. In: Fishman AP,ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mc Graw-Book Company, 1988: 2117-2133
- 11- Hakomori S. Glycolipids of Tumor Cell Membrane. *Adv Cancer Res* 17:265-308, 1973
- 12- Harvey HA, Lipton AL, White D and Davidson E. Glycoproteins and Human Cancer: II. Correlation between Circulating Level and Disease Status. *Cancer* 47: 324-327, 1981
- 13- Hogan-Ryan A, Fennelly JJ, Jones M et Al. Serum Sialic Acid and CEA Concentrations in Human Breast Cancer . *Br J Cancer* 41:587-597, 1980

- 14- Jourdian GW, Dean L and Roseman S. The Sialic Acids. A Periodate- Resorcinol -Method for the Quantitative Estimation of Free Sialic Acids and their Glycosides. *J Biol Chem* 246:430-435, 1971
- 15- Katopodis N, Hirshaut Y, Geller N and Stock C. Lipid-Associated Sialic Acid for the Detection of Human Cancer. *Cancer Res* 42:5270-5275, 1982
- 16- Klee GG and Go VLW. Serum Tumor Markers . *Mayo Clin Proc* 57:129-132, 1982
- 17- Klockars M, Weber T, Tanner P et Al. Pleural Fluid Ferritin Concentration in Human Disease. *J Clin Pathol* 38:818-824, 1985
- 18- Koldaş L, Yıldırım N, Yenel F. Plevra Sıvılarında Kolesterolün Tanı Değeri. *Solunum Hastalıkları* 1(2): 30-41, 1990
- 19- Kökoğlu E, Sönmez H and Sarıoğlu AÇ. Subcelluar Localisation of Sialic Acid in Human Brain Tumors. *Cancer Letters* 43:29-31, 1988
- 20- Krolkowski FJ, Reuter K et Al. Serum Sialic Acid Levels in Lung Cancer Patients. *Pharmacology* 14: 47-51, 1976
- 21- Levalle EC and Carr DT. Pleural Effusions . A Statistical Study of 436 Patients. *New Eng J Med* 252:79-83, 1955
- 22- Light RW, MacGregor MI et Al. Pleural Effusions: The Diagnostic Separation of Transudates and Exudates. *Ann Int Med* 77:507-513, 1972
- 23- Lipton A, Harwey HA et Al. Glycoproteins and Human Cancer.I. Circulating Levels in Cancer Serum. *Cancer* 43:1766-1771, 1979
- 24- Mabry EW and Carubelli R. Sialic Acid in Human Cancer. *Experientia* 28: 182-183, 1971
- 25- Macbeth RAL and Bekesi JG. Plasma Glycoproteins in Various Disease States Including Carcinoma. *Cancer Res* 22:1170-1176, 1962
- 26- Macbeth RAL and Bekesi JG. Plasma Glycoproteins in Malignant Disease. *Arch Surg* 88:633-637, 1964
- 27- Martinez -Vea A, Gatel JM, Segura F et Al. Diagnostic Value of Tumoral Markers in Serous Effusions. *Cancer* 50:1783-1788, 1982
- 28- Meisel S, Shamiss A, Thaler M et Al. Pleural Fluid to Serum Bilirubin Concentration Ratio for the Separation of Transudates from Exudates. *Chest* 98:141-144, 1990

- 29- Milano G, Krebs BP, Duplay H and Lalanne CM. Use of Tumor Markers as a Supplement to Cytology in Diagnosis of Malignant Effusions . Clin Chem 26: 1632 ,1980
- 30- Niwa Y, Kishimoto H and Shimokata K. Carcinomatous and Tuberculous Pleural Effusions. Comparison of Tumor Markers. Chest 87:351-355, 1985
- 31- Ocana I, Martinez-Vasquez JM et Al. Adenosine Deaminase in Pleural Fluids. Chest 84:51-53, 1984
- 32- Peterman TA and Speicher CE. Evaluating Pleural Effusions. A two Stage Laboratory Approach. JAMA 252:1051-1053, 1984
- 33- Pettersson T, Ojala K and Weber T. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Pleural Effusions. Acta Med Scand 215:299-304, 1984
- 34- Pistolesi M, Miniati M and Giuntini C. Pleural Liquid and Solute Exchange. Am Rev Respir Dis 140:825-847, 1989
- 35- Riska H, Petterson T, Frøseth B and Klockars M. Beta-2 Microglobulin in Pleural Effusions. Acta Med Scand 211:45-50,1982
- 36- Rittgers RA, Loewenstein MS- Feinerman AE et Al. Carcinoembryonic Antigen Levels in Benign and Malignant Pleural Effusions. Ann Int Med 88:631-634, 1978
- 37- Ronquist G and Nou AE. Serum Sialyltransferase and Fucosyltransferase Activities in Patients with Bronchial Carcinoma. Cancer 52:1679-1683, 1983
- 38- Silver HKB, Karim KA, Archibald EL and Salinas FA. Serum Sialic Acid and Sialyltransferase as Monitors of Tumor Burden in Malignant Melanoma Patients. Cancer Res 39:5036-5042, 1979
- 39- Spiro RG. Glycoproteins: Structure, Metabolism and Biology. N Eng J Med 269: 566-572, 1963
- 40- Storey DD, Dines DE, Coles DT Pleural Effusion. A Diagnostic Dilemma?. JAMA 236: 2183-2186, 1976
- 41- Tamura S, Nishigaki T, Moriwoiki Y et Al. Tumor Markers in Pleural Effusion Diagnosis . Cancer 61:298-302, 1988
- 42- Van-Beek WP, Smets LA and Emmelot P.Increased Sialic Acid Density in Surface Glycoprotein of Transformed and Malignant Cells- a General Phenomenon ? . Cancer Res 33:2913-2922, 1973

- 43- Viodutio AO, Adler RH and Brason FW. Diagnostic Value of Biochemical Analysis of Pleural Effusions. Carcinoembryonic Antigen and Beta-2 Microglobulin. Am J Clin Pathol 71:210-214, 1979
- 44- Walopl W, Chretien M, Colman NC et Al. The Use of Biomarkers in the Prediction of Survival in Patiens with Pulmonary Carcinoma. Cancer 65: 2033-2046, 1990
- 45- Warren L. The Thiobarbituric Acid Assay of Sialic Acids. J Biol Chem 234:1971 -1975, 1959