

60558

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

**MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLARDA
CYFRA 21-1, CA-125, CA 19-9, p-53
DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Can SEVİNÇ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Atila AKKOÇLU
İZMİR-1997

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DÜZENLEME VE İZLENİM BÜYÜK KURULU

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgilerini aktararak yetişmemde büyük emeği olan Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Atila AKKOÇLU başta olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN, Doç. Dr. Arif Hikmet ÇİMRİN, Yard. Doç. Dr. Oya AKPINAR, Uz. Dr. Oğuz KİLİNÇ, materyal toplanması aşamasında yardımlarından dolayı Dr. Remzi ALTIN, tezimin çalışılmasında katkıda bulunan Biokimya Anabilim Dalından Dr. Hüray İŐLEKEL ve kliniğimizin tüm çalışanlarına sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Can SEVİNÇ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	55
6. ÖZET.....	63
7. KAYNAKLAR.....	64

GİRİŞ VE AMAÇ

Malign plevral effüzyonlar sık karşılaşılan bir klinik antite olup, tanı ve tedavi aşamasında birçok sorunları beraberinde getirmektedir. Hastanın yaşam kalitesini oldukça bozar. Dispne ve bazen yan ağrısı ile bunalan hasta hekiminden biran önce yardımcı olmasını beklemektedir. Bu aşamada hekimin çabası kesin tanı yönündedir. Uygulanacak özgün tedavi yöntemlerine girişmek için bu çok önemli olup, olası diğer patolojilerden ayrımı yapılmalıdır. Bilinen bir malignansi olan olgularda tanıya varmak için daha ısrarlı olunabilirken, bunun dışındaki durumlarda tanı genellikle rutin incelemelerin sürpriz bir sonucu olarak karşımıza çıkar. Ponksiyonla alınan sıvının eksüda niteliğinde olması, glukoz içeriğinin düşüklüğü, hemorajik olması, düşük pH'ya sahip olması malign plevral efüzyonla karşı karşıya olabildiğimizi düşündürürken, kesin tanı ancak sıvı örneğinin sitolojik incelemesi veya plevra biopsi materyalinin histopatolojik değerlendirmesi ile konulabilmektedir. Ancak bazen tüm bu tanısal işlemlere karşın sonuç alınamamakta ve işlemlerin tekrarlanması gerekmekte, zaman kaybı ile hastaların umutsuzluğu artmaktadır.

Bu çalışmada, rutin incelemeler ile "malign plevral effüzyon" kesin tanısına varılan olgular, benign kaynaklı plörezi olgularıyla karşılaştırılarak, sıvıların sitokeratin 19 fragmanı "Cyfra 21-1", tümör supressör protein p53'ün mutant formu, CA 19-9 ve CA-125 marker düzeylerinin tanıya katkılarının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Plevra akciğer parankimini, mediasteni, diafragma ve göğüs kafesini çevreleyen seröz membrandır. Visseral ve parietal plevra olarak ikiye ayrılır. Viseral plevra akciğer membranını göğüs duvarı, mediasten, diafragma ile temas ettiği yerlerle birlikte interlober fissürlerde de sarar. Parietal plevra ise torasik kaviteyi çevreler. Çevrelediği intratorasik yüzeye paralel olarak kostal, mediastinal ve diafragmatik parietal plevra diye bölümlere ayrılır. Visseral ve parietal plevra hiler bölgelerde birleşirler.

Parietal ve visseral plevra yaprakları arasında normalde ince bir sıvı tabakası bulunur, miktarı 5-15 ml.'dir. Bu sıvı tabakasının nemlendirme fonksiyonu vardır ve solunum hareketleri sırasında viseral plevranın parietal plevra boyunca kaymasını sağlar. İki plevra yaprağı arasındaki potansiyel boşluğa plevra boşluğu denir. Mediasten sağ ve sol plevra boşluklarını tamamen birbirinden ayırır.

Normal plevra düzgün yüzeyli, parlak ve yarıgeçirgendir. Işık mikroskopu ile incelendiğinde beş kattan oluşur.

1. Mezotel hücre tabakası
2. Submezotelial bağ dokusu tabakası
3. Süperfisial elastik tabaka
4. Subplevral bağ dokusu tabakası (damar, sinir ve lenfatikler bulunur.)
5. Derin fibroelastik tabaka

Visseral ve parietal plevra tek katlı yassı mezotel hücreleri ile döşenmiştir. Bu mezotel hücreleri 6-12 mikron çapındadır. Hücreler yassı, küboidal veya kolumnar olabilir. Nükleus genellikle ovoiddir, sitoplazmada çok sayıda organel bulunur. Bunlar; mitokondriler, granüllü endoplazmik retikulum, poliribozomlar, prekeratin fibriller, golgi cisimcikleri ve glikojen granülleridir. Mezotel hücrelerinin kesintiye uğraması halinde hücrelerin mitozu ve migrasyonu sonucu defekt kapanır. İritasyon sonucu hücreler retrakte olur, komşu hücrelerle devamlılığı hücre köprücükleri aracılığı ile sağlarlar. Mezotel hücreleri sık olarak plevral yüzeyden koparlar ve plevral sıvıda serbest olarak bulunurlar, bu durumda yuvarlak veya ovaldirler. Hücreler organelden zengindir, fagositoz ve eritrofagositoz yeteneğindeki makrofaj hücrelerine dönüşebilirler. Bu şekilde transforme olan hücrelerin sitoplazmalarında vakuoller bulunur. Plevral sıvıda bulunan bütün makrofajlar mezotel hücrelerinden

köken almazlar, bir kısmı periferik kan mononükleer hücrelerinden, bir kısmı ise alveoler makrofajlardan köken alabilir. Mezotel hücreleri doku kültürlerinde üretildiklerinde fibroblastlara dönüşürler (1).

Plevral yüzey elektron mikroskopu ile incelendiğinde, yassılaştırmış veya kabarık oldukları görülür. Visseral plevranın çoğunu ve parietal plevranın subkostal bölgeleri ile plevral sinüsleri bu kabarık bölgeler oluştururlar. Bu alanların alttaki yapılarda rijidite olmamasından kaynaklandığı sanılmaktadır (1).

Elektron mikroskopu plevral yüzeylerde diffüz olarak mikrovillüsleri de gösterir. Mikrovillüslerin düzensiz dağıldıkları görülür. Mikrovillüsler en çok visseral plevranın inferior kısımları ile parietal plevranın anterior ve inferior mediastinal yüzeylerinde bulunur. Mikrovillüsler ortalama 0.1 mikron çapında olup, uzunlukları 0.5-1.9 mikron arasında değişir. Mikrovillüslerin gerçek fonksiyonu tam bilinmemektedir. Önceleri bunların visseral plevra tarafından plevra sıvısının absorpsiyon yeteneğini arttırdığı düşünülmekte iken yakın zamanda yapılan çalışmalar, sıvı absorpsiyonunda visseral plevranın sınırlı rolü olduğunu göstermiştir (2). Günümüzde mikrovillüslerin en önemli fonksiyonunun hyalüronik asitten zengin glikoproteinleri tutması ve akciğer ile göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltması olduğu düşünülmektedir. Mikrovillüslerin iki plevral yüzeye teması, plevra yaprakları arasındaki ince sıvı tabakasının hareketinin devamlılığından kısmen sorumlu olabilir.

İnsanda visseral plevra diğer canlılara göre daha kalın olup, dolaşımının kaynağı bronşial dolaşımdır. Yoğun bağ dokusu katmanı, plevral aralıktaki sıvı ve partiküllerin visseral plevradan emilimini sınırlayıcı bir faktördür (2).

Plevral sıvı kalınlığı 10-176 mikron kadardır. Az miktarda rezidüel plevra sıvısı plevral boşlukta rölatif olarak düzgün bir şekilde dağılmıştır, bu nedenle plevra sıvısı mekanizması devamlı bir sistem olarak çalışır (1).

Plevral sıvı oluşumu, Starling yasasına uygun şekilde, pasif transüdatif bir olaydır. Bu nedenle plevral sıvıdaki iyon konsantrasyonlarının serumdakine eşdeğerde olması beklenir. Ancak plevral sıvı bikarbonat konsantrasyonunun plazmaya oranla %20-25 artmış olduğu, major katyon olan sodyumun %3-5, major anyon olan klorürün ise %6-9 azalmış olduğu saptanmıştır. Potasyum, glukoz ve CO₂, plevral sıvı ve plazmada yaklaşık aynı değerdedir. Plevral sıvı bikarbonat düzeyinin yüksekliğine uyumlu olarak, plevral sıvı plazmaya göre daha alkalidir. Bu elektrolit gradiyentlerinin varlığı, plevral sıvı oluşumunda aktif bir olay olduğunu düşündürmekte ise de böyle bir aktif olay henüz gösterilememiştir.

Parietal plevra kan damarlarını sistemik kapillerlerden alır. İnterkostal arterlerin küçük dalları kostal plevrayı besler, fakat mediastinal plevra başlıca

perikardiofrenik arter ile beslenir. Diafragmatik plevra superior frenik ve muskulofrenik arterlerle beslenir.

Visseral plevraya gelen kan damarları canlının plevrasının ince ve kalın olmasına göre değişir. İnsanda visseral plevra kalın olup, dolaşımının predominant kaynağı pulmoner dolaşım olmakla birlikte sistemik bronşial dolaşımdan beslenir.

Kostal plevranın lenfatik damarları önde internal torasik arter boyunca yer alan lenf düğümlerine, arkada kaburga başlarına komşu internal interkostal lenf düğümlerine drene olur. Mediastinal plevranın lenf damarları, trakeobronşial ve mediastinal lenf düğümlerine ulaşır, diafragmatik plevranın lenf damarları ise parasternal, orta frenik ve posterior mediastinal lenf düğümlerine açılır.

Visseral plevra yoğun olarak lenfatik damarlarla beslenmiştir. Bu lenfatikler akciğer yüzeyinde hilusa doğru ilerleyen bir pleksus oluştururlar ve akciğeri interlobüler septalardan penetre ederek bronşial lenf damarları ile birleşirler.

Parietal plevradaki lenfatik damarlar plevral boşlukta 2-12 µm.'lik stomalar aracılığı ile ilişkilidir. Bu stomalar yuvarlak veya yarık şeklinde ve en çok mediastinal plevra ve interkostal yüzeylerde, özellikle alt toraksta kaburgaların altında bulunan deprese alanlarda bulunur. Parietal plevranın diğer bölümlerinde az sayıda stomalar bulunur.

Parietal plevradaki lenfatik damarların pek çok dalı vardır, bunlara laküna denir. Stomalar yalnızca lakünalar üzerinde bulunur. Stomada, mezotel hücrelerin mikrovillusları lenfatik damarların endotel hücreleri ile devamlılık gösterirler. Eritrositler veya karbon partikülleri plevral boşluğa enjekte edildiğinde, stomalar etrafında, lakünalarda ve lenfatik damarlarda toplanırlar. Bu nedenle bu stomaların ve ilişkili oldukları lakünalar ve lenfatik damarların, plevral boşluktan uzaklaştırılması gereken madde ve sıvıların çıkışı için başlıca yol olduğu düşünülmektedir. Visseral plevrada stomalar görülmez. Visseral plevranın lenfatik damarları mezotel hücrelerinden bir bağ dokusu katı ile ayrılır. Visseral plevrada stomaların olmayışı, plevral boşluğa enjekte edilen maddelerin parietal plevra tarafından temizlendiği görüşünü desteklemektedir.

Mediastinal plevranın dorsal kaudal kısmında küçük beyaz noktalar şeklinde, bulunan, üzeri modifiye mezotel hücreleri ile kaplı lenfoid hücre agregatlarına "Kampmeier foküsleri" denir (2). Bu odaklarda; mezotel hücreleri altında, lenfositlerin, plazma hücrelerinin, histiositik hücrelerin ve plüripotansiyel hücrelerin, santral vasküler veya lenfatik kanallar etrafında toplandıkları görülür. Bu agregatların, orofarinkste tonsillere benzer şekilde fokal immün fonksiyon gördükleri ileri sürülmektedir (2).

Duyu sinir uçları kosta ve diafragmatik parietal plevra üzerinde bulunur. İnterkostal sinirler kosta plevrayı ve diafragmatik plevranın periferik kısmını innerve eder. Bu alanların biri stimüle olduğunda, ağrı ilgili göğüs duvarında hissedilir. Aksine, diafragmanın santral bölümü frenik sinirle innerve olur ve bu bölgedeki parietal plevranın stimülasyonu aynı taraftaki omuz bölgesinde hissedilir. Visseral plevra ağrı lifleri taşımaz. Bu nedenle plöritik göğüs ağrısı parietal plevranın inflamasyonu ve irritasyonu sonucu ortaya çıkar.

Plevral sıvı yapımı ve reabsorbsiyonu:

Sıvı; plevral boşluğa parietal veya visseral plevradaki kapillerlerden, interstisyel boşluktan veya plevral yüzeylerden birindeki lenfatiklerden girer. Benzer şekilde, sıvı plevral boşluğu her iki plevral membrandaki kapiller veya lenfatikler aracılığı ile terk eder.

Plevral membranlardan sıvı hareketi, transkapiller değişimin "Starling Yasasına" uyar. Bu yasa plevraya uygulandığında:

$$Q_f = L_p \cdot A (P_{cap} - P_{pl}) - od (P_{i_{cap}} - P_{i_{pl}})$$

Q_f : Sıvı hareketi

L_p : Membranın hidrolik su iletkenliğinin ünite alanı başına filtrasyon katsayısı

A : Membranın yüzey alanı

P : Hidrostatik basınç

P_i : Onkotik basınç

od : Protein için solüt refleksiyon katsayısı (membranın büyük moleküllerin pasajını engelleme kabiliyetinin ölçütüdür)

cap: kapiller

pl : plevral

İnsanda visseral plevra kalındır, dolayısıyla kanlanma pulmoner arterden ziyade bronşial arterden olur. Bu nedenle hidrostatik kapiller basınç ince visseral plevralı canlılara göre daha yüksektir. Visseral plevral kapillerlerdeki basınç, parietal plevral kapillerlerdekine oranla çok daha azdır, bunun nedeni visseral plevral kapillerlerin daha düşük basınçlı pulmoner venlere drene olmasıdır.

Parietal plevrada normalde sıvı filtrasyonu için bir gradient bulunur. Parietal plevradaki hidrostatik basınç yaklaşık 30 cm.su, plevra basıncı ise -5 cm.su'dur. Net hidrostatik basınç 35 cm.su olur ve sıvının parietal plevradaki kapillerlerden plevral boşluğa hareketini sağlar. Bu hidrostatik basınç gradientine zıt, onkotik basınç gradienti bulunur. Plazma onkotik basıncı yaklaşık 34 cm.su'dur. Az miktarda plevra sıvısı düşük oranda protein içerir ve onkotik basıncı yaklaşık 5 cm.su kadardır. Net

onkotik basınç gradienti 29 cm.su olur. Böylece toplam net gradient $35 - 29 = 6$ cm.su; sıvının parietal plevradan plevral boşluğa geçmesine neden olur.

Visseral plevradan sıvı hareketi için net gradient sifıra yakındır. Visseral plevral kapillerlerdeki basınç, parietal plevral kapillerlerdekenden 6 cm.su daha düşüktür, çünkü visseral plevral kapillerler pulmoner venlere drene olurlar. Bu basınç parietal plevradan sıvı akımını etkileyen basınçlardan farklı tek basınç olduğundan ve parietal plevra için net gradient 6 cm.su olduğundan, visseral plevradan sıvı hareketini sağlayan net gradient yaklaşık sifırdır. Visseral plevra için filtrasyon katsayısı, parietal plevra için olandan daha azdır, çünkü visseral plevrada kapillerler parietal plevradakine oranla plevral boşluğa daha uzaktırlar.

Starling eşitliği parietal plevradan sıvı yapımını sağlar, ancak visseral plevradan sıvı emilimi için gradient yoktur. Sıvının plevral lenfatikler yoluyla emilimi normalde sıvı birikimi olmamasını sağlar. Plevra boşluğu, parietal plevradaki lenfatik damarlarla, stomalar aracılığı ile ilişki halindedir. Visseral plevrada stoma yoktur. Proteinler, hücreler ve diğer partiküller plevra boşluğundan bu parietal plevradaki lenfatiklerle uzaklaştırılırlar (2). Az miktarda plevral sıvı 0.01 ml/kg/saat sabit hızda parietal plevradaki kapillerlerden plevral boşluğa girerken, sıvının hemen tümü, parietal plevradaki 0.20 ml/kg/saat kapasite ile çalışan lenfatiklerle uzaklaştırılır. Visseral plevradan az miktarda net sıvı hareketi olur.

Plevral boşlukta oluşan sıvı miktarı, lenfatiklerle temizlenen miktarı aşarsa plevral efüzyon oluşur. Sonuç olarak plevral efüzyonlar, artmış plevral sıvı yapımına, azalmış lenfatik klirens veya her ikisine birden bağlı olarak gelişebilir.

Plevral efüzyonlar klasik olarak transüdatif veya eksüdatif olarak ayrılırlar. Transüdatif plevral efüzyon, sıvı hareketini etkileyen sistemik faktörlerde değişiklik olduğunda (sistemik ve pulmoner kapiller basınç veya plazma onkotik basıncı) ortaya çıkar. Aksine eksüdatif plevral efüzyon ise plevral yüzeylerin kendilerinde bir hastalık olduğunda ortaya çıkar.

Plevral efüzyon oluşumundaki mekanizmalar tablo 1'de özetlenmiştir (3).

Tablo 1: Plevral efüzyon oluşma mekanizmaları

1. Kapiller dolaşımında hidrostatik basınç artımı (örnek: Konj. kalp yetmezliği)
2. Kapiller dolaşımında onkotik basınç azalması (örnek: hipoalbuminemi)
3. Plevral boşlukta basıncın azalması (örnek: total atelektazi)
4. Kapiller dolaşımında geçirgenliğin artması (örnek: pnömoni)
5. Parietal plevrada lenfatik drenajın bozulması (örnek: malign hastalıklar)
6. Periton boşluğundan transdiafragmatik geçiş (örnek: assit)

Plevral efüzyonlar çok çeşitli hastalıklarda görülmektedir. Eksüdatif plevral efüzyonların nedenleri zamanla değişiklik göstermiştir. Önceleri tüberküloz ön planda iken, gelişmiş ülkelerde tüberküloz insidansı düşmekte ve malign plevral efüzyonlar ilk sıralarda yer almaktadır. Ancak ülkemiz gibi tüberkülozun hala sık görüldüğü toplumlarda en sık neden tüberküloz olup onu malign nedenler ve konjestif kalp yetmezliği izlemektedir (4). Sık karşılaşılmalarına karşın tanıları problem yaratabilen plevral efüzyonlar genel olarak yedi etyolojik grupta toplanırlar (5) (tablo 2).

Tablo 2: Plevral efüzyonlarda etyoloji

1. Plevral hastalıklar
2. Sistemik hastalıklar
3. Postoperatif
4. Postpartum
5. İatrojenik
6. Tedaviler sonrası
7. Bilinmeyen (%5-10)

Maligniteler dışındaki sık eksuda nedenleri tablo 3'de gösterilmiştir (4).

Tablo 3: Sık eksuda nedenleri (maligniteler dışında)

1. Pulmoner enfeksiyonlar
2. Pulmoner emboli
3. Gastrointestinal nedenler (pankreatik hastalıklar, subfrenik abse, intrahepatik abse, özofagus perforasyonu, abdominal cerrahi, diafragma hernisi, endoskopik varis skleroterapisi)
4. Kollagen doku hastalıkları (romatoid plörezi, SLE, ilaca bağlı lupus, immünoblastik LAP, Sjögren sendromu, Churg-Strauss sendromu, FMF, Wegener granülomatozu)
5. İlaçlar (nitrofurantoin, dantrolene, methysergide, bromokriptin, amiodorone, prokarbazine, metotreksat, praktolol, bleomisin, antikoagülanlar, ibuprofen, PAS, penisilin, siklofosamid, busulfan, minoksidil, mitomisin)
6. Hemotoraks
7. Şilotoraks
8. Diğer (Asbest, Dressler sendromu, Meig's sendromu, Yellow Nail sendromu, sarkoidozis, perikardial hastalıklar, fetal plevral efüzyon, üremi, trapped lung, radyoterapi, ovarian hiperstimülasyon sendromu, postpartum, amiloid, elektrik çarpması, iatrojenik)

MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLAR

Malign plevral efüzyonlar çoğunlukla malignitenin ilk bulgusu veya tanının konulduğu ilk odak olma özelliğine sahiptir. Bazı durumlarda inkürabilite işareti olabilir ve prognoz hakkında bilgi verebilir.

Çeşitli araştırmalarda plevral efüzyonların %28-61'ini malign efüzyonların oluşturduğu gösterilmiştir (6).

Malign plevral efüzyon tanısı sitolojik olarak plevral sıvıda malign hücrelerin bulunması veya kapalı plevra biopsisi, torakoskopi, torakotomi ile plevral dokuda bu hücrelerin saptanması ile konur.

Ancak bazı hastalarda plevral sıvı maligniteye bağlı olduğu halde sıvıda ve dokuda malign hücre bulunmayabilir. Bu tip efüzyonlara "paramalign efüzyonlar" adı verilmektedir. Bunlar malignite ile birlikte, fakat direkt plevral tutulum yoktur.

Primer intrakranial tümörler hariç bütün organ malign tümörleri plevraya metastaz yapabilir. Ancak akciğer kanseri plevraya yakınlığı ve vasküler tutulum sıklığı nedeni ile en çok görülenidir (6) (tablo 4).

Tablo 4: Malign plevral efüzyon nedenleri (9 çalışma serisinin analizi, Steven A. Sahn . Pulmonary Diseases and Disorders. Alfred P.Fishman, 1988; Vol 3: 2159)

TÜMÖR	VAKA SAYISI	%
AKCİĞER	641	36
MEME	449	25
LENFOMA	187	10
OVER	88	5
MİDE	42	2
PRİMERİ BİLİNMEYEN	129	7

Bazı araştırmalarda meme kanserleri akciğer kanserlerinden daha önde gelmektedir. Erkeklerde akciğer, kadınlarda meme kanseri en sık nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kadın ve erkek birlikte değerlendirildiğinde, malign plevral efüzyonların %75-80'ini akciğer ve meme kanserleri ile lenfoma-lösemi'ler oluşturmaktadır.

Akciğer kanserlerinde ilk tanı konulduğunda olguların % 15'inde plevral sıvı bulunmakta, olguların izleminde en az %50'sinde plevral efüzyon saptanmaktadır. Akciğer kanserleri hücre tipine göre incelendiğinde, en çok adeno kanserde (%41.3), daha sonra küçük hücreli kanser (%24.6) ve epidermoid kanserde (%20.3) sıvı geliştiği bulunmuştur. Adeno kanserlerde daha fazla plevral efüzyon görülmesinin

nedeni tümörün periferik yerleşim göstermesi iken küçük hücreli de tümörün invaziv özellikte olmasıdır (6).

Alt loblarda lenfatik ağın fazla olması nedeni ile burada yerleşmiş tümörlerde daha fazla sıvı gelişme olasılığı vardır. Skuamöz hücreli tümörler, endobronşial lokalizasyonları ile atelektazi ve obstrüktif distal pnömonilere neden olduğundan, bu tümörlere bağlı gelişen plevral efüzyonlar benign natürde olabilir.

Plevral metastazın lokalizasyonu açısından pulmoner ve ekstrapulmoner tümörler arasında fark vardır. Ekstrapulmoner tümörlerde diafragmatik plevra ve inferior mediastinal plevra metastazı daha fazla görülürken, pulmoner orjinli olanlarda visseral plevra tutulumu sık görülmektedir.

Meme kanserinde malign plevral sıvı % 46-48 oranında gelişmektedir. Bunlarda %58 aynı tarafta, %26 karşı tarafta, %16 bilateral sıvı geliştiği bulunmuştur.

Plevral sıvının oluşmasından sonra ortalama yaşamın 16 ay olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalarda bu süre 5 yılı aşmaktadır. Malign plevral efüzyonlar içinde en iyi prognoz meme kanserindedir. Meme kanserlerinde primer tümörün saptanması ile plevral efüzyonun ortaya çıkması arasındaki süre ortalama 2 yıl olup, bu süre bazı vakalarda 20 yıla kadar uzamaktadır.

Malign lenfomalar malign plevral sıvıların diğer önemli nedenlerindedir. Hodgkin lenfomada akciğer grafisinde %16 plevral efüzyon saptanırken, otopsi sonucu bu oran % 39 bulunmuştur, parietal plevrada infiltrasyon ise %29 olguda gösterilmiştir. Malign plevral sıvı gelişme oranı; non-Hodgkin lenfomada %13, lenfosarkomda %17, lenfositik lösemide %12, myeloid lösemide %4 bulunmuştur.

Diğer metastatik kanserlere bağlı malign efüzyonlar çok düşük oranlardadır. Over kanserlerinde %7 oranında görülüp, sıklıkla assit ile birlikte dir. Endometrium kanserlerinde assit olmaksızın malign efüzyon görülebilmektedir. Sarkomlar çok seyrek plevral sıvıya neden olurlar. Prostat kanseri genellikle lenfanjit ve çok az plevral sıvı ile birlikte dir, ancak nadiren massif plevral efüzyon da bildirilmiştir.

Kaposi sarkomu ile birlikte olan AIDS olgularının %20'sinde plöropulmoner bulgular, bunların da %62'sinde plevral efüzyon olduğu saptanmıştır.

Malign plevral efüzyonların metastatik akciğer kanserinden daha seyrek görülen nedeni malign plevral mezotelyoma olup, epitelial tipinde daha fazla miktarda plevral sıvı bulunur.

Malign plevral efüzyon patogenezi:

Direkt plevra tutulumu olmaksızın paramalign plevral efüzyonlar tümörün lokal etkileri, sistemik etkileri ve tedaviye bağlı olarak oluşabilir (6) (tablo 5).

Malign plevral efüzyon gelişmesinde temel mekanizma lenfatik obstrüksiyondur. Parietal plevradaki stoma, lakünler ve mediasten lenf nodları arasındaki lenfatik sistemin bütünselliğinin bozulması plevral efüzyon ile sonuçlanır. Otopsi çalışmaları mediasten lenf nodu tutulumu ile plevral efüzyon birlikteliğini ortaya koymuştur. Yine bu çalışmalar plevral tutulum gösteren ancak lenf metastazı göstermeyen sarkom vakalarında plevral sıvı toplanmadığını göstermiştir.

Plevral metastaz gelişimi ile tümör hücreleri ya mezotelial yüzeyde yayılır veya subseröz tabakayı invaze ederler. Mezotelial yüzey tutulduğunda plevra sıvısının sitolojik incelemesinde çok sayıda tümör hücresi görülebilir. Submezotelial tabaka tutulmuşsa çok az sayıda hücre ekfoliye olur. Plevranın tümörle infiltrasyonu mezotelde kalınlaşma, fibrozis gibi reaktif değişikliklere neden olur. Tümör tutulumunun daha ileri evrelerinde submezotelial tabakada kollagen artışı görülür ve bu durum bazı malign efüzyonlardaki düşük glukoz ve pH düzeylerinden, ayrıca sklerozan maddelerle plörodez işlemine yanıt alınmamasından sorumludur.

Malign plevral sıvı oluşmasında bir diğer mekanizma mikrovasküler permeabilite artışına neden olan inflamatuvar yanıttır. Burada olası neden, oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, proteazlar ve immün komplekslerdir.

Hemorajik malign efüzyonlar; tümörün damarı invaze etmesi, venüllerin oklüzyonu ya da inflamatuvar mediatörler nedeni ile vasküler permeabilitenin artmasıyla oluşabilirler.

Malign plevral efüzyonlar, %50-70 oranında lenfosit içerebilirler. Bu lenfositlerin plevral aralığa tümör invazyonuna karşı yerel savunmada görev alan T lenfositlerden oluştuğu düşünülmektedir.

Plevranın tümörle invazyonunun başlangıcında sıvıda mezotel hücre sayısı fazla iken, ileri dönemde gelişen fibrozis nedeni ile mezotel hücresi oranı belirgin azalmaktadır.

Akciğer kanserli olgularda plevral metastaz hem viseral hem de parietal yüzeylere olur. Sadece viseral plevra tutulumu nadir olarak saptanabilirken, parietal plevranın tek başına tutulumuna rastlanmamıştır. Akciğer kanserlerinde viseral plevra metastazının, pulmoner arteriel invazyon veya embolizasyon yolu ile olduğu düşünülmektedir. Viseral plevra tutulduğu zaman, tümör hücreleri tümörün bizzat oluşturduğu veya daha önceden var olan adezyonlar üzerinden göç ederek parietal plevrayı da invaze etmektedir.

Tablo 5: Paramalign plevral efüzyon nedenleri.

NEDEN	YORUM
<u>I. TÜMÖRÜN LOKAL ETKİSİNE BAĞLI</u>	
Lenfatik obstrüksiyon	Plevral sıvı birikiminin en sık görülenidir
Pnömoni ile birlikte olan bronş obstr.	Operasyona engel değildir
Atelektazi ile birlikte bronş obstr.	Transüda, operasyona engel değildir
Şilotoraks	En sık neden lenfoma
Vena cava superior sendromu	Transüda, sistemik venöz basınç artımı
<u>II. TÜMÖRÜN SİSTEMİK ETKİSİNE BAĞLI</u>	
Pulmoner embolizm	Hiperkoagülabiliteye bağlı
Plazma onkotik basıncında azalma	Serum alb.<1.5 g/dl: Anazarka ile birlikte
<u>III. TEDAVİYE BAĞLI</u>	
Radyoterapi	Mediastinal lenf bezi fibrozisi, lenfatik drenajın bozulması
İLAÇ REAKSİYONLARI	
Methotreksate	Plöritis veya efüzyon, kanda eozinofili
Procarbazine	Kanda eozinofili, ateş, titreme
Cyclofosfamide	Plöroperikardit

Diafragma altı bir primer tümörden plevraya metastaz genellikle gelişmiş olan karaciğer metastazından tersiyer yayılımla olur. Meme kanserinde plevral efüzyonun bazı çalışmalarda aynı tarafta fazla olduğu, bazılarında ise böyle bir eğilimin mevcut olmadığı ileri sürülmektedir. İpsilateral efüzyonda göğüs duvarı lenfatik invazyonu, bilateral ve kontrateralde ise hepatik metastaz ve hematojen yayılım söz konusudur.

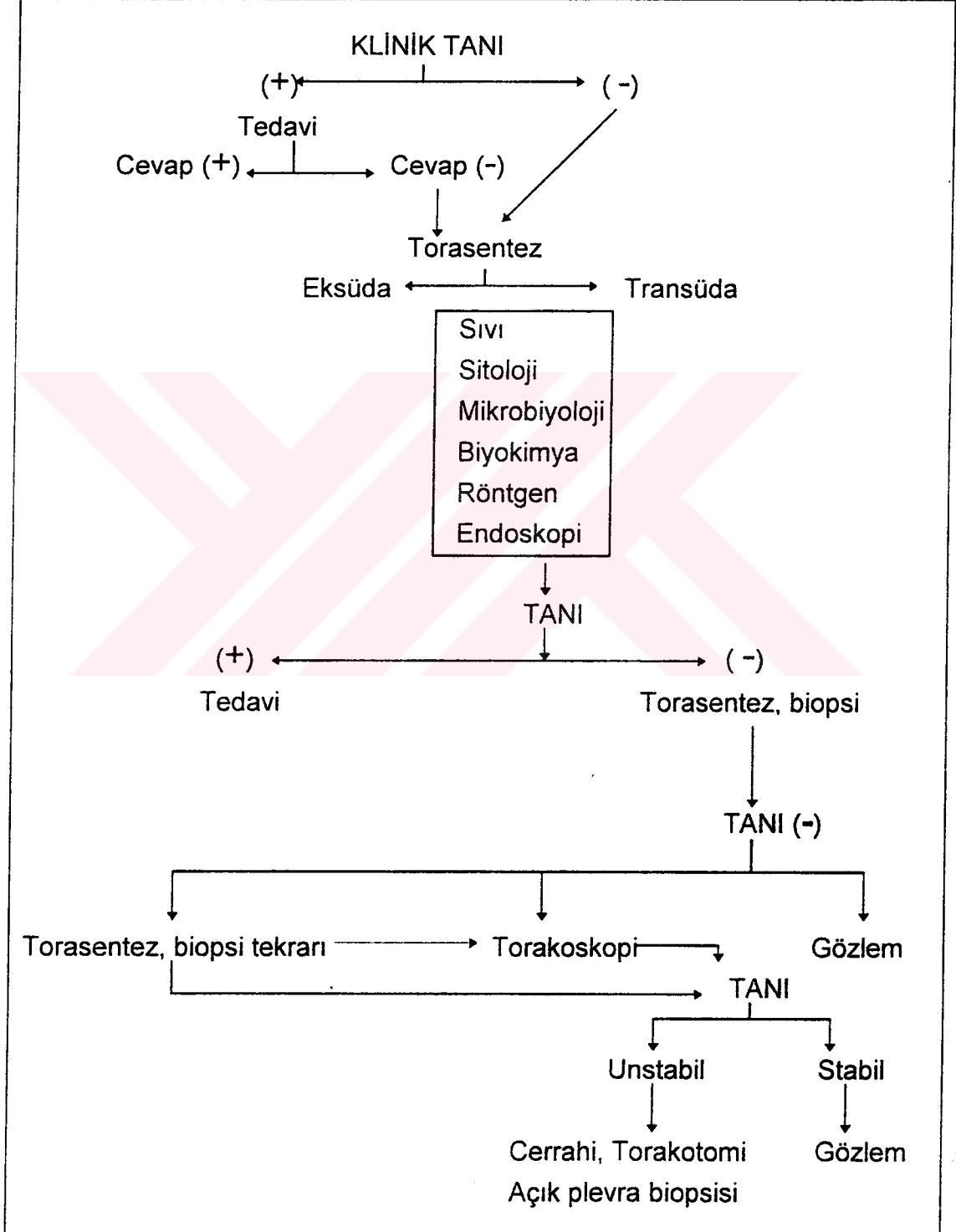
Otopsi çalışmalarında malign lenfomalarda %30 plevral tutulum gösterilmiş olup temel mekanizma yine mediastinal lenf bezi veya lenfatik kanalların direkt invazyonu sonucu oluşan lenfatik obstrüksiyondur. Plevral sıvıda lenfoma hücrelerinin görülmesi mutlaka plevranın direkt tutulumundan değil aynı zamanda plevral aralığa bu hücrelerin retrograd olarak geçişinden olabilir.

Plevral efüzyonda klinik tanı:

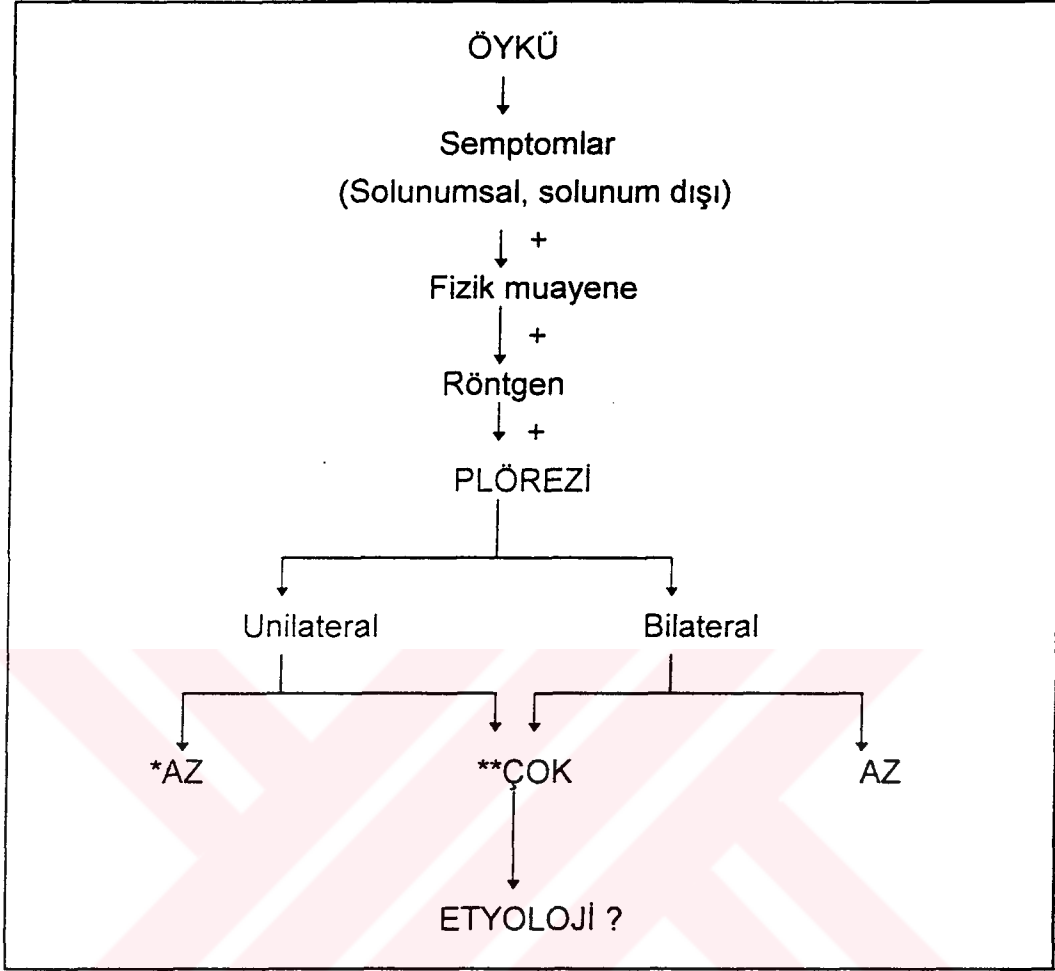
Plözilerde tanısal yaklaşım genellikle; klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular şeklindedir ve bir sıra halinde yapılmalıdır (5) (tablo 6,7):

Plörezilerde sıvı miktarının az veya çokluğuna bağlı olarak semptom ve klinik bulgular farklı olabilmektedir. Çok dikkatli tam bir fizik bakı ve akciğer grafisi ile plörezi varlığı gösterilebilmekte, iyi bir klinik öykü ile birlikte primer neden saptanabilmektedir (5) (tablo 8).

Tablo 6: Plörezilerde tanı



Tablo 7: Plörezilerde klinik tanı



* Bir hemitoraksın %25'inden az

** Bir hemitoraksın %50'sinden fazla

Tablo 8: Plörezide klinik öykü

ÖYKÜ		
· Travma	· Tetkik	· Meslek
· Cins	· Alkol	· Sigara
· Doğum, gebelik	· Genetik hastalık	· Yaş
· Mevcut hastalık	· Operasyon	· Tedaviler

Etyolojik tanıda öykü yardımcı olur, yaş, cins, alışkanlıklar, meslek özellikle sorgulanmalı, daha önceki hastalıklar, operasyonlar, travmalar, doğum, yapılan tetkikler, uygulanmış veya uygulanmakta olan tedaviler ve ailesel hastalık gözden geçirilmelidir.

Genç olgularda tüberküloz, parapnömonik sıvılar ve kollagen doku hastalıkları, yaşlılarda ise malignite ve kalp yetmezliği düşünülmelidir. Biseksüel erkeklerde AIDS'e bağlı, gebe kadınlarda doğumu takiben sıvı gelişebilir. Asbest riski taşıyan bölgelerde direkt temas eden işçiler ve yakınlarında benign asbestoz, malign mezotelyoma açısından dikkatli olunmalıdır. Over fibromlu kadınlarda asitle birlikte plörezi (Meigs sendromu) gözönünde bulundurulmalıdır.

Alkol öyküsü olan olgularda siroz, pankreatit, pankreas psödokistleri ve Klebsiella pnömonisine bağlı sıvılar; pacemaker, ventrikül ponksiyonu, kardiak cerrahi uygulananlarda ve miyokard infarktüsü geçirenlerde PCIS (post-cardiak injury syndrome) ; splenektomi, gastrektomi, kolesistektomi gibi üst abdominal operasyon geçirenlerde; bilier drenaj, karaciğer biopsisi, diyaliz, kolanjiografi uygulananlarda; intraabdominal abse, fistül, kanamaya sekonder; uygulanan santral venöz kataterler ve endoskopik girişimler ile (özefagoskopi ile perforasyon); mevcut kalp hastalıkları, diabet, portal siroz, nefrotik sendrom, kollagen doku hastalıkları (sıklıkla kadınlarda SLE, erkeklerde romatoid artrit gibi), malign organ tümörleri (karaciğer, meme, over, tiroid, akciğer); tümör olgularında kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedaviler ve diğer olgularda ilaç tedavileri ve ailesel hastalık yönünden (FMF) mutlaka değerlendirilmelidir.

Plevral sıvılara bağlı en sık görülen semptom nefes darlığıdır. Ayrıca sıvı olan tarafta ağırlık hissi veya künt bir ağrı da olabilir. Bu ağrı klasik plevral irritasyonla ilgili olup, yanda lokalize, keskin, derin solunumla, öksürme, esneme, hapşırma ve hareket esnasında artmaktadır.

Sıvılar genellikle az olduğunda ve yavaş toplandığında, semptomlar silik veya asemptomatik iken, hızlı ve çok toplandığında ise nefes darlığı ile inatçı kuru öksürük ve kuru bir ağrıdan oluşan belirgin semptomlar gözlenir.

Nefes darlığı, sıvı nedeniyle göğüs duvarı mekaniklerinin değişmesine ve atelektazi nedeniyle gelişen hipoksemiye bağlıdır, parankimal hastalık ve plöritik ağrı da buna katkıda bulunur. Öksürük, plevral inflamasyon veya atelektazi ile plevral veya hava yolu öksürük reseptörlerinin uyarılmasına bağlı gelişir.

Plörezi olgularının %80-85'i semptomatik, %15-20'si asemptomatiktir. Semptomlar transüda özelliğindeki sıvılarda az, eksüdatif olgularda daha çok,

transüda - eksüda ayırımında karar verilemeyenlerde ise en azdır. Asemptomatik olgular tüm gruplarda eşit bulunmuştur (5).

Asemptomatik sıvılar en sık postpartum, abdominal operasyon sonrası, benign asbestoz, üremi, malignite ve tüberküloz nedenlidir.

Kilo kaybı, 38⁰C'den yüksek ateş, PPD pozitifliği, sıvının hemitoraksın %50'sinden fazla ve lenfositten zengin olması durumunda granüloamatöz veya malign olabileceği, bunlar yoksa %94 olasılıkla nonspesifik olabileceğinden söz edilmektedir. Malign olgularda granüloamatöz olanlardan farklı olarak PPD pozitifliği daha azdır, grafide sıvı massiftir ve ek anormal bulgular olabilir; kilo kaybının daha belirgin, takip sürelerinin kısa ve boşaltılmasına rağmen sıvının hızla tekrar toplandığı dikkati çeker. Tüberküloz plörezi olgularında ise semptomlar daha akut, ateş, PPD pozitifliği sık, sıvıda lenfosit sayısı daha fazla ve olguların izlem süreleri daha fazladır.

Plevral efüzyonların tanısında laboratuvar:

Plörezi ile gelen hastada klinik değerlendirme sonrası tanıda değişik laboratuvar incelemeleri yer alır. Bunların başında torasentez ile elde edilen plevral sıvı örneğinin makroskopik fiziksel incelemesi gelip, daha sonra sıvının rutin biokimyasal incelemesi, bakteriyolojik değerlendirme, sitolojik inceleme ve kapalı plevra biopsi materyalinin histopatolojik değerlendirmesi gelir. İleri inceleme yöntemleri sürekli gelişmekte olup, immünositokimya ve immünolojik tetkikler, elektron mikroskopisi, sitogenetik çalışmalar, akım sitometrisi (flow cytometri), tümör belirleyicileri bunlardandır.

Sıvı nedeni en kolay plevral aspirasyon ve biopsi ile bulunur. Başlangıçta aldığımız sıvının fiziksel özellikleri bize tanı için ipuçları verebilir (7)(tablo 9).

Tablo 9: Sıvının fiziksel özellikleri

1. KANLI.....	Travma, Malignite
2. BEYAZ.....	Şilöz, Kolesterol, Ampiyem
3. KAHVERENGİ.....	Amebik abse
4. SİYAH.....	Aspergillozis
5. SARIMSI - YEŞİL.....	Romatoid plörezi
6. VİSKÖZ.....	Mezotelyoma
7. DEBRİS.....	Romatoid plörezi
8. KÖTÜ KOKULU.....	Anaerobik ampiyem
9. AMONYAK KOKUSU.....	Ürinotoraks
10. BESİN PARTİKÜLLERİ.....	Özefagus rüptürü

Plevral efüzyonu transüda ve eksüda olarak iki büyük grupta toplayabiliriz; transüda (protein miktarı 2.5 g/dl'den azdır); sıvının plevral aralık boyunca geçişini etkileyen mekanik faktörlerle ortaya çıkar. Plevral yüzey patolojik olarak tutulmamıştır. Konjestif kalp etmezliği, siroz ve nefrotik sendrom plevral transüda birikimine neden olabilirler. Nadiren maligniteler, küçük visseral kapillerleri tıkayarak ya da lenfatik drenajı engelleyerek transüdaya neden olabilirler (mediastinal lenf nodu tutulumunda olabileceği gibi). Transüda nedenleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Transüda nedenleri

1. Konjestif kalp yetmezliği
2. Nefrotik sendrom
3. Siroz
4. Meigs sendromu
5. Hidronefroz
6. Periton dializi

Eksüda (protein miktarı 3 g/dl'nin üzerindedir); daha çok plevral hastalık sonucu ortaya çıkar. En sık nedeni kanser ve tüberkülozdur, daha az sıklıkla pulmoner tromboemboli, enfeksiyonlar ve kollagen doku hastalıklarında da meydana gelirler.

Eksüdayı transüdadan ayıran diğer kriterler (tablo 11); plevra sıvısı proteini / serum proteini >0.5, plevra sıvısı laktik dehidrojenaz miktarı > 200 IU ve plevra sıvısı LDH / serum LDH > 0.6 olmasıdır.

Tablo 11: Eksüda - Transüda ayrımı rutin kriterleri

KRİTER	EKSÜDA	TRANSÜDA
DANSİTE	> 1020	< 1020
RİVALTA	+	-
PROTEİN (gr/dl)	> 3.0	< 2.5
PROTEİN (plevra/serum)	> 0.5	< 0.5
LDH (IU)	> 200	< 200
LDH (plevra / serum)	> 0.6	< 0.6

Eksudayı transudadan ayırmada kullanabilecek yöntemlerden bir diğeri de plevra sıvısı kolesterol miktarının 55 mg/dl değerinin üzerinde olması ve plevra sıvısı kolesterolu / serum kolesterol oranının 0.3'ün üzerinde olmasıdır. Bu testin sensitivitesi %91, spesifitesi %100'dür (8,9).

Serum - efüzyon albümin gradientinin 1.2 g/dl'nin üzerinde olması transudayı göstermesi açısından güvenilir bir yöntemdir ve özellikle diüretik tedavisi altında olan konjestif kalp yetmezlikli hastalarda sıvının ayırımı yapmakta değerlidir (9,10).

Plevra sıvısı bilirubininin serum bilirubine oranı 0.6'nın üzerinde ise sıvı eksuda özelliğindedir. Bu kriterin doğruluk oranı %90 civarındadır (9,11).

Plevra sıvısında alkale fosfataz değerinin 75 IU/L'nin üzerinde olmasının eksuda lehine olduğu, özellikle tüberküloza bağlı sıvıyı kalp yetmezliği nedenli sıvılardan ayırtetmede değerli olduğu gösterilmiştir (12).

Yine değişik araştırmalarda plevral sıvı kolesterol değerinin trigliseridlere ya da değişik lipoproteinlere oranının eksuda transuda ayırımında yararlı olabildiği bildirilmektedir (9). Transuda eksuda ayırımının diğer laboratuvar tetkikleri ile ayırımındaki kriterler tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Transuda - eksuda ayırımında diğer laboratuvar tetkikleri

	EKSÜDA	TRANSÜDA
KOLESTEROL (mg/dl)	> 55	< 55
KOLESTEROL (plevra / serum)	> 0.3	< 0.3
KOLESTEROL / TRİGLİSERİT	> 0.3	< 0.3
ALBÜMİN (Serum - efüzyon)	> 1.2	< 1.2
ALKALEN FOSFATAZ (IU)	> 75	< 75
BİLİRUBİN (plevra / serum)	> 0.6	< 0.6
ADENOZİN DEAMİNAZ (IU)	> 8.0	< 8.0

Plevral sıvı tanısında sitoloji ve morfoloji:

Plevral sıvıda mezotel hücreleri, malign hücreler, makrofajlar, lenfositler, eozinofiller ve bazofiller saptanabilen hücrelerden bazılarıdır. Plevra sıvısının değişik hastalıklardaki hücresel özellikleri tablo 13'de özetlenmiştir (7).

Tablo 13: Plevral sıvının hücresel özellikleri:

HÜCRE	DEĞERLER	HASTALIK
ERİTROSİT / mm ³	> 100.000	Malignite , Travma, Emboli
LÖKOSİT / mm ³	> 10.000	Piyojenik efüzyon
NÖTROFİL %	> 50	Akut plörit
LENFOSİT %	> 90	Tüberküloz, Malignite
EOZİNOFİL %	> 10	Asbestoz, Pnömotoraks, Enfeksiyon
BAZOFİL %	> 10	Lösemik tutulum
MEZOTEL HÜCRESİ	YOKSA	Tüberküloz
MALİGN HÜCRE	VARSA	Malignite

Yalnızca malign hücreler kesin tanıda kullanılırlar, sayıları efüzyonun oluş mekanizması hakkında bilgi verir. Serozal düzeyde tümör depolanması ile birlikte olan efüzyonlarda malign hücre sayısı mm³'de 50 ile 1000 arasındadır. Bundan daha yüksek sayıda malign hücre bulunması nadir olmakla birlikte, plevral boşlukta serbest tümör gelişimine işaret eder. Malign hücrenin saptanamadığı kanser sıvılarında sebep küçük damar ve lenfatiklerin tıkanmasıdır. Eksudalarda lökosit sayısı transudadan daha fazladır, ancak sıvının malign natürde olduğunu göstermez. Hem malign hem de benign sıvılarda lenfositosis olabilir, benzer şekilde plevra sıvısı eozinofil sayısı da tanı koydurucu değildir, ancak tanı aralığının daralmasına yardımcı olurlar, malign sıvılarda da rastlanan bir bulgudur. Plevral sıvıda eozinofiliye yol açan nedenler tablo 14'de gösterilmiştir (7).

Hodgkin hastalığı, Löffler sendromu, poliarteritis, tropikal eozinofili gibi sistemik hastalıklarda da kandaki eozinofiliye plevral sıvıda eozinofili eşlik edebilmektedir.

Plevra sıvısında bazofil sayısı, plevral sıvı total hücre sayısının %10'unu aştığında lösemik infiltrasyondan şüphe edilmesi uygun olur (13).

Mezotel hücre miktarı bazen tanıda yararlı olabilir, örneğin tüberküloz efüzyonlarında 1000 lökosit karşın 10'un altında mezotel hücresi bulunması kuraldır. Mezotel hücresi kaybı, plevral yüzeyin fibrinöz tabaka ile kaplanması sonucu ortaya çıkabilir (7).

Tablo 14: Plevral sıvıda eozinofili nedenleri

1. Hemotoraks
2. Pulmoner emboli
3. Pnömotoraks
4. Torasentez öyküsü
5. Paraziter hastalık
6. Kollagen vaskülitler
7. Fungal enfeksiyon
8. Asbestozis
9. İdiopatik
10. İlaçlar

Malign efüzyonların %25-87'sinde malign hücrelerin varlığı saptanabilir. Bunun dışında hastaların %10-20'sinde kanser tanısı koydurmayan ancak bunu düşündüren anormal hücreler görülebilir. %1 oranında yanlış pozitif sonuçlara rastlanabilir (7). Aspirasyonun tekrarlanması ile tanı koyma şansı %10 artar, bu şekilde dejenere olan hücreler uzaklaştırılmış olur, böylece malign hücrelerin tanınabilme olasılığı çoğalır. Primeri bilinmeyen malign efüzyonlu kişilerin %38'inde hücre morfolojisi ve boyanma özellikleri dolayısıyla, tümörün primer lokalizasyonu belirlenebilir. Kanser hücrelerinin sayısından çok, yapmış oldukları kümelerin boyutları hastalığın prognozunda önemlidir (7).

Plevra sıvısı biokimyasal incelemesi:

Plevra sıvısı protein ve LDH seviyeleri eksuda - transuda ayrımında yararlı oldukları halde, malign eksuda tanısında yardımcı olamamaktadırlar. Örneğin hemorajik sıvılarda hemoliz sonucu LDH seviyeleri artmaktadır. Benzer şekilde LDH izoenzimleri effüzyon nedenlerini ayıramamaktadır.

Plevra sıvısı glukoz seviyesi serum glukozu ile paralellik gösterir. Fakat malign sıvıların yaklaşık %15'inde glukoz düşük çıkabilir. Bu durum daha çok, sıvının ya da malign hücre sayısının fazla olduğu efüzyonlarda izlenmektedir. Romatoid artrit ve bazı enfeksiyonlarda da bu duruma rastlanmaktadır.

Geniş lezyonlarda plevra sıvısında glukoz miktarları oldukça düşük çıkarken, lezyon küçüldükçe glukoz miktarlarının arttığı izlenmiştir. Yine pH'sı düşük olan sıvılarda lezyon büyük olarak izlenirken, lezyonun küçük olduğu sıvılarda pH yüksek bulunmaktadır. Lezyonun yaygınlığı ile pozitif sitoloji arasında korelasyon gösterilmiştir. Glukoz düzeyi 60 mg/dl'nin altında olan sıvılarda plevra sıvısının glukozu ve pH'sı arasında kuvvetli bir ilişki sözkonusudur. Malign sıvılarda pH'nın düşük olmasının nedeni; tümör ya da fibrozis tarafından tutulan plevral membran boyunca, metabolik ürünlerin anormal transferidir. Tablo 15'de pH'sı 7.30'un altında olan sıvı nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 15: pH'sı 7.30'dan küçük olan plevral sıvılar

1. Ampiyem
2. Özefagus rüptürü
3. Tüberküloz
4. Malignite
5. Romatoid artrit
6. Sistemik Lupus Eritematosus
7. Pankreatik pseudokist
8. Kronik hemotoraks
9. İnkarere diafragma hernisi

Malign sıvılarda sitolojik tanı koyma şansı; sıvının pH'sı 7.30'un, glukoz miktarı da 60 mg/dl'nin altında ise artmaktadır. Plevral glukoz miktarının azlığı ile pozitif sitolojik sonuç elde etme şansı arasında çok kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. İlk bakışta bu durum malign hücreler tarafından artmış glukoz kullanımına bağlanmış ise de, düşük glukoz ve pH durumunda glukozun kandan plevra sıvısına transportunda bir blok söz konusu olduğu gösterilmiştir. Bu değerlerdeki düşme ile plevral yaprakların önemli miktarlarda kalınlaşması arasında çok yakın bir ilişki mevcuttur. Torakoskopi sırasında düşük glukoz miktarları ile lezyonların yaygınlığı arasında yakın bir korelasyon izlenmiştir. Buna karşın plevral sıvı miktarı ile lezyonun yaygınlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun da nedeni, sıvı oluşumunda lezyonun yaygınlığından

çok mediastinal seviyedeki lenfatik blokajın önemli olmasıdır. Panadero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, glukoz seviyesi 60 mg/dl'nin altında olan neoplastik sıvılarda pozitif sitolojiye ulaşma oranı %87 bulunmuştur (14).

Plevral sıvının bilirubin miktarının serum total bilirubinine oranı 1'den büyükse, "bilyöz efüzyon"dan söz edilir. Torasentez geciktirilecek olursa bu oran korunamayabilir. Daha çok ekinokokkal, amebik, pyojenik ya da tüberküloza ait subfrenik abselerin komplikasyonu olarak bilyöz efüzyon ortaya çıkar. Daha az olarak abdominal travma ve iyatrojenik nedenlerle gelişmektedir (15).

Plevra sıvılarında yüksek amilaz seviyeleri üç nedene bağlı izlenebilir. İki pankreatit veya psödokist ile birlikte pankreatit ya da pankreatiko-plevral fistüldür. İkincisi özefagus rüptürüdür. Kliniği ile kolayca fark edilir ve çok daha nadirdir. Üçüncüsü ise malign efüzyonlardır, bunların %10'unda amilaz seviyesi normal serum düzeyinin üstünde izlenmektedir. Tümörler tarafından tükrük amilazının ektopik olarak plevra sıvısına salındığı düşünülmektedir. Değişik tümörler, özellikle akciğer kanserleri, tükrük tipi makroamilazemi ile birlikte olabilmektedirler. Burada amilaz daha çok immünglobülinler olmak üzere büyük moleküllere bağlanmış olarak bulunmaktadır. Plevral efüzyonun değerlendirilmesinde amilaz izoenzimleri araştırıldığında, özefagus perforasyonu dışında, tükrük izoamilazlarının sıvıda gösterilmesi maligniteye işaret etmektedir. Plevral sıvıdaki yüksek amilaz düzeyi ayrıca adenokanser ile mezotelyomayı da ayırt edebilmektedir. Çünkü bugüne kadar amilaz sekrete eden mezotelyoma olgusu bildirilmemişken, en sık amilaz sekrete eden tümörler adenokanserlerdir. Sonuç olarak plevral sıvıda yüksek amilaz düzeylerinin gösterilmesi, kuvvetle akciğer ya da over adenokanseri olasılığını düşündürmelidir (16).

Atrial natriüretik faktör, kardiak atrial dokudan köken alan, potent natriüretik ve vazodilatör özellikleri olan bir peptid hormondur. Bu hormon konjestif kalp yetmezliği olan hastaların plevra sıvılarında bulunmaktadır. Kapiller sızıntı sonucu plevral sıvıya geçtiği ya da akciğerlerde yapılıp direkt olarak plevral sıvıya salgılandığı düşünülmektedir. Esas görevi akciğer ödemi gelişmesini önlemektir. Bunu da böbrekler üzerinden tuz ve su diürezini

artırarak yapmaktadır. Bu hormonun plevral sıvıdaki ve kandaki değerleri, kalp yetmezliği olmayanlara göre çok daha yüksek bulunmaktadır (17).

Adenozin deaminaz (ADA), aktive olmuş lenfositlerden salınan bir ürün olup, tüberküloz dışında lenfosit hakimiyetinin olduğu romatoid artrit, lenfoma, ampiyem, parapnömonik efüzyonlar ve mezotelyomaya ait sıvılarda da yüksek ölçülebilir. Yalnız tüberküloz efüzyonları için duyarlılığı %100'e yaklaşmaktadır (18). Plevral sıvı/serum lizozim oranı ile birlikte değerlendirildiğinde ADA'nın tanısal değeri artmaktadır, ancak lizozim ölçümü pahalı teknoloji gerektirmektedir.

Tüberküloz sıvılarında ADA'nın dışında "immünosupressif asidik protein" (IAP) ve alfa-1 asid glikoprotein (AGP veya orosomukoid) ölçümleri malign sıvılara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. AGP akut faz proteinlerinden olup kanser, gebelik ve inflamasyonda da yükselmektedir (19,20).

Mezotelyomalarda hyalüronik asit sıvıda yüksekselebilmekte olup, spesivitesi düşüktür.

Nöron-spesifik enolaz (NSE), glikolitik enzim olan nörolazın nöronal formu olup, küçük hücreli akciğer kanserini de içeren nöroendokrin tümörler, nöroendokrin hücreler ve beyin dokusu ekstrelerinde bulunmaktadır. Plevra sıvılarında bu enzimin kritik değeri 26 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu değer sağlıklı kişilerin serum değerlerinden bir parça daha yüksektir. Bunun da nedeni, eksudatif plevral efüzyonda bulunan eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkan NSE'dir. Eritrositler, trombositler ve lenfositlerin sitoplazmalarında bu enzim bulunmaktadır. Plevra sıvısında bu enzimin yüksek miktarlarda izlenmesi bizi küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, tüberküloz ve sitoloji negatif küçük hücreli akciğer kanserlerinden uzaklaştırırken, plevra sıvısı pozitif küçük hücreli akciğer kanserlerine yaklaştırmaktadır (21).

Fibronektin, plevra sıvısında izlenebilen çok fonksiyonlu bir glikoproteindir. Yara iyileşmesi, gecikmiş aşırı duyarlılık yanıtı ve makrofajları da kapsayan değişik yangısal reaksiyonlarda zedelenme sahasında ekstrasellüler matriksi oluşturan bir proteindir. Ayrıca nonspesifik opsonin olarak da görev yapar. Malign sıvıların benign sıvılardan ayırt etmede yetersiz olmakla birlikte,

malign natürü göstermede protein miktarlarının %42 değerine karşılık, %64 değerle daha anlamlı bulunmuştur (22).

Plevra sıvılarında ferritin ölçümü ve plevra sıvısı/serum değeri oranı malign-benign sıvı ayırımında ve özellikle eksuda-transuda ayırımında değerli bulunmuştur (23).

İmmünohistokimya ve immünohistokimyasal yöntemler:

Yalnızca sitolojik çalışmanın yeterli olmadığı durumlarda, spesifik monoklonal antikörlerle yapılan immünohistokimyasal boyamalar malign hücreleri gösterebilir.

Epitelial membran antijeni (EMA); bazı çalışmalarda reaktif mezotelial hücrelerde negatif iken, malign epitel hücrelerinde pozitif boyanma özelliği ile değerli olduğu (24,25) vurgulanırken, benign sıvılarda da pozitif boyanması nedeniyle tanıda değersiz olarak da belirtilmekte olup (26), çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yeni bir araştırmada EMA ile malign hücreler %97, benign mezotelial hücreler ise %3.8 oranda boyanmış olup, özellikle klinik olarak malignite kuşkusu olan adenokanser hücrelerinin ayırt edilmesinde değerli olduğu bildirilmiştir (27). EMA; CEA ve B72.3 ile beraber panel olarak kullanıldığında malign-benign plevral sıvıların ayırımında yararlı bulunmuştur (28).

CEA; üzerinde en çok çalışılanı olup, genel olarak maligniteler için spesifik fakat sensitif değildir. Panepitelial antijenlerdendir. Plevral sıvıda pozitif boyanması malign mezotelyoma ve benign patolojilerin ekarte edilmesini sağlar. Birçok çalışmada benign sıvıların CEA ile hiç boyanmadığı gösterilmiştir. Adenokanser hücrelerinde sensitivitesi artmaktadır (7,19,24,25,26,28,29-32).

CA 19-9; karbonhidrat antijeni olup, malign-benign sıvı ayırımında değeri, düşük sensitivitesinden dolayı azdır. Malign sıvılarda %49, benign sıvılarda %0 (sıfır) pozitif boyanma saptanmış olup, özellikle gastrointestinal ve nonsmall cell akciğer kanserine bağlı sıvılarda %100 boyanma oranı saptanması ilginçtir. Mezotelyoma ve böbrek kanseri olgularında da %0 (sıfır) boyanma oranı olduğu gösterilmiştir (32).

Sitokeratinler; benign sıvılarda da boyanmalarından dolayı değeri düşüktür, ancak adenokanser hücrelerinde %100 boyanma oranı ile desmin-

vimentin-sitokeratin (-,+)+ paneli adenokanser ile mezotelyoma ayırımında yararlı bulunmuştur (24,29,33,34).

Sitokeratin 20, özellikle gastrointestinal sistemin adenokanser metastazlarında (kolorektal) değerli bulunmuştur (35).

Leu-M1 ile, adenokanser dışı malign hücreler ve mezotelyoma hücrelerinde boyanma saptanmazken, adenokanser hücreleri düşük yüzde ile pozitif boyanmış, düşük sensitivitesi nedeniyle adenokanser ile mezotelyoma ayırımına değeri sınırlı bulunmuştur (24,29).

Vimentin ile, malign sıvılarda %42, benign sıvılarda %10 oranda pozitif boyanma saptanmış olup, mezenkimal tümör metastazlarında yararlı olabileceği belirtilmiştir (25). Bir başka çalışmada ise tüm mezotelial hücreler ve düşük oranda malign epitelial hücrelerde boyanma saptanmıştır (24). Bu çalışmada EMA-CEA-vimentin panelinin D-PAS ve muskarmin boyaları ile kombine edilmesiyle reaktif mezotel hücreleri ile adenokanser ayırımında yararlı olacağı bildirilmiştir.

Muskarmin adenokanserde düşük sensitivite, yüksek spesifiteye sahiptir (24). Anti-musin monoklonal antikolar ile boyamada hiçbir skuamöz hücreli kanser, mezotelyoma ve benign sıvı boyanmazken, adenokanser metastazı sıvılarda %65 pozitif boyanma saptanmıştır (36). Negatif boyanma, adenokanser ile mezotelyoma ayırımının yapılamadığı durumlarda mezotelyoma lehinedir (33).

D-PAS ile, adenokanser hücreleri %61 boyanır (29), düşük sensitivite, yüksek spesifitesi vardır (24). Adenokanser ile mezotelyoma ayırımı yapılamadığında, negatif olması mezotelyomayı destekler (33).

Desmin ile, tüm benign sıvılar negatif boyanır. Tek başına değeri olmamakla beraber, sitokeratin-vimentin-desmin paneli, metastatik karsinom hücrelerini benign sıvılar veya malign mezotelyomadan ayırt etmede değerlidir. Bütün adenokanser hücreleri de desmin ile negatif boyanır (34).

Human milk fat globule-2 (HMFG-2) ile; malign sıvılar %95 , benign sıvılar ise %38 pozitif boyanmakta olup, tanıya katkısı sınırlı olarak

değerlendirilmiştir. Adenokanser ile mezotelyoma ayırımında yararlı olabileceği bildirilmektedir (28,29).

AUA1; epitelial hücrelerin yüzeyinde bulunan bir glikoprotein olup, malign efüzyonlar %88 pozitif boyanırken, benignlerin %98 negatif boyandığı saptanmıştır. Malign-benign sıvı ayırımında yüksek sensitivitesi ile oldukça değerli olduğu belirtilmekle beraber sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (37).

Epitelial glikoprotein 34 (egp34) ile; malign efüzyonlarda %92, benign efüzyonlarda %8 oranda pozitif boyanma saptanmış olup, mezotelyoma hücrelerinde %36 pozitif boyanma olması bu antijenin epitelial hücrelere spesifik olduğu hipotezini reddederken, değerini sınırlamaktadır (26).

BW-495 ile; malign hücreler %85 pozitif boyanırken, benign mezotelial hücrelerde boyanma saptanmamış olup, yüksek sensitivitesi ile malign efüzyon tanısında yararlı olarak değerlendirilmiştir (26).

Tumor - associated glycoprotein 72 (TAG-72) ile; malign sıvıların %62, benign veya şüpheli sıvıların %29 pozitif boyandığı gösterilmiş olup tanıda değerli olabileceği bildirilmektedir (26).

IOB3; yeni tanımlanmış bir tümör belirleyici olup, karsinomatöz plöreziler %100 pozitif boyanırken, benign sıvılar ve mezotelyoma sıvılarında boyanma saptanmamıştır. Metastatik malign plöreziler ile malign mezotelyomaya bağlı plevral sıvıların ayırımında oldukça ümit verici görünmektedir (30).

Ber-EP-4 de yeni bir tümör belirleyici olup, epitelial ve lökosit common antijene karşı bir antikordur. Seröz sıvılarda karsinomatöz hücrelerin gösterilmesinde yüksek sensitivite ve spesifitesi ile rutin sitolojik tetkiklere üstün olduğu gösterilmiştir (29,38).

p53 tümör supresör genlerden biri olup, mutant formunun birçok kanser tipi ile yakın ilişkisi olduğu daha önce doku çalışmalarında gösterilmiştir. Malign plörezi kuşkusu olan efüzyonlarda tanıya katkısı immünohistokimyasal olarak iki çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda mutant p53 değil, anti-p53 antikoru kullanılarak boyanma incelenmiştir. Birinci çalışmada tümoral sıvılarda %32 pozitif boyanma saptanırken, non-neoplastik sıvılarda pozitif boyanma olmamıştır. Ancak, düşük sensitivitesi nedeniyle efüzyonların ayırıcı tanısında

değeri sınırlı olarak değerlendirilmiştir (39). İkinci çalışmada ise; sensitivite % 83, spesifite %87, pozitif prediktif değer (PPV) %91, negative prediktif değer (NPV) ise %73 olarak hesaplanmış olup, tanıda yararlı olarak değerlendirilmiştir (40).

Pregnancy specific B1-glycoprotein (SP-1) ile; malign sıvılar %33 pozitif boyanırken, benign sıvılarda mezotelial hücreler SP-1 ile boyanmamıştır. CEA ile birlikte benign mezotelial hücreler ile malign epitelial hücrelerin ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir (31).

CA-1 ile; malign sıvılar %79 pozitif boyanırken, benign sıvılarda boyanma olmamıştır. Yüksek spesifitesi ile malign-benign sıvı ayırımında yararlı olabileceği vurgulanmıştır (41).

c-erbB-2; bir onkogen olup, malign plevral sıvılarda sensitivitesi %75, spesifitesi %77, PPV %85, NPV %63 olarak bulunmuştur. Malign plörezi tanısında değerli olarak bildirilmiştir (40).

B72.3; tümörle ilişkili bir glikoproteindir, malign plevral sıvılarda sensitivite %66, spesifite %97, PPV %97, NPV %64 olarak bulunmuştur. Bu da p53 ve c-erbB-2 gibi, klinik olarak malignite kuşkusu olan efüzyonların tanısında yararlı olarak değerlendirilmiştir (40),

Lectin (glikoprotein yapıda) bağlama paternleri mezotelyoma ile adenokanser ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Reaktif mezotel hücreleri ve nötrofiller bu boya ile boyanmazken, adenokanserler fokal ya da diffüz olarak %60 oranında boyanırlar (42).

Biliary glycoprotein 1 (BGP 1), granülositler dışında sadece karsinomatöz seröz efüzyonlarda bulunur. Meme, gastrointestinal sistem ve küçük hücreli dışı akciğer kanserine bağlı efüzyonlarda saptanabilir. Ancak sensitivitesinin düşük olması nedeniyle yararı sınırlıdır (32).

Plevra sıvılarında biokimyasal tümör belirleyiciler:

Plevra sıvısında çeşitli tümör belirleyicilerinin konsantrasyonlarının biokimyasal yöntemlerle belirlenerek, malign-benign sıvı ayırımına gitmek birçok araştırmacının yıllardır ilgisini çekmiş, ancak bu konuda değeri kesinlikle gösterilmiş bir belirleyici henüz saptanamamıştır.

Üzerinde en çok çalışılan belirleyici CEA olup, sınır değeri genellikle 5 ng/ml alındığında malign-benign sıvı ayırımında değerli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (7,19,29,32,33,43-50). CEA seviyelerindeki artış maligniteler için spesifik fakat sensitif değildir. Plevral sıvıda artmış CEA, kan değerinden daha spesifik olmasına rağmen daha az sensitiftir, kan ve plevral sıvı CEA düzeyleri arasında korelasyon yoktur. Malign-benign sıvı ayırımında alınan sınır değere göre spesifitesi %85-100, sensitivitesi ise %27-88 arasında değişmektedir. Sınır değeri olarak 20 ng/ml alındığında adenokanser plörezileri için CEA'nın spesifitesi %92, sensitivitesi %91 olup, özellikle mezotelyomadan ayırimda çok yararlı olmaktadır.

"Alpha₁acid glycoprotein" (AGP); ve bunun subtipi olan "Immunosuppressive acidic protein (IAP)" düzeylerinin malign ve tüberküloz kaynaklı plevral sıvılarda değeri araştırılmış ve ikisinin de malign sıvılarda anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak ikisinin düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Kanser olgularında serumda artmış olduklarının bildirilmesine karşın, malign sıvılarda düşük düzeylerde bulunmaları nedeniyle bir tümör belirleyicisi olarak kullanılamayacakları bildirilmiştir (19). Bir başka çalışmada ise AGP düzeyi benign sıvılardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve plevra sıvısı AGP düzeyi 39 mg/dl altında bulunursa malign olma olasılığının ekarte edilebileceği vurgulanmıştır (43). Tamura ve arkadaşlarının çalışmasında malign ve benign sıvıların IAP düzeyleri arasında fark bulunmamış olup, CRP ile korelasyon olması nedeniyle plevranın inflamatuvar olaylarında bir akut faz reaktanı olarak değeri olabileceği, buna karşın tümör belirleyicisi olarak yararlı olmayacağı vurgulanmıştır (45).

Platelet derived growth factor (PDGF); küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinden eksprese edilen, potent bir kemotaktik ve growth faktörü olup, tümoral stroma gelişiminde önemli rolü vardır. Adenokarsinom kaynaklı plevral

efüzyonlarda, benign ve küçük hücreli akciğer kanseri kökenli sıvılara göre anlamlı olarak yüksek (özellikle AB dimerleri) bulunmuştur (51).

Tissue polypeptide antigen (TPA); kısa zincirli bir polipeptid olup, bazı çalışmalarda malign ve mezotelyoma sıvılarında benign sıvılara göre daha yüksek bulunup, yararlı olabileceği vurgulanmıştır (52,53). Diğer araştırmacılar malign sıvılarda TPA düzeyini benignlerden bir miktar yüksek bulsalar da normal epitel, mezotel ve kanser hücresi iskeletinin ara flamanlarından olduğu, plevral sıvıda yüksek bulunmasının doğal olabileceği, malign-benign sıvı ayrımında yalancı pozitif sonuçlara yol açabileceğinden yararlı olamayacağını vurgulamışlardır (19,32,45).

Tümör tripsin inhibitör (TATI) ve plasental alkalın fosfataz aktivitesi (PLAP) plevral sıvı değerlerinin malign-benign sıvı ayrımında yararlı olmadığı bildirilmiştir (52,54).

Sialik asit; lipide bağlı ve total sialik asit fraksiyonlarından oluşmuştur. Sialik asit terminal hücre sakkariti olup glikoprotein ve glikolipid yapısından meydana gelir. Muraminik asit asilat derivativesidir. Malign sıvılarda non-malign sıvılara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Plevra sıvısı ile serum değerleri koreledir (29,55). Ancak başka bir çalışmada; sensitivite %77, spesifite %68, PPV %59 olarak bulunmuş ve ancak diğer tanısal yöntemlerle kombine edildiğinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (56).

Solubl faz terminal kompleman kompleksi (SC5b-9); plevral aralıkta lokal kompleman üretimi ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak, tüberküloz plörezide plevral sıvı düzeyinin anlamlı olarak yükselmesiyle, malign-tüberküloz plörezi ayrımında değerli bulunmuştur (57,58). ADA ile birlikte kullanıldığında, ADA'ın yüksek spesifitesini SC5b-9'un yüksek sensitivitesi tamamlayarak, tüberküloz plörezi tanı ve ayırıcı tanısında çok yararlı olduğu bildirilmektedir (57).

CA 15-3; değeri CEA'dan daha düşük olmakla birlikte, plevral sıvı düzeyi malign sıvılarda daha yüksek bulunmuştur. Özellikle meme kanserine bağlı plevral efüzyonların tanısında değerlidir (59,60).

Neopterin; lenfosit kökenli gamma interferonun etkisi altında uyarılmış makrofajlarca üretilen guanozin trifosfat derivativesidir. Malign plörezilere oranla tüberküloz plörezi pleural sıvı düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunup, malign-tüberküloz plörezi ayırıcı tanısında değerli olarak vurgulanmıştır (61).

Pulmoner surfaktan protein A (SP-A); akciğere spesifik ve fosfolipid ilişkili bir glikoproteindir. Tip II pnömositlerde surfaktan metabolizmasının regülasyonu ve alveoler mesafede yüzey basıncını azaltıcı fonksiyonları vardır. Akciğerin primer adenokanserlerinin pleural metastazına bağlı plörezilerde, pleural sıvı düzeyi diğer tüm malignansiler ve benign nedenli plörezilerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, nedeni bilinmeyen plörezilerde 1000 ng/ml'nin üzerinde değerlerde SP-A düzeyleri bulunduğunda, primer akciğer adenokanseri lehine çok değerli olduğu bildirilmiştir. Özellikle mezotelyoma ile adenokanser ayırımının histopatolojik olarak tam yapılamadığı durumlarda yararlıdır, mezotelyoma olgularında 100 ng/ml'nin üzerinde değer saptanmamıştır (62,63).

Anjiotensin konverting enzim; pulmoner vasküler endotelde sentezlenen bir glikoprotein olup, Süerdem ve arkadaşlarının çalışmalarında akciğer kanserli olgularda ACE düzeyinin pleural sıvıda, serumdan anlamlı olarak düşük olduğu ve pleural sıvı ACE aktivitesi ile sıvı total protein içeriği arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada benign olgulardan oluşan kontrol grubunun olmaması malign plörezi tanısındaki yararı konusunda değerlendirmeye olanak vermemiştir (64).

Tissue polypeptide-specific antigen (TPS); pleural sıvıdaki düzeyinin ölçümü sonucunda, malign-benign sıvı ayırımında %21 sensitivite ve %98 spesifiteye sahip olduğu saptanmış, ancak ne pleural sıvı düzeyi ne de pleural sıvı/serum oranının tanıya önemli bir katkısı olmayacağı belirtilmiştir (65).

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa); tüberküloz plörezi olgularının sıvılarında malign ve transudalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, malign-tüberküloz plörezi ayırımında yararlı olabileceği bildirilmiştir (66).

İnterferon-gamma (IFN-gamma); tüberküloz plörezi sıvılarında, malign sıvılar, transüdalar ve serum değerlerinden daha yüksek bulunmuş olup, pleural

mikobakteriel enfeksiyonda lokal olarak önemli rolü olduğunun göstergesi olarak yorumlanmıştır (67).

Fibronektin multifonksiyonel bir glikoproteindir. Nonspesifik opsonin gibi görev yapar. Makrofajların bulunduğu inflamasyonda ekstrasellüler matriksi oluşturur, zedelenen alanlarda birikir. Malign sıvıları benignlerden ayırmada; sınır değeri 105 ng/ml olarak alındığında %64 sensitif, %51 spesifik olarak saptanmıştır (29).

Nöron spesifik enolaz (NSE) daha çok nöroendokrin tümörlere özgü bir belirleyici olmakla beraber, CEA ile birlikte kullanıldığında, plevral sıvılarda 8 ng/ml'nin üzerinde NSE değerinin malign-benign sıvıların ayırımında tanısallık katkısını arttırdığı bildirilmiştir (68). Sitoloji pozitif küçük hücreli kanser sıvılarının %75'inde 26 ng/ml üzerinde iken, sitoloji negatif sıvıların hiçbirinde NSE saptanamamıştır (69).

Hyalüronik asit (Hyalüronan); bir glikozamin olup, hücre membran sentezinde yer alır. Malign mezotelyomaya bağlı plevral sıvılarda yüksek bulunmaktadır. Malign mezotelyoma sıvılarının %82'sinde 50 mg/L'nin üzerinde bulunmuştur. Viral enfeksiyon, benign plevral asbestozis, konjestif kalp yetmezliği ve bazı metastatik malignitelerde de arttığı bildirilmiştir. Mezotelyoma tanısı için sensitif olmakla beraber spesifitesi düşüktür. Sıvıda CEA'nın düşük bulunması malign mezotelyoma olma olasılığını arttırmaktadır (29,33,70).

β -HCG; malign-benign sıvı ayırımında, plevral sıvı düzeyi olarak 10 mIU/ml sınır değeri alındığında %45 sensitif, %93 spesifik bulunmuştur. Özellikle CEA ile kombine edildiğinde sensitivitesi ve tanısallık katkısı artmaktadır (71).

Alfa-fetoprotein; plevral sıvıda malign-benign ayırımında değerli olarak bildirilmektedir (29,48).

Plevra sıvısı ferritin düzeyi malign sıvılarda farklı bulunmamış olup, tümör belirleyicisi olarak değerinin olmadığı bildirilmiştir (72).

Plevra sıvısı solübl interlökin-2R (sIL-2R) düzeyi, tüberküloz plörezi tanısında değerli olarak bulunmuştur (73).

Cyfra 21-1 (Sitokeratin 19 fragmanları):

Sitokeratinler; hücre iskeletinin (cytoskeleton) majör protein komponenti olup, intermediate filament proteinler grubunun bir parçasıdır. Bu sitoplazmik proteinlerin fizyolojik rolleri henüz tam anlaşılamamıştır. Şimdiye kadar 20 ayrı sitokeratin tanımlanmış olup, moleküler ağırlıkları 40.000-70.000 Kilodalton arasında değişir. İsoelektrik noktalarına göre asidik (tip1) ve bazik (tip2) olarak iki tipi vardır. Düşük molekül ağırlıklılar basit epitelde (bronş ağacının yalancı çok katlı ya da tek katlı epiteli gibi), yüksek molekül ağırlıklılar ise epidermiste bulunur (74).

Her hücre intrinsek veya ekstrinsek faktörlerin etkisi altında farklı sitokeratin tipleri eksprese eder. Bu faktörler epidermal diferansiyasyonda önemli role sahiptirler. Örneğin; vitamin A eksikliğinde metaplazi ve keratinizasyona gidiş olur. Epidermal growth faktör (EGF), vimentine ekspresyonu ve pseudofibroblastik diferansiyasyonda etkilidir. Hücre tarafından sentezlenen sitokeratin tipi, hücrenin büyüme ve diferansiyasyon hızından etkilenir (75).

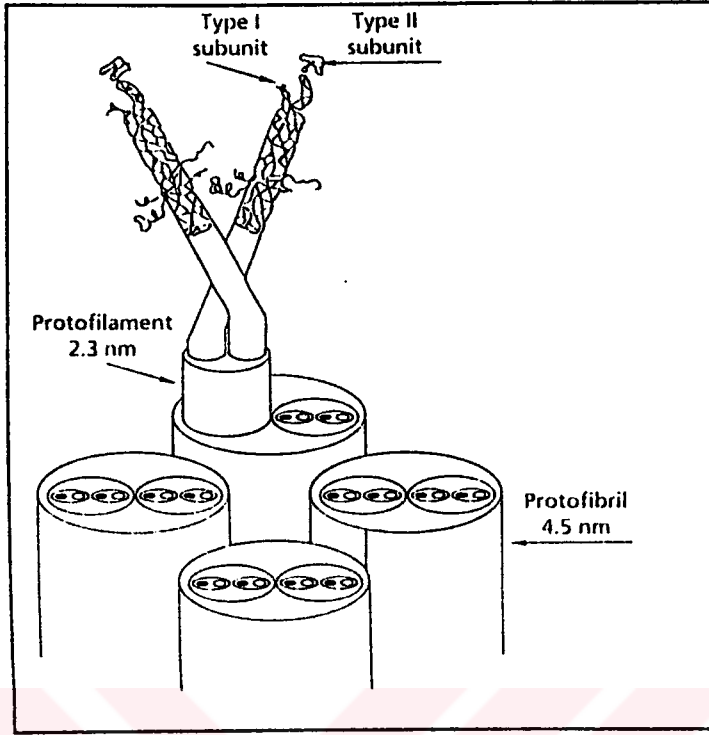
TPS (Tissue polypeptide spesifik antigen), TPA (Tumor polypeptide antigen) ve Cyfra 21-1 tümör belirleyicisi olarak kullanılan sitokeratinlerdir.

TPA, 1957 yılında Bjorglund tarafından tanımlanmış olup, sitokeratin 8-18 ve 19 bileşimidir. Hücre proliferasyon aktivitesinin ifadesi olarak değerlendirilmiştir (76).

TPS, proliferen olan tümör hücreleri tarafından salınan TPA'nın spesifik M3 epitopudur. TPS'nin salınımı ve ekstrasellüler konsantrasyonu, DNA sentezi ile yakın ilişkilidir (77).

Sitokeratin filamanları yaklaşık 8 nm. çapında heteropolimerlerden oluşur. Çözüldüğünde; herbiri, ilki tip1, ikincisi tip2, iki polipeptid içeren, karşıt paralel seyreden çift heliksten oluşan, tetramerler şeklinde protein halindedir (Şekil 1).

Şekil 1: Keratin filamanlarının yapısal modeli.



Sitokeratinler, rölatif olarak sabit santral alfa-heliks ile değişken terminal N- ve C- bölgelerinden oluşan ikincil yapıya sahiptir. Bu proteinler hücrenin ölümü ile hücre dışı ortama salınır ve serumda sadece solubl fragmanlar halinde bulunur.

İki asidik (sitokeratin 18,19) ve iki bazik (sitokeratin 7,8) olmak üzere dört sitokeratin basit epiteli karakterize eder;

Sitokeratin 19; 40 kilodalton olarak düşük moleköl ağırlığa sahiptir. İmmunohistokimyasal olarak bronşial kanserler de dahil olmak üzere epitelial tümör hücrelerinin sitoplazmasından eksprese edilir. Cyfra 21-1, kanser hastalarının serumunda bulunan sitokeratin 19 fragmanıdır. BM 19-21 ve KS 19-1 monoklonal antikoları kullanılarak, radioimmunoassey (RIA) yöntemiyle serum ve vücut sıvılarında düzeyi saptanabilmektedir.

Son yıllarda akciğer kanserli hastaların serumlarında tümör belirleyicisi olarak Cyfra 21-1 birçok çalışmada değerlendirilmiş ve özellikle skuamöz hücreli akciğer kanserinde daha değerli bir belirleyici olarak yerini almıştır (78-106). Sensitivitesi ortalama %40-50, spesitesi ise genellikle %90'ın üzerindedir. Erken evre skuamöz hücreli kanserde sensitivitesinin yüksek oluşu, evre ve

prognoz ile anlamlı korelasyon göstermesi ve tedavinin izlenmesinde iyi bir kriter olması nedeniyle genel kabul görmüştür (107).

Bazı yayınlarda kronik böbrek yetmezliği (94,108) ve karaciğer sirozu (108) olgularında serum düzeyinde hafif yükselmeler olduğu bildirilmiştir.

Akciğer kanserli olguların bronş lavajı örneklerinde çalışıldığında ise kanser dışında kronik bronşit olgularında da yüksek bulunup, düşük spesifitesi nedeniyle malignite tanısında yeteri kadar değerli bulunmamıştır (76).

Akciğer kanseri dışında, basit epitel kökenli mesane kanseri (109), serviks kanseri (110), meme kanseri (108), baş-boyun kanseri (111) ve uterus kanseri (84) olgularında da Cyfra 21-1 düzeyinde anlamlı yükseklikler saptandığı bildirilmiştir.

Malign plevra sıvılarında sitokeratin fragmanları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birincisinde Ascoli ve arkadaşları metastatik orjinli efüzyonlarda "sitokeratin 20" (CK 20) ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve malign plevral sıvılarda %15.5 oranında CK 20 pozitifliği saptamışlardır, bu sıvılardan akciğer kanserine bağlı gelişenlerde CK 20 pozitifliği ise %16.6 olarak bulunmuştur. Tüm seröz efüzyonlar dikkate alındığında, CK 20 pozitifliği en sık kolorektal ve mide kanserleri başta olmak üzere %75 oranda gastrointestinal sistemin adenokanserlerinde saptanmıştır (35). Bu çalışmada anlaşıldığı gibi malign plevral sıvılarda sitokeratin 20 immünoaktivitesi tanıya katkıda bulunmamaktadır, ancak benign reaktif mezotelyum patolojilerine bağlı sıvıların tümünde CK 20 negatifliği bulunması nedeniyle spesifitesi, %100 olarak değerlidir.

Malign plevral sıvılarda sitokeratin fragmanları ile ilgili ikinci çalışma Satoh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada, malign plevral sıvılarda sitokeratin 19 (Cyfra 21-1) düzeyleri araştırılmış olup, malign sıvılarda Cyfra 21-1 düzeyi benignlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (ortalama malignlerde 84 ng/ml, benignlerde 13 ng/ml). Malign olguların histolojik tipleri ile Cyfra 21-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Yine, CEA ve Cyfra 21-1 arasında pozitif korelasyon bulunamamıştır. Malign-benign ayrımında optimal sınır değeri (cut-off) olarak 20.9 ng/ml belirlenmiştir. Sonuç olarak plevral sıvı

Cyfra 21-1 değerinin, maligniteyi saptamada sitolojik tetkike yardımcı olarak yararlı olabileceğini vurgulamışlardır (112).

CA 125 (Cancer antigen 125)

CA 125, yüksek molekül ağırlıklı bir protein olup, embryonik kölomik epitelden köken alan bazı hücrelerin yüzeyinden eksprese edilir (113). "Karbohidrat antijen 125" olarak da bilinir. İmmunositokimyasal yöntemlerle fallop tüpleri, endometrium, endoserviks epiteli ve periton, plevra, perikard üzerinde CA 125 varlığı gösterilmiştir. Servikal mukus, insan sütü, tükürük, amnion sıvısı ve periton sıvısı gibi normal biolojik sıvılarda yüksek CA 125 konsantrasyonları olabildiği saptanmıştır (114)

Daha çok jinekolojik kanserlerde serumda yüksekliği bildirilen CA 125, benign jinekolojik patolojiler ve özellikle endometriozisli olguların serumlarında da değişik derecelerde yüksek bulunabilmektedir.

Bronş kanserlerinde önerilen tümör belirleyiciler arasında yer almamakla beraber embryolojik olarak kölomik boşluktan gelişen plevranın malign patolojilerle etkileniminde, plevral sıvı CA 125 düzeyleri az sayıda çalışmada araştırılmıştır.

Mezger ve arkadaşlarının çalışmasında, malign plevral sıvılarda 812 ng/ml (range:113 - 3410), benign sıvılarda 512 ng/ml (range:99 - >40000) düzeyleri saptanıp, aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak yüksek CA 125 konsantrasyonlarının proliferatif benign patolojilerde de görülebilmesi ayrıca, eş zamanlı yüksek olan serum düzeyinin yansıması olarak görülebilmesi nedeniyle malign plevral hastalıkta tanısai test olarak önermemişlerdir (32).

Kandyliş ve arkadaşlarının çalışmasında, meme kanserinebağlı plevral efüzyonların %93'ünde, diğer malignitelere bağlı efüzyonların %78'inde, benign sıvıların %59'unda sınır değer olarak alınan 35 U/L'den yüksek bulunmuştur. Sensitivitesi %93, spesifitesi %29 olarak saptanmıştır. CA 125'in sadece kanser hücrelerinden değil aynı zamanda proliferen olan benign mezotel hücrelerinden de kaynaklanabileceği yorumunu yapmışlardır. Sonuç olarak malign plevral sıvı tanısında tek başına kullanılmasının yararlı olmayacağını belirtmişlerdir (60).

Niwa ve arkadaşları ise malign ve tüberküloz plörezi olgularının plevral sıvı CA 125 düzeylerini araştırmışlardır. Malign grupta CA 125 düzeyini anlamlı olarak yüksek bulup, tüberküloz plörezisi ile ayırıcı tanıda yararlı bir test olduğunu bildirmişlerdir (115).

Paşaoğlu ve arkadaşları, malign plörezilerin CA 125 düzeyleri ile benignler arasında anlamlı fark saptamadıklarını, ancak bu olguların serum düzeyleri karşılaştırıldığında malign grupta yüksek bulduklarını belirtmişlerdir (116).

CA 19-9 (Carbohydrate antigen 19-9)

CA 19-9, bir karbonhidrat antijenik determinant olup, Lewis kan grubu maddelerinin özelliğini gösteren oligosakkarit yapıda siyalillenmiş lakto-N-fukopentoz II olarak tanımlanmaktadır (117). Antijenik determinantı Lewis^a (Le^a) kan grup antijenine bağlıdır. Popülasyonun yaklaşık %7-10'u Le^a negatiftir ve bunların tümörleri CA 19-9 eksprese edemezler. Hücresel değişimle ilgilidir. Sıklıkla pankreas ve gastrointestinal sistem kanserlerinde yükselmekle birlikte akciğer kanserlerinde de %55'e varan yükseklik oranları bildirilmektedir. Adenokanser ve büyük hücreli kanserde rölatif olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (118,119,120).

CA 19-9 hem benign hem de malign sıvılarda yükselmesine rağmen malign sıvılarda daha yüksek bulunmuştur. Seröz membranlarda hastalık olmamasına ya da çok az tümör hücresi bulunmasına rağmen plevral sıvıya salındığı, dolayısıyla antijenik reaksiyon sonucu sıvılarda yükselebileceği belirtilmiştir (121).

Malign plevral sıvıların CA 19-9 düzeyleri ile ilgili yine az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Mezger ve arkadaşlarının çalışmasında, sınır değeri olarak 30 U/ml alındığında malign ve benign sıvılar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (32).

Niwa ve arkadaşlarının çalışmasında, CA 19-9 düzeyi malign sıvılarda 1333 ± 601 U/ml iken, anlamlı olarak farklı şekilde tüberküloz plörezi sıvılarında 4.5 ± 0.5 U/ml bulunmuştur. Sınır değeri 10 U/ml alındığında malign efüzyonların %58.6'sı, tüberküloz sıvılarının ise %3.6'sı bu değerin üzerinde bulunmuş olup

aralarındaki fark anlamlıdır, sensitivite %58.6, spesifite %96.4'dir. CA 19-9'un plevral sıvılarda malignite tetkikinde tek başına yetersiz sensitivitesi olduğunu, CEA ile kombine edildiğinde daha yararlı olduğunu bildirmişlerdir (19).

Canbakan ve arkadaşlarının çalışmasında; CA 19-9, malign sıvılarda ortalama 69.07 ± 77.43 U/ml, benignlerde 8.33 ± 6.31 U/ml bulunmuştur, aralarındaki fark anlamlıdır. Malign-benign sıvı ayrımında CA 19-9'un sensitivitesi %70, spesifitesi %76 olarak saptanmıştır. CEA ile kombine edildiğinde tek başlarına kullanımlarına göre spesifite ve sensitivitenin belirgin arttığını bildirmişlerdir (47).

Zamani ve arkadaşları ise, malign plevral efüzyonlarda CA19-9 düzeyini 67.41 ± 33.49 U/ml, benignlerde 17.47 ± 10.11 olarak bulmuşlardır. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır. Sınır değerini 33 U/ml aldıklarında malign-benign sıvı ayrımı için spesifiteyi %92.4, sensitiviteyi %25.7 bulmuşlardır. Sonuç olarak malign plevral sıvıların tanısında yararlı bir tümör belirleyicisi olarak değerlendirmişlerdir(44).

p53

Onkogenler son yıllarda kanser biyolojisi konusunda, üzerinde en çok durulan ve oldukça heyecan verici gelişmelerin izlendiği bir konudur. Gelecekte kanser tanı ve tedavisinde çığır açacak ve belki de çoğu kez çaresiz kaldığımız çağımızın bu kötü hastalığına büyük darbe vuracaktır. Bu konuda çalışmalar büyük hızla sürmekte olup, umut vericidir.

Onkogenler; dominant onkogenler ve resesif onkogenler (tümör supressör genler) olarak iki ana grupta incelenmektedir. Dominant onkogenler tek mutasyon ile iki mutant dominant onkogene bölünebilirken, tümör supresör genlerin iki mutasyon gerektirmeleri kuraldır. Her iki kopyası da mutasyona uğramış olmalıdır. İlk mutasyon genellikle tek bir aminoasiti etkileyen nokta mutasyonudur.(122). Dominant ve resesif onkogenler tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: Özellikle akciğer kanserine neden olduğu gösterilmiş onkogen ve tümör supresör genler.

<p>Dominant onkogenler</p> <p><i>c-myc, N-myc, L-myc</i></p> <p><i>K-ras, H-ras, N-ras</i></p> <p><i>Her-2/neu</i></p> <p>Resesif onkogenler (Tümör supresör genler)</p> <p>3p14</p> <p>3p21</p> <p>3p24-25 (Von Hippel Lindau geni)</p> <p>5q (FAP, MCC gen kümesi)</p> <p>9p (İnterferon gen kümesi)</p> <p>11p15, ~11p13</p> <p>13q14 (<i>rb</i>, retinoblastoma geni)</p> <p>17p13 (p53 geni)</p>

(Minna JD. Chest 1993; 103 supp: 449)

Moleküler biyolojik düzeyde yapılan kanser araştırmaları, karsinogenezisin genler tarafından kontrol edilen çok basamaklı bir olay olduğunu göstermektedir. Akciğer kanseri ve diğer birçok neoplazide en çok mutasyona uğrayan gen, bir tümör supresör geni olan p53 genidir.

p53 geni, 17. kromozomun 13p bandında yer alır ve 53 kD'luk nükleer fosfoproteini kodlar (123). Bu proteinin DNA'ya bağlandığı, transkripsiyonu aktive ettiği ve G1 S fazı geçişinin olumsuz regülasyonunda rol oynadığı, hücre siklusunu G1 fazında durdurarak DNA replikasyonunu sağladığı düşünülmektedir (124). Bu şekilde p53 proteininin normal hücre çoğalmasını kontrol ettiği ve neoplastik dönüşümü önlediği belirtilmektedir (125). Ayrıca bu genin DNA onarımı ve hücre diferansiyasyonunda da rol oynadığı düşünülmektedir. p53 geninin programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ile yakından ilişkisi olduğu, mutant formlarının apoptozis oluşmasını engelleyerek neoplastik sürece zemin hazırladığı bildirilmektedir (126).

p53 geninde en sık ortaya çıkan anormallik, "missens" mutasyonlardır. Bunun dışında delesyon ve heterozigotluk yitimi yer alır (124). p53 geninde iki tür mutasyon olabilir. Bunlardan biri, bir pürin bazının başka bir pürin ile ve pirimidin bazının ise başka bir pirimidin bazı ile yer değiştirdiği "transition" türü mutasyonlar, diğeri ise pürin bazı ile pirimidinin yer değiştirdiği "transversiyon" türü mutasyonlardır. Akciğer kanserlerinde en sık görülen guanin-timin transversiyonlarının, sigara içimi ile ortaya çıkan benzopiren tarafından meydana getirildiği düşünülmektedir.

Normalde p53 proteininin yarı ömrü 15-20 dakika gibi kısa bir süre olup, miktarı saptanamayacak kadar azdır. p53 genindeki mutasyonlar, p53 proteinin stabilizasyonuna, yarı ömrünün uzamasına ve nükleusta birikerek kolayca saptanabilecek düzeye ulaşmasına neden olur (125). Mutant p53 bazı preneoplastik lezyonlarda erken dönemde saptanabilmekte ve bu lezyonlarda ileride neoplastik formasyon oluşup, kanser geliştiği izlenmektedir. Bu nedenle kanserin önceden haber verici bir kanıtı olarak; balgam, bronş lavajı ya da bronş biopsisi gibi örneklerde preneoplastik bulgularla birlikte (metaplazi, displazi gibi) p53 mutasyonunun gösterilmesi durumunda anlamlı olmaktadır (127, 128,129,130).

Ultraviyole ışınlarının CC-TT transizyonunu indükleyerek p53 mutasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (128).

Teorik olarak, p53 mutasyonuna bağlı tümörlerde normal allellerin hücreye sokulması başarılabilirse, tümörede apoptozis indüklenebilecek ve kemosensitivitesi ile radyosensitivitesi artırılabilir, böylece tedavide önemli adımlar atılmış olacaktır (128, 131).

Mutant p53'ü saptamaya yönelik yöntemler; immünohistokimya, monoklonal antikörlerin kullanıldığı ve ELISA yöntemiyle kantitatif ölçüm yapan kitler, PCR teknolojisi ve "single-strand conformation polymorphism analysis" (SSCP)'dir (132).

p53 mutasyonları akciğer kanserlerinin tüm türlerinde %37-80 oranlarda görülür (123,125, 133,134,135,136). Bu oranlar bazı yayınlarda "küçük hücreli" kanser için %70-90'lara varabilmekte, ayrıca skuamöz hücreli kanserlerde p53 mutasyonlarının diğerküçük hücreli dışı kanserlere göre daha yüksek olduğu

belirtilmektedir (137-138). Yapılan çalışmaların çoğunda mutant p53'ün saptanmasının kötü prognoza işaret ettiği bildirilmesine karşın az sayıda çalışmada bu ilişkinin saptanmadığı vurgulanmaktadır. Genellikle p53 pozitifliği ile evre arasında bir ilişki saptanmadığı bildirilmektedir (139). Akciğer kanserlerinde p53 mutasyonu ile hiler ve mediastinal lenf nodu tutulumu arasında yakın ilişki saptanmış olup ($p<0.01$), p53 mutasyonunun tümörün agresifitesinin bir göstergesi olabileceğine işaret edilmektedir (140). Yine cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık survi ile p53 ekspresyonu ilişkili bulunmuş olup, p53 ekspresyonu fazla olan tümörlerde survinin anlamlı olarak kısa olduğu bildirilmiştir. Hatta 5 yıllık surviyi belirlemede en iyi prediktörün p53 ekspresyonu olduğu vurgulanmıştır (140).

Plörezi ve malign plevral patolojilerde p53 ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Mayall ve arkadaşları reaktif patolojilere bağlı plevra biopsi örneklerinde hiç p53 ekspresyonu olmadığını, buna karşın malign mezotelyoma hastalarının plevralarında %45 oranda pozitif reaksiyon saptadıklarını, reaktif mezotelial proliferasyonu malign patolojilerden ayırmada p53 ekspresyonunu değerlendirmeyi yararlı bir yöntem olarak değerlendirmişlerdir (141).

Cagle ve arkadaşları; yine plevra biopsi örneklerinde yaptıkları çalışmada, tüm malign patolojilerde (mezotelyoma ve adenokanser) p53 ekspresyonunu %50 bulup, mezotelyoma ve adenokanser olgularında aynı oranda pozitiflik olduğunu, buna karşın benign olgularda hiç pozitiflik saptamadıklarını, yararlı bir tetkik olduğunu ancak pozitifliğin tek başına maligniteye işaret etmeyeceği gibi negatiflik durumunda malignitenin ekarte edilemeyeceğini belirtmişlerdir (142).

Plevra biopsileri dışında plevra sıvılarında immunohistokimya yöntemiyle yapılmış iki çalışmanın olduğu saptanmıştır. Bunlardan birincisi Zoppi ve arkadaşlarının çalışması olup, periton sıvılarının da dahil olduğu seröz efüzyonları içermektedir, tüm malign sıvılarda %32 pozitiflik olup, plevral sıvılardaki pozitifliğin çoğunluğunu adenokarsinomlar ve küçük hücreli kanserlerin oluşturduğunu, küçük hücreli 3 malign olgunun hepsinde pozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir. Benign olguların hiçbirisinde pozitiflik saptamayıp, spesifiteyi %100, sensitiviteyi %60 olarak belirlemişlerdir. Yalancı pozitifliğin

olmamasıyla benign-malign sıvı ayırımında yararlı olabileceğini vurgulamışlardır (39).

Yine seröz sıvılarda yapılan Habashi ve arkadaşlarının çalışmasında; malign olguların %83'ünde p53 pozitif bulunmuş olup, akciğer kanserine bağlı sıvılarda pozitiflik oranı %90'dır. İki kalp yetmezliği ve bir böbrek yetmezliğine bağlı sıvıda hafif pozitiflik (+) saptanmıştır. p53 için spesifite %87, sensitivite %83, PPV %91, NPV %73 olarak belirlenmiştir. Malign-benign sıvı ayırımında p53'ün tek başına kullanımının yararının sınırlı olacağını, "p53, c-erb-2, B72.3" panelinin birlikte kullanılmasını önermişlerdir (40).

Malign Plörezilerde Diğer Tanı Yöntemleri:

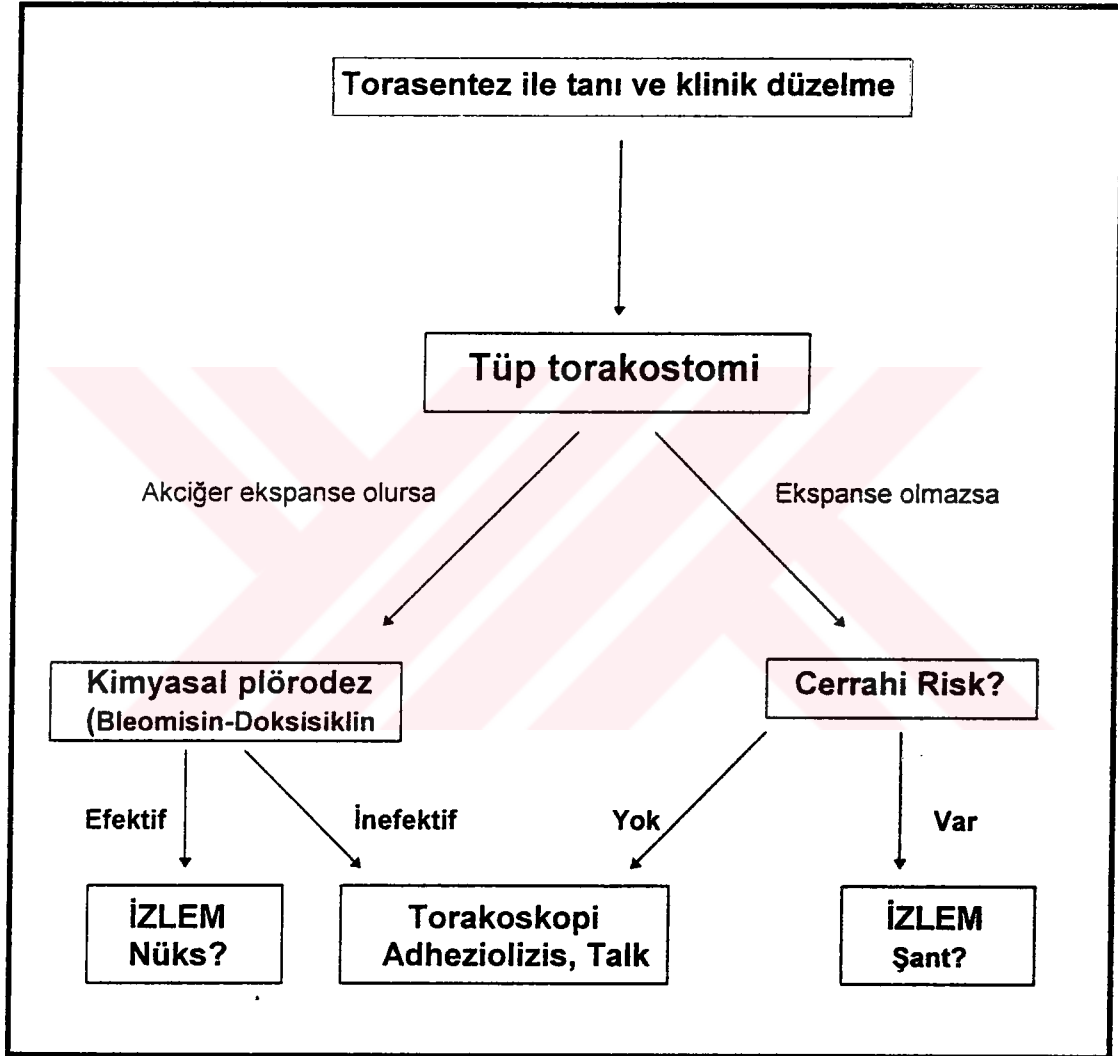
1. Radyoloji: Mevcut radyolojik yöntemlerle plevral sıvının malign olup olmadığı hakkında yorum yapmak mümkün değildir. Ancak plevral sıvının varlığını araştırmada birinci sırada konvansiyonel radyolojik yöntemlerden biri veya birkaçı, ikinci sırada ultrasonografi, yeterli kesinlikle tanı konamadığı durumlarda üçüncü sırada bilgisayarlı tomografi (BT), şüpheli bulgularda ve/veya cerrahinin düşünüldüğünde son aşamada manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Toraksın tümöral patolojilerinde, plevral invazyon varlığını saptamak için bilgisayarlı tomografi önerilmektedir. hemorajik plevra sıvısını ayırdetmede manyetik rezonansın yararlı olabileceği bildirilmektedir. Malign-benign plevral kalınlaşmanın ayırımında yine BT yardımcı olabilir. Özellikle malign plevral mezoteliyoma tanısında BT yararlı olabilmektedir (143,144).

2. Akım sitometrisi ile DNA analizi (Flow-cytometry): Malign sıvıların ayırt edilmesinde sensitivitesi %30-88, spesifitesi %86-96 oranında olup, düşük sensitivitesi nedeniyle rutin sitolojik tetkike üstünlüğü bulunmamıştır, ancak sitolojik tetkike ilave olarak yapılmasının özellikle hematolojik malignansilerin plevral tutulumunu göstermede değerli olduğu ifade edilmektedir (145-146).

3. Torakoskopi: %21-27 oranında olan idiyopatik eksüdatif efüzyonlar, torakoskopi ile %4'e kadar düşebilmektedir. Sensitivitesi %95-97 civarındadır. Özellikle rutin yöntemlerle tanı konamayan eksüdatif plörezilerde, vakit kaybetmeden yapılacak video eşliğinde torakoskopik girişimle (VATS), kesin tanı konma şansı oldukça yüksektir (147).

Malign Plevral Efüzyon Tedavisi: Genel prensipler tablo 17'de özetlenmiştir (148).

Tablo 17: Malign plevral efüzyonlu olduğu bilinen hastanın tedavisinde algoritım (Hasta semptomatik olmalı ve torasentezi takiben klinik düzelme gözleniyor ise tedavi edilmelidir).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 1995-Ocak 1996 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde plevral efüzyon nedeniyle yatarak izlenen, ilk kez plevral efüzyon tanısı konan 30 olgunun plevral sıvı örnekleri çalışma kapsamına alındı. Olguların 20'si malign, 10'u benign patolojilere bağlı idi (Tablo 18).

Tablo 18: Olguların tanılarına göre dağılımı

TANI	Olgu sayısı (n)	
Skvamöz Hücreli Akciğer Ca.	10	Malign Olgular
Adeno Ca.	6	
Büyük Hücreli Akciğer Ca.	2	
Özefagus Skvamöz Hücreli Ca.	1	
Osteosarkom	1	
Tüberküloz Plörezi	4	Benign Olgular
Parapnömonik Plörezi	1	
Salmonella Plöriti	1	
Konjestif Kalp Yetmezliği	4	

Adenokanser olgularının 3'ü meme, ikisi primer akciğer adenokanserine bağlı iken, bir olguda primer odak saptanamamıştır.

Toplam 30 olgunun 21'i erkek, 9'u kadındır. Malign olguların 14'ü erkek, 6'sı kadın iken, benign olguların 7'si erkek, 3'ü kadındır.

Yaş ortalamaları; malignlerde 57.6 ± 9.5 (42-73), benignlerde 59.2 ± 24.5 (23-86)'dir.

Malign plörezi tanısı; 3/20 olguda (%15) sadece plevra sıvısının sitolojik tetkiki, 11/20 olguda (%55) kapalı plevra biopsisi, 5/20 olguda (%25) sıvı

sitolojisi + kapalı plevra biopsisi ile konurken, üç kez tekrarlanan sitolojik tetkik ve kapalı plevra biopsisi ile tanı konulamayan bir olguya video eşliğinde torakoskopi (VATS) uygulanmış, akciğer periferindeki ve plevradaki lezyonlardan görerek alınan doku örneklerinden primer akciğer adenokanseri, plevral adenokarsinom metastazı tanısı almıştır.

Malign olgulardan primer akciğer kanserine bağlı olanlar (14/20), TNM sistemine göre evrelenmiş, malign plevral sıvı varlığı nedeniyle hepsi T₄ ve dolayısı ile en az III-B olan olguların evreleme sonucunda 11 tanesi III-B, 3 'ü evre IV olarak belirlenmişlerdir.

Malign olguların seçiminde son üç ayda kanser cerrahisi, radyoterapi ve kemoterapi almamış olmalarına dikkat edilmiştir.

Tüberküloz plörezi tanısı plevra biopsi örneğinde histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozunun eşlik ettiği granülomatöz yangı bulgularının mevcudiyeti, klinik bulgular ve antitüberküloz tedavi sırasında sıvıda gerileme olması ile konulmuştur.

Transüda özelliğinde olan 4 olgu; ileri yaşları, ödem, ortopne, gallop ritmi, belirgin kardiomegali, ekokardiografide ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü ve kalp yetmezliği tedavisi ile sıvıda hızlı ve tam gerileme olması sonucu konjestif kalp yetmezliği tanısı almışlardır.

Benign plörezi grubundaki bir olgu, enfeksiyon kliniği, plevral sıvı ve vertebra lezyonu ile başvurmuş, plevra sıvısı ve cerrahi vertebra materyalinin kültüründe Salmonella üremiş, sıvı ve vertebra örneklerinin histopatolojik incelemeleri akut yangısal bulgular göstermiş, uygun antibiotik tedavisi ile tam klinik ve radyolojik düzelme sağlanmış olgu olup, Salmonella plöriti tanısı almıştır.

Parapnömonik plörezi tanısı, KOAH'lı ve toplum kökenli Streptococcus pneumonia pnömonisi olan olguda, sıvı sitolojisi ve biopsisi nonspesifik yangısal bulgular göstermesi, bronkoskopinin normal bulunması, uygun antibiotik tedavisi ile klinik ve radyolojik düzelme sağlanması ile konmuştur.

Olguların tanısal amaçlı ilk torasentezlerinde elde olunan plevra sıvısı örnekleri, çalışılacak 4 parametre için 4 ayrı tüpe bölünüp, üzerleri kapatılarak,

derin dondurucuda (-70 °C) saklandı. Her parametrenin çalışma günü sadece o parti için ayrılan sıvı örneklerinin çözündürülmesi sağlandı.

Çalışma için yaklaşık 100 plevral sıvı örneği toplanmasına rağmen, tanıları kesin olan, evrelemeleri tam yapılmış, en az 3 aydır tedavi uygulanmamış olguların seçilmesi ve parametrelerin sınırlı sayıda örneği işlemleyebilen hazır kitlerle çalışılması nedeniyle ancak 30 örnek çalışmaya alınabilmiştir.

Cyfra 21-1 düzeyi ölçümü standart "ELSA - Cyfra 21-1[®]" kiti ile, BM 19-21 ve K 19-1 monoklonal antikorlarının kullanıldığı solid faz immünoradyometrik yöntemle yapıldı. 2-8 °C'de saklanan kit, çalışma günü en az 20 dakika önce oda ısısına çıkarıldı. Cyfra 21-1 işaretli antikorlar kullanımın hemen öncesine kadar 2-8 °C'de tutulmaya devam edildi. Nonspesifik bağlanmayı araştırmak için "sıfır" standart grubu, standart eğriyi belirlemek için standart grupları ve çalışma grupları oluşturuldu. Standartlar üçer, örnekler ikişer olarak işlemlenip testin kontrolü sağlandı. Uygun olarak sınıflandırılıp etiketlenmiş orjinal kitin ELSA tüplerine 100 µl plevral sıvı örnekleri kondu. Üzerine 300 µl ¹²⁵Iyot ile işaretlenmiş anti-Cyfra 21-1 eklendi. Daha sonra 2-8°C'de 20 saat enkübe edildi. Süre bitiminde 3 ml yıkama solüsyonu ile 3'er kez yıkama işlemi yapıldı. En son gamma sayacı ile radyoaktivite ölçümleri yapıp, standart eğriden yararlanarak ng/ml olarak örnekteki Cyfra 21-1 düzeyi belirlendi.

CA 125, Behringer ES 300 otomatik sistemi ve OC 125 monoklonal antikoru kullanılarak EIA yöntemi ile ölçüldü. "Enzymun - Test CA 125 II" kiti kullanıldı. Ölçüm için 0.1 ml plevral sıvı örnekleri işlemlendi. Otomatik ölçüm işlemi sonucunda 405 nm'de okutma yapıldı. Nicel değerler standart eğriden yararlanarak U/ml cinsinden belirlendi.

CA 19-9 ölçümü de Boehringer ES 300 otomatik sistemi ve anti CA 19-9 antikorları kullanılarak EIA yöntemi ile ölçüldü. "Enzymun - Test CA 19-9" kiti kullanıldı. Ölçüm için 0.05 ml plevral sıvı örnekleri işlemlendi. Otomatik ölçüm işlemi sonucunda 405 nm'de okutma yapıp, nicel değerler standart eğriden yararlanarak U/ml cinsinden belirlendi.

Mutant p53 düzeyi ölçümü, "p53 Mutant Selective Quantitative ELISA Assay" <Oncogene Science> kiti ile gerçekleştirildi. İmalatçı firmanın kullanım

önerileri doğrultusunda hazırlık işlemleri sonrasında plevral sıvı örnekleri ve standartlardan 100 µl özel tüplere konuldu. 37⁰C'de bir gece boyunca inkübasyon sonrası tüpler boşaltılıp 4'er kez yıkama işlemi yapıldı. daha sonra p53 işaretli antikolar hazırlanıp, 100 µl tüplere ilave edildi, 2 saat oda ısısında inkübe edildi, tekrar 4'er kez yıkama işlemi yapıldı. Hazırlanan peroksidaz konjugatı tüplere konulup 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Tekrar 4'er kez yıkandı. Hazırlanan substrat solüsyonundan 100'er µl tüplere konup, 30 dakika oda ısısında inkübe edildikten sonra spektrofotometrede 405 nm'de absorbanslar okutuldu. Optik dansite ile korele olan sıvıdaki ng/ml cinsinden mutant p53 düzeyleri, standart eğriden yararlanarak hesaplandı.

Sonuçların istatistiki değerlendirmesinde, ikiden fazla gruplar arasında fark olup olmadığını araştırmak için Kruskal-Wallis, iki grup arasındaki farkı araştırmak için ise Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Sıvıların p53 pozitiflikleri arasındaki fark kıkare testi ile değerlendirildi. Tüm gruplarda elde edilen p değeri 0.05'den küçük olduğunda sonuç anlamlı olarak kabul edildi. İstatistik değerlendirmeler ve korelasyon analizleri IBM uyumlu kişisel bilgisayarda SPSS istatistik programı kullanılarak yapıldı.

Malign ve benign olgu grupları kullanılarak, saptanan cut-off (sınır) değeri esas alınıp sensitivite, spesifite, accuracy (toplam tanısal doğruluk), pozitif ve negatif prediktivite değerleri hesaplandı.

SONUÇLAR

1. CYFRA 21-1:

Sonuçlar tablo 19'da toplu olarak gösterilmiştir.

Malign sıvılarda Cyfra 21-1 düzeyi ortalama \pm SD olarak 132.5 ± 97.5 ng/ml iken, benign sıvılarda 10.1 ± 8.4 ng/ml bulunmuş olup, malign sıvıların düzeyi benign gruptan anlamlı olarak yüksektir ($p = 0.0001$).

Epidermoid akciğer kanseri metastazına bağlı sıvılarda düzey 103.4 ± 89.5 ng/ml, epidermoid akciğer kanseri dışı malign sıvılarda ise 161.5 ± 100.8 ng/ml bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p = 0.1509$).

Tablo 19: Cyfra 21-1 ölçümü sonuçları

GRUP	n	Cyfra 21-1 (ng/ml) (ort \pm SD)	Değer Aralığı (range)	p
Tüm malignler	20	132.5 ± 97.5	11.03 - 280.34	0.0001
Benignler	10	10.1 ± 8.4	2.44 - 23.67	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	103.4 ± 89.5	11.03 - 243.07	0.1509
Epid. Akciğer Dışı Ca.	10	161.5 ± 100.8	15.55 - 280.34	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	103.4 ± 89.5	11.03 - 243.07	0.0019
Benignler	10	10.1 ± 8.4	2.44 - 23.67	
Epid. Akciğer Dışı Ca.	10	161.5 ± 100.8	15.55 - 280.34	0.0004
Benignler	10	10.1 ± 8.4	2.44 - 23.67	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	103.4 ± 89.5	11.03 - 243.07	0.827
Adenokanserler	6	193.1 ± 79.1	81.49 - 269.18	
Meme Adeno Ca.	3	194.1 ± 98.5	81.49 - 264.33	0.4386
Akciğer Adeno Ca.	2	192.5 ± 109.0	114.92 - 269.18	
Kadın Malign Sıvılar	6	166.7 ± 97.0	15.55 - 264.33	0.4095
Erkek Malign Sıvılar	14	117.8 ± 97.4	11.03 - 280.34	
Tüberküloz Plörezi	4	9.6 ± 9.6	2.44 - 23.67	1.0000
Konj. Kalp Yetmezliği	4	8.4 ± 8.1	3.15 - 20.52	
Evre III-B Malign Sıvı	12	97.9 ± 84.0	11.03 - 243.07	0.1003
Evre IV Malign Sıvı	2	202.0 ± 94.9	134.85 - 269.18	

Epidermoid akciğer kanseri ile benign sıvılar ve epidermoid akciğer kanseri dışı malign sıvılar ile yine benign sıvı düzeyleri arasındaki farklar anlamlıdır, iki malign sıvı grubunda da benign sıvılardan anlamlı olarak yüksek değerler elde edilmiştir (sırasıyla $p = 0.0019$, $p = 0.0004$)

Adenokanser sıvılarında düzey, ortalama 193.1 ± 79.1 ng/ml olup epidermoid akciğer kanseri sıvıları ile anlamlı farkı yoktur ($p = 0.827$).

Meme adenokanseri sıvılarında ortalama 194.1 ± 98.5 ng/ml, primer akciğer adenokanseri sıvılarında ise 192.0 ± 109.0 ng/ml değerleri elde edilmiş olup aralarında fark bulunamamıştır ($p = 0.4386$).

Kadınların malign sıvılarında Cyfra 21-1 düzeyi ortalama 166.7 ± 97.0 ng/ml iken erkeklerdeki 117.8 ± 97.4 bulunmuş olup, aralarında anlamlı fark yoktur ($p = 0.4095$).

Benign sıvılardan tüberküloz plörezi grubu ile konjestif kalp yetmezliğine bağlı sıvılarda düzeyler sırasıyla 9.6 ± 9.6 ve 8.4 ± 8.1 bulunmuş olup, aralarında anlamlı fark yoktur ($p = 1.0$).

Evre III-B akciğer kanserine bağlı sıvılarda düzey ortalama 97.9 ± 84.0 ng/ml, evre IV hastalıklı olguların sıvılarında ise 202.0 ± 94.9 ng/ml olup, aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır ($p = 0.1003$).

Malign sıvılarda yaş ile sıvı Cyfra 21-1 düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ($r = -0.1572$).

Cut-off (sınır değeri) 8.0 ng/ml olarak alındığında, malign sıvı tanısında sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite ve accuracy (toplam tanısal doğruluk) değerleri sırasıyla %100, %70, %86, %100 ve %90 olarak hesaplanmıştır.

2. CA 125:

Sonuçlar Tablo 20'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tüm malign sıvılarda Ca 125 düzeyi ortalama 538.6 ± 232.5 U/ml iken benign sıvılarda 317.9 ± 175.1 U/ml olarak bulunmuş olup, malign sıvılarda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0.0142$).

Epidermoid akciğer kanseri sıvılarında 547.5 ± 226.2 U/ml iken, epidermoid akciğer kanseri dışı sıvılarda 529.5 ± 250.6 U/ml olup, aralarında fark yoktur ($p = 0.7897$).

Tablo 20: CA 125 sonuçları.

GRUP	n:	CA 125 (U/ml) (Ortalama \pm SD)	Değer Aralığı (Range)	p
Tüm Malign Sıvılar	20	538.6 ± 232.5	83.9 - 845.0	0.0142
Benign Sıvılar	10	317.9 ± 175.1	90.8 - 586.6	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	547.5 ± 226.2	156.3 - 840.5	0.7897
Epid. Akciğer Dışı Ca.	10	529.5 ± 250.6	83.9 - 845.0	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	547.5 ± 226.2	156.3 - 840.5	0.0189
Benign Sıvılar	10	317.9 ± 175.1	90.8 - 586.6	
Epid. Akciğer Dışı Ca.	10	529.5 ± 250.6	83.9 - 845.0	0.0630
Benign Sıvılar.	10	317.9 ± 175.1	90.8 - 586.6	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	547.5 ± 226.2	156.3 - 840.5	0.7846
Adenokanser sıvıları	6	585.7 ± 279.8	83.9 - 845.0	
Meme Adeno Ca.	3	536.4 ± 394.2	83.9 - 805.3	0.4386
Primer Akciğer Adeno Ca.	2	687.5 ± 222.7	530.0 - 845.0	
Kadınlarda Malign Sıvılar	6	507.0 ± 265.8	83.9 - 805.3	0.7711
Erkeklerde Malign sıvılar	14	552.0 ± 226.3	156.3 - 845.0	
Tüberküloz Plörezi	4	231.8 ± 157.1	90.8 - 834.0	0.1489
Konj. Kalp Yetmezliği	4	420.5 ± 191.1	156.0 - 586.6	
Evre IIIB Akciğer Ca.	12	546.4 ± 242.3	156.3 - 845.0	0.4602
Evre IV Akciğer Ca.	2	530.0 ± 0.000	530.0 - 530.0	

Epidermoid akciğer Ca sıvılarında ortalama CA 125 düzeyi, benign sıvılardan anlamlı olarak yüksektir ($p = 0.0189$).

Epidermoid akciğer kanseri dışı sıvıların düzeyi ile benign sıvıların düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0.0690$).

Adenokanser sıvılarında ortalama CA 125 düzeyi 585.7 ± 279.8 U/ml olup, epidermoid akciğer kanseri sıvılarının düzeyi ile aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.7846$).

Meme adenokanserine bağlı sıvılarda ortalama düzey 536.4 ± 394.2 U/ml iken, akciğer adenokanseri sıvılarının 687.5 ± 222.7 U/ml olan düzeyi ile aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.4386$).

Malign sıvılar için kadınlarda 507.0 ± 265.8 U/ml, erkeklerde 552.0 ± 226.3 U/ml olup aralarında anlamlı fark yoktur ($p = 0.7711$).

Tüberküloz plörezi sıvılarında 231.8 ± 157.1 U/ml olan ortalama CA 125 düzeyi, konjestif kalp yetmezliği sıvılarında 420.5 ± 191.1 U/ml olup aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.1489$).

Evre IIIB sıvılarda 546.4 ± 242.3 U/ml olan düzey, evre IV akciğer kanseri olgularında 503.0 ± 0.0 U/ml olup, aralarında anlamlı istatistiksel fark yoktur ($p = 0.4602$).

Malign plevral sıvılarda, CA 125 düzeyi ile hasta yaşı arasında korelasyon saptanmamıştır ($r = 0.0871$).

Malign plevral sıvıları ayırt etmede, CA 125 için cut-off değeri 450 U/ml olarak alındığında; sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite ve accuracy sırasıyla %75, %61, %88, %61 ve %76 olarak hesaplanmıştır.

3. CA 19-9:

Malign plevral sıvılarda CA 19-9 düzeyi ölçümünün sonuçları tablo 21'de toplu olarak verilmiştir.

Tüm malign sıvıların CA 19-9 düzeyi ortalama 78.9 ± 89.2 U/ml iken, benign sıvılarda 1.9 ± 3.2 U/ml olup, malign sıvıların düzeyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır ($p = 0.0001$).

Epidermoid akciğer kanserine bağlı sıvılarda 63.5 ± 94.0 olan düzey, epidermoid akciğer kanseri dışı sıvılarda ortalama 94.4 ± 86.2 olup aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.1718$).

Epidermoid akciğer kanseri ve bunun dışındaki malign sıvıların düzeyi, benign sıvıların düzeyi ile karşılaştırıldığında her iki grubun düzeyleri benign sıvılardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.0011$ ve $p = 0.0004$).

Adenokansere bağlı sıvıların ortalama düzeyi 94.7 ± 89.9 U/ml olup, epidermoid akciğer kanseri sıvılarının düzeyi ile arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.3838$).

Meme adenokanserine bağlı sıvılarda ortalama CA 19-9 düzeyi 77.2 ± 77.7 U/ml iken, primer akciğer adenokanserine bağlı sıvılarda 165.1 ± 98.8 U/ml olup, aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.4386$).

Kadınların malign sıvılarında 48.4 ± 60.0 olan düzey, erkeklerde 92.0 ± 98.1 U/ml bulunmuş olup, aralarında anlamlı fark yoktur ($p = 0.4560$).

Tüberküloz plörezi sıvılarında 0.8 ± 0.5 U/ml iken, konjestif kalp yetmezliği sıvılarında 1.0 ± 0.9 U/ml olarak bulunan CA 19-9 düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0.2338$).

Tablo 21: CA 19-9 sonuçları.

GRUP	n:	CA 19-9 (U/ml) (Ortalama±SD)	Değer Aralığı (Range)	p
Malign Sıvılar	20	78.9 ± 89.2	1.20 - 235.0	0.0001
Benign Sıvılar	10	1.9 ± 3.2	0.50 - 11.20	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	63.5 ± 94.0	1.20 - 235.0	0.1718
Epid. Akciğer Dışı Ca.	10	94.4 ± 84.2	1.60 - 235.0	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	63.5 ± 94.0	1.20 - 235.0	0.0011
Benign Sıvılar	10	1.9 ± 3.2	0.50 - 11.20	
Epid. Akciğer Dışı Ca.	10	94.4 ± 86.2	1.60 - 235.0	0.0004
Benign sıvılar	10	1.9 ± 3.2	0.50 - 11.20	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	63.5 ± 94.0	1.20 - 235.0	0.3838
Adenokanser	6	94.7 ± 89.9	1.60 - 235.0	
Meme Adenokanser	3	77.2 ± 77.7	1.60 - 256.9	0.4836
Primer Akciğer Adenokanseri	2	165.1 ± 98.8	95.20 - 235.0	
Kadınlarda Malign Sıvılar	6	48.4 ± 60.0	1.60 - 156.9	0.4560
Erkeklerde Malign sıvılar	14	92.0 ± 98.1	1.20 - 235.0	
Tüberküloz Plörezi	4	0.8 ± 0.5	0.80 - 0.90	0.2338
Konjestif Kalp Yetmezliği	4	1.0 ± 0.9	0.50 - 2.50	
Evre IIIB Akciğer Ca.	12	49.2 ± 66.9	1.20 - 235.0	0.0434
Evre IV Akciğer Ca.	2	235.0 ± 0.00	235.0 - 235.0	

Evre IIIB akciğer kanseri olgularında plevral sıvı CA 19-9 düzeyi ortalama 49.2 ± 66.9 U/ml bulunurken, evre IV olgularda ortalama 235.0 ± 0.0 U/ml bulunmuş, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı olup, evre IV olgularda daha yüksektir ($p = 0.0434$).

Malign plevral sıvı olgularının CA 19-9 düzeyleri ile olguların yaşları arasında korelasyon bulunamamıştır ($r = 0.1180$).

Malign plevral sıvıların ayırt edilmesinde plevral sıvı CA 19-9 düzeyi için cut-off değeri olarak 1.0 U/ml alındığında; sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite ve accuracy değerleri, sırasıyla %100, %80, %90, %100 ve %93 olarak hesaplanmıştır.

4. p53: Malign ve benign sıvılarda kantitatif olarak mutant p53 düzeyi ölçümünün sonuçları tablo 22'de toplu olarak verilmiştir.

Tüm malign sıvılarda ortalama mutant p53 düzeyi ortalama 0.23 ± 0.46 ng/ml iken benign sıvılarda 0.03 ± 0.04 ng/ml olarak bulunmuştur. Aralarında fark var gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.065$).

Epidermoid akciğer kanserine bağlı gelişmiş plevral sıvılarda düzey ortalama 0.32 ± 0.61 ng/ml, epidermoid akciğer kanseri dışı malign sıvılarda ise 0.13 ± 0.24 ng/ml bulunmuş olup, aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.614$).

Epidermoid akciğer kanserine bağlı sıvılar ile benign sıvıların düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p = 0.081$).

Epidermoid akciğer kanseri dışı malign sıvılar ile benign sıvılar arasında da anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.132$).

Adenokanser plevra metastazına bağlı plevral sıvıların ortalama 0.22 ± 0.28 ng/ml bulunmuş olup epidermoid akciğer kanserine bağlı sıvıların düzeyi ile aralarında anlamlı fark yoktur ($p = 0.410$).

Kadınların malign sıvılarında düzey ortalama 0.20 ± 0.29 ng/ml, erkeklerin malign sıvılarında ise 0.23 ± 0.53 ng/ml olarak saptanmış olup aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.351$).

Tablo 22: Plevral sıvı p53 düzeyleri

GRUP	n	p53 (ng/ml) (Ort ± SD)	Değer Aralığı (Range)	P
Tüm malignlerde	20	0.23±0.46	0.00-2.00	0.065
Benign sıvılar	10	0.03±0.04	0.00-0.10	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	0.32±0.61	0.00-2.00	0.6140
Epid. Akciğer Dışı Ca.	10	0.13±0.24	0.00-0.80	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	0.32±0.61	0.00-2.00	0.081
Benign sıvılar	10	0.03±0.04	0.00-0.10	
Epid. Akciğer Dışı Ca.	10	0.13±0.24	0.00-0.80	0.132
Benign sıvılar	10	0.03±0.04	0.00-0.10	
Epidermoid Akciğer Ca.	10	0.32±0.61	0.00-2.00	0.410
Adeno Ca.'lar	6	0.22±0.28	0.05-0.80	
Kadın malign sıvı	6	0.20±0.29	0.00-0.80	0.351
Erkek malign sıvı	14	0.23±0.53	0.00-2.00	
Tüberküloz plörezi	4	0.05±0.05	0.00-0.10	0.494
Konj. Kalp Yetmezliği	4	0.02±0.05	0.00-0.10	
Evre III-B Akciğer Ca.	12	0.25±0.57	0.00-2.00	0.395
Evre IV Akciğer Ca.	2	0.17±0.17	0.05-0.30	

Tüberküloz plörezi sıvılarında mutant p53 düzeyi ortalama 0.05 ± 0.05 ng/ml iken konjestif kalp yetmezliğine bağlı sıvılarda 0.02 ± 0.05 ng/ml bulunmuş olup aralarında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p = 0.494$).

Evre III-B akciğer kanser sıvılarda 0.25 ± 0.57 ng/ml olan ortalama mutant p53 düzeyi evre IV olguların sıvılarında 0.17 ± 0.17 ng/ml bulunmuş olup, aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.395$).

Malign plevral sıvıların p53 düzeyleri ile olguların yaşları arasında korelasyon olmadığı gözlenmiştir ($r = 0.165$).

Malign ve benign sıvılarda mutant p53 düzeyleri genellikle ölçüm aralığının (0-4 ng/ml) alt sınırlarında ve çok düşük değerlerde saptandıklarından bir sınır değeri saptamak ve spesifite, sensitivite hesaplamaları yapmak mümkün olmamıştır. Ancak ölçülebilir düzeyde absorbans ve değer vermeleri açısından malign ve benign sıvılar arasında gözlenebilir fark olduğu söylenebilir. Şöyle ki; 20 malign sıvıdan 13'ünde (%65) ölçülebilir bir mutant p53 düzeyi saptanırken, 10 benign plevral sıvıdan 3'ünde (%30) ölçülebilir bir değer elde edilmiştir, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.012$).

Tablo 23'de malign ve benign sıvılarda ölçülebilir mutant p53 düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 23: Ölçülebilir mutant p53 düzeyleri (p53 pozitif ve negatifliği)

GRUP	n	p53 (+) %	p53 (-) %	p
Malign plevral sıvı	20	14 65	6 35	0.012
Benign plevral sıvı	10	3 30	7 70	

Mutant p53 düzeyinin plevral sıvıda ölçülebilir düzeyde olmasına göre, ölçülebilir düzeyde ise pozitif ve p53 düzeyi 0.00 (sıfır) ng/ml ise negatif olarak değerlendirildiğinde, malign ile benign sıvıların ayırt edilmesinde; sensitivite %70, spesifite %70, pozitif prediktivite %82, negatif prediktivite %53 ve accuracy %70 bulunmuştur.

Çalışmanın tüm sonuçlarının bir arada değerlendirilmesi tablo 24'de özetlenmiştir.

Tablo 24: Malign ve benign plevral sıvılarda ortalama Cyfra 21-1, CA-125, CA 19-9 ve mutant p53 düzeyleri.

	n	Cyfra 21-1 (ng/ml)	CA-125 (U/ml)	CA 19-9 (U/ml)	p53 (ng/ml)
Malign plevral sıvılar	20	132.5±97.5	538.5±232.5	78.9±89.2	0.23±0.46
Benign plevral sıvılar	10	10.1±8.4	317.9±175.1	1.9±3.2	0.03±0.04

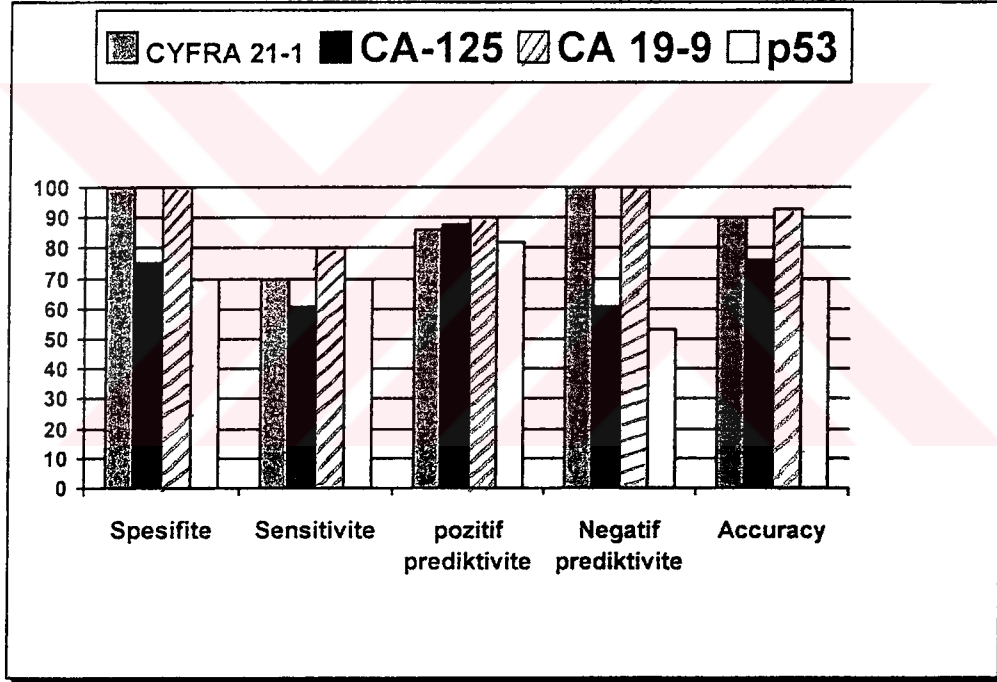
p: **0.0093*** **0.0218*** **0.0166*** 0.065

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite ve accuracy değerleri tablo 25'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 25: Malign ile benign plevral sıvıların ayırt edilmesinde CYFRA 21-1, CA-125, CA 19-9 ve p53 düzeylerinin tanısal katkıları.

	CYFRA 21-1	CA-125	CA 19-9	p53
Sınır değeri	8.0 ng/ml	450 U/ml	1.0 U/ml	0.0 ng/ml
Sensitivite (%)	100	75	100	70
Spesifite (%)	70	61	80	70
Pozitif prediktivite (%)	86	88	90	82
Negatif prediktivite (%)	100	61	100	53
Accuracy (%)	90	76	93	70

Aşağıda sonuçlar grafiksel olarak özetlenmiştir



TARTIŞMA

Malign plevral sıvı, primer malign patolojinin plevraya metastazı nedeniyle oluşan, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve diğer plörezi nedenlerine göre farklı tedavi yaklaşımları gerektirmesi açısından göğüs hastalıkları ve onkoloji ile ilgilenen hekimlerin sıkça karşılaştıkları önemli bir klinik antitedir.

Malign plörezi tanısı genel olarak plevral sıvının sitolojik incelemesinde malign hücrelerin gösterilmesi ve plevra biopsi örneklerinde malignite ile ilgili bulguların saptanması ile konmaktadır. Bu tanısal yöntemlerden sıvı sitolojisinin tek başına tanısal duyarlılığı %25-71 iken (7), kapalı plevra biopsisinin %45'dir (3). Bu iki yöntem birlikte kullanıldığında tanısal başarı %80'e çıkmaktadır (3). Ancak görüldüğü gibi yine de %20 olguda tanıya ulaşmak mümkün olamamaktadır. Böyle bir durumda alternatif tanı yolları klinisyene yardımcı olacaktır. Uzun yıllardır çeşitli araştırmacılar gerek biokimyasal incelemeler gerekse tümör belirleyicileri aracılığı ile malign plevral efüzyon tanısına katkıda bulunabilecek değişik alternatif tanı yöntemlerinin tanısal duyarlılığını araştırmışlardır. Halen kesinlikle tanı koyduracak bir yöntem yoktur, ancak son yıllarda giderek popülerite kazanan video eşliğinde torakoskopik cerrahi ile malign efüzyonlarda %100'e varan spesifite ve sensitivite sonuçları bildirilmekte olup, umut vericidir (147). Bu ileri tanısal inceleme yönteminin her merkezde uygulama olanağının olmaması en önemli dezavantajdır.

Bu çalışmada Cyfra 21-1, CA-125, CA 19-9 tümör belirleyicileri ile mutant p53 proteininin plevral sıvı düzeylerinin malign plörezi tanısına katkılarını araştırmak amaçlanmıştır. CA-125 ile CA 19-9 daha önceleri değişik araştırmalara konu olsalar da, Cyfra 21-1 ile ilgili birkaç çalışma yapılmış olup (112,149,150), mutant p53 proteininin plevra sıvısı düzeyininin kantitatif ölçümü ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamız literatürde şimdiye kadar malign plevral sıvılarda yapılmış Cyfra 21-1 düzeyi ile ilgili dördüncü, p53 düzeyi ile ilgili olarak birinci çalışma özelliğindedir. Daha önce malign plevral sıvılarda immunohistokimyasal boyanma temeline dayalı, patoloji birimlerince yapılan p53 çalışmaları bulunmakla beraber mutant p53 düzeyinin kantitatif ölçümü yeni bir araştırma konusu ve tekniğidir.

Cyfra 21-1:

Sitokeratinler hücre iskeletinin majör protein komponenti olup, hücrenin büyüme ve diferansiyasyon hızına göre sentezlenen sitokeratin tipi değişmektedir. Sitokeratin 19, iki asidik ve iki bazik olarak basit epitel karakterize eden dört sitokeratinden birisidir ve asidik gruptandır. Bronşial kanserler de dahil olmak üzere epitelial tümörlerin sitoplazmasından sitokeratin 19 eksprese edilir. Cyfra 21-1 bir sitokeratin 19 fragmanıdır, özellikle skuamöz hücreli akciğer kanseri olmak üzere (78-106), mesane (109), serviks (110), meme (108), baş-boyun (111) ve uterus kanseri (84) olan hastaların serumlarında düzeyinde anlamlı yükselmeler olduğu gösterilmiştir.

İlk defa Satoh ve arkadaşlarının çalışmasında malign plevral sıvılarda Cyfra 21-1 düzeyinin benign sıvılara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (112). Bizim çalışmamızda da malign plevral sıvılarda ortalama Cyfra 21-1 düzeyi 132.5 ± 97.5 ng/ml iken, benign sıvılarda 10.1 ± 8.4 ng/ml olduğu ve malign sıvılarda düzeyin istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğunu belirlenmiştir ($p = 0.0001$). Ancak kanser tipi ile Cyfra 21-1 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tümörün evresi de düzeyi etkilememektedir. Sınır değeri olarak 8.0 ng/ml alındığında malign-benign sıvı ayrımında; sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite ve accuracy (toplam tanısıl doğruluk) değerleri sırasıyla %100, %70, %86, %100 ve %90 olarak bulunmuştur.

Schönfeld ve arkadaşlarının çalışmasında (149), ortalama Cyfra 21-1 düzeyi malign plörezilerde 62.7 ng/ml iken benignlerde 18.3 g/ml bulunmuş olup aralarındaki fark anlamlıdır ($p < 0.001$). Ancak düşük spesifite ve sensitivitesi nedeniyle yararı sınırlı olarak değerlendirilmiştir.

Toumbis ve arkadaşlarının çalışmalarında malign plevral sıvıların Cyfra 21-1 düzeyleri CA 50, CA 72-4, TPA ve NSE ile karşılaştırıldığında en yüksek sensitivite (%88) ve spesifiteye (%87) sahip olanın Cyfra 21-1 olduğu gösterilmiştir (150)

Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere malign plevral sıvılarda Cyfra 21-1 düzeyi ile ilgili dört çalışma bir arada değerlendirildiğinde malign-benign sıvı ayrımında oldukça yararlı bir belirleyici olduğu, serum değerlerinin aksine malign sıvılarda hücre tipi ile ilişkisinin olmadığı dikkati çekmektedir. Ayrıca diğer tümör belirleyicilere göre tanısal katkısı daha yüksek görülmektedir. Özellikle malign mezotelyomaları da içeren geniş serilerde araştırılması yararlı olacaktır.

CA 125:

CA 125, yüksek molekül ağırlıklı bir protein olup embryonik, kölomik epitelden köken alan bazı hücrelerin yüzeyinden eksprese edilir (113). Normal biyolojik sıvılarda yüksek düzeyleri olabileceği bildirilmekle beraber (114), daha çok jinekolojik malignansilerde yüksek bulunduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan plevral efüzyon çalışmalarında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Mezger ve arkadaşları ile Paşaoğlu ve arkadaşlarının çalışmalarında malign ile benign sıvılar arasında anlamlı fark saptanamazken (32,116), Kandylis ve Niwa'nın iki ayrı çalışmasında malign sıvılarda daha yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (60,115). Ancak özellikle Kandylis ve arkadaşlarının çalışmasında spesifitesinin düşük olduğu vurgulanmaktadır. Sadece kanser hücrelerinden değil proliferen olan benign mezotel hücrelerinden de kaynaklanabileceği belirtilmektedir (60).

Çalışmamızda malign sıvılarda ortalama Ca 125 düzeyi 538.6 ± 232.5 U/ml iken benign sıvılarda 317.9 ± 175.1 U/ml bulunmuş olup, malign sıvılarda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0.0142$). Malign sıvıların hücre tiplerine göre aralarında anlamlı fark bulunamamıştır. Malign sıvılarda erkek-kadın ve evre ile de ilişkisi saptanamamıştır, hastaların yaşları ile Ca 125 düzeyi arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Malign plevral sıvıları ayırt etmede sınır değeri 450 U/ml alındığında sensitivite %75, spesifite %61, pozitif prediktivite %88, negatif prediktivite %61 ve accuracy %76 olarak bulunmuştur.

Tanısal katkısı tek başına yeterli görülmemekle beraber yüksek bulunacak değerlerin malign sıvı lehine yorumlanabileceği söylenebilir.

CA 19-9:

CA 19-9 bir karbonhidrat antijenik determinant olup, Lewis^a kan grup antijenine bağlıdır. Hücresel değişimle ilgilidir (117). Sıklıkla pankreas ve gastrointestinal sistem kanserlerinde yükselmekle beraber, akciğer kanserli olguların serum düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmektedir. Özellikle adenokanser ve büyük hücreli akciğer kanserlerinde daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (118,119,120).

Malign sıvılarda yapılan çalışmalarda, seröz membranlarda hastalık olmamasına ya da çok az tümör hücresi bulunmasına rağmen antijenik reaksiyon sonucu plevral sıvıya salınarak düzeyinin yükselebileceği bildirilmektedir (121).

Çalışmamızda, ortalama CA 19-9 düzeyi malign sıvılarda 78.9 ± 89.2 U/ml iken benign sıvılarda 1.9 ± 3.2 U/ml bulunmuş olup, aralarında anlamlı farklılık mevcuttur ($p = 0.0001$). Malign plevral efüzyonların CA 19-9 düzeyleri benignlerden belirgin olarak yüksektir. Malign olgularda hücre tipi ile istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte adenokanser sıvılarında ortalama değer daha yüksektir. Kadınların malign sıvılarında ortalama değer 48.4 ± 60.0 iken erkeklerde 92.0 ± 98.1 olarak daha yüksekken aralarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 4560$). Evre IV olgularda Ca 19-9 düzeyi, III-B'lerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.0434$).

Plevral sıvı Ca 19-9 düzeyi için sınır değeri 1.0 U/ml alındığında, malign ile benign sıvıların ayırt edilmesinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite ve accuracy değerleri sırasıyla %100, %80, %90, %100 ve %93 olarak bulunmuş olup yüksek değerler olduğu ve ayırıcı tanıda yararlı olacağı izlenimi vermektedir.

Mezger ve arkadaşlarının çalışmasında sınır değeri 30 U/ml alındığında malign ve benign sıvılar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (32).

Niwa ve arkadaşları ise sınır değerini 10 U/ml olarak aldıklarında sensitivite %58.6, spesifite %96.4 olarak bulunmuş, düşük sensitivitesi

nedeniyle malign sıvıların ayırt edilmesinde, tek başına yararının sınırlı olduğu, CEA ile kombine edilirse daha anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir (19).

Canbakan ve arkadaşları, malign-benign plevral sıvı ayırımında CA 19-9'un sensitivitesi %70, spesifitesi %76 olarak bildirmişler, CEA ile kombine edildiğinde tanısal katkının arttığını vurgulamışlardır.

Zamani ve arkadaşları ise, malign sıvılarda CA 19-9 düzeyinin benignlerden anlamlı olarak yüksek olduğunu, sınır değeri olarak 33 U/ml alındığında spesifitesinin % 92.4, sensitivitenin % 25.7 olarak bulunduğunu ve malign plevral sıvıların ayırt edilmesinde yararlı bir tümör belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir (44).

Çalışmamızda elde edilen değerler malign plevral sıvıların ayırt edilmesinde en yüksek sensitivite ve spesifite değerlerini oluşturmaktadır.

p53:

p53 tümör supresör genlerden birisi olup, akciğer kanseri ve diğer birçok neoplazide en çok mutasyona uğrayan gendir. p53 geni 17. kromozomun 13p bandında yer alır ve nükleer fosfoproteini kodlar (123). Bu proteinin DNA'ya bağlandığı, transkripsiyonu aktive ettiği ve G1 S fazı geçişinin olumsuz regülasyonunda rol oynadığı, hücre siklusunu G1 fazında durdurarak DNA replikasyonunu sağladığı düşünülmektedir (124). Böylece p53 proteinini normal hücre çoğalmasını kontrol ettiği ve neoplastik dönüşümü önlediği belirtilmektedir (125). Ayrıca bu genin DNA onarımı ve hücre diferansiyasyonunda da rol oynadığı düşünülmektedir. Programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ile p53 geni yakın ilişkili olup, mutant formlarının apoptozis oluşmasını engelleyerek neoplastik sürece zemin hazırladığı bildirilmektedir (126).

Bu bilgilerden hareketle, malign plevral sıvılarda mutant p53 proteini düzeyi ölçümü diğer üç tümör belirleyicinin aksine tümöral sürecin sonucu değil nedeni göstermeye yönelik bir inceleme olarak değerlendirilmelidir. Teknik oldukça yeni ve araştırmaya yöneliktir, henüz kabul görmemiştir. Bundan önce değişik tümör dokusu ve vücut sıvısı örneklerinde immünohistokimyasal olarak p53 boyanma paterninin pozitiflik oranını saptamaya yönelik çalışmalar yapılmış

olmakla beraber mutant p53 proteininin kantitatif olarak ölçümüne ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Normalde p53 proteininin yarı ömrü 15-20 dakika gibi kısa bir süre olup, miktarı saptanamayacak kadar azdır. Gendeki mutasyonlar, p53 proteininin stabilizasyonuna, yarı ömrünün uzamasına ve nükleusta birikerek kolayca saptanabilecek düzeye ulaşmasına neden olur (125).

Ölçüm hassasiyet aralığı 0-4 ng/ml olan kitle yapılan çalışmamızda standartların istenilen sonuçları verdiği görüldükten sonra plevral sıvı örneklerinde düzey ölçümleri yapılmıştır. Derin dondurucuda beklememiş yeni alınmış plevra sıvısı örnekleri ve hasta serumları da kitin ve tekniğin kontrolü amacıyla değerlendirmeye alınmış ve sonucu etkilemedikleri saptanmıştır.

Malign plevral sıvıların ortalama mutant p53 düzeyleri 0.23 ± 0.46 ng/ml iken, benign sıvılarda 0.03 ± 0.04 ng/ml bulunmuştur. Aralarında fark var gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.065$). Yine değişik hücre tipine sahip malign sıvılar arasında ve bu değişik hücre tipine sahip malign sıvılar ile benignler arasında da anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Malign sıvılarda cinsiyet, olguların yaşı ve tümör evresi ile p53 düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir. Ölçülebilen değerler genellikle çok küçük düzeylerde olduğundan bir sınır değeri belirlemek ve spesifite, sensitivite hesaplamaları yapabilmek mümkün olmamıştır. Ölçülen en yüksek mutant p53 düzeyi 2.0 ng/ml ile skuamöz hücreli akciğer kanseri plevra metastazı tanısı almış, evre III B, 61 yaşındaki erkek olguda olmuştur. Bunun dışında primeri bilinmeyen adenokanser plevra metastazı olan 47 yaşındaki bayan olguda 0.8 ng/ml ve epidermoid akciğer kanseri plevra metastazı olan 65 yaşında erkek olguda 0.3 ng/ml gibi diğerlerine rölatif olarak yüksek mutant p53 düzeyleri saptanmıştır.

Benign olguların hiçbirinde 0.1 ng/ml'den yüksek düzey saptanamamıştır.

Sonuçlar ölçülebilecek düzeyde mutant p53 protein saptanması esasına dayanarak değerlendirildiğinde ise, 20 malign plörezi olgusunun 14'ünde mutant p53 pozitif (%65) iken 10 benign olgudan 3'ünde mutant p53 pozitif

(%30) olduğu ve aralarında anlamlı istatistiksel fark olduğu görülmektedir ($p = 0.012$).

Mutant p53 düzeyi pozitifliğine göre (ölçülebilecek düzeyde var ise pozitif, yok ise negatif) malign-benign sıvı ayırımında sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite ve accuracy değerleri sırasıyla %70, %70, %82, %53 ve %70 olarak hesaplanmıştır.

p53 mutasyonları akciğer kanserlerinin tüm türlerinde %37-80 oranında görülür (123,125,133,134,135,136). Bu oran küçük hücreli kanser için %70-90'lara varabilmekte, ayrıca skuamöz hücreli kanserlerde diğer küçük hücreli kanserlerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir (137,138). Çalışmamızda ise tüm malign plevral efüzyonlarda saptanan mutant p53 proteini oranı %65 iken skuamöz hücreli akciğer kanserli olgularda bu oran 8/10 (%80)'dir. Küçük hücreli akciğer kanseri olgularının olmadığı serimizde skuamöz hücreli akciğer kanseri dışı olguların malign plevral sıvılarında p53 pozitifliği oranı 6/10 (%60) olarak bulunmuş olup, skuamöz hücreli kanserlerde daha yüksek olan oran literatür ile uyumludur.

Malign plevra sıvılarında p53 pozitifliği ile ilişkili olarak yapılmış olan iki çalışmadan birincisinde, Zoppi ve arkadaşları immunohistokimyasal olarak periton sıvılarının da dahil olduğu tüm malign sıvılarda %32 p53 pozitifliği saptamışlar, plevral sıvılardaki pozitifliğin çoğunu adenokarsinom ve küçük hücreli kanserlerin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Spesifite %100, sensitivite %60 olarak bulunmuştur (39).

Habashi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, malign seröz sıvılarda immunohistokimyasal olarak %83 oranında p53 pozitifliği saptanmış olup, akciğer kanserine bağlı sıvılarda pozitiflik oranı %90 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada iki kalp yetmezliği ve bir böbrek yetmezliği olan olguda plevral sıvılarında hafif p53 pozitifliği saptanmıştır, spesifite %87, sensitivite %83, PPV %91, NPV %73 olarak belirlenmiştir (40). Benign sıvılarda da hafif pozitifliğin olabilmesi yönünden bu çalışmanın sonuçları çalışmamızla uyumludur.

Plevra biopsi örneklerinde yapılan çalışmalarda ise, malign plevral patolojilerde Mayall ve arkadaşları %45 (141), Cagle ve arkadaşları %50 (142) oranda p53 pozitifliği bildirilmektedir.

Yapılan çalışmaların çoğunda p53 pozitifliği kötü prognoza işaret etmekle beraber tümör evresi ile ilişkinin saptanmadığı bildirilmektedir (139). Yine p53 poitifliği tümörün agresivitesinin bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır (140). Hatta opere olan olgularda prognostik gösterge ve 5 yıllık surviyi belirlemede en iyi prediktrn p53 ekspresyonu olduğu vurgulanmaktadır (140).

Çalışmamız ve benzer çalışmalar birarada değerlendirdiğinde, malign sınırlarda altta yatan primer malign proçesin bir göstergesi ve belki de nedeni olarak mutant p53 pozitifliği %40-80 oranlarında olabilmekte, bazen düşük oranda (%0-30) benign sınırlarda da p53 pozitifliği görülebilmekte, pozitifliğin tek başına maligniteye işaret etmediği gibi negatiflik durumunda malignitenin ekarte edilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Özellikle benign patolojiler nedeniyle izlenenlerde p53 pozitifliği saptanması durumunda, bu olgular olası malign transformasyon açısından yakından izlenmelidirler.

ÖZET:

Malign plevral efüzyon tanısı temel olarak plevra sıvısının sitolojik incelemesi ve kapalı plevra biopsisi materyalinin histopatolojik incelemesi ile kesinlik kazanır, ancak olguların %20'sinde tüm bu incelemeler ile bazen yine de tanı konulamamaktadır. Bu durumda diğer bir tanısal alternatif video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) olup, belirli merkezlerde yapılabilir olması dezavantajdır. Oysa noninvaziv olarak ponksiyonla elde olunan plevra sıvısında birtakım biokimyasal ve immunohistokimyasal tetkiklerle malign plörezi tanısına gidebilmek veya en azından tanıyı kuvvetle destekleyecek sonuçlara ulaşabilmek amacıyla yapılan tümör belirleyicisi çalışmaları birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Ancak şimdiye kadar böyle bir tümör belirleyicisi saptamak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda malign plevral efüzyon tanısına katkılarını araştırmak amacıyla sitokeratin 19 fragmanı olan CYFRA 21-1, CA-125, CA 19-9 ve tümör supresör genlerden p53'ün mutant formunun kantitatif olarak plevra sıvısı düzeyleri ölçülüp, benign plevral sıvılardaki düzeyler ile karşılaştırılmıştır.

Cyfra 21-1, CA -125 ve CA 19-9'un plevral sıvı düzeyleri malign sıvılarda benignlerden istatistiki olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Mutant p53'ün ortalama düzeyi malign sıvılarda daha yüksek görünse de benignlerle arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

Çalışılan tüm parametrelerde tümörün hücre tipi, olguların yaşı ve cinsiyeti ile anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Cyfra 21-1, CA-125 ve p53 düzeyleri tümörün evresi ile korelasyon göstermezken, CA 19-9 düzeyi ile tümör evresi arasında evre IV'lerde evre III'den düzeyin daha yüksek olması şeklinde korelasyon olduğu görülmüştür.

Plevral sıvılarda ölçülebilecek düzeyde mutant p53 düzeyi esas alındığında, malign sıvıların %65'i, benign sıvıların ise %30'unda mutant p53 pozitif olarak bulunmuştur.

En yüksek sensitivite %100 ile Cyfra 21-1 ve CA 19-9 , spesifite % 80 ile CA 19-9, pozitif prediktivite %90 ile CA 19-9, negatif prediktivite %100 ile Cyfra 21-1 ve Ca 19-9, accuracy %93 ile CA 19-9 ile oluşturduğu saptanmıştır.

Cyfra 21-1 ve CA 19-9 malign ile benign plevral sıvıların ayırt edilmesinde en yararlı tümör belirleyicileri olarak dikkati çekmiştir.

KAYNAKLAR

1. Graudio E. Surface morfology of the human pleura: a scanning electron microscopic study. Chest 1988; 92: 149-153.
2. akır M. Plevra anatomisi, fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks 1996; 44: 38-45.
3. Karakoca Y, Fındık Ş, Emri AS. Plevral efüzyon. (Edi: Barış YI) Solunum Hastalıkları. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları No 6. Ankara 1995: 330.
4. Valdes L, Alvares D, Valle JM, et al. The etiology of pleural effusions in area with high incidence of tuberculosis. Chest 1996; 109: 158-162.
5. Akkoçlu A. Malign plevral efüzyonlarda patogenez. (Edi: Barış YI) malign Plevral hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını. Ankara 1992: 38-47.
6. Alper D. Malign plevral efüzyonlar: Etiopatogenez. (Edi: Barış YI) Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını. Ankara 1992: 1-11.
7. Gönüllü U. Plevra hastalıklarının tanısında laboratuvar. (Edi: Barış YI) Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını. Ankara 1992: 48-60.
8. Valdes L, Pose A, Suarez J. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between plevral exudates and transudates. Chest 1991; 99: 1097-1102.
9. Kuşçu B, Akkoçlu A, Güner G ve ark. plözilerin ayırıcı tanısında protein-bilirubin ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması. Solunum 1993; 18: 497-508.
10. Roth BJ, O'Meara TF, Crasun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. Chest 1990; 98: 546-549.
11. Meisel S, Shamiss A, Thaler M. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the seperation of transudates from exudates. Chest 1990; 98: 41-44.
12. Syabbola NC. Use of pleural alkaline phophatase content to diagnose tuberculosis effusions. Chest 1991; 99: 522-523.
13. Sahn AS. The pleura. State of art. Am Rev Res Dis 1988; 138: 184-234.
14. Rodriguez PF, Mejias L. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Am Rev Res Dis 1989; 139: 663-667.
15. Pisani RJ, Zeller FA. Bilious pleural effusion following liver biopsy. Chest 1990; 98: 1535-1536.
16. Kramer MR, Saldano MJ, Cepers RJ. High amylase levels in neoplasm related effusion. Annals Int Med 1989; 110: 567-569.

17. Vesely DR, Winters CJ, Sallman AL. Atrial natriuretic factor in the pleural fluid of congestive heart failure patients. *Chest* 1989; 95: 1107-1109.
18. Maartens G, Bateman Ed. Tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1991; 46: 96-99.
19. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions, comparison of tumor markers. *Chest* 1985; 87: 351-355.
20. Vladuti A, Brason FV, Adler RH. Differential diagnosis of pleural effusions. *Chest* 1981; 79: 297-301.
21. Shimokata K, Niwa Y, Yamamoto M. Pleural fluid neuron specific enolase. *Chest* 1989; 95: 602-603.
22. Delpuech P, Desch G, Fructus F. Fibronectin is unsuitable as a tumor marker in pleural effusions. *Clin Chem* 1989; 35: 166-168.
23. Yinnon A, Konijn AM, Link G, et al. Diagnostic value of ferritin in malignant pleural and peritoneal effusions. *Cancer* 1988; 62: 2564-2568.
24. Chen CJ, Chang SC, Tseng HH, et al. Assessment of immunocytochemical and histochemical stainings in the distinction between reactive mesothelial cells and adenocarcinoma cells in body effusions. *Chung Ha I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1994; 54: 149-155. (Abstract)
25. Lawniczak M, Sikora J, Przemyslaw K, et al. The search for tumor-associated proteins in pleural effusion by means of monoclonal antibodies and a dot blot assay. *Lung* 1992; 170: 65-74.
26. Mezger J, Stotzer O, Schilli G, et al. Identification of carcinoma cell in ascitic and pleural fluid: comparison of four panepithelial antigens with carcinoembryonic antigen. *Acta Cytol* 1992; 36: 75-81.
27. Singh HK, Silverman JF, Berns L, et al. Significance of epithelial membrane antigen in the work-up of problematic serous effusions. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 3-7.
28. Esteban JB, Yokota S, Husain S, et al. Immunocytochemical profile of benign and carcinomatous effusions. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 698-705.
29. Çelik G, Kaya A. Plevra hastalıklarında tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks* 1996; 44: 38-45.
30. Kortsik CS, Werner P, Freudenberg N, et al. Immunocytochemical characterization of malignant mesothelioma and carcinoma metastatic to the pleura. *Lung* 1995; 173: 79-87.
31. Nofussi A, Carder PJ. Monoclonal antibodies in the cytodagnosis of serous effusions. *Cytopathology* 1990; 1: 119-128.
32. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AI, et al. Tumor associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41: 633-643.

33. Eguchi K. Management of malignant effusion. Edi: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ. In: Handbook of Supportive Care in Cancer. New York, Wiley-Liss Inc 1995: 259-284.
34. Fernandez A, Navarro S, Gonzales M, et al. Immunocytochemical typification of mesothelial cells in effusions. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 256-262.
35. Ascoli V, Taccogna S, Scalzo CC, et al. Utility of cytokeratin 20 in identifying the origin of metastatic carcinomas in effusions. *Diagn Cytopathol* 1995; 12: 303-308.
36. Yang PC, Luh KT, Kuo Sh. Immunocytochemistry and ELISA quantation of mucin for diagnosis of malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1571-1575.
37. Kocjan G, Sweeney E, Miller KD, et al. AUA 1: new immunocytochemical marker for detecting epithelial cells in body cavity fluids. *J Clin Pathol* 1992; 45: 358-359.
38. Spehn J, Iwanetz S, Schmitz HU. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 1197-1200. (Abstract)
39. Zoppi JA, Pellicer EM, Sundblad AS. Diagnostic value of p53 proein in the study of serous effusions. *Acta Cytol* 1995; 39: 721-724.
40. el Habashi A, el Morsi B, Freeman SM, et al. Tumor oncogenic expression in malignant effusion as a possible method to enhance cytologic diagnostic sensitivity: an immunocytochemical study of 87 cases. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 206-214.
41. Font P, Palacin a, Font J, et al. Diagnostic interest of the monoclonal antibody CA 1 in the malignant pleural effusion. *Int J Biol Markers* 1987; 2: 157-160.
42. Levin ER, Patil JR, Watson CW, et al. Distinguishing benign from malignant pleural effusions by lectin immunocytochemistry. *Acta Cytol* 1989; 33: 499-504.
43. Martinez-Vea A, Gatell JM, Segura F, et al. Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions. *Cancer* 1982; 50: 1783-1788.
44. Zamani A, Paşaoğlu G, Can G ve ark. Malign plevral efüzyonlarda CEA ve CA 19-9 düzeyleri. *Selçuk Üni Tıp Fak Dergisi* 1996; 12: 1-9.
45. Tamura S, Nishigaki T, Morivaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
46. Faravelli B, D'Amore E, Nosenzo M, et al. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. *Cancer* 1984; 53: 1194-1197.
47. Canbakan SÖ, Atıkcın Ş, Çapan N ve ark. Plevral sıvıların ayırıcı tanısında CEA, CA 19-9 ve ADA ölçümünün değeri. *Solunum Hastalıkları* 1992; 3: 133-144.
48. Olopade OI, Ultman JE. Malignant effusions. *CA-A Cancer Journal for Clinicians* 1991; 41: 166-179.

49. Distefano A, Tashima CK, Fritsche HA, et al. Carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural fluids obtained from patients with mammary cancer. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 386-389.
50. Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE, et al. Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1978; 88: 631-634.
51. Safi A, Sadmi M, Martinet N, et al. Presence of elevated levels of platelet-derived growth factor (PDGF) in lung adenocarcinoma pleural effusions. *Chest* 1992; 102: 204-207.
52. Plavec G, Lazarov A, Odavić M, et al. Tissue polypeptide antigen and tumor trypsin inhibitor in pleural effusions of various etiologies. *Vojnosanit Pregl* 1992; 49: 325-329. (Abstract)
53. Ruckdeschel JC. Management of malignant pleural effusions. *Semin Oncol* 1995; 22 (suppl 3): 58-63.
54. Fergusson RJ, Fiske J, McIntyre MA, et al. Measurement of placental alkaline phosphatase activity in benign and malignant pleural effusions. *J Clin Pathol* 1992; 45: 1114-1115.
55. Numanoğlu N, Karayılanoğlu T ve ark. Total sialik asit, lipid bağlı sialik asit, seruloplazmin ve fibrinojenin malign ve benign plevral sıvılarda tanı değeri. *Tüberküloz ve Toraks* 1993; 41: 25-33.
56. İmeci O, Özer F. Diagnostic value of sialic acid in malignant pleural effusions. *Chest* 1992; 102: 1819-1822.
57. Hara N, Abe M, Inuzaka S, et al. Pleural SC5b-9 in differential diagnosis of tuberculosis, malignant and other effusions. *Chest* 1992; 102: 1060-1064.
58. Hidaka H, Abe M, Tanaka T, et al. Comparison of complement activation between tuberculosis and malignant pleuritis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33: 379-383. (Abstract)
59. Romero S, Hernandez L, Salar A. Value of the determination of CA 15-3 in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 339-343. (Abstract)
60. Kandyliis K, Vassilomanolakis M, Baziotis N. Diagnostic significance of the tumour markers CEA, Ca 15-3 and CA 125 in malignant effusions in breast cancer. *Ann Oncol* 1990; 1: 435-438.
61. Baganha MF, Mota Pinto A, Pego MA, et al. Neopterin in tuberculosis and neoplastic pleural fluids. *Lung* 1992; 170: 155-161.
62. Shijubo N, Tsutahara S, Hirasawa M, et al. Pulmonary surfactant protein A in pleural effusions. *Cancer* 1992; 69: 2905-2909.
63. Shijubo N, Honda Y, Fujishima T, et al. Lung surfactant protein-A and carcinoembryonic antigen in pleural effusion due to lung adenocarcinoma and malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 1995; 8: 403-406.

64. Suerdem M, Bakan N, Bakan E, et al. Angiotensin-converting enzyme activity in pleural effusions of patients with lung carcinoma. *Saudi Medical Journal* 1990; 11: 108-110.
65. Villena V, Echave SJ, Lopez EA, et al. Determination of tissue polypeptide-specific antigen in pleural fluid and serum from patients with pleural effusion. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 161-165. (Abstract)
66. Gursel G, Gokcora N, Samurkasoglu B, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in pleural fluids. *Tuber Lung Dis* 1995; 76:370-371.
67. Li W, Lin Z. Measurement of gamma-interferon and its production capability in pleural effusion. *Chung Hua Chieh Ho Ho Hu* 1995; 18: 94-96. (Abstract)
68. Menard O, Dousset B, Jacob C, et al. Improvement of the diagnosis of the cause of pleural effusion in patients with lung cancer by simultaneous quantification of CEA and NSE pleural levels. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1806-1809.
69. Shimakata K, Nima Y, et al. Pleural fluid neuron-specific enolase. *Chest* 1989; 95: 602-603.
70. Pettersson T, Froseth B, Riska H, et al. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest* 1988; 94: 1037-1039.
71. Pavesi F, Lotzniker M, Cremaschi P, et al. Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1005-1011. (Abstract)
72. Özer F, Gök M, İmecik O ve ark. Plevra sıvısı ferritin düzeyinin tanısal değeri. *Selçuk Üni Tıp Fak Dergisi* 1993; 9:545-549.
73. Özer F, Gök M, İmecik O. Plevra sıvısı sİL-2R düzeyinin plörezilerin ayırıcı tanısındaki yeri. *Selçuk Üni Tıp Fak Dergisi* 1993; 9: 503-508.
74. Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24.
75. Fuchs E, Tyner AL, Giudice G, et al. The human keratin genes and their differential expression. In: Sawyer RH, ed. *The Molecular and Developmental Biology of Keratins*. New York, Academic Press 1987: 5-34.
76. Trevisani L, Putinati S, Sartori S, et al. Cytokeratin tumor marker levels in bronchial washing in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 1996; 109: 104-108.
77. Bjorglund B. Tumor markers TPA, TPA-S and cytokeratins: A working hypothesis. *Tumordiagn Ther* 1992; 13: 78-80. (Abstract)
78. Pujol JL, Grenier J, Daures JP, et al. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by Cfra 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Research* 1993; 53: 61-66.
79. Stieber P, Bodenmuller H, Banauch D, et al. Cytokeratin 19 fragments: a new marker for non-small cell lung cancer. *Clin Biochem* 1993; 26: 301-304.

80. Stieber P, Hashholzner U, Bodenmuller H, et al. Cyfra 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 707-713.
81. Moğulkoç N, Korkut F, Balıoğlu T ve ark. Primer akciğer kanserinde Cyfra 21-1'in tanısal değeri. *Solunum* 1993; 18: 633-638.
82. Hoefliger M, Morant R, Riesen W, et al. Cyfra 21-1: Initial experiences in bronchus carcinoma and other tumors. *Schweis Med Wochenschr* 1994; 124: 1966-1970. (Abstract)
83. Koga H, Eguchi K, Shinkai T, et al. Preliminary evaluation of the new tumor marker, Cyfra 21-1, in lung cancer patients. *Jpn J Vlin Oncol* 1994; 24: 263-268. (Abstract)
84. Kimura Y, Ata M, Nakamura S, et al. The evaluation of the newly produced assay kit for the cytokeratin fragment, "ball ELSA CYFRA 21-1". *Kaku Igaku* 1994; 31: 199-206. (Abstract)
85. Hamase A, Sugimoto Y, Maeda M, et al. Basic and clinical studies on serum cytokeratin 19 fragment assay using Centocor CYFRA 21-1 kit in patients with lung cancer. *Kaku Igaku* 1994; 31: 969-976. (Abstract)
86. Molina R, Agusti C, Mane JM, et al. Cyfra 21-1 in lung cancer: comparison with CEA, CA 125, SCC and NSE serum levels. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 96-101.
87. Bomberdieri E, Seregini E, Bogni A, et al. Evaluation of cytokeratin 19 fragments (Cyfra 21-1) in patients with lung cancer: results of a multicenter trial. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 89-95.
88. Bodenmuller H, Ofemloch HB, Lane EB, et al. Lung cancer-associated keratin 19 fragments: development and biochemical characterisation of the new serum assay Enzymun-Test Cyfra 21-1. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 75-81.
89. Niklinski J, Furman M, Chyczewski L, et al. Cyfra 21-1 a new marker for non-small cell lung cancer. *Pneumonol Allergol Pol* 1994; 62: 227-232. (Abstract)
90. Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, et al. Cyfra 21-1, a sensitive and spesific new tumor marker for squamous cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 601-606.
91. Satoh H, Yagyu H, Sumi M, et al. Clinical usefulness of serum assay of EIA-Cyfra 21-1 in lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21: 795-799. (Abstract)
92. Niklinski J, Furman M, Chyczewska E, et al. Evaluation of Cyfra 21-1 as a tumor marker for non small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3: 227-230. (Abstract)
93. Ebert W, Dienemann W, Fateh MA, et al. Cytokeratin 19 fragment Cyfra 21-1 compared with CEA, SCC and NSE in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 189-199.
94. Sarwar M, Tomiyoshi K, Inoue T, et al. Cyfra 21-1 as a tumor markers used in measuring the serum fragment of cytokeratin subunit 19 by immunoradiometric assay. *Ann Nucl Med* 1994; 8: 301-306.

95. Sugama Y, Kitamura S, Kawai T, et al. Clinical usefulness of Cyfra assay in diagnosing lung cancer: measurement of serum cytokeratin fragment. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 1178-1184. (Abstract)
96. Wieskoph B, Demangeat C, Purohit A, et al. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. *Chest* 1995; 108: 163-169.
97. Niklinski J, Furman M, Chyczewska E, et al. Diagnostic and prognostic value of the new tumor marker Cyfra 21-1 in patients with squamous cell lung cancer. *Eur Respir J* 1995; 8: 291-294.
98. Giovanella L, Ceriani I, Bandera M, et al. Evaluation of the serum markers CEA, NSE, TPS and Cyfra 21-1 in lung cancer. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 156-160.
99. van der Gaast A, Kok TC, Kho KS, et al. Disease monitoring by the tumor markers Cyfra 21-1 and TPA in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1790-1793. (Abstract)
100. Paone G, De-Angelis G, Munno R, et al. Discriminant analysis on small cell lung cancer and non-small cell lung cancer by means of NSE and Cyfra 21-1. *Eur Respir J* 1995; 8: 1136-1140.
101. Oremek GM, Seiffert UB, Siekmeier R, et al. Cyfra 21-1 a new tumor marker of the cytokeratin series in differential diagnosis of lung cancer. *Med Klin* 1995; 90: 23-26. (Abstract)
102. Takada M, Masuda N, Matsuura E, et al. Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by Cyfra 21-1 enzyme immunoassay. *Br J Cancer* 1995; 71: 160-165.
103. Muraki M, Tohda Y, Iwanaga T, et al. Assessment of serum Cyfra 21-1 in lung cancer. *Cancer* 1996; 77: 1274-1277.
104. Lai BS, Hsu HK, Lu JY, et al. Cyfra 21-1 enzyme-linked immunosorbent assay, evaluation as a tumor marker in non small cell lung cancer. *Chest* 1996; 109: 995-1000.
105. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, et al. Comparison of cytokeratin fragment 19 (Cyfra 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and tissue polypeptide specific antigen as a tumour markers in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 689-694.
106. Pujol JL, Grenier J, Ray P, et al. Cyfra 21-1: a new marker of epidermoid cancer of bronchi. Comparison with 3 other markers. *Presse Med* 1993; 22: 1039-1042. (Abstract)
107. Çağlayan B, Özaydın N, Tümer Ö. Tümör tanımlayıcıları. *Heybeliada Tıp Bülteni* 1996; 2: 83-91.
108. Molina R, Agusti C, Flella X, et al. Study of a new tumor marker, Cyfra 21-1, in malignant and non malignant diseases. *Tumour Biol* 1994; 15: 318-325. (Abstract)

109. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, et al. Comparison of Cyfra 21-1, TPA and TPS in lung cancer, urinary bladder cancer and benign diseases. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 82-88.
110. Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P, et al. Significance of the tumour markers CA 125 II, CA 72-4, CASA and Cyfra 21-1 in ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1994; 14: 2743-2746.
111. Doweck I, Barak M, Greenberg E, et al. Cyfra 21-1. a new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 177-181. (Abstract)
112. Satoh H, Sumi M, Yagyu H, et al. Clinical evaluation of Cyfra 21-1 in malignant pleural fluids. *Oncology* 1995; 52: 211-214.
113. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, et al. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 275-285. (Abstract)
114. Özakşit G, Çağlar T, Çiçek N, et al. Serum CA 125 levels before, during, after treatment for endometriosis. *Marmara Medical Journal* 1995; 8: 140-143.
115. Niwa Y, Shimokata K. Diagnostic significance of cancer antigen 125 (CA 125), pancreatic oncofetal antigen and CEA in malignant and tuberculous pleural effusions. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16: 3-8. (Abstract)
116. Paşaoğlu G, Zamani A, Özer F ve ark. Malign plevral efüzyonlarda CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 düzeyleri. *Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresi, Bildiri.* 1996.
117. Tuitou Y, Bogdan A. Tumor markers in non-malignant diseases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1083-1091.
118. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumors markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
119. Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris M, et al. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 42-50.
120. Yenice S, Yenisey Ç, Güner G ve ark. Akciğer kanserlerinde serumda MCA, CA 19-9, lipoprotein (a). *Solunum* 1994; 19: 810-815.
121. Ammon A, Effert H, Reil S, et al. Tumor associated antigens in effusions of malignant and benign origin. *Clin Investig* 1993; 71: 437-444. (Abstract)
122. Minna JD. The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* 1993; 4 (suppl): 385S-389S.
123. Mitsudomi P, Lam S, Shirakusa T, et al. Detection and sequencing of p53 gene mutations in bronchial biopsy samples in patient with lung cancer. *Chest* 1993; 104: 362-365.

124. Roth JA. Modulation of oncogene and tumor-suppressor gene expression: A novel strategy for cancer prevention and treatment. *Ann Surg Oncol* 1992; 1: 79-86. (Abstract)
125. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, et al. Immunohistochemical study of p53 in human lung carcinomas. *American Journal of Pathology* 1993; 143: 199-210.
126. Kerr JFR, Winreford CM, Harmon BV. Apoptosis. *Cancer* 1994; 73: 2013-2026.
127. Giaccone G. Oncogenes and antioncogenes in lung carcinoma. *Chest* 1996; 109 (suppl): 130S-134S.
128. Spandidos DA, Kiaris H, Sourvinos G, et al. The role of *ras* oncogenes and p53 onco-suppressor gene in human cancer. Edi: Antypas G. *Balkan Congress of Oncology*. Monduzzi Editore. Bologna 1996: 533-538.
129. Sozzi G, Miozzo M, Donghi R, et al. Deletions of 17p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung. *Cancer Res* 1993; 52: 6079-6082.
130. Boers JE, Velde GPM, Thunnissen FBJ. p53 in squamous metaplasia: A marker for risk of respiratory tract carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 411-416.
131. Fujiwara T, Grimm EA, Mukopadhyay T, et al. Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. *Cancer Res* 1994; 54: 2287-2291.
132. Locker J. Tumor suppressor genes and the practice of surgical pathology. *Human Pathology* 1995; 26: 359-361.
133. Coulter LK, Wolber R, Tron VA. Site-specific comparison of p53 immunostaining in squamous cell carcinomas. *Human Pathology* 1995; 26: 531-533.
134. Lohmann D, Putz B, Reich U, et al. Mutational spectrum of the p53 gene in human small cell lung cancer and relationship to clinicopathological data. *Am J Pathol* 1993; 142: 907-915.
135. Nuorva K, Soini Y, Kamel D, et al. Concurrent p53 expression in bronchial dysplasia and squamous cell lung carcinomas. *Am J Pathol* 1993; 142: 725-732.
136. Bongiorno PF, Whyte RI, Lesser EJ, et al. Alterations of *K-ras*, p53 and *erb B-2/neu* in human lung adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 590-595.
137. Dosaka AH, Shindoh M, Fujino M, et al. Abnormal p53 expression in human lung cancer is associated with histologic subtypes and patient smoking history. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 660-664.
138. Kishimoto Y, Murakami Y, Shiraishi M, et al. Aberrations of the p53 tumor suppressor gene in human non-small cell carcinomas of the lung. *Cancer Res* 1992; 52: 4799-4804.
139. Sağol Ö. Akciğer kanserlerinde heterojenite, nöroendokrin ayrışma, p53 proteini ve PCNA olumluluğunun tümör evresi ile ilişkisinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*. DEÜTF, İzmir 1996.

- 140.Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer. Chest 1995; 108: 246-254.
- 141.Mayall FG, Goddard H, Gibbs AR. p53 immunostaining in the distinction between benign and malignant mesothelial proliferations using formalin-fixed paraffin sections. J Pathol 1992; 168: 377-381.
- 142.Cagle PT, Brown RW, Lebovitz RM. p53 immunostaining in the differentiation of reactive process from malignancy in pleural biopsy specimens. Human Pathology 1994; 25: 443-448.
- 143.Müller NL. Imaging of the pleura. Radiology 1993; 186: 267-309.
- 144.Agun K, Gül M, Kaplan M. Plevra sıvılarında radyolojik-ultrasonografi-magnetik rezonans tanı yöntemleri. Yeni Tıp Dergisi 1992; 9: 37-39.
- 145.Ceyhan B, Demiralp E, Çelikel T. Flow cytometri ile plevral efüzyonların değerlendirilmesi. Solunum 1994; 19: 1088-1096.
- 146.de Castro FR, Molero T, Acosta O, et al. Value of DNA analysis in addition to cytological testing in the diagnosis of malignant pleural effusions. Thorax 1994; 49: 692-694.
- 147.Arseven O. Plevral efüzyonlarda invaziv tanı yöntemleri. Edi: Barış Yİ. Malign Plevral Efüzyonlar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını, Ankara 1992: 61-74.
- 148.Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Am J Surg 1995; 170. 69-74.
- 149.Schönfeld N, Riedel U, Savaser A, Loddenkemper R. A comparative study of tumour markers TPA-M, Cyfra 21-1 and CEA in pleural effusions . The European Respiratory Journal. 1996; 9 Suppl 23: 372s.
- 150.Toumbis M, Passalidou E, Dima A, et al. Diagnostic usefulness of five tumor markers in patients with malignant pleural effusion. The European Respiratory Journal, 1996; 9 Suppl 23: 372s.