

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PLEVRAL SIVIDA VE KAN PLAZMASINDA
OXİDATİF STRES FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asım AYDINOĞLU

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Müazez ÇEVİK

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 21.02.2012 Tarih ve 12016 proje numarası ile desteklenmiştir

ŞANLIURFA- 2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PLEVRAL SIVIDA VE KAN PLAZMASINDA
OXİDATİF STRES FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asım AYDINOĞLU

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Müarez ÇEVİK

ŞANLIURFA- 2013

TEŐEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Cerrahi kliniğindeki asistanlık eğitimime katkısı olan değerli hocam tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Müazez Çevik'e teşekkürlerimi sunarım.

Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Yrd. Doç.Dr. Mehmet Emin Boleken'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım değerli meslektaşlarım ve personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen eşim Halime Aydınoğlu'na, kızım İrem, oğullarım Batuhan ve Muhammet Eren'e sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Asım AYDINOĞLU

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plevra Anatomisi	3
2.2. Plevra Embriyolojisi	3
2.3. Plevra Histolojisi	3
2.4. Plevra Kanlanması	4
2.5. Plevranın Lenfatik Drenajı	5
2.6. Plevranın İnnervasyonu	5
2.7.Plevral Sıvının Fizyolojisi	5
2.8.Plevral Sıvı Oluşumu	6
2.9.Plevral Efüzyon Oluşum Mekanizmaları	7
2.10.Plevral Efüzyonların Nedenleri	8
2.11. Transüdatif Efüzyon Nedenleri	9
2.12.Eksüdatif Efüzyon Nedenleri	9
2.13.Plevral Efüzyonlu Hastaya Yaklaşım	10
2.13.1.Klinik	10
2.13.2. Radyolojik Değerlendirme	11
2.13.2.1.Ultrasonografi (USG)	11
2.13.2.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT)	11
2.13.2.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
2.13.3. Torasentez	12
2.13.4. Plevral Sıvı Analizi	13
2.13.4.1.Transuda – Eksuda Ayrımı	13
2.13.4.2.Hücresel Değerlendirme	14
2.13.4.3.Biyokimyasal Değerlendirme	16
2.13.4.4.Plevral Sıvının Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi	18
2.13.4.5.İmmünolojik Testler	18
2.13.4.6.Plevral Sıvının Sitolojik Değerlendirilmesi	18

2.13.5. Kapalı Plevra Biyopsisi	18
2.13.6. Bronkoskopi	19
2.13.7.Torakoskopi	19
2.13.8. Torakotomi	19
2.14.Reaktif Oksijen Türevleri	19
2.14.1.Serbest Radikaller	19
2.14.2.Organizmada Oluşan ROT Türleri	20
2.14.2.1. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	20
2.14.2.2.Süperoksit Radikali (O ₂ -)	21
2.14.2.3.Hidroksil Radikali (OH.)	21
2.14.3.Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları	22
2.14.4.Antioksidan Savunma	23
2.14.5.Serbest Radikallerin Rol Oynadığı Akciğer Hastalıkları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1.Total Antioksidan Seviye Ölçümü	28
3.2.Total Oksidan Seviye Ölçümü	29
3.3.Oksidatif Stres İndeksi	29
3.4.İstatistiksel İncelemeler	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	40
6.SONUÇ	42
7 KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

PE	Plevral effüzyon
USG	Ultrasonografi
MRI	Magnetik Resonans İnceleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
RO	Reaktif oksijen
ROS	Reaktif oksijen partikülleri
CEA	Karsino embriyojenik antijen
ADA	Adenozin deaminaz
SH-Px	Glutasyon peroksidaz
CAT	Katalaz
TOS	Total oksidatif seviye
OSİ	Oksidatif stres indeksi
TAS	Total antioksidan seviye
CRP	C-reaktif protein
SOD	Süperoksit dismutaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1. Eksuda, Transuda, Kontrol plazmalarında Total Antioksidan Status	33
Şekil 2. Eksuda, Transuda, Kontrol plazmalarında Total Oksidant Status	34
Şekil 3. Transuda, Eksuda, Kontrol plazmalarında Oksidatif Stres İndex	35
Şekil 4. . Eksuda ve Transuda mayilerinde Total Antioksidan status	37
Şekil 5. Eksuda ve Transuda mayilerinde Total Oksidan status	38
Şekil 6. Eksuda ve Transuda mayilerinde Oksidatif Stres İndex	39

TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo 1. Normal Plevral Sıvının Özellikleri	6
Tablo 2. Transuda eksuda parametreleri	14
Tablo 3. Transuda eksuda ayırımında hastaların demografik verileri	31
Tablo 4. Transuda-eksuda ayırımında Light Kriterlerinin tanı değerleri	31
Tablo 5. Eksuda transuda ve kontrol plazmalarında TAS, TOS ve OSİ değerleri ve standart sapmaları	32
Tablo 6. Eksuda transuda ayırımında sıvı TAS, TOS ve OSİ değerleri ve standart sapmaları	36

ÖZET

PLEVRAL SIVIDA VE KAN PLAZMASINDA OXİDATİF STRES FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Asım AYDINOĞLU

Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Plevral sıvılar çocuk cerrahide karşılaştığımız önemli klinik sorunlardan biridir. Plevral sıvılarda transuda-eksuda ayırımında light kriterleri kullanılmaktadır. Light kriterlerinin duyarlılığı yeterli, özgülüğü kısmen düşüktür. Bu çalışmada plevral sıvı ve kan plazmasında oksidatif stres markırlarına bakarak transuda ve eksuda ayırımına katkı sağlamayı amaçladık.

Materyal ve metodlar: Bu Çalışmada Çocuk Cerrahi kliniğine başvuran 40 çocuk hasta (20 transuda,20 eksuda) ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk alındı. Elde edilen plazma ve plevra sıvısı örnekleri biyokimya laboratuvarında Abbot Aeroset marka oto analizör cihazında Erel metodu ile Total Oksidatif Seviye ve Total Antioksidan seviye parametreleri çalışıldı.

Bulgular: Eksuda, transuda ve kontrol grubunun plazma Total Antioksidan seviye değerleri kıyaslandığında kontrol gurubu tansuda ve eksudaya göre yüksek, eksuda en düşük bulundu ($p<0.001$).Eksuda ve kontrol grubunun plazma Total Oksidatif Seviye değerleri kıyaslandığında eksudalılarda yüksek bulundu. ($p<0.001$). Eksuda, transuda ve kontrol grubunun plazma oksidatif stres indeks değerleri kıyaslandığında eksudalılarda transuda ve kontrol grubuna göre yüksek, kontrol grubu en düşük bulundu. ($p<0.001$).Eksudatif sıvılı hastaların sıvı total antioksidan seviye, total oksidatif seviye, oksidatif stres indeks değerleri transuda grubuna göre daha yüksek bulundu.

Sonuç: Plevral sıvılı hastalarda transüda- eksüda ayırımında total antioksidan seviye, total oksidatif seviye ve oksidatif stres indeks değerleri Light kriterlerine ek olarak tanıya katkı sağlayacak parametreler olabilir.

Anahtar Kelimeler: Transuda, eksuda, total antioksidan seviye, total oksidatif seviye, oksidatif stres indeksi.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PLASMA OXIDATIVE STRESS FACTORS IN PLEURAL FLUID AND BLOOD

Dr.Asım AYDINOĞLU

Specialization Thesis , Department of Pediatric Surgery

Objective: Pleural fluids are one of clinical important problem seen in pediatric surgery clinic. Light criterias are used in differentiation of exudates and transudates in pleural fluids. Light criterias are sufficient sensitivity, specificity are low in part. In this study we aimed to contribute separation of transudates and exudates by looking oxidative stress markers in pleural fluid and blood plasma.

Material and methods: 40 patients (20 transudates, 20 exudates) attending to pediatric surgery clinic and 30 healthy children for control group were included in the study. Total oxidative level and total antioxidant capacity of the obtained serum and pleural effusion samples were measured in biochemistry laboratory by Erel method using Abbot Aeroset mark autoanalyser

Results: when exudates, transudate and control group's serum total antioxidant capacity levels were compared; we found control group were higher than exudates and transudate; exudates group were the lowest. ($p<0,01$)

When exudates and control group's serum total oxidative levels were compared were found exudates higher. ($p<0,01$).

When exudates, transudate and control group's serum oxidative stress index levels were compared; we found exudates higher than transudates and control groups and also we found controls the lowest. ($p<0,01$).

Exudative fluid patient's fluid total antioxidant capacity, total oxidative level, oxidative stress index levels were found higher than transudate group.

Conclusion: In differentiation of transudates and exudates of patients with pleural fluids, total antioxidant capacity, total oxidative level, oxidative stress index levels may help to Light Criterias for diagnosis.

Key Words: transudates, exudates, total antioxidant capacity, total oxidative level, oxidative stress index.

GİRİŞ

Plevral sıvı, plevral aralıkta anormal sıvı birikimidir. Plevral sıvılar sistemik bir hastalığın veya başka bir organa ait hastalığın komplikasyonu olarak görülürler. Yılda 4/1000 oranında görülür. Türkiyede plevral sıvı nedenleri tüm popülasyonda; konjestif kalp yetmezliği, malignite, pnömoni ve tüberküloz en sık nedenlerdir (1). Plevral sıvının tetkiki etyolojiyi bulmada önemlidir. Transuda ve eksuda ayrımı için dünyada en sık kullanılan Light kriterleridir (2). Light kriterine göre kan ve plevral sıvı aynı zaman diliminde alınmalıdır. Laktat dehidrogenaz (LDH) ve protein bakılır. Light kriterinin duyarlılığı çok yüksektir fakat özgünlüğü daha düşüktür. Bu nedenle albumin veya protein gradyentine bakılması önerilir.

Organizmalardaki metabolik olaylarda enerji oluşturmak için karbonhidrat ve yağların oksidasyonu gereklidir. Enerji temin edilirken serbest oksijen radikali oluşumuna sebep olan reaksiyonlar gerçekleşir. Serbest radikaller, çiftlenmemiş elektronlara sahip kimyasal ürünlerdir. Serbest oksijen radikal reaksiyonları, metabolik yolların işleyişinin doğal bir sonucudur. Serbest radikallerin üretimi artar ve antioksidan sistem ile aralarındaki denge bozulursa proteinlerin, lipidlerin, enzimlerin ve nükleik asitlerin yapılarını ve fonksiyonlarını bozabilir. Serbest oksijen radikallerinin tahrip gücüne karşı organizmanın doğal savunma sistemleri vardır. Oksidatif stresin boyutlarının fazla olması veya yanıtın yetersiz kalması durumunda oksidatif hasar oluşmaktadır. Proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin oksidasyona uğraması hücre membranı başta olmak üzere çeşitli hücre elamanlarında oksidatif harabiyet meydana getirmektedir (3,4).

Reaktif oksijen türevlerinin vücutta yaptığı hasarları önlemek üzere görevli savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri denir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı veya enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki ana gruba ayrılır. Enzimatik kaynaklı olanlar: mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon transferaz sayılabilir. Enzimatik olmayanlar: α -tokoferol, β -karoten, askorbik asit, melatonin, sistein, seruloplazmin, hemogloblin, bilirubin sayılabilir.

Akciğerler hem yüksek oksijen basıncına hemde yüksek antioksidan konsantrasyonuna maruz kalan organdır. Solunum hastalıklarında serbest radikallerle ilgili pek çok çalışma olmakla birlikte, plevra sıvılarında tanı amaçlı serbest oksijen radikalleri ile ilgili çok az çalışma vardır. Oksidatif stresin çeşitli markırları akciğer hastalıklarında kan,

balgam, bronko alveolar lavaj sıvısı, plevra sıvısında tespit edilebilir (5,6). Serbest radikallerin lokal üretimi ve plevra hastalıklarındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Serbest radikaller normal metabolizmanın yan ürünü, infeksiyon, karsinogenezis ve zararlı kimyasalların etkisiyle oluşabilir.

Bu çalışmanın amacı çocuklarda pleural sıvı ve kan plazmasında bakılan total oksidatif seviye, oksidatif stres indexi ve total antioksidatif seviyenin transuda ve eksuda ayırımında tanı kriteri olarak kullanıp kullanılmayacağını değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevranın anatomisi

Plevra, göğüs duvarı, diyafram ve mediasteni saran paryetal, akciğerleri saran visseral yapraklardan oluşan seröz membrandır. Plevral boşluk 10-20 µm genişliğindedir. Bu boşlukta solunum esnasında akciğerlerin hareketlerini kolaylaştırmak için az miktarda (0,1-0,2 mL/kg) sıvı bulunur. Paryetal plevra kanı interkostal arterlerden alır, sistemik venlere verir. Visseral plevra kanı bronşiyal arterlerden alır, pulmoner venlere verir. Paryetal plevra dolaşımındaki hidrostatik basınç visseral plevra dolaşımına göre daha yüksektir. Plevral sıvı berrak ve renksizdir. Bu sıvının içeriği normalde 1,5 g/dL'den az protein konsantrasyonu, kan düzeyi ile aynı pH ve glukoz içerir. Hücre içeriği olarak çoğu monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi, polimorfonükleer lökosit olmak üzere yaklaşık 1500 hücre/µL mevcuttur ve eritrosit yoktur (7,8,9,10).

2.2.Plevra Embriyolojisi

Plevral, peritoneal ve perikardial boşluklar gestasyonel dönemin üçüncü haftasında mezodermden gelişir. Akciğer tomurcukları visseral plevraya doğru invajine olur. Sağ ve sol parietal plevralar mediastinal yüzlerinde, ön üstte ve arkada aşağıda birbirlerine yaklaşırlar. Bunlara retrosternal ve retrokardiak zayıf bölgeler denir. Mediasteninin bir membran halini aldığı bu bölgelerinde, bazı patolojik durumlarda akciğerler soldan sağa veya sağdan sola herniler meydana getirebilirler (11,12,13).

2.3.Plevra Histolojisi

- ✓ *Mezotel*
- ✓ *Submezotelyal bağ dokusu*
- ✓ *Yüzeyel fibroelastik tabaka*
- ✓ *Gevşek subplöral bağ dokusu*
- ✓ *Derin fibroelastik tabaka*

Visseral ve pariyetal plevra tek sıra mezotel hücreleri, bazal membran, kollajen ve elastik doku tabakaları, mikrodamarlar ve lenfatiklerden oluşur (11,14). Pariyetal yüzeyin altındaki konnektif doku tabakası düzdür. Aksine visseral plevranın submezotelyal konnektif dokusu akciğerlerin içine doğru ilerleyen septalar oluşturur. Bu septalar pulmoner parankime destek sağlarken, öte yandan da gaz alışverişini kolaylaştıran alt bölümleri oluşturur (10).

Mezotel hücreleri pleomorfiktir. Mezotel hücrelerinin kalınlığı 1-4 µm ve yüzey genişliği 16-40µm' dir. Yüzey mikrovillusleri içerir. Mikrovillusler visseral plevra üzerinde pariyetal plevradaki gibi ve toraksın alt bölümlerinde üst bölümlerinden daha yoğundur. Mikrovillusler metabolik fonksiyon için yüzey alanını arttırlar. Özellikle toraksın alt kısımlarında, akciğerler ile göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltmak için hyalünorik asitten zengin glikoprotein içerirler (12,15). Hücreler kollojen ve elastin içeren konnektif doku ve bazal membran üzerindedir. Visseral plevrada daha fazla elastin bulunur. Sinirler, kan ve lenf damarları konnektif dokuda bulunur (12). Mezotelyum plevral hasarlanmadan sonra; glukozaminoglikan üretiminde sitokin bağımlı artış, submezotelyal konnektif dokuyu onarmak için elastin ve kollajen sekresyonunu arttırarak ve TGFB ve diğer growth faktörleri bağlayarak, plevranın onarımını kolaylaştırır (16).

Mezotelyal hücreler arasında elektron mikroskopi ile görülebilen ve yalnızca pariyetal plevrada bulunan, 2-12µm genişliğinde, stomalar vardır. Lenfatik lakunalar ile direkt olarak bağlantılı olup, plevral boşluktan uzaklaştırılan plevral sıvı, protein ve hücreler için çıkış noktalarıdır (15).

2.4.Plevranın Kanlanması

Parietal plevra kanını sistemik kapillerlerden sağlar. İnterkostal arterlerin küçük dalları kostal plevrayı beslerken, mediastenal plevra özellikle perikardiofrenik arterden kan alır. Diyafragmatik plevra süperior frenik ve muskulofrenik arterlerden kan alır. Parietal plevranın venöz drenajı ise inferior vena cava veya brakiosefalik alana boşalan interkostal venler ile olur. Visseral plevra kanı bronşial arterden alır, venöz drenajı ise pulmoner venler ile olur (17).

2.5.Plevranın Lenfatik Drenajı

Plevral boşluktaki lenfatikler değişik lenf nodlarına drene olur. Kostal yüzeyden parasternal ve paravertebral lenf nodlarına, mediastinal yüzeyden trekeobronşial lenf nodlarına drenaj sağlanır. Pariyetal plevranın diyafragmatik yüzünün lenfatikleri karın içi lenfatikleriyle ilişkilidir ve lenfatik akım karından toraks içine doğru olduğundan, karın içindeki infeksiyonlar kolayca toraksa yayılabilir. Pariyetal plevranın tersine visseral plevrada lakuna ve stomalar yoktur ve alttaki lenfatik damarlarının plevral boşluktan çok pulmoner parankime drene olduğu düşünülmektedir (16,18).

2.6.Plevranın İnnervasyonu

Pariyetal plevradaki konnektif dokuda ağrı lifleri vardır. Diyafragmatik plevranın periferik kısımları ve kostal yüzeydeki pariyetal plevra interkostal sinirler aracılığı ile innerve edilir, buranın uyarılması ile o bölgedeki göğüs duvarında ağrı hissedilir. Diyafragmanın merkezi kısmı ise frenik sinir tarafından innerve edilir ve bu alandaki uyarılar aynı tarafta omuzda ağrı oluşturur. Visseral plevranın innervasyonu ise N. Vagus dalları ve sempatik trunkus tarafından sağlanır. Plöretik göğüs ağrısı, pariyetal plevranın innervasyonu ve inflamasyonunu gösterir (14, 16,19).

2.7.Plevral Sıvının Fizyolojisi

Plevral boşluk, mezotelyal hücrelerle kaplı parietal ve visseral plevra yaprakları arasında kalan alandır. Plevral boşlukta normalde sıvı miktarı az olmasına rağmen (15-50ml) turnoveri hızlıdır. Plevra sıvısı parietal plevradan süzülerek plevra boşluğuna geçer. Visseral plevradan ve parietal plevradaki stomalardan geri emilir. Sıvı oluşumu ve geri emilimi dengede olduğundan, plevrada aşırı sıvı birikimi olmaz. Plevral sıvı miktarı arttığında ise emilim hızı yirmi katına kadar çıkabilmektedir. Plevral boşluktaki negatif basınç ise akciğer elastik rekoil/geri çekim gücüne karşı koyarak alveollerin sürekli açık kalmasını sağlamakta ve solunum işinin devamlılığını gerçekleştirmekte önemli rol oynamaktadır. Plevral sıvının içeriği, plazmanın düşük proteinli bir infiltratı gibidir. Pariyetal ve visseral plevra, semipermeabl membran gibi aktivite gösterir. Böylece glukoz gibi küçük moleküllerin konsantrasyonları plevra sıvısı ve plazmada benzer iken, albumin gibi makromoleküllerin konsantrasyonları plevral sıvıda plazmadakinden oldukça düşüktür (20,21).

Hacim	0,1-0,2ml/kg
Hücre sayısı	1000-5000/mm ³
Albumin	% 50-70
Monosit	% 30-75
Granülosit	% 10
Mezotel hücreler	% 3-70
Lenfosit	% 2-30
Protein	1-2 gr/dl
LDH	Plazma düzeyinin %50'sinden az
Glukoz	Plazma düzeyine yakın

Tablo 1. Normal Plevra Sıvısının Özellikleri (16).

2.8. Plevral Sıvı Oluşumu

Plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membranın kalınlığı ve sıvının kaynağını oluşturan vasküler sistemin plevral membrana uzaklığı rol oynar. Plevral sistemik damarlardan plevra boşluğuna ortalama 0,6 mL/saat hızla filtre edilen düşük protein içerikli plevral sıvı aynı hızla plevral lenfatiklerden absorbe edilir. Plevral sıvının oluşumu ya da emilimi arasında gelişebilecek bozukluklar plevral alanda aşırı sıvı birikimine neden olur. Plevral sıvı oluşumu hidrostatik basınç ile buna ters yöndeki onkotik basınç arasındaki dengeye bağlıdır. Bu basınçlar Starling's denklemi ile belirlenmektedir (22,23,24).

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

Q_f: Sıvı (su) hareketi

L_p: Membran filtrasyon katsayısı (hidrolik su iletkenlik katsayısı)

A: Membran yüzey alanı

P_{cap}: Kapiller hidrostatik basıncı

P_{pl}: Plevra hidrostatik basıncı

σ_d: Membranın solüt süzme katsayısı

π_{cap}: Kapiller onkotik basınç

π_{pl}: Plevra onkotik basıncı

σ_d değeri sıfır ile bir arasında değişmektedir. Bu değer sıfır olduğunda albumin gibi büyük moleküllerin geçişi fazla olmaktadır. Tersine $\sigma_d=1$ olduğunda protein geçişi olmamaktadır. $0<\sigma_d<1$ ise protein geçişinde kısmi bir kısıtlanma var demektir (23,25). Pariyetal plevrada hidrostatik basınç 30cmH₂O iken plevral basınç -5cmH₂O dur, böylece net hidrostatik basınç farkı: $[30-(-5)]=35\text{cmH}_2\text{O}$ 'dur ve bu basınç farkı kapillerlerden plevral boşluğa sıvının hareketini sağlar. Plazma onkotik basıncı 34cmH₂O olup, net onkotik basınç farkı $34-5=29\text{cmH}_2\text{O}$ olur. Sonuç olarak net fark $35-29=6\text{cmH}_2\text{O}$ olup, sıvı pariyetal plevra kapillerlerinden plevral boşluğa bu basınçla geçmektedir (13,28,30). Normal plevral sıvı oluşumunda pariyetal plevra viseral plevraya göre daha önemli rol oynamaktadır. Mikro damarların plevral boşluğa yakınlığı, pariyetal sistemik interkostal arterlerin filtrasyon basıncının yüksekliği, pariyetal plevranın ince oluşu nedeniyle, pariyetal plevra, plevral sıvı oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (24).

2.9.Plevral Efüzyon Oluşum Mekanizmaları

1. Mikrovasküler dolaşımdaki hidrostatik basınç artışı: Sistemik venöz ve pulmoner venöz basınç artışı plevral sıvı yapımında artış ile sonuçlanır (15,26).

2. Mikrovasküler dolaşımdaki onkotik basıncın azalması: Serum albumini düşük hastalarda plevral sıvı oluşma eğilimi artar, hem pariyetal hem de visseral plevradan plevra boşluğuna düşük protein içerikli sıvı dolar. Visseral plevra, plevral sızıntıya dâhil olmuş ve lenfatik drenaj bozulmuşsa daha fazla miktarda sıvı oluşur (15,27,28).

3. Plevral boşluktaki basıncın azalması: Plevra basıncı subatmosferik olup negatif değerdedir. Pariyetal plevra boyunca hidrostatik gradyent ile alakali olan daha negatif plevral basınç örneğin atelektazide olduğu gibi plevral sıvı formasyonunu artırır, göğüs duvarının akciğerden ayrılması plevral boşluk sıvı hareketini azaltır ve optimum plevral lenfatik drenajı engeller. Pnömotoraksta akciğerin kollapsı sonucunda akciğerin göğüs duvarından ayrılması, plevral lenfatik drenajı bozarak plevra sıvısının artışına yol açar (14,15).

4. Mikrovasküler dolaşımında permeabilitenin artması: İnflamatuar mediatörler nedeniyle akciğer ve plevradan sıvı ve protein kaçağı oluşur (29).

5. Plevral boşluğun lenfatik drenajının bozulması: Fibrozis veya tümör nedeniyle stomalardan mediastinal lenf nodlarına lenfatik drenajın blokajı, plevral sıvı artışıyla sonuçlanır (15). Karaciğer sirozunda olduğu gibi, mediastinal lenfatiklerde lenf akımı arttığı zaman, lenfatik sistem basıncı artar ve plevral lenfatiklerden sıvı kaçışına neden olarak plevral efüzyona neden olur (30).

6. Periton boşluğundan sıvı geçişi: Periton boşluğunda sıvı birikimi, diyafragmatik lenfatikler veya konjenital diyafragmatik defektler yoluyla plevra boşluğuna geçebilir. Sıvı diyafragmanın iki tarafında oluşan basınç gradyenti nedeniyle plevra boşluğuna geçer.

2.10.Plevral efüzyonların nedenleri

I. Plevral sıvı oluşumunun artması

- A. İnterstisyel sıvı oluşumunun artması*
- B. Plevrada kapiller permeabilite artması*
- C. Plevrada intravasküler basınç artması*
- D. Plevral basınç azalması*
- E. Plevral sıvı protein seviyesinin artışı*
- F. Periton boşluğunda sıvı artışı*
- G. Duktus torasikus hasarı*
- H. Toraks içindeki kan damarlarının hasarı*

II. Plevral sıvı emiliminin azalması

- A. Sistemik vasküler basınç artışı*
- B. Pariyetal plevradaki lenfatik drenajın obstruksiyonu*
- C. Plevradaki aquaporin sistem hasarı*

Plevral sıvı artışının en sık görülen sebebi akciğer interstisyumunda sıvı artışıdır, konjestif kalp yetersizliği, akut solunum sıkıntısı sendromu ve parapnömonik efüzyonda bu mekanizma ile sıvı birikir (25).

2.11. Transüdatif efüzyon nedenleri

Her zaman transüda: Konjestif kalp yetmezliği, hepatik hidrotoraks, nefrotik sendrom, periton dializi, hipoalbuminemi, ürinotoraks, atelektazi, konstriktif perikardit, vena kava süperiyor sendromu.

"Klasik" eksüda bazen transüda: Malignensi, pulmoner embolizm, sarkoidozis, hipotiroidi.

2.12. Eksüdatif efüzyon nedenleri

İnfeksiyöz nedenler: Bakteriyel pnömoni, atipik pnömoniler, tüberküloz plörezi, mantar hastalıkları, parazitler, spontan özofagus rüptürü, subdiyafragmatik abse, hepatit, splenik abse, hepatik abse, actinomyces.

Malignite: Lösemi, lenfoma, karsinoma, paraproteinemi, şilotoraks, mezotelyoma.

Sıvının abdomenden plevraya geçişi: Meigs' sendromu, subdiyafragmatik abse, pankreatit, pankreatik pseudokist, splenik abse, hepatik abse, şilöz asit, karsinom.

Lenfatik hastalıklar: Şilotoraks, malignite, lenfanjektazi.

Konnektif doku hastalıkları: Ailevi Akdeniz Ateşi, lupus plörezisi, romatoid plörezi.

İyatrogenik nedenler: Santral venöz kateter yerleştirilmesi, özofagus perforasyonu.

Diğer inflamatuvar hastalıklar: Sarkoidoz, hemotoraks, üremik plörezi, pankreatit, pulmoner emboli, akut respiratuvar distress sendromu.

Negatif intraplevral basıncın artması: Atelektazi (104).

2.13.Plevral Efüzyonlu Hastaya Yaklaşım

2.13.1.Klinik

Plevral sıvının oluşum ve emilim bozukluğu sonucu gelişen plevral efüzyon birçok hastalıkta ortaya çıkabilir. Plevral efüzyonlu olgularda öykü, belirti ve bulgular plevral efüzyona sebep olan patolojiye ve sıvının miktarına bağlıdır. Plevral efüzyonlu olgularda sık görülen semptomlar plöretik ağrı, nefes darlığı, öksürük, ateş ve siyanozdur (26,31,32). Öksürükle ve inspiyumla artan, bıçak saplanır gibi tanımlanan yan ağrısı şeklindeki plöretik ağrı veya künt nitelikte ağrısı olan plevral efüzyonlu olgularda pariyetal plevranın inflamasyonu söz konusudur ve sıklıkla sıvı eksuda niteliğindedir. Pariyetal plevranın sıklıkla interkostal sinirlerle innerve olması nedeniyle, ağrı inflamasyonlu plevranın olduğu göğüs duvarı üzerinde hissedilir. Alt interkostal sinirler karın duvarına da dağıldığından ağrı karında hissedilebilir. Diyafragmatik plevranın merkezi kısmını ilgilendiren hastalıklarda pariyetal plevranın bu bölümünü frenik sinir innerve ettiğinden diyafragmanın merkezi kısmının inflamasyonu aynı taraf omuz başında ve boyunda hissedilen ağrıya neden olabilir. Sıklıkla plevral efüzyonun başlangıcında, ağrı daha şiddetlidir ve sıvı arttıkça plevral yüzlerin birbirinden uzaklaşmasına bağlı olarak azalır (32,33).

Plevral efüzyonda non-produktif öksürük olabilir. Parankimde de hastalık varsa, öksürük produktif nitelik kazanabilir. Nefes darlığı sıvı miktarına bağlı olarak değişir. Kalp yetmezliği veya pulmoner tromboemboli varsa sıvı miktarı fazla olmadan da dispne olabilir. Plevral efüzyon fazla olduğunda, ventriküler doluma engel olarak, kardiak output'un azalmasına ve nefes darlığına neden olabilir (26).

Yetişkinlerde üçyüz ml'den az plevral efüzyonlar fizik muayenede saptanamaz fakat çocuklarda saptanabilir. Vibrasyon torasik azalmıştır, sıvı boyunca perküsyonda matite alınır ve o taraf kostofrenik sinüs kapalıdır. Oskültasyonda solunum sesleri azalmıştır veya duyulmaz. Sıvının üst kısmında ise sıvının basısı nedeni ile atelektatik (relaksasyon atelektazisi) akciğerden, seslerin artmış iletimine bağlı olarak bronşial solunum sesi duyulabilir. Plevral frotman, sıvı oluşumunun başlangıcında veya sıvının tedaviye bağlı olarak ya da spontan olarak azalmasında duyulur. Toplanan sıvı miktarı arttıkça inspeksiyonda o hemitoraksta kaburga aralıklarının dışarı doğru kabardığı görülür. Ancak sıvı atelektazi, fibrozis, pakiplörit gibi volüm kaybettiren bir patoloji ile birlikteyse, her iki hemitoraks eşit görünümde, hatta sıvılı hemitoraks basık görünümde olabilir (14,16).

Plevral efüzyonlu hastalarda total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, vital kapasite azalır. Ventilasyon yeteneği ve difüzyon kapasitesi normaldir veya çok az bozulabilir. Eğer unilateral pulmoner kollaps hiperventilasyonla sonuçlanırsa, arteriyel karbondioksit basıncı azalabilir (34,35).

2.13.2. Radyolojik değerlendirme

İlk başvuru olan yöntem ön-arka ve yan göğüs radyografisidir. Plevral sıvısı az olan vakaların tanısında lateral dekübitus pozisyonunda alınan grafler daha duyarlıdır (36,37). Ön-arka radyografilerde pleural boşlukta sıvı birikmesine bağlı ilk bulgu kostofrenik sinüslerde küntleşmedir. Ön-arka radyografilerde sinüste küntleşmenin görülebilmesi için en az 300 mL sıvı toplanması gerekirken, yan graflerde bu miktar 175 mL kadardır. Sıvı miktarı arttıkça hemidiyafragma ve sinüslerin konturları silinir ve üst sınırında açıklığı yukarı bakan parabol şeklinde dansite artışı izlenir. Masif pleura sıvıları kalp konturlarının silinmesine, mediastende karşı tarafa doğru itilmeye yol açar, kollaps varsa mediasten orta hatta kalır. Plevral malign mezotelyoma ve pleuranın malign tümörle invaze olduğu durumlarda da masif sıvıya rağmen mediasten orta hatta kalır (38,39).

2.13.2.1.Ultrasonografi (USG)

Plevral boşlukta serbest veya loküle sıvı varlığının gösterilmesinde, sıvı ile kalınlaşmanın ayırt edilmesinde, tanı amaçlı torasentezlerin ve pleural biyopsilerin yapılabileceği en uygun yerin saptanmasında kullanılır (40).

2.13.2.2.Bilgisayarlı tomografi (BT)

Plevral boşluğu değerlendiren en iyi yöntemdir. Konvansiyonel göğüs radyografisi ve ultrasonografiye göre pleural sıvıyı pleural kalınlaşmadan ayırmada ve pleural duvarı tutan fokal kitleleri saptamada üstündür. Ampiyem ile periferik akciğer apsesi ayırımında, peritoneal sıvı koleksiyonunu-pleural efüzyondan ayırmada, malign-benign pleura sıvılarının ayırımında yararlıdır. Plevrada çepeçevre kalınlaşma, kostal, mediastinal plevrada ve fissürlerde nodüler tarzda kalınlaşma, pariyetal pleuranın 1 cm'den kalın olması, akciğer parenkiminde kitle, nodüller, mediastende lenf nodları gibi bulguların saptanması, göğüs

duvarı veya mediastende invazyon görülmesi, sıvının öncelikle malign karakterli olduğunu düşündürür (41,42,43).

2.13.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MR)

MR incelemesi, plevra tümörlerinde, malign mezotelyomada göğüs duvarı diyafragma gibi komşu dokulara tümörün lokal yayılımının değerlendirilmesinde tercih edilir. Plevranın fibröz tümörlerinde spesifik tanı koyulabilir (44).

2.13.3. Torasentez

Klinik ve radyolojik olarak plevral efüzyon düşünülüyorsa ilk işlem diagnostik torasentezdir. Torasentez hasta başında yapılabilir. Ponksiyon sırttan yapılacaksa iğne alt kostanın üst kenarından, göğüs duvarının ön yüzünden yapılacaksa iki kosta arasından yapılmalıdır. Terapötik torasentez; efüzyona bağlı belirtileri, özellikle dispneyi ortadan kaldırmak üzere gerçekleştirilir. Hızla bir seferde fazla miktarda sıvı alındığında daha önce sıvı nedeniyle karşı tarafa yer değiştirmiş mediasten birden yerine gelirken venlerde bükülme oluşabilir. Bu da kalbe venöz kan dönüşünü engelleyerek hemodinamiyi bozar. Ayrıca plevra boşluğuna uygulanan aşırı negatif basınç pulmoner kapillerlerden sıvı sızmasına dolayısıyla akciğer ödeme yol açar. Bu nedenle torasentez sırasında bir defada 1000-1500 cc'den fazla sıvı alınmamalıdır. Terapötik amaçlı torasentezin bir diğeri de ampiyemli olgularda plevra sıvısının boşaltılıp plevra boşluğunun serum fizyolojikle yıkanmasıdır (14,15,32,45,48,49).

Torasentezin rölatif kontrendikasyonları:

- 1. Kanama diatezi (Protrombin zamanı ve PTT normalin iki katı, trombosit sayısında 25000/mm³ ' den yüksekse acil ve zorunlu hallerde torasentez yapılabilir.)*
- 2. Sistemik antikoagülan tedavi*
- 3. Üremi*
- 4. Hasta ile kooperasyon kurulamaması*
- 5. Torasentez yapılacak cilt alanında infeksiyon olması*

Torasentez komplikasyon riski düşük bir yöntemdir. En sık rastlanan komplikasyonu pnömotorakstır (%5-19). hemotoraks, re-ekspansiyon pulmoner ödem, hava embolisi, plevrada infeksiyon, iğnenin giriş yolu üzerinde tümör implantasyonu torasentez komplikasyonları olarak sayılabilir (49,50).

2.13.4. Plevral Sıvı Analizi

Görünüm: Transudaların çoğu açık sarı renkte, berrak, nonvisköz ve kokusuzdur. Eksudalar, saman sarısı renginde, bulanık, kanlı, visközdür ve koagüle olabilirler. Sıvılar görünümlerine göre seröz, fibrinöz, hemorajik, şilöz, psödoşilöz, ampiyem olarak nitelendirilir. Kanlı görünümlü bir sıvıda hematokrit değeri periferik kan hematokritinin % 50' sinden fazla ise hemotoraks tanısı konur. Sıvı hematokriti % 1'den az ise sıvıdaki kan anlamlı değildir. Hematokrit değeri % 1'in üzerinde olan hemorajik sıvılarda sırası ile malignite, pulmoner emboli, travma düşünülmelidir (11,45).

Plevral sıvı bulanık, süt görünümünde ise şilotoraksı düşündürür. Plevral aralıkta lenf sıvısı toplanmasına şilotoraks denir. Duktus torasikus'un travma ile rüptürü ya da tümörle tıkanması sonucunda lenf sıvısının plevral aralığa sızması ile olur. Ancak yıllarca ankiste kalan tüberküloz sıvısı ve pürülan sıvılarda, malignite, romatoid artrit bağli sıvılarda içerdikleri hücrelerin dejenerasyonu sonucunda şilöz görünüm kazanırki buna psödoşilotoraks denir. Sıvının lipid analizi ayırıcı tanıyı sağlar; şilotoraksta hiç kolesterol kristali yokken ve trigliserid düzeyleri yüksek iken (>110mg/dL), psödoşilotoraksta ise kolesterol düzeyi yüksektir (>200 mg/dL), kolesterol kristalleri görülebilir ve trigliserit düzeyi genellikle yüksek değildir (11,46).

Koku: Plevral sıvı kokusuzdur. Ampiyemde plevra sıvısı cerahatli veya bulanık renktedir, yapışkandır. Anaerobik ampiyemler pis kokuludur. Amonyak kokusunda ürinotoraks düşünülmelidir (47).

2.13.4.1. Transuda – Eksuda Ayrımı

Plevral efüzyonlarda etyolojiyi saptamada öncelikle transuda ve eksuda ayrımı yapılmalıdır. Bu torasentezle alınan sıvının incelenmesi ile yapılır. Bu konuda standart yaklaşım Light kriterleridir. Üç kriterden herhangi biri veya fazlasına sahip hastaların sıvısı eksuda olarak nitelendirilir (32,45,48,51).

Light kriterleri:

1-plevral sıvı /serum protein değeri >0,5

2-plevral sıvı/serum LDH değeri>0,6

3-plevral sıvı LDH değeri>200 U/lit ya da serum değerinin 2/3' den yüksek olmasıdır.

Parametre	Transuda	Eksuda
Dansite	< 1016	>1016
Protein	<3 gr/dL	>3 gr/dL
PS / S protein	<0,5	>0,5
Albumin gradyenti	>1,2	<1,2
LDH	<200 ĐU	>200 ĐU
PS / S LDH	< 0,6	>0,6
Kolesterol	<60 mg/dL	>60 mg/dL
PS / S Kolesterol	<0,3	>0,3
HDL / LDL	> 0,6	<0,6
PS / S bilirubin	<0,6	>0,6
Alkalen fosfataz	<75 ĐU/dL	>75 ĐU/dL

PS: Plevra sıvısı

PS/S:Plevra sıvısı / Serum

Albumin Gradyenti: Serum ve plevra sıvısı albumin farkı

Tablo 2. Transuda-eksuda parametreleri (51).

Transuda–eksuda ayırımında plevral efüzyon kolesterol düzeyi ve plevral sıvı kolesterol düzeyinin serum kolesterolüne oranı, serum ve plevral sıvı albumin gradyenti, plevral sıvı bilirubininin serum bilirubinine oranı, plevral sıvı alkalen fosfatazının serum alkalen fosfatazına oranı, gibi farklı parametreler üzerinde çalışılmıştır (31,53)

2.13.4.2.Hücresel Değerlendirme

PNL: Nötrofilik hücreler çoğunlukta ise plevral yüzeyleri etkileyen akut bir inflamatuvar süreç düşünülür. Eşlik eden parankimal infiltrasyonların varlığı ise parapnömonik efüzyon, ampiyem, pulmoner emboli veya bronş kanserini düşündürür. Parankimal infiltrasyon yoksa en olası tanılar viral infeksiyon, gastrointestinal hastalıklar, asbestoz, kollajen vasküler hastalıklar veya akut tüberküloz plörezisidir (11,45).

Eozinofiller: Plevral sıvıda %10'un üzerinde eozinofil olması durumunda en olası açıklama plevral boşlukta hava veya kan olmasıdır. Travmatik hemotorakslarda ikinci haftaya kadar eozinofili gözlenmez. Pulmoner embolide görülen kanlı plevral efüzyonlarda da sıklıkla eozinofili görülebilir, maligniteleredeki kanlı efüzyonlarda eozinofili görülmez.

Hodgkin hastalığı dışında malignitelere eozinofili çok nadirdir (11,45). Churg-Strauss sendromu veya dantrolen, bromokriptin, nitrofurantoin gibi ilaca bağlı plörezilerde ve asbestozda eozinofili olmaktadır. Parazit ve mantar enfeksiyonlarına bağlı plevral efüzyonlarda yüksek oranda eozinofili bulunmaktadır (56).

Mezotel Hücreleri: Plevral boşluğu döşeyen hücrelerdir. Sıklıkla, plevra yüzeyinden koparak plevral aralığa girer. İnflamasyon durumunda hücrelerin düzeni bozulur, aşırı proliferasyonu olabilir ve kuboid mezotel hücreleri yüzeyden dökülür ve sıvıda birikir, hatta proliferer olur (55). Tüberküloz plörezisinde mezotel hücrelerinin görülmemesi nedeni, aşırı inflamasyon nedeniyle mezotel tabakasının harap olması veya fibrin ve inflamatuvar hücrelerle kaplanarak plevral boşluğa mezotel hücrelerinin dökülmesinin engellenmesi olarak açıklanabilmektedir. Mezotel hücrelerinden fakir plörezileri tüberküloz, ampiyem, lösemi, sarkom olarak sıralanabilir. Mezotel hücrelerinden zengin plörezileri ise mezotelyoma, pulmoner emboli, kollajen vasküler hastalıklar, karsinoma (14).

Plazma hücreleri: Sıvıda plazma hücrelerinin artması multipl miyeloma düşündürür (57).

Mononükleer Hücreler: Sıvıda PNL hâkimiyeti hastalığın süresinin kısa olduğunu düşündürür, semptomlar uzayınca lenfositler hâkim olmaya başlar. Sıvıda küçük lenfositler hâkim tanılar tüberküloz ve malignitelere (11,45). Plevral sıvıdaki lenfositoz, plevra iğne biyopsisi için kesin bir endikasyondur. Kronik plevral efüzyonlarda daha çok mononükleer hücreler hâkimdir. Malignite, tüberküloz plörezi, pulmoner emboli, lenfoma, mantar hastalıkları, miksödem de lenfosit hâkimiyeti olabilir(14). Plevral lenfositlerin T veya B olarak ayırımı yararlı değildir. Plevral sıvıda kana göre daha yüksek oranda T lenfosit, daha düşük oranda B lenfosit vardır (54).

NK (natural killer) hücreler: Tüberküloz plörezide, NK aktivitesi olan hücreler diğer plörezilere göre daha yüksek bulunur (58).

Eritrositler: Hemorajik sıvılarda 5000-10000/mm³ eritrosit bulunur. Malign hastalıklar, travma ve pulmoner tromboemboliyi düşündürür (14).

2.13.4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Laktat Dehidrogenaz (LDH): LDH düzeyi transüda-eksüda ayırımında yararlıdır. LDH aktivitesi plevral sıvının hücre sel içeriği ile ilgilidir, hemorajik ve nekrotik materyal içeren sıvılarda düzeyi etkilenir. İnflamasyonun güvenilir bir göstergesidir (59).

Total Protein: Plevral sıvı/serum oranı 0,5'in üzerindeyse sıvı eksüda kabul edilir (59).

pH: Plevral sıvı pH'sı 7.60 civarındadır. Transüda da pH 7.40-7.50 arasında, eksüda da 7.30-7.45 arasındadır. 7.30'un altındaki pH durumlarında, özofagus rüptürü, ampiyem, romatoid artrit, malignite ve tüberküloza bağlı plörezi düşünölmelidir. Malign sıvılarda düşük pH genellikle kötü prognoz ve plörodezis başarısızlığı ile birlikte dir. Parapnömonik efüzyonlarda pH'ın 7.20'den düşük olması tüp torakostomi endikasyonudur, 7.20'den büyük olması ise prognozun iyi olacağını gösterir, drenaja gerek yoktur. Romatoid artrite bağlı sıvıların pH'sı genellikle 7,2'den düşük olur, lupusa bağlı sıvılarda ise 7.35'in üzerindedir (64,65).

Bilirubin: PS/S oranını 0,6 üzerinde olması eksüda lehine olduğu bulunmuştur (duyarlılık %96, özgüllük %83) (61).

Amilaz: Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeyleri, pankreatik hastalık, malign tümör veya özofagus rüptüründe görülür (59).

Glukoz: Plevral sıvı glukozu 60 mg/dL'nin altında ysa tüberküloz plörezi, malign efüzyon, romatoid artrite bağlı efüzyon ya da komplike parapnömonik efüzyon akla gelmelidir (59).

Albumin: Diüretik kullanan olgularda plevral sıvının doğru sınıflandırılmasına katkısı olduğu bildirilmektedir (60).

Gamma interferon (IFN- γ): Gamma interferon, tüberküloz plörezilerde CD4+ lenfositlerden salgılanmakta ve plevranın savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Tüberküloz plörezilerde düzeyi yüksektir. Plevral sıvıda interferon gamma parapnömonik sıvılar, malign

mezotelyoma, pulmoner emboli, lösemi, lenfoma ve nöroblastomada da yükselir (25,66).

Kolesterol ve Trigliserid: Plevral sıvı süt gibi veya bulanık görünümlü olduğunda santrifüj edilip supernatantın değerlendirilmesi gerekir, eğer süpernatant berraklaşıyorsa sıvı ampiyemdir, bulanık ise şilotoraks ya da şiliform sıvıdır. Şilotoraks tanısı için plevral sıvıda trigliserid düzeyi ölçülmelidir, 110 mg/dL'nin üzerindeyse şilotoraksdır. 50-110 mg/dL arasındaysa lipoprotein analizi istenmelidir, analiz ile şilomikron saptanırsa sıvıya şilotoraks denilebilir (62,63).

Lizozim: Düşük molekül ağırlıklı bakteriyolitik bir enzim olup, tüberküloz plörezilerde yüksektir (67).

Adenozin deaminaz (ADA): Adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir ve tüberküloz plörezilerde düzeyi artmaktadır. Plevral sıvı ADA düzeyi 70 U/L'nin üstündeysen tüberkülozu düşünülmelidir. ADA lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intrasellüler infeksiyonlarda da artma artabilir (62).

Tümör Belirteçleri

Malign plevral sıvıların tanısı, sitolojik değerlendirme ya da plevral biyopsi örneğinde malign hücrelerin görülmesi ile konmaktadır

Karbonhidrat Antijen 125 (CA 125): Malign-benign sıvı ayırımında tek başına katkısı yoktur.

Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA 19-9): Pankreas, mide, kolon, rektum, meme ve akciğer kanserlerinde yüksek bulunan bir tümör belirteçidir, malign-benign sıvı ayırımında düşük duyarlılığa sahip iken yüksek özgüllüğe sahiptir.

Karsinoembriyonik Antijen (CEA): Malign sıvılarda benign sıvılara göre daha yüksektir. Kolorektal kanserlere özgü olduğu düşünülen CEA'nın meme, pankreas, over tümörlerinde, kolitis ülseroza, sigara içimi, parapnömonik sıvı ya da ampiyem de de yüksek çıkabileceği gösterilmiştir.

Karbonhidrat Antijen 15-3 (CA 15-3): Meme kanserinde yüksek olduğu bilinmesine rağmen, pankreas, akciğer, over, karaciğer ve kolorektal kanserlerde ve bazı benign meme hastalıklarında da yüksek bulunabilir.

Hiyaluronik asit: Malign mezotelyomalı olgulardaki artmış viskoziteden sorumlu tutulmaktadır. Hiyaluronik asit'in malign mezotelyomada değil, diğer malign hastalıklarda ve inflamatuvar olaylarda da arttığı bildirilmektedir (63).

Nöron Spesifik Enolaz (NSE): Nöroendokrin kökenli tümörlerde arttığı bilinmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek değerler saptanmaktadır.

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

2.13.4.4.Plevral sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesi

Plevra sıvısı normalde steril olduğundan santrifüj edilen sıvıda gram boyama, asid-fast ve fungal boyalarla bakteri, mantar saptanması veya aerobik, anarobik, tüberküloz veya fungal kültürlerde mikroorganizmaların üretilmesi plevral infeksiyonun göstergesidir (68).

2.13.4.5.İmmunolojik testler

Plevral sıvıda romatoid faktör (RF) titresinin, 1:320 ve serum titresine eşit ya da daha büyük olması büyük olasılıkla romatoid artrit bağı sıvıyı gösterir. Plevral sıvı antinükleer antikor (ANA) titresinin, 1:160'dan ya da plevra sıvı/serum ANA oranının 1'den büyük olması lupusa bağı plevral efüzyonu düşündürürken, plevra sıvısında LE hücresinin bulunması lupus için tanı koydurucudur (30,69).

2.13.4.6.Plevral sıvının sitolojik değerlendirilmesi

Malign efüzyonlu hastalarda oldukça hızlı, etkin, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Sitoloji ile malign plörezi tanısının farklı serilerde %40-87 arasında koyulabildiği bildirilmiştir. Sitoloji ile adenokarsinom tanısı koyulması kolay iken squamoz kanserde, Hodgkin hastalığında ve sarkomlarda bu yolla tanı daha zordur (25,60,64).

2.13.5. Kapalı plevra biyopsisi

Kapalı plevra biyopsisi Abrams ya da Cope iğneleri ile yapılabilir. Sitoloji negatif olan olguların %90'dan daha fazlasında torakoskopi ile tanı konulabilir. Kapalı plevra biyopsisi sitoloji negatif olan ve malignite düşünülen olgularda torakoskopinin yapılamadığı durumlarda yapılmalıdır (30).

2.13.6. Bronkoskopi

Düzelme izlenmeyen ve tanı konulamayan olgularda, masif plevral efüzyon, akciğer grafisi veya tomografide infiltrasyon, hemoptizi veya mediyasteninin sıvının olduğu tarafa çekilmesi durumlarından birisi varsa faydalı olabilir (70).

2.13.7.Torakoskopi

Noninvaziv yöntemlerle tanı koyulamayan olgularda düşünülebilir. Plevrayı tutan malignite, spesifik infeksiyon gibi durumlarda en duyarlı yöntemdir. Malign efüzyonda aynı seansda plörodezis uygulanabilir. Malign hastalarda torakoskopi ile tanı konulması %90'ın üzerindedir. Mezotelyoma tanısında en iyi yöntemdir. Torakoskopi tanısız ve kendiliğinden düzelmeyen efüzyon olgularında yapılmalıdır (25).

2.13.8. Torakotomi (Açık plevra biyopsisi)

Diğer yöntemlerle tanı konulamamış progresif plevral efüzyonlarda yapılır. Açık biyopside de negatif bulunanların 2/3'ünde sıvı kendiliğinden gerilemektedir. Geri kalanların büyük kısmında ise zamanla lenfoma veya mezotelyoma ortaya çıkmaktadır. Tüm girişimlere rağmen plevral efüzyonu olan olguların %10-15'ine tanı konulamamaktadır (71).

2.14.REAKTİF OKSİJEN TÜREVLERİ

2.14.1.Serbest radikaller

Atomik veya moleküler yapıda çiftlenmemiş tek elektron bulunmasına 'serbest radikal' denir. En sık olarak elektron transfer zincirinde oluşan elektronların transferi ile oluşur. Serbest radikallerin bir başka oluşma şekli moleküldeki bağların homolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalması ile oluşur. İyonize radyasyonda serbest radikal oluşumuna sebep olur. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Oksijen molekülü reaktif olmamasına rağmen diğer radikallerle reaksiyona girme özelliğine sahiptir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron

alışverişine giren bu moleküllere “oksidan moleküller” veya reaktif oksijen türleri (ROT) denir. Moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Vücutta normal veya patolojik olarak serbest radikaller üretilir. Bu ürünler hemen sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmezler ise zararlı etkilerini oluştururlar.

Serbest radikaller membran enzimlerine ve reseptörlerine kovalent bağlanarak onların antijenik özelliğini ve taşıma fonksiyonunu bozar. Serbest radikal oluşumu lipid peroksidasyonu ile başlar ve zar yapısında yer alan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organellerde fonksiyon bozukluğu oluşur, lizozomal fragilite artışı ile mikrozomal enzimlerde değişiklikler oluşur ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşir. Serbest oksijen radikalleri özellikle hücre zarında hasara yol açarak lipid geçirgenliğini artırır ve lipoproteinlerin kana geçişine neden olur. Bu durum monosit ve makrofajların damar duvarına geçişini artırarak aterogenezi hızlandırır.

Serbest oksijen radikalleri damar düz kas hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını uyarır, kovalent bağları etkileyerek protein, nükleik asit ve lipidlerin yapı ve fonksiyonlarını bozmaktadır (72).

2.14.2.Organizmada oluşan ROT türleri

1.Radikaller: Hidroksil radikali (OH^\cdot), Süperoksit radikali (O_2^\cdot), Peroksil radikal (LOO^\cdot), Alkoksil radikal (LO^\cdot)

2.Radikal olmayanlar: Lipid hidroperoksit (LOOH), Hidrojen peroksit (H_2O_2), Hipoklorik asit (HOCl)

3.Singlet Oksijen

2.14.2.1.Hidrojen peroksit (H_2O_2): Doğal oksijen molekülü başka bir molekülden iki elektron almışsa peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki H molekülü ile birleşirse H_2O_2 oluşur. H_2O_2 süperoksidin süperoksit dismutaz enzimi ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak da üretilebilmektedir. H_2O_2 radikal değildir. Ancak üretildiği bölgede kalan O_2 aksine membranları geçen, sitozole diffüze olan ve uzun ömürlü bir oksidan olarak bilinir. Süperoksitle reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. H_2O_2 başka bir şekilde de serbest Fe^{+2} ile reaksiyona girerse demir okside olurken hidroksil radikali oluşur (76).

2.14.2.2.Süperoksit radikali (O₂⁻): Moleküler oksijenin indirgenmesi ile oluşur ve oluştuğu yerden fazla uzağa diffüze olamaz. Moleküler düzeyde önemli özelliği, sekonder olarak ürettiği radikallerdir. Doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış hali olan O₂⁻ mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)'e çevrilmesi ile üretilir. O₂⁻ genel olarak anyon şeklinde tarif edildiği halde, ortamın pH'ına bağlı olarak protonlanarak katyon haline dönüşebilir. Bu durumda perhidroksi radikali (HO₂) ismini alır. O₂⁻ bir serbest radikal olmakla birlikte, kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemli olan, H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. O₂⁻, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apopitozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Azalmış O₂⁻ düzeyleri, bakteriyal enfeksiyonlara artmış bir yatkınlığa yol açabilir (75). Artmış O₂⁻ düzeyleri ise süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksid (H₂O₂) ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücrel süperoksid düzeyleri sıkı kontrol altındadır.

2.14.2.3.Hidroksil radikali (OH): Hidroksil iyonu, bilinen en reaktif radikaldır. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H⁺'in birleşmesinden oluşur. Gamma radyasyona maruz kalan dokularda da hidroksil radikali oluşabilir (77). Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle "reaktif oksijen partikülleri", süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir. Normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarının derecesi hücre içindeki koruyucu sistemlerin etkinlik derecelerine bağlıdır (73).

2.14.3.Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları

I - Normal biyolojik işlemler:

- 1 *Katabolik ve anabolik işlemler*
- 2 *Oksijenli solunum*

II - Oksidatif stres yapıcı durumlar:

- 1 *Ksenobiotik maddelerin etkisi.*
- 2 *İskemi-hemoraji-travma-radyoaktivite-intoksikasyon.*
- 3 *Oksidan enzimler.*
- 4 *Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu*
- 5 *Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma*
- 6 *Uzun süreli metabolik hastalıklar*
- 7 *Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara*

III - Yaşlanma süreci.

İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve ROT düzeyi artar. ROT'ların düzeyi, yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir. İnfeksiyöz olaylarda lökotrien, prostaglandin gibi mediyatör maddeler nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROT salınımına yol açarlar. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROT'lar kan hücreleri tarafından aşırı miktarda sentezlenecek olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar (73). Vasküler endotelyum tarafından sentezlenen "endothelium-derived relaxing factor" (EDRF) vasodilatator yanıtta sorumludur ve nitrik oksitle eşdeğerdir. Nitrik oksit (NO) bir adet çiftlenmemiş elektrona sahiptir ve bu nedenle ROS olarak kabul edilebilir. Vasküler endotelyum aynı zamanda az miktarda süperoksit radikali sentez yeteneğine de sahiptir. Hem NO hem de süperoksit radikali ile reaksiyon sonucu oluşabilecek bazı yan ürünler sitotoksik olmasına karşın NO ve süperoksit radikali etkileminin vasküler tonüs düzenlenmesi üzerine yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (74).

2.14.4. Antioksidan Savunma

Lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi maddelerin oksidasyonunu engelleyen maddelere antioksidanlar olaya da antioksidan savunma denir. Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin iyi bilinmesi ve bunlardan uzak durulması, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumu ve orada aşırı birikimi önlenmelidir (78).

Hücre içi antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise Selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar.

Hücre dışı ortamda antioksidanlar: E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, β karoten ve α -1 antitripsindir (79). Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL-kolesterol) peroksidasyonu aterosklerozun progresyonuna neden olduğu için peroksidasyonu engelleyen E vitamini hücre dışı ortamda önemli role sahiptir (80). Hemoglobin ve miyogloblin gibi hem içeren proteinler de hidrojen peroksit varlığında lipid peroksidasyonunu uyarabilirler (81).

Plazmada bakır taşıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplasmin ferro-oksidad aktivitesine sahiptir. 2 değerlikli ferro demiri, 3 değerlikli ferri demire okside eder. Seruloplasmini ferro-oksidad aktivitesi demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Albumin vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin de albumine bağlanır. *İn vivo* ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen *in vivo* ortamda bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir.

Stocker ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada oksidatif strese maruz kalan hücrelerden açığa çıkan hem-oksigenaz enziminin oksidan özellikteki hem molekülünü ortamdaki uzaklaştırmakla kalmayıp, bilirubin gibi antioksidanları da arttırdığını savunmuşlardır. Hücre dışı ortamda antioksidan etkinlik metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarına girmelerini önlemekle sağlanır. Bu antioksidan enzimlerle değil E ve C vitamini, transferrin, seruloplasmin, albuminle gerçekleştirilmektedir. Akciğer alveollerinde de C vitamini düzeyi plazmaya göre daha fazladır.

Sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar. Bu Zararlı etkiler devamlı oksijene maruz kalan solunum yollarında daha fazla ortaya çıkmaktadır (82).

Artmış Reaktif oksijen türevlerinin Zararları:

-DNA'yı tahrip ederler

-Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar

-Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler

-Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar

-Litik enzimleri aktive ederler

-Trombosit agregasyonunu artırır

-Hücresinin potasyum kaybını artırır

-Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırır

-Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar.

Serbest radikallerin ve oksidan/antioksidan dengesizliğinin KOAH, kanser, bronkopulmoner displazi, pnömokonyozis, akut sıkıntılı solunum sendromu, idiyomatik pulmoner fibrozis ve bronş astımı, plörezi gibi birçok akciğer hastalığının patogeneğinde rol aldıkları ileri sürülmektedir (83).

2.14.5.Serbest radikallerin rol oynadığı akciğer hastalıkları

Toksik Ekzojen Ajanların Kullanımı:

İyonize radyasyon

Kemoterapötik ajanlar

Kimyasal karsinojenler

Oksijen toksisitesi

ARDS

Pulmoner emboli

İnflamatuvar Hastalıklar:

Konnektif doku hastalıkları

interstisyel pnömoni

immün yetmezlikler

Aspirasyon pnömonisi

Mycobacterium pnömonia pnömonisi

Hava Kirliliği

Asbestos, Silika

Sigara

KOAH

Solunum sisteminde oksidanlar lehine bir oksidan/antioksidan dengesizliği, havayolu epitel hücrelerinde direkt hasara yol açabilir. Hasar proteolitik etkide bir artış sonucu gelişebilecek akciğer bağ dokusu hasarıyla sonuçlanabilir (84). DNA hasarı yaparak çeşitli mutasyonlara neden olabilir ve bununda akciğer kanseri etiyopatogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (85). Jack ve arkadaşları 17 aktif akciğer tüberkülozlu olgu serumunda MDA'nın bakmışlar ve yüksek bulmuşlar. Aktif akciğer tüberkülozunda serbest radikal aktivitesinin yüksek olduğu ve fibrozis gelişiminde rol oynayabileceği kanısına varmışlardır (86). Umeki ve arkadaşları pnömonili ve kanserli hastalarda süperoksit anyonu (SOA) ve SOD konsantrasyonunu ölçmüşler, SOA değerlerini pnömonili hastalarda kanserli hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır (87). Safarian ve Karapetian'ın 77 primer tüberkülozlu ve 20 sağlıklı bireyin serumu üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastalığın evresiyle ilişkili olarak nodüler tüberkülozlularda SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığı, infiltratif ve miliyer tüberkülozun dağılma evresinde SOD aktifliğinin belirgin olarak azaldığı ve dağılma olmadığında SOD aktifliğinin biraz arttığı gözlenmiştir (88).

Deshpande ve arkadaşlarının 16 vakalık M. tuberculosis'te SOD aktivitesine bakmışlar ve SOD M. Tuberculosis patogenezinde önemli rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (89). Akciğerler devamlı olarak sigara dumanı, ozon gibi gaz ve aerosol halinde toksik dış etkenler veya hava boşluklarındaki inflamatuvar lökositlerin oluşturduğu oksidan maddelere maruz kalmaktadır. Özellikle eozinofiller olmak üzere, astımlı kişilerin makrofaj ve lökosit gibi inflamatuvar hücrelerinden önemli miktarda RO ve nitrojen deriveleri salındığı belirlenmiştir (90). Alataş ve arkadaşları bronş kanserli hastalarda plazma lipid peroksit düzeylerini kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (61).

Alataş ve arkadaşları yine akciğer kanserli hastaların MDA düzeylerini kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (91). Oberley ve arkadaşları hepatomalı dokuda Cu, Zn, SOD düzeyinin normal karaciğer dokusuna oranla azaldığını göstermişlerdir (92). Lankin ve Ehrlich's, karsinomada SOD aktivitesinin oldukça anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. Yine bu kanser olgularında mitokondriyal SOD'daki kayıptan dolayı total SOD'un sitozolik SOD'a eşitlendiği gözlenmiştir. Gupta ve arkadaşları sigara dumanının ratlarda antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisini araştırmışlar, lipid peroksidasyonunda anlamlı artış gözlerlerken, antioksidan enzimlerde anlamlı değişiklik saptamamışlardır (93). Jöbsis ve arkadaşları, stabil astımlı çocuklarda, antiinflamatuvar tedavi ile RO türevleri düzeylerinin düştüğünü saptamışlardır (94).

Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan soluk havasındaki pentan düzeyinin, akut astmalılarda yüksek olduğu, atak sonrasında ise normal düzeylere döndüğü saptanmıştır (95). Mohan ve arkadaşları ise bronş astımlı hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerinin plazma konsantrasyonlarının, değişik antioksidanlar ve serbest radikal üretiminin bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (96). Rahman ve arkadaşları KOAH ve astım olgularında, Plasma Trolox Equivalent Antioxidant Capacity düzeylerini normalden düşük bulmuşlardır. Akut ataktaki KOAH ve astımlılarda ise bu düşüşün çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir (97). Pinto ve arkadaşları astım, KOAH gibi kronik akciğer hastalıklarında serum TAS seviyesinin düşük olduğunu gördüler (98). Borceleo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Serum TAK seviyesi tedavi edilmemiş AC Tbc li hastalarda düşük olarak saptandı (99). Rahman ve arkadaşları ayrıca sigara içicilerde ve KOAH'lılarda plazma TAS düzeylerinde düşüş saptamışlardır (100). Ayçiçek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pasif sigara içici çocukların düşük TAS düzeyine sahip oldukları görüldü (101). Şener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanserli hastalarda yüksek lipid peroksidasyon ve düşük TAS seviyesi saptanmıştır (102). Gencer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer kanserli hastalarda oksidatif stresin arttığını ve bu artışın prognozu daha kötü olan küçük hücreli kanserlerde daha fazla olduğunu saptanmıştır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 23.09.2011 tarih ve 36/113 sayılı onayı alındıktan sonra. Eylül 2011-Eylül 2012 tarihleri arası Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğine başvuran ve plevral efüzyonu bulunan çocuklar arasından çalışmaya katılmayı kabul eden 40 (22 erkek, 18 kız) olgu ve herhangi bir sağlık sorunu olmayan 30 sağlıklı çocuk alındı. Olgular tanı ve tedavi planı nedeniyle torasentez yapılması endikasyonu olanlar arasından seçildi. Bu hastaların 20'si transüda,20'si eksüda vafında plevral efüzyona sahipti. 37 hastanın benign nedenlere bağlı (18 pnömoni, 9 özefagus ameliyatı sonrası,5 travma ,4 kist hidatik, 1 tüberküloz) plevral efüzyonu mevcut iken, 3 hastanın malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcuttu.

Plevral efüzyon tanısı fizik muayene, iki yönlü akciğer grafisi ve bazı hastalarda ultrasonografi ile konuldu. Çalışmaya alınan hastalara klinik ve radyolojik incelemeyi takiben torasentez uygulandı. Torasentez bölgesi muayene masasında, oturur pozisyondaki hastada posterior ve posterolateral göğüs duvarı üzerinde matitenin en fazla olduğu bölgeden, radyolojik ve oskültasyon bulguları da dikkate alınarak ve arkada kostalar üzerinden, önde iki kosta arasından 10 cc plevral sıvı alındı. Hastalardan eş zamanlı olarak kan örnekleri alındı. Alınan plevral efüzyon ve eş zamanlı kan örneklerinden 4'er cc alınıp Total Oksidatif Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) için ayrıldı.

Plevral efüzyon ve kan örneklerinde LDH, total protein, albumin düzeyleri tespit edildi. Plevral efüzyonlarda hücre sayımı, gram boyama, nonspesifik aerob kültür, Ziehl-Nielsen boyama ve Lowenstein-Johnsen besiyerine ekim ile aside rezistan basil (ARB) araştırıldı. Hastaların iki yönlü akciğer grafisi ve rutin tetkikleri; hemogram, kan biyokimyası bakıldı.

Alınan sıvı örnekleri ve kan örnekleri ile yapılan tetkikler sonucu sıvılar, Light kriterlerine göre eksüda transüda olarak sınıflandırıldı.

Hastaların etyolojik tanıları için şu kriterler kullanıldı:

Parapnömonik efüzyon: Klinik olarak tbc dışı akciğer enfeksiyonu ile uyumlu bulguları olan (akut ateşli hastalık, öksürük, pürülan balgam gibi) ve radyolojik olarak akciğer enfeksiyonunu destekleyen, pnömonik konsolidasyon veya abse veya enfekte bronşektazi ile uyumlu görünümü bulunan olgulara eşlik eden eksüdatif efüzyonlar parapnömonik efüzyon olarak kabul edildi. Eğer yukarıdaki özelliklere sahip olgularda torasentez ile püü alınmışsa bu olgular ampiyem olarak değerlendirildi.

Tüberküloz efüzyon: Plevral sıvının, balgamın, plevra biyopsinin ARB ya da kültürünün pozitif olması ile tanı konuldu. Plevral sıvı lenfosit hâkimiyeti ve plevral sıvı ADA>40 Ü/L olması tanıyı destekledi.

Light kriterlerine göre eksuda transuda ayrımı yapılan sıvı ve serumlar, Total Oksidatif Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Oksidatif Stres indeksi (OSİ) için ayrılan plevra sıvısı ve kan örnekleri 3000-5000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek otomatik pipetle serum ve plevra sıvısı, Şekilli elemanlarından ayrıldı. Elde edilen serum ve plevra sıvısı örnekleri daha sonra topluca Total Oksidatif Seviye(TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) çalışılmak üzere -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Yeterli sayıya ulaşıldığında biyokimya laboratuvarında Abbot Aeroset marka oto analizör cihazında Erel metodu ile Total Oksidatif Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviye (TAS) parametreleri çalışıldı.

3.1.Total Antioksidan Seviye ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan seviyesini ölçen bir methoddur (105).

Prensip: Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (106).

3.2.Total Oksidan Seviye ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Prensip: Oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xyleneol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (107).

3.3.Oksidatif Stres İndeksi

Total Oksidant Seviye (TOS) / Total Anatioksidan Seviye (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stresi İndeksi (OSİ) hesaplandı (105).

3.4.İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 (SPSS Inc. Chicago USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi ve One-Way ANOVA kullanıldı. Plevral efüzyon Transuda ve eksuda değerlerinin cut off noktalarını saptamada ise Light kriterleri kullanıldı. TAS, TOS, OSİ'ler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastaların 20'si eksuda, 20'si transuda grubunu oluşturuyordu. Eksuda grubunun 18'u prömoni, 1'i tüberküloz, 1'i rüptüre ve enfekte kist hidatik olguları idi. Transuda grubunun 3'ü malignite, 9 tanesi özofagus ameliyatı sonrası 3 tane kist hidatik, 5 tane travma idi.

	EKSUDA (n=20)	TRANSUDA (n=20)	KONTROL (n=30)	P Value
Cinsiyet (E/K)	12/8	10/10	23/7	0,139
Yaş (Yıl)	7,70 ± 4,60	5,60 ± 2,72	6,43 ± 1,97	0,109

Tablo 3.Transuda-eksuda ayırımında hastaların demografik verileri

Hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde; eksudatif ve transudatif sıvılarla kontrol grubu arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir fark yoktu.

	PE LDH >200	PE LDH <200	PE / Serum LDH >0,6	PE / Serum LDH <0,6	PE / Serum Protein	PE / Serum Protein
Eksuda	20	-	20	-	20	-
Transuda		20	-	20	-	20

Tablo 4. Transuda-eksuda ayırımında Light Kriterlerinin tanı değerleri

Plevral efüzyon/serum LDH oranı cut off değerini 0,6 olarak aldığımızda transuda olgularının tamamının bu değer altında olduğu görüldü. PE/Serum T.protein oranı cut-off değeri 0,5 olarak alındığında eksuda olgularının tümünün değeri bu değer üstünde iken, transuda olgularının tamamı bu değer altındaydı

	EKSUDA(n=20)	TRANSUDA(n=20)	KONTROL (n=30)	P Value
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	0,58 ± 0,10 ^{a**,b***}	0,71 ± 0,15	0,78 ± 0,14	<0,000
TOS (µmol H2O2 Eqv./L)	14,88 ± 4,26 ^b	13,48 ± 2,36	12,38 ± 1,99	0,016
OSI (Arbitrary Unite)	2,62 ± 0,89 ^{a**b***}	1,96 ± 0,52	1,70 ± 0,47	<0,000

a: Eksuda ile Transuda arasında anlamlı fark vardır.

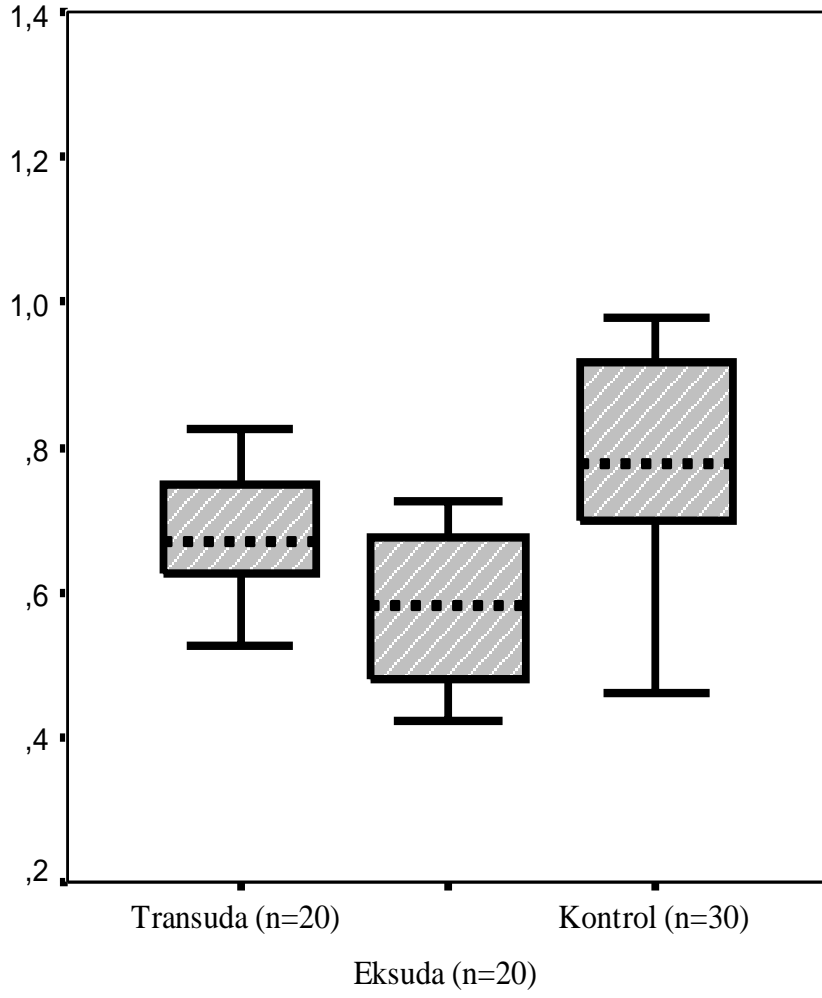
b: Eksuda ile Kontrol arasında anlamlı fark vardır.

*** : p ≤ 0,001

** : p ≤ 0,01

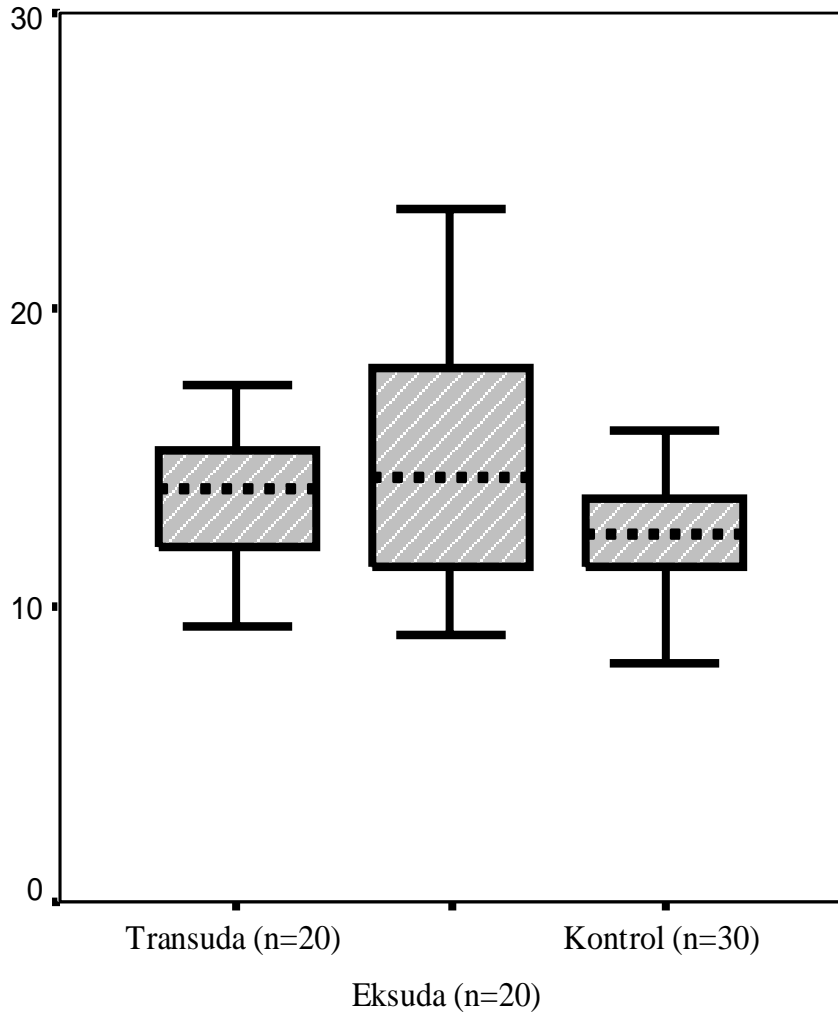
* : ≤ 0,05

Tablo 5. Eksuda transuda ve kontrol kan plazmasında TAS, TOS ve OSİ değerleri ve standart sapmaları



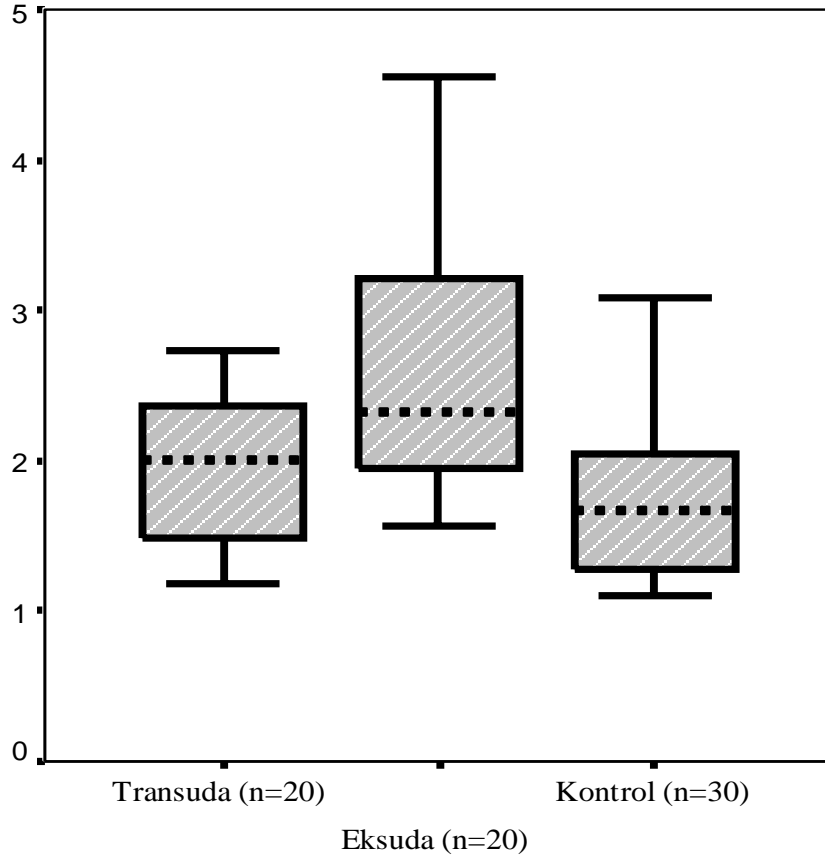
Şekil 1. Eksuda, Transuda, kontrol grubu kan plazmalarında Total Antioksidan Status .

Eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların plazma Total Antioksidan Seviyeleri normal sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubunun TAS düzeyi eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların plazma TAS düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).



Şekil 2. Eksuda, Transuda, kontrol kan plazmalarında Total Oksidan Status .

Eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların kan plazmalarında TOS düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, eksudatif sıvılı hastaların plazma TOS düzeyi kontrolün plazma TOS düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) Transudatif sıvılı hastalarda da plazma TOS düzeyi kontrol gurubuna göre yüksektir.

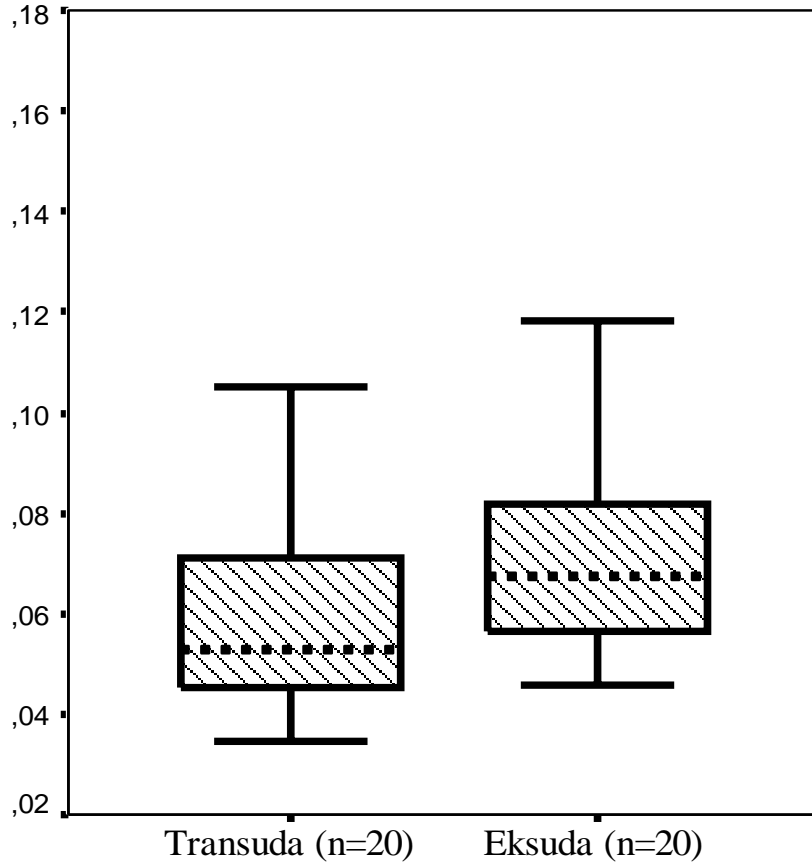


Şekil 3. Transuda, eksuda, ve kontrol gruplarının kan plazmalarındaki OSİ değerleri

Eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların plazma OSİ değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında, eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların plazma OSİ düzeyi kontrol grubunun plazma OSİ düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur. Plazma OSİ düzeyleri eksudalı hastalarda transudalı hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$).

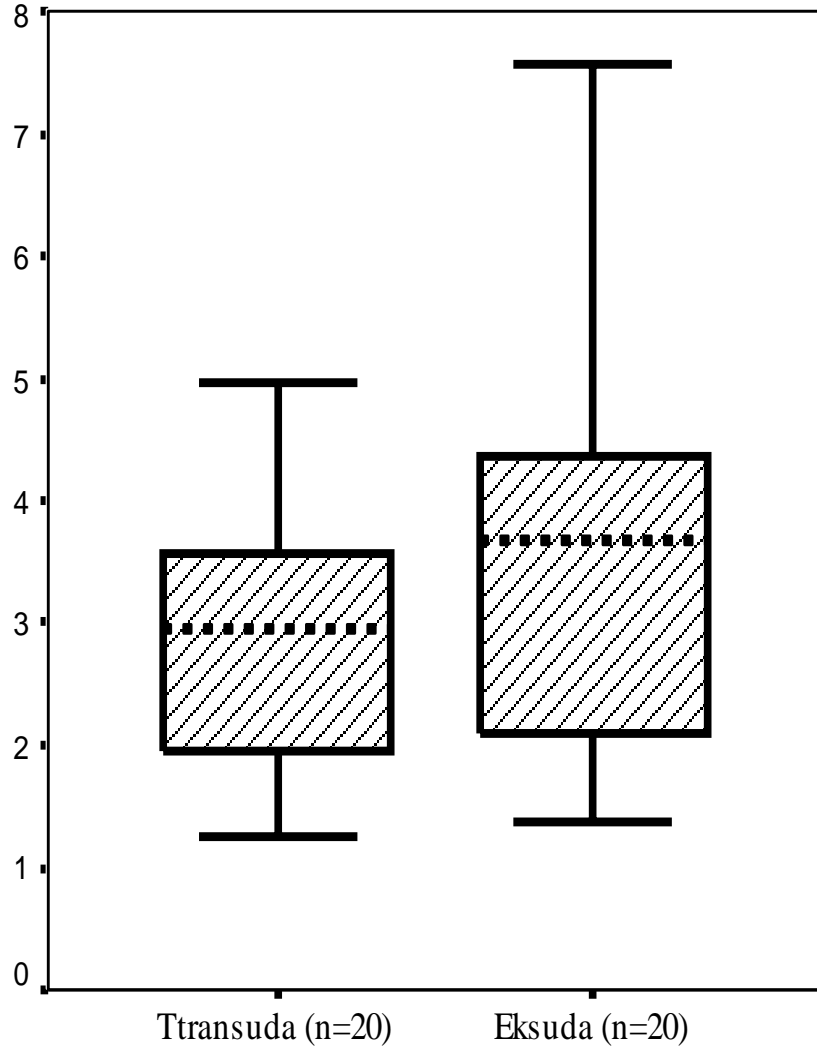
	EKSUDA (n=20)	TRANSUDA (n=20)	P Value
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	0,073 ± 0,026	0,059 ± 0,18	0,055
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	3,63 ± 1,70	2,82 ± 1,04	0,081
OSI (Arbitrary Unite)	5,58 ± 3,30	5,08 ± 2,12	0,576

Tablo 6. Eksuda transuda ayrımında sıvı TAS, TOS ve OSİ değerleri ve standart sapmaları



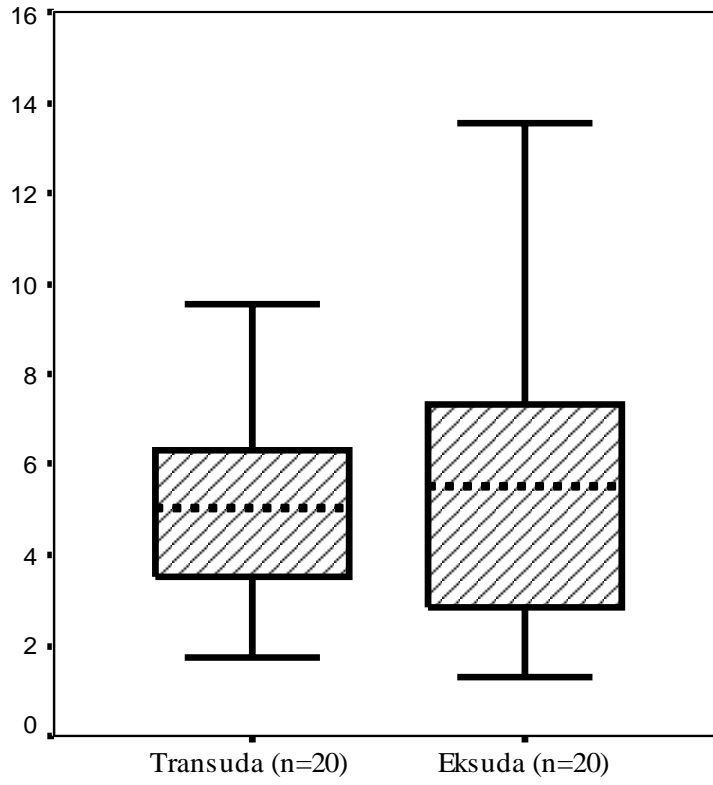
Şekil 4. Eksuda ve Transuda mayilerinde Total Antioksidan status

Eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların sıvı TAS düzeyleri kıyaslandığında, eksudatif sıvılı hastaların sıvı TAS düzeyi transuda grubunun sıvı TAS düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 5. Eksuda ve Transuda mayilerinde Total Oksidan status

Eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların sıvı TOS düzeyleri kıyaslandığında, eksudatif sıvılı hastaların sıvı TOS düzeyi transuda grubunun sıvı TOS düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 6. Eksuda ve Transuda mayilerinde Oksidatif Stres İndeksi

Eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların sıvı OSİ düzeyleri kıyaslandığında, eksudatif sıvılı hastaların sıvı OSİ düzeyi transuda grubunun sıvı OSİ düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur.

5.TARTIŞMA

Bir çok nedene bağlı olarak plevral boşlukta oluşan plevral sıvıların transuda-eksuda ayırımında, çok sayıda parametre çalışılmış. 1972 yılında Light ve arkadaşları tarafından total protein oranı, LDH oranı ve mutlak LDH değeri kullanılarak Light kriterleri olarak nitelendirilen üç parametre kullanılarak transuda-eksuda ayırımının daha doğru yapılabileceğini göstermişlerdir. Daha sonra başka çalışmalar da bunu doğrulamıştır Light ve arkadaşları, 47 transudalı olgunun birini, 103 eksudalı olgunun birini hatalı sınıflamışlardır (48,51).

Biz çalışmada TOS, TAS, OSİ nin eksuda transuda ayırımında kullanılabilirliğini araştırdık. Eksuda, transuda ve kontrol grubunun plazma TAS değerleri kıyaslandığında kontrol grubu transuda ve eksudaya göre yüksek, eksuda da en düşük bulundu. Eksuda, transuda ve kontrol grubunun plazmaTOS ve OSİ değerleri kıyaslandığında eksudalılarda transuda ve kontrol grubuna göre yüksek, kontrol grubu en düşük bulundu. Çalışmamızda plevral sıvı TOS, TAS, OSİ değeri eksudalılarda transudalılar ile kıyaslandığında eksudalılarda yüksek bulundu.Daha önceki yapılan çalışmalarda eksuda ve transuda ayırımı için plevra sıvısında oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid, ve oksidatif stres parametrelerini araştırmışlar ve eksuda sıvılarda yüksek bulunmuştur (108, 109). Regnault ve arkadaşları, inflamatuvar reaksiyonla oluşan eksuda özelliğindeki plevra sıvılarında nitrik oksit üretiminin normalden yüksek olduğunu bildirdiler (110). Akut pnömonili çocuklarda tüm antioksidan vitamin aktivitesinin azaldığı saptanmış ve enzimatik ve non-enzimatik antioksidan aktivitenin düştüğü ve oksidatif stresin arttığı tespit edilmişti (111).Katsoulis ve arkadaşlarının çalışmasında pnömonili hastalarda serum TAS'ın azalmış olduğu ve bu azalmanın hastalığın ciddiyetiyle arttığı bildirilmiş (112).

Zou ve arkadaşları plevral efüzyonlu hastalarda ayırıcı tanıda serum ve plevral sıvıda procalcitonin ve C reaktif protein bakmışlar.Her ikisinde de spesifite ve sensitivite düşük bulunmuş.C reaktif protein ve procalcitonin karşılaştırılınca spesifite ve sensitivite C reaktif proteinde yüksek bulunmuş (113). Sanchez ve arkadaşları exudatif malign plevral efüzyon teşhisinde calprotektinin tanısai dogruluğunu araştırmışlar. Yüksek dogruluk düzeyine sahip iyi bir sitolojik yöntem olduğu sonucuna varmışlar (114).

Tüberkülozlu plevral efüzyon teşhisinde plevral sıvıda ACE/ACE2 oranı ve MMP-9 aktiviteinin güçlü bir biyomarkır olup olmadığı araştırılmış ve bunların birlikte kullanımının tüberküloz plörezi teşhisinde potansiyel biyomarkır olabileceği sonucuna varılmıştır (115). Eksudatif plevral sıvılarda tümör nekrozis faktör alfa ve C reaktif protein birlikte çalışılmış ve tanıya fayda sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (116). Tüberkülozlu hastaların plevral sıvılarında multi antijen ve antikor (SEVA TB ELISA) bakılmış.ES-31 ve EST-6 nın antijen ve antikorlarının tüberküloz plörezili hastaların sıvı örneklerinde bakılabileceği sonucuna varmışlardır (117). Komplikasyonlu parapnömonik efüzyonlarda serum amyloid alpha bakılmış.Komplikasyonlu efüzyonlarda yüksek bulunmuş fakat parapnömonik efüzyondan sonra plevral kalınlaşma gelişmişse belirleyici özelliği kaybolmuştur (118).

Plevral sıvıda iskemia modifiye albumin seviyesi bakılmış.Transudalı sıvılarda eksudaya göre daha yüksek bulunmuş.İskemia modifiye albuminin kan seviyeleri transuda ve eksuda da anlamlı bulunmamış (119).Mısırdaki yapılan bir çalışmada tüberküloz ve malign plevral efüzyonlu hastalarda osteopontin ve C reaktif protein bakılmış.Osteopontin seviyesi eksuda sıvılarında transuda sıvılara göre yüksek bulunmuş.Serum osteopontin ve efüzyon/serum osteopontin oranı tüberküloz ve malign efüzyon ayırımında anlamlı bulunmamış.Tüberküloz efüzyonlu hastalar, malign ve ekudatif efüzyona göre anlamlı derecede yüksek CRP efüzyon/serum efüzyon oranı bulunmuş (120). Tüberkülozlu hastalarda non invaziv belirteç olarak Adenozin deaminaz bakılmış ve biyolojik sıvılarda ADA yükselmesinin spesivitesinin yüksek olduğu görülmüştür (121). Malign plevral sıvılarda interleukin 21 ve carsino embriyonik antijen seviyesinin diagnostik teşhis değeri araştırılmış. Bu iki markırın kombine olarak kullanımının tanıya katkı sağlayacağı kanısına varılmıştır (122).

6. SONUÇ

Plevral sıvılarda oksidatif stres göstergesi olan total oksidatif seviye ve oksidatif stres indeks seviyeleri, eksüda niteliğindeki sıvılarda daha yüksek bulundu. Eksüdalı sıvılarda oksidatif stres göstergesi olan plevral total oksidatif seviye ve oksidatif stres indeks düzeyinin artışı serum ile korelasyon göstermektedir. Buda plevral serbest radikallerin plevraya sistemik geçişini düşündürmektedir.

Plevral sıvılı hastalarda transüda- eksüda ayırımında total antioksidan seviye, total oksidatif seviye ve oksidatif stres indeks değerleri Light kriterlerine ek olarak tanıya katkı sağlayacak parametreler olabilir.

KAYNAKLAR

1. Metintas S. Plevral efüzyon epidemiyolojisi. Çavdar T, Ekim N (Ed). plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4.İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003:16-25.
2. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77:507-513.
3. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Sci.* 2002;27:483-486.
4. Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol.* 2000;35:17-20.
5. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1600-1619.
6. Wood LG, Garg ML, Simpson JL, Induced Med. sputum 8-isoprostane concentrations in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care* 2005;17:426-430.
7. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev.* 2004;84:385-410.
8. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J, Staub NC. No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. *J Appl Physiol.* 1991;70:123-134
9. Light RW. Diseases of the pleura. *Curr Opin Pulm Med.* 1995;1:313-317.
10. Arseven O. Kıyan E. Plevra Hastalıkları. In: Arseven O (Ed). Akciğer Hastalıkları. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitapevleri;204.
11. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura; General principles and diagnostic approach. In: Murray SF, Nadel (Ed). *Textbook of Respiratory Medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 2145-2163
12. Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine.* Second Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1994; Volume 2 Disorders of the pleura; Pleural effusion: 2164
13. Vidinel İ. Akciğer Hastalıkları. Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir 1991; 4-5
14. Kalaycıoğlu O. Plevra hastalıkları. In: Numanoğlu N. (Ed). *Solunum Sistemi ve Hastalıkları.* Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları 2001: 632-650
15. Shan SA. The Pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234
16. Kinasewitz GT, Fishman AP. Pleural Dynamics and Effusions. In: Fishman AP. (Ed). *Pulmoner Diseases and Disorders.* Second Edition. New York. McGraw-HillBook Company 1988;2117-2138

17. N.Yılmaz. Plevranın Anatomi ve Histolojisi Solunum 2002 Plevra hastalıkları özel sayı Cilt 4 Ek 1 sayfa 73-75
18. Gyriminski J, Krakovka P, Lypacewicz G. The Diagnosis of pleural effusions by Ultrasonic and Radiologic Techniques. Chest 1976;70;33-37
19. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). Diagnosis of Diseases of the Chest. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1999: 151-171
20. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J, 1997;10:219-225
- Kinasewitz GT, Fishman AP. Pleural Dynamics and Effusions. In: Fishman AP. (Ed). Pulmonary Diseases and Disorders. Second Edition. New York. McGraw-Hill Book
21. Noppen M, De Waele M, Li R, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1023-1026
22. Light RW. Diseases of the pleura. Curr Opin Pulm Med. 1995;1:313-317
23. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J. 1997;10:219-225.
24. Staub, NC, Wiener-Kronish, JP, Albertine, KH. Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space, Marcel Dekker, New York 1985.
25. Light RW. Pleural diseases. (4th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 8-123.
26. Öner Eyüboğlu F. Plevra fizyolojisi ve plevral efüzyon patogenezi. Çavdar T, Ekim N (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, sayı 4. Turgut yayıncılık. İstanbul 2003: 4-15
27. Guyton AC. Lenfatik sistem interstisyel sıvı dinamiği, ödem ve pulmoner sıvı. Fizyoloji cilt 2. Çeviri gökhan N, çavuşoğlu H. 1986; 523-539
28. Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. Am Rev Respir Dis. 1989;140: 815-847
29. Fishman P. Alfred: Pulmonary Disease and Disorders, pleural dynamics and effusions. Volume III: 1988: 2117-2118
30. Black LF. The pleural space and pleural fluid. Mayo Clin. Proc. 1972; 47: 493-506
31. Balcı K. (Ed). Göğüs Hastalıkları. 2. Baskı Atlas Tıp Kitabevi. Konya 1991; 365
32. Light WR. Pleural Diseases. Forth Edition, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 42-44
33. Kinasewitz GT. Disorders of the pleural space, Clinical appraisal. In; Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, London: McGraw-Hill, 1997: 1387-1409

34. Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. The Pleura: Diagnostic of Diseases of the Chest Vol 4 Third Edition. WB Saunders Company, Philadelphia. 1991; 2712-2793
35. Glovsky MM, Lovie JS, Pitts WH Jr, Alenty A: Reduction of pleural fluid complement activity in patients with systemic erthamatosus and rheumatoid arthritis. Clin İmmunol İmmunopathol 1976; 6: 31-41
36. Desai RS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (Eds). Imaging of diseases of the chest (3rd ed). London, Mosby, 2000:727-787.
37. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel RJ. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. Radiology. 1972;105:51-53.
38. Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, O'Callaghan JP, Heitzman ER. Pleural effusion: Explanation of some typical appearances. AJR Am J Roentgenol. 1982;139:899-904.
39. Liberson M. Diagnostic significance of the mediastinal profile in massive unilateral pleural effusions. Am Rev Respir Dis. 1963;88:176-180.
40. Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. Eur Radiol. 2000;10:1515-1523.
41. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook of Respiratory Medicine (3rd ed), Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;2:1995-2012.
42. Light RW. Radiographic Examinations, In: Pleural Diseases (3rd ed).Baltimore, Williams and Wilkins, 1995:18-34.
43. Müller NL. Imaging of the pleura. Radiology. 1993;186:297-309.
44. Harris GN, Rozenshtein A, Schiff MJ. Benign fibrous mesothelioma of the pleura: MR imaging findings. AJR Am J Roentgenol. 1995;165:1143-1144.
45. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997; 10:47681
46. Lihgt RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: The diagnostic seperation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507-13
47. Akkaynak S. (Ed). Solnum Hastalıkları. Güneş Matbaası. Ankara 1988; 312-318
48. Light RW. Diagnostic approach in patient with pleural effusion. Eur. Respir Mon 2002;22: 131-45.
49. Selçuk T.İnvazif tanı yöntemleri-1: torasentez, plevra biopsisi, torakoskopi. Çavdar T, Ekim N (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları; Sayı 4: 92-101
50. Barbers R, Fatel P. Thorasentesis made safe and simple. J Respir Dis. 1994; 15(9): 841-5

51. Köktürk O. Transuda eksuda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. Çavdar T, Ekim N. (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları. Sayı 4. Turgut yayıncılık. İstanbul 2003:105-121
52. Bartter T, Santerelli R, Akers SM, et al The evaluation of pleural effusions Chest 1994;106:1209-14
53. M. Alexandrakis, S. Coulocheri, D. Kyriakov, D. Bouros, N. Xirouhaki, N. Sıafakas, E. Castanas and G.D. Eliophoulos. Diagnostic value of ferritin, haptoglobin, α 1-antitripsin, lactate dehydrogenase and complement faktors C3 and C4 in pleural effusion differantiation. Respiratory Medicine 1997. 91; 517-523
54. Lucivero G, Pierucci G, Bonomo L. Lymphocyte subsets in peripheral blood and pleural fluid. Eur Respir J 1988; 1: 337-40
55. Koss LG. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. 4 th ed. Philadelphia; J.B. Lipincott Company, 1992; 1082-220
56. Spriggs A, Boddington. The cytology of effusion and edition. New York 1968; 55: 141-2
57. Pettrsson T, Riska H. Diagnostic value of total and differential Leukocyte counts in pleural effusions. Acta Med Scand 1981; 210: 129-35
58. Okuba Y, Nakata M, Kuriawa Y, et al: NK cells in carsinatomatous and tuberculous pleurisy: phenotypic and fonctionel analyses of NK cells in peripheral blood and pleural effusions. Chest 1987; 92:500-504
59. Melsom RD. Diagnostic reliability of pleural fluid protein estimation. J R Soc Med. 1979;72:823-825.
60. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J. 1997;10:476-481.
61. Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. JAMA.1973;225:257-260.
62. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (Ed). Pleural Diseases (3rd ed). Baltimore; Williams & Wilkins, 1995:36-74.
63. Alatas F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal degerlendirme. Çavdar T, Ekim N (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003:48-65.
64. Sahn SA. State of the art. The pleura. Am Rev Respir Dis. 1988;138:184-234.
65. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. Ann Intern Med. 1980;92:748-752.
66. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. Chest. 1988;93:308-311.

67. Klockars M, Pettersson T, Riska H. Pleural fluid lysozyme in Köktürk O Toraks Dergisi 2000 tuberculous and non-tuberculous pleurisy. *Br Med J.* 1976;1:1381-83.
68. Ulubas Berberoglu B, Mutlu AG, Ökten F, Baser Y. 164 tüberküloz plörezili olgunun retrospektif incelenmesi. *Solunum Hastalıkları.* 2000;11:401-405.
69. Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest.* 1983;84:714-718.
70. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). *Diagnosis of Diseases of the Chest* (4 th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:151-171.
71. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest.* 2002;122:1524-1529.
72. Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JMC. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992;119:598-620
73. Gutteridge JM: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41:1819-1828.
74. Saran M, Michel C, BorsW. Reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res* 1990; 10:221 - 226.
75. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defence mechanisms in the aging brain. *The Fas J.* 1995;9:526-533.
76. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func.* 2003;21:291-296
77. Johnson P. Antioxidant enzyme expression in health and disease: effects of exercise and hypertension. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2002;133:493-505
78. Köksal C, Konukoğlu D, Ercan M, Arslan C, Kazımoğlu K, Bozkurt K. Periferik Arter Hastalarında Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Kapasite. *Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Dergisi.* 1999;7:244-246.
79. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4): 569 605.
80. Regnström J, Nilsson J, Tornvall P . Susceptibility to low – density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339 (May 16): 1183-1186
81. Davies MJ. Detection of myoglobin - derived radicals on reaction of metmyoglobin with hydrogen peroxide and other peroxidic compounds. *Free Radic Res* 1990; 10: 36-370.135.
82. Vliet AV, Cross CE. Oxidants, Nitrosants, and the Lung. *Am J Med.* 2000;109:398-421

83. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacology* 2001;429:195-207.
84. Rhodes P, Leone AM, Francis PL, ve ark. The L-arginine: nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biochem Biophys Res Commun.*1995;209:590-596.
85. Thacova R, Salagovic J, Ceripkova M, Tkac I, Stubna J, Kalina I. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism is related to COPD in patients with non-small-cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr.*2004;116(4):131-4.
86. Jack CIA, Jackson MJ, Hind CRK. Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*,1994,75:132-7.
87. Umeki S, Sumi M, Niki Y, Soejima R. Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infections and “compromised immune systems. *Clin Chem* 1987;33: 2230-3.
88. Safarian MD, Karapetian ET. Dynamics of the activity of antioxidant enzymes in the blood of patients with pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk.* 1990;(8):60-1
89. Erel O. A new automated colometric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38.1103-11.
90. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension. *Free Radical Res Commun* 1993;19:59-66.
91. Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A ve ark. Primer akciğer kanserlerinde lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1999 ; 47: 31-35
92. Oberley LW, Bize I B, Sahu S K. Superoxide dismutase activity of normal murine liver, regenerating liver, and H6 hepatoma. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:375-379.
93. Gupta MP, Khanduja KL, Sharma RR. Effect of cigarette smoke inhalation on anti-oxidant enzymes and lipid peroxidation in the rat. *Toxicology Letters* 1998; 41: 107-114.
94. Jobsis Q, Raatgeep HC, Hermans PWM. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *EurRespir J* 1997;10:519-521.
95. Olopade CO, Zakkar M, Swedler WI, Rubinstein I. Exhaled pentane levels in acute asthma. *Chest* 1997;111:862-865.
96. Mohan K, Dos VN. Oxidant stress, antioxidants, nitric oxide and essential fatty acids in bronchial asthma. *Med Sci Res* 1997;25:307-309.
97. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Sistemik oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J RespirCrit Care Med* 1996;154:1055-1060

98. Pinto AM, Todo-Bom A, Pereira SV, Alves V, Rosa MS. Determinação da neopterina e de defesas antioxidantes na asma de evolução arrastada. *Rev Port Pneumol.* 12:669-682, 2006.
99. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, Durán J and Agusti AGN. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Resp J.* 27:756-760, 2006
100. Rahman I, Swarska E, Henry M, Stolk J, MacNee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax.* 55:189-193, 2000.
101. Aycicek A, Erel O and Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr.* 164:775-778, 2005.
102. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, Durán J and Agusti AGN. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Resp J.* 27:756-760, 2006.
103. Gencer M. Oksidatif stres benign ve malign akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında belirteç olabilir mi? *Akciğer Arşivi*:2005;6:89-92
104. Sahn, SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:184.
105. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
106. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61-4.
107. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
108. Hammouda A el-R, Khalil MM, Salem A: Lipid peroxidation products in pleural fluid for separation of transudates and exudates. *Clin Chem.* 1995;41:1314-1315.
109. Evangelia P, Konstantinos K, Theodoros K, Georgios M, Konstantinos I. Increased Oxidative Stress in Exudative Pleural Effusions. *Chest.* 2005;128:3291-3297
110. Regnault C, Roch-Arveiller M, Florentin I, Giroud JP, Postaire E, Delaforge M. Kinetic evaluation of nitric oxide production in pleural exudate after induction of two inflammatory reactions in the rat. *Inflammation.* 1996;20:613-622.
111. Cemek M, Caksen H, Bayiroğlu F, Cemek F, Dede S. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochem Funct.* 2006;24:269-273.

112. Katsoulis K, Kontakiotis T, Baltopoulos G, Kotsovili A, Legakis IN. Total Antioxidant Status and Severity of Community-Acquired Pneumonia: Are They Correlated? *Respiration*. 2005;72:381-387.
113. Zou MX, Zhou RR, Wu WJ, Zhang NJ, Liu WE, Fan XG. The use of pleural fluid procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions: a systemic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2012 Jul 12.
114. Sánchez-Otero N, Blanco-Prieto S, Páez de la Cadena M, Vázquez-Iglesias L, Fernández-Villar A, Botana-Rial MI, Rodríguez-Berrocal FJ. Calprotectin: a novel biomarker for the diagnosis of pleural effusion. *Br J Cancer*. 2012 Oct 23. doi: 10.1038/.2012.478.
115. Hsieh WY, Kuan TC, Cheng KS, Liao YC, Chen MY, Lin PH, Hsu YC, Huang CY, Hsu WH, Yu SY, Lin CS. ACE/ACE2 Ratio and MMP-9 Activity as Potential Biomarkers in Tuberculous Pleural Effusions. *Int J Biol Sci*. 2012;8(8):1197-205.
116. Rezaeetalab F, Parizadeh SM, Esmaeely H, Akbari H, Akbari F, Saberi S. Tumor necrosis factor alpha and high sensitivity C-reactive protein in diagnosis of exudative pleural effusion. *J Res Med Sci*. 2011 ;16(11):1405-9.
117. Wankhade G, Majumdar A, Kamble PD, De S, Harinath BC. Multi-antigen and antibody assays (SEVA TB ELISA) for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Indian J Tuberc*. 2012 ;59(2):78-82.
118. Boultaidakis V, Skouras V, Makris D, Damianaki A, Nikoulis DJ, Kiropoulos T, Oikonomidi S, Tsilioni I, Gourgoulisanis K. Serum amyloid alpha in parapneumonic effusions. *Mediators Inflamm*. 2011;2011:237638.
119. Dikensoy O, Celik N, Kul S, Gogebakan B, Bayram H, Light RW. Ischemia modified albumin in the differential diagnosis of pleural effusions. *Respir Med*. 2011 ;105(11):1712-7.
120. Elsammak M MY, Morsi TS, Khamis HI, Ragab MS, Zaki MA, Abdel-Hadi M, Hassan HA. Osteopontin and C-reactive protein in Egyptian patients affected with tuberculous and malignant pleural effusion. *Ann Clin Biochem*. 2007 ;44(Pt 3):264-72.
121. Pal S, Gupta S. Adenosine deaminase--the non-invasive marker of tuberculosis. *J Indian Med Assoc*. 2012 ;110(1):16-8.
122. Bunjhoo H, Wang ZY, Chen HL, Cheng S, Xiong WN, Xu YJ, Cao Y. Diagnostic value of interleukin 21 and carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural effusions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(7):3495-9.

