

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EKSUDATİF VE TRANSUDATİF PLEVRAL
SIVILARDA OKSİDATİF VE ANTIOKSİDATİF
PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gülşah ETHEMOĞLU
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet GENCER

ŞANLIURFA
2010



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EKSUDATİF VE TRANSUDATİF PLEVRAL
SIVILARDA OKSİDATİF VE ANTİOKSİDATİF
PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gülşah ETHEMOĞLU
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet GENCER

ŞANLIURFA
2010

ÖZET

EKSUDATİF VE TRANSUDATİF PLEVRAL SIVILARDA OKSİDATİF VE ANTIOKSİDATİF PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Birçok nedenle ilgili olan plevral efüzyonlarda sıvının analizi, altta yatan nedenin belirlenmesinde önemli bir başlangıçtır. Sıvının eksuda transüda ayırımında birçok parametre çalışılmış olmakla birlikte zaman zaman yanlış sonuçlar çıkmaktadır. Bu çalışmada eksuda ve transüda sıvı ayırımına katkı sağlamak amacıyla eksudatif ve transudatif sıvılarda oksidatif stres markırlarını araştırdık.

Materyal ve metodlar: Çalışmaya Göğüs Hastalıkları kliniğinde takip edilen 50 plevral efüzyonlu hasta ve herhangi bir sağlık problemi olmayan 30 sağlıklı erişkin alındı. Elde edilen serum ve plevra sıvısı örneklerinde biyokimya laboratuvarında Abbot Aeroset marka oto analizör cihazında Erel metodu ile Total Oksidatif Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Kapasite (TAK) parametreleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışma grubumuzdaki eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların sıvı TOS ve TAK değerleri kıyaslandığında, eksudatif sıvılı hastaların sıvı TOS ve TAK değerleri transüda grubunun sıvı TOS ve TAK düzeylerine göre daha yüksek bulundu ($p<0.005$).

Çalışma grubumuzdaki eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum Total Oksidan Seviyeleri normal sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum Total Oksidan Seviyeleri kontrol grubunun serum TOS düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştu ($p<0.005$).

Çalışma grubumuzdaki eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum Total Antioksidan Seviyeleri normal sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubunun serum Total Antioksidan Seviyeleri eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum TAK düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştu.

Sonuç: Eksudatif plevral sıvılarda oksidatif markırların daha fazla arttığı görülmektedir. Plevral sıvılarda eksuda transüda ayırımında oksidatif stres markırı olarak kullanılan TOS ve TAK ölçümünün katkı sağlayabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Eksuda, transüda, total oksidatif seviye, total antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi.

ABSTRACT

COMPARISON OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE PARAMETERS IN THE EXUDATIVE AND TRANSUDATIVE PLEURAL EFFUSION

Objective: Analysis of pleural effusions related to many different reasons is an important start for the determining the ethiological cause. Despite several parameters were studied in differentiation of exude and transude sometimes incorrect results have been obtained. In this study, we investigated oxidative stress markers in exudative and transudative effusions in order to contribute to separate exuda and transude.

Material and methods: Fifty patients with pleural effusion and 30 healthy adults without any health problems, who had been followed up in Chest Disease Clinic were included into the study. Total oxidative level and total antioxidant capacity of the obtained serum and pleural effusion samples were measured in the biochemistry laboratory by Erel method using Abbot Aeroset mark autoanalyser .

Results: When exudative and transudative pleural fluid TOS and TAC levels were compared, TOS and TAC levels of patients with exudative pleural effusion were higher than those in the transudative group ($p < 0.005$).

When serum TOS levels of healthy control group were compared to the patients with exudative and transudative pleural effusions, serum TOS levels of patients with exudative and transudative pleural effusion were higher than serum TOS levels of control group ($p < 0.005$).

When serum TAC levels of healthy control group were compared to the patients with exudative and transudative pleural effusions, serum TAC levels of patients with exudative and transudative pleural effusion were higher than serum TAC levels of control group ($p < 0.005$).

Conclusion: It was seen that in the exudative pleural effusions oxidative stress markers were more increased. We concluded that TOS and TAC measurement used as an oxidative stress markers may provide a contribution for the separation of exuda-transuda in the pleural effusions.

Key Words: Exuda, transuda, oxidative level, antioxidative capacity, oksidative stress index.

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım ve tez çalışmalarımda çok büyük emeği olan değerli hocam Doç.Dr.Mehmet Gencer 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimin bir döneminde bizimle olan ve bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Doç.Dr.Erkan Ceylan'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimin son dönemlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan Yrd.Doç.Dr.Elif Köse'ye ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımdaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki kıymetli hocam Prof.Dr.Nurten Aksoy'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Labaratuar çalışmaları esnasındaki yardımlarından dolayı biyolog Abdullah Taşkın'a ve tüm Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli arkadaşlarım Göğüs Hastalıkları kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personellerine de ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen eşim Dr.İlker Ethemoglu'na, anneme, babama, kardeşlerime ve biricik kızım Elifsu'ya sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Gülşah ETHEMOĞLU

2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-III
KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Plevra Anatomisi	2
2.2.Plevra Embriyolojisi	3
2.3.Plevra Histolojisi	3
2.4.Plevranın 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	8
2.10.Plevral Effüzyonlu Hastaya Yaklaşım	11
2.10.1.Klinik Değerlendirme	11
2.10.2.Radyoloji	13
2.10.3. Plevral Sıvı Analizi	14
2.10.3.1.Transuda – Eksuda Ayrımı	16
2.10.3.2.Hücrel Değerlendirme	18
2.10.3.3.Biyokimyasal Değerlendirme	20
2.10.3.4.Mikrobiyolojik İnceleme	23
2.10.4.Plevra iğne biopsisi	24
2.10.5.Bronkoscopi	24

2.10.6.Torakoskopi	25
2.10.7. Açık Plevra Biopsisi (Torakotomi)	25
2.11.Reaktif Oksijen Türevleri	25
2.11.1.ROS Sınıflandırılması	25
2.11.2.ROS Kaynakları	26
2.11.3.Antioksidan Savunma	28
2.11.4.İn vivo - hücre içi ortamda antioksidan savunma	29
2.11.5.İn vivo - hücre dışı ortamda antioksidan savunma	29
3.MATERYAL VE METOD	36
3.1.Total Oksidan Seviye (TOS)	38
3.2.Total Antioksidan Kapasite (TAK)	39
3.3.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	39
3.4.İstatistiksel İncelemeler	39
4.BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇ	58
7.KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

PE	Plevral effüzyon
RO	Reaktif oksijen
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRI	Magnetik Resonans İnceleme
CEA	Karsino embriyojenik antijen
ADA	Adenozin deaminaz
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
CAT	Katalaz
TAK	Total antioksidan kapasite
TOS	Total oksidatif seviye
OSİ	Oksidatif seviye indeksi
SOD	Süperoksit dismutaz
USG	Ultrasonografi
CRP	C-reaktif protein
IFN- γ	Gamma İnterferon
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
ROS	Reaktif oksijen partikülleri
SD	Standart deviasyon
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
CRP	C-reaktif protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Eksuda, Transuda ve Kontrol serumlarında Total Oksidan Seviye arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	43
Şekil 2. Eksuda, Transuda ve Kontrol serumlarında Total Antioksidan Seviye arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	44
Şekil 3. Eksuda, Transuda ve Kontrol serumlarında Oksidatif Stres İndeksi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	45
Şekil 4. Eksuda ve Transuda mayilerinde Total Oksidan seviye arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	46
Şekil 5. Eksuda ve Transuda mayilerinde Total Antioksidan düzeyi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	47
Şekil 6. Eksuda ve Transuda mayilerinde Oksidatif Stres İndeksi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	48
Şekil 7. Eksudatif sıvılı hastalarda sıvı ve serum OSİ değerleri	49
Şekil 8. Transudatif sıvılı hastalarda sıvı ve serum OSİ değerleri	50
Şekil 9. Eksudatif sıvılı hastalarda sıvı ve serum TAS değerleri	51
Şekil 10. Transudatif sıvılı hastalarda sıvı ve serum TAS değerleri	52

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Normal Plevra Sıvısının Özellikleri	6
Tablo 2. Transudatif ve eksudatif plevral efüzyon sebepleri	9
Tablo 3. Transüda-eksüda ayırımında kullanılan parametreler	17
Tablo 4. Reaktif oksijen partikülleri	26
Tablo 5. ROS kaynakları	27
Tablo 6. Oksijen kaynaklı serbest radikallerin rol oynadığı patolojik durumlar	32
Tablo 7. Serbest radikallerin rol oynadığı akciğer hastalıkları	33
Tablo 8. Hastaların tanılarına göre dağılımı	40
Tablo 9. Transüda-eksüda ayırımında hastaların demografik verileri	40
Tablo 10. Transüda-eksüda ayırımında Light Kriterlerinin tanı değerleri	41
Tablo 11. Eksüda transüda ayırımında sıvı TAS,TOS ve OSİ değerleri ve standart sapmaları	42
Tablo 12. Eksüda transüda ve kontrol serumlarında TAS,TOS ve OSİ değerleri ve standart sapmaları	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Plevral efüzyon (PE), plevral boşlukta anormal sıvı birikimi olup bir çok hastalıkla birlikte bulunabilir. Bu nedenle plevral efüzyona bir hastalık olarak değil de, birçok hastalığın neden olduğu bir bulgu olarak yaklaşmak daha uygundur. Genel populasyon için plevral efüzyon saptanma hızı, yılda 4/1000 kişi civarında kabul edilir. Bu on milyonluk bir nüfus için, yıllık yaklaşık 40 000 plevral efüzyonlu olgu demektir.

Plevral efüzyon pekçok değişik etyoloji ile ilgili olabilir ve intratorasik hastalıklarda veya sistemik hastalıklarda ortaya çıkabilir. Plevral efüzyon analizi, altta yatan nedenin belirlenmesinde önemli bir başlangıç kademesidir. Efüzyonun transuda ya da eksuda olarak ayırımı yapıldıktan sonra tanı için gereken ileri aşamalara geçilir. Transuda-eksuda ayırımında günümüzde halen Light kriterleri kullanılmakta ve bunlar etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Organizmadaki normal metabolik olaylarda oksijenin kullanımı sonucu serbest radikaller oluşmaktadır. Reaktif oksijen (RO) türevleri olarak da adlandırılan bu moleküller, inaktif şekle dönüştürülemezse veya savunma sistemlerinin kapasitesini aşacak düzeylerde üretilirlerse organizma için toksik etkiler oluşturabilmektedirler.

RO türevlerinin yol açtığı lipid peroksidasyonu nedeniyle doku ve organlarda membran fonksiyonlarında bozulma, membrana bağlı reseptör ve enzimlerde aktivite kaybı ve membran geçirgenliğinde artış sonucu birçok hastalığın patogenezinde önemli etkiler olduğu vurgulanmaktadır. Ortaya çıkan bu duruma “Oksidan Stres”, sonuçta oluşan hasara da oksidan hasar denir. Normalde organizma bu zararlı etkileri antioksidan mekanizma ile yok etmekte, ancak bu denge bozulduğunda oksidan hasar oluşmaktadır.

RO türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya RO türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar doğal (endojen) ve eksojen kaynaklı

antioksidanlar veya enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Enzim kaynaklı antioksidanlara örnek olarak mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon transferaz, hidROSeroksidaz sayılabilir. Enzim olmayanların başında lipid fazda yeralan α -tokoferol (E vitamini), β -karoten ve suda çözünenler ise askorbik asit (C vitamini), melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin v.b sayılabilir. Likopeninde son yıllarda antioksidan kapasiteye sahip olduğu rapor edilmektedir. Süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen fakat enzim olmayan bileşikler de organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşiklerin en önemlileri A, E ve C vitaminleridir.

Farklı nedenlerle oluşabilen plevral sıvılar karakteristik olarak eksuda ve transuda tarzında olmakta ve eksudatif sıvılarda enflamatuvar markerların ve oksidatif stres markerların daha fazla arttığı söylenmektedir. Biz de çalışmamızda eksudatif ve transudatif sıvılardaki oksidan ve antioksidan parametrelerin değişip değişmediğini eğer değişiyorsa bunun eksuda transuda arasında farklı olup olmadığını belirlemeği amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Plevra Anatomisi

Plevra; solunum hareketleri ile birbiri üzerinde kayan, akciğerlerin hareketini sağlayan visseral ve pariyetal olmak üzere iki membrandan oluşur. Visseral plevra, akciğerlerin tüm dış yüzünü ve interlober fissürleri sarar. Pariyetal plevra ise mediasten, diyafragma ve göğüs kafesinin iç yüzünü örter. Her iki plevral membran hilusta, pulmoner ve bronşial damarlar ile sinir ve lenfatiklerin eşlik ettiği, ana bronşlar tarafından penetre edilir. Visseral ve pariyetal

plevra yaprakları göğüs boşluğunun ön, arka ve alt kenarlarında plevra sinüslerini oluştururlar. Plevra yapraklarının birbiri üzerinde kaymasını sağlayan yaklaşık 0.1-0.2 mL/kg sıvı vardır. Plevral sıvı berrak ve renksizdir. Bu sıvının içeriği normalde 1.5 g/dL'den az protein konsantrasyonu, kan düzeyi ile aynı pH ve glukoz düzeyi içerir. Hücre içeriği olarak çoğu monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi, polimorfonükleer lökosit olmak üzere yaklaşık 1500 hücre/ μ L mevcuttur ve eritrosit yoktur (1, 2, 3, 5).

2.2.Plevra Embriyolojisi

Plevral, perikardial ve peritoneal boşluklar gestasyonel dönemin üçüncü haftasında mezodermden gelişir. Çeşitli kist, divertikül ve defektler bu üç mezodermal boşluğun tam olarak bölünmemesinden kaynaklanabilir. Bu sırada akciğer tomurcukları visseral plevraya doğru invajine olur ve böylece plevral bir örtü meydana gelir(4,7). Sağ ve sol parietal plevralar mediastinal yüzlerinde, ön üstte ve arkada aşağıda birbirlerine yaklaşırlar ve adeta temas halindedirler. 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.(6).

2.3.Plevra Histolojisi

Plevranın 5 histolojik katmanı vardır :

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

Hem visseral, hem pariyetal plevra tek sıra mezotel hücreleri, bazal membran, kollajen ve elastik doku tabakalarının yanında mikrodamarlar ve lenfatiklerden oluşur (2,4). 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 bölümler oluşturur (5).

Mezotel hücreleri pleomorfiktir ve yassıdan, kuboid ve kolumnar şekle kadar değişiklikler gösterebilir. Morfolojilerindeki farklılıklara rağmen bütün alanlarda tek tabaka halini korur. Mezotel hücrelerinin kalınlığı 1-4 µm ve yüzey genişliği 16-40µm' dir. Bu hücreler yüzey mikrovillusleri içerir. Mikrovillusler visseral plevra üzerinde pariyetal plevradaki ve toraksın alt bölümlerinde üst bölümlerinden daha yoğundur. Mikrovillusler metabolik fonksiyon için yüzey alanını arttırmaları. Özellikle toraksın alt kısımlarında, akciğerler ile göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltmak için hyalünorik asitten zengin glikoprotein içerirler (3,7). Hücreler kollojen ve elastin içeren konnektif doku ve bazal membran üzerinde bulunur. Pariyetal plevra konnektif doku tabakası kalın, visseral plevra konnektif doku tabakası ise üst alanlarda daha kalındır. Visseral plevrada daha fazla elastin bulunur. Sinirler, kan ve lenf damarları konnektif dokuda bulunur (7). 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 (8).

Mezotelyal hücreler arasında elektron mikroskopi ile görülebilen ve yalnızca pariyetal plevrada bulunan, 2-12µm genişliğinde, stoma adı verilen açıklıklar bulunur. Lenfatik lakunalar ile direkt olarak bağlantılı olup, plevral boşluktan uzaklaştırılan plevral sıvı, protein ve hücreler için çıkış noktalarıdır (3).

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 superior frenik ve muskulofrenik arterlerden kan alır. Parietal plevranın venöz drenajı ise inferior vena cava veya brakiosefalik alana boşalan interkostal venler ile olur. Visseral plevranın kan temini ise bronşial arterden olup venöz drenajı ise pulmoner venler ile olur (9).

2.5.Plevranın Lenfatik Drenajı

Her iki plevral yüzeyin lenfatik drenajı farklıdır. Pariyetal lenfatik sistem lenfin plevral boşluktan drene edilmesi için major yol olup, pariyetal plevranın mezotelyal yüzeyinde komşu submezotelyal tabakadaki lenfatik ağa lakunalar yoluyla bağlanan ve stoma denilen, 2-12 µm büyüklüğünde aralıklar mevcuttur. Plevral boşluğun değişik bölgelerindeki 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 (8,12).

2.6.Plevranın İnnervasyonu

Pariyetal plevradaki konnektif dokuda visseral plevrada olmayan 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 (2, 8,11).

2.7.Plevral Sıvının Fizyolojisi

Plevral boşluk, mezotelyal hücrelerle kaplı olan parietal ve visseral plevra yaprakları arasında kalan alandır. Plevral boşlukta normalde sıvı miktarı az olmasına rağmen (15-50ml) turnoverı hızlıdır (1-2 lt/G). 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. Normal koşullarda plevral sıvı miktarı sabit kaldığından sıvı emilim hızının, oluşum hızına eşit olması beklenir. Plevral sıvı miktarı arttığında ise emilim hızı yirmi katına kadar çıkabilmektedir (17,20). 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.

Normalde plevral sıvının içeriği, plazmanın düşük proteinli bir infiltratı gibidir. Parietal 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. Normal plevra sıvısının özellikleri Tablo-1' de gösterilmiştir

Tablo 1. Normal Plevra Sıvısının Özellikleri (8)

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

2.8.Plevral Sıvı Oluşumu

Günümüzde plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membran kalınlığı ve sıvı kaynağını oluşturan vasküler sistemin plevral membrana uzaklığının rol oynadığı saptanmıştır (14,15).

Plevral sıvı oluşumunda rol oynayan faktörler şöyle sıralanabilir:

1. Plevral membrana uygulanan basınçlar
2. Plevral membran kalınlığı

3. Plevral interstisyel uzaklık

4. Plevra yapraklarının kanlanma özellikleri

Normalde plevra sıvısının miktarı genellikle sabittir. Starling ve Tubby' nin 1894 yılındayaptıkları, damar içinde bulunan sıvı ve proteinin seröz boşluklara geçişinde membrana uygulanan hidrostatik ve kolloidosmotik basınçlar arasındaki dengenin etkin olduğunu gösteren çalışmalarının sonuçları bugün kısmen geçerliliğini sürdürmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalar sıvı ve büyük moleküllerin (protein) akışında sadece basınç farklarının değil, geçtikleri biyolojik membrana ait geçirgenlik özelliklerinin de (filtrasyon katsayısı) etkili olduğunu göstermiştir (14-16).

Revize edilmiş Starling yasasına göre;

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

Q_f: Sıvı (su) hareketi

L_p: Membran filtrasyon katsayısı(hidrolik su iletkenlik katsayısı)

A: Membran alanı

P_{cap}: Kapiller hidrostatik basıncı

P_{pl}: Plevra hidrostatik basıncı

σ_d: Çözünürlük katsayısı

π_{cap}: Kapiller onkotik basınç

π_{pl}: Plevra onkotik basınç

Plevral sıvı oluşumunu hidrostatik ve onkotik basınçlar (kapiller-plevra) arasındaki fark belirler. İnterkostal arterler aracılığıyla sistemik arteryel dolaşımdan kanlanan pariyetal plevra hidrostatik basıncı 30 cmH₂O, plevra içi basınç ise -5 cmH₂O' dur. Bu nedenle net hidrostatik basınç 30 - (-5) = 35 cmH₂O' dur ve sıvının pariyetal plevradan plevra boşluğuna geçişini sağlar. Plazma onkotik basıncı 34 cmH₂O iken plevral boşlukta onkotik basınç 5cmH₂O olup, net onkotik basınç 34-5 = 29 cmH₂O' dur. Bu değerlere göre plevral sıvı net 6 cmH₂O' luk basınç farkı ile (35-29 = 6 cmH₂O) pariyetal plevradan boşluğa geçer (14, 17,10).

Bronşial arterler aracılığıyla pulmoner dolaşımdan kanlanan visseral plevrada ise kapiller net hidrostatik basınç pariyetal plevradan yaklaşık 6cmH₂O daha düşüktür. Visseral plevradaki onkotik basınç ise pariyetal plevra basıncı ile aynı değerdedir. Visseral plevradan

sıvı $24 - (-5) = 29$ cmH₂O' luk hidrostatik basınç ile geçme eğilimindeyken, onkotik basınç 34-5 cmH₂O'dur. Bu nedenle visseral plevradaki net basınç farkı (hidrostatik-onkotik) sıfırdır ve bu basınçta gelişecek değişiklikler plevral sıvı oluşumunu etkilemektedir (10). Artmış sistemik kapiller basınç (sistemik venöz hipertansiyon), azalmış plevral basınç (atelektazi), azalmış sistemik protein konsantrasyonu (hipoproteinemi) durumlarında plevral sıvı oluşumu artarken visseral plevrada ise sıvı akışı gerçekleşmez (14,16). Pulmoner vasküler basıncın arttığı durumlarda ise visseral plevra kaynaklı sıvı yapımı artar.

Pariyetal plevra kalınlığı (30-40 µm) visseral plevraya oranla daha ince olduğundan (40-80 µm), büyük moleküllü partiküllerin geçişi pariyetal plevrada, visseral plevraya göre daha fazla ve hızlı oluşmaktadır (18).

Pariyetal plevra damarları plevral aralığa visseral plevra damarlarına göre daha yakın yerleşimlidir. Bu da kanda filtre edilen sıvının pariyetal plevra tarafından plevral aralığa daha kolay ve hızlı geçişini sağlamaktadır (18,19). Plevral sıvı oluşumundan, plevral membranların sistemik kan dolaşımı sorumlu tutulmaktadır. Pulmoner damarların ise sıvı oluşumunda rolü yoktur(15,17).

Plevral sıvı protein konsantrasyonunun (1g/dL) plazma proteinine oranla düşük oluşu (%15) yüksek basınçlı sistemik damarlardan oluşan filtrasyonun derecesini göstermektedir (17,20).

Özetle mikrodamarlarının plevral boşluğa yakınlığı, pariyetal sistemik interkostal arterlerin filtrasyon basıncının yüksekliği, pariyetal plevranın ince oluşu nedeniyle, pariyetal plevra, plevral sıvı oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (21).

2.9.Plevral Efüzyon Oluşum Mekanizmaları

Plevral efüzyon, plevral sıvı formasyonu ve emilimi arasında dengesizlik sonucu oluşan, anormal patofizyolojik durum şeklinde tanımlanır. Çeşitli hastalıkların varlığında plevral efüzyon gelişebilir. Değişik mekanizmalarla oluşan plevral sıvılar eksuda ve transuda vasfında olur ve sıvıya neden olan hastalıklar buna göre sınıflandırılır (Tablo 2).

Tablo 2. Transudatif ve eksudatif plevral efüzyon sebepleri

TRANSÜDATİF PLEVRAL EFÜZYON SEBEPLERİ	EKSÜDATİF PLEVRAL EFÜZYON SEBEPLERİ	
1-Konjestif kalp yetmezliği 2-Siroz 3-Nefrotik sendrom 4-Glomerulonefrit 5-Periton diyalizi 6-Böbrek yetmezliği 7-Ürinotoraks 8-Miksödem 9-Pulmoner emboli 10-Atelektazi 11-Sarkoidoz 12-Vena Cava Superior Sendromu 13-Meigs sendromu 14-Konstriktif perikardit 15-Hipoalbuminemi 16-Plevraya Serebrospinal sıvı sızması	1-Neoplastik hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Metastatik hastalık• Mezotelyoma• Lenfoma• 2-İnfeksiyöz hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Bakteriyel infeksiyonlar• Tüberküloz• Fungal• Viral• Paraziter 3-Kardiyovasküler hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Koroner arter bypass cerrahisi• Postkardiak injuri sendromu• Perikardial hastalık 4-Gastrointestinal hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Pankreas hastalıkları• Özofagus perforasyonu• Abdominal cerrahi• Diyafram hernisi• Karaciğer transplantasyonu• İntrahepatik, intrasplenik, subfrenik apse• Endoskopik varis skleroterapisi 5-Kollajen vasküler hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Romatoid plörezi• Sistemik Lupus Plörezi 11-Pulmoner Emboli 12-İdiopatik Plevral Efüzyonlar	6-Kadın Hastalıkları ve Doğum <ul style="list-style-type: none">• Overin Hiperstümlasyon Sendromu• Postpartum plevral efüzyon• Meigs Sendromu• Endometriazis• Fetal plevral efüzyon 7-Lenfatik Sistem Hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Şilotoraks• Sarı tırnak Sendromu• Lenfanjiomiyomatozis 8-İlaçlara Bağlı Plevra Hastalıkları 9-Diğer Hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Asbeste maruz kalma• Akciğer Transplantasyonu• Kemik iliği Transplantasyonu• Radyasyona maruz kalma• ARDS• Sarkoidoz• Üremi• Amiloidoz• Whipple Hastalığı• Torakotomi• Ekstramedüller hematopoez• Sfiliz• İatrojenik• Mediastinal kist rüptürü• Elektrik yanıkları 10-Hemotoraks

Plevra sıvısının aşırı miktarda birikmesinden 6 temel mekanizma sorumludur (3).

1. Mikrovasküler dolaşımdaki hidrostatik basınç artışı: Sistemik venöz ve pulmoner venöz basınçlardaki artış plevral sıvı yapımında artış ile sonuçlanır. En son klinik bulgular pulmoner kapiller wedge basıncı artışının, konjestif kalp yetmezliğinde plevral efüzyon oluşumunda önemli bir etken olduğunu göstermiştir. Akciğerde interstisyuma sızan sıvı interstisyum plevral basınç gradienti nedeniyle sıkı olmayan mezotelyal bariyerden geçer (3,21).

2. Mikrovasküler dolaşımdaki onkotik basıncın azalması: Serum albumini düşük hastalarda plevral sıvı oluşma eğilimi artar, böylece hem pariyetal hem de visseral plevradan plevra boşluğuna düşük protein içerikli bir sıvı dolar. Hipoalbuminemi yapan ağır yanıklarda, nefrotik sendrom veya nutrisyonel bozuklukta vs. görülür. Eğer visseral plevra, plevral sızıntıya dahil olmuşsa ve lenfatik drenaj bozulmuşsa daha fazla miktarda sıvı oluşur (3,25,26).

3. Plevral boşluktaki basıncın azalması: Plevra basıncı subatmosferik olup negatif değerdedir. Pariyetal plevra boyunca hidrostatik gradyent ile alakalı olan daha negatif plevral basınç örneğin atelektazide olduğu gibi plevral sıvı formasyonunu artırır. Buna ilaveten göğüs duvarının akciğerden ayrılması plevral boşluk sıvı hareketini azaltır ve optimum plevral lenfatik drenajı engeller. Örneğin pnömotoraksta akciğerin kollapsı sonucunda akciğerin göğüs duvarından ayrılması, plevral lenfatik drenajı bozarak plevra sıvısının artışına yol açar (2,3).

4. Mikrovasküler dolaşımda permeabilitenin artması: İnflamatuar mediatörler nedeniyle akciğer ve plevradan sıvı ve protein kaçağı oluşur. Ayrıca pnömonide pariyetal plevradaki stomaların fibrin, debris, mezotelyal ödem nedeniyle kapanmasıyla lenfatik drenajın bozulması da plevrada toplanan sıvının artmasına neden olur (2-4,27).

5. Plevral boşluğun lenfatik drenajının bozulması: Fibrozis veya tümör nedeniyle stomalardan mediastinal lenf nodlarına lenfatik drenajın blokajı, plevral sıvı artışıyla sonuçlanır. Malignitelerde sıvı artışı değişmiş permeabiliteden kaynaklanır. Buna lenfatik sistem tutulumu eklenirse daha büyük efüzyonlar meydana gelir (3). Karaciğer sirozunda olduğu gibi, mediastinal lenfatiklerde lenf akımı arttığı zaman, lenfatik sistem

basıncı artar ve plevral lenfatiklerden sıvı kaçıışına neden olarak plevral efüzyona neden olur (28).

6. Periton boşluğundan sıvı geçışı: Periton boşluğunda sıvı birikimine neden olan durumlarda sıvı, diyafragmatik lenfatikler veya konjenital diyafragmatik defektler yoluyla plevra boşluğuna geçebilir. Sıvı diyafragmanın iki tarafında oluşan basınç gradyenti nedeniyle plevra boşluğuna geçer. Plevra içi basınç daima karın içi basınçtan düşük olduğundan sıvı karından toraksa doğru hareket eder, tersi gerçekleşmez.

2.10.Plevral Efüzyonlu Hastaya Yaklaşım

- 1.Klinik (öykü, fizik muayene)
2. Radyoloji
- 3.Torasentez (Plevral sıvı analizi)
- 4.Plevra iğne biopsisi
- 5.Bronkoskopi
- 6.Torakoskopi
- 7.Torakotomi (Açık plevra biopsisi)

2.10.1.Klinik Değerlendirme

Plevral sıvının oluşum ve absorpsiyon mekanizmalarının herhangi bir noktasını bozan patolojilere bağı olarak gelişen plevral efüzyonu bir hastalıktan ziyade, birçok hastalıkta ortaya çıkan bir bulgu olarak nitelemek daha doğru bir yaklaşımdır (30).

Plevral efüzyonu olan olgularda öykü, belirti ve bulgular plevral efüzyona neden olan patolojiye ve sıvının miktarına bağıdır. Olguların önemli bir kısmında sıvıya bağı semptom yoktur. Semptomlar efüzyonla ilişkili ise plevranın inflamasyonu, pulmoner mekaniklerin bozulması, gaz değışiminde bozulma veya nadir olarak da azalmış kardiyak output'a bağı olabilir (21).

Plevral efüzyonlu olgularda sık görülen semptomlar plöretik ağrı, nefes darlığı ve öksürüktür. Etyolojiye bağlı olarak ateş, siyanoz, çomak parmak ve diğer semptomlar bulunabilir (31).

Öksürükle ve inspiryumla 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. Diğer özel bir durum da, diyafragmatik plevranın merkezi kısmını ilgilendiren hastalıklardır. 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 bazı malign efüzyonlar dışında sıvı arttıkça plevral yüzlerin birbirinden uzaklaşmasına bağlı olarak azalır (31-33).

Plevral efüzyona eşlik eden diğer bir semptom non-produktif (kuru) öksürüktür. Plöreziyle birlikte parankimde de hastalık varsa, öksürük produktif (yaş) nitelik kazanabilir; kan tükürme de semptomlara eklenebilir.

Nefes darlığı sıvı miktarına bağlı olarak değişir. Ancak kalp yetmezliğine veya pulmoner tromboemboliye bağlı hastalarda, sıvı miktarı çok fazla olmadan da dispne mevcut olabilir. Plevral efüzyon fazla olduğunda, ventriküler doluma engel olarak, kardiak output'un azalmasına ve nefes darlığına neden olabilir (21).

Üçyüz ml'den az plevral efüzyonlar fizik muayenede saptanamaz, ancak 500 ml üzerindeki efüzyonlar bulgu verir. 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 1000 cc'yi geçerse 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 (2,8).

Plevral efüzyonlu hastalarda pulmoner fonksiyon testleri altta yatan pulmoner hastalığa bağlıdır. Böyle bir hastalık yoksa pulmoner fonksiyonlar rölaksasyon atelektazisinin sonucu olarak akciğer volümündeki azalmayı gösterir. 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).

2.10.2.Radyoloji

Plevral efüzyonların radyolojik görünümü, tetkik esnasında hastanın pozisyonuna, sıvının serbest veya loküle olmasına ve miktarına göre değişir. Konvansiyel radyografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi, plevral efüzyonların saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemleridir. İlk başvuru olan görüntüleme yöntemi posteroanterior (PA) ve lateral göğüs grafileridir. İlave olarak dekübitis pozisyonunda radyografiler alınabilir. Özellikle az miktarda plevra sıvısı olan vakaların tanısında lateral dekübitis pozisyonunda alınan grafiler, PA ve lateral grafilerden daha duyarlıdır (36,37).

Plevral sıvı toraks kavitesinin en alt kısmında birikir. Yerçekimi ve akciğerlerin elastik geri çekilme özelliği, plevral aralıktaki serbest sıvının lokalizasyonunu kontrol eden ana etkenlerdir. Sıvı öncelikle hemitoraksın tabanına doğru hareket edip, akciğerin alt yüzü ve diyafragma arasında lokalize olur. Miktar arttıkça sıvı sırasıyla kostofrenik açığı doldurup, akciğerin konkavitesi boyunca yukarıya doğru yayılır (3,38).

Plevra sıvısı tanısında; göğüs radyografilerinden en duyarlı olan lateral dekübitis grafisinde, 5 ml gibi çok az miktarda sıvılar bile saptanabilir. Lateral dekübitis grafilerinde sıvının derinliği 1cm'den az ise torasentez yapılması güçtür (39). Sıvı miktarı 75 ml'yi aştığında lateral grafide posterior kostofrenik açının dolmaya başladığı ve homojen görünüm aldığı izlenir. Posteroanterior(PA) grafide sıvının görülebilmesi için ise en az 150-175 ml sıvının birikmesi gerekir. Sıvı miktarı 500 ml'yi aştığında klasik plevral efüzyon radyolojisi

oluşur. Bu görünüm açıklığı yukarı bakan homojen gölge koyuluğudur (Damoiseau Hattı) (40).

Sıvının plevra boşluğunu tamamen doldurması masif efüzyon olarak tanımlanır. Bu durumda mediasten sağlam tarafa doğru yer değiştirir. Sıvı olan tarafta kot aralıkları genişler. Sıvıya rağmen mediasten yer değiştirmediyse sıvının olduğu akciğerde atelektazi, mediastinal fibrozis, malign mezotelyoma, ipsilateral akciğerin tümörle infiltre olması düşünülmelidir.

Subpulmoner sıvı; plevra sıvısı bazen plevra boşluğunda serbest olarak dağılmayıp akciğerin inferior yüzeyi ile diyafragma arasında birikir. Tek taraflı (genellikle sağ) veya iki taraflı olabilir. Radyolojik bulguları şunlardır;

1-Psödodiyafragmatik kontur: Aynı taraf diyafragma yükselmiş gibi görünür ve diyafragmanın en yüksek noktası orta hatta olması gerekirken lateralde izlenir.

2-Kostofrenik sinüsler küntleşmiştir.

3-Diyafragma ile mide hava cebi arasındaki mesafe sol taraftaki subpulmoner sıvıda 2 cm den fazladır.

4-Pulmoner vasküler yapılar normalde diyafragma konturunun arkasında izlenebilirken subpulmoner sıvının oluşturduğu psödodiyafragmatik konturun arkasında izlenemez.

Plevral sıvı plevral yapışıklıklardan dolayı ankapsüle olabilir ve plevra yaprakları arasında ya da fissürler arasında loküle Şekilde bulunabilir (41).

Ultrasonografi: Ultrasonografi; az sıvıların saptanması (5-10 cc) ve loküle sıvıların yerleşiminin gösterilmesi, plevral sıvının plevral kalınlıktan ayırt edilebilmesi, torasentez, plevral biyopsi yapılabilecek veya toraks tüpü takılabilecek en uygun lokalizasyonun belirlenmesi, subpulmoner efüzyonların ayırıcı tanısının yapılmasında önemlidir (12,13). Yüz cc üzerindeki sıvılar için sensitivitesi %100 dür (43).

İleri tetkik olarak Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Resonans İnceleme (MRI) de plevral sıvı tanısında kullanılan yöntemlerdir.

2.10.3. Plevral Sıvı Analizi

Plevra sıvısının renk, bulanıklık, viskozite ve kokusu tanımlanmalıdır.

Görünüm: Transudaların çoğu açık sarı renkte, berrak, nonvisköz ve kokusuzdur. Eksudalar ise, çoğunlukla saman sarısı renginde, bulanık, kanlı, visközdür ve koagüle olabilirler. Sıvılar görünümüne göre seröz, fibrinöz, hemorajik, şilöz, psödoşilöz, ampiyem olarak nitelendirilir.

Kanlı görünümü olan 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 (4,47).

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 artrite bağlı sıvılarda içerdikleri hücrelerin dejenerasyonu sonucunda şilöz görünüm kazanır ki buna psödoşilotoraks denir. Sıvının lipid analizi ayırıcı tanıyı sağlar; şilotoraksta hiç kolesterol kristali yokken ve trigliserid düzeyleri yüksek iken (>110 mg/dL), psödoşilotoraksta ise kolesterol düzeyi yüksektir (>200 mg/dL), kolesterol kristalleri görülebilir ve trigliserit düzeyi genellikle yüksek değildir (4,56).

Ampiyemde plevra sıvısı cerahatli veya bulanık renktedir, yapışkandır.

Koku: Normalde plevral sıvı kokusuzdur. Tanısal değerlendirmede yapılabilecek incelemeler içerisinde en ucuz ancak en az uygulanan plevral sıvıyı koklamaktır. Anaerobik ampiyemler pis kokuludur. Amonyak kokusunda da ürinotoraks düşünülmelidir (29).

Torasentez: Klinik ve radyolojik olarak plevral efüzyon düşünülen bir olguyla karşılaşıldığında yapılacak ilk işlem diagnostik torasentezdür. Ancak bazı durumlarda torasentez yapılmasına gerek olmayabilir. Bunun en güzel örneği KKY'dir. Tipik olgularda torasentez denenmeden tedavi yanıtı beklenebilir. KKY tedavisine rağmen sıvının hızla kaybolmaması, sıvının çift taraflı veya karşılaştırılabilir miktarda olmaması, hastanın plöretik tipte göğüs ağrısının veya ateşinin olması durumunda torasentez denenmelidir (3,31,45-47).

Torasentez hasta başında yapılabilecek bir işlemdir. Ponksiyon sırttan yapılacaksa iğne alt kosta üst kenarından, göğüs duvarının ön yüzünden yapılacaksa iki kosta arasından yapılmalıdır. Terapötik torasentez; efüzyona bağlı belirtileri, özellikle dispneyi ortadan

kaldırmak üzere gerçekleştirilir. Bu endikasyonda hastanın fazla miktarda efüzyonu olması ve mediasteninin karşı tarafa itilmiş olması gerekir. 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 ödemine yol açar. Bu nedenle torasentez sırasında bir defada 1000-1500 cc'den fazla sıvı alınmamalıdır (2,48).

Terapötik amaçlı torasentezin bir diğeri de ampiyemli olgularda plevra sıvısının boşaltılıp plevra boşluğunun serum fizyolojikle yıkanmasıdır. Ayrıca tedaviye yanıt vermeyen, özellikle malign sıvılarda plöredesis yapılabilir (2).

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 riski düşük bir yöntemdir. En sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraktır (%5,7-19). Bunun yanında hemotoraks, re-ekspansiyon pulmoner ödem, hava embolisi, plevrada infeksiyon, iğnenin giriş yolu üzerinde tümör implantasyonu torasentez komplikasyonları olarak sıralanabilir (48,49).

2.10.3.1.Transuda – Eksuda Ayrımı

Pulmoner efüzyonların (PE) nedenini saptamada ve daha ileriki aşamalar için karar vermede transuda ve eksuda ayrımını yapmak hala ilk adım olarak kabul edilmektedir (50). Bu ayrım torasentezle alınan sıvının incelenmesi ile yapılır. Bu konuda standart yaklaşım, Light kriterleridir. Bu üç kriterden herhangi biri veya fazlasına sahip hastaların sıvısı eksuda

olarak nitelendirilir (31,45-47,51-56). Sonraki yıllarda alternatif ölçüm kriterleri de getirilmiştir (Tablo-3) (57).

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.

Tablo 3. Transuda-eksuda ayırımında kullanılan parametreler

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 İU	>200 İU
PS / S LDH	< 0,6	>0,6
Kolesterol	<60 mg/dL	>60 mg/dL
PS / S Kolesterol	<0,3	>0,3
HDL / LDL	> 0,6	<0,6
PS / S bilirubin	<0,6	>0,6
Alkale fosfataz	<75 İU/dL	>75 İU/dL
PS: Plevra sıvısı PS/S:Plevra sıvısı / Serum Albumin Gradyenti: Serum ve plevra sıvısı albumin farkı		

Bu kriterlerden birinin olması eksuda tanısı için yeterlidir. Transuda tanısı için ise yukardaki kriterlerin bulunmaması şarttır, fakat özellikle beklemiş ve diüretik tedavisinden sonra KKY'li hastalardan alınan sıvılarda protein ve LDH seviyesinde anlamlı artış görülebilir. Bu durumda; serum-efüzyon albumin gradyentine bakılmalıdır. Bulunan değer > 1.2 mg/dL ise Light kriterleri dikkate alınmamalı ve sıvı transuda olarak kabul edilmelidir (31,43,45-47,50,58).

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 (30), plevral sıvı alkale fosfatazının serum alkale fosfatazına oranı (59), gibi farklı parametreler üzerinde çalışılmıştır.

2.10.3.2.Hücresel Değerlendirme

Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar sonucunda plevral sıvıdaki toplam hücre sayısının 1500-2450 hücre/mL; hücre dağılımının ise %59-70 oranında mezotel hücresi, %28-70 makrofaj, %2-11 lenfosit, %0-2 polimorf nüveli lökosit (PNL) gibi geniş bir aralıkta olabileceği gösterilmiştir (17,20,61). İnsanlarda plevral sıvıdaki normal hücre dağılımı konusunda yeterli veri yoktur.

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 (4,47,62).

Parankimal infiltrasyon yoksa en olası tanılar pulmoner emboli, viral infeksiyon, gastrointestinal hastalıklar, asbestoz, kollajen vasküler hastalıklar veya akut tüberküloz plörezisidir (4,47).

Mononükleer Hücreler: Sıvıda PNL hakimiyeti hastalığın süresinin kısa olduğunu düşündürür, semptomlar uzayınca lenfositler hakim olmaya başlar. Sıvıda küçük lenfositler hakim (%50'den fazla) ise en olası tanılar tüberküloz ve malignitelere (4,47). Bu nedenle plevral sıvıdaki lenfositoz, plevra iğne biyopsisi için kesin bir endikasyondur. Kronik plevral efüzyonlarda daha çok mononükleer hücreler hakimdir. Malignite, tüberküloz plörezi, pulmoner emboli, lenfoma, mantar hastalıkları, miksödem de lenfosit hakimiyeti olabilir (2,63).

Plevral lenfositlerin T veya B olarak ayırımı tanısal olarak çok yararlı değildir. Çünkü plevral sıvıda kana göre daha yüksek oranda T lenfosit (%70), daha düşük oranda B lenfosit (%10) vardır (64,65).

Mezotel Hücreleri: Plevral boşluğu döşeyen hücrelerdir. Sıklıkla, plevra yüzeyinden koparak plevral aralığa girer. Normal plevra sıvısında az miktarda bulunur. İnflamasyon durumunda hücrelerin düzeni bozulur, aşırı proliferasyonu olabilir ve kuboid mezotel hücreleri yüzeyden dökülür ve sıvıda birikir, hatta proliferer olur (66).

Bu hücrelerin birkaç taneden fazla olması hastanın tüberküloz plörezisi olasılığı çok düşmektedir (47). 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 (67). Mezotel hücrelerinden fakir plörezileri tüberküloz dışında ampiyem, lösemi, sarkom olarak sıralanabilir (2).

Mezotel hücrelerinden zengin plörezileri ise mezotelyoma, pulmoner emboli, kollajen vasküler hastalıklar, başlangıçta tüberküloz plörezi, karsinoma olarak sıralanabilir (2).

Eozinofiller: Plevral sıvıda %10'un üzerinde eozinofil olması durumunda en olası açıklama plevral boşlukta hava veya kan olmasıdır. İlk torasentez işlemi sırasında plevral sıvıda eozinofil hiç yokken takip eden işlemler sırasında belirgin eozinofili görülebilir, bu da boşluktaki olası kan veya havaya bağlıdır (4,47).

Travmatik hemotorakslarda ikinci haftaya kadar eozinofili gözlenmez. Pulmoner embolide görülen kanlı plevral efüzyonlarda da sıklıkla eozinofili görülebilir, ancak malignitelere kanlı efüzyonlarda eozinofili görülmez. Hodgkin hastalığı dışında malignitelere eozinofili çok nadirdir (4).

Churg-Strauss sendromu veya dantrolen, bromokriptin, nitrofurantoin gibi ilaca bağlı plörezilerde ve asbestozda eozinofili olmaktadır. Parazit (kist hidatik, amibiazis) ve mantar enfeksiyonlarına (histoplazmozis, koksidiomikozis) bağlı plevral efüzyonlarda yüksek oranda eozinofili bulunmaktadır (62,68).

Eksudatif plevral efüzyonların % 20'sine kesin tanı konamaz. Bu olguların % 40' ında eozinofili mevcuttur. Eozinofiliyi açıklayacak bir nedenin bulunmadığı bu olgular için "idiopatik eozinofilik plevral efüzyon" terimi kullanılabilir (66).

Eritrositler: Transudaların %15 ve eksudaların %40 kadarı serohemorajiktir. Hemorajik sıvılarda 5000-10000/mm³ eritrosit bulunur. Malign hastalıklar, travma ve pulmoner tromboemboliyi düşündürür. KKY olan olgularda hemorajik sıvı saptandığında pulmoner emboli olasılığı akla getirilmelidir (2).

Plazma hücreleri: Plevral sıvıda plazma hücrelerinin belirgin miktarlara ulaşması multipl miyelomada görülür (69).

NK (natural killer) hücreler: NK pozitif ve NK aktivitesi olan hücreler olmak üzere iki gruba ayrılır. Tüberküloz plörezide, NK aktivitesi olan hücreler diğer plörezilere göre daha yüksek bulunur (70).

2.10.3.3.Biyokimyasal Değerlendirme

Total Protein: Total protein, plevral sıvıların transuda-eksuda ayırımında uzun yıllardan beri kullanılmaktadır ve light kriterleri arasında bulunan önemli bir parametredir. Eksudatif sıvılarda 3 gr/dL üzerinde protein değerleri olduğu bildirilmekle beraber günümüzde en sık kullanılan parametre PS /S protein oranıdır. Bu oran 0,5'in üzerindeyse sıvı eksudatif sıvıdır (60).

Pek çok çalışmada total protein ölçümünün yetersiz olduğu gösterilmiştir. Örneğin plevral sıvı LDH değerleri ile eksuda kriterlerine uyan bir sıvı, protein değerleri ile transuda gibi yorumlanabilmektedir. Parapnömonik plörezilerde ve malign sıvılarda bu Tabloya sık rastlanmaktadır (56). Bu nedenle protein ölçümü diğer parametrelerle birlikte kullanılmazsa klinikte yararlılığı azdır (60).

Transudatif efüzyonların çoğunda total protein konsantrasyonu mutlak 3 gr/dl' nin altında iken, KKY'indeki, diürezin bu düzeyi eksudatif düzeye yükselttiği gösterilmiştir (71). Bu nedenle diüretik tedavisi başlamadan önce sıvının incelenmesi transuda-eksuda ayırımında daha doğru bilgi verecektir(72).

Parapnömonik efüzyon, karsinomatöz ve lenfomatöz efüzyonlarda protein konsantrasyonları çok değişmesine rağmen, tüberküloz plevral efüzyonları genelde 4 gr/dL üzerinde total protein konsantrasyonuna sahiptir (73).

Albumin: Albumin gradiyenti olarak adlandırılan Serum albumini – Plevra sıvısı albumini farkının 1,2 gr/dL veya daha az olması da eksuda kriteri kabul edilir (2). Albumin gradiyenti özellikle diüretik kullanan KKY' li hastalardaki plevral efüzyonun analizinde kullanılır. Chakko ve arkadaşları, KKY' li nedeniyle diüretik alan olgularda plevral sıvı protein ve LDH konsantrasyonlarında, plevral sıvı / serum protein oranında ve plevral sıvı / serum LDH oranında belirgin artış olduğunu ve dolayısıyla transuda niteliğindeki sıvının hatalı olarak sınıflandırıldığını saptamışlardır (71).

Glukoz: Plevral sıvıda glukoz düzeyi 60 mg/dL den yüksektir. Glukoz düzeyi <60 mg/dL ise tüberküloz plörezisi, malign sıvı, romatoid artrite bağlı sıvı, ampiyem veya parapnömonik sıvı düşünülmelidir (1,2,47). Diğer nadir nedenleri arasında paragonimiyazis, hemotoraks, Churg-Strauss sendromu, lupus plöritisi ve özefagus rüptürü sayılmaktadır (1). Romatoid artrite (RA) bağlı sıvıların büyük kısmında glukoz miktarı < 30mg/dL bulunmuştur. SLE ise genelde normaldir. Malign plevral sıvılı olguların yaklaşık %15-25' inde plevral sıvı glukoz düzeyi 60 mg/dL'nin altındadır (74).

LDH: Plevral sıvı LDH düzeyi eksuda-transuda ayırımında yararlı olmasına rağmen, eksudatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametre değildir (1,77). LDH aktivitesi plevral sıvının hücresel içeriği ile ilişkilidir. Hemorajik ve nekrotik materyal içeren sıvılarda LDH düzeyi etkilenmektedir (60).

Plevral sıvı LDH düzeyi plevral inflamasyon derecesinin güvenilir bir göstergesidir. Seri ölçümleri tanı konulamayan plevral sıvılarda bilgi vericidir. Tekrarlayan torasentezlerde LDH düzeyi progresif artıyorsa, plevral aralıkta inflamasyonun derecesi artmıştır ve tanıda agresif yaklaşım gerekmektedir; azalıyorsa inflamasyonun çözüldüğünü gösterir ve agresif olmaya gerek yoktur(1,47).

Amilaz: Eksudatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametre olduğu bildirilmektedir. Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeylerinde pankreatik hastalık, malign tümör veya özefagus rüptürü araştırılmalıdır (1,74).

Kolesterol ve Trigliserid: Eksuda tanısında kullanılacak yöntemlerden bir diğeri de plevra sıvısı kolesterol miktarının 55 mg/dL değerinin üstünde olması ve Plevra/Serum kolesterol oranının 0.3'ün üzerinde olmasıdır (2).

Plevral sıvıda kolesterol düzeyinin transuda-eksuda ayırımında kullanılması çeşitli araştırmalarda ele alınmış ve plevral sıvı kolesterol ve plevral sıvı/serum kolesterol oranının transuda-eksuda ayırımında yararlı olduğunu ve Light kriterleri ile ayırım yapılamayan olgularda katkısı olacağı bildirilmiştir (60).

Plevral sıvı bazen süt gibi veya bulanık görünümde olabilir. Böyle bir sıvı elde edildiğinde, sıvı santrifüj edildikten sonra süpernatant berraklaşıyorsa sıvı ampiyemdir, bulanık sütlü ise şilotoraks yada şiliform sıvıdır. Süpernatantta bulanıklık devam ediyorsa lipid çalışması yapılmalıdır. Şilotoraks tanısı en iyi şekilde plevral sıvıda trigliserit

düzeylerinin ölçülmesiyle konabilir. Trigliserit düzeyi 110 mg/dL üzerinde ise şilotoraks düşünülmelidir. Eğer düzey 50-110 mg/dL arasında ise lipoprotein analizi istenmelidir (1,60).

Total Bilirubin: Transuda-eksuda ayırımında yararlı olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmış ve PS/S total bilirubin oranı >0.6 olması eksuda lehine olarak değerlendirilmiştir (duyarlılık % 96, özgülük %83). Bilirubin, transuda eksuda ayırımında yararlı bir parametre olabilir ancak Light kriterlerinden üstün değildir (60).

Dansite Ölçümü: Plevra sıvısı incelemesinde kullanılacak basit, hızlı fakat oldukça yararlı bir yöntem hidrometre ile dansite ölçümüdür. Yaklaşık 3g/dl protein içeriğine karşılık gelen 1015, transuda-eksuda ayırımı için sınır değerdir (6).

pH: Normal sıvı pH'ı serum plevra bikarbonat gradiyenti nedeniyle 7.60 civarındadır. Plevra sıvı pH'nın 7.30'un altında olması, normal kan pH'ı ile birlikte ise genelde düşük sıvı glikoz düzeyine eşlik eder. Transudalarda pH genelde 7.40-7.50 arasında iken, eksudaların çoğunda 7.30-7.45 arasındadır.

7.30'un altındaki pH durumlarında özofagus rüptürü, ampiyem, romatoid artrit, malignite ve tüberküloza bağlı plörezi düşünülmelidir (3). Malign sıvılarda pH'ın düşük olması genellikle kötü prognoz ve plöredize yanıtızlıkla birlikte (76). Parapnömonik epanşmanlarda da pH'ın 7.0'den düşük olması tüp torakostomi endikasyonu iken, pH'ın 7.2'den büyük olması prognozun iyi olacağını ve sıvının drenajına gerek olmadığını gösterir. Romatoid artrite bağlı sıvıların pH'ı genelde 7.2'den küçük iken lupusa bağlı sıvılarda pH 7.35'in üzerindedir (78).

Adenozin Deaminaz (ADA) : ADA adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir ve tüberküloz plörezilerinde düzeyi artmaktadır (1). Plevral sıvı ADA düzeyi 40 U/L altındaysa tüberkülozdan uzaklaşırken, ADA düzeyi 70 U/L' nin üstündeyse tüberkülozun öncelikle düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (60).

ADA ayrıca lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intrasellüler infeksiyonlarda da artma eğilimindedir (1).

Lizozim: Organik sıvılarda yoğun olarak bulunan düşük molekül ağırlıklı bakteriolit bir proteindir. Aktif tüberküloz plörezi ve bakteriyel ampiyemin, nontüberküloz pleural efüzyonlardan ayırıcı tanısında spesifik ve destekleyici bilgi vermektedir (1).

C-reaktif protein (CRP): Akut faz proteinlerinden olan CRP son yıllarda plevral sıvıda çalışılmakta ve PS/S oranlarına bakılmaktadır. Eksudatif sıvılarda transudatif sıvılara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (60).

Prealbumin, seruloplazmin, plevral sıvıların ayırıcı tanısında çalışılan diğer parametrelerdir (77).

Gamma İnterferon (IFN- γ): Tüberküloz plörezilerinde plevral sıvıda artmış T lenfositlerin yanı sıra bu hücrelerden lenfokinlerin salındığı bilinmektedir. IFN- γ CD4+ hücreler tarafından salınan lenfokinlerden birisidir (1). Tüberküloz plörezilerde özgül olmasına rağmen pahalı olmasından dolayı rutin kullanımda değil de ancak ADA'nın yanlış pozitif sonuç verdiği lenfoma gibi olgularda önemli olabileceği vurgulanmıştır (80).

Hyalüronik Asit: Mezotelyomalı hastalardan elde edilen plevral sıvı anormal bir viskozite göstermektedir. Bu artmış yapışkanlık, sıvıda yüksek oranda bulunan hyalüronik aside bağlıdır. Bu maddenin plevral sıvıda yüksek miktarda bulunması mezotelyoma için spesifik, fakat sensitivitesi fazla olamayan bir testtir (1).

Tümör Markırları: Son yıllarda birçok araştırmacı tarafından malign plevra sıvılarında tanısız duyarlılığı arttırmak için çeşitli tümör belirteçleri kullanılmaktadır.

Plevral sıvıların tanı ve prognozunun belirlenmesinde en sık kullanılan belirteçlerden birisi karsino embriyojenik antijen (CEA)'dir. Malign sıvılarda benign sıvılara göre daha yüksek değerlerde CEA düzeyleri tespit edilmiştir (60). Bunun yanında CA 19-9, CA 15-3, CA 125, sitokeratin 19 (CYFRA-21) vs. gibi markırların da benign-malign sıvı ayırımında tanı değerleri araştırılmaktadır (60).

2.10.3.4. Mikrobiyolojik İnceleme

Özellikle ateş ile beraber bulunan ve infeksiyonun ön planda olduğu plörezilerde steril şartlarda alınan sıvı örneği derhal mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilerek Gram boyama ve kültür için ekim yapılmalıdır. Kültür şansını arttırmak için laboratuvara 100-1000 ml plevra sıvısı gönderilmesi ve sıvının santrifüj edildikten sonra kalan sedimentin kültüre edilmesi önerilir. Anaeros infeksiyondan şüphelenilen durumlarda sıvı anaeros taşıyıcı besiyerlerine veya doğrudan anaeros besiyerlerine ekilmelidir (2,5).

Parapnömonik sıvılarda Gram boyamada bakteri görülmesi veya kültür pozitifliği, sıvının komplike olduğunu gösterir ve kapalı tüp drenajı için kesin endikasyon oluştururlar. Etken izole edilemeyen plevral sıvıda anaerobik, mantar, mikobakteri ve amip de araştırılmalıdır (5,81).

Tüberküloz plörezi olgularında sıvıda Ziehl-Neelsen boyama ile basil görülme şansı % 10 ve kültür pozitifliği ancak % 20 civarındadır. Plevra iğne biyopsisi yapılmış ise materyalin mutlaka direkt boyama ile basil yönünden incelenmesi ve ezilerek Löwenstein besiyerine ekilmesi gerekir. Bu incelemeler biyopsi materyalinin histopatolojik incelemeye ek olarak pozitif tanı şansını %20 civarında arttırlar (5).

PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu): Tüberküloz konusunda en çok ilgi çeken tanısal yaklaşımlardan biride polimeraz zincir reaksiyonudur. Bu yöntem mikroorganizmaların varlığını saptamak için özgül DNA sıralarını kullanır. PCR ile klinik örneklerde 10 kadar basilin saptanması mümkün hale gelmiştir. Ancak bu yöntemin yalancı pozitif sonuçları da beraberinde getirmesi önemli bir dezavantajdır.

2.10.4.Plevra iğne biopsisi

Özel bir iğne yardımıyla pariyetal plevradan doku örneği alınmasıdır. Eksuda vasfında plevral efüzyonu olup nedeni belirlenemeyen hastalarda endikedir. Ancak özellikle tüberküloz ve malign plörezi düşünülen hastalarda tanıya katkısı nedeniyle uygulanmalıdır (82).

2.10.5.Bronkoskopi

Düzelme izlenmeyen plevral efüzyonlu hastalarda şu durumlarda bronkoskopi yapılması faydalı olabilir: Akciğer grafisi veya BT'de pulmoner infiltrasyon olması, hemoptizi olması, masif plevral efüzyon varlığında ve mediasten sıvının olduğu tarafa yer değiştirdiğinde. Bunlardan hiçbiri yok ise bronkoskopinin tanıya katkısı yoktur ve uygulanmamalıdır (31,45).

2.10.6.Torakoskopi

Plevra hastalıklarının tanısında bu tetkik daha az invazif tetkiklerin yetersiz kalması durumunda uygulanmalıdır. Plevra sıvı incelemeleri ve plevra biyopsisi ile tanı konulamayan olgularda torakoskopi % 80-90 tanı değerine sahiptir. Tüberküloz ve maligniteye bağlı PE'lerde tanı olasılığı %95'lere ulaşır. Bir diğer avantajı da işlem sırasında plörodezis yapılabilmesidir (31,45,47,51).

2.10.7. Açık Plevra Biopsisi (Torakotomi)

Torakotomi, visseral ve pariyetal plevranın en rahat şekilde gözlenerek biyopsi alınmasına olanak tanır. Açık biyopside lezyon radyolojik olarak belirlendikten sonra 5-7 cm'lik sınırlı bir torakotomi uygulanır (5). Esas endikasyonu tanı konulamamış progresif PE'lerdir. Bu olgularda en sık neden mezotelyomadır (57). Yine de tüm girişimlere rağmen, PE'li olguların %10-15'inde tanı konulamamaktadır (31,51,53).

2.11.REAKTİF OKSİJEN TÜREVLERİ

Tanım: Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest radikal, atomik veya moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen türevleri (Reactive oxygen species: ROS)" de denmektedir (125).

2.11.1.ROS Sınıflandırılması:

Organizmada pek çok türde ROS oluşabilir (Tablo 4). Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikali oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid

hidROSeroksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır (126). Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehiddir (MDA).

Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle "Reaktif oksijen türevleri", süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir (127). Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Diğer ROS grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "singlet oksijen" bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (125).

Tablo 4. Reaktif oksijen türevleri

1 - Radikaller:	Süperoksit radikal (O ₂ -)
	Hidroksil radikal (OH -)
	Alkoksil radikal (LO -)
	Peroksil radikal (LOO -)
2- Radikal olmayanlar:	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)
	Lipid hidROSeroksit (LOOH)
	Hipoklorikasit(HOC1)
3 - Singlet oksijen	

2.11.2.ROS Kaynakları:

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROS'lar oluşur. Tablo 5'de ROS'ların in vivo ortamda kaynakları görülmektedir (128).

İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve ROS düzeyi artar. ROS'lerinin düzeyi, yaşlanma süreci ile paralel bir artış

gösterir. Yaşlanma ile protein karboksilasyonunun artışı ve katalize edici tüm enzimlerin azalmasının bu dengesizlikte önemli rolleri vardır.

Glukoz gibi maddeler ROS oluşturacak şekilde proteinlerle reaksiyona girerler; bu ise diyabetik hastaların seneler boyunca yüksek kan glukozuna maruz kalması nedeniyle hipergliseminin yan etkilerini kolaylaştırıcı "oksidatif stress" oluşumuyla sonuçlanır.

İnfeksiyöz olaylarda başta Staphylococcus aureus gibi patojenler ayrıca lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROS salgılanmasına yol açarlar (123,124).

Tablo 5. ROS kaynakları

I - Normal biyolojik işlemler:
1 - Oksijenli solunum
2 - Katabolik ve anabolik işlemler
II - Oksidatif stres yapıcı durumlar
1 - İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite intoksikasyon
2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi
a-) İnhale
b-) Alışkanlık yapan maddeler
c-) İlaçlar
3 - Oksidan enzimler
a-) Ksantin oksidaz
b-) İndolamin dioksigenaz
c-) Triptofan dioksigenaz
d-) Galaktoz oksidaz
e-) Siklooksigenaz
f-) Lipooksigenaz
g-) Monoamino oksidaz
4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)
6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar
7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara
III - Yaşlanma süreci

Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyel savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalinin dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyel ajan

olan hipoklorik asidi oluşturur. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROS'lar kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar.

Süperoksit radikalinin vazoregülasyonda fizyolojik rolüne ilişkin düşünceler de vardır. Vasküler endotelyum tarafından sentezlenen "endothelium-derived relaxing factor" (EDRF) vasodilatator yanıtın 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 (129-131).

2.11.3.Antioksidan Savunma:

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir.

Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma bazı prensipler içinde gerçekleşmektedir. Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması ilk yapılması gereken girişim olmalıdır. İkinci girişim ise ROS'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir ya da birkaç basamağında kırmaktır. Üçüncü mücadele yolu, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini önlemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede üzerinde durulacak esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır.

Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdırlar. İnsanda bellibaşlı 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 içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, β karoten ve α -l antitripsin sorumludur (125).

2.11.4.İn vivo - hücre içi ortamda antioksidan savunma:

SOD, süperoksidin hidrojen peroksit'e dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolda bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile manganez iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere SOD'un iki izoenzimi bulunur.

Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksit ise GPx ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir. Normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak bir selenoenzim olan GPx fonksiyona sahiptir. CAT'ın hidrojen peroksit oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğinin olduğu kabul edilmektedir.

SOD, GPx ve CAT enzimlerinden ayrı olarak E ve C vitamini de hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. Her ikisi de hücre membranlarındaki lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır.

2.11.5.İn vivo - hücre dışı ortamda antioksidan savunma:

Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minör olarak enzimler, major olarak E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, β karoten, ürik asit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve α -1 antitripsin sorumludur (125).

Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL-kolesterol) peroksidasyonu aterosklerozun progresyonuna neden olduğu için peroksidasyonu engelleyen E vitamini hücre dışı ortamda önemli bir role sahiptir. E ve C vitamininin düşük plazma konsantrasyonları ile birlikte olan artmış myokardial infarktüs sıklığı bunu kanıtlamaktadır (132,133). Bununla birlikte C vitamini hidrojen peroksit varlığında demir veya bakır iyonlarıyla birlikte reaksiyona girerek oksidan özellik de gösterebilir. Normalde süperoksit radikali ve hidrojen peroksit hücre dışı ortamda endotel hücreleri, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından oluşturulurlar. Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit özellikle serbest demir ve bakır iyonu

varlığında hidroksil grubu gibi daha tehlikeli radikallere dönüşebilir. O halde organizmanın hücre dışı ortamda antioksidan savunma aracı demir ve bakır iyonlarının bağlı duruma getirilmesi olmalıdır. Buna transferrin örnek olarak verilebilir. Demir transport proteini olan transferin sağlıklı insanlarda % 20 – 30 oranında demir ile yüklüdür. Böylece plasmadaki serbest iyonik demirin etkinliği sıfıra dek düşer. Transferrine bağlı demir lipid peroksidasyon işlemini yapamaz. Demir depo hastalıklarında ise düşük moleküler ağırlıklı demir iyonu kompleksleri, lipid peroksidasyonu ve hidroksil radikali işlemlerini uyararak multiorgan hasarına yol açarlar.

Hemoglobin ve miyoglobin gibi hem içeren proteinler de hidrojen peroksit varlığında lipid peroksidasyonunu iki mekanizma ile uyarabilirler (134):

- 1- Proteinler ve hidrojen peroksit reaksiyonu ile OXO - hem radikali oluşur (özellikle tirozin peroksi radikali). Bu ise lipid peroksidasyonunu uyarır.
- 2- Aşırı hidrojen peroksit, miyoglobin ve hemoglobine etki ederek serbest demir iyonlarının açığa çıkmasına neden olur. Serbest demir iyonları ise lipid peroksidasyonunu uyarır.

Crush sendromu gibi kas hasarlarından sonra vücut sıvılarında myoglobin ve hemoglobin artar. Hemoglobinin haptoglobine bağlanması veya hem molekülünün hemopeksine bağlanması lipid peroksidasyonunu azaltır.

Plazmada bakır taşıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplasmin ferro-oksidadz aktivitesine sahiptir. 2 değerlikli ferro demiri, 3 değerlikli ferri demire okside eder. Seruloplasmini ferro-oksidadz 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. İnvivo ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen invivo ortamda bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir.

Stocker ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada oksidatif strese maruz kalan hücrelerden açığa çıkan hem - oksijenaz enziminin oksidan özellikteki hem molekülünü

ortamdan uzaklaştırmakla kalmayıp, bilirubin gibi antioksidanları da arttırdığını savunmuşlardır (75).

Yukarıda da belirtildiği gibi hücre dışı ortamda bellibaşlı antioksidan etkinlik metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarına girmelerini önlemekle sağlanır. Bu ise antioksidan enzimlerle değil E ve C vitamini, transferrin, seruloplasmin, albumin vb. ile gerçekleştirilmektedir. Fakat bütün hücre dışı sıvılarda antioksidanların konsantrasyonları aynı değildir. İnsan serebrospinal sıvısında transferrin, albumin ve seruloplasmin plasmaya göre düşük konsantrasyonlarda iken C vitamini plazmaya göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. Akciğer alveollerinde de C vitamini düzeyi plasmaya göre daha fazladır. Seminal sıvının ise antioksidan kapasitesi düşüktür.

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece 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 (79,83-88). Sürekli oksijene maruz kalan solunum yolları ve akciğerlerde bu ihtimal çok daha fazla ortaya çıkmaktadır.

Artmış Reaktif oksijen türevlerinin Zararları:

- Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar,
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Hücresinin potasyum kaybını arttırırlar,
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
- Hücre dışındaki kollagen doku componentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar.

Yukarıda anlatılan ROS'nin hücresele düzeydeki etkileri sonucunda yapılan çok sayıda çalışmada sistemi ve solunum sistemi dışı birçok benign ve malign hastalığın etyopatogenezinde oksidan mekanizmalar suçlanmıştır (Tablo.6).

Tablo 6: Oksijen kaynaklı serbest radikallerin rol oynadığı patolojik durumlar

Multiorgan tutulumu	Kalp ve Kardiovasküler sistem
İltihabi ve immün hasarlar	Alkol kardiyomyopatisi
Glomerulonefritler	Selenyum eksikliği
Vaskülitler (Hepatit B Virüsü, ilaçlar)	Atheroskleroz
Otoimmün hastalıklar	Adriyamisin kardiyotoksisitesi
İskemi-reperfüzyon sendromları	Böbrekler
İlaç ve toksin reaksiyonları	Otoimmün nefrotik sendromlar
Demir yüklenmesi	Ağır metal nefrotoksisitesi
Beslenme bozuklukları	Gastrointestinal sistem
Alkol	Endotoksinlere bağlı karaciğer hasarı
Radyasyon hasarı	Halojenli hidrokarbonlara bağlı karaciğer hasarı
Yaşlanma	Pankreatitler
Kanser	Antiinflatuarlara bağlı hasarlar
Amiloidozis	Demir zehirlenmesi
Primer tek organ tutulumu	Nekrotizan enterokolit
Eritrositler	Mide mukozası ülserleri
Fenilhidrazin	Göz
Primakin	Katarakt oluşumu
Kurşun zehirlenmesi	Oküler hemoraji
Sıtma	Dejeneratif retina hasarı
Orak hücre anemisi	Retinopatiler
Fankoni anemisi	Deri
Favizm	Güneş ışınları
Akciğerler	Termal hasarlar
Hiperbarik oksijen	Porfiriler
Erişkin respiratuar distres sendromu	Kontakt dermatitler
Amfizem	
Kimyasal ajanlar (Sigara, hava kirliliği)	
Bleomisin toksisitesi	

Yaşlılık ile oksidan sistem arasında da yakın bir ilişki olduğu artık günümüzde kabul görmüştür. Düşük düzeydeki bazı kalıcı hasarların birikerek hücreyi ve dokuları yıpratıp dejeneratif bir sürece yani yaşlanmaya yol açtığı düşünülebilir: Yaşlanmaya bu bakış açısı ile yaklaşmalar vardır. Bu görüşe destek olan kanıtlar arasında en önemli antioksidan

sistemlerden olan superoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin yaşlanma ile azalması; lipid peroksidasyonuna eşlik eden lipofuscin pigmentinin, bütün memeli türlerinin dokularında, ilerleyen yaşla birikmesi sayılabilir. Ancak diyet eklemesi olarak antioksidan alınmasının (E vitamini, C vitamini, B-karoten, Ginko biloba ekstraktları gibi) yaşlanma belirtilerini geciktirdiği veya ömrü uzattığı kanıtlanmış değildir.

Serbest radikallerin ve oksidan /antioksidan dengesizliğinin KOAH, kanser bronkopulmoner displazi, pnömokonyozis, akut sıkıntılı solunum sendromu, idiyopatik pulmoner fibrozis ve bronş astımı, plörezi gibi birçok akciğer hastalığının patogeneğinde rol aldıkları ileri sürülmektedir(139-141). Serbest radikallerin rol oynadığı akciğer hastalıkları Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7: Serbest radikallerin rol oynadığı akciğer hastalıkları

Toksik Ekzojen Ajanların Kullanımı	İnflamatuvar Hastalıklar
İyonize radyasyon	Nötrofil fagositosis
Kemoterapötik ajanlar	Konnektif doku hastalıkları
Nitrofurantoin, bleomisin	İnterstisyel pnömoni
Karbon tetraklorid	İmmün yetmezlikler
Paraquat	Aspirasyon pnömonisi
Kimyasal karsinojenler	Mycobacterium pnömonia pnömonisi
Oksijen toksisitesi	Hava Kirliliği
ARDS	Asbestos, Silika
İskemi Reperfüzyon Sendromları	Sigara
Akciğer transplantasyonu	KOAH
Pulmoner emboli	
Kardiyopulmoner bypas	

Oksidanlar lehine bir oksidan / antioksidan dengesizliği, havayolu epitel hücrelerinde direkt hasara yol açabilir. Ayrıca bu tip bir hasar anti proteazların oksidatif inaktivasyonu yoluyla dolaylı olarak da proteolitik etkide bir artış sonucu gelişebilecek akciğer bağ dokusu hasarıyla sonuçlanabilir (139,141,143).

Serbest radikaller direkt olarak DNA hasarı yaparak çeşitli mutasyonlara neden olduğu (p53 tümör süpresör geninde olduğu gibi) ve bununda akciğer kanseri etiopatogeneğinde rol aldığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (100,101).

Umeki ve arkadaşları akciğer kanserli, pnömonili, KOAH'lı ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda süperoksit anyonu (SOA) ve SOD konsantrasyonunu ölçmüşler, SOA değerlerini pnömonili hastalarda kanserli hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır (44)

Jack ve arkadaşları tarafından 17 aktif akciğer tüberkülozlu, 3 lenf nodu ve 4 sekel akciğer tüberkülozlu olgunun serumunda MDA'nın ölçüldüğü çalışmada aktif akciğer tüberkülozlu olgularda 9,11 linoleik asit miktarının ve 9,11 linoleik asit/9,12 linoleik asit % molar oranının, inaktif tüberkülozlu ve lenf nodu tüberkülozlu olgulara göre belirgin derecede yüksek olduğu, malondialdehid ve desferoksaminin ise her 3 grupta da yüksek olduğu saptanmış ve bu çalışmada aktif akciğer tüberkülozunda serbest radikal aktivitesinin yüksek olduğu ve bunun fibrozis gelişiminde bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (98)

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 (99)

Deshpande ve arkadaşlarının M. tuberculosis'te SOD aktivitesini incelediği 16 olguluk bir çalışmada, M. tuberculosis zincirlerinin SOD açısından zengin olduğu ve SOD sekresyonunun M. Tuberculosis patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (135)

Astım gibi havayollarının inflamatuvar hastalıklarında, oksidan stresin artan oksidan ve/veya azalan antioksidan sistem etkinliğine bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir(138-148,103). Akciğerler devamlı olarak sigara dumanı, ozon gibi gaz ve aerosol halinde toksik dış etkenler veya hava boşluklarındaki inflamatuvar lökositlerin oluşturduğu oksidan maddelere maruz kalmaktadır (103). Özellikle eozinofiller olmak üzere, astımlı kişilerin makrofaj ve lökosit gibi inflamatuvar hücrelerinden önemli miktarda RO ve nitrojen deriveleri salındığı belirlenmiştir (140,111).

Alataş ve arkadaşları bronş kanserli ve malign plevral mezotelyomalı hastalarda plazma lipid peroksit düzeylerini kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (61). Diğer çalışmalar da akciğer kanserli hastaların MDA düzeylerini kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (112-114).

Hücreyi serbest radikallerin toksik etkilerinden koruyan antioksidan enzim sistemi superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) başta olmak üzere glutatyon peroksidaz (GSH-PX), glutatyon redüktaz (GR) ve sülfhidril grubu içeren bileşiklerdir (115,116). Son 15 yılda yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinde antioksidan enzim aktivitesine, özellikle SOD aktivitesine özel bir dikkat gösterildiği tespit edilmiştir. Birçok olguda normal ve malign hücreler arasında SOD aktivitesinde belirgin bir farklılık tespit edilmiştir (117,118). Peskin ve arkadaşları akciğer karsinomuna yönelik yaptıkları bir çalışmada sitozolik SOD aktivitesinin normal homolog dokuya oranla 0,1-1,2 oranında azaldığını tespit etmişlerdir. (119,120)

Oberley ve arkadaşları hepatomalı dokuda Cu Zn SOD düzeyinin normal karaciğer dokusuna oranla azaldığını göstermişlerdir (120). Lankin ve arkadaşı Ehrlich's, karsinomada SOD aktivitesinin oldukça anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir (121). 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 (122).

Rahman ve arkadaşları yaptıkları iki farklı çalışmada KOAH ve astım akut alevlenme döneminde MDA düzeylerini stabil döneme göre daha yüksek bulmuşlardır (139). Jöbsis ve arkadaşları, stabil astımlı çocuklarda, antiinflamatuvar tedavi ile RO türevleri düzeylerinin düştüğünü saptamışlardır (109). Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan soluk havasındaki pentan düzeyinin, akut astmalılarda yüksek olduğu, atak sonrasında ise normal düzeylere döndüğü saptanmıştır (110). Mohan ve arkadaşları ise bronş astımlı hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerinin plazma konsantrasyonlarının, değişik antioksidanlar ve serbest radikal üretiminin bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (108).

Rahman ve arkadaşları KOAH ve astım olgularında, TEAC (Plasma Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) düzeylerini normalden düşük bulmuşlardır. Akut ataktaki KOAH ve astımlılarda ise bu düşüşün çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir (139).

Pinto ve arkadaşları 2006 da yaptıkları bir çalışmada astım, KOAH gibi kronik akciğer hastalıklarında serum TAK seviyesinin düşük olduğunu gördüler (106). Borceleo ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada Serum TAK seviyesi tedavi edilmemiş AC Tbc li hastalarda, OSAS ve kistik fibrozislielerde normalden düşük olarak saptandı (102).

Rahman ve arkadaşları ayrıca sigara içicilerde ve KOAH'lılarda plazma TAK düzeylerinde düşüş saptamışlardır. Fakat bu değişiklik solunum sistemindeki tamir mekanizmaları ile korele değildir (95).

Ayçiçek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pasif sigara içici çocukların düşük TAK düzeyine sahip oldukları görüldü (107).

Oksidatif hasarın kanser oluşumundaki rolü çeşitli çalışmalarda çok defa araştırılmıştır. Yakın zamanda Şener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanserli hastalarda yüksek lipid peroksidasyon ve düşük TAK seviyesi saptanmıştır (102). Akciğer kanserli hastalardaki 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 (96).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak-Temmuz 2009 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde takip edilen 50 plevral efüzyonlu hasta ve herhangi bir sağlık problemi olmayan 30 sağlıklı erişkin alındı.

Plevral efüzyon tanısı fizik muayene, iki yönlü akciğer grafisi ve bazı hastalarda USG 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 tespit edildi, ve arkada kostalar üzerinden, önde iki

kosta arasından 40 cc plevral sıvı alındı. Hastalardan eş zamanlı olarak kan örnekleri alındı. Hemolize veya lipemik numuneler çalışmaya alınmadı. Alınan plevral efüzyon ve eş zamanlı kan örneklerinden 5'er cc alınıp Total Oksidatif Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Kapasite (TAK) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) için ayrıldı.

Plevral efüzyon ve kan örneklerinde glukoz, LDH, total protein, albumin, kolesterol, total bilirubin düzeyleri tespit edildi. Plevral efüzyonlarda hücre sayımı, gram boyama, nonspesifik aerobkültür, Ziehl-Nielsen boyama ve Lowenstein-Johnsen besiyerine ekim ile aside rezistan basil (ARB) araştırıldı. Bütün hastaların iki yönlü akciğer grafisi ve rutin tetkikleri; hemogram, sedimentasyon, kan biyokimyası, bazı hastalarda EKG ve EKO bakıldı.

Alınan sıvı örnekleri ve kan örnekleri ile yapılan tetkikler sonucu sıvılar, Light kriterlerine göre eksuda transuda olarak sınıflandırıldı. Light kriterleri olarak bilinen parametreler şunlardır;

1. PE protein düzeyinin serum total protein düzeyine oranının >0.5 olması
2. PE laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin serum LDH düzeyine oranının >0.6 olması
3. PE LDH değerinin 200 U/lit veya serum düzeyinin $2/3$ 'ten büyük olmasıdır.

Light kriterlerine göre eksuda transuda ayırımı yapılan hastaların etyolojik tanıları aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

1.Konjestif Kalp Yetmezliği tanısı için: Göğüs radyografisinde kardiomegali, akciğer konjesyonunun radyolojik bulgularının olması, periferik ödem bulgularının olması, EKO'da kalp yetmezliği tespiti, KKY tedavisine cevap alınması, Pulmoner emboli veya tromboflebitin spesifik klinik bulgularının olmaması ve pürülan balgam, malignite ve pulmoner infiltrasyon bulgularının olmaması.

2.Böbrek Yetmezliği tanısı için: Pulmoner ve periferik ödem gibi sıvı birikimi klinik bulgularının varlığı, üre, kreatinin seviyelerinin yüksek bulunması, pürülan balgam, malignite ve pulmoner infiltrasyon bulgularının olmaması

3.Tüberküloz plörezi tanısı için: Plevra biopsi dokusunda kazeöz granülomların varlığı veya basilin plevra sıvısı veya biopsi örneklerinde saptanması

4.Malign plörezi tanısı için: Malign plevral efüzyonun sitolojik veya histolojik olarak plevral sıvı veya dokuda kanıtı, plevral efüzyonla ilişkili diğer nedenlerin olmadığı malign bir tümörün histolojik kanıtı

5.Parapnömonik efüzyon tanısı için: Yüksek ateş, pulmoner infiltrasyon, pürülan balgam, antibiotik tedavisine cevap

6.Pulmoner emboli tanısı için: Klinik bulgularla şüphelenilen hastalarda Toraks BT, akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, serum D-Dimer testleri ve Ekokardiografi ile ,

7.Diğer nadir görülen eksudatif ve transudatif efüzyon yapan hastalıklar belirgin klinik bulgularına veya belirtilmiş tanısal kriterlerine göre konuldu.

Yukarıdaki sınıflandırmaya göre çalışmamızdaki hastalardan eksudatif sıvısı olanlar, tüberküloz, malignite, parapnömonik, perikardit, romatoit artrit, kist hidatik ve pulmoner emboli olguları iken transudatif sıvısı olanlar KKY, KC S, KBY ve pulmoner emboli olguları idi.

Light kriterlerine göre eksuda transuda ayrımı yapılan sıvı ve serumlar, Total Oksidatif Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Kapasite (TAK) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) için ayrılan plevra sıvısı ve kan örnekleri 30-60 dakika süreyle oda ısısında bekletilip 3000-5000 devirde 10-15 dakika santrifüje edilerek otomatik pipetle serum ve plevra sıvısı, Şekli elemanlarından ayrıldı. Elde edilen serum ve plevra sıvısı örnekleridaha sonra topluca Total Oksidatif Seviye(TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAK) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) çalışılmak üzere -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde serumlar ve sıvılar çözülerek biyokimya laboratuvarında Abbot Aeroset marka oto analizör cihazında Erel metodu ile Total Oksidatif Seviye(TOS) ve Total Antioksidan Kapasite (TAK) parametreleri çalışıldı.

3.1.Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (135).

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

3.2.Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (150).

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 oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.

3.3.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidant Seviye (TOS) / Total Anatioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (150).

3.4.İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER,

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel 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. Eksuda ve transuda plevral mayileri arasında anlamlı ölçüde farklılık gösteren TAS ve OSI'nin plevral mayinin karakterini belirlemede diagnostik değerini tespit etmek için ROC (receiver operating characteristics) analizi uygulandı. Plevral efüzyon Transuda Eksuda değerlerinin cut off noktalarını saptamada ise Light kriterleri kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastaların 30'u (% 60) eksuda, 20'si (%40) transuda grubunu oluşturuyordu. Eksuda grubunun 15'i malignite, 3'ü parapnömoni, 6'sı tüberküloz, 2'si perikardial hastalık, 2'si pulmoner tromboemboli, 1'i romatoid artrit, 1'i kist hidatik olguları idi. Transuda grubunun 16'sı konjestif kalp yetmezliği, 1'i kronik renal yetmezlik, 1'i KC sirozu, 2'si pulmoner tromboemboli idi (Tablo 8).

Tablo-8 Hastaların tanılarına göre dağılımı

	n	(%)
Eksuda	30	(60)
Malignite	15	(26)
Tüberküloz plörezi	6	(12)
Parapnömonik	3	(6)
P.Tromboemboli	2	(4)
Diğer*	4	(8)
Transuda	20	(40)
KY	16	(32)
KBY	1	(2)
KC S	1	(2)
P.tromboemboli	2	(4)

*Bir hastada romatoid artrit, 1 hastada kist hidatik, 2 hastada perikardial hastalık

Tablo-9 Transuda-eksuda ayırımında hastaların demografik verileri

	Eksuda (n=30) Ortalama ± S.D.	Transuda (n=20) Ortalama ± S.D.	Kontrol (n=30) Ortalama ± S.D.	P
Cinsiyet (E/K)	22 / 8	10 / 10	18 / 12	> 0,05
Yaş (Yıl)	54.0 ± 14.07	56.80 ± 15.97	52.17 ± 9.91	> 0,05
Ağırlık (Kg)	69.07 ± 7.99	66.10 ± 7.88	70.07 ± 7.93	> 0,05
Sigara (Evet/Hayır)	17 / 13	9 / 11	14 / 16	> 0,05

Hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde; eksudatif ve transudatif sıvılarla kontrol grubu arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 9). Fakat kalp yetmezliğine bağlı efüzyonlu hastalar daha ileri yaşta olup, hastalarda daha yüksek oranda miyokard enfarktüsü öyküsü ve bilateral efüzyon mevcuttu.

Eksudatif plevral efüzyonlu hastalarda, transudatif plörezilere ve kontrol grubuna göre erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu (Tablo 9).

Eksudatif ve transudatif sıvılarla kontrol grubu arasında sigara içicilik bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 10: Transuda-eksuda ayırımında Light Kriterlerinin tanı değerleri

	PE LDH >200	PE LDH <200	PE / Serum LDH >0,6	PE / Serum LDH <0,6	PE / Serum Protein >0,5	PE / Serum Protein <0,5
Eksuda	30	-	30	-	30	-
Transuda	2	18	-	20	-	20

Plevral efüzyon (PE) LDH düzeyini 200 IU olarak aldığımızda 2 transuda olgusunun değerinin 200'ün üzerinde olduğu görüldü. Plevral efüzyon/serum LDH oranı cut off değerini 0.6 olarak aldığımızda transuda olgularının tamamının bu değer altında olduğu görüldü (Tablo 10).

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 (Tablo 10).

Çalışma grubumuzdaki hastalardan, eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum TOS düzeyleri normal sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum TOS düzeyi kontrol grubunun serum TOS düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 11, Şekil 1). Ayrıca serum TOS değerleri eksudalı hasta grubunda transudalı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yuksekti ($p<0,001$) (Tablo 11, Şekil 1).

Tablo 11. Eksuda transuda ve kontrol serumlarında TAS,TOS ve OSI değerleri ve standart sapmaları

	EKSUDA (n=30) Ortalama±S.D.	TRANSUDA (n=20) Ortalama±S.D.	KONTROL (n=30) Ortalama±S.D.	Anova P Value
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	0,79±0,14	0,92±0,12 ^{a***}	1,02±0,12 ^{b***,c***}	<0,001
TOS (µmol H2O2 Eqv./L)	33,43±14,15	21,20±8,93 ^{a***}	19,55±8,95 ^{b***}	<0,001
OSI (Arbitrary Unite)	4,18±1,59	2,37±1,15 ^{a***}	1,93±0,89 ^{b***}	<0,001

a: Eksuda ile Transuda arasında anlamlı fark vardır.

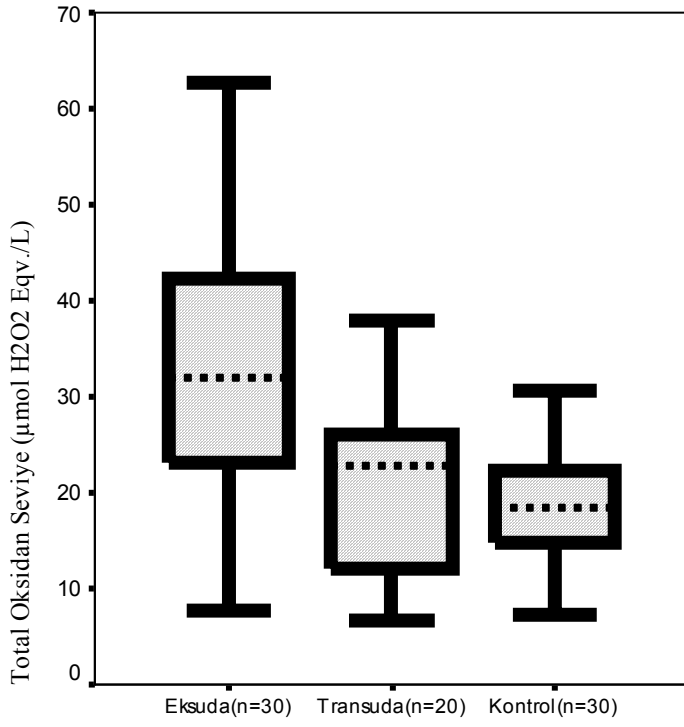
b: Eksuda ile Kontrol arasında anlamlı fark vardır.

c: Transuda ile Kontrol arasında anlamlı fark vardır.

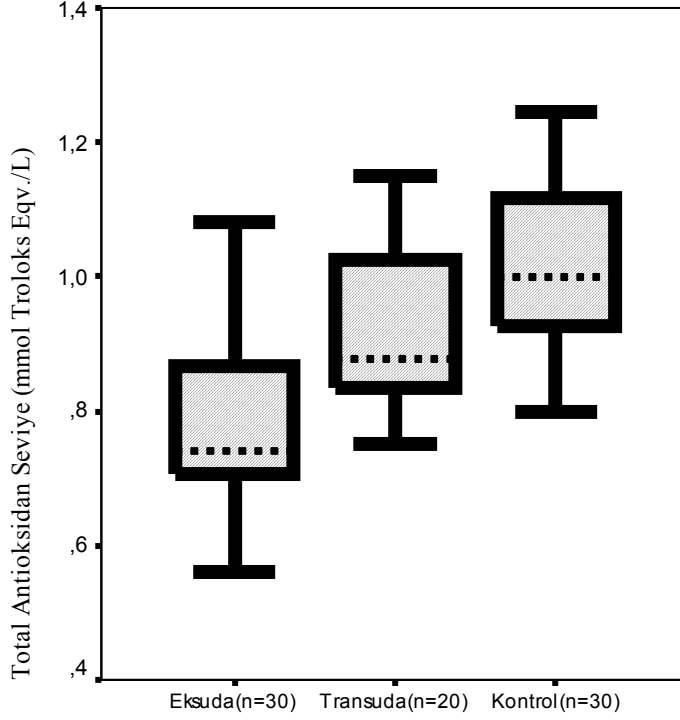
***: $p \leq 0,001$

** : $p \leq 0,01$

* : $p \leq 0,05$

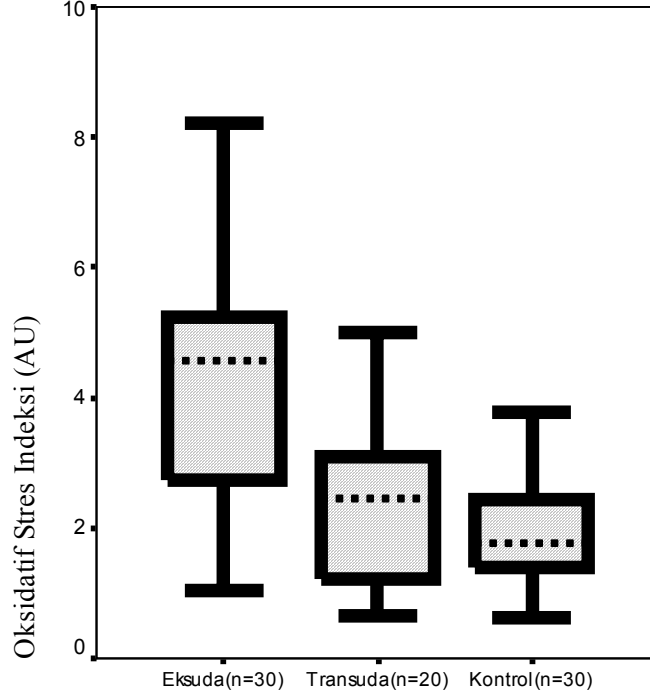


Şekil 1. Eksuda, Transuda ve Kontrol serumlarında Total Oksidan Seviye arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 2. Eksuda, Transuda ve Kontrol serumlarında Total Antioksidan Seviye arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

Çalışma grubumuzdaki hastalardan, eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum Total Antioksidan Seviyeleri normal sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubunun TAK düzeyi eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum TAK düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 2). Serum TAK düzeyleri en düşük eksuda grubunda tespit edildi ($p < 0,001$).



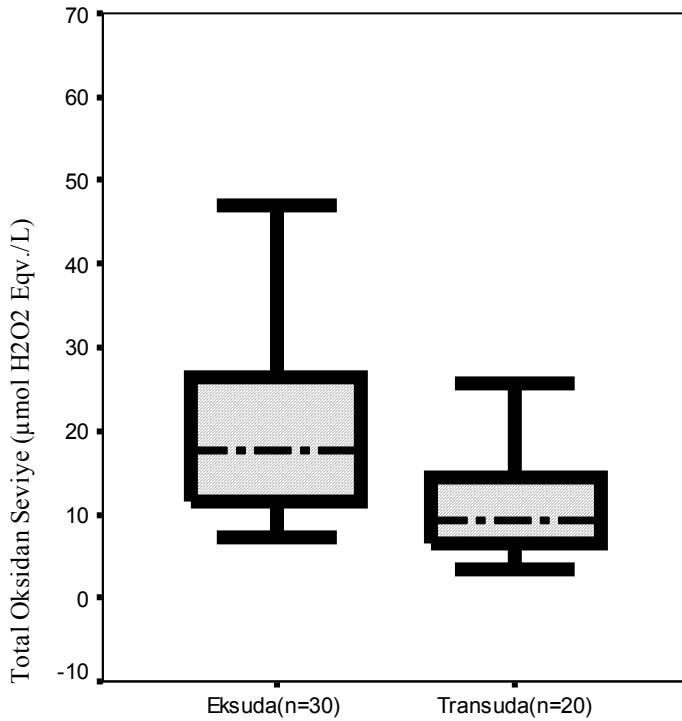
Şekil 3. Eksuda, Transuda ve Kontrol serumlarında Oksidatif Stres İndeksi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

Çalışma grubumuzdaki hastalardan eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum OSİ değerleri normal sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların serum OSİ düzeyi kontrol grubunun serum OSİ düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 3). Serum OSİ düzeyleri istatistiksel olarak eksudalı hastalarda transudalı hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Çalışma grubumuzdaki hastalardan eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların sıvı Total Oksidan Seviyeleri kıyaslandığında, eksudatif sıvılı hastaların sıvı TOS düzeyi transuda grubunun sıvı TOS düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 12, Şekil 4).

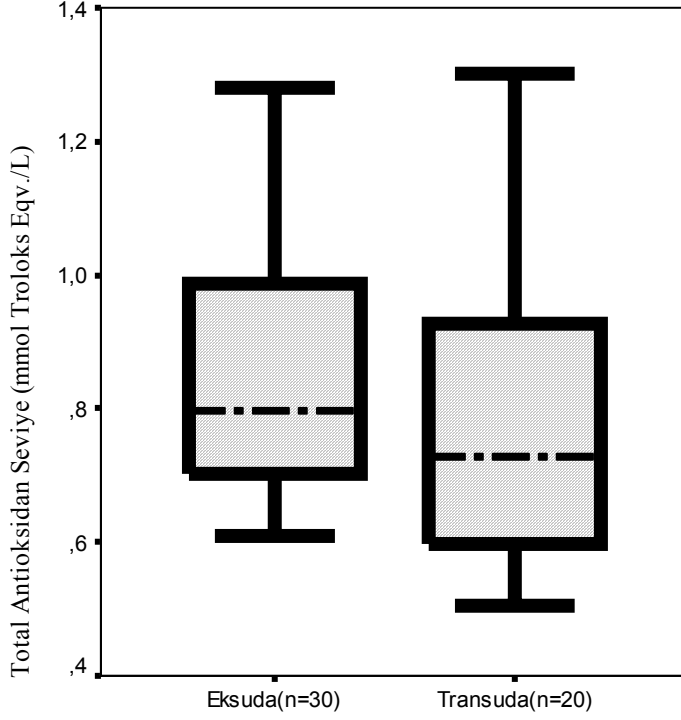
Tablo 12. Eksuda transuda ayırımında sıvı TAS,TOS ve OSİ değerleri ve standart sapmaları

	EKSUDA (n=30) Ortalama±S.D.	TRANSUDA(n=020) Ortalama±S.D.	P Value
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	0,84±0,17	0,79±0,22	0.408
TOS (µmol H2O2 Eqv./L)	20,38±13,02	11,70±7.59	0,010
OSI (Arbitrary Unite)	2,43±1,39	1,64±1,14	0.040



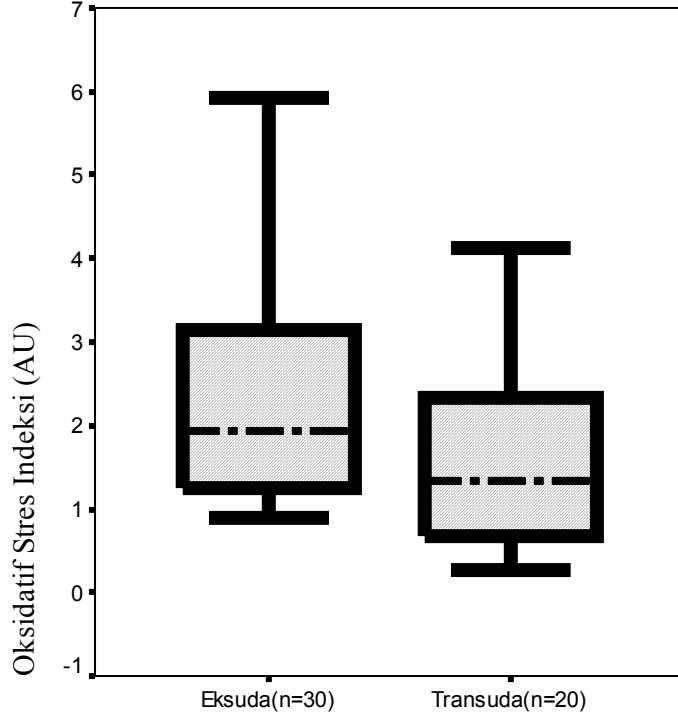
Şekil 4. Eksuda ve Transuda mayilerinde Total Oksidan seviye arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

Çalışma grubumuzdaki hastalardan eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların sıvı TAS düzeyleri kıyaslandığında, eksudatif sıvılı hastaların sıvı TAS düzeyi transuda grubunun sıvı TAS düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo12, Sekil 5).

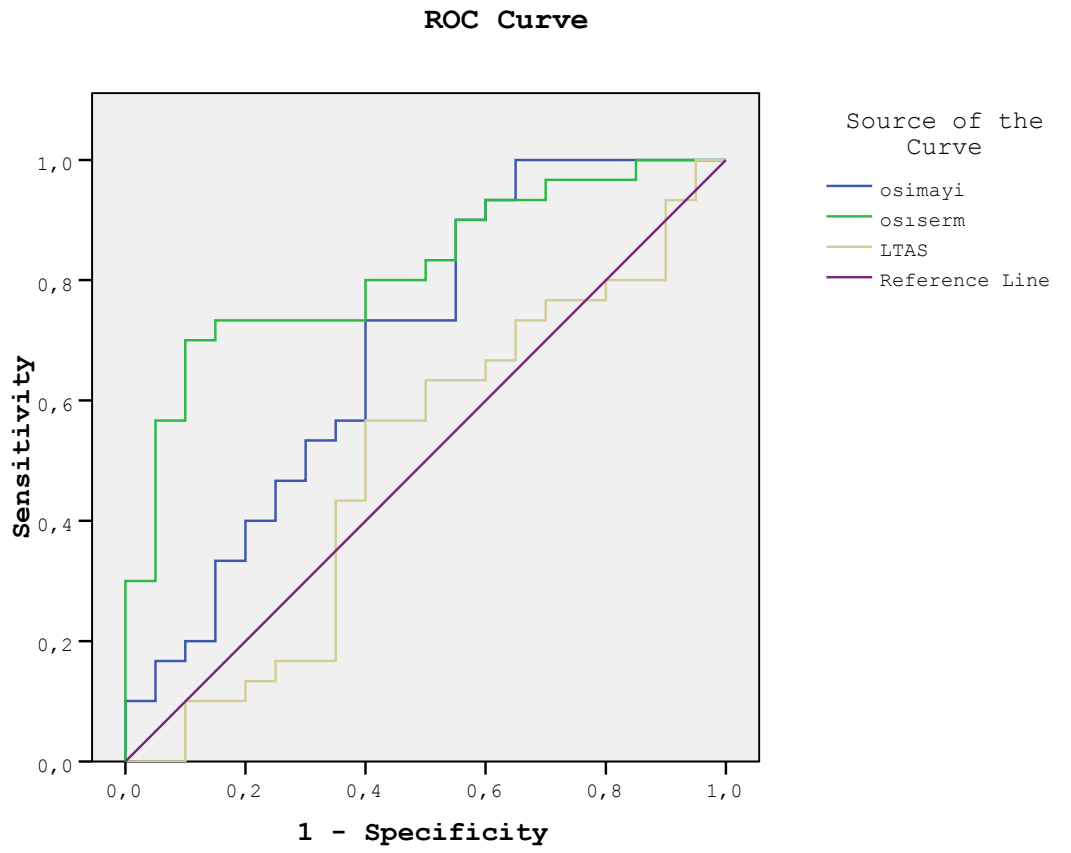


Şekil 5. Eksuda ve Transuda mayilerinde Total Antioksidan düzeyi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

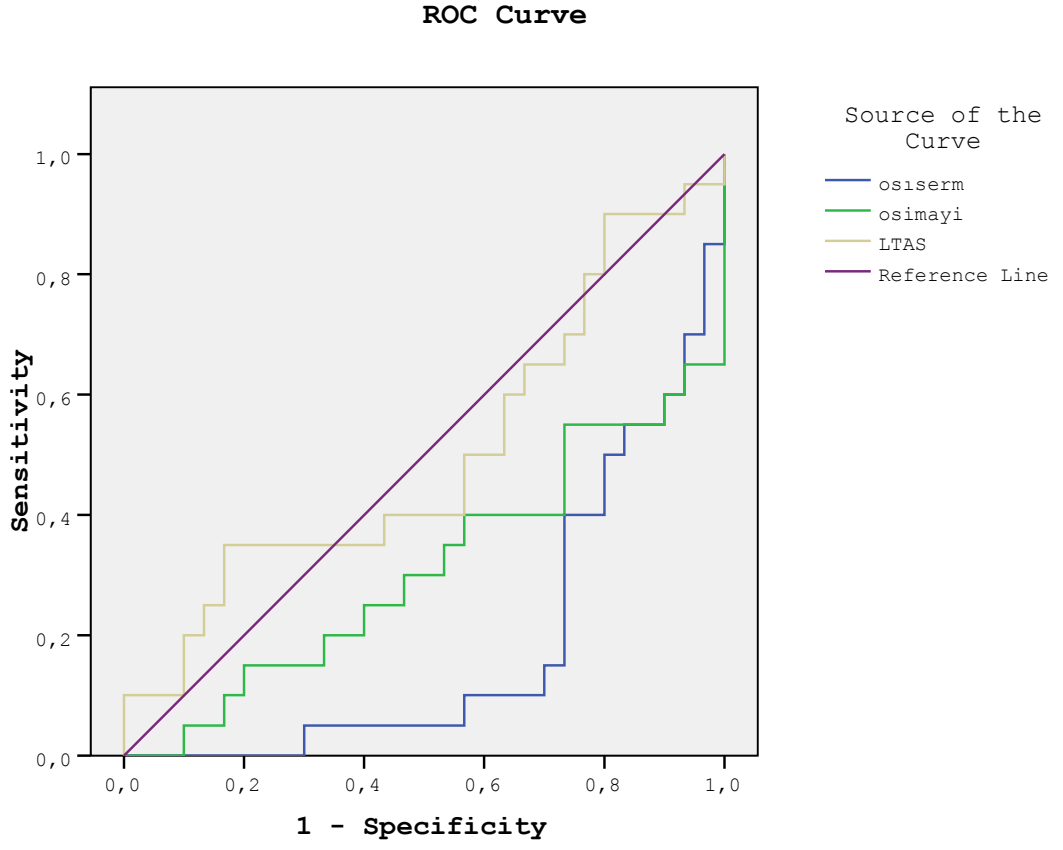
Çalışma grubumuzdaki hastalardan eksudatif ve transudatif sıvılı hastaların sıvı OSİ düzeyleri kıyaslandığında, eksudatif sıvılı hastaların sıvı OSİ düzeyi transuda grubunun sıvı OSİ düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Sekil 6).



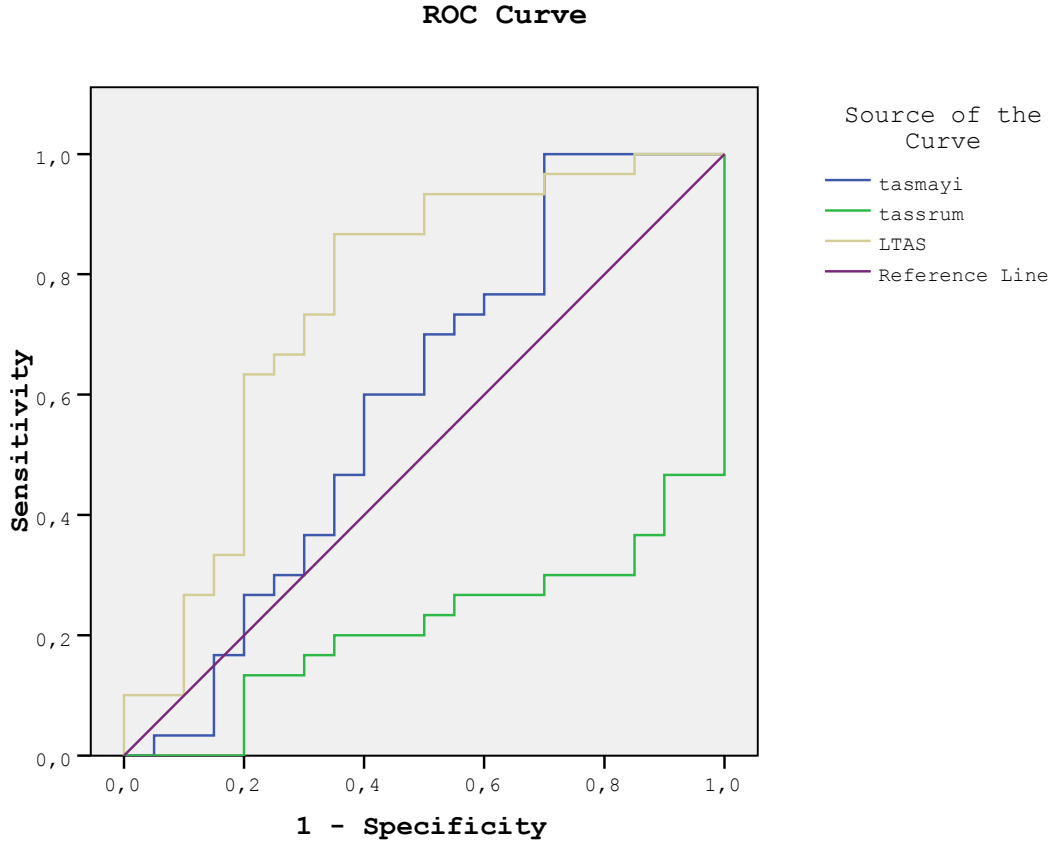
Şekil 6. Eksuda ve Transuda mayilerinde Oksidatif Stres İndeksi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



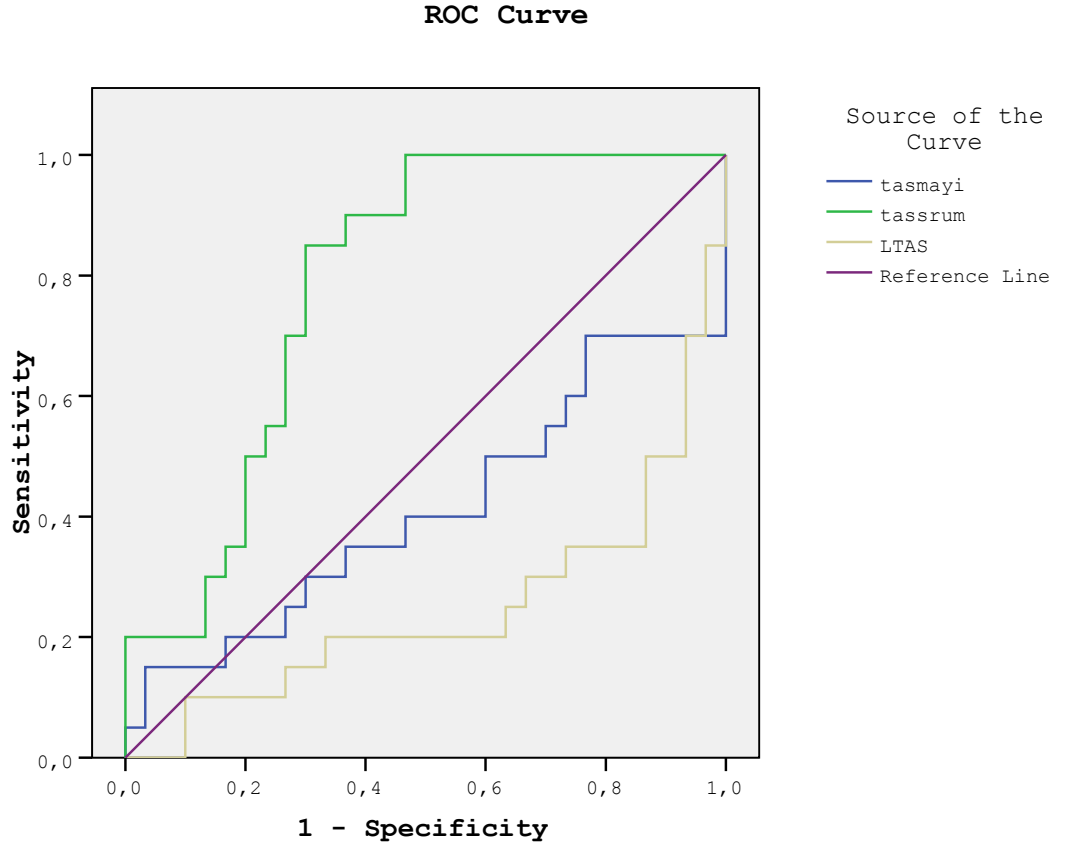
Şekil 7. Eksudatif sıvılı hastalarda sıvı ve serum OSİ değerleri



Şekil 8. Transudatif sıvılı hastalarda sıvı ve serum OSİ değerleri



Şekil 9. Eksudatif sıvılı hastalarda sıvı ve serum TAS değerleri



Şekil 10. Transudatif sıvılı hastalarda sıvı ve serum TAS değerleri

Eksudatif ve transudatif plevral mayiler arasında anlamlı ölçüde farklılık gösteren TAS ve OSİ'nin plevral mayinin karakterini belirlemede diagnostik değerini tespit etmek için ROC (receiver operating characteristics) analizini uyguladık. Ayrıca her iki parametrenin de plevral sıvıdaki değerlerini serum değerlerine oranlayarak tanısal değerleri veya Light kriterleri gibi eksuda-tansuda mayilerinin ayırımında kullanılabilirliğini inceledik. Yaptığımız ROC eğrisi analizinde serum OSİ değeri için eğri altında kalan alan yaklaşık 0.817, plevral mayi için 0.690, PS/S OSİ değeri için ise 0.498 bulundu. Buna göre serum OSİ değerleri eksuda mayilerinin tanısında %95 güven aralığı; 0.70-0.94 olarak en yüksek diyagnostik değer taşımaktadır (Şekil 7).

Bunun yanısıra ROC eğrisi analizinde serum OSİ değeri için eğri altında kalan alan yaklaşık 0.183, plevral mayi için 0.310, PS/S OSI değeri için ise 0.502 bulundu. Buna göre plevral mayi OSİ değerlerinin serum OSİ değerlerine oranı transuda mayilerinin tanısında %95 güven aralığı; 0.33-0.67 olarak en yüksek diyagnostik değere sahip olmasına rağmen istatistiksel olarak transuda karakterinde olan plevral mayilerinin tanısında OSİ değerleri anlamlılık taşımamaktadır (Sekil 8).

Ayrıca ROC eğrisi analizinde serum TAS değeri için eğri altında kalan alan yaklaşık 0.213, plevral mayi için 0.590, PS/S TAS değeri için ise 0.753 bulundu. Buna göre plevral mayi TAS değerlerinin serum TAS değerlerine oranı eksuda mayilerinin tanısında %95 güven aralığı; 0.60-0.90 olarak en yüksek diyagnostik değer taşımaktadır (Şekil 9).

Transuda mayi değerleri için yaptığımız ROC analizi sonuçları eksudalardan oldukça farklı idi. Bu hastalarda serum TAS değeri için eğri altında kalan alan 0.787, plevral mayi için 0.410, PS/S TAS değeri için ise 0.247 bulundu. Buna göre serum TAS değerleri transuda mayilerinin tanısında %95 güven aralığı; 0.66-0.91 olarak en yüksek diyagnostik değer taşımaktadır (Şekil 10).

5. TARTIŞMA

Birçok nedene bağılı olarak plevral boşlukta oluşan plevral sıvıların transuda-eksuda ayırımında, çok sayıda parametre çalışılmıştır. Başlangıçta, artmış plevral efüzyon LDH düzeyinin malign efüzyonların özelliği olduğu düşünülmüştür (89). Daha sonra Chadrasekhar ve arkadaşları 1969 yılında yayınladıkları çalışmalarında LDH'nin nonspesifik olduğunu ve transuda eksuda ayırımında protein ölçümünden daha iyi sonuç verdiğini belirtmişlerdir (90).

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 (56). Daha sonra başka çalışmalar da bunu doğrulamıştır (50,56,91,92). Light ve arkadaşları, 47 transudalı olgunun birinde (%2.1), 103 eksudalı olgunun birinde (%0.97) hatalı sınıflamışlardır (56). Romeo ve arkadaşları transudaların %27.2'sini ve eksudaların %1.6'sını hatalı sınıflamışlardır ve sensitiviteyi %98.4, spesifiteyi %77.3, doğruluk değerini %95 bulmuşlardır (91). Valdes ve arkadaşları Light kriterlerini kullanarak transudaların %21.6'sını, eksudaların %5.6'sını hatalı sınıflandırmışlar ve sensitiviteyi %94.6, spesifiteyi %78.4, doğruluk değerini %90.5 olarak bulmuşlardır (92). Burges ve arkadaşları çalışmalarında Light kriterlerini kullanarak %98 sensitivite ve %83 spesifite elde etmişlerdir (50). Romero ve arkadaşları, çalışmalarında sıvıları sadece LDH parametresine göre transuda ve eksuda olarak sınıfladıklarında sensitivite % 65.5, spesifite %100, doğruluk değeri %70.6 bulmuşlardır (91). Bizim çalışmamızda LDH düzeyini 200U/L aldığımızda, sadece iki transuda olgusunun LDH değerinin 200 U/L'nin üzerinde olduğunu saptadık. Romero ve arkadaşları çalışmalarında P/S LDH oranını kullanarak, transudaların %18.1'ini, eksudaların %7.2'sini hatalı sınıflamışlardır ve sensitivite %92.8, spesifite %81.8 ve doğruluk değeri % 91.1 olarak bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda P/S LDH oranını 0.6 olarak aldığımızda transuda olgularının tamamının bu sınırın altında olduğunu ve tüm eksuda olgularının bu sınırın üstünde olduğunu saptadık. P/S total protein oranı 0.5 olarak alındığında Light ve arkadaşları çalışmalarında transuda olgularının % 2.12'si, eksuda olgularının %8.8'i hatalı sınıflandırılmıştır (56). Romero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transuda olgularının %9.1' i, eksuda olgularının %12' si hatalı sınıflandırılmış ve sensitivite %88.1, spesifite %90.9, doğruluk değeri %88.5

bulunmuştur (91). Bizim çalışmada ise P/S total protein oranı 0.5 olarak alındığında, transudalı ve eksudalı olguların tamamı doğru sınıflandırılmıştır.

Daha yakın zamanda 1997 yılında, Heffner ve arkadaşları tarafından yapılan; 14 448 hastayı kapsayan 11 çalışmanın metaanalizinde, Light kriterleri için şu sonuçlar çıkmıştır: PS/S LDH oranının >0.6 olması %88 sensitivite %81.8 spesifiktir, PS/S total protein oranının >0.5 olması %89.5 sensitiv ve %90.9 spesifiktir ve LDH' in normal değerinin üçte ikisinden fazla olması %91.4 sensitiv ve %85 spesifiktir (93).

Light kriterlerinin yanında daha sonraları, kolesterol oranı, total bilirubin oranı gibi yeni parametreler ve özellikle KKY'ne bağlı plevral efüzyonların eksudalardan ayırımında da albumin gradienti kullanılmaya başlanmıştır (94). Plevral efüzyonların transuda-eksuda ayırımında Light kriterlerine göre albümin gradientinin üstün olmadığı ancak özellikle diüretik kullanan olgularda plevral efüzyonun doğru sınıflandırılmasında katkısı olduğu bildirilmektedir (47). Bizim çalışmamızda total protein düzeyi ile tanı konamayan hasta olmamakla birlikte, tüm eksudatif olgularda albümin gradienti < 1.2 idi. Sıvı LDH seviyesi 200 U/L'nin üstünde olan 2 transudalı olguda albumin gradientine göre doğru sınıflandırıldı. Bu 2 olgu da KKY nedeniyle diüretik kullanan hastalardı.

Papageorgiou ve arkadaşları, plevral sıvılı hastalarda yaptıkları çalışmada eksuda ve transudalı hastalarda sıvının eksuda ve transuda ayırımında sıvıda oksidatif stres ölçümü bakmışlardır. Bu çalışmada hidROSeroksit düzeyini ölçmüşler, eksudatif sıvılarda transudadan daha yüksek olduğunu saptamışlar ve sıvı oksidatif ölçümünün eksuda transuda ayırımında yeni bir marker olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada Light kriterlerine göre yanlış sınıflandırılan 106 hastada kendi önerdikleri yeni markerla doğru tanı konulduğunu bu markerla plevra sıvılarının eksuda transuda ayırımında %96.8 sensitivite, %96.3 spesivite ile çok yüksek oranda doğru tanı konabildiğini belirtmişlerdir (105).

Durak ve arkadaşları akciğer kanseri, tüberküloz ve kalp yetmezliği olgularında plevra sıvısı ve serum süperoksit dismutaz (SOD) değerlerini araştırmışlar ve tüberküloz grubunda en yüksek olmak üzere, tüm hasta gruplarının plevra sıvısı ve serum SOD değerlerini, kontrol grubu değerlerinden yüksek bulmuşlardır. Sonuçta bu enzim aktivitesinin, hücrel ve mitokondrial doku harabiyetinin saptanmasında özgül olmayan prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (42).

Hammouda ve arkadaşları, plevra sıvılarında transuda–eksuda ayırımında serbest oksijen radikal aktivitesinin bir göstergesi olan MDA üzerinde çalışmış ve MDA değerlerini eksuda özelliğindeki plevra sıvılarında, transuda özelliğindeki plevra sıvılarında olduğundan yüksek bulmuşlardır. Elde edilen değerlere göre, MDA'nın transuda–eksuda ayırımında kullanılabilecek yararlı bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (136)

Fırat ve arkadaşları plevra ve P/S MDA oranlarına göre MDA'nın transuda–eksuda ayırımındaki yerini araştırmışlardır. Transuda–eksuda ayırımında MDA düzeyine göre özgüllüğü %100, duyarlılığı %100 ve P/S oranına göre duyarlılığı %95, özgüllüğü %100 olarak bulmuşlardır (137)

Liu ve arkadaşları malign plevral sıvısı olan kanserli hastaların lenfositlerinde, yüksek DNA oksidasyon hasarı ve plazmalarında düşük TAK seviyesi olduğunu saptamışlardır (22). Bizim çalışma grubumuzdaki eksudatif sıvısı olan hastaların TAK'leri transudatif sıvılı hasta grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan daha düşüktü. Bu durum eksudatif sıvılı hastalardaki artmış OSİ değerlerinin saptanmasına katkı sağlayabilir.

Biz de çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde eksudatif plevral sıvılarda TOS'nin transudatif sıvılara göre anlamlı şekilde daha fazla artmış olduğunu saptadık. Bunun yanı sıra eksudatif sıvı özelliği gösteren hastaların serumlarında TOS ve OSİ değerlerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Eksudatif sıvılı hastaların serum OSİ değerleri eksuda mayilerinin tanısında %95 güven aralığı yüksek diagnostik değer taşımaktaydı.

Özellikle plevral sıvı TAS düzeylerinin serum TAS düzeylerine oranı incelendiğinde, her iki parametrenin tek tek yansıtımalarına göre birbirlerine oranı, yaptığımız ROC eğrisi analizlerine göre plevral sıvının eksuda-transuda ayırımında %95 oranında güvenilir bir marker olduğunu tespit ettik. Antioksidanların plevral efuzyonların etiyopatogenetik proseslerine bağlı olarak meydana gelen oksidatif stresden dolayı tüketilmelerinin eksudatif mayilerle transudalar arasında anlamlı derecede fark göstermemesine rağmen plevral sıvıdaki miktarının serumdaki miktarına oranının istatistiksel olarak oldukça anlamlı ve eksudatif mayilerin transudatif mayilerden ayırımında tanısallığa sahip olması yeni bir parametrenin bu alana kazandırılabilmesine ışık tutmaktadır. Fakat bu sonucumuzun daha geniş kapsamlı ileri çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir.

C-reaktif protein (CRP) inflamasyon ve doku hasarının bir göstergesi olarak günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli uyarılara yanıt olarak karaciğerden sentez edilir ve üretimi IL-6 ve TNF- α tarafından arttırılır. KiROSoulos ve arkadaşları pnomonik plevral sıvılı hastalarda plevral sıvı CRP seviyelerini malign ve tüberküloz plörezi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek buldular (23,24). Bu çalışma lokal inflamatuvar yanıtın plevral kavite içinde IL-6 ve TNF- α 'nın yapımını arttırdığı ve bunun bir sonucu olarak ta kendisini plevral sıvı ve serum CRP artışı ile gösteren sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığını gösterdi. Bu bulgular temelinde CRP'nin plevral alanda yapılmadığı, difüzyon yolu ile kandan plevral kaviteye geçtiği sonucuna varıldı. TNF- α immünitede görevli çeşitli hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında görev alan, pek çok hücre tarafından salgılanabilen proinflamatuvar bir sitokindir. KiROSoulos ve arkadaşları ise mikobakteriel ürünlerin monositlerce TNF- α üretiminin potansiyel bir uyarıcısı olduğunu ve bu nedenle tüberküloz plörezili hastalarda plevral sıvı TNF- α düzeyinin yüksek olduğunu bildirdiler (24). Tahhan ve arkadaşları da plevral sıvı TNF- α düzeylerini tüberküloz plörezili hastalarda diğer tanıli hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (104). Bu çalışmalarda plevral inflamasyon artışının plevra ve serumda inflamatuvar markerlere yansıdığı görülmektedir. Biz biliyoruz ki, eksudatif sıvılarda plevral yüzey hastalıktan etkilendiği halde transudatif sıvılarda plevra genelde salim olup onkotik ve hidrostatik basınçtaki değişikliklerin etkisi önemli olmaktadır. Eksudatif sıvılarda oksidatif stresin daha fazla artışı plevranın hastalıktan etkilenmesinin bir sonucu olabilir. Eksudatif sıvılarda inflamatuvar markerlerin daha fazla artış göstermesi bunu desteklemektedir. Bizim olgularımızdaki eksudatif sıvılarda oksidatif stresin daha yüksek saptanması, sıvıdaki artmış inflamasyonla ilişkili olabileceği gibi eksuda nedenli hastalıklarda diğer olgulara göre serum oksidan seviye yüksekliği de sıvıdaki bu yüksekliğe katkı sağlayabilir.

6.SONUÇ

Plevral sıvıların gerek intratorasik gerekse ekstratorasik birçok sebebe bağlı olarak oluşması, plevral sıvı varlığının rahatlıkla gösterilmesine rağmen, eksuda transuda ayırımında Light kriterlerinin zaman zaman yetersiz kalması yeni tanı yöntemlerinin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Çalışmamızda eksudatif sıvılarda oksidatif stresin göstergesi olan TOS ve OSİ'nin belirgin artış gösterdiğini bunun eksuda transuda ayırımında faydalı bir tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca plevral sıvıdaki TAS düzeyinin serum TAS düzeyine oranı da eksudatif mayilerde oldukça anlamlı bulundu ve bu hastalarda tanısız değer taşıması bakımından kullanılabilir bir parametre olabileceğini gösterdik. Bu oransal değer ve hastaların plevral sıvı ve serumlarındaki TAS, TOS ve OSİ değerlerinin, bu parametrelerin ucuz, güvenilir ve hızlı tespit edilebilmesi, oksidatif stresi yansıması ve özellikle eksudatif plörezilerde plevral sıvıda hızla yükselen bir marker olması nedeniyle ayırıcı tanıda yardımcı tetkik olarak düşünölmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Light RW (Ed). Pleural Diseas. Williams & Wilkins, Baltimore. 1995; 1-75,94-117, 129-167
2. Kalaycıoğlu O. Plevra hastalıkları. In: Numanoęlu N. (Ed). Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları 2001: 632-650
3. Shan SA. The Pleura. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 184-234
4. 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

5. 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; 2002:379-405
6. Vidinel İ. Akciğer Hastalıkları. Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir 1991; 4-5
7. 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
8. 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
9. N.Yılmaz,Plevranın Anatomi ve Histolojisi Solunum 2002 Plevra hastalıkları özel sayı Cilt 4 Ek 1 sayfa 73-75
10. Light KW. Physiology of pleural space Light KW Pleural Diseas. 4th.Ed.Philadelphia Lippincott 8.Williams 2001
11. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). Diagnosis of Diseases of the Chest. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1999:151-171
12. Gyriminski J. Krakovka P, Lypacewicz G. The Diagnosis of pleural effusions by Ultrasonic and Radiologic Techniques. Chest 1976;70;33-37
13. Marks WM, Filly RA, Callen RW.Real Time Evaluation of pleural Lesions:New observations,Regarding the Probability Obtaining Free Fluid.Radiology 1982;142:163-164
14. Light RW. Physiology of the pleural space. In: Light RW (Ed). Pleural Diseases. 3rd. ed. Maryland: Williams & Wilkins, 1995: Chapter 2: 7-17
15. Staub NC, Weiner-Kronish JP, Albertine KH. Transport trough the pleura; physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. In:Chretien J, Bignon J, Hirsch A. (Eds). The Pleura in Health and Disease.New York: Marcel Dekker, 1985; 30: 169.
16. Miserocchi G. Pleural pressures and fluid transport. In: Crystal RG, West JB,et al. (Eds). The lung: Scientific Foundations. Chapter 5,1,1,7, New York:Raven Press, 1991; 885-893.
17. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J, 1997; 10: 219-225

18. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 1984; 208: 401
19. Negrini D. Integration of capillary, interstitial and lymphatic function in the pleural space. In: Reed RK, McHale NG, Bert JL, et al.(Eds). *İnterstitium Connective Tissues and Lymphatics*. London: Portland Press, 1995; 283-299
20. 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
21. Öner Eyübođlu F. Plevra fizyolojisi ve plevral efüzyon patogenezi. Çavdar T, Ekim N (Ed). *Plevra Hastalıkları*. Toraks kitapları, sayı 4. Turgut yayıncılık. İstanbul 2003: 4-15
22. Liu X, Zhao J, Zheng R. DNA damage of tumorassociated lymphocytes and total antioxidant capacity in cancerous patients. *Mutat Res*. 539:1-8, 2003.
23. Daniil ZD, Zintzaras E, KiROSoulos T, Papaioannou AI, Koutsokera A, Kastanis A, Gourgoulianis KI. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J* 2007; 30: 957-64.
24. KiROSoulos TS, Kostikas K, Oikonomidi S, et al. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 910-8.
25. Guyton AC. : Lenfatik sistem interstisyel sıvı dinamiği, ödem ve pulmoner sıvı. *Fizyoloji cilt 2*. Çeviri gökhan N, çavuşoğlu H. 1986; 523-539
26. Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C; Pleural liquid and solute exchange. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140: 815-847
27. Fishman P. Alfred: *Pulmonary Disease and Disorders*, pleural dynamics and effusions. Volume III: 1988: 2117-2118
28. Black LF. The pleural space and pleural fluid. *Mayo Clin. Proc.* 1972; 47: 493-506
29. Akkaynak S. (Ed). *Solnum Hastalıkları*. Güneş Matbaası. Ankara 1988; 312-318
30. Balcı K. (Ed). *Göğüs Hastalıkları*. 2. Baskı Atlas Tıp Kitabevi. Konya 1991; 365
31. Light WR. *Pleural Diseases*. Forth Edition, Philadelphia; Lipincott Williams & Wilkins, 2001: 42-44
32. Loddenkemper R, Frank W. Pleural effusion, hemotorax, chylotorakx. In: Grassi C, Fishman AP (Ed). *Pulmonary Diseases*, London: McGraw-Hill, 1999:394-395

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 Immunol Immunopathol 1976; 6: 31-41
36. Desai KS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders, In; Armstrong P, Wilson AG, Dee Hansel DM. Imaging of diseases of the chest 3 rd ed. London: Mosby 2000: 727-87
37. Collins JD Burwell D. Furmanski S. et al. Minimal detectable pleural effusions Radiology 1972; 105: 11
38. Broaddus VC Light RW Disorders of the pleura General Principles and Diagnostic Approach in Murray JF, Nodal JA (Ed) Textbook of respiratory Medicine, Third Edition , W.B. Saunders Company, Philadelphia Vol 2, 2000; 1995-2012
39. Misserocchi G. Physiology and patophysiology of pleural fluid turnover Eur Respir . Jour. 1997; 10: 219-225
40. Broaddus VC Light RW Disorders of the pleura General Principles and Diagnostic Approach in Murray JF, Nodal JA (Ed) Textbook of respiratory Medicine, Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia Vol 2, 2000; 1995-2012
41. Fishman AP, Approach to the patient with respiratory symptoms. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders Third Eds. New York Mc Graw-Hill 1998: 361-393
42. Durak I, Canpolat O, Kavutçu M ve ark. Activites of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase in sera and pleural fluids from patients with lung cancer 1996; 10: 17-20.
43. Bartter T, Santerelli R, Akers SM, et al. The evaluation of pleural effusions Chest 1994; 106: 1209-14

44. Umeki S, Sumi M, Niki Y, Soejima R. Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infections and “comprised immune systems. Clin Chem 1987;33: 2230-3.
45. Light RW. Diagnostic approach in patient with pleural effusion. Eur. Respir Mon 2002; 22: 131-45.
46. Light RW. Pleural effusion. N Eng J Med 2002; 346(25): 1971-759
47. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997; 10: 476-81
48. Selçuk T. İnvazif tanı yöntemleri-1: torasentez, plevra biopsisi, torakoskopi. Çavdar T, Ekim N (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları; Sayı 4: 92-101
49. Barbers R, Fatel P. Thorasentesis made safe and simple. J Respir Dis. 1994; 15(9): 841-5
50. Burgess L.J., Maritz F.J., Frans Taljaard J.J. Comparative Analysis of the Biochemical parameters Used to Distinguish Between Pleural Transudates and Exudates. Chest 1995; 107: 1604-09
51. Dowling PA, Antony VB. Pleural effusion and pneumothorax. In: Davis GS, Marcy TW, Seward EA(Eds). Medical Management of pulmonary Diseases.New York: Marcel Dekker, 1999: 265-91
52. Kinasevitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. IN: Fishman AP(Ed). Fishman’ s Pumonary Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill, 1998: 1389-1049
53. Loddenkemper R. Pleural effusion. IN: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Eds). Comrehensive Respiratory Medicine. London: Mosby, 1999: 66.1-10
54. Winterbauer RH. Nonmalignant pleural effusions. In: Fishman AP (Ed). Fishman’ s Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill, 1998: 1411-27
55. Zimmerman LH. Pleural effusions. In: Goldstein RH, O’ Connell JJ, Karlinsky JB (Eds). A Practical Approach to Pulmonary Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 195-205
56. Lihgt RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: The diagnostic seperation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507-13
57. 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

58. Barter T, Santarelli RS, Pratter MR. Transudate vs exudate: Genug. Chest 1996; 109: 1419-20
59. M. Alexandrakis, S. Coulocheri, D. Kyriakov, D. Bouros, N. Xirouhaki, N. Sifakas, E. Castanas and G.D. Eliophoulos. Diagnostic value of ferritin, haptoglobulin, α 1-antitripsin, lactate dehydrogenase and complement faktors C3 and C4 in pleural effusion differantiation. Respiratory Medicine 1997. 91; 517-523
60. Alataş F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. Çavdar T, Ekim N. (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları. Sayı 4. Turgut yayıncılık . İstanbul 2003: 48-65
61. Sahn SA, Willcox ML, Good ST, et al. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. Lung 1979; 150: 63-9
62. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells pleural fluid. Their value in differential diagnosis. Arch Intern Med 1973; 132: 854-60
63. Yorgancıoğlu A. Plevral sıvı analizi-1, sıvının görünümü ve hcresel değerlendirme. Çavdar T, Ekim N. (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları.Sayı 4.Turgut yayıncılık. İstanbul 2003; 40-47
64. Petterson T, Klockars M, Hellstrom PE, et al. T and B lymphocytes in pleural effusions. Chest 1978; 73: 49-51
65. Lucivero G, Pierucci G, Bonomo L. Lymphocyte subsets in peripheral blood and pleural fluid. Eur Respir J 1988; 1: 337-40
66. Koss LG. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. 4 th ed. Philadelphia; J.B. Lipincott Company, 1992; 1082-220
67. Jones D, Lieb T, Narita M, et al. Mesothelial cells in tuberculous pleural effusions of HIV-infected patients. Chest 2000; 117: 289-91
68. Spriggs A, Boddington. The cytology of effusion and edition. New York 1968; 55: 141-2
69. Pettrsson T, Riska H. Diagnostic value of total and differential Leukocyte counts in pleural effusions. Acta Med Scand 1981; 210: 129-35
70. Okuba Y, Nakata M, Kuriawa Y, et al: NK cells in carsinatomatous and tuberculous pleurisy: phenotypic and functionel analyses of NK cells in peripheral blood and pleural effusions. Chest 1987; 92: 500-504

71. Chakko SE, Calwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure. It' s effect on pleural fluid chemistry. *Chest* 1989; 95: 798-802
72. Romero-Candeira S, Fernandez C, Martin C, et al. Influence of diuretics on the concentration of proteins and on the components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 681-6
73. Sahn SA. The diagnostic value of pleural fluid analysis In: Antony VB (Ed). *Seminars in Respiratory and Critical care medicine*. Thieme Medical Publishers. New York. 1995; 269-78
74. Light RW, Ball WC: Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225: 257-260
75. Stocker R. Induction of haem oxygenase as a defence against oxidative stress. *Free Radic Res* 1990; 9: 101-112.
76. Sahn SA, Good JT, Jr. Pleural fluid Ph in malignant effusions. *Ann Intern Med* 1988; 108: 345-349
77. Kjeldsberg CR, Knight JA. Pleural and pericardial fluids. In: Kjeldsberg CR, Knight JA (Eds). *Body fluids*. Chicago; American Society of Clinical Phathologists, 1993: 159-221
78. Light RW, Rodriguez RM Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med*. 1998; 19: 373-82
79. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14S-21S.
80. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, et al. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988; 93: 308-11
81. Arman D. Plevral sıvı analizi-3. İmmunolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme. Çavdar T, Ekim N. (Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları. Sayı 4. Turgut yayıncılık. İstanbul 2003: 66-75*
82. Light RW. Toracentesis and pleural biopsy. In: Wang KP (Ed). *Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders*. New York: Raven Press, 1989: 29-44
83. Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(17): 1312-9.

84. Caporaso N. The molecular epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1263-5.
85. Gackowski D, Speina E, Zielinska M, Kowalewski J, Rozalski R, Siomek A, Paciorek T, Tudek B, Olinski R. Products of oxidative DNA damage and repair as possible biomarkers of susceptibility to lung cancer. *Cancer Res.* 2003;63(16):4899-902.
86. Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *TumourBiol.* 2003;24(4):209-18.
87. Horvath et al. Soluble leukocyte selectin in the analysis of pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 362-368
88. Vliet AV, Cross CE. Oxidants, Nitrosants, and the Lung. *Am J Med.* 2000;109:398-421.
89. Wroblewski FF, Wroblewski R. The clinical significance of lactic dehydrogenase activity of serous effusions. *Ann Intern Med.* 1958; 48: 813-822
90. Chandrasekhar AJ, Palatao A, Dubin A, et al: Pleural fluid acid dehydrogenase activity and protein content. *Arch Intern Med.* 1969; 123: 48-50
91. Romero S, Candela A, Consecpcion M, Hernandez L, Trigo C and Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104: 399-404
92. Valdes L, Pose A, Suarez J, et al. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991; 99: 1097-1102
93. Heffner JE, Brown LK, Barbari CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 970-980
94. Roth BJ, O' Meara TF, Cragun WH: The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 546-49
95. 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.
96. Gencer M. Oksidatif stres benign ve malign akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında belirteç olabilir mi? *Akciğer Arşivi* :2005;6:89-92

97. Sener DE, Gönenç A, Akinci M, Torun M. Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct.* 25:377-382, 2006.
98. 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.
99. 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.
100. Fujimoto H, Sasaki J, Matsumoto M, Suga M, Ando Y, et al. Significant Correlation of Nitric Oxide Synthase Activity and p53 Gene Mutation in Stage I Lung adenocarcinoma spn. *J.Cancer Res.* 1998;89:696-70223.
101. 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.
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. MacNee W, Bridgeman MME, Marsden M, ve ark. The effects of N-Acetylcysteine and glutathione on smoke-induced changes in lung phagocytes and epithelial cells. *Am J Med* 1991;91(suppl 30):30s-60s.
104. Tahhan M, Ugurman F, Gozu A, Akkalyoncu B, Samurkasoglu B. Tumour necrosis factor-alpha in comparison to adenosine deaminase in tuberculous pleuritis. *Respiration* 2003; 70: 270-4
105. Evangelia Papageorgiou, MD; Konstantinos Kostikas, PhD; Theodoros KiROSoulos, BSc; Eleni Karetsi, MD; Georgios Mpatavanis, MD; and Konstantinos I. Gourgoulisanis, PhD Increased Oxidative Stress in Exudative Pleural Effusions* A New Marker for the Differentiation Between Exudates and Transudates? *Chestjournal.chestpubs.* December 28, 2009
106. 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.
107. Aycicek A, Erel O and Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr.* 164:775-778, 2005.

108. Mohan K, Dos VN. Oxidant stress, antioxidants, nitric oxide and essential fatty acids in bronchial asthma. *Med Sci Res* 1997;25:307-309.
109. Jobsis Q, Raatgeep HC, Hermans PWM. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *EurRespir J* 1997;10:519-521.
110. Olopade CO, Zakkar M, Swedler WI, Rubinstein I. Exhaled pentane levels in acute asthma. *Chest* 1997;111:862-865.
111. Dworski R. Oxidant stress in asthma. *Thorax* 2000; 55 (suppl2):S51-S53.
112. AlataşÖ, Metintaş M, Çolak Ö, ve ark. Bronş kanseri ve malign plevral mezotelyomada plazma lipid peroksit düzeyleri. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD), XXIII. Ulusal Kongresi, 11-14 Haziran 1995, İstanbul, TP-20.
113. Özkan Y, Torun M, Şimşek B. Serum malondialdehyde (MDA) levels in lung cancer. International Congress on Free Radicals in Health and Disease Med Org (Abstracts). İstanbul 1995: P-182.
114. 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.
115. Feeney L, Berman ER. Oxygen toxicity: Membran damage by free radicals. *Invest Ophthal* 1976; 15: 789-792.
116. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 583 -599.
117. Bolann B J, Ulvik RJ. Improvement of a direct spectrophotometric assay for routine determination of superoxide dismutase activity. *Clin Chem* 1991;37:1993-1999.
118. Peskin AV, Koen Y M, Zbarsky I B. Superoxide dismutase activity in tumors. *FEBS Lett* 1977;78:41-45.
119. Peskin AV, Zbarsky I B, Konstantinov AA. An examination of the superoxide dismutase activity in tumor tissue. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1976;229:751-754.
120. 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.
121. Lankin U Z, Gurevich S M. Inhibition of peroxidation of lipids and detoxification of lipoperoxides by protective enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and

glutathione reductase) in experimental malignant growth. Dokl Akad Nauk SSSR 1976;226:705-708.

122. 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.

123. Henderson W. The role of leukotrienes in inflammation. Ann Intern Med 1994; 121: 684 - 697.

124. Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on pROSosed mechanisms of pathogenesis. Ann Intern Med 1994; 120(9): 771 – 778

125. Halliwell B. Drug antioxidant effects. Drugs 1991; 42(4): 569 - 605.

126. Kour H, Perkins MJ. The free radical chemistry of food additives, In Ed: Arvoma O.I, Halliwell B. Free radicals and food additives, 1991; New York.

127. McCord J. Human disease, free radicals and the oxidant /antioxidant balance. Clin Biochem 1993; 26: 351 - 357.

128. Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987; 107: 526 - 545.

129. Saran M, Michel C, BorsW. Reaction of NO with superoxide. Free Radic Res 1990; 10: 221 - 226.

130. Lowenstein C, Dinerman J, Snyder S. Nitric Oxide: A physiologic messenger. Ann Intern Med 1994; 120:227- 237.

131. Grozdanovic Z, Briining G, Baumgarten H. Nitric Oxide:A novel autonomic neurotransmitter. Acta Anat 1994; 150: 16-24.

132. Witztum J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 1994; 344 (Sep.17) : 793 - 795.

133. Regnström J, Nilsson J, Tornvall P et al. Susceptibility to low – density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. Lancet 1992; 339 (May 16): 1183-1186.

134. 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. Deshpande RG, Khan MB, Bhat DA, Navalkar RG. Superoxide dismutase activity of Mycobacterium tuberculosis isolated from tuberculosis patients and the immunoreactivity of superoxide dismutase from M. tuberculosis H37Rv. Tuber Lung Dis. 1993, 74:388-394.

135. Erel O. A new automated colometric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
136. Hammouda RMA, Khalil MMM, Salem A. Lipid peroxidation product for separation of pleural exudates. *Clin Chem* 1995; 41:1314-5.
137. Fırat H, Köktürk O, Fırat S ve ark. Lipid peroxidation products for separation of pleural exudates from transudates. ERS Annual congress Berlin, Germany, September 20-24, 1997.
138. Ganas K, Loukides S, Papatheodorou G, ve ark. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *RespirMed* 2001;95:649-654.
139. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-1060.
140. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension. *Free Radical Res Commun* 1993;19:59-66.
141. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacology* 2001;429:195-207.
142. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:531-537.
143. 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.
144. Demir T, Aydemir A, Güler S, ve ark. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. *Solunum* 1999;1:43-47.
145. Demircin G, Öner A. Serbest radikaller, reaktif oksijen molekülleri ve oksijen hasar. *Klinik Bilimler* 1998;4:439-445.
146. Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 1987;45:337- 351.
147. Beutler E. Red cell metabolism and hemolysis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1987;50:1453-1460.
148. Fırat İH, FıratS, Ekim N. Oksidan stres ve akciğerler. *Heybeli Ada Tıp Bülteni* 1997;3:80-88.

149. Dohlman AW, Black HR, Royal JA. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in paediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 955-960
150. Erel Ö. A Novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004;37:112-19.