

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları ve Tbc
Anabilim Dalı**

**MALİGN PLEVRAL SIVILARIN AYIRICI TANISINDA
BAZI BİYOLOJİK MARKIRLARIN
(CRP, CEA, IL 6, IL 8, TNF α)
PREDİKTİF DEĞERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof . Dr. Mehmet COŞKUNSEL**

Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN

Diyarbakır 2009

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOT.....	44
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR.....	
ÖZET.....	59
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	63

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Füsün Topçu, öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Mehmet Coşkunsel, Prof. Dr. M. Recep Işık, Prof. Dr. Abdurrahman Şenyiğit, Doç. Dr. Gökhan Kırbaş, Yrd. Doç. Dr. Levent Akyıldız, Yrd. Doç. Dr. Tekin Yıldız, Yrd. Doç. Dr. Güngör Ateş, Yrd. Doç. Dr. A. Çetin Tanrikulu ve Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman Abakay 'a teşekkür ederim.

Rotasyonlarım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, İç Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Radyoloji, Kardiyoloji Anabilim Dallarını, öğretim üyeleri ve asistanlarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında, değerli görüş ve önerileri ile yol gösteren ve hoşgörüsü ile pozitif enerji veren tez yöneticim Prof. Dr. Mehmet Coşkunsel'e, istatistiksel analizlerin hazırlanmasında mütevazı üslubuyla yol gösteren Prof. Dr. M. Yusuf Çelik'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Klinikte beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, değerli hocalarım, sevgili doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma, huzurlu bir çalışma ortamı sağladıkları için ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlığımın en zor günlerinde her zaman desteğini gördüğüm sevgili aileme, eşim Velat'a ve neşe kaynağım oğluma teşekkür ederim.

Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN

KISALTMALAR DİZİNİ

- AC:** Akciğer
ADA : Adenozin Deaminaz
ARB: Asido Rezistan Basil
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CA: Kanser
CEA : Karsinoembriyonik Antijen
CRP : C Reaktif Protein
IL-1: İnterlökin 1
IL-6 : İnterlökin 6
IL-8 : İnterlökin 8
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MPE : Malign Plevral Efüzyon
MPM : Malign Plevral Mezotelyoma
MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPD : Pürifiye Protein Derivesi
PPE : Parapnömonik Efüzyon
PMNL: Polimorfonükleer Lökositler
TBC : Tüberküloz
TNF α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa
USG : Ultrasonografi
VATS : Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, Sitokin, CRP, CEA

GİRİŞ VE AMAÇ

Plevral sıvı (plevral efüzyon), plevra boşluğunda anormal sıvı birikimi olarak tanımlanır. Plevral efüzyon pek çok değişik etyoloji ile ilgili olabilir ve intratorasik veya sistemik hastalıklarda ortaya çıkabilir. Plevra sıvısının varlığını klinik ve radyolojik olarak ortaya koymak kolay olmakla birlikte, sıvının etyolojisini tespit etmek o kadar da kolay değildir.

Radyolojik yöntemler, sıvının biyokimyasal ve hücrel analizi, sitolojik muayene, mikrobiyolojik analizler, kapalı veya açık biyopsi işlemleri gibi tüm diagnostik işlemler yerine getirilse bile tanı alamayan hastalar olabilmektedir. Sıvıların bazıları tanısal işlemler sırasında kendiliğinden kaybolabildiğinden viral etyolojiyi düşündürmektedir. Bazı tanı konulamayan plevra sıvıları ise klinik seyrindeki özellikler nedeniyle kesin kanıt olmasa da malign kabul edilmektedir. Bazen de hiçbir şekilde tanı konamayan ve idiyopatik plevra sıvısı tanısını alan selim seyirli sıvılar ortaya çıkabilmektedir. Ülkemizde yayınlanmış yüz elliye yakın yayının, onunda plevral efüzyonların etyolojik nedenleri araştırılmıştır. İncelenen ve derlenen on yayın sonucuna göre, plevral efüzyonların en sık nedeni olarak, malign plevral efüzyon (MPE) (% 36), parapnömonik efüzyon (PPE) (% 22), tüberküloz (tbc) plörezi (% 17), konjestif kalp yetmezliğine (KKY) bağlı (% 15) olarak tespit edilmiştir (1).

MPE'leri teşhis etmede; plevral sıvının elektron mikroskopik incelenmesi, plevral sıvı hücrelerinin kromozom analizi, plevral sıvı karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesinin ölçümü ve LDH izoenzimlerinin ölçümü gibi birçok tanısal test önerilmiştir (2). Ayrıca tanı amaçlı plevral sıvıda çok sayıda tümör markırı çalışılmıştır (3, 4). Bunlardan plevral sıvılarda en yaygın olarak araştırılanı CEA'dır (5). Alataş ve ark.ları, malign sıvılarda ölçülen CEA seviyesini benign sıvılara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır (6). Plevral sıvılarda yapılan çalışmalarda malignite kaynaklı plevra sıvılarında CEA'nın % 34-% 88 arasında yükseldiği bildirilmiştir (7). Özellikle sitolojisi negatif olan olgularda CEA'nın tanısal değerinin fazla olduğu bildirilmiştir (8).

CRP enflamasyon ve doku hasarını göstermede sıkça kullanılan bir akut faz proteinidir (9). CRP seviyesi, plevral sıvıda da çalışılmış (10,11) ve benign sıvılarda malign sıvılara oranla daha yüksek bulunmuştur (10).

Plevra içerdiği hücresel elemanlar ve bunların ürettiği etkileştiği medyatörler nedeniyle dinamik ve metabolik olarak aktif bir membrandır. Bu nedenle plevral hastalıklarda immünolojik mekanizmaların araştırılmasına ve anlaşılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Plevrada enflamasyon oluşması, vasküler permeabilitede artışa yol açar. Artmış sıvı yapımı ve/veya azalmış lenfatik drenaj sonucu plevral sıvı birikimi olur. Bu plevral sıvı, proteinler, enflamatuar hücreler ve medyatörlerden yana zengindir (12, 13). Malign ve benign plevral efüzyonlarda sitokin üreten hücreler ve sitokinlerin varlığı rapor edilmiştir (13, 14).

IL-6; T ve B hücre fonksiyonlarını düzenleyen, lenfoid ve nonlenfoid hücrelerden sentezlenen, multifonksiyonel bir sitokindir ve akut faz protein cevabının güçlü bir başlatıcısıdır (15-17). IL-6'nın malign ve benign efüzyonları ayırabilme özelliği ile ilgili çeşitli muhalif sonuçlar raporlanmıştır (18-20). IL-6, akut ve kronik plevral enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur (21, 22). Bernard ve ark.ları IL-6'yı tümoral bir süreçle spesifik olarak ilişkilendirmemişlerdir (23). Alexandrakakis ve ark.ları ise malign efüzyonlu hastaların plevral mayi IL-6 düzeylerini benign efüzyonlara kıyasla yüksek bulmuşlardır (19).

IL-8; enflamatuar süreçte, lökositlerin kemotaksisinde medyatör ve regülatör olarak rol alır. Kanseri ve kanseri olmayan hastaların plevral sıvı IL-8 düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu değer kanser hastalarında daha yüksek bulunmuştur (19). Başka çalışmalarda ise IL-8 seviyesi enfeksiyöz plevral efüzyonlu vakalarda non enfeksiyöz plevral efüzyonlulara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (24-26, 13, 27-30).

TNF α , çeşitli hücre tipleri tarafından oluşturulan bir proinflamatuar sitokindir. Enfeksiyöz plevral efüzyonla birlikte (18), malign plevral efüzyonlarda da (20), TNF α düzeylerinde yükseklik saptanmıştır.

Biz de bu çalışmamızda, eksuda vasfındaki plevral sıvılarda, malign ve benign efüzyonları ayırt etmede, plevral sıvı sitolojisi ve plevral biyopsi gibi bilinen tanı modalitelerinin yanında, CRP, CEA, IL6, IL8, TNF α , gibi nisbeten basit, hızlı

sonuç alınabilen çeşitli biyokimyasal markırların yararlı olup olamayacaklarını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Plevranın Anatomi ve Histolojisi

Plevra, akciğerler, mediasten, perikard ve göğüs duvarını kaplayan, yarı geçirgen seröz bir membrandır. Plevral boşluk, yaklaşık 10-20 mikron genişliğinde potansiyel bir boşluktur. Normalde bu boşlukta 0.1-0.2 ml/kg, yaklaşık 5-15 ml sıvı bulunur (31). Pariyetal plevra kapillerlerinden 0.01 ml/kg/saat hızla sıvı plevral aralığa salınırken, 0.20 ml/kg/saat hızla da pariyetal plevra lenfatikleri tarafından emilmektedir. Bu da yaklaşık olarak günlük 1-2 lt sıvı değişimi demektir. Plevranın ana görevi solunum anında akciğerlerin toraks içindeki hareketlerini kolaylaştırmaktır. Normal şartlarda plevra sıvısı içeriği Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Plevral sıvı içeriği

Hacim	0,1-0,2 ml/kg
Hücre/mm³	1000-5000
% Mezotel hücresi	% 3-70
% Monosit	%30-75
% Lenfosit	% 2-30
% Granülosit	% 10
Protein	1-2 gr/dl
% Albumin	% 50-70
Glukoz	= plazma düzeyi
LDH	< % 50 plazma düzeyi
pH	>= plazma

Plevra, histolojik olarak bir mezotel hücre tabakası (mezotelyum) ve hemen bu tabakanın altındaki kollajen ve elastin liflerden zengin gevşek bir bağ dokusundan (subplevral konnektif doku) oluşur. Bağ dokusunda kan damarları, kapillerler ve lenfatikler yer alır. Genel olarak insanlarda visseral plevranın altındaki bağ dokusu, pariyetal plevranın altındaki bağ dokusundan 2 – 3 misli daha kalındır. Visseral plevranın submezotelyal konnektif dokusu akciğerlerin içine doğru ilerleyen septalar oluşturur. Bu septalar pulmoner parankime destek sağlarken, öte yandan gaz alışverişini kolaylaştıran alt bölmeler oluşturur. Pariyetal plevra altında endotorasik fasia vardır. Pariyetal plevra bu fasiya aracılığıyla göğüs duvarıyla gevşek bir ilişki kurar.

Plevral Sıvının Fizyolojisi

Plevral boşluk, mezotelyal hücrelerle kaplı olan pariyetal ve visseral plevra yaprakları arasında kalan alandır. Bu iki tabaka arasında bulunan sıvı, kayganlığı sağlayarak yaprakların birbirine sürtünmesini önlemektedir. Plevral boşluktaki negatif basınç ise akciğer elastik rekoil geri çekim gücüne karşı koyarak alveollerin sürekli açık kalmasını sağlamada ve solunum işinin devamlılığını gerçekleştirmede önemli rol oynamaktadır. 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. Normal koşullarda plevral sistemik damarlardan plevra boşluğuna ortalama 0.6 ml/saat hızla filtre edilen düşük protein içerikli plevral sıvı aynı hızla plevra lenfatiklerinden absorbe edilmektedir. İnsanlarda günde 500 ml'ye kadar plevral sıvının lenfatik kanallar aracılığıyla emilebileceği iddia edilmiştir (32). Sağlıklı bir bireyde, 0.1-0.2 ml/kg miktarında bulunan plevral sıvının oluşumu ya da emilimi sırasında gelişecek bozukluklar plevral alanda aşırı sıvı birikimine neden olmaktadır. Sıvı içeriğinde ortalama 1700/mm³ beyaz küre bulunup, bunun % 75'ni makrofajlar, % 23'nü lenfositler oluşturur.

Plevral efüzyon, plevral sıvının sekresyonu ile absorpsiyonu arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Plevral sıvının fazla üretilmesi veya lenfatik obstrüksiyona bağlı absorpsiyonda azalma, plevral efüzyon oluşumunun temel mekanizmasıdır. Bununla beraber plevral boşluktaki hidrostatik ve onkotik

basıncıların değişikliğe yol açan, akciğerden veya başka organlardan kaynaklanan patolojiler de plevral efüzyona yol açabilir. (Tablo 2) (33). Sol ventrikül yetmezliği, pnömoni ve pulmoner emboli gibi patolojiler akciğerdeki interstisyel basıncı artırarak plevral sıvı üretiminin artmasına sebep olurlar. Vena kava superior sendromunda görülen artmış sistemik venöz basınç, plevral sıvının absorpsiyonunu azaltır. Sirozda görülen azalmış serum albümin düzeyi, onkotik basınçta azalmaya bağlı olarak sıvının kapillerlerden fazla miktarda kaçmasına ve absorpsiyonun azalmasına yol açar. Ayrıca batında sıvı birikimi de diyaframdaki kanallar aracılığıyla, plevral boşluğa sıvı geçmesine sebep olur. Tümöre bağlı plevral efüzyonlar ise lenfatik veya bronşiyal obstrüksiyonun yanı sıra, pulmoner arterdeki bir tümör embolisinden veya tümör hücrelerinden üretilen fazla miktarda sıvıdan kaynaklanabilir. Tümörler hipoalbuminemi gibi sistemik etkileri aracılığıyla da plevral efüzyona neden olurlar. Radyasyon tedavisi ve bazı kemoterapi ilaçları (metotreksat, siklofosfamid, bleomisin) ise plörit oluşturup, plevral sıvının absorpsiyonunu bozabilir.

Tablo 2.Plevral efüzyonun en sık rastlanan oluşum mekanizmaları

Kapiller geçirgenlikte artış: Pnömoni Tümör implantları
Hidrostatik basınçta artış: Konjestif kalp yetmezliği
Onkotik basınçta azalma: Hipoalbuminemi (<i>Siroz, Nefrotik sendrom vs.</i>)
İntraplevral negatif basınçta artma: Atelektazi
Lenfatik drenajda azalma: Tümörle lenfatik obstrüksiyon Radyasyona bağlı fibrozis Yaygın lenfatik metastaz

PLEVRAL SIVI OLUŞUMU

1-Plevral kapillerler ve plevral sıvı oluşumundaki rolleri

Plevral kapillerler ile plevra boşluğu arasındaki sıvı hareketi Starling kanununa göre olur (34). Eğer bu kanun plevraya uygulanırsa aşağıdaki denklem ortaya çıkar.

$$QF: Lp.A [(P_{cap}-P_{pl}) - dd (p_{cap}-p_{pl})]$$

QF= sıvı hareketi, Lp= filtrasyon katsayısı, A= membran yüzey alanı

Pcap= kapiller hidrostatik basınç, Ppl= plevral hidrostatik basınç, ppl= plevral onkotik basınç, pcap= kapiller onkotik basınç, dd= zarın solid süzme katsayısını ifade eder.

Q sayısı sıfır ile bir (0-1) arasında değişkendir. Bir olduğu zaman, solitlerin yarıçapı zarın porlarından daha büyüktür ve solit geçişi olmaz. Sıfır olduğunda ise porların yarıçapı solit geçişine izin verecek kadar geniştir. $0 < Q < 1$ ise solit geçişinde kısmi bir kısıtlama vardır (34). Pariyetal plevrada hidrostatik basınç (HB) 30 cm H₂O iken plevral basınç -5 cm H₂O'dur, böylece net HB $[30 - (-5)] = 35$ cm H₂O olup kapillerlerden plevral boşluğa sıvı hareketini sağlar (35). Normalde az miktardaki plevral sıvı çok az miktarda protein içerir ve 5 cm H₂O 'luk bir onkotik basıncı vardır. Plazma onkotik basıncı 34 cm H₂O olup, net onkotik basınç gradienti $34 - 5 = 29$ cm H₂O'dur. Böylece net gradient $35 - 29 = 6$ cm H₂O dur. Bu da kapillerlerden pariyetal plevra boşluğuna sıvı akımına neden olur. Visseral plevrada beklenen sıvı akımı için net gradient 0'a yakındır (35).

2-İnterstisyel boşluk ve sıvı oluşumundaki rolü

Yüksek basınç veya yüksek permeabiliteli pulmoner ödem plevral sıvı birikimine neden olabilir. Oluşan plevra sıvısı direkt olarak wedge basınç yükselmesine bağlıdır. Plevral sıvı birikmesi ancak pulmoner ödem geliştikten sonra ortaya çıkar. İnterstisyel sıvı artışı ile subplevral interstisyel basınç da artar. Visseral plevra kalın olmasına rağmen visseral plevradan sıvı hareketini engelleyecek bariyer

zayıftır. Bu nedenle subplevral interstisyel basınç artınca, sıvı visseral plevrayı geçerek plevra boşluğuna girer (35, 36).

3-İntratorasik lenfatik veya kan damarları ve sıvı oluşumundaki rolü

Eğer duktus torasikus hasara uğrarsa lenf sıvısı plevral boşlukta birikerek şilotoraksa yol açar. Toraksta büyük bir kan damarı, travma veya hastalık nedeniyle hasara uğrarsa plevra boşluğunda kan hızla birikerek hemotoraksa neden olur (35).

4-Periton boşluğu ve sıvı oluşumuna etkisi

Periton boşluğunda serbest sıvı mevcutsa ve diyafragmatik açıklıklar varsa plevral sıvı oluşur. Bu durumlarda plevra boşluğundaki basınç periton boşluğundan az (daha negatif) olduğundan, sıvı periton boşluğundan plevra boşluğuna doğru akar (35).

PLEVRAL SIVI ABSORPSİYONU

Plevral boşluk, pariyetal plevradaki stomalar aracılığı ile, lenfatik damarlarla irtibat halindedir. Bu tip stomalar visseral plevrada bulunmaz. Proteinler, hücreler ve diğer maddeler pariyetal plevradaki lenfatiklerle plevral boşluktan temizlenir (35). Plevra lenfatikleri -10 cm H₂O' luk subatmosferik bir basınç oluşturabilirler, ayrıca plevral sıvı hacim artışına bağlı olarak akım hızlarını 20 kat arttırabilirler (37). Kısmen lenfatik damarların düz kaslarının miyojenik ritmik kontraksiyonu ve kısmen de solunum hareketleri ile, doku basıncı değişikliklerine bağlı olarak lenfatik aktivite, pulsatil bir karakter gösterir. Drenaj da kendine ait bazı özellikler gösterir. Plevral boşluğun aşağı kısımlarından daha fazla drenaj olur ki bunlar diyafragmatik yüzey ve mediastinal bölgelerdir. Filtrasyon ve absorpsiyon alanlarının ayrı olması plevral sıvının plevral boşluk içinde dolaştığını gösterir.

PLEVRAL ARALIKTA SIVI BİRİKİMİ

Plevral aralıkta sıvı birikimi nedenleri:

Plevral boşlukta, normalin ötesinde sıvı birikiminin iki temel nedeni; artmış sıvı oluşumu ve azalmış sıvı emilimidir.

Artmış plevral sıvının patogenetik nedenleri; akciğerin intertisyel alanında artmış sıvı, plevral intravasküler hidrostatik basınçta artma, plevral aralıkta artmış protein konsantrasyonu, intraplevral negatif basınçta artma, peritoneal kavitede fazla sıvı (asit) birikimi ya da duktus torasikusun açılmasıdır. Plevral sıvı emiliminde azalma ise plevral lenfatik drenajın azalması, lenfatik akım obstrüksiyonu ya da sistemik vasküler basınçta artma nedeniyle oluşur. Dolayısıyla plevral aralıkta fazla sıvı toplanması plevra, akciğer veya lenfatikler sağlamken, sadece hidrostatik ve ve/veya onkotik basınç değişikliklerine bağlı olarak serumdan fazla ultrafiltrasyon nedeniyle oluşabileceği gibi, doğrudan plevra, akciğerler ya da lenfatik akımda patolojik değişiklikler sonucu da oluşabilir. Birinci grupta toplanan sıvı serumun bir ultrafiltratıdır. Yani normal fizyolojik plevral sıvı ile aynı protein ve hücre özelliklerini taşır. Bu tip sıvılara, transuda niteliğinde plevral sıvı denir. Akciğerler veya lenfatiklerin patolojik değişikliğe uğradığı ikinci durumda, plevral sıvı, normal fizyolojik plevral sıvıya göre daha yüksek konsantrasyonda protein, hücre ve bazı diğer elemanları içerir. Bu tip sıvılara da eksuda nitelikli plevral sıvı denir. Plevral sıvı bir komplikasyondur. Başka sistemlere veya toraksın içerisinde yer alan yapılara ait birincil bir patolojinin, bir hastalığın, oluşturduğu komplikasyondur. Pek çok hastalık bu komplikasyona neden olabilir. Tablo 3 ve 4’de transuda nitelikli ve eksuda nitelikli sıvıların sebepleri yer almaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, bu ülkede yılda yaklaşık 1 400 000 plevral sıvılı olgu tanı almakta, plevral sıvı saptama hızı yılda 4/1000 kişi olarak verilmektedir. Neden olan ilk üç hastalık; KKY nedenli plevral sıvı, PPE ve MPE’dir. Bunlar, toplam plevral sıvı nedenlerinin % 70’inden fazlasından sorumludur. Ülkemizde böyle nedensel bir dağılımı sağlıklı olarak belirlemek, serileri veren yayınlarda transudatif sıvıların yayın kapsamına yeterince girmemesi ve bir serinin sadece bir servis veya bir hastanenin kısıtlı sayıdaki olgusunu içermesi dolayısıyla mümkün değildir. Ancak yayınlanan serilerin özellikleri esas alınarak

yapılan çeşitli projeksiyonlarla, ülkemizde de yılda yaklaşık 250 000'den fazla olgu olması gerektiği, nedensel sıralamada ise tbc plörezinin mutlaka daha üst sırada yer alması, çok güvenilir olmamakla birlikte malign plevral mezotelyomanın (MPM) da biraz daha üst sıraya çıkması gerektiği kabul edilebilir.

Tablo 3. Transuda nitelikli plevral sıvı nedenleri

Konjestif kalp yetmezliği
Siroz
Nefrotik sendrom
Vena cava süperior sendromu
Fontan prosedürü
Ürinotoraks
Periton dializi
Glomerülonefrit
Mixödem
Pulmoner emboli
Sarkoidoz
Santral venöz katater komplikasyonu
Meigs sendromu
Malign hastalıklar
Plevraya beyin-omurilik sıvısı kaçağı

Tablo 4. Eksudatif nitelikte plevral sıvı nedenleri

Enfeksiyon Hastalıkları: -Pnömoniler -Tbc	
Malign Hastalıklar: -Metastatik Patolojiler -Mezotelyoma	Hemotoraks
Pulmoner Emboli	Şilotoraks
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları: -Pankreatit -Özefagus Perforasyon -Subdiafragmatik Abse -İntrahepatik Abse -İntrasplenik Abse -Diafragmatik Herni -Karaciğer Transplantasyonu Sonrası -Abdominal Cerrahi Sonrası	İlaç Nedenli Plevral Sıvı: -Nitrofurantoin -Dantrolene -Metiserjid -Bromokriptin -Amiodarone -Prokarbazin -Metotrexat
Kollajen Vasküler Hastalıklar: -Sistemik Lupus Eritomatozis -İlaça Bağlı Lupus -Sjögren Sendromu -Wegener Granülomatozu -Ailesel Akdeniz Ateşi -Churg Strauss Sendromu -Romatoid Plörezisi	Diğer Nedenler: -Sarı Tırnak Sendromu -Postpartum Plevral Efüzyon -Benign Asbest Plörezisi -Dressler Sendromu -Koroner Arter Bypass Cerrahi Sonrası -Perikardial Hastalıklar -Üremi -Meigs Sendromu -OveryanHipersitümülasyon Sendromu -Sarkoidozis -Akciğer Transplantasyonu Sonrası

PLEVRAL SIVILI HASTADA DEĞERLENDİRME

Klinik Bulgular

Plevral efüzyonda semptomlar plevrada olan enflamasyondan veya sıvı miktarının fazlalığına bağlı olarak gelişen mekanik bozukluklardan kaynaklanır. Az miktarda plevral sıvı semptoma yol açmaz. En sık görülen semptomlar; plöretik ağrı, kuru öksürük ve solunum sıkıntısıdır. Plevral efüzyonlu hastalarda fizik muayene bulguları sıvının miktarı ile ilişkilidir. 300 ml altındaki sıvılarda fizik muayene bulguları genellikle normaldir. Sıvı miktarı 300 ml üzerinde olduğunda sıvı olan tarafta göğüs hareketleri azalır, sıvı düzeyinde perküsyon ile matite alınır, vibrasyon torasik ve solunum sesleri azalmış olarak duyulur veya hiç duyulmaz. Az miktarda sıvı sadece sinüs kapalılığı yapabilir ve plevral yapraklarda enflamasyon varsa sürtünme yoluyla frotman duyulabilir. Orta miktarda plevral sıvıda, sıvılı tarafın solunuma az katıldığı, sıvı seviyesine kadar olan alanda vibrasyon torasik'in alınamadığı, perküsyonda matite olduğu ve yine sıvı seviyesine kadar olan alanda solunum seslerinin oskültasyonda alınamadığı saptanır. Sıvı seviyesinin üstündeki alanlarda bronşial nitelikte solunum sesi duyulabilir. Çok miktarda plevra sıvısı olan hasta belirgin dispneiktir, sıvılı tarafını aşağıya alarak oturur. Böylece sıvının mediasten ve diğer akciğere baskısını azaltmış olur. Sıvılı hemitoraks solunuma katılmaz ama daha bombedir. Mediastinal yapılar sağlam tarafa doğru itilmiştir. Palpasyonla sıvılı tarafta vibrasyon torasik alınmaz, perküsyonla matite vardır. Oskültasyonda solunum sesleri alınmaz.

Radyolojik Bulgular

Plevral efüzyona genellikle posteroanterior akciğer filmi ile tanı konulabilir. Kostofrenik açının küntleşmesi için 200-300 ml sıvı yeterlidir. Efüzyon, bazen ateletazi, pnömoni, plevral kalınlaşma ile karışabilir. Bu gibi durumlarda, lateral akciğer filmi, lateral dekubitüs filmi veya ultrasonografi (USG) sıvının yerini ve miktarını belirleyebilir. Nadiren bilinmeyen sebeplerle sıvı subpulmonik (infrapulmoner) lokalizasyonda olabilir. Bu gibi durumlarda posteroanterior akciğer filminde bazı belirtiler olmakla beraber bariz bir sıvı görünümüne rastlanmaz.

Posteroanterior akciğer filminde, diyafram kubbesinin yüksekliği veya farklı lokalizasyonu, sol tarafta diyafram ile mide gazı arasında 1 cm'den fazla mesafe olması, plevral efüzyon lehine olup, lateral dekübitus filmi gerektirir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) yaygınlaştığından dolayı akciğer filminden sonra ilk başvurulacak radyolojik tetkik olmuştur. Loküle sıvıların tanısında BT önemlidir. BT günümüzde kullanılan, plevral boşluğu değerlendiren en iyi yöntemdir (38). Konvansiyonel göğüs radyografisi ve USG'ye göre plevral sıvıyı plevral kalınlaşmadan ayırmada ve plevral duvarı tutan fokal kitleleri saptamada üstündür. BT sıvının yanı sıra akciğer ve mediastinal yapılar hakkında bilgi verir. Ampiyem ile periferik akciğer apsesi ayırımında ve peritoneal sıvı koleksiyonunu, plevral efüzyondan ayırmada da yararlıdır.

USG'nin plevral sıvı tetkikinde önemli bir yeri vardır. Az ve lokule sıvıların saptanması ve yerleşiminin gösterilmesi, plevral sıvının plevral kalınlaşmadan ayırt edilebilmesi, torasentez, plevral biyopsi yapılabilecek veya toraks tüpü takılabilecek en uygun lokalizasyonun belirlenmesi, subpulmoner efüzyonların ayırıcı tanısının yapılmasında önemlidir (39,40).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) güvenli ve hassas bir görüntüleme tekniği olmasına rağmen, plevral efüzyonu göstermede BT ve USG'den üstün değildir. Plevral sıvının karakterini değerlendirmek MRI ile mümkün olabilir fakat kardiyak ve solunum hareketleri bu konuda kısıtlayıcıdır (38).

Standart akciğer grafilerinde plevral sıvı, ışın geçişine izin vermediğinden radyoopak özelliği verir. Tipik plevral sıvı görünümüleri sıvı miktarına göre üç gruba ayrılır;

Az miktarda sıvı: Sadece sinüs kapanmıştır veya diafram hattı düzleşmiştir.

Orta miktarda sıvı: Hilus civarına kadar alt alanda komşu yapıların kenarlarını silen homojen bir radyoopasite vardır. Sıvının üst ve dış kenarı, genellikle, yüzey gerilimi üst ve dışa doğru gidildikçe artacağından, dışa ve yukarı doğru bir parabol çizer. Açıklığı yukarı bakan bu parabol damoiseau hattı denir. Sıvı için özgün bir bulgudur.

Çok miktarda sıvı: Bütün bir hemitoraksda radyoopasite vardır ve hemitoraks genişlemiştir; mediastinal yapılar sağlam tarafa doğru itilmiştir.

Radyolojik olarak atipik plevral sıvı görünümü olarak adlandırdığımız bulgular da mevcuttur. Fissürde sıvı toplanması, fissür seyrine göre posteroanterior grafilerde kitle gibi görüntü verir. Buna fantom tümör görüntüsü denir. Plevral aralıkta yer yer yapışıklıklar olduğu zaman plevral sıvı boşluğa serbest dağılamayacağından bazen plevral tabanlı büyük bir kitle görünümü verebilir. Buna, ankiste plevral sıvı denir. Plevral sıvı bazen damoiseau hattı yapmayabilir o zaman sıvı diafram kubbesine paralel yerleşir. Böylece sanki sinüs açılmış gibi görülebilir. Tek bulgu diafram yüksekliğidir. Buna subpulmonik plevral sıvı denir.

PLEVRAL SIVILI HASTADA TANI YAKLAŞIMI

Plevral sıvının oluşum ve absorpsiyon mekanizmalarının herhangi bir noktasını bozan patolojilere bağlı olarak gelişen plevral efüzyonu, bir hastalıktan ziyade, bir çok hastalıkta ortaya çıkabilen bir bulgu olarak ele almak gerekir. Muayene ve radyoloji ile plevral sıvı olduğu belirlenen bir hastada ilk yapılması gereken, sıvıdan örnekleme yapıp yapmama kararını vermektir. Plevral sıvılı bir hastada iki durumda torasentez ile örnekleme yapmaya gerek yoktur;

- 1- Sıvının çok az olduğu durum; az miktarda sıvılı bir hastada lateral dekubitus grafide yere paralel olarak göğüs duvarına yayılan sıvı yüksekliği 10 mm'den az ise sıvı önemsiz miktardadır; hasta gözlenebilir.
- 2- Sıvının kesinlikle kalp yetmezliğine ait olduğuna dair klinik ve radyolojik bulgu olmasıdır. Tipik klinik tabloda bilateral plevral sıvı, kalp büyüklüğü ve damarsal görünümünde belirginleşme, plevral sıvının kalp yetmezliğinden kaynaklandığının yeterli kanıtlarıdır.

Ancak plevral sıvı ve kalp yetmezliğinin belirgin klinik verdiği olgularda üç durumda torasentez yapmak gerekir. Bu durumlarda kalp yetmezliğinin yanısıra ikincil bir patoloji de eksudatif bir plevral sıvıya neden oluyor olabilir.

- 1-Hastada yan ağrısı
- 2-Ateş
- 3-Bilateral sıvının asimetrik seviye verdiği görünümüdür.

Laboratuvar Bulguları

Torasentez sonucu elde edilen plevral sıvı eksuda veya transuda olarak sınıflandırılır (Tablo 6). Transudatif efüzyonlar genellikle artmış hidrostatik basınç veya azalmış onkotik basınç sonucu oluşur. Eksudatif efüzyonlar ise sıklıkla doku geçirgenliğinin arttığı durumlarda gözlenir. Eğer, sıvı eksuda karakterinde ise, tanı için daha ileri tetkikler gereklidir (41). Oysa sıvı transuda niteliğinde ise sistemik nedenlidir. Sıvıdan yola çıkarak yapılacak ek tanı metoduna gerek yoktur. Bu hastalarda, tedavi de sistemik nedene yönelik olmalıdır. Transuda -eksuda ayırımı için halen kabul edilen Light kriterleri (Tablo 5) olarak adlandırılan üç kriterdir.

Transudaların hemen tamamı ve eksudatif sıvıların önemli bir kısmı berrak, saman sarısı rengine, nonvisköz ve kokusuzdur. KKY'e bağlı plevral sıvılı hastalarda, önceden diüretik kullanılmışsa, sıvının su kısmı azalmış olacağından göreceli olarak protein miktarı artmış olabilir ve sıvı Light kriterlerine göre yalancı eksuda olarak sonuç verebilir. Bu durumda önerilen bir ek kriter, serum - plevral sıvı albümin farkıdır. Bu fark 1.2 den fazla ise sıvı transuda olarak kabul edilmelidir. Light kriterlerinin duyarlılığı oldukça yüksek, tama yakın, özgüllüğü ise kısmen daha düşük, yaklaşık % 75-80 civarındadır. Yani transudalı olguların yaklaşık % 20-25'i yanlışlıkla eksuda tanısı alabilir. Bu nedenle zaman zaman olgunun kliniği çok önem kazanabilir ve daha ileri tetkiklere gerek olup olmadığı kararına esas oluşturabilir. Plevral sıvı eksuda niteliğinde ise, bu aşamadan sonra yapılması gereken, etyolojik nedeninin saptanmasına yönelik ileri tetkik yapmaktır.

Torasentez sıvısı biyokimya, mikrobiyoloji ve sitoloji yönünden araştırılmalıdır (Tablo 6). Yapılan tetkiklerin güvenilirliğini sağlamak için torasentezde alınması gereken asgari sıvı miktarı 50 cc olmalıdır. Sıvının görünümü, kırmızı-beyaz hücre sayımı, lökosit tiplerinin ayrımı, protein, glukoz, amilaz, LDH, pH, pCO₂ ölçümü yapılmalıdır. Malign hastalıkların tanısı için sitolojik inceleme yapılmalıdır. Tanı konulamayan durumlarda plevral biyopsi, elektron mikroskopisi, immünohistokimya ve kanser antijenlerine özel tetkikler yapılabilir. Tbc'a bağlı olduğu düşünülen efüzyonlar için ADA, interferon γ , lizozim ölçümleri yapılmalıdır.

Yağ ölçümleri (trigliserit, kolesterol) şilotorakstan şüphelenildiği durumlarda yapılmalıdır.

Tablo 5. Transuda-eksuda ayırımında kriterler (bunların varlığı eksuda lehine)

Light kriterleri (üç kriterden birinin varlığı)

Plevral /serum total protein > 0,5
Plevra/serum LDH oranı > 0,6
Plevra sıvısı LDH düzeyinin serum normal LDH oranının 2/3'ünden yüksekliği (sıklıkla > 200 IU/L)

Plevral sıvı kolesterol düzeyi > 60 veya 43 mg/dL

Plevra/serum kolesterol > 0,3

Serum albumin-plevra albumin < 1.2 g/dL

Serum protein-plevra protein < 3.1 g/dL

Tablo 6. Eksudatif plevral efüzyonlarda ayırıcı tanı için ek testler

Tam hücre sayımı

Lökosit tiplerinin ayırımı

Mikrobiyolojik yayma-Gram boyama

Mikrobiyolojik kültür

Glukoz düzeyi tayini

Sitolojik inceleme

Tbc için belirleyici testler (ADA, IFN γ gibi)

EKSUDATİF PLEVRAL SIVILARDA TANI ÇALIŞMALARI

Eksuda nitelikli sıvısı olan bir hastada, etyolojik neden için, Tablo 4' te görüleceği gibi, çok sayıda ihtimal vardır. Ancak sıvıdan yola çıkarak nedeni yakalama şansımız vardır. Bu amaçla plevra sıvısı ve o lokalizasyona yönelik bir çok tetkik yapabiliriz. Bu tetkik spektrumu basit invaziv işlemlerden, karmaşık mikrobiyolojik yöntemlere, pahalı nükleer tıp çalışmalarına ve nihayet belli morbidite ve hatta mortalite şansı taşıyan ileri invaziv işlemlere kadar uzanabilir. Plevral sıvı neden sıklığı hatırlanırsa, bu çalışmaların hepsini aynı hastada yürütmek gereksizdir. Dolayısıyla başlangıçta yapılacak bazı basit sıvı değerlendirmesi ve laboratuvar çalışmaları ile genel bir yaklaşım yaparak sıvının etyolojisine doğru daha iyi yönelebilir ve sadece gerekli işlemleri endike hale getirebiliriz. İşte bu ilk işlemlere plevral sıvının ön değerlendirmesi diyebiliriz. Bu değerlendirmede sıvının görünümü, kokusu, hücresel içeriği ve sıvıda bazı parametrelerin seviyesi yer alır.

Plevral sıvı hücre içeriği

Plevral sıvı hücre içeriği esas olarak kan hücrelerinden ve mezotel hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin sayı artışı ve oransal dağılım özellikleri tanı sürecinde yararlı olabilir.

1) Kırmızı Küre Sayımı: Plevral sıvıda, 5 000-10 000/ mm³ kırmızı küre olması, sıvıya kanlı görünüm verir. 500 ml sıvıya 1 ml kan karışması, sıvıyı kana boyar. Bu nedenle, sıvının serohemorajik ya da hemorajik olmasının tanısız değerlendirmede yararlılığı azdır. Bazı sıvılarda, kırmızı küre sayısı 100 000/mm³'ün üzerindedir. Bu durumda sıvıda hemotokrit bakılır. Plevra sıvısı Hemotokriti / Kan Hemotokriti > % 50 (0.5) ise, sıvı hemotoraks kabul edilir. Eğer sıvı hemotoraks değilse, kanlı efüzyonda üç olasılık akla gelir. Bunlar; malign hastalık, travma ve pulmoner embolidir. Daha az sıklıkla pnömoni ve pankreatite bağlı kanlı efüzyon gözlenebilir. Torasentez sırasında, kan damarlarının travmatize edilmesine bağlı sıvı kanlı olabilir. Fakat aspirasyonun devamı halinde sıvının rengi açılır.

2) Beyaz Küre Ayırıcı Sayımı: Beyaz küre sayımının ayırıcı tanıda değeri sınırlıdır. Transudatif efüzyonlarda beyaz küre sayısı 1000 hücre / mm³ ün altındadır. Buna karşılık, bir çok eksudatif efüzyonda beyaz küre 1000 hücre / mm³ ün üzerindedir. Plevral efüzyonda, beyaz küre sayımı 10 000/ mm³ ün üzerinde ise, akla çok sıklıkla PPE gelir. Bunun dışında bir çok hastalıkta da görülebilir. Plevral efüzyonda, beyaz küre sayımı 50.000/ mm³ün üzerinde ise, akla çok sıklıkla komplike parapnömonik efüzyon ve ampiyem gelir. Bunun dışında nadiren akut pankreatit ve akciğer infarktüsünde görülür. Birçok laboratuvar ya da araştırmacı beyaz küreleri, polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve mononükleer hücreler diye ayırır. PMNL de nötrofil, bazofil, eozinofil olarak incelenir. Nötrofil hakimiyeti varsa, plevrada akut enflamasyon varlığını akla getirir. Pnömoni, pankreatit, pulmoner emboli, subfrenik apse ve erken evre tbc da bu durum olur. Plevral sıvıda, % 10'nun üzerinde eozinofili varsa anlamlıdır. En sık nedeni, plevrada hava bulunmasıdır. İkinci eozinofili nedeni, plevra boşluğunda kan bulunmasıdır. Pulmoner embolide de eozinofili gözlenir. Plevral sıvıda eozinofili varsa sırasıyla pnömotoraks, hemotoraks, benign asbestoz, pulmoner emboli, parazitik infestasyon, mantar hastalığı, ilaca bağlı hastalık, lenfoma, MPE ve daha nadiren tbc plörezi ve sarkoidoz akla gelir. PPE'de eozinofili varsa, prognozun iyi olduğunu düşündürür. Bazofil oranı % 10'un üzerinde ise, lösemiye bağlı plevral tutulum akla gelmelidir.

3) Lenfosit Ayırıcı Sayımı: Eksudatif bir sıvıda, beyaz kürelerin % 50'sinden fazlasını lenfositler oluşturuyorsa, lenfositoz varlığı kabul edilir. Lenfositoz görülen olgularda, tbc ve malign plörezi olma olasılığı yüksektir. Bir sıvıda lenfositoz varsa ve bazofilik mezotelyal hücreler yoksa tbc düşünülür. Daha az sıklıkla malign plörezi ve diğer nedenler düşünülür. Viral plevral efüzyonlarda, ilk 24 saatte PMNL hakimiyeti vardır. Sonra yerini küçük lenfositlere ya da diğer mononükleer hücrelere bırakır. Sıvıda lenfosit hücre popülasyonunun % 80 nin üzerinde olduğu durumlarda, tbc plörezi, lenfomaya bağlı plörezi, sarı tırnak sendromu, kronik romatoid plörezi, üremik plörezi, sarkoidoz, hapsolmuş akciğer, şilotoraks, akut akciğer rejeksiyonu ve koroner arter bypass cerrahisine bağlı plevral efüzyon akla gelmelidir (42). Akut olaylarda, başlangıçta nötrofil hakimiyeti vardır. Hastalık iyileşmeye başladığında, sıvıdaki nötrofil hakimiyeti yerini lenfositler ve mezotel hücrelerine terk eder.

İnflamatuvar olay kronikleştikçe, mezotelyal hücreler azalır, yerini lenfosit hakimiyeti alır. Mezotel hücreleri, sıvıda az bir oranda bulunur. Sıvıda, makrofajların bulunması tanıda yardımcı değildir. Plazma hücrelerinin bol miktarda bulunması, sıvının multiple myelomaya bağlı olabileceğini düşündürür

Plevral sıvı adenoazin deaminaz (ADA) seviyesi:

Adenoazin deaminaz (EC 3.5.4.4) insan organizmasında yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Enzim, Adenozinin hidrolizasyonunu katalizleyerek, inozin ve amonyak oluşumunu sağlayan bir aminohidrolazdır.



Eritrosit lizatlarında yapılan deneylerde enzimin elektroforetik olarak saptanan farklı üç genetik fenotipi gösterilmiştir. Bunlar; ADA1, ADA1-2 ve ADA2 dir. ADA, insan dokusunda multiple moleküler formda bulunur. Enzim, insan dokusunda geniş bir dağılıma sahip olup, çeşitli elektroforetik formların organlara spesifik değildir. Tbc plörezide yüksek ADA aktivitesi gösterilmiştir. Bunun, PPE ve MPE'deki ADA aktivitesinden yüksek olduğu gösterilmiştir. ADA aktivitesi düzeyinin, tbc plörezide yüksek olması, bu hastalığın ayırıcı tanısında önemlidir. Pettersson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plevral sıvı ADA düzeylerinin tbc plörezi, ampiyem ve romatoid artirite bağlı plörezilerde, diğer nedenlere bağlı gelişmiş plörezilerdeki ADA düzeylerinden çok yüksek olduğu ve bu ayırımın anlamlı olduğu gösterilmiştir (43). Tbc plörezi, ampiyem ve romatoid artiritli hastaların plevral sıvılarındaki ADA aktivitesi, serum ADA aktivitesi düzeylerinden yüksektir. Bu da bu hastalarda plevral kavitede ADA' nın hücreler tarafından lokal olarak sentezlendiğini düşündürmektedir (43). ADA düzeyi 70 U/L ise tbc plörezi öncelikle akla gelir. Plevral sıvı ADA aktivitesi / Serum ADA aktivitesi > 2,5 olması her zaman tbc plörezi, ampiyem ve romatoid artirit lehinedir ve ayırıcı tanıda yararlıdır (43). Yapılan çalışmalar, plevral sıvı ADA aktivitesinin tbc plörezi ayırıcı tanısında güvenilir bir yöntem olarak kullanacağını göstermiştir.

Plevral sıvı protein oranı

Tüm plevral efüzyonlarda protein oranı artmıştır. Bu nedenle iyi bir ayırıcı tanı kriteri değildir (38). Transudaların çoğu mutlak 3 gr/dl'nin altında total protein konsantrasyonuna sahipken, KKY'deki diürezin protein düzeylerini eksudatif seviyelere yükselttiği gösterilmiştir (44). Eksudatif sıvılarda 3 gr/dl üzerinde protein değerleri olduğu bilinmekle beraber günümüzde en sık kullanılan parametre plevral sıvı / serum protein oranıdır. Bu oran 0.5'in üzerinde ise sıvı eksuda kabul edilir. Pek çok çalışmada total protein ölçümünün tek başına transuda-eksuda ve eksudatif sıvıların ayırıcı tanısında yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle protein ölçümü diğer parametrelerle birlikte kullanılmazsa klinikte yararlılığı azdır.

Plevral sıvı pH değeri

Normal sıvı pH'ı serum-plevra bikarbonat gradiyenti nedeniyle 7.60 civarındadır. Plevral sıvı pH'sının 7.30'un altında olması, normal kan pH'sı ile birlikte ise genelde sıvıda düşük glukoz 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 özefagus rüptürü, ampiyem, romatoid artrit, malignite ve tbc'a bağlı plörezi düşünülmelidir. Malign sıvılarda pH'ın düşük olması genellikle kötü prognoz ve plörodezise yanıtsızlıkla birlikte. PPE'de düşük glukoz (<40mg/dl) ve yüksek LDH (>1000 U/lt) ile beraber, plevral sıvı pH'sının 7.10 dan düşük olması göğüs tüpü endikasyonudur. Sıvı pH'sının 7.2'den büyük olması prognozun iyi olacağını ve sıvının drenajına gerek olmadığını gösterir. Romatoid artrite bağlı sıvıların pH'sı genelde 7.2'den küçük iken lupusa bağlı sıvılarda pH 7.35'in üzerindedir.

Plevral sıvı LDH düzeyi

Plevral sıvı LDH düzeyi transuda- eksuda ayırımında yararlı olmasına rağmen eksudatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametre değildir. Çünkü tüm eksudatif sıvılarda artmış olarak bulunur. LDH aktivitesi plevral sıvının hücresel içeriği ile ilişkilidir. Hemorajik ve nekrotik materyal içeren sıvılarda LDH düzeyi etkilenmektedir. Plevral sıvı LDH düzeyinin seri ölçümleri, tanı konulamayan plevral sıvılarda bilgi vericidir. Tekrarlayan torasentezlerde LDH düzeyi progresif olarak

artıyorsa plevral aralıkta enflamasyonun derecesi artmıştır ve tanıda agresif yaklaşım gerekmektedir, azalıyorsa öyle bir girişime gerek yoktur (45).

Plevral sıvı lizozim düzeyi

Düşük moleküler ağırlıklı bakteriyolitik bir enzimdir. Tbc plörezilerde, plevral sıvı lizozim aktivitesi ve plevral sıvı / serum lizozim oranı, malign sıvılar, konnektif doku hastalığı ve KKY'e bağlı sıvılardakinden yüksektir.

Plevral sıvı hiyalüronik asit düzeyi

Plevral sıvı hiyalüronik asit düzeyi özellikle MPM'li hastalarda artmaktadır. 0.2-0.8 mg/dl arasındaki plevral sıvı hiyalünorik asit düzeyleri malignite dahil olmak üzere çeşitli tip eksudalarda saptanırken, 0.8 mg/dl'nin üzerindeki değerler sadece MPM'de bulunur (45, 46).

Albumin

Serum-sıvı albumin gradientinin 1.2 g/dl'nin üzerinde olması transudayı gösteren güvenli bir yöntemdir ve özellikle diüretik tedavi alan KKY'li hastalarda doğru sonuç vermektedir.

Bilirubin

Plevral sıvı bilirubin değeri / serum bilirubin değeri 0.6'nın üzerindeyse sıvının eksuda özelliğinde olması % 90 oranında doğrudur.

Plevral sıvıda tümör markırları

MPE tanısı, sitolojik değerlendirme ya da plevral biyopsi örneğinde malign hücrelerin görülmesi ile konmaktadır. Bu incelemelere rağmen %20 olguda plevral sıvının tanısı konamamaktadır. Son yıllarda malign plevral sıvılarda tanısall duyarlılığı arttırmak için tümör markırları kullanılmaktadır.

1- Karsinoembriyogenik Antijen (CEA):

CEA onkofetal proteinlerden birisidir ve malign epitelial karsinomlarda serum düzeyleri artar. Plevral sıvıların tanı ve prognozunu belirlemede en sık kullanılan belirteçlerden birisidir. Malign-benign sıvı ayırımında CEA için sınır değerin 2.5-20 ng/ml arasında değiştiği bildirilmektedir. Malign sıvılarda benign sıvılara göre daha yüksek değerlerde CEA saptanmaktadır. Malign mezotelyomalı olgularda düşük CEA düzeyleri tespit edilirken, adenokanserlerde CEA artmakta olup bu iki kanser tipinin ayırımında yol gösterici bir parametre olarak kabul edilmektedir. Ayrıca malign efüzyonların çoğunda CEA'nın plevral düzeyleri eş zamanlı serum düzeyinden belirgin olarak daha yüksektir (47).

2-Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA 19-9):

Malign-benign sıvı ayırımında düşük duyarlılığa sahip olduğu ancak akciğer kanserine bağlı plevral sıvılarda, MPM'ye bağlı sıvılardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

3-Karbonhidrat Antijen 15-3 (CA 15-3):

Malign-benign sıvı ayırımında yararlı bir parametre olduğu bildirilmektedir. Akciğer kanseri ve MPM ayırımında CEA ve CA19-9' un seviyeleri normalken CA15-3 değerlerinde yükseklik saptanması halinde MPM'nin öncelikle düşünülmesi önerilmektedir..

4- Karbonhidrat Antigen 125 (CA 125):

Yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein yapısında olan CA 125 embriyonik sölomik epitelden köken alan bazı hücrelerin yüzeyinden salgılanır. Malign-benign sıvı ayırımında CA 125 düzeyleri arasında çoğunlukla fark bulunmazken, bazı çalışmalarda anlamlı fark saptanmıştır. Hakim olan görüş malign-benign sıvı ayırımında tek başına katkısı olmadığıdır.

5- Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1):

Akciğer kanserleri başta olmak üzere epitelyal tümörlerin hücre sıtoplazmasından salınmaktadır. Malign-benign sıvı ayırımında yararlı bir tümör belirteci olduğu bildirilmektedir. Squamoz hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek seviyelerde saptanırken, MPM'de de yüksek değerler gösterdiği ve sürvi için iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir.

6-Nöron Spesifik Enolaz (NSE):

Nöroendokrin kökenli tümörlerde arttığı bilinmektedir. Ancak malign-benign sıvı ayırımında tanı değeri düşüktür. Küçük hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek NSE düzeyleri saptanmaktadır.

7-Doku Polipeptid Antijen (TPA)

8-Ferritin

9-Total Sialik Asit(TSA)

Plevral sıvıda genetik analizler

Plevral sıvıdan edinilen hücrelerde kromozom analizi ve flow sitometri yöntemi ile DNA kantitatif analizi yapılabilir. Kısmen zor ve pahalı olan bu yöntemler halen rutin kullanımda yoktur ve yararlılıkları sınırlıdır. Genel olarak malign sıvılarda kromozom anomalileri tayin edilebilirken, benign sıvılarda anomali olması beklenmez. Ancak malign sıvılarda saptanan anomalilerin nedene özgün bir özelliği yoktur. DNA analizinde, malign sıvılarda anormal DNA içeriği saptanabilir. Plevral tutulum yapan lenfomalarda, bu yöntemle lenfositler işaretlenerek, hücrelerin lenfoma kökenleri gösterilebilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, plevral sıvı nedeninin ayırt edilmesi sürecine önemli katkılar sağlayabilir. Çünkü standart akciğer grafilerinde sıvı örtüsü bir perde gibi alttaki plevra, akciğer ya da mediastende neler olabileceğinin gözlenmesine izin vermez. Halbuki BT, görüntüye aksiyal kesitlerle üçüncü boyutu sokabilmesi ve kontrast madde desteği ile incelenecek yapıların niteliksel analiz ve yorumlanmasına izin verebilmesi sayesinde toraks değerlendirmesinde oldukça yararlı bir tanı yöntemi özelliği kazanır. Nitekim, malign ve benign sıvılarda, alttaki patolojiyi öneren kısmen özgün bulgular tanımlanabilmiştir.

Plevral sıvıda mikrobiyolojik analizler

Eksuda karakterindeki plevral sıvılarda ayırıcı tanı açısından mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır. Plevra sıvısı normalde steril olduğundan, santrifüj edilen sıvıda gram, asid-fast ve fungal boyalarla bakteri-mantar saptanması veya aerobik,

anaerobik, tbc veya fungal kültürlerde mikroorganizmaların üretilmesi, plevral enfeksiyonun kesin kanıtıdır. Kültürde üreme şansını artırmak için laboratuvara 100-1000 ml plevral sıvının gönderilmesi ve sıvının santrifüj edildikten sonra sedimentin kültüre ekilmesi önerilmektedir.

Plevral sıvıda sitolojik analiz

Plevral sıvı altta yatan nedene bağlı olarak mezotel hücresi, lenfosit, eozinofil lökosit veya nötrofil lokosit gibi hücresel elemanlardan zengindir. Plevral sıvı sitolojik tetkiki, plevral efüzyon tanısında, çok yararlı bir tetkiktir. Sitolojik tetkikin pozitif olma yüzdesini etkileyen bazı faktörler vardır;

1. Sıvı, plevral tutulum olmadan lenfatik blokaja ya da post obstrüktif pnömöniye bağlı gelişebilir.
2. Sitolojik çalışmanın pozitif olması, tümörün tipine bağlı olabilir.
3. Sitolojik incelemede kullanılan metoda bağlıdır.
4. Çok sayıda ayrılmış örnekler, pozitiflik oranını yükseltir.

Sitoloji, plevrayı tutan malign hastalıklarda, % 50'nin üzerinde tanı sağlar. Tbc, plevral sıvıda nisbeten karakteristik görünüm oluşturabilir. Mezotel hücre proliferasyonu olmaksızın bol lökosit saptanması tbc ile uyumlu kabul edilmektedir. Lenfositler genelde T lenfosit niteliğindedir. Artmış T lenfositler, immun cevaba bağlı ortaya çıkar. Tbc dışında lenfoma, sarkoidoz ve romatoid hastalıkta da lenfositoz saptanır. Eozinofil infiltrasyonu; pnömotoraks, enfarktüs, hemotoraks, fungal enfeksiyonlar, paraziter hastalıklar, ilaç kullanımı veya asbest plörezisi gibi nedenlerde görülür. Eğer efüzyon büyük oranda plazma hücresi içeriyorsa multipl miyeloma akla gelmelidir .

Plevral sıvıda bazı immünolojik tetkikler

Plevral sıvıda, kuşku duyulduğunda, romatoid faktör, antinükleer antikor, kompleman düzeyleri tayin edilebilir.

İnvazif Tanısal Girişimler

Akciğer filminde plevral efüzyon tespit edildiğinde, benign bir hastalıktan emin olunmadığı sürece torasentez yapılması gerekir. Kapalı plevra biyopsisi Abrams veya Cope iğnesi ile yapılır. Torasentez gibi yapılan bu girişim plevral biyopsi iğnesinin çentikli ucunu plevraya takarak içindeki mandiren ile biyopsinin yapılmasından ibarettir. Torasentez ve kapalı plevra biyopsisi poliklinik şartlarında yapılabilir. Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ise ameliyathanede ve genel anestezi altında yapılır. Plevra boşluğunun kaybolduğu durumlarda, bu yöntemler başarısız olabilir ve biyopsi yapılabilmesi için mini-torakotomi yapılması gerekebilir. Radyoloji ve torasentez ile tanı konulamayan durumlarda, histolojik tanı için kapalı plevra biyopsisi veya VATS ile biyopsi yapılmalıdır. Tedavi amaçlı cerrahi planlanıyorsa, VATS ile biyopsi yapılması tümörün histolojik tanısını kesinleştirecektir. Torakoskopi bir tanı yöntemi olmasının yanı sıra, malign plevral efüzyon tespit edildiğinde plörodez imkanını da sağlar. Bronkoskopi, endobronşiyal lezyon varlığını göstermek açısından önemlidir.

Ayırıcı Tanı

Plevral efüzyonlar etyolojilerine göre benign ve malign olarak sınıflandırılır. Tüm plevral efüzyonların en sık görülen nedeni KKY'dir. Efüzyon genellikle iki taraflı ve eşit miktardadır. PPE'ler benign efüzyonların arasında ikinci sıklıkta görülür. PPE, pnömonili hastaların %40 ila 60'ında görülür. Benign efüzyonlar arasında hepatik hidrotoraks da bulunmaktadır ve sağ tarafta plevral efüzyona yol açar. Benign plevral efüzyonların %10'unda kesin tanı konulamaz. Böyle durumlarda altta yatan bir tümör olabileceği düşünülmelidir. MPE'ler tümör hücrelerinin plevral boşlukta bulunması ile ispatlanır. Plevral sıvının rengi ve kokusu tanı açısından önemlidir. MPE'ler çoğunlukla kanlı görünümde ve eksudatif karakterdedir. MPM'de ise efüzyon genellikle sarı renkli ve hafif bulanıktır. Benign efüzyonlar seröz veya serohemorajik karakterde ve berraktır. Fakat serohemorajik sıvı malign bir hastalığı dışlamaz. Kötü koku, anaerob bir enfeksiyonun belirtisi olabilir.

Plevral sıvının kanlı bir görünüm alması için plevral boşluğa 1 cc'lik bir kanama yeterlidir. Plevral sıvının hematokriti periferik kandakinin %50'sinden fazla ise bu hemotoraks lehinedir. Beyaz hücre sayımı çok önemlidir. Transuda sıvısında beyaz hücre sayısı 1000/mm³'ten azdır. Hücre sayısının 10 000/mm³'ü aştığı durumlarda ampiyem tanısı konur. Beyaz hücre tipi de hastalığın tanısına yardım eder. Nötrofil hakimiyeti eksudatif bir efüzyon lehine iken, lenfosit hakimiyeti tbc veya malign hastalık lehinedir. Glukoz düşüklüğü, MPE'de kötü prognoza işaret eder.

Tedavi

Plevral efüzyonun tedavisi, efüzyona sebep olan hastalığa göre değişir. Benign plevral efüzyonlar çoğunlukla sistemik hastalıklardan kaynaklandığı için tedavileri esas etyolojiye yöneliktir. KKY'de, sol kalp kontraktilesini artırmak ve diüretik kullanımı, plevral efüzyonun kaybolmasına neden olur. Eğer sıvı nefes darlığına yol açacak kadar fazla ise torasentez ile boşaltılabilir. PPE'ler antibiyotik tedavisi ile düzelir, ampiyemler ise drene edilmeli ve ilk aşama olarak antibiyotik ile tedavi edilmeye çalışılmalıdır. MPE'lerin tedavisinde bazı zorluklar vardır. Bu hastalarda yaşam beklentisi çok kısadır. Cerrahi dışı yöntemlere (kemoterapi, radyoterapi) iyi yanıt veren malign hastalıklarda, tedaviyle birlikte efüzyon da geriler. Lenfomalardan kaynaklanan şilotoraks veya plevral efüzyon ve küçük hücreli akciğer kanserinden kaynaklanan plevral efüzyon bu grupta kabul edilir. MPE'u olan hastaların sadece torasentez veya toraks tüpü drenajı ile tedavileri mümkün değildir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda (> % 80) plevral efüzyon kısa sürede tekrarlar. Toraks tüpü drenajına plörodez eklenmesi veya başka bir palyatif yöntemin kullanılması gerekmektedir.

Plörodez

MPE'lerin tekrarlamasını engellemek için değişik maddeler kullanılır. Bunlar sitostatik ajanlar veya sklerozan maddelerdir (kimyasal enflamasyona yol açarak yapışıklıklara ve plevral boşluğun yok olmasına yol açar). Plörodez, 1930'larda MPE'si olan hastalara nitrojen mustardın tedavi amaçlı verilmesi ile bulunmuştur. Daha sonra tetrasiklin, doksorubisin ve bleomisin de kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüzde talk, püskürtme veya sıvıda çözülmüş haliyle tetrasiklin türevleri (doksisisiklin) ve bleomisin değişik başarı oranlarıyla kullanılmaktadır. Talk bunlar arasında en sık kullanılan ve en başarılı ajandır. Torasentez ile plevral sıvı tamamen boşaltıldıktan sonra akciğer ekspanse görünüyorsa, plörodez yapılmalıdır. Plörodez yatak başında toraks tüpünden sklerozan madde verilerek veya ameliyathanede VATS kullanılarak yapılabilir. .

Dekortikasyon ve Radikal Cerrahi

Drenaj sonrası akciğer tam ekspanse olamıyorsa, hastanın genel durumu ve yaşam beklentisine göre dekortikasyon bir seçenek olarak düşünülebilir. Dekortikasyon torakotomi ile veya VATS ile yapılabilir. Akciğer kanserine bağlı MPE'si olan hastalarda eğer mediastinal lenf nodlarında ve uzak organlarda metastaz yoksa, preoperatif kemoterapi, radikal ekstraplevral pnömonektomi ve postoperatif radyoterapiden oluşan multimodal tedavi Japonya ve ABD'deki bazı merkezlerde deneme aşamasındadır. Bu çalışmalarda ameliyatın uygulanabilirliği gösterilmiş ve yüksek lokal kontrol oranları görülmüştür. MPM vakalarında ise yaklaşım, tedavi amaçlı radikal cerrahidir.

SIK GÖRÜLEN PLEVRAL SIVILAR

MALİGN PLEVRAL SIVI

Etyoloji ve patogeneze:

Malign plevral sıvı, malign bir hastalığın doğrudan ya da dolaylı olarak plevra ya da plevral sıvı döngüsünü etkilemesi sonucu oluşan plevral sıvılardır. Eğer plevral sıvı tümörün doğrudan tutulumu ya da etkisi ile oluşmuşsa malign plevral sıvı, tümörün ikincil etkileri ile örneğin, kaşeksi, ateletazi gibi bir değişiklik sonucu oluşmuş ise, sıvının özelliği transuda olacağından, paramalign plevral sıvı olarak adlandırılır. Malign plevral sıvı, eksudatif plevral sıvılar içinde en sık saptanan ikinci nedeni oluşturur. Serilere göre saptanma sıklığı % 24 – 42 arasındadır. Tüm plevral sıvıların en az 1/6'si malign olarak beklenir. Ülkemizden yayınlanan serilerde de en

sık ya da ikinci sıklıkdaki neden olarak verilmiştir. Plevral sıvılı hasta saptama oranı 4/1000 olarak alınır, bunların 1/6'sı malign olarak beklenirse, ülkemizde yılda en az 40 000 malign pleural sıvılı hasta oluşuyor demektir; bu önemli bir rakamdır. Malign bir patolojide pleural sıvı oluşma mekanizmaları şöyledir;

A. Direkt yol

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

B. İndirekt yol

1. Hipoproteinemi
2. Postobstrüktif pnömoni
3. Pulmoner emboli
4. Radyoterapi tedavisi sonrası olarak sayılabilir (48).

Plevral efüzyonların % 28-61'ini malign efüzyonlar oluşturmaktadır (49). Kadın ve erkek hastalar birlikte değerlendirildiğinde malign efüzyonların % 75-80'ini akciğer, meme kanseri, lenfoma ve lösemiler oluşturmaktadır (49). Akciğer kanserinde pleural metastaz hem pariyetal hem de visseral plevrada gerçekleşebilir. Visseral pleura metastazları pulmoner arter invazyonu ve embolizasyonla oluşur. Malign hücreler visseral plevraya ulaşınca önceden oluşmuş veya tümörün oluşturduğu yapışıklıklar boyunca pleural boşlukta yayılır. Adenokarsinom periferik yerleşim gösterme ve çevre dokulara yayılabilme özelliği nedeniyle plevraya en sık metastaz yapan akciğer tümörüdür (50). Malign olduğu gösterilen pleural sıvıların en az % 6-15'inde ise, tüm tetkiklere rağmen birincil malign kaynak bulunamaz.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA

Etyoloji ve patogenezi:

Mezotel hücrelerinden köken alan plevranın primer tümörüdür. MPM etyolojisinde kesin bilinen en önemli neden asbest (ülkemiz için ayrıca erionit) temasıdır. Tanı alan olguların anamnezinden, % 60 –90’ında asbest teması olduğu öğrenilir. Genel insidansı 1-2.2/1 000 000/yıl’dır. Sanayileşmiş ülkelerde daha sıktır.

Tanı

Klinik: Klinik tabloda en çok yan ağrısı ve nefes darlığı yakınmaları vardır. Ayrıca iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, terleme de olabilir. Tümör ilerledikçe, tutulum yerlerine, toraks içi yapıların etkilenmelerine bağlı diğer klinik özellikler oluşur.

Radyoloji:

Standart akciğer grafisi

Grafilerde çoğunlukla plevral sıvı ve/veya plevrada düzensiz kalınlaşma görünümü vardır.

BT

BT’de, en sık saptanan plevral değişiklikler düzensiz veya nodüler plevral kalınlaşma, plevral patolojinin tüm plevral yüzeyleri bir halka gibi sarması (plevral ring) ve mediastinal plevral tutulum bulguları ile sıvı görünümüdür.

Plevral sıvı laboratuvarı : Özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur.

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

Prognoz ve Tedavi

Prognoz ile ilgili parametrelerin; yüksek Karnofsky performans indeksi, epitelyal hücre tipi, evre I hastalar olduğu konusunda gittikçe yaygınlaşan bir kanaat vardır. Tedavi seçenekleri bugün itibari ile kesin belirlenmiş değildir. Genç, epitelyal tip ve genel olarak erken evre hastalarda radikal bir cerrahi uygulama (ekstraplevral plöropnöminektomi), takiben radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarının sürviyi tedavi edilmeyenlere göre uzattığı belirlenmiştir. MPM olgu serilerinde, bugüne değin standart hale gelmiş etkin kemoterapotik ajanlar yoktur. Kemoterapiye objektif cevap oranları, güvenilir yayınlarda, % 20-30 civarındadır ve cevap verenlerde yaşama süresi kemoterapi almayanlara göre anlamlı ölçüde uzun çıkmaktadır. Radyoterapi tümörün lokal yayılım özelliği nedeni ile cerrahi işlem yapılan yerlere profilaktik olarak verilir. Bu hastaların takibinde, ağrı kontrolü en önemli sorun olmaktadır.

PLEVRA TÜBERKÜLOZU (TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ)

Dünya nüfusunun 1/3'ü Mikobakterium tüberkülozis (M. tüberkülozis) ile enfekte olup tbc tek başına her yıl 2 milyon ölümden sorumludur. Hastaların % 5-10'unda enfeksiyondan 1-2 yıl sonra (primer tbc) ya da daha sonra (postprimer tbc) aktif tbc gelişme riski vardır. Light, eksudatif plörezili her hastada tbc plörezi düşünülmesi gerektiğini ifade etmiştir (48). Tbc plörezi, ekstrapulmoner tbc formları arasında, lenf bezi tutulumundan sonra, ikinci sıklıkta (% 23) görülmektedir (51). Batı Avrupa ve ABD'de tbc hastalarının % 3-5'inde görülürken (52), ülkemizde ise bu oran % 10'dur (53). Genelde tbc plörezi, genç erişkin ve adolesanları etkilemekle beraber özellikle gelişmiş ülkelerde vakalar daha çok reaktivasyon tbc'una bağlıdır ve hastaların 1/3'ünün yaşı 60'tan büyüktür (54). Plevral tutulum primer, postprimer veya reaktivasyon tbc'unda gelişebilir.

İmmunopatogenez

Tbc plörezi patogenezinde gecikmiş tip hipersensitivitenin önemli bir rolü vardır.

Tbc plörezi;

1. Primer enfeksiyon ile ilişkilidir ve 6-12 haftalık latent dönemden sonra ortaya çıkmaktadır.
2. Belirgin pulmoner veya sistemik lezyon yoktur.
3. Sıklıkla kültür negatiftir veya çok az basil içeren efüzyon vardır (55).
4. Bazen plevral sıvıda PPD sensitize T lenfositler izole edilir (56).
5. Plevral mikobakteriyel protein maruziyeti ile PPD sensitize hayvanlarda indüklenebilen plörezi gelişmektedir

M. tüberkülozis eliminasyonu, esas olarak T lenfositler ile enfekte makrofajlar arasındaki ilişkinin başarısına dayanır. Fagositik hücreler, mikobakteriyel antijen sunumu ve sitokin ekspresyonu ile adaptif T hücre immunitésinin başlama ve yönetilmesinde anahtar rol oynarlar. Alveolar makrofajlar, M. tüberkülozis fagositozunda primer hücre tipidir. Bundan sonra dendritik hücre ve monosit kaynaklı makrofajlar da fagositik süreçte yer alır. M. tüberkülozis epitelial hücre veya alveolar makrofajlara bağlanmasında azalma tbc hastalığı gelişimi için risk faktörüdür. Fagositozun yanı sıra M. tüberkülozis veya mikobakteriyel antijenlerin tanınması da efektif konak yanıtında önemli bir basamaktır. M. tüberkülozisin fagositik hücrelerce tanınması hücre aktivasyonu ve sitokin üretimine yol açar. Makrofajlar basili fagosit eder, proteolitik enzimler salgılar, mikobakteriyel antijenleri T hücrelerine sunar ve immün sistemi yöneten ve birçok klinik belirtiyeye yol açan karakteristik sitokinleri üretirler. Makrofaj ve dendritik hücrelerce tanınmasını, sitokin üretiminde rol oynayan enflamatuar yanıt izler (57). CD4+ hücreler spesifik olarak tbc plörezili hastalarda plevral boşlukta toplanır ve bu T hücreler spesifik olarak IFN γ üretirler (58, 59). Bu basamakta makrofaj aktivasyonu ve granülom formasyonunda (TNF- α ile beraber) güçlü bir etken olan IFN γ predominant interlökindir. CD8+ T hücreler gibi diğer T hücre grupları da olaya ya sitokin salgılayarak ya da enfekte hücreleri lize uğratarak katkıda bulunurlar (57). Tbc patogeneğinde sitokinler önemli rol oynamaktadır ve mikobakteri içeriklerine yönelik güçlü bir Th1 immün yanıt, koruyucu immünite için vazgeçilmezdir. Major immün efektör mekanizma Th1 sitokinler ile enfekte makrofajların aktivasyonunu

içermektedir. Tbc'de yanıtın Th1 veya Th2 yönünde gelişme eğilimi konak faktörlerine, karşılaşılan antijen miktarı ve yapısına bağlıdır.

IFN γ reseptörü olmayan erişkinlerde, rekürren letal mikobakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir. Tip 2 sitokinler ise invitro olarak IFN γ üretimini inhibe ederken makrofaj aktivasyonunu da inhibe ederek konak savunmasını güçsüzleştirir. Tbc hastalarında IFN γ ve IL-12 konsantrasyonları diğer enflamatuvar durumlara göre yüksektir (60, 61). Bunun tbc'ye karşı savunma sağlamadaki yetersizliğinde neden olarak, özellikle genetik konak defektlerine bağlı IFN γ 'ya makrofaj yanıtının yokluğu ihtimali üzerinde durulmaktadır. Artmış Tip 1 sitokin seviyesine rağmen tbc gelişmesinin bir diğer açıklaması da enfeksiyon sırasında sitokin seviyelerinin çok geç istenen düzeye ulaşması olabilir (60). Tbc'nin diğer formlarının aksine tbc plörit, kemoterapi olmadan kendiliğinden geriler, bu da lokal hücre aracılı immün yanıtın basil klirensinde efektif sonuçlar oluşturduğunu destekler. Bu nedenle tbc plöritte yapılacak klinik ve immünolojik çalışmalar M.tüberkülozise karşı potansiyel koruyucu immün mekanizmaları anlamada önemlidir.

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

Tbc basilinin plevraya ulaşma yolları:

1. Akciğer parankimindeki subplevral odaktan doğrudan yayılım
 - a. Primer kompleksin akciğer komponentinden yayılım
 - b. Subplevral kavitenin plevraya açılması
2. Hiler lenf bezlerinden yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Komşu dokulardan (mediastinal soğuk abse, vertebra ve kosta tüberkülozu) yayılım (62).

Tanı

Klinik: Tbc plörezi, enfeksiyonun sık olduğu ülkelerde tanı için fazla zorluk çekilmeyen bir plevral sıvı nedenidir. Bu ülkelerde hastalık, çoğunlukla, genç yaşlarda görülür. Genel olarak, 1-2 haftaya yayılan silik bir klinik tablosu vardır. Halsizlik, iştahsızlık, terleme, orta derecede yükselen ateş, nadiren nefes darlığı ve yan ağrısı temel klinik tabloyu oluşturur. Fizik muayenede etkilenen tarafta plevral sıvı muayene bulguları vardır. Sıvı genellikle orta miktardadır. Geciken olgularda plevral yapışıklıklar olabileceği için sıvı alımında zorluk çıkabilir. Tanı zorluğu, esas olarak, gelişmiş ülkelerde, ileri yaşta sıvı gelişen hastalarda olur. Çünkü benzer tabloyu yapabilecek bir çok eksuda nitelikli sıvı nedeni vardır.

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

Plevral sıvı laboratuvarı: Sıvı eksuda özelliğindedir ve protein düzeyinin 5 gr/dl olması tanıyı destekler. Çoğu hastada serohemorajik bazen de hemorajiktir. Sıvı

pH'sı genellikle 7.30'dan yüksek olmakla beraber hastaların % 20'sinde 7.30'un altında olabilir (60). Glukoz değerinin 40mg/dl'nin altında olması tbc plevral efüzyonlarda görülebilir ancak 20mg/dl'nin altında olması nadirdir. Plevral sıvı total beyaz küre sayısı genellikle birkaç yüz hücre ile yaklaşık 5000 hücre/mm³ arasında değişir (63). Sitolojik analizlerde ise plevral sıvı hücre sayısının % 90-95'inin T lenfositler olduğu, kalanların ise B lenfositler ile mezotel hücrelerinden oluştuğu saptanmıştır ve sadece hastaların % 5'inde lenfosit sayısı <% 50 olabilir (48). Semptom süresi 2 haftadan az olan hastalarda ise PMNL hakimiyeti olabilirse de tekrarlayan torasentezlerde lenfositlerin hakim duruma geçtiği görülür. Mezotel hücre içeriği ise çoğunlukla % 5'ten azdır (64).

Bakteriyolojik İncelemeler: Rutin yayma preparatları mikobakteriler için endike değildir, çünkü bunlar ampiyem olmadığı sürece negatif sonuç verirler. Tbc plörezi düşünülen hastaların plevra sıvısı ve biyopsi örneklerinde mikobakteri kültürü ve dokuda tbc basili için uygun boya incelemeleri gerekmektedir. Tbc plörezi olgularında sıvıda Ziehl-Neelsen boyama ile basil görülme şansı % 10 ve kültür pozitifliği ancak % 20 civarındadır (65). Sıvının yatakbashi inokulasyonu ve BACTEC sisteminin kullanılması halinde tanisal verimlilik artmaktadır.

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

Histopatolojik tanı: En az 3 biyopsi, genellikle de 4-6 biyopsi materyali yeterli olmaktadır. Tbc şüphesi olan vakalarda biyopsi materyalinden tbc kültürü de yapılabilir. Bu şekilde % 95 oranında tanıya ulaşılır (66). Plevra biyopsisi özellikle malign ve tbc plörezilerde tanıya yardımcı olmaktadır. Pariyetal plevrada granülomların varlığı öncelikle tbc plöreziyi düşündürür. Sarkoidoz, fungal hastalıklar ve romatoid artrit de granümatöz plörit yapabilirler. Tbc plörezili hastalarda ilk biyopsi hastaların % 50-80'ninde granülomlar için pozitifdir. Plevra biyopsisinde direk mikroskopik incelemede % 30 oranında basil pozitifliği

saptanırken kültüründe % 65 oranında üreme olabilmektedir. Plevra dokusunun bakteriyolojik ve histolojik yöntemlerle kombine incelemesinde tanı oranı % 91'e yükselmektedir. Tbc plörezi tanısında diagnostik torakoskopi gerekebilir. Medikal torakoskopi tbc plöreziyi değerlendirmede altın standarttır (67). Plevral aralığın büyük parçasını görmek ve membran ya da septaların varlığını değerlendirmek ve çok sayıda biyopsi almak tanı oranını % 94-99'a kadar çıkarır (63, 67).

Adenozin deaminaz (ADA): Plevral sıvı ADA seviyesi, son yıllarda çok çalışılan, artık tanıda belli konuma gelmiş bir parametredir. Tbc plörezide, plevral sıvı ADA düzeyi diğer eksudalara oranla yüksektir. Villegas ve ark.larının otuzbeş yaşın altında 129 hastanın alındığı çalışmalarında, cut-off değeri 47 U/L olarak belirlenmiş ve tbc sıvısının ampiyem, romatolojik, malign ve transuda özelliğindeki sıvılardan ayırımında % 100 sensitivite ve % 87,5 spesifite saptanmıştır (68). Tbc prevelansının düşük olduğu toplumlarda, testin spesifitesi ve pozitif prediktif değeri düşmektedir. Tbc plörezili hemen tüm hastalarda ADA düzeyi 40 U/L'nin üzerindedir. Tanısı konulmamış hastalarda plevral sıvı ADA düzeyi tbc plörezi tanısını ekarte etmek için kullanılabilir (69). Bugün bir prensip olarak şunu belirtebiliriz; genç bir hastada, klinik ve sıvı laboratuvarı uygunsa, PPD pozitif ise, ADA plevral sıvı düzeyi 47 U/L üstünde ise ve sıvı ampiyeme uymuyorsa tbc plörezi tanısını koyup, tedaviye başlayabiliriz. Daha ileri yaştaki bir hastada, bu tabloya ek olarak histopatolojik tanı çalışması ile tanıyı doğrulamamız gerekir, ancak söz konusu tablo, geç kalmamak için, tedaviyi başlatma kararına yeter. ADA'ya benzer tanı yararlılığı olan bir başka parametre de plevral sıvı IFN γ düzeyidir. Ancak hem pahalı hem de rutin kullanımda yoktur.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): İlk defa Kary Mullis tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır. Tbc tanısında, başlangıçta, çok umut bağlanan bir yöntemdi. Ancak zaman içinde duyarlılığın ve özgüllüğün kullanılan DNA elde edilmiş yöntemlerine bağlı olarak etkilenebileceği gösterildi. PCR'ın, tbc plörezi tanısındaki yerinin belirlenmesi, daha fazla sayıdaki çalışmaya ihtiyaç göstermektedir

Tbc Ampiyemi

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

PARAPNÖMONİK EFÜZYON

Bir akciğer enfeksiyonu geçirirken (pnömoni, abse, bronşektazi) aynı tarafta eksuda niteliğinde pleural sıvı toplanmasına parapnömonik efüzyon (PPE) adı verilir. PPE, tüm pleural sıvıların yaklaşık üçte birini oluşturur. Ülkemizde yılda yaklaşık 50-60 000 olgu beklenir. Bu yüksek bir rakamdır ve aynı önemde sosyal ve ekonomik boyut taşır. Pnömoni olgularının yaklaşık % 40'ında PPE gelişir. Plevral aralıktaki sıvıda bakteri var ve bakteriyel işlev aktif ise, pleural aralıkta yapışıklıklar gelişmesine eğilim doğar, buna komplike PPE adı verilir. Plevral aralıkta doğrudan görünüm olarak yoğun lökosit birikimine bağlı pü varsa, bu sıvı da ampiyem olarak adlandırılır. Yani ampiyem, PPE'un seyrine bağlı gelişebilir, ama ampiyem başka nedenlerle de, örneğin septik embolizm, iatrojenik pnömotoraksa seconder gibi akciğer enfeksiyonu dışı nedenlerle de gelişebilir.

Etkenler ve patogeneze

Bakteriyel etkenlerin sorumluluk sıklığı zaman boyunca değişiklik göstermiştir. Son yıllarda olguların yaklaşık % 60-65' inde aerobik etkenler tek başına sorumlu saptanmış, anaerobiklerin tek başına sorumluluk oranı % 10-15, miks enfeksiyonlar ise % 15-20 olarak belirlenmiştir. PPE'de, akciğer parankimindeki enflamatuvar süreç visseral plevraya uzar ve burada lokal plöretik reaksiyona yol açar. Bu reaksiyon komşuluktaki pariyetal plevrada da etkilenime yol açar, böylece pleural yüzeydeki kalınlaşmalar nedeniyle pleural sürtünme olur. Hasta plöretik ağrı hisseder, oskültasyonda frotman alınır. Bu enflamatuvar süreçte, bölgesel kapillerlerin ve lokal

dokunun medyatörler etkisiyle geçirgenliği artar ve plevral aralıkta steril bir sıvı toplanmaya başlar. Sıvıda hücresel çoğunluk PMNL, pH ve glukoz düzeyi normal, LDH düzeyi 1000 IU'nin altındadır. PPE gelişimindeki bu aşamaya eksudatif dönem denir. Eğer seyir bu aşamada kontrol edilememişse, yani hasta antibiyotiksiz ise ya da inefektif antibiyoterapi alıyorsa, bakteriyel yayılım plevral yüzeylerde de başlar, böylece hasta fibropürülan döneme girer. Plevral aralıkta hücre sayısı çok artar, fibrin gelişir, plevral sıvıda fibrin parçacıkları toplanmaya başlar, sıvı glukozu düşer, pH'sı düşer (genellikle 7.2 altına), LDH 1000 IU'nin üstüne ulaşabilir. Sıvıda hücresel olarak tamamen PMNL hakimiyeti vardır, hücrelerin yoğunluğundan dolayı sıvı bulanık görülebilir (pü). Sıvıda mikrobiyolojik yöntemlerle bakteri gösterilebilir. Yani bu aşamada sıvı ampiyem karakterine sahip olabilir. Tedavi hala uygun değilse hasta organizasyon dönemine girer. Plevral yüzeylerdeki ve sıvıdaki yoğun fibrin aktivitesi yer yer plevral yaprakların yapışmasına yol açar. Plevral aralıkta yapışıklığın oluşturduğu enfeksiyon poşları, yani bir başka deyişle çok sayıda plevral apseler oluşur. Bu aşamaya komplike olmuş PPE de diyebiliriz. Bu seyirden anlaşıldığı üzere, PPE, eğer zamanında ve isabetli tedavi verilmez ise basit ve kendiliğinden çözünen bir sıvı olmaktan çıkıp, ciddi bir patolojik soruna dönüşebilmektedir.

Tanı

Klinik: PPE gelişmesi, esas olarak pnömoni klinik tablosunu çok fazla değiştirmez. Pnömoni tablosuna, sadece plevral sıvı varlığının katkıları olabilir. Erken dönemde plöretik ağrı, daha sonra o taraf göğüste sıkıntı, baskı, sıvı fazla ise nefes darlığı görülür. Fizik muayene bulgusu olarak da, yine plevral sıvı muayene bulguları vardır. Anaerobik etkenlerle gelişmiş akciğer enfeksiyonları ve PPE' nin ardında genellikle anaerobik enfeksiyonların bilinen kolaylaştırıcı faktörleri vardır. Ağız hijyeni bozukluğu, ağır alkol alımı, ilaç alımı veya diğer bilinç bozukluğuna yol açan durumlar, özefagus– trakea perforasyonları bunlardandır.

Radyoloji: PPE, standart grafilere eğer parankim infiltrasyonu varsa, klinikte tipik toksik tabloyla kolayca akla gelebilir. Ancak parankimin gözlenemediği olgularda

tek bulgu plevral sıvı görünümüdür. Eğer sıvı görünümüne rağmen torasentez ile sıvı alınamıyorsa, plevral yapraklar arasında yapışıklıklar gelişmiş olabilir. Dekubitus ve diğer grafilerde sıvının dinamik olmaması, yani şekil ve konum değiştirmemesi yapışıklıklar geliştiğine işarettir. Ampiyemde BT, yararlı görünüm verabilir. Normal seyirde hafif ama düzgün kalınlaşmış plevral yüzeyler arasında sıvı toplanması, kalın bir tabakanın ikiye ayrılıp tekrar birleşmesi ve arada sıvı görünümü (split işareti), subplevral yumuşak dokuda hipertrofi, plevral sıvıda hava tanecikleri PPE'e işaret eden bulgulardır. BT'de sıvı perdesi bir örtü olmaktan kalktığı için parankimdeki infiltrasyon görülebilir. Ayrıca, eğer varsa, plevral yapışıklıklar, yani plevral poşlar da görülebilir. Gecikmiş, tam tedavi olmamış olgularda, plevral aralıkta oluşan yapışıklıklar ve kalınlaşmalar nedeniyle, yer yer ankiste sıvı, düzensiz kalınlaşmış plevra görünimleri alınabilir (fibrotoraks-pakiplörit). USG de, PPE'de yararlı bilgiler verebilir. Yoğunluğu yüksek bir sıvı görünümünün yanı sıra, plevral sıvıda yüzen fibrin kümeleri, plevral yapışıklıklar, poşlar gösterilerek sıvının PPE karakteri elde edilebilir. BT ve USG'nin bir başka yararı da, ponksiyonlar için ya da göğüs tüpü yerleştirmek için plevral lokalizasyon yapmalarınıdır.

Plevral sıvı laboratuvarı: Plevra sıvısı eksuda niteliğindedir. Genel olarak başlangıç döneminde serohemorajik bir görüntü verir. Ancak sorun ilerliyorsa çok miktardaki PMNL'ler nedeni ile sıvı görünümü bulanıklaşır. Hakim hücre tamamen ve sayıca da artmış olan PMNL'dir. Sıvı glukoz ve pH içeriği, PPE seyrine göre düşer. LDH daima yüksektir. Sıvının mikrobiyolojik analizi, özellikle gram boya ve kültür çalışmaları yapılmalıdır. Etken üretme şansı ajana göre değişir.

SİTOKİNLER

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Sیتokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler (70). Başlangıçta sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından bunlara lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin

ismi kullanılmaya başlamıştır. Bugün bu medyatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve sitokin ismi daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır (70-72). Bu özellikler şunlardır ;

- 1) Sitokinler natürel ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık ve enflamatuar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarit gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.
- 2) Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir durumdur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.
- 3) Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.
- 4) Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe politropizm denir.
- 5) Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı bir çok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir. (dakikalar, saatler, günler).
- 6) Sitokin etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.
- 7) Sitokinler, diğer sitokinlerin sentezini etkiler. Şöyle ki, ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir.
- 8) Sitokinler, genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize eder veya additif etki gösterebilir. Ya da bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler.

9) Sitokinler, diğ er polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler domainleri vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar. Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (otokrin etki) veya komşu hücre olabilir (parakrin etki) veya diğ er gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (endokrin etki).

Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı aşırı affinite gösterirler. Dissosiasyon katsayıları (Kd) 10^{-10} - 10^{-12} M arasındadır. Biyolojik etki oluşturabilmek için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir.

10) Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.

11) Sitokinelere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.

12) Bir çok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

Sitokinlerin işlevleri ve sınıflandırılması

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar.

1) Doğal  mminiteye aracılık eden sitokinler

- Tip I interferonlar (IFN)
- Tümör nekrotizan faktör (TNF)
- İnterlökin-1 (IL-1)
- İnterlökin-6 (IL-6)
- Kemokinler

2) Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımalarına yanıtı temin eden sitokinler

- İnterlökin-2 (IL-2) (T-hücresi büyüme faktörü)
- İnterlökin-4 (IL-4) (IgE sentez regülatörü)
- Transforming büyüme faktörü-b (TGF-b)

3) Başışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler

Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD4 + ve CD8 + T lenfositler tarafından uyarılırlar ve enflamatuvar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T h creti regülasyonuna girmesini sağlarlar.

- İnterferon g (IFN-g) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)
- İnterlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)
- İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)
- İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)

4) İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden medyatörler.

- c-kit-ligand
- İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)
- Granulosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF))
- Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)
- Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)
- İnterlökin-7 (IL-7)
- İnterlökin-9 (IL-9)
- İnterlökin-11 (IL-11)

.

TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR (TNF)

Konakçı hücrelerin gram (-) bakterilere karşı esas medyat r d r. Diğer enfeksiyoz organizmalara karşı yanıtta da rol oynar. TNF'nin hücresel kaynağı lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast hücreleri de bu proteini salgırlar. İnsan TNF'si nonglikolize bir transmembran protein olup, molekül ağırlığı 17 kD'dır. İki  eşit TNF vardır. Bunlar, genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF-  (orjinal olarak kaşektin de denir) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF-  (Lenfotoksin)' dir (70-73). İki tip TNF reseptörü vardır. Bunlar, sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttıran TNFR Tip I (75-80 kDa) ile T hücre proliferasyonuna

neden olan TNFR-Tip II (55-60 kDa).dir. Buna ek olarak TNF reseptörlerinin çözünebilen formları (sTNFR) da mevcuttur ve bunlar hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu proteinlerden kaynaklanırlar. sTNFR'lerin biyolojik önemi TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke etmeleridir (70-73). TNF düşük yoğunluklarda (yaklaşık 10-9M'da) lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Düşük yoğunluklarda biyolojik etkileri şunlardır;

- 1) TNF, lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri (ICAM-I, NCAM-I ELAM-I gibi) aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek damar endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörlerini eksprese etmelerine neden olur. TNF aynı zamanda nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini artırır.
- 2) TNF, enflamatuvar lökositleri özellikle nötrofilleri mikropları öldürecek şekilde aktive eder.
- 3) TNF, IL-1, IL-6, kemokinler ve TNF'nin kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjik etki gösterir.
- 4) TNF, virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir. TNF'nin bu etkileri mikroplara karşı verilen enflamatuvar yanıtta önemlidir.

TNF'nin enfeksiyonlara karşı temel sistemik etkileri aşağıdaki gibidir:

- 1) TNF, endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Bu etkiyi IL-1 ile yapar. Ateşin TNF ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından arttırılan prostaglandin E2 senteziyle olur. Aspirin gibi prostaglandin sentez inhibitörleri, ateşi TNF ya da IL-1'in bu etkilerini bloke ederek düşürürler.
- 2) TNF, mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelere etki ederek, IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasını uyarır.
- 3) TNF, hepatositlere etki ederek serum amiloid A ve P proteini, kompleman faktör 3 haptoglobulin, CRP, α 1 - asid glikoprotein, Faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini artırır (71, 72).
- 4) TNF, damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder.

5) TNF, kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immün yetmezliğe neden olur.

6) TNF, deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu oluşur. TNF lipoprotein lipaz aktivitesini artırır. TNF'nin bizzat kendisi deney hayvanlarında kaşeksiye neden olurken, IL-1 gibi sitokinler Tbc ve kanser gibi kronik hastalıklarda kaşektik duruma katkıda bulunurlar. Gram negatif bakteriyel sepsis durumlarında çok yüksek miktarda TNF üretilir ve serum TNF yoğunluğu artar. Bu yoğunluktaki TNF, dolaşımda kollaps ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olur. Yani TNF, septik ve endotoksik şokun önemli bir medyatörüdür. Yüksek düzeyde infüzyonu ölümcüldür ve şok benzeri bir sendrom oluşturur.

TNF'nin birçok özel etkileri, aşırı yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkan öldürücü etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bu etkiler şunlardır ;

1) TNF, myokard kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltır. Bu etki, kardiyak myositteki Nitrik Oksid Sentetaz (NOS) adlı enzimin etkisiyle arjininin, sitrülün ve Nitrik Okside (NO) dönüştürülmesi ve NO'nun myokard kasılabilirliğini azaltmasıyla oluşur.

2) TNF, damar düz kaslarını gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır. TNF bu etkileri, düz kas hücrelerine direkt etki ederek ve damar endotel hücreleri tarafından salgılanan prostosiklin ve NO gibi damar genişleticileri uyarak indirekt yoldan yapar.

3) TNF, intravasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır.

4) TNF ağır metabolik bozukluklara neden olabilir

TNF'nin birçok fizyolojik etkisi IFN γ tarafından artırılır. Bu etki; TNF reseptör sayısını IFN γ ile uyarılarak artırılması ile sağlanabilir (70, 72, 74, 75).

İTERLÖKİN-6 (IL-6)

IL-6 yaklaşık 26 kD'luk sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilirler (70, 72). IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. Etkileri şunlardır;

- 1) IL-6, fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör, $\alpha 1$ - antikomotripsin, $\alpha 2$ - makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (70, 76).
- 2) IL-6, B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Yani B lenfositlerinin ayrışım sıralamasının geç dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol oynar. Benzer şekilde malign plazma hücreleri için de (plasmositoma ya da myelom) büyüme hücresi rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6'yı salgılar. Bunlara ilaveten yapılan invitro çalışmalarda, IL-6'nın T hücreleri ve timositlerin kostimulatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktörü olarak etki gösterir.

İTERLÖKİN - 8 (IL -8)

IL-8 yapısal olarak homolog özellikteki birçok sitokinden ibaret bir aileye dahildir. Bu interlökin nötrofiller üzerinde daha etkili, eozinofilleri, bazofiller ve lenfositler üzerinde daha az olmak üzere aktive edici ve kemotaktik etkiye sahiptir. Aynı zamanda T lenfositleri içinde kuvvetli kemotaktik aktiviteye sahip olup bu etkisini bütün T alt tiplerinde de gösterir. IL-8 makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotelyal hücrelerden salınabilmektedir. Bu interlökin salınması için en önemli uyarıcılar IL-1 ve TNF'dir. IL-8 ve bu aileyle ilgili sitokinler yangıda sekonder etkili medyatör olarak görev yaparlar.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Haziran 2008 - Temmuz 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tbc Kliniği , Göğüs Cerrahisi Kliniği, Medikal Onkoloji Kliniği ve Göğüs Hastalıkları ve Tbc polikliniğinde tetkik edilen 70 plevral efüzyonlu hasta alındı. Plevral efüzyonlu hastalara toraks USG eşliğinde torasentez yapılmasını müteakip sonucu eksüda olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların 23'ü kadın 47'si erkek idi. Plevral sıvıların 27'si malign, 43'ü benign nitelikli idi. Hastaların ortalama yaşları malign grupta 56.54 ± 15.76 , benign grupta 43.61 ± 20.40 idi. Torasentez bölgesi, muayene masasında oturur pozisyonundaki hastada posterior veya posterolateral göğüs duvarı üzerinde matitenin en fazla olduğu bölgeden, posteroanterior akciğer grafisi, USG ve oskültasyon bulguları da dikkate alınarak tespit edildi ve arkada iki kosta arasından, 50 cc plevral sıvı alındı. Sıvıda LDH, total protein, albumin, glukoz, pH düzeyleri tespit edildi. Tüm plevral efüzyonlarda hücre sayımı yapıldı. Tbc şüphelilerde Ziehl-Nielsen boyama ve Löwenstein-Jehnsen besiyerine ekim ile aside rezistan basil (ARB) araştırıldı. PPE düşünülenlerde plevral sıvıda nonspesifik kültür ekimi yapıldı. Non invaziv yöntemlerle tanıya giilemeyen vakalarda kapalı plevra biyopsisi ve/veya VATS yapıldı. İlk diagnostik torasentezde alınan plevral sıvılarda CRP, CEA, IL-6, IL-8, TNF α , çalışılabilmesi için rutin jelli biyokimya tüplerine üç (3)' er cc plevral sıvı konuldu ve bu tüplerden 3 adet hazırlandı.

Hazırlanan materyaller, Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında değerlendirmeye alındı. Plevral sıvı örnekleri beş (5) dakika beşbin (5000) devirde santrifüj edildi. CRP, CEA, IL 6, IL 8, TNF α , ölçümlerinin büyük bir kısmı santrifüj edilmiş numunenin üstteki kısmından aynı gün içinde yapıldı. Sitokinlerin ölçülemediği dönemlerde, elde edilen plevral sıvı örneğinin üstteki kısmından dört yüz (400)'er mikrolitre alınarak -20 C°'de deepfreezede saklandı. Ölçümünün yapılacağı gün materyallerin oda ısısında bekletilerek çözünmeleri sağlandı.

CRP ölçümü için, 5 dakika 5000 devirde santrifüj edilmiş plevral sıvının üstteki kısmından 200 mikrolitre ayrı bir tüpe alınarak, Beckmann Coulter markalı,

IMMAGE / immunchemistry system isimli cihaza konuldu ve nefelometrik yöntemle çalışıldı. Cihaz kodu S / N 2528 idi. Sonuç birimi mg / l idi.

IL-6, IL-8, TNF α ölçümü, IMMULİTE 1000 isimli cihazda her birine spesifik kitler kullanılarak yapıldı. Her üç parametrenin ölçümü için cihazın numune tüpü içine 400 mikrolitre santrifüje edilmiş plevral sıvının üstteki kısmından konuldu.

IL-6 için sonuç birimi pg/ml, referans aralığı (0.0-12.0) idi

IL-8 için sonuç birimi pg/ml , referans aralığı (0.0-70.0) idi

TNF α için sonuç birimi pg/ml referans aralığı (4.0-10.0) idi.

CEA ölçümü, Modular Analytics E170 isimli cihazda yapıldı. Ölçüm için 1 mililitre plevral sıvı cihazın numune kabına konuldu. Elektrokemilüminesan immünolojik test yöntemi ile ölçüm yapıldı. CEA için sonuç birimi ng / ml, referans aralığı (- <4.3) idi.

Bütün hastaların PA akciğer grafisi ve rutin tetkikleri; hemogram, sedimentasyon, kan biyokimyası, idrar tetkiki, EKG ve balgamda ARB bakısı yapıldı. Her hastalık grubu için etyolojik tanı kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

Tbc Plörezi

Plevra sıvısı örneğinde, tbc basilinin saptanması ve/veya plevra sıvısında üretilmesi ve/veya plevral biyopsi örneğinde kazeifiye granülomatoz iltihap saptanması ile tanı konuldu. Ayrıca sıvıda lenfosit hakimiyeti ile birlikte ADA düzeyi 47'in üzerinde olan ve klinik görünüm ve yaşları tbc plörezi düşündüren hastalar da tbc plörezi olarak kabul edildi.

Malign Plevral Efüzyon

Plevra sıvısı veya kapalı plevra biyopsisinde veya VATS ile malignitenin histolojik veya sitolojik olarak gösterilmesi ile tanı konuldu ve primer odak araştırıldı.

Parapnömonik Efüzyon

Parapnömonik efüzyonlu hastaların tanısı klinik semptom ve bulguların (ateş, üşüme, titreme, pürülan balgam), akciğer grafisinde sıvı tarafında pnömonik infiltrasyon olması ve antimikrobiyal tedaviye verdikleri cevapla kondu.

Dressler Sendromu

Anamnezde iyokard infarktüsü, koroner damarlara yönelik operasyon öyküsü varlığı, başka bir nedene bağlanamayan, nonsteroid antienflamatuar ilaçlarla takipte iyileşen plörezi.

Romatoid Plörezi

Romatoid Artrit tanısı olan hastada, plevral sıvı glukozunun 30 mg/dl'den düşük, LDH'sının 700 IU/dl'den yüksek, RF tiresinin 1/640'dan yüksek, kompleman düzeylerinin düşük olması ile kondu.

Benign Asbest Plörezisi

Anamnezde asbest maruziyeti, plevral efüzyonun diğer nedenlerinin ekarte edilmesi, efüzyonun benign olduğunu doğrulamak için 3 yıllık takip sonucu konuldu.

Diğerleri

Eksuda niteliğinde plevra sıvısı olup, plevral sıvı analizleri ve yapılan plevra biyopsisi ile tanı konuldu.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Araştırmada sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için ortalama ($\pm$) ve standart sapma (SD) değerleri verildi. Kesikli veya normal dağılım göstermeyen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için median değerleri verildi. Yaş değişkeninin sürekli olması nedeni ile iki bağımsız grup ortalamasını test eden Student's t testi kullanıldı. Cinsiyet değişkeni çapraz tablo haline getirilerek ki-kare testi ile analiz edildi.

CRP, CEA, IL-6, IL-8, TNF α değişkenleri normal dağılım göstermemesi nedeni ile Mann-Whitney U testi ile test edildi. Hipotezler çift yönlü olup, $p < 0,05$

olduğunda anlamlı kabul edildi. CEA değerinin cut-off noktalarını saptamada ROC Curve analizi kullanıldı.

İstatistiki analizlerde, SPSS 15.0 for Windows (SPSS, Inc, IL, USA) programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 70 olgunun 23'ü kadın, 47'si erkek idi. Plevral sıvıların 43'ü benign, 27'si malign nitelikte idi. Benign ve malign plevral efüzyon gurubunun subgruplarındaki vaka sayıları az olduğundan karşılaştırmalar benign ve malign olarak yapıldı. Her iki grubun subgrupları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Benign ve malign plevral efüzyon guruplarının subgrupları

Benign Efüzyon	Hasta Sayısı	Malign Efüzyon	Hasta Sayısı
Tbc Plörezi	17	Non small cell CA	
Parapnömonik Efüzyon	19	(hücre tipi sınıflandırılmayan)	9
Dressler Sendromu	1	AC Epidermoid CA	
Romatoid Plörezi	1	Small Cell CA	1
Kronik Plevrit	4	AC Adeno CA	1
Benign Asbest Plörezisi	1	MPM	2
		Meme CA	7
		Over CA	1
		Primeri Bilinmeyen Adeno CA	1
		Metastazı	1
		Timoma	
		Malign Melanom	1
		Cilt Yassı Hücreli CA	1
		Primeri Bilinmeyen Malignite	1
		Pozitif Yayma	1

Benign ve malign plevral efüzyonlu hastaların cinsiyete göre dağılımları Tablo 2’de verilmiştir. Tablo 1’e göre cinsiyet dikkate alındığında, benign ve malign gurup arasındaki fark ki kare testine göre anlamlı bulunmadı ($p= 0.538$).

Tablo 2. Benign ve malign plevral efüzyonlu hastaların cinsiyete göre karşılaştırmalı sonuçları

Tanı	Kadın	Erkek	Toplam
Benign	12	31	43
Malign	11	16	27
Toplam	23	47	70

$$\chi^2 = 1.238$$

$$p=0.538$$

Olguların yaş ortalamaları, benign plevral efüzyon grubu için 43.61 ± 20.40 , malign plevral efüzyon grubu için 56.54 ± 15.76 idi. Benign ve malign plevral efüzyonlu hastaların yaş değişkenleri ve birbirleriyle karşılaştırmalı sonuçları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Benign ve malign plevral efüzyonlu hastaların yaş değişkenleri ve karşılaştırmalı sonuçları

	Benign $\bar{x} \pm SD$	Malign $\bar{x} \pm SD$	p
Yaş	43.61 ± 20.40	56.54 ± 15.76	0.008

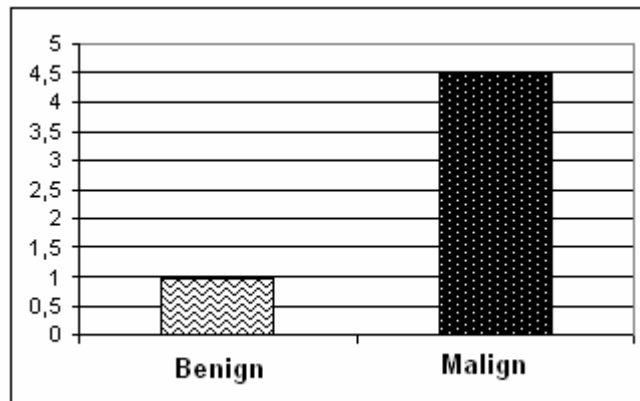
Benign plevral efüzyonlu grupta , yaş ortalaması daha düşüktü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.008$).

Benign ve malign plevral efüzyonlu hastaların, plevral sıvılarında ölçülen CRP, CEA, IL-6, IL-8 ve TNF α değerlerinin median değerleri Mann-Whitney U Testi ile test edildi. Benign ve malign plevral efüzyonlu hastaların plevral sıvılarında ölçülen CRP, CEA, IL-6, IL-8, TNF α değerlerinin median değerleri Tablo 4’te verilmiştir.

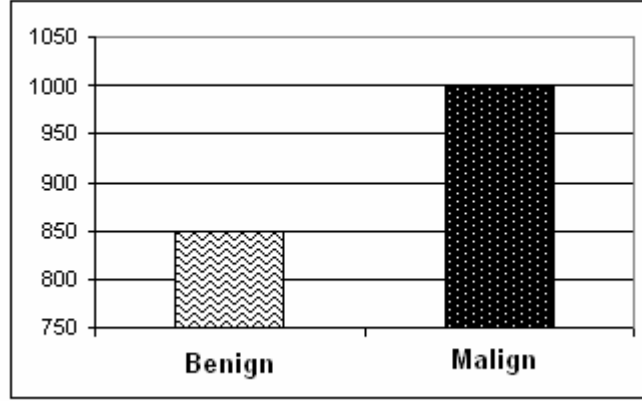
Tablo 4. Plevral sıvıda ölçülen CRP, CEA, IL-6, IL-8, TNF α ’nın median değerleri

	Benign efüzyon Median değer	Malign efüzyon Median değer	p
CRP	22.70	20.0	0.962
CEA	0,96	4.50	<0.001
IL-6	850	1000	0.002
IL-8	605	654	0.511
TNFα	88.45	48.50	0.072

CEA ve IL-6’nın median değerlerinin iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla, $p < 0.001$, $p = 0.002$) (Şekil 1-2) .

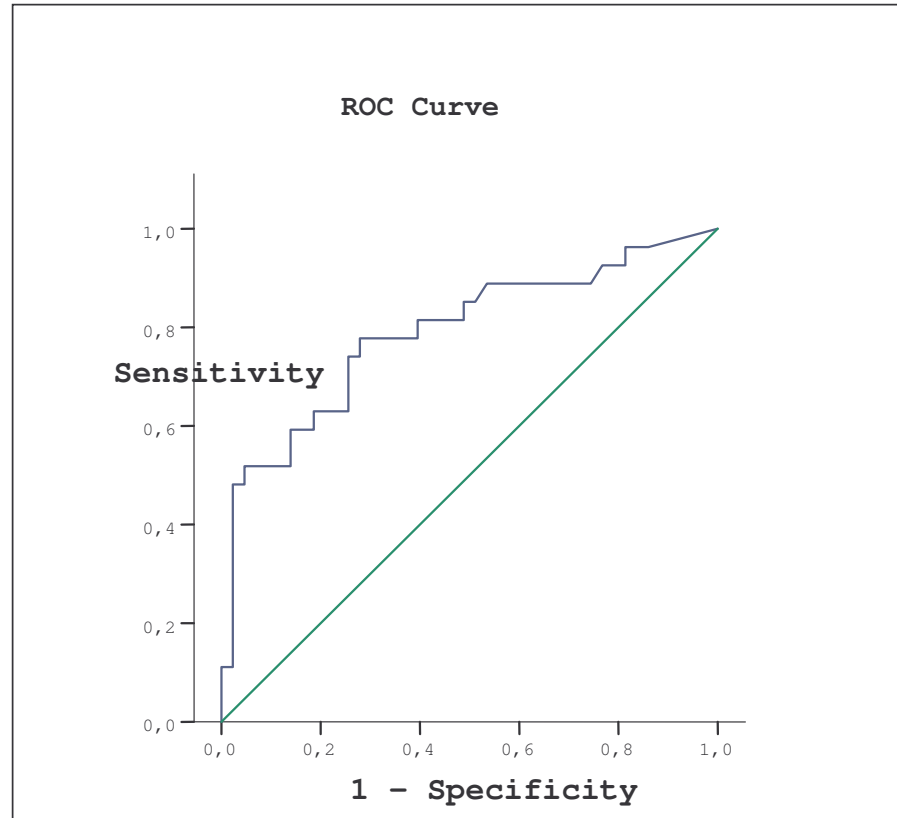


Şekil 1-CEA’nın malign ve benign plevral efüzyonda karşılaştırılması ($p < 0.001$)



Şekil 2- IL-6'nın malign ve benign plevral efüzyonda karşılaştırılması (p=0.002)

Plevral sıvı CEA seviyesi için sensitivite spesifisite belirlemek üzere ROC Curve analizi yapıldı. Plevra sıvı CEA düzeylerinin ROC eğrisi Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Plevral sıvı CEA düzeyinin ROC eğrisi

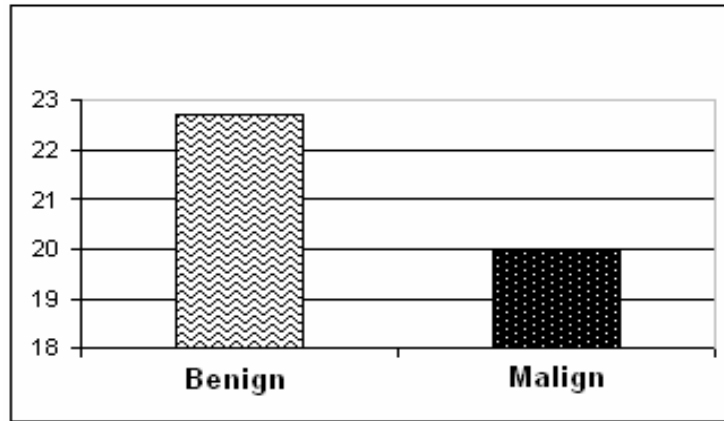
Bu eğriye göre plevral sıvıda CEA düzeyleri için cut-off değerleri Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Plevral sıvı CEA cut off değerleri

Plevral Sıvı CEA cut-off değerleri	Sensitivite	Spesifisite
1,00	0,85	0,51
1,52	0,77	0,65
2,07	0,63	0,76
3,12	0,55	0,86
4,43	0,51	0,95
7,30	0,48	0,95
13,10	0,33	0,97
17,00	0,29	0,97
26,20	0,18	0,97

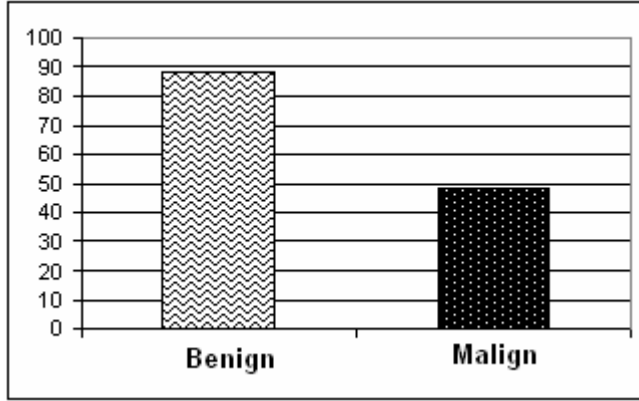
IL-6 değerleri malign plevral efüzyon gurubunun tamamında (% 100) laboratuvar üst sınırından fazla olduğundan (>1000) ROC analizi yapılmadı. Benign plevral efüzyon gurubundaki 43 hastanın 19’unda (% 44.1) plevral sıvı IL-6 seviyesi laboratuvar üst sınırından fazla idi

İki grup arasında CRP, IL-8 ve TNFα’nın median değerleri, istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuyordu (sırasıyla; p= 0.962, p= 0.51, p= 0.072)



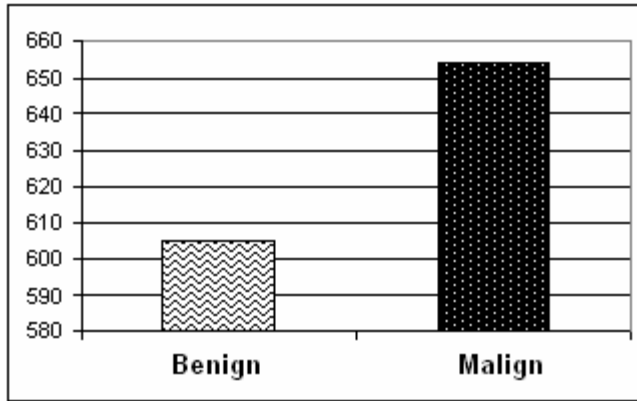
Şekil 3- CRP’nin malign ve benign plevral efüzyonda karşılaştırılması (p= 0.962)

İstatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmaya da CRP düzeylerinin median değerleri, benign grupta daha yüksekti (Şekil 3).



Şekil 4- TNFα'nın malign ve benign plevral efüzyonda karşılaştırılması (p=0.072)

İstatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmada da TNFα düzeylerinin median değerleri, benign grupta daha yüksekti (Şekil 4).



Şekil 5- IL-8'in'nin malign ve benign plevral efüzyonda karşılaştırılması (p= 0.51)

İstatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmada da IL-8'in median değerleri malign grupta daha yüksekti (Şekil 5).

TARTIŞMA

Plevral efüzyon pekçok değişik etyoloji ile ilgili olabilir ve intratorasik hastalıklarda veya sistemik hastalıklarda ortaya çıkabilir. Plevra sıvısının varlığını klinik ve radyolojik olarak ortaya koymak kolay olmakla birlikte, sıvının etyolojisini belirlemek o kadar da kolay değildir. Radyolojik yöntemler, sıvının biyokimyasal ve hücrel analizi, sitolojik muayene, mikrobiyolojik analizler, kapalı veya açık biyopsi işlemleri gibi tüm tanısal işlemler yerine getirilirse bile tanı alamayan hastalar olabilmektedir. Erk ve ark.larının yayınladığı bir plörezi serisinde; sıvı analizi, biyopsi ve diğer tanı yöntemleri ile kesin tanı oranı % 36 bulunmuştur. Olası tanı oranı ise % 60 iken tanı konamayan hasta oranı ise % 4'tü (77).

Plevral efüzyonların esas etyolojisini ayırt etmek ve özellikle benign efüzyonları malignlerden ayırt etmek önemlidir (78). Noninvaziv yöntemlerin doğruluğundaki eksikliklerden dolayı, plevral eksudaların etyolojisini saptamak bazen zorlu bir medikal problemdir (12, 79, 80). Torasentez ve sıvının sitolojik, histolojik ve biyokimyasal incelemeleri başlangıçtaki tanı yaklaşımlarıdır (79). Plevral sıvının sitolojik analizlerinin, malign hastaların % 9-80'inde tanısal olduğu rapor edilmiştir. Fakat birçok seride başarı oranı yaklaşık % 60' ıdır (81, 82). Eş zamanlı plevra iğne biyopsisi kullanımı tanıya % 7 gibi ek bir katkı sağlar (81). Plevral efüzyonların ayırıcı tanısında invaziv metotlar önemli bir yere sahip olmalarına rağmen maliyetlerinin yüksek, morbidite ve mortalite risklerinin olması nedeniyle günümüzde bir çok biyokimyasal ve immünolojik markırlar araştırma konusu olmuştur. Plevral sıvıda birçok biyokimyasal parametreler ve tümör markırları benign ve malign efüzyonları birbirinden ayırt etmek için ölçülmüştür.

Canlı bir organizmada, malignensilere, enfeksiyöz ajanlara, kimyasal, fiziksel ve immünolojik uyarılara yanıt olarak bir biyokimyasal, fizyolojik ve immünolojik reaksiyon kaskadı meydana gelmektedir. Bu reaksiyon akut faz yanıtı olarak bilinmektedir. CRP, bir akut faz proteini olup değişik uyarılara karşı yanıt olarak karaciğerde sentez edilmektedir. Ucuz ve kolaylıkla bir çok laboratuvarında ölçülebilmesi ile özellikle enflamatuar hastalıkların tanı ve tedavi takibinde kullanılan önemli bir parametre haline gelmiştir. CRP'nin son yıllarda plevral sıvı ve plevral sıvı / serum oranlarına bakılması ile ilgili çalışmaların sayısı giderek

artmaktadır (10, 83, 84). Plevral sıvı CRP seviyesi ölçülmüş ve benign sıvılarda malign sıvılara kıyasla yüksek bulunmuştur (10). Pachon ve ark.larının yaptığı bir çalışmada >45 mg/l CRP seviyesi benign efüzyonların % 44'ünde bulundu ve spesifisitesi 0.95 idi (85). Vidriales ve ark.ları enflamatuvar plevral efüzyonlarda diğer efüzyon tiplerine kıyasla plevral sıvıda CRP düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (10). Turay ve ark.ları da 97 hasta ile yaptıkları çalışmalarında benzer sonuçları bulmuşlardır (83). Kiropoulos ve ark.ları tbc ve malign efüzyonlara kıyasla, parapnömonik efüzyon grubunda plevral sıvı CRP seviyesini daha yüksek bulmuşlardır (86). Castano ve ark.larının plevral mayi CRP düzeyini ölçtükleri çalışmada, parapnömonik ve tbc plörezili olgularda, malign plörezi grubuna göre CRP seviyesi belirgin olarak yüksek bulunmuştur (10). Bizim olgularımızda da, benign plevral efüzyon grubunun CRP değerleri malign gruba kıyasla yüksekti. Bu sonuç yukarıdaki çalışmalarla benzerdi. Ancak çalışmamızda benign plevral efüzyon grubunun neredeyse tama yakını PPE ve tbc plörezili hastalardan oluştuğu halde, plevral sıvı CRP seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). CRP düzeyinin artışı, bakteriyel enfeksiyonlar, enflamasyon, neoplazi, tromboemboli ve diğer nedenli plevral efüzyonlar gibi bazı pulmoner hastalıklarda gösterilmiştir (10,87). Hem malign hem benign grupta plevral sıvı CRP seviyelerinin yüksek bulunması, bu akut faz reaktanının enflamatuvar hadiseler yanında malign süreçlerde de yükseklebildiğini düşündürmektedir.

Malignite tanısında plevral sıvıda tümör markırları son zamanlarda üzerinde yoğun çalışılan parametrelerdir. Ancak bunların malign plevral sıvıların tanısındaki yerleri henüz tam olarak belirlenememiştir. Genellikle tümöre spesifik olmamaları ve benign hastalıklarda yüksek değerlerde saptanabilmeleri kullanımlarını kısıtlamaktadır (88). Bunlardan plevral sıvılarda en yaygın olarak araştırılanı CEA'dır (5). Glikoprotein yapıda bir onkofetal antijen olan CEA kolorektal kanserler dışında en sık akciğer kanserlerinde yükselmektedir (% 50-77) ve akciğer kanserlerinde evre ile CEA düzeyi arasında ilişki saptanmıştır (89). Plevral sıvılarda yapılan çalışmalarda malignite kaynaklı plevra sıvılarında CEA'nın % 34-88 arasında yükseldiği bildirilmiştir (7). Özellikle sitoloji negatif olan olgularda CEA'nın tanısal değerinin fazla olduğu bildirilmiştir (8). Birçok araştırmacı benign efüzyonlara kıyasla malign efüzyonlarda CEA seviyesini yüksek bulmuşlardır (90-

94). Bizim çalışmamızda da plevral sıvı CEA seviyeleri, malign plevral efüzyon grubunda benign plevral efüzyon grubuna kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Alataş ve ark.larının yaptıkları çalışmada, plevral sıvı CEA seviyeleri, malign efüzyonlarda benign efüzyonlara kıyasla yüksek bulunmuştur (6). Borazan ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada malign ve benign plevral sıvıların ayırıcı tanısında, CEA, CA 15-3, CA 72-4, CA 125 düzeyleri çalışılmış; malign grupta CEA seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş (95). Bu çalışmada malign hastalık grubundaki 41 olgunun 21'inde (% 51.2) CEA düzeyi yüksek bulunmuş, malign ve benign plevral sıvıların ayırıcı tanısında, diğer invaziv olmayan tetkiklere yardımcı olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (95). Romero ve ark.larının yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre CEA, % 57 sensitivite ve % 98 spesifite ile plevral sıvı için en güvenilir tümör markırı olarak bildirilmiştir (94). Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları, malign plevral efüzyonların ayırıcı tanısında CEA'nın yardımcı bir markır olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Sitokinler, farklı uyarılara yanıt olarak hücrelerden salınan, düşük molekül ağırlıklı proteinler olup, immünolojik uyarılara, enflamasyona ve enfeksiyonlara konakçı cevabında rol oynayan anahtar medyatörlerdir. Sitokinlerin hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir. Bununla birlikte sitokinler bazı durumlarda direk membran üzerinden etki edebilmektedir (96). İmmünoloji alanında sağlanan gelişmelerin ve sitokinler konusunda edinilen bilgilerin plevral hastalıklarda değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır .Bu çalışmalardan plevral hastalıkların patogenezi, ayırıcı tanısı ve iyileşmesi hakkında değerli veriler elde edilmiştir (97). Plevrada enflamasyon oluşumu, vasküler permeabilitede artış ve artmış sıvı yapımı ve/veya azalmış lenfatik drenaja bağlı plevral sıvı toplanması ile sonuçlanır. Bu plevral sıvı proteinlerden, enflamatuar hücrelerden ve medyatörlerden zengindir. Malign ve benign hastalıklardaki plevral efüzyonlarda sitokin üreten hücreler ve sitokinler olduğu rapor edilmiştir (13, 14, 18, 19, 98-100). IL-6, B ve T lenfosit sitümlasyonu, megakaryositlerden trombosit yapımı, CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezinde yer alan multifonksiyonel bir sitokindir. Lenfoid ve lenfoid dışı birçok hücre grubu tarafından üretilmektedir. Otoimmün ve enflamatuar hastalıklar yanında, neoplastik hastalıklarda da tümör hücreleri tarafından anormal düzeylerde IL-6 üretimi olduğu birçok araştırmacı

tarafından bildirilmiştir (101-103). IL-6 aynı zamanda akut faz protein cevabının güçlü bir başlatıcısıdır. Politropik etkili multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6 çeşitli etyolojilere bağlı gelişmiş plevral efüzyonlarda birçok araştırmacı tarafından belirlenmiştir. Ancak sonuçlar birbiriyle çelişki göstermektedir. Bizim çalışmamızda malign plevral efüzyon grubunda plevral sıvı IL-6 seviyeleri, benign efüzyon grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$). Hoeisel ve ark.ları, Lin ve ark.ları, Nakano ve ark.ları malign plevral efüzyonlarda diğer eksudatif plevral efüzyonlara kıyasla, yüksek IL-6 düzeyleri bildirmişlerdir (104-106). Alexandrakis ve ark.larının 84 olguluk çalışmalarında, maligniteli ve malignitesi olmayan hastaların plevral sıvı IL-6 düzeyleri ölçülmüş ve malign efüzyonlu hastalarda daha yüksek seviyelerde saptanmıştır (19). Duysinx ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada, IL-6 tümöral bir süreçle spesifik olarak ilişkilendirilmemiştir (107). Bunun aksine Kiropoulos ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada ise plevral sıvı IL-6 seviyesi enfeksiyöz plevral efüzyonlarda malign efüzyonlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (108). Xirouchaki ve ark.larının yaptığı çalışmada parapnömonik plevral efüzyonlardaki IL-6 düzeyleri, malign plevral efüzyonlara kıyasla belirgin olarak yüksek bulunmuştur (14). Bayrakçı ve ark.larının, 30 malign plörezili olgu ve 20 tbc plörezili olgu ile yaptıkları çalışmada, serum ve plevral sıvılarda IL-6 ölçümünün, tbc plörezi ile, malign plörezi ayırımında yararlı olabileceği ve bu seviyenin tbc plevral efüzyonlarda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (109). IL-6 malign plevral efüzyonlarda özellikle plöredez sonrası yüksek saptanmıştır (110, 20). Dore ve ark.ları malignite, tbc, ampiyem ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı gelişmiş plörezili olguların tümünde plevra sıvısı IL-6 düzeylerini yüksek tespit etmiş ancak her bir hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamıştır (111). Akyıldız ve ark.ları MPE ve parapnömonik efüzyon, MPE ve tbc plörezi gruplarının karşılaştırmışlar ve plevral sıvı IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (112). Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları karşılaştırıldığında IL-6'nın plevral efüzyonların ayırıcı tanısında kullanılabilmesi için daha geniş vaka serili ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. IL-8'in başlıca etkisi nötrofil aktivasyonu ve kemotaksisidir. Nötrofiller, akut enflamasyon sonucu oluşan plevral sıvıda dominant hücrelerdir. IL-8; endotelial hücre, fibroblast, hepatosit, makrofaj ve

monosit tarafından üretilen, C-X-C grubunda yer alan bir kemokindir. IL-8, plevral boşluğa nötrofil geçişini sağlayan başlıca kemotaktik sitokindir (113, 114, 30). Değişik yayınlarda IL-8'in tümör büyümesi üzerine direkt etkisi olan güçlü kemotaktik sitokin olduğu üzerinde durulmuştur. İn vivo olarak yeni kapillerin gelişimi için önemli anjiyojenik faktör olarak etkili olduğu bildirilmektedir (115-117). Bizim çalışmamızda malign ve benign plevral efüzyonlu gruplar kıyaslandığında plevral sıvı IL-8 seviyeleri malign grupta yüksek olmakla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Alexandrakis ve ark.larının, 84 olgu ile yaptıkları çalışmada, kanserli ve kanserli olmayan hastaların IL-8 düzeyi karşılaştırıldığında, serum düzeyleri açısından fark saptanmamasına karşılık, plevral sıvı düzeyleri kanser hastalarında daha yüksek bulunmuştur (19). Akyıldız ve ark.ları plevral sıvı IL-8 düzeyini malign plevral efüzyon grubunda parapnömonik efüzyon grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ancak MPE ve tbc plörezi gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (112). Yamada ve ark.larının yaptığı bir çalışmada; parapnömonik plörezi, tbc plörezi ve malign plörezili hastalarda plevral sıvıda IL-8, TNF α ve IFN- γ düzeyleri incelenmiş ve tbc plörezili grupta diğer gruplardan yüksek bulunmuştur (118). Dlugovitzky ve ark.larının yaptığı bir diğer çalışmada, tbc plörezili ve parapnömonik plörezili gruplarda plevral sıvıda IL-8 düzeyleri araştırılmış ve tbc plörezili grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (27). Çağlar ve ark.larının yaptığı çalışmada ise parapnömonik plörezili ve tbc plörezili grup incelendiğinde, plevral sıvı IL-8 düzeylerinin birbirine çok yakın olduğu belirlendi. Sırasıyla 13 ng/mL ve 15 ng/mL olarak bulundu (119). Galfy ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada, MPM nedeniyle oluşan plevral sıvı ile KKY'e bağlı oluşan plevral sıvıda IL-8 düzeyini inceleyerek iki grubu birbiri ile karşılaştırmışlardır. MPM bağlı plevral efüzyonu olan grupta IL-8 düzeyini yüksek bulmuşlardır (116). Bizim çalışmamızda, vaka sayısı yetersiz olduğundan benign plevral efüzyon grubunun alt sınıfları dikkate alınmadığından, tbc plörezinin ve PPE'nun MPE ile karşılaştırılması ayrı ayrı yapılamadı. Ancak IL-8'in plevral efüzyonlarda benign-malign ayırımında işlevsel olmadığı sonucuna varıldı.

TNF α , çeşitli hücre tipleri tarafından oluşturulan bir proenflamatuvar sitokindir (119). Aktive makrofajlar, monositler, fibroblast, T ve B hücre gibi farklı diğer

hücrelerden salınmaktadır. Çeşitli immün hücre tiplerinin farklılaşmasında ve gelişiminin regülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. TNF α solid tümörlerin mikroçevresinde ve malign plevral efüzyonlu hastaların plevral aralığında çeşitli benign ve malign hücreler tarafından üretilir. Solid tümörler üzerinde yapılan çalışmalar, TNF α 'nın hem tümör hücreleri, hem de tümörün büyümesini ve metastaz yapmasını teşvik eden konakçı hücreler (monositler, makrofajlar) tarafından üretildiğini göstermiştir (121, 122). Ancak, malign plevral efüzyonlu hastalarda, efüzyonun toplanmasının altında yatan süreçte, bir başlatıcı mı, yoksa antagonist mi olduğu hala net değildir. Enfeksiyöz plevral efüzyonla birlikte, MPE'de, TNF α düzeylerinde yükseklik saptanmıştır (18, 20, 99, 110, 123). MPE'lerde makrofajlar fonksiyonel olarak aktiftirler ve TNF α 'yı spontan olarak ve/veya malign hücrelerle etkileşim sonucu sekrete ederler (124, 125). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre malign ve benign plevral efüzyon grubunun TNF α seviyeleri karşılaştırıldığında TNF α benign grupta yüksek olmakla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.072$). Farklı çalışmalarda TNF α seviyesinin tbc plevral efüzyonlarda MPE'lere kıyasla belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir (126-129). Kiropoulos ve ark.ları TNF α seviyesini tbc plevral efüzyonlarda, MPE'lere kıyasla yüksek bulmuşlardır (108). Bu sonuç Alegre ve ark.larının, Aleman ve ark.larının yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerdir (130,131). Odeh ve ark.larının yaptığı çalışmada (132), plevral sıvı TNF α seviyesi benign efüzyonlulara kıyasla malign efüzyonlarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum malign efüzyonlu hastaların plevral aralıklarında TNF α nın lokal üretiminde artış ile kısmen açıklanabilir. Gerçekten de TNF α üretiminin ana kaynağı olan makrofajlar malign plevral efüzyonlarda hakim hücrelerdir (20). Xirouchaki ve ark.ları transudatif plevral efüzyonlara kıyasla, hem malign hem enflamatuvar eksudalarda TNF α seviyesini yüksek bulmuşlardır(14). Kiropoulos ve ark.larının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına göre; CRP, IL-6, TNF α gibi markırlar, klinik ve rutin laboratuvar verileri ile birleştirildiğinde, klinik pratikte malign ve benign plevral efüzyonların ayırımında yararlı olduğu söylenebilir. (107). Soderblom ve ark.ları farklı etyolojilere bağlı eksudatif plevral efüzyonlarda TNF α düzeylerinde anlamlı bir farklılık bildirmemişlerdir (128). Akyıldız ve ark.ları plevral sıvı TNF α düzeyini MPE gurubunda parapnömonik efüzyon grubuna kıyasla anlamlı yüksek

bulmuşlardır. Ancak MPE ve tbc plörezi gurubu kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (112). Bizim çalışmamızın sonuçları da Soderblom ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerdir ve TNF α 'nın MPE'lerin benign efüzyonlardan ayırımında yararlı olmadığını düşündürmektedir.

Chung ve ark.ları, MPE'lerde tekrarlayan torasentezlerin, plevral sıvının niteliklerinde ve sitokin seviyelerinde yol açtıkları etkileri incelemişlerdir. Bu çalışmada tekrarlayan torasentezlerin IL-8, TNF α ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1) düzeylerinde ve nötrofil sayısında artışa yol açtığını ve bu parametreler arasında pozitif korelasyon bulunduğunu saptamışlardır (133). Bizim çalışmamızda plevral sıvılar diagnostik torasentez sırasında alınmıştır ve çalışmamız için tekrarlayan torasentezler söz konusu değildir.

Plevral sıvıda çeşitli biyolojik markırların (CRP, tümör markırları, çeşitli sitokinler gibi) ölçüldüğü ve farklı etyolojik gruplardaki plevral efüzyonların karşılaştırıldığı çalışmalardan, plevral hastalıkların patogenezi, ayırıcı tanısı ve iyileşmesi hakkında değerli veriler elde edilmiştir. Ölçümlerde kullanılan bazı kitlerin standardize edilmemiş olması sonuçların yorum ve kıyaslanmasında farklılıklara yol açabilmektedir. Bizim çalışmamızı kıyasladığımız literatürler de, çalışma yöntemleri ve olguların gruplandırılmaları bakımından heterojendir.

Çalışmamız ve daha önce raporlanan çalışmalardan yola çıkarak, plevral efüzyonların farklı etyolojik gruplarının ayırıcı tanısında daha geniş vaka serili, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Moleküler biyoloji ve immünoloji alanındaki gelişmelere rağmen halen bilmediğimiz, hücreler ve hücre etkileşimleri mevcuttur. Bunların netlik kazanması ile plevral efüzyonların ayırıcı tanısında klinik pratikte kullanabileceğimiz farklı markırlar gündeme gelebilir.

Sonuç olarak; vaka sayımız az olmakla birlikte, bulgularımız, eksudatif plevral sıvıların malign ve benign olarak ayırıcı tanısı yapılırken CEA ve IL-6'nın, bu konuda yararlı olabileceklerini göstermiştir. Malign plevral efüzyonların ayırıcı tanısında, invaziv tetkikler yerine CRP, CEA ve birtakım sitokinlerin kullanımı ile ilgili daha fazla sayıda vaka içeren geniş serilere ve standardize kit ve yöntemlerle yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz

SONUÇLAR

1. Plevral sıvı CEA düzeyleri malign plevral sıvılarda benignlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$)
2. Plevral sıvı IL-6 düzeyleri malign plevral sıvılarda benignlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$)
3. Bening ve malign plevral efüzyonların yaş değişkenleri karşılaştırıldığında, malign grubun yaş ortalaması benign guruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.
4. Plevral sıvı CRP düzeyleri, benign grupta yüksek olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
5. Plevral sıvı TNF α düzeyleri, benign grupta yüksek olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
6. Plevral sıvı IL-8 düzeyleri, malign grupta yüksek olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
7. Plevral sıvı IL-6 düzeyleri malign gurubun tamamında (%100) laboratuvar üst sınırından büyüktü (>1000 pg/ml). Benign plevral efüzyon gurubundaki 43 hastanın 19'unda (% 44.1) plevral sıvı IL-6 seviyesi laboratuvar üst sınırından fazla idi
8. Cinsiyet dikkate alındığında, benign ve malign grup arasındaki fark ki kare testine göre anlamlı bulunmadı ($p= 0.538$)

ÖZET

Plevral efüzyon pek çok değişik etyoloji ile ilgili olabilir ve intratorasik veya sistemik hastalıklarda ortaya çıkabilir. Plevral sıvının varlığını klinik ve radyolojik olarak saptamak kolay olmakla birlikte, sıvının etyolojisini bulmak o kadar da kolay değildir. Radyolojik yöntemler, sıvının biyokimyasal ve hücresel analizi, sitolojik muayene, mikrobiyolojik analizler, kapalı veya açık biyopsi işlemleri gibi tüm tanısal işlemler yerine getirilirse bile tanı alamayan hastalar olabilmektedir.

Plevra içerdiği hücresel elemanlar ve bunların ürettiği etkileştiği medyatörler nedeniyle dinamik ve metabolik olarak aktif bir membrandır. Malign plevral efüzyonları teşhis etmede; plevral sıvının, elektron mikroskopik incelenmesi, hücrelerinin kromozom analizi, CEA seviyesinin ölçümü gibi birçok tanısal test önerilmiştir. Bu nedenle plevral sıvıda çok sayıda tümör markırı çalışılmıştır. Plevral hastalıklarda immünolojik mekanizmaların araştırılmasına ve anlaşılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Benign ve malign efüzyonlarda sitokin üreten hücreler ve sitokinlerin varlığı rapor edilmiştir.

Biz de bu çalışmamızda, eksuda vasküldeki plevral sıvılarda, malign plevral efüzyonları tespit etmede, plevral sıvı sitolojisi ve plevral biyopsi yanında, basit hızlı çalışılan bazı markırların (CRP, CEA, IL6, IL8, TNF α) sıvıda ölçümünün yararlı olup olmayacağını araştırdık.

Çalışma prospektif olarak gerçekleştirildi ve çalışmaya değişik etyolojilere sahip eksuda vaskülde plevral sıvısı olan 70 hasta alındı. Olgular, malign plevral efüzyon grubu (n= 27) ve benign plevral efüzyon grubu (n= 43) olarak gruplandırıldı. Hastaların plevral sıvılarında, rutin Light kriterleri, hücre sayımı, pH ölçümü yanında, CRP, CEA, IL-6, IL-8, TNF α düzeyleri çalışıldı. Farklı grupların plevral sıvıda ölçülen biyolojik markırlarının kıyaslanmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.. Plevral sıvı CEA ve IL-6 seviyeleri malign plevral efüzyon grubunda, benign plevral efüzyon grubuna göre belirgin olarak yüksek idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01 ve p=0.002). Plevral sıvı CRP ve TNF α seviyeleri kıyaslandığında, benign efüzyon grubunda daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grubun, plevral sıvı IL-8 seviyeleri

karşılaştırıldığında, IL-8 malign plevral efüzyon grubunda yüksekti ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.511$)

Sonuç olarak, vaka sayımız az olmakla birlikte, bulgularımız, eksudatif sıvıların malign ve benign sıvılar olarak ayırıcı tanısı yapılırken CEA ve IL-6'nın, bu konuda yararlı olabileceklerini göstermiştir. Malign plevral efüzyonların ayırıcı tanısında, invaziv tetkikler yerine CRP, CEA ve birtakım sitokinlerin kullanımı ile ilgili daha fazla sayıda vaka içeren geniş serilere ve standardize kit ve yöntemlerle yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SUMMARY

Pleural effusion may be related to many different etiologies and it may occur in intrathoracic and systemic diseases. It is easy to determine the existence of pleural effusion as clinical and radiological, but it is not very easy to determine the etiology of effusion. There may be undiagnosed patients even if all of the diagnostic procedures such as radiologic methods, biochemical and cellular analysis of effusion, cytologic examination, microbiological analysis and closed and open biopsy are applied.

Pleura is an active membrane because of the cellular components it consists and the mediators that these components produce and interact. In diagnosing the malignant pleural effusions, many diagnostic tests such as electron microscopic examination of pleural fluid, the chromosomal analysis of pleural fluid cells, evaluation of pleural fluid CEA level are recommended. So, many tumor markers are investigated in pleural fluid for diagnosing. Many studies are made for investigating and understanding of immunological mechanisms in pleural diseases. The existence of cytokines and the cells that produce cytokine are reported in benign and malignant effusions.

In this study, in addition to pleural fluid cytology and pleural biopsy, we investigated if some simple, rapid, biochemical tests (IL6, IL8, TNF α , CRP, CEA) would be useful or not in the discrimination of malignant pleural effusions in exudative pleural fluids.

It was a prospective study and 70 patients who had exudative pleural effusions with different etiologies were included in this study. The cases were grouped as malignant pleural effusion group (n= 27) and benign pleural effusion group (n=43). In patient's pleural fluids, except from routine Light criteria, cell counting and pH evaluation; CRP, CEA, IL-6, IL-8, TNF α were investigated. Mann Whitney U test was used in the comparing biological markers evaluated in pleural fluids of different groups. The levels of pleural fluid CEA and IL-6 were significantly high in malignant pleural effusion group compared to benign pleural effusion group. This difference was statistically meaningful ($p < 0.01$ ve $p = 0.002$). When the levels of pleural fluid CRP and TNF were compared, it was higher in

benign effusion group, but it was not meaningful statistically. When IL-8 levels of both groups were compared, IL-8 was higher in malignant effusion group; but, statistically a meaningful difference was not found between them ($p=0.511$)

In conclusion, although the number of our cases is low, our findings show that in distinguishing exudative pleural fluids as malignant and benign, CEA and IL-6 can be usefull in this subject. In differential diagnosis of malignant pleural effusions, we think that, wide serials that include more cases and multi-centric studies with standard kit and methods are needed about the usage of CRP, CEA and some cytokines instead of invasive examinations.

KAYNAKLAR

1. O. Gözü, O. Köktürk, Plevra Hastalıkları, Toraks kitapları Sayı 4, 2003, sayfa 11-24
2. Light RW. Diagnostic approach in a patient with pleural effusions. Eur Respir Monogr 2002; 22:131–45.
3. Mc Kenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. Chest 1980; 78:587–90.
4. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Otuno de Soto B, Estenoz JA. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. Cancer 1996;78:736–40.
5. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. Cancer 1988;61:298-2.
6. F. Alatas , Ö.Alatas , M. Metintas , Ö.Çolak , E. Harmanci , S. Demir Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions, Lung Cancer 31 (2001) 9–16
7. Martinez- Vea A, Gatell JM, Segura MD et al. Diagnostic value of tumoral markers in serious effusions. Cancer 1982;50:1783-8.
8. Rientawan P, Sangsayan P, Bangpattanasiri K et al. Limited additive value of pleural fluid carcinoembriyonic antigen level in malignant pleural effusions. Respiration 2000; 67:24-9.
9. Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, Hokama Y. Potential clinical applications of C-reactive protein. J Clin Lab Anal 1990;4:231–5.
10. Castano Vidriales JL, Amores Antequera C. Use of pleural fluid malignant exudates were similar to those from transudates C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. Eur J Med 1992;1:201–7.
11. Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, Vlachonikolis IG, Eli GD. Significance of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-acid glycoprotein and C-reactive protein in pleural effusion differentiation. Respiration 2000;67:30–5.
12. Sahn S. State of the art: the pleura. Am Rev Respir Dis 1988;138:184-234.

13. Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, Hott JW, Hartman DL, Burdick MD, et al. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space: chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemotactic peptide-1 in human pleural fluids. *J Immunol* 1993;151:7216-23.
14. Xirouchaki N, Tzanakis N, Bouros D, Kyriakou D, Karkavitsas N, Alexandrakis M, et al. Diagnostic value of interleukin-1a, interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Chest* 2002;121:815-20.
15. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-72.
16. Nicod LP. Cytokines: I. overview. *Thorax* 1993;48:660e7.
17. Elias JA, Freundlich B, Kern JA, Rosenbloom J. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990;97:1439-45.
18. Yokoyama A, Kohno N, Fujino S, Abe M, Ishida O, Hiwada K. Soluble interleukin-6 receptor levels in pleural effusions. *Respir Med* 1996;90:329-32.
19. Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, Eliopoulos GD. Evaluation of ferritin, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in the differentiation of exudates and transudates in pleural effusions. *Anticancer Res* 1999;19:3607-12.
20. Lin CC, Liu CC, Lin CY. Changes in cell population and tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-8 in malignant pleural effusions after treatment with intrapleural tetracycline. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1503-6.
21. Akarsu S, Kurt AN, Dogan Y, et al. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions. *Mediators Inflamm* 2005;2005(1):2-8.
22. Yokoyama A, Maruyama M, Ito M, et al. Interleukin 6 activity in pleural effusion. *Chest* 1992;102:1055-9.
23. Bernard C, Duysinx J, Jean-Louis Corhay J, Laurent Hubin J, Delphine Nguyen, Monique Henket J, Renaud Louis. Diagnostic value of interleukin-6, transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusions. *Respiratory Medicine* (2008) 102, 1708-1714.
24. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(4):742-780.
25. Ceyhan BB, Ozgun S, Celikel T, Yalcin M, Koc M. IL-8 in pleural effusion. *Respir Med*. 1996; 90 (4):215-221.

- 26.** Segura RM, Alegre J, Varela E, et al. Interleukin-8 and markers of neutrophil degranulation in pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157 (5 pt1): 1565–1572.
- 27.** Dlugovitzky D, Rateni L, Torres-Morales A, et al. Levels of interleukin-8 in tuberculous pleurisy and the profile of immunocompetent cells in pleural and peripheral compartments. *Immunol Lett.* 1997;55(1):35–39.
- 28.** Ashitani J, Mukae H, Nakazato M, et al. Elevated pleural fluid levels of defensins in patients with empyema. *Chest.* 1998 Mar;113 (3):788–794.
- 29.** Miller EJ, Idell S. Interleukin-8: an important neutrophil chemotaxin in some cases of exudative pleural effusions. *Exp Lung Res.* 1993 Sept-Oct ;19(5):589–601.
- 30.** Broaddus VC, Hebert CA, Vitangcol RV, Hoeffel JM, Bernstein MS, Boylan AM. Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor in pleural liquid of patients with empyema. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):825–830.
- 31.** Light RW. Pleural diseases. Third edition. Baltimore: Williams and Wilkins. 1995; 154-166.
- 32.** Sahn SA. The pathophysiology of pleural effusions. *Annu Rev Med* 1990;41:7-13.
- 33.** Sahn SA. Diseases of the pleura and pleural space. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinksky JB. *Textbook of Pulmonary Diseases.* 6th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998;1483-98.
- 34.** Misserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover *Eur Respir. Jour.* 1997;10:219-225
- 35.** Light RW. Physiology of pleural space. Light RW *Pleural Diseases.* 4th. Ed. Philadelphia Lippincott 8. Williams 2001
- 36.** Wiener-Kronish JP, Broadus VC Interrelationship of pulmonary interstitial liquid *Ann Rev Physiol* 1993; 209-226
- 37.** Misserocchi G, Negrini D. Contribution of Starling and lymphatic flows to pleural liquid exchanges in anesthetized rabbits. *J. Appl. Physiol* 1986;61 (1) 325-330

- 38.** Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura. General Principles and Diagnostic Approach. in: Murray JF, Nadel JA (Ed) Textbook of respiratory Medicine, Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia Vol 2, 2000;1995-2012
- 39.** Grymowski J, Krakovka P, Lypacewicz G. The Diagnosis of pleural effusions by Ultrasonic and Radiologic Techniques. Chest 1976; 70; 33-37
- 40.** 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
- 41.** Klockars M, Pettersson T, Riska H, Hellström P E, Norhagen A. Pleural fluid lysozyme in human disease. Arch Intern Med 1979; 139:73-7.
- 42.** Sahn SA , Heffner JE: Pleural fluid analysis In: Light R W, Lee YC G (eds). Textbook of pleural Diseases. London; Arnold; 2003: 192-209.
- 43.** Pettersson T, Ojala K ,Weber T H. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions.Acta Med Scand 1984; 215:299-304
- 44.** Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP.Treatment of congestive heart failure HS effect on pleural fluid chemistry. Chest 1989; 95:798-802
- 45.** Light RW. Clinical and useful tests. in:Light RW (ed) Pleural disease Baltimore; Williams&Wilkins 1995; 36-74
- 46.** Hillerdal G. Chyliform (Cholesterol) pleural effusion. Chest 1985; 88: 426-8
- 47.** Menard O, Dousset B, Jacob C. Improvement of the cause of pleural effusion in patient with lung cancer by simultaneous quantification of CEA antigen and Neuron spesific enolase pleural levels. Eur J Cancer 1993; 13: 29.
- 48.** Light RW. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, ed. Pleural Diseases. Third Edition. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1995: 154-166
- 49.** Alper D. Malign plevral efüzyonlar. In: Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Barış Yİ, Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı, Ankara1992: 1-11.
- 50.** Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura; analysis of 96 patients. Am J Med 1977; 63: 695-702.
- 51.** World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Switzerland WHO/CDC/TB/2001: 287.

- 52.** Vix VA. Roentgenografic recognition of pleural effusion. JAMA 1974; 229: 695-8.
- 53.** Kayacan O, Karnak D. Plevra Hastalıkları. Candan İ. Medikal Tedavi. Antip AŞ Ankara 2003: 579-599
- 54.** Frank W. Tuberculous pleural effusions. Eur Respir Mon 2002; 22: 219-233
- 55.** Glovsky MM, Louie JS, Pitts WH Jr, Alenty A. Reduction of pleural fluid complement activiy in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Clin İmmunol immunopathol 1976 Jul; 6 (1): 31-41.
- 56.** Frola C, Cantoni C, Turtulicil C, et al. Transudative vs. exudative pleural effusions: differentiation using Gd-DTPA- enhanced MRI. Eur Radiol 1997; 7: 860-864.
- 57.** Van Crevel R, Ottenhoff THM, Van der Meer JWM. Innate Immunity to Mycobacterium Tuberculosis. Clin Microbiol Rev 2002: 294-309..
- 58.** Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural Effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Int Med 1972; 77: 507-513
- 59.** Barnes PF, Mehra V, Rivoire B, Fong SJ, Brennan PJ, Voegtline MS, Minden P, Houghten RA, Bloom BR, Modlin RL. Immunoreactivity of a 10 Kd Antigen of Mycobacterium Tuberculosis. J Immunol 1992; 148: 1835-1840.
- 60.** Barnes PF, Wize B. Type 1 cytokines and the pathogenesis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1773-1774.
- 61.** Lin Y, Zhang M, Hoffman FM, Gong J, Barnes PF. Absence of a prominent Th2 cytokine response in human tuberculosis. Infect Immun 1996; 64: 1351-1356
- 62.** Aktoğu S. Tüberküloz plörezi. Solunum 2002; 4 ek 1: 127-131
- 63.** Loddenkemper R. Thoracoscopy-state of the art. Eur Respir J 1998; 11(1): 213-221.
- 64.** Morehead RS. Tuberculosis of the pleura. Southern Medical Journal 1998; 91(7): 630-636
- 65.** Arseven O.& Kıyan E. Plevra Hastalıkları. In: Arseven O (Ed). Akciğer Hastalıkları. İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitapevleri; 2002:379-405
- 66.** Akkaynak S. Solunum Hastalıkları; Temel Bilgiler ve Tanı İlkeleri. Ogun Kardeşler Matbaacılık Sanayi, Ankara, 1988: 325-340, 349-359, 366-373

- 67.** Colt HG. Thoracoscopy: window to the pleural space. *Chest* 1999; 107: 1409-1415.
- 68.** Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000; 118 (5): 1355-1364
- 69.** Light RW. Tuberculous pleural effusions. In: *Pleural Diseases*. Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2001: 182-195.
- 70.** Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786
- 71.** Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In : Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunology* 1994:105-123.
- 72.** Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology* Philadelphia : WB Saunders Company. 1994 : 240-261.
- 73.** Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor α /cachectin : *Lab Invest* 1991, 64:724-742.
- 74.** Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor: *Ann Review of Immunology* 1993 , 11:571-611.
- 75.** Vasalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors : *Ann Review of Immunology* 1992, 10:411-452
- 76.** Kishimoto T. The biology of interleukin - 6 : *Blood* 1989, 74 :1-10.
- 77.** Erk.M, Demir T, Gemicioğlu B, Utku B, Pörezide tanı zorlukları 1992;16:503-509.
- 78.** Light RW. Malignant pleural effusions. In: Light RW (ed). *Pleural diseases*, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995:94–116.
- 79.** Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973;132:854-60.
- 80.** Prakash U, Reiman H. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-64.
- 81.** Udaya BS, Prakash MD, Reiman HN. Comparison of needle biopsy with cytological analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158–164

- 82.** Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184–243
- 83.** Yılmaz Turay Ü, Yıldırım Z. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med* 2000; 94: 432-35.
- 84.** Chierakul N, Konitsap A. C-reactive protein measurement for the differentiation between tuberculous and malignant pleural effusion. *Respirology* 2004;9:66-69.
- 85.** Garcia-Pachon E, Llorcab I. Diagnostic value of C-reactive protein in exudative pleural effusions, *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13: 246–249
- 86.** Kiropoulosa T.S, Kostikasa K, Oikonomidia S, Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. *Respiratory Medicine* 2007 101, 910–918
- 87.** Mith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107: 1028-1031
- 88.** Kadayıfçı A, Benekli M, Savaş C. Tümör belirleyicileri. *Türkiye Tıp Dergisi* 1994;4:273-84.
- 89.** Erdem F, Alper D. Akciğer kanserlerinde tümör belirleyicileri. *T. Klin Tıp Bilimleri* 1995;15:418-21
- 90.** Villena V, Encuentra AL, Sustaeta JE, Escribano PM, De solo BO, Alfaro JE. Diagnostic value of CA 72-4, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996;78:736–40.
- 91.** Gandhi AK, Nayar M, Bihari N, Chandra M. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen assay of pleural and peritoneal effusions in malignancy. *Indian J Med Res* 1989; 90:22–6.
- 92.** Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, Wilmanns W, Lamerz R. Tumour associated antigens in diagnosis. *J Clin Pathol* 1988;41:633–43.
- 93.** Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculosis pleural effusions. Comparison of tumor markers. *Chest* 1985;87:351–5.
- 94.** Romero S, Fernandez C, Arriero JM, et al. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17–23.
- 95.** Borazan A, Bilgiçli N. Malignite Kaynaklı Plevra Sıvılarında CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4 ve AFP Düzeyinin Tanısal Değeri, *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 96-101

- 96.** Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure. *Int J Cardiol* 2000; 72:209–213
- 97.** Antony VB. Immunological Mechanisms in Pleural Disease. In: Loddenkemper R, Antony VB (Eds) *Pleural Diseases. European Respiratory Monograph. Volume 7, Monograph 22, September 2002*; 50-59
- 98.** Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, Mandalaki K, Karkavitsas N, Eliopoulos GD. Evaluation of Inflammatory Cytokines in Malignant and Benign Pleural Effusions. *Oncol Rep* 2000; 7:1327-32.
- 99.** Hoheisel G, Izbicki G, Roth M, Chan CH, Reichenberger F, Schauer J, et al. Proinflammatory Cytokine Levels in Patients With Lung Cancer And Carcinomatous Pleurisy. *Respiration* 1998;65:183-6.
- 100.** Shimokata K, Saka H, Murate T, Hasegawa Y, Hasegawa T. Cytokine content in pleural effusion: comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest* 1991;99: 1103-7.
- 101.** Monti G, Jaurand MC. Intrapleural Production of IL-6 During Mesothelioma and its Modulation by Interferon Treatment. *Cancer Res* 1994;54: 4419-4423
- 102.** Van Snick J. Interleukin-6: An Overview *Annu Rev Immunol* 1990; 8:253-278
- 103.** Schmitter D, Lauber B, Fagg B, Stahel R.A. Hematopoietic Growth Factors Secreted by Seven Human Pleural Mesothelioma Cells Lines: Interleucine-6 Production As A Common Feature *Int J Cancer* 1992 ;51: 296-301
- 104.** Duysinx B, Nguyen D, Louis R, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P, et al. Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Chest* 2004;125(2):489-93
- 105.** Elias JA, Freundlich B, Kern JA, Rosenbloom J. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990;97:1439-45.
- 106.** Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219: 983-5.
- 107.** Bernard C. Duysinx , Jean-Louis Corhay , Laurent Hubin, Delphine Nguyen , Monique Henket , Renaud Louis, Diagnostic value of interleukine-6, transforming growth factor-beta 1 and vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusions, *Respiratory Medicine* 2008; 102: 1708-1714

- 108.** Kiropoulosa T. S, Kostikasa K, Oikonomidia S, Tsilionia I, Nikoulisb D, Germanisb A, Gourgoulisanisa K I. Acute Phase Markers for The Differentiation of Infectious and Malignant Pleural Effusions *Respiratory Medicine* 2007; 101: 910–918
- 109.** Bayrakçı S, Çiftçi F, Tozkoparan E et.al.IL-6 in Tüberküloz ve Malign Plörezi Ayırımında IL-6’nın Tanısal Değeri.Akciğer Arşivi:2002; 1:17-22
- 110.** Agrenius V, Gustafsson LE, Widstrom O. Tumour Necrosis Factor α and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion. *Respir Med* 1994; 88:743–748
- 111.** Dore P, Lelievre F, Moreal A et al. IL-6 and Soluble IL-6 Receptors (sIL-6R and sgp130) in Human Pleural Effusions: Massive IL-6 Production Independently of Underlying Diseases. *Clin Exp Immunol* 1997;107: 182-188
- 112.** Akyıldız L, Topcu F, Plevral Efüzyonlarda Farklı Etiyolojik Guruplarda Sitokin Düzeyleri, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, 2003
- 113.** Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines and Chemokines in Lung Inflammation and Injury. In: Fishman AP, ed. *Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mc Graw-Hill Book Comp, 1998;315-23.
- 114.** Sequera RM, Alegre J, Varela E et al. Interleukin–8 and Markers of Neutrophil Degranulation in Pleural Effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1565-72.
- 115.** Griffith DE, Miller EJ, Gray LD. Interleukin-1 Mediated Release of Interleukin-8 by Asbestos Stimulated Human Pleural Mesothelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10:245-52.
- 116.** Galffy G, Mohammed KA, Dowling PA. Interleukin-8: An Autocrine Growth Factor for Malignant Mesothelioma. *Cancer Research* 1999;59:367-71.
- 117.** Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D. Evaluation of Inflammatory Cytokines in Malignant Pleural Effusions. *Oncol Rep* 2000;7:1327-32.
- 118.** Yamada Y, Nakamura A, Hosoda M. Cytokines in Pleural Liquid for Diagnosis of Tuberculosis Pleurisy. *Respir Med* 2001;95:577-81.
- 119.** Çağlar Ş, Yılmaz Turay Ü, Ergün P, Biber Ç, Aydoğdu M, Erdoğan Y, Çağlar A. Parapnömonik Efüzyon ve Ampiyemli Hastalarda Plevral Sıvı IL-8 Düzeyinin Tanı Değeri, *Solunum Hastalıkları* 2003; 14: 17-24

- 120.** Aggarwal BB. Signaling Pathways of the TNF Superfamily: a Double-edged Sword. *Nat Rev Immunol* 2003;3:745–56.
- 121.** Luo JL, Maeda S, Hsu LC, Yagita H, Karin M. Inhibition of NF- κ B in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNF α to TRAIL-mediated tumor regression. *Cancer Cell* 2004;6:297–305.
- 122.** Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:585–92
- 123.** Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ, et al. Local production of tumor necrosis factor and IFN- γ in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1990; 145:149–154
- 124.** Doers J, Baughman RP, Buchsbaum J, et al. Tumor necrosis factor production by pleural macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:A360
- 125.** Baughman RP, Doers J, Lower EE, et al. Isolation of Functionally Active Pleural Macrophages. *J Clin Immunol* 1989; 30: 147-51
- 126.** Hua CC, Chang LC, Chen YC, et al. Proinflammatory Cytokines and Fibrinolytic Enzymes in Tuberculous and Malignant Pleural Effusions. *Chest* 1999; 116:1292–1296
- 127.** Gürsel G, Gökcö N, Elbeg S, et al. Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) in pleural fluids. *Tuber Lung Dis* 1995; 76:370–371
- 128.** Söderblom T, Nyberg P, Teppo AM, et al. Pleural Fluid Interferon- and Tumor Necrosis Factor α in Tuberculous and Rheumatoid Pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9:1652–1655
- 129.** Orphanidou D, Gaga M, Rasidakis A, et al. Tumor Necrosis Factor α , Interleukin-1 and ADA in Tuberculous Pleural Effusion. *Respir Med* 1996; 90:95–98
- 130.** Alegre J, Segura R, Armadans L. Tumor Necrosis Factor (TNF- α) in Tuberculous Pleural Effusions: Relationship with Markers of Pleural Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A385.
- 131.** Aleman C, Alegre J, Monasterio J, et al. Association Between Inflammatory Mediators and the Fibrinolysis System in Infectious Pleural Effusions. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:601-7
- 132.** M.Odeh, E. Sabo, I. Srugo, A. Oliven. Tumor Necrosis Factor alpha in the Diagnostic Assessment of Pleural Effusion. *Q J Med* 2000; 93:819-824

133. Chung CL, Chen YCC, Chang SC. Effect of Repeated Thoracenteses on Fluid Characteristics, Cytokines, and Fibrinolytic Activity in Malignant Pleural Effusion. Chest 2003;123 : 1188-1195