

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PLEVRAL EFÜZYONLU HASTALARDA PLEVRAL SIVI VE  
SERUM CRP DÜZEYLERİNİN TANISAL DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ZÜLEYHA GALATA**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. TANSU ULUKAVAK ÇİFTÇİ**

**ANKARA**  
**MART 2021**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PLEVRAL EFÜZYONLU HASTALARDA PLEVRAL SIVI VE  
SERUM CRP DÜZEYLERİNİN TANISAL DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ZÜLEYHA GALATA**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. TANSU ULUKAVAK ÇİFTÇİ**

**ANKARA**  
**MART 2021**

# KABUL ve ONAY



## Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Züleyha GALATA
Baba Adı	Bahaddin
Doğum Yeri/Tarihi	Osmangazi/16.07.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	27.07.2015/1410010061
Mezun Olduğu Fakülte	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Göğüs Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:7
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** "Plevral Effüzyonlu Hastalarda Plevral Sıvı ve Serum CRP Düzeylerinin Tanısal Değeri"

### **JÜRİ KARARI:**

23 Mart 2021 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında "**BAŞARILI**" bulunarak Uzmanlık Sınavına girmeye hak kazanmıştır.

### **JÜRİ ÜYELERİ**

#### **BAŞKAN**

Prof. Dr. İ. Kıvılcım OĞUZÜLGEN

#### **ÜYE**

Prof. Dr. Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ

#### **ÜYE**

Prof. Dr. Şerife SAVAŞ BOZBAŞ

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde bilgi ve deneyimlerinden çokça faydalandığım, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tansu Ulukavak Çiftçi'ye,

Eğitimimize verdikleri önemi daima hissettiren, her daim yardımcı olmaya çalışarak klinik tecrübelerini paylaşan, bilimsel bir ortamda yetişmemi sağlayan diğer tüm saygıdeğer hocalarıma,

Ultrasonografi eşliğinde torasentez yapma eğitim ve becerilerini edinmemde daima yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Nilgün Yılmaz Demirci'ye,

Plevral efüzyonlu hastalarda torasentez yapmamda yardımcı olan Ayshan Mammadova'ya ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Benim için çok kıymetli olan ve onlar için de çok kıymetli olduğumu bildiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Züleyha Galata

Mart 2021

## İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY .....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ .....	vii
KISALTMALAR .....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Plevra ve Anatomisi.....	4
2.2. Plevra Embriyolojisi ve Histolojisi.....	9
2.2.1. Embriyoloji .....	9
2.2.2. Histoloji.....	9
2.3. Plevral Sıvının Oluşumu ve Fizyopatolojisi .....	11
2.4. Plevrada Fazla Miktarda Sıvı Oluşumuna Neden Olan Durumlar .....	14
2.5. Plevral Efüzyonlu Hastaya Yaklaşım .....	15
2.6. Plevral Efüzyonlarda Tanı .....	16
2.6.1. Radyoloji.....	17
2.6.2. Torasentez .....	19
2.6.3. Plevral Sıvı Analizleri.....	19
2.6.4. Kapalı Plevra İğne Biyopsisi (K-PIB) .....	27
2.6.5. Bronkoskopi .....	28
2.6.6. Torakoskopi ve Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) .....	29
2.6.7. Torakotomi.....	30
2.7. Akut Faz Yanıtı.....	30

2.7.1. C-Reaktif Protein (CRP) .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
3.1. Çalışmanın dizaynı .....	35
3.2. Tanı Kriterleri .....	36
3.3. İstatistiksel Analiz .....	38
4. BULGULAR .....	39
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ .....	64
7. ÖZET .....	65
8. ABSTRACT .....	68
9. KAYNAKLAR.....	71

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Plevral efüzyonun renk, koku ve makroskobik karakterine göre değerlendirilmesi .....	20
Tablo 2. Transudatif ve Eksudatif Plevral Efüzyon Nedenleri .....	23
Tablo 3. Akut Faz Reaktanları .....	31
Tablo 4. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	39
Tablo 5. Çalışma planının akış şeması .....	40
Tablo 6. Plevral efüzyon nedenleri.....	41
Tablo 7. Tanılara göre Pl CRP değerleri .....	44
Tablo 8. Tanılara göre Serum CRP değerleri .....	45
Tablo 9. Tanılara göre Pl CRP/Serum CRP değerleri .....	46
Tablo 10. Plevral enfeksiyon varlığına göre CRP değerleri.....	47
Tablo 11. Malignite varlığına göre CRP değerleri .....	48
Tablo 12. Eksuda transuda varlığına göre CRP değerleri .....	49
Tablo 13. Kalp yetmezlikli hastalarda CRP değerleri.....	50
Tablo 14. Eksuda ve transuda ayırımında CRP değerlerinin ROC analizi sonuçları .....	52
Tablo 15. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz plörezilerde CRP değerlerinin ROC analizi sonuçları.....	53
Tablo 16. Pl CRP ve nötrofil ilişkisi .....	54

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Plevranın anatomik yapısı .....	5
Şekil 2. Plevral boşluğun anatomik yapısı .....	6
Şekil 3. Göğüs kafesinin arteriyel ve venöz dolaşımının anatomik yapısı.....	8
Şekil 4. Plevral sıvı döngüsü .....	12
Şekil 5. CRP'nin moleküler yapısı .....	32



## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Plevral sıvı ve serum CRP değerlerinin korelasyon analizi grafiği .....	51
Grafik 2. Eksuda ve transuda ayırımında CRP değerlerinin ROC analizi .....	52
Grafik 3. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz plörezilerde CRP değerlerinin ROC analizi .....	53



## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: Adenozin Deaminaz
<b>AMP</b>	: Ampiyem
<b>ARB</b>	: Aside dirençli basil
<b>AUC</b>	: Area under the curve
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CA 125</b>	: Kanser antijen 125
<b>CA 15-3</b>	: Karbonhidrat antijen 15-3
<b>CBC</b>	: Tam kan sayımı
<b>CYFRA</b>	: Sitokeratin 19
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyojenik antijen
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>EBL</b>	: Endobronşiyal lezyon
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FDG</b>	: Florodeoksiglukoz
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>hs-CRP</b>	: Yüksek duyarlılıklı CRP
<b>IF</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>INR</b>	: International normalized ratio
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KY</b>	: Kalp yetmezliği
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>MPE</b>	: Malign plevral efüzyon
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NPV</b>	: Negatif prediktif değer

<b>NT- proBNP</b>	: N-terminal Pro-brain Natriüretik Peptid
<b>PA</b>	: Posteroanterior
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PI</b>	: Plevra
<b>PMPE</b>	: Paramalign plevral efüzyon
<b>PPE</b>	: Parapnömonik efüzyon
<b>PPV</b>	: Pozitif prediktif değer
<b>ROC</b>	: Receiving operating curve
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritamatozis
<b>SUV</b>	: Standardized uptake value
<b>TB</b>	: Tüberküloz
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör
<b>TBP</b>	: Tüberküloz plörezi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VATS</b>	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
<b>SMPR</b>	: Mezotelin ile ilişkili peptid

## 1. GİRİŞ

Plevra, akciğerleri, mediyasteni, diyafragmayı saran ve birbiri üzerinde hareket eden iki membrandan oluşan ince seröz bir zardır. Bu iki membran arasında plevra yapraklarının kolayca hareketini sağlayan 0,1-0,2 mL/kg kadar sıvı bulunmaktadır. Bu sıvı plevranın vasküler sisteminden kaynaklanır ve yine plevranın lenfatik ağı aracılığıyla geri emilir. Dolayısıyla vasküler yapıların hidrostatik ve osmotik basınçlarında değişiklik olması, endotelyal geçirgenliğin artması, lenfatik drenajın yetersiz kalması plevral efüzyon gelişimi ile sonuçlanacaktır (1, 2).

Genellikle sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen plevral efüzyonların tam olarak insidansını belirlemek mümkün olmasa da yapılan çalışmalarda 3-5/1000 kişi/yıl olarak verilmektedir (3). Plevral efüzyondan şüphelenilen bir hastada öncelikle iyi bir öykü alınmalı ve ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Takip eden süreçte radyolojik görüntüleme ve plevral sıvı analizine başvurulmalıdır (4). Kalp yetmezliğine bağlı olan ve sinüsleri kapatacak kadar az miktarda olan sıvılar haricinde tüm plevral efüzyonlu hastalara torasentez yapılmalıdır (5). Alınan sıvı örneği biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik analizlere gönderilmeli gerekirse ileri incelemeler yapılarak etiyojisi aydınlatılmaya çalışılmalıdır.

Plevral efüzyonların hem benign hem de malign nedenlerden oluşan geniş bir ayırıcı tanı listesi vardır. Bazen tüm incelemelere rağmen kesin etiyojisi bulmak oldukça zor olabilmektedir. Tokgöz ve ark.'ın yapmış olduğu 240 olguyu

içeren retrospektif bir çalışmada Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)'ye rağmen %4,7 olgu tanı alamamış ve idiyopatik olarak değerlendirilmiştir (6).

Plevral efüzyonların etiyolojileri bölgelerin hatta bazen hastanelerin özelliklerine göre oldukça farklı olabilmektedir. Marel ve ark.'ın Prag'dan yapmış oldukları bir çalışmada plevra sıvılarının etiyolojilerine göre dağılımını malign plöreziler (%44,6), paramalign plöreziler (%18,7), parapnömonik plöreziler (%11,7), ampiyem (%6,4), tüberküloz plörezi (%6,4), kalp yetmezliği (%3,5) olarak bulmuşlardır (7). Porcel ve ark.'ın İspanya'da 3077 hastayı içeren çalışmasında plevral efüzyonun başlıca nedenleri olarak malignite (%27), kalp yetmezliği (%21), pnömoni (%19), tüberküloz (%9), abdominal cerrahi (%4), perikardiyal hastalık (%4), siroz (%3) olarak bulmuşlardır (8).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da etiyolojiye göre dağılımlar farklılık göstermektedir. Ünlü ve ark.'ın yapmış olduğu 152 vakalık seride kalp yetmezliği (%26,97), maligniteler (%22,36), tüberküloz plörezi (%9,86) olarak saptanmıştır (9). Bayrak ve ark.'ın yapmış olduğu 153 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada malignite (%36,6), tüberküloz plörezi (%21), parapnömonik efüzyon (%8), ampiyem (%8) olarak saptanmıştır (10).

Son yıllarda, hastalığa özgü spesifik biyomarkırların geliştirilmesi plevral efüzyonun yaygın sebepleri için araştırma alanı oluşturmuştur. Özellikle acil tüp drenaj endikasyonu oluşturabilecek parapnömonik efüzyon ve ampiyemin erken tespiti için inflamatuvar biyomarkırlar üzerine birçok çalışma yürütülmektedir.

1930 yılında keşfedilen C-Reaktif Protein (CRP)'in *Streptococcus pneumoniae'* nin C-polisakkaridine bağlanabildiği farkedilmiş ve sonrasında da sistemik inflamasyonun non-spesifik ancak sensitif bir markırı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Sentezi esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi interlökin 6) etkisi ile gerçekleşir (11-13).

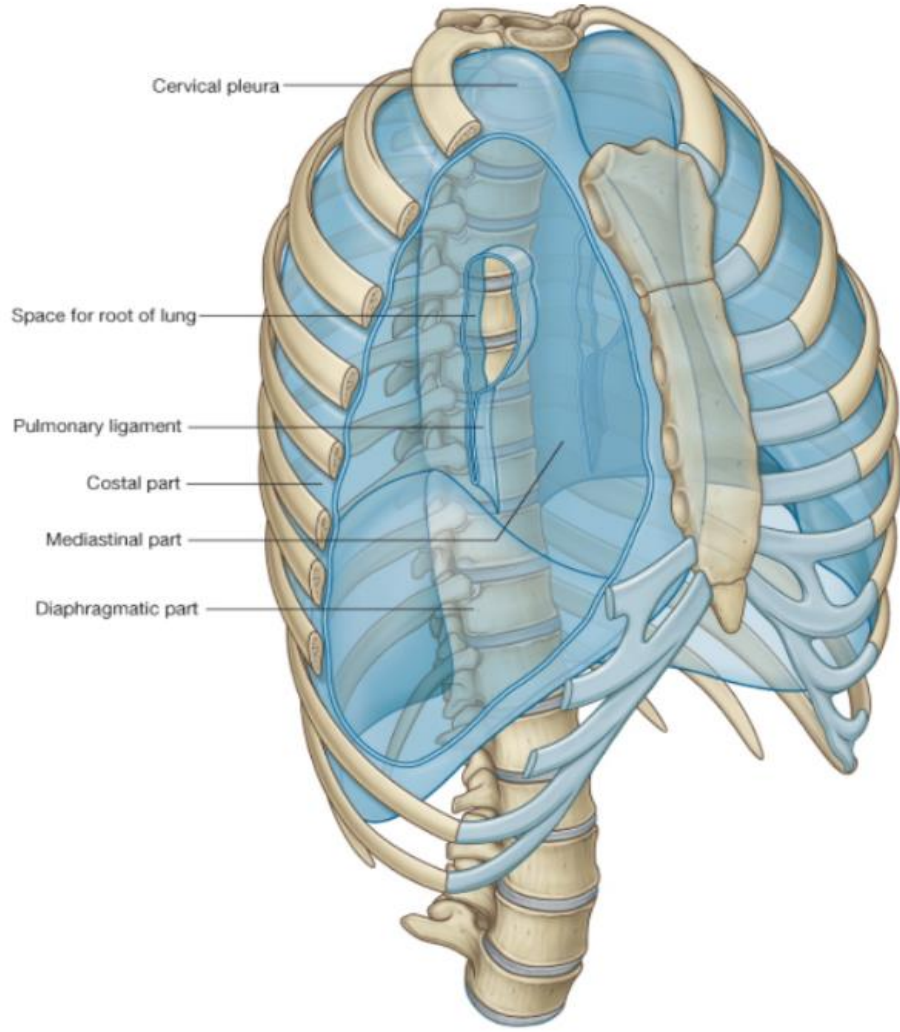
Artmış serum CRP düzeyleri birçok pulmoner hastalıkla (pnömoni, malignite, pulmoner emboli gibi) ilişkilendirilmiştir fakat plevral efüzyonlarda CRP'nin rolü hala belirsizdir (14-16). Bu çalışmanın amacı da plevral efüzyonlu hastalarda plevral sıvı ve serum CRP düzeylerinin tanısal değerini incelemek ve bu sayede plevral efüzyon etiyojisinin daha hızlı belirlenmesine katkı sağlamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Plevra ve Anatomisi

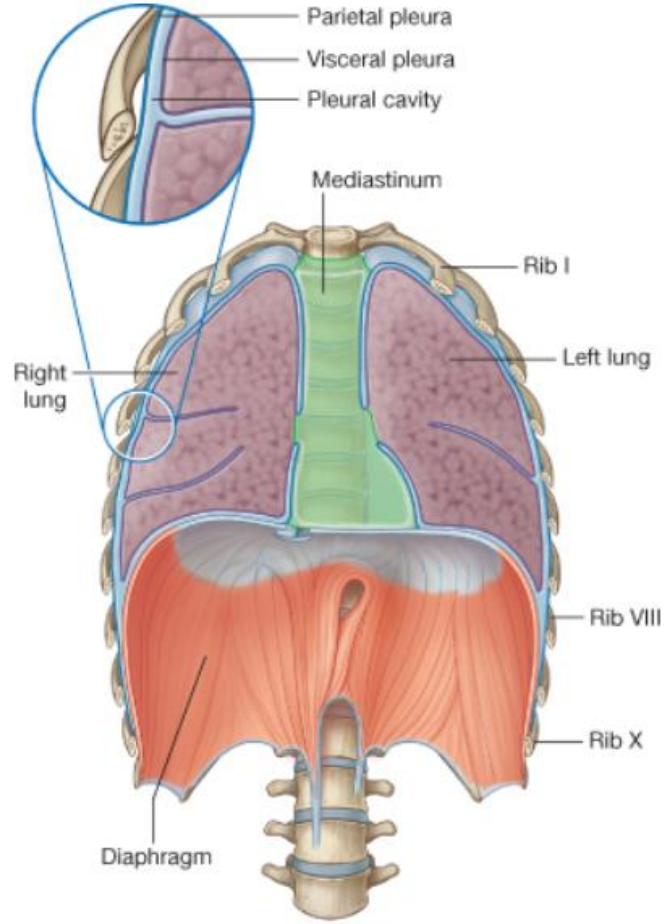
Eski Yunancada kanat, yan anlamına gelen plevra ilk defa Aristo' nun "Hayvanların Tarihi" (History of Animals) adlı eserinde membran olarak tanımlanmıştır (17).

Günümüzde plevra, göğüs boşluğunu çevreleyen ve akciğerleri örten iki tabakalı, ince, seröz bir zar olarak tanımlanmaktadır. Visseral ve pariyetal plevra olmak üzere iki bölümden oluşur. Akciğeri örten plevra tabakasına visseral plevra, göğüs duvarını örtenine ise pariyetal plevra adı verilir. Bu iki plevra birbirinin devamıdır. Pariyetal plevra anatomik yerleşimine göre kostal, mediyastinal, diyafragmatik ve servikal olarak isimlendirilir (Şekil 1). Visseral ve pariyetal plevra akciğer hilusunda birleşip pulmoner hilusta, posteriordan itibaren aşağı doğru pulmoner ligamen olarak sonlanır (18, 19).



**Şekil 1.** Plevranın anatomik yapısı

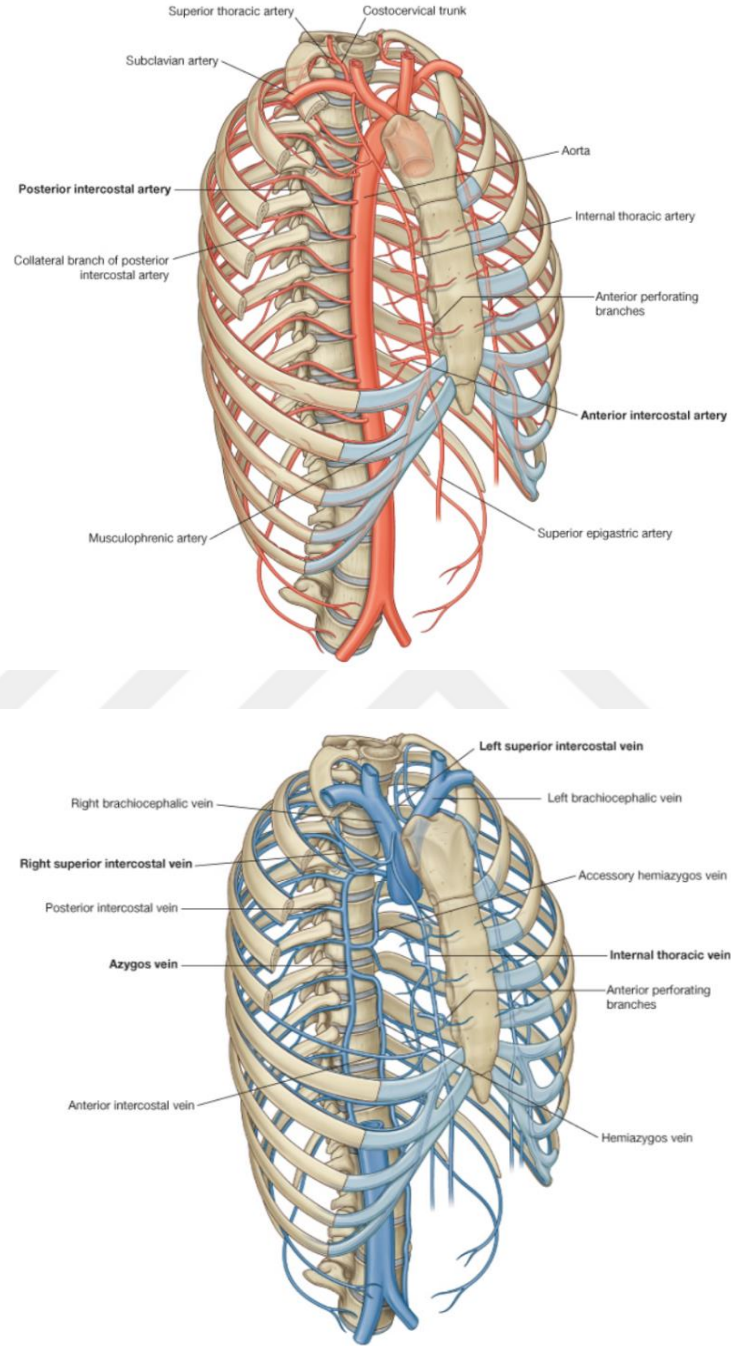
Visseral ve pariyetal plevra arasında kalan ve az miktarda seröz sıvı içeren alan plevral boşluk olarak bilinir (Şekil 2)(18).



Şekil 2. Plevral boşluğun anatomik yapısı

Pariyetal plevrada ağrı lifleri vardır. Kostal plevra ve diyafragmatik plevranın periferik kısmı interkostal sinirler tarafından innerve edilir ve bu bölgedeki ağrılı uyarılar komşu göğüs duvarında hissedilir. Diyafragmanın merkezi kısmı ise *n. frenicus* tarafından innerve edilir ve bu bölgedeki uyarılar aynı taraftaki omuzda ağrı oluştururlar. Visseral plevranın innervasyonu ise *n. vagus* ve *trunkus sempaticus* tarafından sağlanır. Visseral plevra duyu sinirleri içermez bu nedenle plöretik göğüs ağrısı pariyetal plevranın inflamasyonu ve irritasyonu ile oluşur (19, 20). Fakat Pintelon ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada visseral plevranın da duyu sinir uçları içerdiği, ağrı ve dispne gibi duylarda rol alabileceği gösterilmiştir (21).

Pariyetal plevranın arteriyel beslenmesi interkostal, internal torasik ve muskulofrenik arterler yoluyla sağlanır. Venöz drenajı da interkostal venler aracılığıyla olur. Visseral plevra bronşiyal dolaşım tarafından beslenir. Visseral plevranın venöz dönüşü ise pulmoner venler aracılığıyla olur (Şekil 3)(20, 22-24).



Şekil 3. Göğüs kafesinin arteriyel ve venöz dolaşımının anatomik yapısı

## **2.2. Plevra Embriyolojisi ve Histolojisi**

### **2.2.1. Embriyoloji**

Gebeliğin 3. haftasında mezoderm pleural kesenin erken öncüllerinden birisi olan lateral mezodermi oluşturmak için farklılaşır. Lateral mezodermden oluşan somatik ve splanknik mezoderm sırasıyla pariyetal ve visseral plevrayı oluşturur. Gebeliğin 5. haftasında akciğerler sağ ve sol pleural kanala doğru büyümeye başlarlar. Akciğerlerin bu büyümesiyle splanknik mezoderm, mezenkim ile paketlenmiş bronş ağacının üzerini örterek dışarı doğru itilir. Böylece, splanknik mezoderm, plevranın mezotelyal katını oluşturarak inceler ve mezenkimal doku, plevranın altındaki bağ dokusunu oluşturur. Splanknik mezoderm akciğer tomurcuğunu örterek visseral plevrayı, somatik mezoderm ise göğüs duvarını çevreleyerek pariyetal plevrayı meydana getirir (25, 26).

### **2.2.2. Histoloji**

İnsanda pariyetal plevra ve visseral plevra yaklaşık 40 µm kalınlığa sahiptir. Mikroskop altında bakıldığında genelde 5 tabakadan oluştuğu görülür (27).

1. Tek katlı mezotelyal hücre tabakası
2. Bazal laminayı da içine alan ince subendotelyal bağ dokusu tabakası
3. İnce süperfisiyal ve elastik tabaka
4. Gevşek bağ dokusu tabakası (Sinir, kan damarı ve lenfatikleri içeren)
5. Derin fibroelastik tabaka

İnce subendotelyal bağ dokusu ile elastik tabaka genelde birbirinin devamı şeklindedir. Gevşek bağ doku tabakası fibroblastlar, mast hücreleri, yağ dokusu, mononükleer hücreleri, sinirleri, lenfatikleri, kan damarlarını içermektedir. Derin fibroelastik tabaka alttaki dokuya sıkıca yapışır veya tamamen birleşir (27).

Mezotel hücreleri, plevranın bazal laminası üzerindeki bağ dokusunu örten tek katlı mezotel hücre tabakasını oluşturur. Morfolojik çalışmalar, mezotelyal hücrelerin, muhtemelen serozanın çeşitli işlevlerine bağlı olarak pariyetal, visseral ve mediastinal plevra arasında farklı fenotiplerde olabileceğini göstermiştir. Yaklaşık 16,4 µm çapa ve 1-4 µm kalınlığa sahip pleomorfik şekilli olan mezotel hücreleri yassı, küboid, silindirik şekle dönüşebilmektedir (27).

Mezotel hücrelerin apikal yüzünde plevral sıvı ile temasta olan mikrovilluslar vardır. Mikrovilluslar plevral sıvı ile olan hücre temas yüzeyini arttırarak sıvı absorpsiyonunu kolaylaştırır, kaygan bir yüzey sağlayarak harekete karşı oluşan mekanik direnci azaltırlar (2, 28). Mezotel hücrelerin esas rolü serozal bütünlüğü korumak olup aynı zamanda proteoglikan, glikozaminoglikan ve sürfaktan salgılayarak kaygan bir non-adeziv apikal yüzey oluştururlar. Serozal kavite boyunca sıvı ve hücre geçişini kolaylaştırıp, aynı zamanda antijen sunan (T hücrelerine) mezotelyal hücreler büyüme faktörleri, sitokinin, proteazlar, ekstrasellüler matriks proteinleri ve diğer inflamatuvar araçları salgılayarak, doku yenilenme ve inflamasyon süreçlerinde aktif rol alırlar (29).

### 2.3. Plevral Sıvının Oluşumu ve Fizyopatolojisi

Plevral efüzyon, visseral plevra ve pariyetal plevra arasındaki plevral aralıkta sıvı birikmesidir. Sağlıklı yetişkinlerde plevra yapraklarının birbiri üzerinde kolayca hareketini sağlayan 0,1-0,2 mL/kg kadar sıvı bulunmakta ve sürekli olarak yenilenmektedir. Bu sıvı plevranın vasküler sisteminden kaynaklanır ve lenfatik sistem aracılığıyla geri emilir. Sıvı oluşumunda artış ya da emilimde azalma olması plevral aralıkta sıvı artışına neden olacaktır (1).

Starling damar içindeki sıvı ve proteinin, seröz boşluklara geçişinde membrana uygulanan hidrostatik ve osmotik basınçlar arasındaki denge ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonraki çalışmalar basınç farkının yanı sıra membranın filtrasyon katsayısı gibi geçirgenlik özelliklerinin de etkili olduğunu göstermiştir (30).

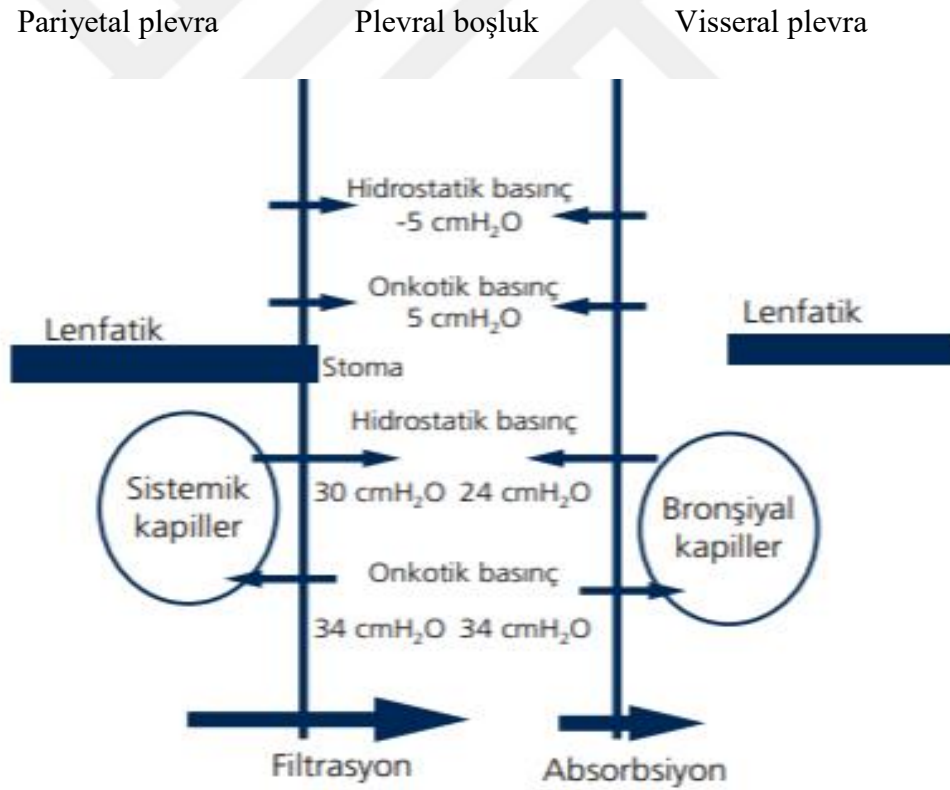
Revize edilmiş Starling yasası;

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

Q<sub>f</sub>: Sıvı hareketi, L<sub>p</sub>: Plevra zarı filtrasyon katsayısı, A: Plevra zarının alanı, P<sub>cap</sub>: Kapiller hidrostatik basınç, P<sub>pl</sub>: Plevra hidrostatik basıncı, σ<sub>d</sub>: Membran çözünen madde yansıma katsayısı (membrane solute reflection coefficient), π<sub>cap</sub>: Kapiller onkotik basınç, π<sub>pl</sub>: Plevra onkotik basınç

σ<sub>d</sub> değeri 0-1 arasında değişir. Eğer σ = 1 ise membrandan geçen partikül membran porlarından geniştir ve protein geçişi gerçekleşmez. Ancak 0 ise protein partiküller zardan kolayca geçebilecek kadar küçüktür.

Plevral sıvının oluşumu esas olarak hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki farka bağlıdır. İnterkostal arterler aracılığıyla kanlanan pariyetal plevra hidrostatik basıncı 30 cmH<sub>2</sub>O, plevra içi basınç -5 cmH<sub>2</sub>O'dur. Böylece net hidrostatik basınç  $30 - (-5) = 35$  cmH<sub>2</sub>O olacaktır. Pariyetal plevra onkotik basıncı 34 cmH<sub>2</sub>O, plevral boşluk onkotik basıncı ise 5 cmH<sub>2</sub>O, net onkotik basınç ise  $34 - 5 = 29$  cmH<sub>2</sub>O'dur. Dolayısıyla plevral sıvı 6 cmH<sub>2</sub>O'luk ( $35 - 29 = 6$  cmH<sub>2</sub>O) basınç ile pariyetal plevradan plevral aralığa geçer (Şekil 4)(31).



Şekil 4. Plevral sıvı döngüsü

Bronşiyal arterlerden beslenen visseral plevranın hidrostatik basıncı  $24 - (-5) = 29$  cm H<sub>2</sub>O iken onkotik basıncı  $34 - 5 = 29$  cmH<sub>2</sub>O'dur. Dolayısıyla net

basınç farkı sıfır olur. Hipoproteinemi gibi azalmış protein konsantrasyonu ya da sistemik hipertansiyon gibi artmış sistemik kapiller basınç durumlarında plevral sıvı oluşumu artarken visseral plevrada sıvı akışı olmaz. Pulmoner vasküler basıncın arttığı durumlarda ise visseral plevra kaynaklı sıvı yapımında önemli artışlar olur. Plevral zarların sistemik arteryel ya da pulmoner venöz sistemce kanlanmaları hidrostatik basınç farkının temelini oluşturur (32).

30-40 µm kalınlığa sahip olan pariyetal plevra visseral plevraya kıyasla daha incedir. Dolayısıyla büyük moleküllü partiküllerin geçişi pariyetal plevrada daha hızlı olmaktadır (33).

Pulmoner ödem plevral sıvı birikimine neden olabilir. Oluşan plevra sıvısı direkt olarak wedge basınç yükselmesine bağlıdır. Plevra sıvısı 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.

Eğer ductus 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.

Periton boşluğunda serbest sıvı mevcutsa ve diyafragmatik açıklıklar varsa plevra sıvısı oluşur. Bu durumlarda plevra boşluğundaki basınç periton

boşluğundan az (daha negatif) olduğundan, sıvı periton boşluğundan plevra boşluğuna doğru akacaktır.

#### **2.4. Plevrada Fazla Miktarda Sıvı Oluşumuna Neden Olan Durumlar**

**Hidrostatik basınç artışı:** Arteriyel sistemdeki basınç artışı kapiller hidrostatik basıncı çok fazla etkilemez ancak venöz sistemdeki basınç değişiklikleri damar içi hidrostatik basınçta anlamlı düzeyde farklılık oluşturur. Sistemik venöz ve pulmoner venöz basınçlarındaki artış plevral sıvı yapımında artışa yol açar. Vasküler geçirgenliğin değişmediği, venöz basınçlarda artış protein oranı düşük plevral sıvı oluşumuna neden olur (34).

**Plevral basınç azalması:** Özellikle atelektazi gibi durumlarda çevredeki kapiller basınç azalması ile plevral boşluğa proteini daha az olan sıvı geçişi meydana gelir.

**Plevrada onkotik basınç azalması:** Hipoproteinemi geliştiğinde plazma onkotik basıncı azalacak ve düşük protein içerikli plevral sıvı meydana gelecektir (2).

**Geçirgenlik artışı:** Kapiller damar duvarının geçirgenliği arttığında damar dışına sıvı ve protein geçirgenliği de artar. Plevral dokuda gelişen inflamasyon ve enfeksiyon gibi patolojiler plevra kapillerlerinde geçirgenliğe sebep olup plevral sıvı oluşumuna neden olurlar (35).

**Lenfatik drenaj bozukluğu:** Plevral sıvı emiliminde azalmanın en sık nedeni lenfatik drenajın obstrüksiyonudur. Özellikle malign plevral efüzyon gelişiminde önemli nedenlerden biridir.

## **2.5. Plevral Efüzyonlu Hastaya Yaklaşım**

Plevral efüzyonu olan hastanın değerlendirilmesi zordur çünkü ayırıcı tanı listesi oldukça uzundur. Efüzyonun nedeni benign nedenler olabileceği gibi hayatı tehdit eden nedenler de olabilir. Ayrıca, etiyolojik tanıyı belirlemek için gereken invaziv ve noninvaziv yöntemlere birinci basamak sağlık hizmeti veren yerlerde ulaşılabilir ve hastalara efüzyonun nedeni belirlenmeden önce semptomatik tedavi başlanmak zorunda kalınabilir. Tüm bu zorluklara rağmen tanı ve tedaviyi yönlendirmek için doğru bir organizasyon ve yaklaşım gerekmektedir.

Plevral efüzyona yaklaşımda detaylı bir öykü ve fizik muayene etiyolojiyi aydınlatmak için oldukça önemlidir. Öyküde yaş, cinsiyet, meslek, özgeçmiş, soygeçmiş, travma öyküsü, gebelik, yaşadığı yer, ilaç kullanımı, operasyon öyküsü, tüberküloz teması mutlaka sorgulanmalıdır.

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi öksürük, nefes darlığı ya da plöretik göğüs ağrısı ile başvurabilirler. Altta yatan neden ile ilişkili olarak farklı şikayetlere de sahip olabilirler.

Fizik muayene sistemik olarak yapılmalıdır. Toraksın inspeksiyonu, perküsyonu, palpasyonu ve oskültasyonu plevral efüzyonun tanı ve miktarı hakkında önemli ipuçları verecektir. Plevral aralıkta sıvı 500 ml'ye ulaştığında taktıl fremitusta azalma, solunum seslerinde azalma olur, perküsyonda ise matite

alınır. Efüzyon tüm hemitoraksı doldurduğunda solunum seslerinin tamamen ya da tama yakın kaybolduğu, ipsilateral interkostal boşluklarda genişleme saptanabilir (36).

Plevral sıvı varlığı belirlendikten sonra ilk olarak torasentez yapmaya gerek olup olmadığına karar vermek gerekir. İki durumda torasentez yapmaya gerek yoktur (37).

- 1- Plevral sıvının sadece sinüsü kapatacak kadar az miktarda olması
- 2- Plevral sıvıya neden olabilecek kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pnömoni gibi bir tanının varlığı

Kalp yetmezliği bulunan hastalarda yan ağrısı, ateş ya da tek taraflı çok miktarda sıvı görünümü varsa eşlik eden ve eksudaya neden olan başka bir patolojinin de var olabileceği akılda tutulmalıdır.

## **2.6. Plevral Efüzyonlarda Tanı**

Plevral efüzyonlar hem benign hem de malign nedenlere bağlı olabilir. Plevral efüzyonlarda tanıya yönelik öncelikle, transuda-eksuda ayrımı yapılır. Efüzyon saptandığında torasentez yapılmalı, alınan sıvı biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik açıdan incelenmelidir.

### 2.6.1. Radyoloji

Plevral efüzyondan şüphelenilen bir hastada ilk olarak akciğer grafisi çekilmelidir. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde efüzyonun saptanması için 175-200 mL sıvı varlığı gerekmektedir. 50-75 mL sıvı varlığında posterior kostofrenik sinüs kapandığından dolayı PA akciğer grafisinin yanında mutlaka lateral grafi de değerlendirilmelidir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara anteroposterior grafiler çekildiği için bu hastalarda efüzyon saptanması zordur. Çünkü yatar pozisyonda sıvı göğüs arka bölgesinde yayılacaktır. Bu durumlarda plevral mayi artmış hemitoraks opasitesi şeklinde izlenecektir (38-40).

Ultrasonografi (USG) ile çok az miktarda efüzyonlar dahi tespit edilebilir. Aynı zamanda efüzyonun özellikleri, diyafragma, plevra da değerlendirilebilir. Yapılan birçok çalışmada USG' nin tanı duyarlılığının akciğer grafisine kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır (38, 41-43). USG eşliğinde yapılan torasentezlerde komplikasyon gelişme ihtimali de daha azdır. Plevral sıvı miktarından bağımsız olarak pnömotoraks insidansını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (44-47).

Bilgisayarlı tomografi (BT) plevral efüzyonlu hastalarda akciğer parankimi ve mediasteninin değerlendirilmesine olanak sağladığı için sıklıkla kullanılmaktadır. Plevra lezyonlarını pulmoner olanlardan ayırmada, asbest maruziyetine bağlı plevral ve ekstraplevral lezyonların ayırıcı tanısında faydalıdır. BT bulguları plevral lezyon ve sıvıların benign-malign ayrımında orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahiptir (48-50).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) çeşitli radyofarmasötikler aracılığıyla kanser dokusundaki farklı metabolik değişimleri görüntüleyebilen bir yöntemdir. Bir glukoz analogu olan fulorodeoksiglukoz (FDG) ile PET görüntüleme dokular ve organlar glukoz kullanımına göre farklı kontrastlanma göstermekte ve sonuçta yüksek miktarda glukoz kullanan neoplastik dokular daha fazla sinyal vermektedir. Bundan dolayı FDG ile yapılan PET görüntüleme, ancak glukoz kullanımı artmış olan malignitelerde yüksek duyarlılık ve doğruluğa sahiptir. Diğer taraftan FDG tümöre özgü bir ajan olmayıp başta aktif granülomatöz hastalıklar olmak üzere metabolik aktivitesi artan birçok patofizyolojik olayda neoplaziyi taklit edebilecek düzeylerde artmış FDG tutulumları olabilmekte ve yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. Aksine düşük metabolik aktivitesi olan malignitelerde yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir. Plevra malignitelerinde FDG tutulumu genelde yüksek olsa da histolojik alt tiplere göre değişkenlik olabilir. Malign plevral mezotelyomanın dışlandığı 36 hastayı içeren malign plevral sıvı serisinde yapılan bir çalışmada FDG-PET/BT'nin benign ve malign plevral sıvının ayırıcı tanısında faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bu anlamda yapılan bir meta-analiz çalışmasında kalitatif değerlendirmede %91 sensitivite, %67 spesifisite; SUVmax bazlı (SUV>2.0) kantitatif değerlendirmede ise %82 sensitivite, %74 spesifisite değerleri elde edilmiştir (51,52).

Plevral patolojilerin ayırıcı tanısında manyetik rezonans görüntülemenin (MRG)'nin doğrudan bir katkısı yoktur ancak plevral patolojilerde inflamasyonlu alanları, plevral düzensizlik ve nodülleri gösterme yeteneği iyidir. MRG'nin BT'ye göre daha az bulunması ve pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır (51).

### **2.6.2. Torasentez**

Plevral efüzyon saptandıktan sonra sıvının analiz edilmesi gerekmektedir. Öncelikle transuda ve eksuda ayırımı yapılmalı ve bunun için de plevral efüzyonun torasentez yapılarak örneklenmesi gerekmektedir. Torasentez hasta oturur pozisyondayken perküsyonda matite alınan yerin 2 cm altında, midskapular hattan ve interkostal aralıkta kotun hemen üzerinden yapılmalıdır.

Torasentez için kesin bir kontrendikasyon yoktur. Antikoagülan kullanan veya kanama diyatezi şüphesi olan hastalarda platelet sayısı  $<50.000/mL$  ve INR  $> 1,5$  iken acil olmayan torasentezin yapılmaması önerilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY ) olan hastalarda kreatinin düzeyi  $< 6 mg/dL$  ise önlem alınarak torasentez yapılabilir (53-55).

Torasentez sonrasında hastada nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı olması, işlem esnasında hava aspire edilmesi, sıvı alınan hemitoraksın üst kısmında vokal fremitus kaybı olması gibi durumlar hariç torasentez sonrası akciğer grafisi çekilmesi gerekli değildir (53, 56, 57).

Torasentezde başarı şansını artırmak ve komplikasyon oranını azaltmak için işlem mümkünse USG eşliğinde yapılmalıdır.

### **2.6.3. Plevral Sıvı Analizleri**

#### **2.6.3.1. Görünüm**

Plevral efüzyonun görünümü de etiyolojilerin aydınlatılmasında yardımcı olabilir (Tablo 1)(58, 59). Alınan örnek seröz, serosanginöz, hemorajik, bulanık görünümde olabilir. Transudalar genellikle serözdür.

**Tablo 1.** Plevral efüzyonun renk, koku ve makroskobik karakterine göre değerlendirilmesi

<b>Suluk sarı-açık sarı</b>	Transuda, bazı eksudalar
<b>Kırmızı (kanlı)</b>	Malignite Benign asbest plörezisi Postkardiyak injuri sendromu Akciğer enfarktüsü
<b>Beyaz (süt)</b>	Şilotoraks Psödoşilotoraks Ampiyem
<b>Kahverengi</b>	Çok beklemiş plevral sıvı Amip absesi
<b>Siyah</b>	Aspergillus niger enfeksiyonu Rhizomes oryzae enfeksiyonu Metastatik melanoma Pankreatikoplevral fistul Kokain kullanımı Bronkojenik adenokarsinom Aktif kömür tedavisi esnasında özefageal perforasyon Kronik hemotoraks
<b>Sarı yeşil</b>	Romatoid plörezi
<b>Koyu yeşil</b>	Biliotoraks
<b>Pü</b>	Ampiyem
<b>Visköz</b>	Mezotelyoma
<b>Bulanık</b>	İnflamatuar eksuda, yağlı sıvı
<b>Ançüez macunu</b>	Amip absesi
<b>Pütrid koku</b>	Anaerobik ampiyem
<b>Anaerobik koku</b>	Ürinotoraks

Hemorajik mayiler fazla miktarda eritrosit içermektedir (60). Hemorajik mayiler üç durumda oluşabilir;

- 1- Torasentez esnasında enjektörün iğnesine yumuşak dokudan kan karışması (yalancı hemorajik sıvı)
- 2- Plevral sıvının gerçekten kanlı olması (hemotoraks varlığı)
- 3- Malign plevral patoloji, travma ve pulmoner emboliye sekonder gelişen gerçek hemorajik sıvıdır (60).

Üçü arasında ayırım yapılırken plevral sıvı ve serum hematokrit değerine bakılmalıdır. Plevral sıvı hematokrit değeri  $<1\%$  ise plevral sıvıya kan karışmış demektir. Plevral sıvı hematokriti serum hematokritinin  $>50\%$ ’sinden fazla ise bu hemotoraks anlamına gelir. Eğer plevral sıvı hematokriti  $1\%$ ’den fazla ancak serum hematokritinin  $50\%$ ’sinden az ise bu gerçek hemorajik mayidir.

Bulanık sıvılarda ampiyem, şilotoraks ve psödoşilotoraks olma ihtimali vardır. Bu üç nedenin ayırımı için alınan sıvı örneği santrifüj edilmelidir. Santrifüj sonucunda üstte kalan sıvı berrak ise ampiyem olasılığı yüksektir. Ancak bulanıklık devam ediyorsa muhtemel neden şilotoraks veya psödoşilotorakstır. Şilotoraksta plevral sıvı trigliserid düzeyi  $>110$  mg/dL iken psödoşilotoraksta plevral sıvı trigliserid düzeyi  $<50$  mg/dL, kolesterol düzeyi  $>200$  mg/dL ve kolesterol kristalleri bulunur (37, 61).

### **2.6.3.2. Eksuda- Transuda ayırımı**

Plevral sıvı örneklendikten sonra eksuda ve transuda ayırımı yapmak gerekir Etiyolojide ayırıcı tanı listesi oldukça geniştir (Tablo 2). Plevral sıvı eksuda niteliğindeyse nedeni belirlemek için bir tanı sürecini başlatmak ve sıvıya yönelik tedavi işlemi yapmak gerekebilir. Transuda niteliğindeki sıvılarda ise neden sistemiktir ve tedavi için de sistemik nedene yönelmek gerekir, sıvıya yönelik tedavi genellikle gerekmez (60).

Torasentez ile alınan sıvıda sitoloji, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH), plevral sıvı LDH/serum LDH, protein, plevral sıvı protein/serum protein, yayma

ve hücre sayımı rutin olarak bakılmalıdır. Light kriterleri eksuda ve transuda ayırımında günümüzde en güvenilir tanı kriterleridir (38, 62-64).

#### Light Kriterleri;

- 1- Plevral sıvı protein/serum protein  $>0,5$
- 2- Plevral sıvı LDH/serum LDH  $>0,6$
- 3- Plevral sıvı LDH değerinin serum LDH değeri için laboratuvar normal değerinin üst sınırının  $2/3$ ' ünden fazla olması

Bu üç kriterden en az birinin olması durumunda plevral efüzyon eksuda olarak kabul edilir. Ancak kalp yetmezliği gibi diüretik kullanılan hastalarda ve beklemiş plevral sıvılarda protein ve LDH seviyeleri yükselebilir. Bu durumlarda transuda niteliğindeki bir sıvı yanlışlıkla eksuda olarak nitelendirilebilir. Bu nedenle Light kriterlerinin yanında serum-plevral sıvı albümin veya protein farkına bakılmalıdır. Serum albümin- plevral sıvı albümini  $>1,2$  g/dL veya serum protein- plevral sıvı protein  $>3,1$  g/dL ise, sıvı Light kriterlerine rağmen transuda olarak değerlendirilir (59, 61, 64).

**Tablo 2.** Transudatif ve Eksudatif Plevral Efüzyon Nedenleri

<b>1.Transudatif Plevral Efüzyonlar</b>	<b>2.Eksudatif plevral efüzyonlar</b>
Kalp yetmezliği	Neoplastik hastalıklar Metastatik hastalıklar Mezotelyoma
Siroz	Enfeksiyöz hastalıklar Bakteriyal enfeksiyonlar Tüberküloz Mantar enfeksiyonları Viral enfeksiyonlar Parazitik enfeksiyonlar
Nefrotik Sendrom	Pulmoner emboli
Periton diyalizi	Gastrointestinal hastalıklar Pankreatit Subfrenik abse İntrahepatik abse Özefagus perforasyonu Diyafragmatik herni
Glomerülonefrit	Kollajen Vasküler Hastalıklar Romatoit plörezi SLE İlaça bağlı lupus İmmunolojik lenfangiopati Sjögren sendromu Ailesel akdeniz ateşi Wegener granülomatozisi
Miksödem	İlaça Bağlı Plevral Hastalıklar Nitrofrantoin Dantrolen Metisergid Bromokriptin Prokarbazin Metotreksat Praktolol
Pulmoner emboli	Diğer Hastalıklar ve Durumlar Asbest maruziyeti Meigs sendromu Sarı tırnak sendromu Sarkoidoz Üremi Tuzak akciğer Radyasyon tedavisi Elektrik yanığı Üriner sistem obstrüksiyonu İyatrojenik yaralanma
Sarkoidoz	Hemotoraks, Şilotoraks

### **2.6.3.3. Plevral Sıvı Glukoz Düzeyi**

Plevral sıvı glukoz düzeyi serum glukoz düzeylerine paralellik gösterir. Malign efüzyon, parapnömonik efüzyon, romatoid artrit ve tüberküloz plörezide <60 mg/dL saptanır. En düşük glukoz seviyeleri romatoid artrit ve ampiyemde izlenir (65).

### **2.6.3.4. Plevral Sıvı Amilaz Düzeyi**

Plevral sıvıda amilaz düzeyi serum normal değerinin üst sınırının üstünde ya da plevral sıvı/serum oranının >1 olması, yüksek olarak kabul edilir. Özefagus perforasyonu, malign plevral efüzyon ve pankreatitte amilaz düzeyleri yüksek saptanır (60).

### **2.6.3.5. Plevral Sıvı Laktat Dehidrogenaz (LDH) Düzeyi**

Plevral sıvı LDH düzeyi plevra inflamasyonunu göstermede güvenilir bir tetkiktir. Tekrarlayan torasentezlerde LDH düzeyindeki artış kötü prognozu gösterir ve tanı için agresif davranmak gerekir. LDH düzeyindeki azalma inflamasyonun gerilediğine işaret eder (37).

### **2.6.3.6. Plevral Sıvı pH Değeri**

Plevral sıvı pH'sının ölçülmesi de etiyojinin belirlenmesinde anlamlı olabilmektedir. Analiz için heparinli enjektör kullanılmalıdır. Malign efüzyon, tüberküloz plörezi, özefagus rüptürü, komplike plevral efüzyon ve özellikle romatoid artrit gibi bağ doku hastalıklarında plevral sıvı pH'sı <7,30'un altındadır (66). Parapnömonik efüzyonlarda pH <7,20 ise tüp drenaj gerekliliği vardır (67).

### **2.6.3.7. Plevral Sıvıda Adenozin Deaminaz (ADA) Düzeyi**

Adenozin Deaminaz, pürin salvaj yolundaki adenozin ve deoksiadenozinin inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Plevral sıvıda ADA düzeyinin >70 IU/L olması yüksek olasılıkla tüberküloz tanısını düşündürürken, <40 IU/L olması neredeyse dışlamaktadır (68). Plevral sıvıda lenfosit/nötrofil oranının 0,75 ve ADA'nın 50 IU/L'nin üzerinde olması tüberküloz plörezi için spesifisiteyi oldukça artırmaktadır (69). Bununla birlikte romatoid artrit, mezotelyoma, lenfomalar, ampiyem gibi birçok hastalıkta da ADA yüksekliği bildirilmiştir (68).

### **2.6.3.8. Plevral Sıvıda N-terminal Pro-brain Natriüretik Peptid (NT- proBNP) Düzeyi**

Serum NT-proBNP düzeyleri konjestif kalp yetmezliğinin tanı, tedavi ve prognozunda önemli bir yere sahiptir (70). Plevral sıvıda bakılan NT- proBNP düzeylerinin de kardiyak kökenli plevral sıvıları ayırt etmede tanısal değeri oldukça yüksektir (71). Ergür ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada plevral sıvı için sınır değer 2.184 pg/mL alındığında sensitivite %91, spesifisite %62; 3503 alındığında ise sensitivite %87, spesifisite %70 bulunmuştur (72).

### **2.6.3.9. Hücre Sayımı**

Plevral sıvıda hücre içeriği esas olarak kan hücreleri ve mezotel hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücrelerin artışı ve oransal dağılımı tanı sürecinde yararlı olabilmektedir. Malignite, tüberküloz, romatoid plörezi, sarkoidoz, kalp yetmezliği gibi durumlarda plevral sıvıda lenfosit hakimiyeti (>%50) beklenirken

parapnömonik efüzyon, pulmoner emboli, tüberkülozun akut dönemi, benign asbestozis gibi durumlarda daha ziyade nötrofil hakimiyeti (>%50) olmaktadır (60, 73). Eozinofil oranının >%10 olması durumunda ilk olarak plevral aralıkta kan veya hava bulunma ihtimali değerlendirilmelidir. Bu durum tekrarlayan torasentezlerde karşımıza çıkar. Eğer ilk torasentezde alınan sıvı örneğinde hava veya kan saptanmışsa ilaca bağlı plörezi, benign asbestoz, eozinofilik granülomatöz polianjitis, paraziter hastalıklar gibi farklı nedenler araştırılmalıdır (60, 74).

#### **2.6.13.10. Mikrobiyolojik İnceleme**

Plevral efüzyonun sık nedenlerinden birisi de enfeksiyonlardır. Bakteriyel pnömonili hastaların yaklaşık %57'sinde parapnömonik efüzyon gelişmektedir. Bunların %10 kadarı da komplike olarak ampiyeme dönüşmektedir.

Plevral sıvı normalde sterildir. Sıvıdan mikroorganizmanın izole edilmesi etiyojijiyi kesin olarak ortaya koyar.

Torasentez ile alınan örnek steril bir kap içerisinde hızla laboratuvara ulaştırılmalı; aerob, anaerob kültürleri yapılmalı, mikobakteri ve mantar yönünden özellikle incelenmelidir. Ayrıca gönderilen tüm plevral sıvılarda gram boyama yapılmalıdır (75).

#### **2.6.3.11. Sitolojik İnceleme**

Maligniteden şüphelenilen olgularda sitolojik inceleme hem hızlı hem de daha az invaziv bir işlemdir. Plevral sıvıda malign hücrelerin izlenmesi tümörün plevraya invazyonunu gösterir. Malign plözelerde %40-87 arasında değişen

oranlarda plevral sıvıda malign hücre saptanabilir (76, 77). Türk Toraks Derneği ve Türkiye Solunum Araştırmaları Derneğinin ortak hazırladıkları Plevra Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberinde; ilk inceleme negatif olduğunda ikinci kez alınan sıvı örneğinin sitopatolojik incelemesinin tanıya katkısının sınırlı olduğu üçüncü kez yapılacak sitopatolojik inceleme için plevral sıvı alınmasının tanı başarısını artırmadığı Kanıt Düzeyi B olarak belirtilmektedir (78). Torasentez ile alınan sıvıdan 20-40 mL kadar gönderilmesi yeterlidir (38).

#### **2.6.3.12. Tümör Belirteçleri**

Malign plevral efüzyon tanısı, sitolojik inceleme ya da plevra biyopsi ile konmaktadır. Son zamanlarda malign plevral efüzyonlarda tanısız duyarlılığı artırmak için tümör belirteçleri de araştırma konusu olmuştur. Porcel ve ark. yaptıkları 416 hastayı içeren bir çalışmada spesifisite %100 olduğunda plevral CEA > 50 ng/mL, CA 125 > 2,800 U/mL, CA 15-3 > 75 U/mL, ve CYFRA 21-1 > 175 ng/ml değerlerinin sensitivitelelerini sırasıyla %29, %17, %30 ve %22 olarak saptamışlardır. Dört tümör belirteci birlikte kullanıldığında ise %54 sensitiviteye ulaşılmıştır (79). Canessa ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada çözünür mezotelin ile ilişkili peptid (SMPR)' in malign mezotelyomadan şüphelenilen hastalarda tanıya yardımcı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (80).

#### **2.6.4. Kapalı Plevra İğne Biyopsisi (K-PIB)**

Plevral sitolojinin negatif olduğu ancak malignite şüphesinin devam ettiği ya da efüzyonun nedeninin bulunamadığı durumlarda plevra biyopsisinin

yapılması önerilmektedir. K-PİB sıvının üst seviyesinin altından interkostal aralıktan girilerek yapılır. İşlemden Abram's, Ramel ya da Cope iğneleri kullanılır. Kör olarak yapılması çoğunlukla plevrayı diffüz olarak tutan tüberküloz plörezi tanısı hariç tanı başarısını kısıtlayan önemli bir sorundur (78, 80-81).

Malignite ilişkili plevra tutulumları, diyafram üstü ve etrafında daha yaygın olmaktadır çünkü tümör hücreleri yer çekimi etkisiyle diyafragma doğru dökülmektedir. Bu nedenle K-PİB bu bölgelerden yapılmadığı için alınan örneklerde tümör hücrelerine rastlanmayabilir. Oysa işlemin BT ve/veya USG eşliğinde yapılması ile bu sorun aşılabilir (78).

İşlemin komplikasyonları arasında ağrı (%1-15), ateş (%1), hematoma (<%1), vazovagal reaksiyon (%1-5), hemotoraks (<%2), pnömotoraks (%3-5) ve çok nadir olarak da kanamaya bağlı ölüm vardır (38).

Türk Toraks Derneği ve Türkiye Solunum Araştırmaları Derneğinin ortak hazırladıkları Plevra Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberinde; plevral sıvı tanısında kör yapılan kapalı plevra iğne biyopsisinin, ülkemiz kliniklerinde tüberküloz plörezi yönünden yüksek risk gösteren hastalar dışında kullanılmaması Kanıt Düzeyi B olarak önerilmektedir (78).

### **2.6.5. Bronkoskopi**

Etiyolojisi bulunamayan plevral efüzyonlarda bronkoskopinin katkısı kısıtlı olacağından rutin olarak önerilmemektedir (38, 82). Ancak görüntüleme yöntemleri ile farkedilen kitle varlığı, hemoptizi, plevral efüzyonun masif olması,

mediyasteninin sıvının olduğu tarafa yer değiştirmesi, endobronşiyal lezyon ya da yabancı cisim aspirasyonu şüphesi gibi durumlarda bronkoskopi yapılmalıdır (38).

### **2.6.6. Torakoskopi ve Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)**

Torasentez ve kapalı plevra biyopsisi sonucunda tanı konulamayan ve malignite şüphesinin devam ettiği plevra sıvılarında bir sonraki basamak torakoskopidir. Lokal anestezi altında torakoskopinin (LAT) plevral aralığın doğrudan gözle görülmesine ve yeterli miktarda doku alınmasına olanak sağladığı için tanı başarısı yüksektir. Plevra malignitelerinde %90'ların üzerinde sensitiviteye sahiptir. İşlem lokal anestezi ya da sedasyon altında bir veya iki giriş deliği açılarak yapılır. Deneyimli kişiler tarafından yapıldığında komplikasyon oranı düşük ve uygulaması kolaydır. Minör komplikasyon (cilt altı amfizem, minör kanama, hipotansiyon, uygulama alanında enfeksiyon) %7-8, majör komplikasyon (ampiyem, kanama, bronkoplevral fistül, pnömotoraks, pnömoni) %1-2 civarında görülmektedir (37, 38, 83). Plevrada belirgin yapışıklık, kontrol altına alınamayan kanama bozukluğu, tek akciğerin solunumu tolere edememesi gibi durumlarda kontrendikedir (37). İşlem esnasında plevra, diyafragma, mediyasten doğrudan incelenebilir, ampiyem ve parapnömonik efüzyonlarda oluşan yapışıklıklar temizlenebilir. Aynı seansta plörediz yapılabilmesi de diğer bir avantajıdır.

LAT yapılamadığı durumlarda ya da wedge rezeksiyon gibi ek işlem gereken durumlarda VATS yapılması önerilmektedir. Torakoskopiden farkı genel anestezi altında yapılması ve 1-4 giriş deliği açılarak uygulanmasıdır. Plevral patolojiler için %90'ların üzerinde sensitivite bildirilmektedir (84, 85).

Torakotomiye kıyasla daha kısa operasyon süresinin olması bir avantajken torakostomiye kıyasla daha pahalı ve invaziv olması dezavantajdır.

### **2.6.7. Torakotomi**

Bütün incelemelere rağmen tanı konulamayan plevral sıvı oranı %12-20 civarındadır. Bu yüzden tanı konulamayan ve malignite şüphesi olan olgularda torakotomiden çekinilmemelidir. Torakotomi plevral boşluğun hem görülerek hem de dokunularak örnek alınmasına olanak tanır. Aynı zamanda plevra ve diğer yapıların da görülmesine ve yeterince doku alınmasına imkan sağlar. Bu nedenle tanı şansı daha yüksektir (60).

### **2.7. Akut Faz Yanıtı**

Akut faz yanıtı, enfeksiyon, doku hasarı ve immünolojik bozukluklara karşı organizmada oluşan bir dizi inflamatuvar süreçleri içerir (86). Görevi; patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, doku hasarını en aza indirmek böylece diğer patojen girişini engellemek, onarımı başlatmak ve sonuçta konağın hemostatik mekanizmalarının hızlı bir şekilde normal fizyolojik fonksiyonunu kazanmasını sağlamaktır (87, 88).

Akut faz reaktanları (AFR) inflamasyon esnasında serum konsantrasyonları inflamasyona yanıt olarak en az %25 artan (pozitif AFR) veya azalan (negatif AFR) proteinlerdir (Tablo 3). Bunlar arasında enfeksiyon ve inflamasyon değerlendirmesinde CRP, PCT ve ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) en fazla kullanılanlardır. Negatif AFR'lere enfeksiyon/inflamasyon durumlarında daha az başvurulur ve bunlar arasında albumin ve transferin

sayılabilir. AFR'ler, karaciğerden enfeksiyon ve inflamasyonun tetiklemesiyle ve özellikle bazı sitokinlere bağlı olarak (IL-6 başta olmak üzere IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$  gibi) salınır, böylece konak enfeksiyon ve inflamasyonu önlemeye çalışır. İnflamatuvar yanıt, enfeksiyon veya enfeksiyon dışı (travma, malignite, otoimmün hastalıklar gibi) inflamasyona bağlı olarak gelişebilir. AFR enfeksiyon ve diğer inflamatuvar olayların varlığı ve yoğunluğunu gösterir ancak bunların hangi hastalığa bağlı olduğunu göstermez. Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlardan daha fazla yükselir (89).

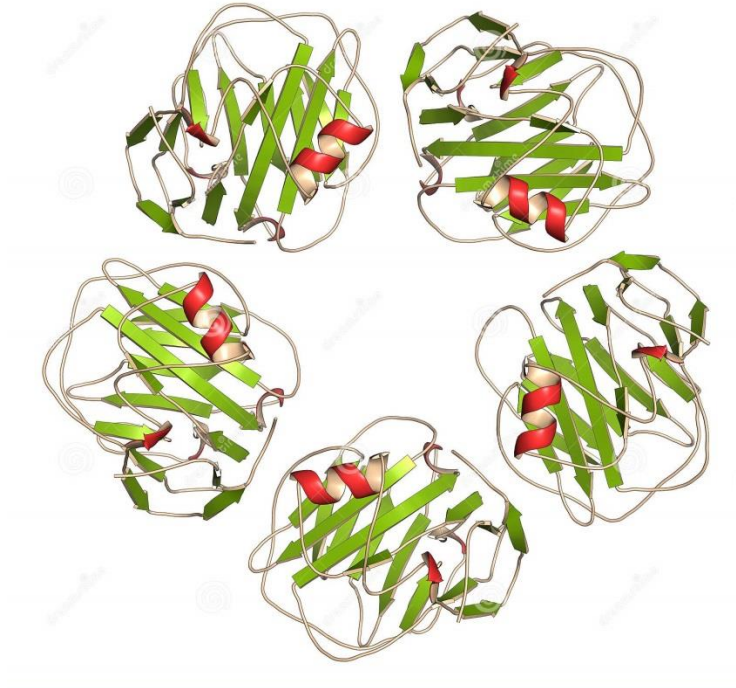
**Tablo 3.** Akut Faz Reaktanları

Pozitif Akut Faz Reaktanları	Negatif Akut Faz Reaktanları
C-reaktif protein	Albumin
Serum amyloid A	Pre-albumin
Serum amyloid P	Transferrin
Alfa 1 antitripsin	Apo A1
Alfa 1 antikimotripsin	Apo A2
Alfa 2 antiplasmin	
Heparin kofaktör 2	
Haptoglobülin	
Seruloplasmin	
Fibrinojen	
Von-Willebrand faktör	
Kompleman proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9)	
Alfa 1 asit glikoprotein	

### 2.7.1. C-Reaktif Protein (CRP)

1930 yılında *Tillet ve Francis* tarafından, pnömoni hastalarının serumunda, *Streptococcus pneumoniae* bakterilerinin C- polisakkaritleri ile reaksiyona giren bir parça tanımlanmış ve bu parçaya CRP ismi verilmiştir (90).

CRP, siklik pentamerdir, glikolizlenmemiş beş alt birimden meydana gelen, non-kovalent diskoit bir yapıya sahip olması nedeniyle pentraksin protein ailesi içinde yer alır (Şekil 5 )(91). Bu ailenin diğer önemli bir üyesi de serum amiloid P bileşenidir. Bu proteinlerin vertebrat evrimi boyunca korunmasından dolayı CRP'nin immün yanıtta merkezi bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir (91, 92). Her monomerin ağırlığı 23027 Da olup proteolize karşı oldukça dirençlidir (87).



Şekil 5. CRP'nin moleküler yapısı

CRP, kalsiyum varlığında, bakteri, mantar ve parazitlerdeki birçok polisakkarit ve peptidopolisakkarite bağlanır. Bu kompleks, opsoninler gibi hareket ederek klasik kompleman yolunu aktifler (93). Akut faz proteinlerinden yalnızca CRP, kompleman komponentleriyle birlikte mikroorganizmaların eliminasyonunda doğrudan etkili olmaktadır. İn vitro ortamda nötrofil ve natural killer hücre aktivasyonu ve platelet degranülasyonu yaparak hücre aracılı sitotoksisteyi uyarmaktadır (94).

Sağlıklı insanlardaki ortalama değeri 0,8 mg/L olup toplumun çoğunluğunda 3 mg/L'nin altında saptanmaktadır (95). Hemen tamamı hepatositler tarafından salgılanan CRP, akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler, akut miyokart enfarktüsü gibi durumlarda artmaktadır. İnflamasyonun başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başlayıp 24-48 saat sonra maksimum düzeye ulaşır. Yarı ömrü 19 saattir (92). Bu nedenle inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa ertesi gün CRP düzeylerinde belirgin düşüş meydana gelir (96).

CRP günümüzde çoğu otomatize edilmiş, ticari kitleri bulunan ve bir çoğu Amerika FDA kurumunca (Food and Drug Administration-USA) onaylı chemiluminescent enzyme immunometric assay (IMMULITE), immunoradiometric assay, latex-enhanced turbidimetric immunoassay, immunoluminometric assay, automated high-sensitivity nephelometric CRP assay (BN II), automated microparticle capture enzyme immunoassay (IMx assay) yöntemleriyle yüksek duyarlılıkta ölçülebilmektedir (97).

High sensitif CRP (hs-CRP): Sağlıklı kişilerdeki inflamasyonun ve koroner kalp hastalığı riskinin gösterilmesinde kullanılabilen CRP lm yöntemidir. Burada 1,0 mg/L'den daha az değer kardiyovasküler olay açısından düşük riski, 3,0 mg/L zerindeki sonuç yüksek riski ve aradaki değerler ise ortalama riski ifade etmektedir (98, 99).

Nefelometrik yöntemde sistem CRP'ye karşı oluşan monoklonal antikorlarla kaplı polistren partiküllerin hasta serumundaki CRP ile aglutine olması esasına dayanır. Bu agregat formasyonunun oranı direkt olarak örnekteki CRP konsantrasyonunu verir. lmlerin sonuçları cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Sağlıklı kişilerde beklenen CRP değerı 5 mg/L'nin altındadır.

CRP dirnal varyasyon veya mevsimsel değeriklikten etkilenmez, açlık, toklukla düzeyi değermez. Ayrıca eritrositlerin şekil ve sayısından, immunglobin seviyelerinden ve böbrek fonksiyonlarından da etkilenmez. Ancak sentezi karaciğerden yapıldığı için karaciğer yetmezliği varsa beklenenden daha düşük seviyeler ölçülebilir (100).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışmanın dizaynı

Prospektif ve tek merkezli bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.03.2018 tarih ve 226 Karar Numaralı Etik Kurul Onayı alınarak yapılmıştır. Çalışmada, Nisan 2018 ve Haziran 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı servisinde yatan ve/veya poliklinikte tespit edilmiş olan 103 plevral efüzyonlu hasta prospektif olarak incelendi. 4 hasta, takipten çıkma ve plevral efüzyona tanı konulamaması nedenleriyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya tanısız torasentez yapılamayacak olanlar ve 18 yaş altındakiler dahil edilmedi. Plevral efüzyon varlığı fizik muayene ve radyolojik tetkiklerden (akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi, torasik ultrasonografi (USG)) yararlanılarak saptandı. Çalışmaya katılan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve detaylı fizik muayene yapıldı. Dahil edilme kriterlerini taşıyan hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra torasik USG eşliğinde tanısız torasentez yapıldı. Torasentezde 20-50 cc örnek alındı. Eş zamanlı olarak plevral sıvı ve serum örneklerinde tam kan sayımı (CBC), pH, Glukoz, Total Protein, Albumin, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)-Kolesterol, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)-Kolesterol, Trigliserid, Laktat Dehidrogenaz (LDH), Adenozin Deaminaz (ADA) (tüberküloz ön tanısı mevcutsa), Amilaz, Kreatinin, Beyin Natriüretik Peptid (Pro-BNP), C- Reaktif Protein (CRP) düzeylerine bakıldı ve plevral sıvı

kültürü, tüberküloz kültürü, plevral sıvı sitolojik incelemesi yapıldı. Tanısal torasentezin plevral efüzyonun nedenini aydınlatmada yetersiz kaldığı durumlarda, ön tanılara göre bronkoskopi, kapalı plevra biyopsisi, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Toraks Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), gibi ek incelemelere başvuruldu.

### 3.2. Tanı Kriterleri

**Ampiyem:** Plevral sıvı örneklemesinde düşük pH, düşük glukoz, yüksek LDH yanında plevral sıvı kültüründe mikroorganizma üretilmesi ve/veya torasentezde püy gelmesi ve/veya ampiyem ile uyumlu radyoloji varlığı ile tanı konuldu.

**Parapnömonik efüzyon:** Pnömoni, bronşektazi veya akciğer absesi varlığında gelişen plevral sıvıda düşük pH, düşük glukoz, yüksek LDH düzeylerinin saptanması ve plevral sıvı kültüründe üreme olmaması ile tanı kondu.

**Kalp Yetmezliği:** Ekokardiyografi (EKO)'de kalp yetmezliğinin saptanması, plevral efüzyon örneklemesinde pro-BNP' nin 1500 pg/mL üzerinde olması, akciğer radyografisinde kalp gölgesinde büyüme, akciğer ödemi bulguları, tek veya iki taraflı plevral sıvı olması, fizik muayenede ortopne, periferik ödem, boyunda venöz dolgunluk tespit edilmesi ile tanı kondu.

**Malign plevral efüzyon:** Plevral sıvı sitolojisinde malign hücrelerin tespiti ve/veya plevra biyopsisinde malignitenin histolojik olarak gösterilmesi ile tanı kondu.

**Paramalign efüzyon:** Malignitesi mevcut ancak plevral efüzyon sitolojisinde atipik hücre saptanmaması ve alternatif tanı bulunamaması ile tanı kondu.

**Tüberküloz (TB) Plörezi:** Plevra sıvısında tüberküloz basilinin saptanması ve/veya plevra biyopsisinde nekrotizan granümatöz inflamasyon olması ve/veya plevral sıvı örneğinde ADA seviyesinin  $>70$  IU/L olması ve başlanan tüberküloz tedavisi ile plevral sıvının gerilemesi ile tanı kondu.

**Eksuda Transuda ayrımı:** Eksuda ve transuda ayırımında Light Kriterleri kullanıldı.

Light Kriterleri;

1-Plevral sıvı protein/serum protein  $>0,5$

2-Plevral sıvı LDH/serum LDH  $>0,6$

3-Plevral sıvı LDH değerinin, serum LDH değeri için laboratuvar normal değerinin üst sınırının  $2/3$ ' ünden fazla olması

Bu üç kriterden en az birinin olması durumunda plevral efüzyon eksuda olarak kabul edildi. Ancak kalp yetmezliği gibi diüretik kullanılan hastalarda ve beklemiş plevral sıvılarda serum albümin- plevral sıvı albümini  $>1,2$  g/dL veya serum protein- plevral sıvı protein  $>3,1$  g/dL ise, sıvı Light kriterlerine göre eksuda olmasına rağmen transuda olarak değerlendirildi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapıldı. Normallik varsayımı, Shapiro Wilks testi ile test edildi. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise kişi sayısı ve (%) olarak verildi.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile, grup sayısı ikiden fazla olduğunda ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi. CRP cut off değerlerine ilişkin kesim noktası, Receiving Operating Curve (ROC) analizi ile incelendi. Duyarlılık ve seçicilik değerleri toplamının en yüksek olduğu nokta kesim noktası olarak belirlendi.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığından Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

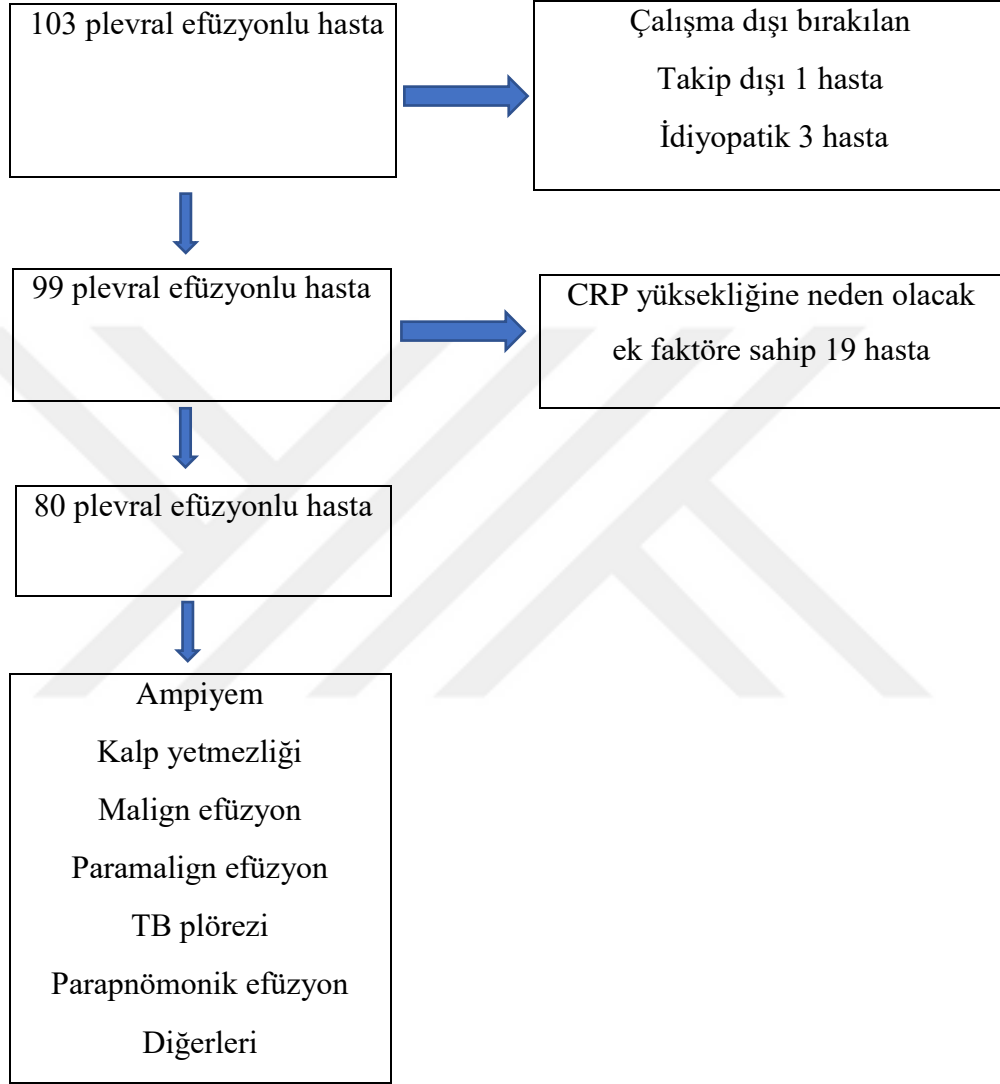
Çalışmaya toplamda 103 hasta dahil edildi. 1 hasta takipten çıktığı için, 3 hasta tanısı konamamış olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 99 hastanın 63 (%63,6)'ü erkek, 36 (%36,4)'sı kadındı (Tablo 4). Eksuda ve transuda olarak ayrıldığında 62 (%62,6)'si eksuda, 37 (%37,4)'si transuda olarak saptandı.

**Tablo 4.** Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n
Kadın	36(%36,4)
Erkek	63(%63,6)
Toplam	99

Çalışmaya katılan 19 hasta, CRP yüksekliğine neden olacak ek tanıya (üriner sistem enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu, TB lenfadenit, romatoid artrit, sepsis, mukormukoz, KOAH alevlenme, balgam kültüründe *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *St.aureus* üremesi) sahip olması nedeniyle ayrı tutuldu ve geri kalan 80 hasta, tanılarına göre ampiyem 5 (%6,3), kalp yetmezliği 9 (%11,3), malign efüzyon 11 (%13,8), paramalign efüzyon 20 (%25), parapnömonik efüzyon 6 (%7,5), tüberküloz (TB) plörezi 8 (%10) ve diğerleri 21 (%26,3) olacak şekilde gruplandırıldı (Tablo 5, Tablo 6).

**Tablo 5.** Çalışma planının akış şeması



**Tablo 6.** Plevral efüzyon nedenleri

<b>Gruplar</b>	<b>n</b>
Ampiyem	5
Kalp yetmezliği	9
Malign efüzyon	11
Paramalign efüzyon	20
TB plörezi	8
Parapnömonik efüzyon	6
Diğerleri	21
Dressler sendromu	2
Hipoalbüminemi	1
İntraabdominal olaya sekonder	7
KBY	1
Kronik fibrinöz plörit	2
Lenfödem	1
Perikardite sekonder	2
Pulmoner emboli	2
Romatoid plörezi	2
Travmaya sekonder	1
<b>Toplam</b>	<b>80</b>

*n hasta sayısı olarak verilmiştir*

Diğerleri grubu dressler sendromu 2, hipoalbüminemi 1, intraabdominal olaya sekonder 7, kronik böbrek yetmezliği (KBY)'ne sekonder 1, kronik fibrinöz plörit 2, lenfödem 1, perikardite sekonder 2, pulmoner emboli 2, romatoid plörezi 2, travmaya sekonder 1 kişi olmak üzere toplamda 21 hastadan oluşmaktaydı (Tablo 6).

Ampiyem tanısı alan 5 hastanın 4'ünde plevral sıvı kültüründe mikroorganizma üremesi saptanırken 1 hastanın kültüründe üreme olmadı. Ancak plevral sıvı örneğinin püy şeklinde gelmesi ve toraks bilgisayarlı tomografisinin

ampiyem ile uyumlu olması nedeniyle ampiyem grubuna dahil edildi. Ampiyem grubundaki tüm hastaların plevral sıvı örneği eksuda vasfındaydı.

Parapnömonik efüzyon tanısı alan 6 hastanın plevral sıvı kültürlerinde bakteri üremesi saptanmadı ve hepsi eksuda vasfındaydı. Hastaların plevral sıvı örneklerinde pH ve glukoz düşüklüğü, LDH yüksekliği vardı. Takiplerinde antibiyoterapi ile plevral efüzyonda gerileme izlendi.

Malign efüzyon tanısı alan 11 hastanın plevral sıvı örneklerinin 9 tanesi eksuda, 2 tanesi transuda vasfındaydı. 7 hastada plevral sıvı sitolojisinde, 4 hastada da plevra biyopsisinde malign hücre izlendi. 6 hastada akciğer adeno ca, 3 hastada malign mezotelyoma, 1 hastada metastatik adeno ca saptandı. 1 hastanın da plevra sıvısında atipik hücre saptanması ve PET CT'de plevrada ve mediastinal lenf nodlarında artmış hipermetabolik tutulum olması nedeniyle malignite ile uyumlu olarak değerlendirildi. Ancak ileri inceleme yapılamadığından patolojik olarak tiplendirmesi yapılamadı.

TB plörezi tanısı alan 8 hastanın plevral sıvı örneklerinin hepsi eksuda vasfındaydı. 5 hastaya biyopside nekrotizan granümatöz inflamasyon saptanması, 1 hastaya plevral sıvıda ARB pozitifliği olması sonunda TB plörezi tanısı kondu. 2 hasta, plevral sıvıda ADA yüksekliği nedeniyle ampirik olarak başlanan tüberküloz tedavisiyle plevral sıvıda gerileme olması nedeniyle TB plörezi olarak kabul edildi.

Kalp yetmezliği olan 9 hastanın hepsinin plevra sıvısı örnekleri transuda vasfındaydı. Kalp yetmezliği tanısında radyolojik görüntüleme kalp gölgesinin

büyük olması, EKO'da kalp yetmezliğinin saptanması, plevra sıvısında pro-BNP yüksekliğinin olması gibi kriterler kullanıldı.

Paramalign efüzyon tanısı alan 20 hastadan 8'inde akciğer adeno ca, 4'ünde küçük hücreli akciğer ca, 2'sinde squamöz hücreli akciğer ca, 1'inde renal hücreli karsinom metastazı, 1'inde mediastinal büyük b hücreli lenfoma, 1'inde küçük hücreli dışı akciğer ca, 1' inde deride küçük hücreli nöroendokrin karsinom saptandı. Patolojik tanı konamayan 2 olgudan 1'i bronkoskopide endobronşiyal lezyon (EBL), 1'i toraks bilgisayarlı tomografide kitle saptanması nedeniyle malign olarak değerlendirildi.

Tanılarına göre ayrılan grupların herbiri kendi aralarında plevral sıvı ve serum CRP düzeyi açısından karşılaştırıldı. Plevral sıvıda bakılan CRP (PI CRP) düzeylerinin kalp yetmezliğine kıyasla ampiyem ve parapnömonik efüzyonda ( $p<0,01$ ), malign ve paramalign efüzyona kıyasla parapnömonik efüzyonda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,01$ )(Tablo7). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 7.** Tanılara göre PI CRP değerleri

Tanı Grupları	PI CRP (mg/L)
Amp (n=5)	80(15-155) <sup>a</sup>
KY (n=9)	5(1-16) <sup>ab</sup>
MPE (n=11)	7,41(3,5-94) <sup>d</sup>
PMPE (n=20)	16,5(2,7-79) <sup>c</sup>
TBP (n=8)	19(4-110)
PPE (n=6)	104(82-238) <sup>bcd</sup>
Diğerleri (n=21)	32(2-170)

*Amp, ampiyem; KY, kalp yetmezliği; MPE, malign plevral efüzyon; PMPE, paramalign plevral efüzyon; TBP, tüberküloz plörezi; PPE, parapnömonik efüzyon*

*Veriler median (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir*

*n hasta sayısı*

<sup>abcd</sup> *Kruskal-Wallis test sonuçlarına göre anlamlı düzey  $p<0,01$ , birbiriyle karşılaştırılan gruplar aynı harfle adlandırılmıştır örneğin; birbiriyle karşılaştırılan KY ve Amp a harfi ile adlandırılmıştır*

Serumda bakılan CRP düzeyleri ise kalp yetmezliğine kıyasla ampiyem ve parapnömonik efüzyonda ( $p<0,01$ ), malign efüzyon, paramalign efüzyon, tüberküloz plörezi ve diğerleri grubuna kıyasla parapnömonik efüzyonda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptandı ( $p<0,01$ ) (Tablo 8). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**Tablo 8.** Tanılara göre Serum CRP değerleri

Tanı Grupları	Serum CRP (mg/L)
Amp (n=5)	173(66-236) <sup>e</sup>
KY (n=9)	15(3-49) <sup>ef</sup>
MPE (n=11)	22(9-137) <sup>g</sup>
PMPE (n=20)	26(3-205) <sup>i</sup>
TBP (n=8)	28,5(3-353) <sup>h</sup>
PPE (n=6)	247,5(159-365) <sup>fgghi</sup>
Diğerleri (n=21)	32(4-260) <sup>i</sup>

*Amp, ampiyem; KY, kalp yetmezliği; MPE, malign plevral efüzyon; PMPE, paramalign plevral efüzyon; TBP, tüberküloz plörezi; PPE, parapnömonik efüzyon*

*Veriler median (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir*

*n hasta sayısı*

*<sup>efghii</sup> Kruskal-Wallis test sonuçlarına göre anlamlı düzey  $p<0,01$ , birbiriyle karşılaştırılan gruplar aynı harfle adlandırılmıştır örneğin; birbiriyle karşılaştırılan KY ve Amp e harfi ile adlandırılmıştır*

Plevral sıvı/serum CRP oranına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,21$ ) (Tablo9).

**Tablo 9.** Tanılara göre PI CRP/ Serum CRP değerleri

Tanı Grupları	PI CRP/ Serum CRP
Amp (n=5)	0,33(0,22-0,9)
KY (n=9)	0,4(0,11-1)
MPE (n=11)	0,44(0,27-1,8)
PMPE (n=20)	0,45(0,17-2,1)
TBP (n=8)	0,76(0,12-2,7)
PPE (n=6)	0,48(0,34-0,65)
Diğerleri (n=21)	0,75(0,08-3,05)

*Amp, ampiyem; KY, kalp yetmezliği; MPE, malign plevral efüzyon; PMPE, paramalign plevral efüzyon; TBP, tüberküloz plörezi; PPE, parapnömonik efüzyon*

*Veriler median(minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir*

*n hasta sayısı*

Hastalar plevral enfeksiyonu olanlar (Grup A; Ampiyem, parapnömonik efüzyon, tüberküloz plörezi) ve plevral enfeksiyonu olmayanlar (Grup B; malign efüzyon, paramalign efüzyon, kalp yetmezliği, diğerleri) olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında plevral CRP ve serum CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde plevral enfeksiyonu olan grupta daha yüksekti ( $p<0,01$ ) (Tablo 10). Plevral sıvı/serum CRP oranı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,97$ ).

**Tablo 10.** Plevral enfeksiyon varlığına göre CRP değerleri

Gruplar	PI CRP (mg/L)	Serum CRP (mg/L)	PI CRP/Serum CRP
Grup A (n=19)	80(4-238)*	159(3-365)**	0,53(0,12-2,7)
Grup B (n=61)	14(1-170)*	24(3-260)**	0,47(0,08-3,05)
<i>p değeri</i>	$p<0,01$	$p<0,01$	$p=0,97$

Grup A: Plevral enfeksiyon olanlar, Grup B: Plevral enfeksiyon olmayanlar

Veriler median (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir

*n hasta sayısı*

\*Mann Whitney U testi sonuçlarına göre anlamlı düzey  $p<0,01$

\*\*Mann Whitney U testi sonuçlarına göre anlamlı düzey  $p<0,01$

Hastalar plevral efüzyon nedeni maligniteye bağlı olanlar (Grup C; malign efüzyon, paramalign efüzyon) ve maligniteye bağlı olmayanlar (Grup D; ampiyem, kalp yetmezliği, parapnömonik efüzyon, tüberküloz plörezi, diğerleri) şeklinde iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında Pl CRP, serum CRP düzeyleri ve Pl CRP/Serum CRP oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,16$ ,  $p=0,35$ ,  $p=0,36$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Malignite varlığına göre CRP değerleri

Gruplar	Pl CRP (mg/L)	Serum CRP (mg/L)	Pl CRP/Serum CRP
Grup C (n=31)	14(2,7-94)	25(3-205)	0,45(0,17-2,1)
Grup D (n=49)	18(1-238)	40(3-365)	0,53(0,08-3,05)
<i>p değeri</i>	$p=0,16$	$p=0,35$	$p=0,36$

*Grup C: plevral efüzyon nedeni maligniteye bağlı olanlar*

*Grup D: plevral efüzyon nedeni malignite olmayanlar*

*Veriler median (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir*

*n hasta sayısı*

Eksuda transuda ayrımı için bakılan Pl CRP, Serum CRP değerleri ve Pl CRP/Serum CRP oranının, hepsi istatistiksel olarak anlamlı şekilde eksuda grubunda transuda grubundan yüksek olarak saptandı ( $p<0,01$ ,  $p=0,02$ ,  $p<0,01$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Eksuda transuda varlığına göre CRP değerleri

<b>Gruplar</b>	<b>Pl CRP (mg/L)</b>	<b>Serum CRP (mg/L)</b>	<b>Pl CRP/Serum CRP</b>
Eksuda	38(2-238)	70(3-365)	0,5(0,08-3)
Transuda	12(1-97,5)	37(3-151)	0,4(0,11-1,93)
<i>p değeri</i>	<i>p&lt;0,01</i>	<i>p=0,02</i>	<i>p&lt;0,01</i>

*Veriler median (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir*

Kalp yetmezliği olan hastalardan oluşan grup CRP yüksekliğine neden olan ek bir patolojisi bulunanlar (Grup E: Üriner sistem enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu, TB lenfadenit, romatoit artrit, sepsis, mukormukoz, KOAH alevlenme, balgam kültüründe *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *St. aureus* remesi) ve bulunmayanlar (Grup F) olarak iki gruba ayrılarak analiz edildi (Tablo 13). İki grup arasında Pl CRP ve Serum CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde Grup E’de daha yüksek saptandı ( $p<0,01$ ). Ancak Pl CRP/Serum CRP oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,94$ ).

**Tablo 13.** Kalp yetmezlikli hastalarda CRP değerleri

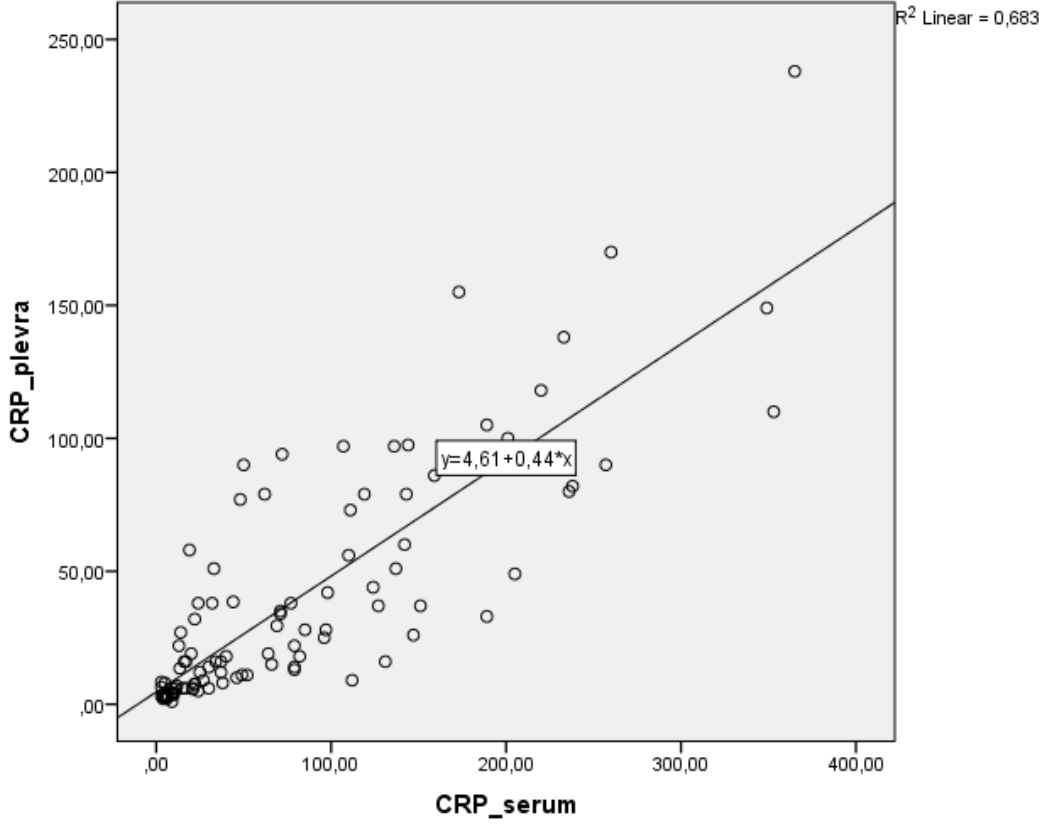
Gruplar	Pl CRP (mg/L)	Serum CRP (mg/L)	Pl CRP/Serum CRP
Grup E	28(6-97)	71(11-144)	0,32(0,16-1,27)
Grup F	5(1-16)	15(3-49)	0,4(0,11-1)
<i>p değerleri</i>	$p<0,01$	$p<0,01$	$p=0,94$

*Grup E Kalp yetmezliği olup CRP yüksekliğine sebep olacak ek patoloji var*

*Grup F Kalp yetmezliği olup CRP yüksekliğine sebep olacak ek patoloji yok*

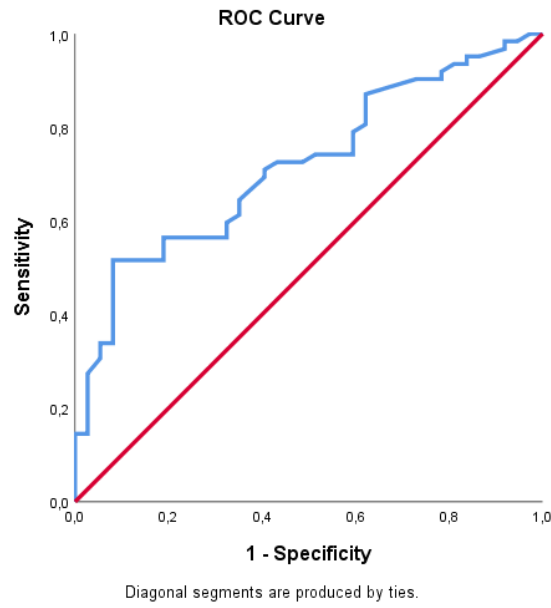
*Veriler median (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir*

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda plevral efüzyon nedeninden bağımsız olarak serum ve plevral sıvı CRP düzeyleri arasında Spearman's korelasyon analizi yapıldı (Grafik 1). Plevral sıvı ve serum CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ( $p < 0,01$ ) ( $r = 0,838$ ).



**Grafik 1.** Plevral sıvı ve serum CRP değerlerinin korelasyon analizi grafiği

Eksuda ve transuda ayırımında plevral sıvı CRP cut off düzeyinin belirlenmesi için ROC curve analizi yapıldı. Cut off 37,5 mg/L olarak alındığında sensitivite %51, spesifisite %91 olarak AUC ise 0,71 (%95 CI) olarak saptandı (Grafik 2, Tablo14).



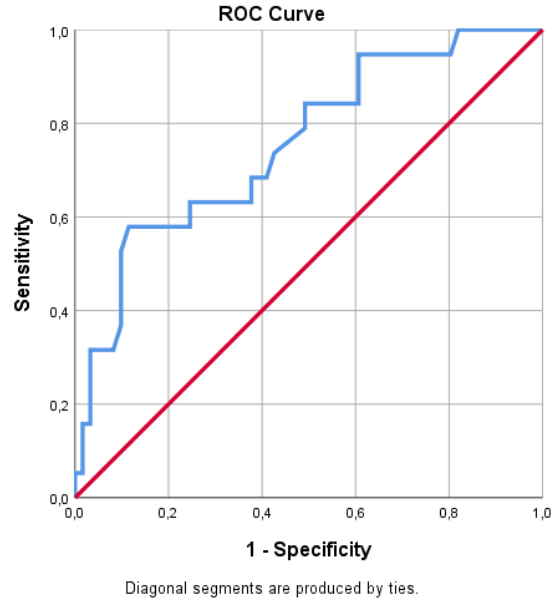
**Grafik 2.** Eksuda ve transuda ayırımında CRP değerlerinin ROC analizi

**Tablo 14.** Eksuda ve transuda ayırımında CRP değerlerinin ROC analizi sonuçları

	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV	AUC	<i>P değeri</i>
CRP	37,5	51	91	0,91	0,53	0,71	<0,01

PPV, pozitif prediktif değer; NPV, negatif prediktif değer; AUC, eğri altında kalan alan

Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz plörezilerin ayrımı için yapılan ROC curve analizinde plevral sıvı CRP cut off düzeyi 78 mg/L olarak alındığında sensitivite %57, spesifisite %88, AUC 0,75 (%95 CI) olarak saptandı (Grafik 3, Tablo 15).



**Grafik 3.** Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz plörezilerde CRP değerlerinin ROC analizi

**Tablo 15.** Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz plörezilerde CRP değerlerinin ROC analizi sonuçları

	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV	AUC	<i>P</i> değeri
CRP	78	57	88	0,61	0,87	0,75	<0,05

PPV, pozitif prediktif değer; NPV, negatif prediktif değer; AUC, eğri altında kalan alan

Plevral sıvıda bakılan CRP, maligniteye bağlı plevral sıvıları diğer nedenlere bağlı olanlardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığı için ROC curve analizi yapılmadı.

Plevral sıvıda bakılan CRP düzeyleri ve nötrofil hakimiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için plevral sıvı sonuçları eksuda olanlarda ki-kare analizi yapıldı. Pl CRP >78 mg/L olduğunda istatistiksel olarak anlamlı derecede nötrofil hakimiyetinin olduğu saptandı ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2 = 9,8$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Pl CRP ve nötrofil ilişkisi

	Nötrofil yüzdesi < %50 (n)	Nötrofil yüzdesi ≥ %50 (n)	Toplam (n)
Pl CRP < 78 (n)	25	6	31
Pl CRP ≥ 78 (n)	7	12	19
Toplam (n)	32	18	50

*n hasta sayısı olarak verilmiştir*

## 5. TARTIŞMA

Plevral boşlukta sıvı birikimi sık karşılaşılan ve ayırıcı tanı listesinin oldukça geniş olduğu bir durumdur. Uygulanacak tedavi seçiminin belirlenmesi için etiyojinin aydınlatılması ise oldukça önemlidir. Ayrıntılı fizik inceleme ve plevral sıvı analizleriyle birlikte muldisipliner yaklaşım ile etiyoji çoğunlukla belirlense de bazı olgularda tanı koymak oldukça güç olabilmektedir. Yayınlanan serilere bakıldığı zaman idiyopatik plevral sıvıların oranı %5-25 arasında değiştiği görülmektedir (6). Bizim çalışmamızda da 113 hastadan 3 (%2,6)'ü tanı konulamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

Plevral sıvılı bir hastada ilk değerlendirme aşamasında torasentez yapılmakta ve alınan plevral sıvı örneğinden biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik analizler yapılmaktadır. Mikrobiyolojik ve patolojik analizlerin geç sürede sonuçlanmaları, eksuda-transuda ayırımında kullanılan Light kriterlerinin spesifitesinin nispeten düşük olması (%75-80) nedeniyle hastalar bazen yanlış tanı alabilmekte bu durum yanlış tedavi yaklaşımlarıyla sonuçlanabilmektedir. Bu sebeplerden dolayı plevral efüzyonların ayırıcı tanısında kullanılabilecek, kısa sürede sonuç veren, spesifite ve sensitivitesi yüksek biyomarkırların kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut faz reaktanları, inflamasyon esnasında serum konsantrasyonları en az %25 oranında artan (pozitif akut faz reaktanları) ya da azalan (negatif akut faz reaktanları) proteinlerdir. Başta interlökin 6 (IL-6) olmak üzere çeşitli sitokinlerin etkisi ile karaciğerde sentezlenirler. Enfeksiyon ve inflamasyon

değerlendirmesinde; C- reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) en fazla kullanılanlardır.

CRP; enfeksiyon, travma gibi birçok nedene bağlı olarak gelişen, inflamasyonu en iyi gösteren, oldukça ucuz ve kolaylıkla uygulanabilen bir testtir. Bu nedenle CRP birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Son yıllarda, CRP'nin yalnızca serum düzeylerini değil plevral sıvı düzeylerini de konu alan çalışmaların sayısı artmaktadır. Biz de çalışmamızda plevral sıvı ve serumdaki CRP düzeylerinin tanısal değerini araştırdık.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada pnömonili hastaların %40-50 kadarında plevral efüzyon geliştiği gösterilmiştir. Bunların %35 kadarını ampiyemin oluşturduğu ve ampiyemlilerin %15'inin cerrahi müdahale gerektirdiği saptanmış, mortalite oranlarının %20'lere ulaşacak düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (101).

San Jose ve ark., 2005-2008 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada, 233 plevral efüzyonlu hastayı tanılarına göre parapnömonik (28), tüberküloz (49), malign (57), çeşitli (46) ve transuda (53) şeklinde 5 gruba ayırarak hem plevral sıvıda hem de serumda CRP düzeylerini incelemiştir. Plevral sıvıda bakılan CRP değeri parapnömonik efüzyonda 6,67 (0,23-17,5) mg/L ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bu grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001-0,004$ ). Serumda bakılan CRP değeri de parapnömonik efüzyon grubunda 10,6 (0,22-37,7) mg/L saptanmış olup diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek

saptanmıştır ( $p<0,001-0,006$ )(101).

Watanabe ve ark., 2015-2017 yılları arasında Japonya'da yaptıkları 132 plevral efüzyonlu hastayı içeren çalışmalarında, hastaları, tanılarına göre eksudalar (122); ampiyem (11), parapnömonik efüzyon (16), tüberküloz plörezi (9), malign efüzyon (46), paramalign efüzyon (13), sınıflandırılmamış (27) ve transudalar (10) şeklinde gruplandırıp plevral sıvı ve serumda presepsin, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin ayırıcı tanıya katkılarını analiz etmişlerdir. Sonuçta plevral sıvıda bakılan CRP düzeyleri, ampiyem, parapnömonik efüzyon ve tüberküloz plörezi, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, malign efüzyon ve transudalara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Ancak; ampiyem ve parapnömonik efüzyon ayırımında anlamlı farklılık saptanmamıştır (102) . Bizim çalışmamızda da plevral sıvıda bakılan CRP düzeyleri kalp yetmezliği, malign ve paramalign efüzyona kıyasla parapnömonik efüzyonda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı ( $p<0,01$ ). Ancak; parapnömonik efüzyonu ampiyem ve tüberküloz plörezi, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=1$ ,  $p=0,37$ ). Serumda bakılan CRP düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kalp yetmezliği, tüberküloz plörezi, malign efüzyon, paramalign efüzyon ve diğerleri gruplarına kıyasla parapnömonik efüzyon grubunda daha yüksek saptandı ( $p<0,01$ ). Parapnömonik efüzyon ve ampiyem ayırımında ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=1$ ). Watanabe ve ark.'ın aynı çalışmasında plevral sıvı CRP düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde serum CRP düzeylerinden daha düşük olarak bulunmuştur. Biz de çalışmamızda plevral sıvı CRP düzeylerinin, serum CRP düzeylerine kıyasla daha düşük olduğunu gözlemledik.

Tüm hastalarda tanılarından bağımsız olarak plevral sıvı ve serum CRP düzeylerinin kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık ( $p<0,01$ ) ( $r=0,838$ ).

Çalışmamızda plevral sıvı nedeni kalp yetmezliği olan hastaları CRP yüksekliğine neden olacak ek bir patolojisi bulunanlar ve bulunmayanlar şeklinde iki gruba ayırarak plevral sıvı ve serum CRP düzeylerini analiz ettik. Sonuçta iki grupta da plevral efüzyon nedeni kalp yetmezliği olmasına rağmen CRP yüksekliğine neden olacak ek patolojinin bulunduğu grupta, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde plevral sıvı ve serum CRP düzeylerini daha yüksek olarak saptadık ( $p<0,01$ ). Bu da plevral sıvı ve serum CRP düzeylerinin, plevral efüzyon nedeninden bağımsız olarak birbiriyle korele seyrettiğini düşündürmektedir. Sonuçlarımız plevral sıvıda CRP yüksekliğinin nedeninin, plevral aralıkta lokal CRP üretiminden ziyade, serumdaki CRP'nin, plevral aralığa geçmesi sonucunda gerçekleştiği hipotezini desteklemektedir. Parapnömonik efüzyonda diğer etiolojik nedenlere göre plevral sıvı CRP düzeylerinin daha yüksek saptanması akciğer enfeksiyonlarında sistemik inflamasyonun daha şiddetli olmasıyla ilişkilendirilebilir. Bundan dolayı serum ve plevral sıvıda bakılan CRP, ampiyemde de aynı nedenle yükselmiş olduğu için ampiyem ve parapnömonik efüzyon ayırımında anlamlı fark saptanmamış olabilir.

Kiropoulos ve ark.'ın 2003 ve 2005 yılları arasında yapmış oldukları, 124 hastayı içeren bir çalışmada, hastalar eksudalar (parapnömonik (15), tüberküloz (25), malign (57)) ve kalp yetmezliğine bağlı transudalar (27) şeklinde gruplandırılmış ve sonuçta plevral sıvı CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde tüberküloz ve malign efüzyona kıyasla parapnömonik

efüzyonda daha yüksek düzeylerde bulunduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p < 0,0001$ ;  $p = 0,001$ ). Aynı çalışmada CRP ile birlikte IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerine de bakılmış ve plevral sıvıdaki IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri, CRP'nin aksine serumdaki değerlerinden daha yüksek sonuçlanmıştır. Aynı zamanda plevral aralıktaki IL-6 ve CRP düzeyleri korele bir şekilde yükselmemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmanın yazarları, TB plörezide plevral sıvıda CRP yüksekliğinin nedeni olarak, plevral kavitede CRP üretiminden ziyade, serumdaki CRP'nin inflame plevradan difüzyon yoluyla geçtiği görüşünü desteklemiştir (103). Plevral kavitede lokal CRP üretimi olması halinde, TB plörezide, diğer enfeksiyöz nedenlere göre plevral sıvıda daha yüksek CRP değeri beklenebilirdi. Ancak bizim çalışmamızda parapnömonik efüzyon, ampiyem ve TB plörezi arasında fark saptanmamıştır. Bu durum olgu sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabileceği gibi plevral sıvıdaki CRP düzeylerinin serumdaki değerlerine kıyasla daha düşük olması, plevral sıvıdaki CRP yüksekliğinin nedeni olarak serumdaki CRP'nin plevral boşluğa difüzyonla geçtiği görüşünü desteklemektedir.

CRP, yalnızca enfeksiyöz durumlarla değil aynı zamanda birçok malign hastalıkla da ilişkilendirilmektedir. Yüksek CRP seviyelerinin, ileri evre akciğer kanserli hastaların beklenen yaşam süresini değerlendirmede bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Maligniteye bağlı plevral efüzyonları, malignite dışı nedenlerden kaynaklanan plevral efüzyonlardan ayırmada da plevral sıvı CRP düzeyleri ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur (103-105).

Kiropoulos ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada plevral sıvı CRP

düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde tüberküloz ve malign efüzyona kıyasla parapnömonik efüzyonda daha yüksek düzeylerde bulunduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p < 0,0001$ ;  $p = 0,001$ ). Malign efüzyon ile tüberküloz plöreziyi kıyasladıklarında ise plevral sıvı CRP düzeyleri tüberküloz plöreziye daha yüksek değerlerde ölçülmüştür ( $p = 0,02$ ) (103).

Park ve ark.'ının 2009-2011 yılları arasında Güney Kore'de 148 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, malign plevral efüzyonların benign plevral efüzyonlardan ayrımında, plevral sıvı ve serum CRP düzeylerini analiz etmişlerdir. Çalışmada hastalar malign plevral efüzyon (80) ve benign plevral efüzyon (48) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve sonuçta malign plevral efüzyon grubunda benign plevral efüzyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük plevral sıvı CRP değerleri saptamışlardır ( $p < 0,0001$ ) (104). Bizim çalışmamızda ise maligniteye bağlı plevral efüzyonlar ile diğer nedenlere bağlı plevral efüzyonlar arasında, plevral sıvıda ölçülen CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,16$ ). Park ve ark. yapmış oldukları çalışmada transuda vasfındaki plevral sıvıları dışlamışlar ve benign plevral efüzyon grubuna yalnızca CRP'nin yüksek bulunacağı parapnömonik efüzyon ve tüberküloz plözili hastaları almışlardır. Bizim çalışmamızda ise malignite dışı nedenlere bağlı plevral efüzyon hasta grubuna, daha düşük CRP düzeylerine sahip olan kalp yetmezliği ve transuda vasfındaki başka nedenlerden oluşan diğerleri grubu dahil edilmiştir. Bu nedenle malign ve benign nedenlere bağlı plevral efüzyon ayrımında, plevral sıvı CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı düşünülmüştür.

Eksuda/transuda ayırımında günümüzde Light kriterleri kullanılmaktadır. Light kriterlerinin eksudatif sıvılar için doğruluk oranı %98, transudatif sıvılar için ise %77 'dir (106). CRP'nin son yıllarda eksuda/transuda ayırımında da yeri araştırılmaktadır.

Yılmaz Turay ve ark. 97 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaları malign (35), parapnömonik (16), tüberküloz (19), kronik non spesifik plörit (10), dressler sendromu (1), transuda (16) şeklinde gruplayarak plevral sıvı CRP ve serum CRP düzeylerini analiz etmişlerdir. Sonuçta plevral sıvıda ölçülen CRP düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde transuda grubuna kıyasla eksuda grubunda ( $p<0,04$ ) ve malign efüzyon, tüberküloz plörezi, kronik non spesifik plörit, transuda grubuna kıyasla parapnömonik efüzyon grubunda daha yüksek saptamışlardır ( $p<0,0001$ ) (16).

Mansour Ahmed ve ark.; ile Alexandrakis ve ark.; yapmış oldukları çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde plevral sıvıda ölçülen CRP düzeylerini eksuda grubunda daha yüksek olarak bulmuşlardır ( $p=0,0001$ ,  $p<0,01$ ) (107, 108). Bizim çalışmamızda da eksuda grubunda, plevral sıvı CRP düzeyleri daha yüksek olarak saptandı ( $p<0,01$ ). Plevral sıvı CRP düzeyleri için cut off 37,5 mg/L olarak alındığında, eksuda ve transuda ayırımında sensitivite %51, spesifisite %91, AUC 0,71 olarak saptandı ( $p<0,01$ ). Plevral sıvı CRP değerlerinin daha yüksek saptandığı parapnömonik efüzyon, ampiyem, TB plörezi, gibi nedenlerden kaynaklanan plevral efüzyonların eksuda vasfında olması, transuda grubuna kıyasla eksuda grubunda daha yüksek PI CRP değerlerinin saptanmasının nedeni olarak düşünülebilir.

Yılmaz Turay ve ark. yapmış oldukları çalışmada plevral sıvı CRP/serum CRP oranını da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde eksuda grubunda daha yüksek olarak saptamışlardır ( $p<0,003$ ) (16). Bizim çalışmamızda da benzer olarak plevral sıvı CRP/serum CRP istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde eksuda grubunda daha yüksek saptandı ( $p<0,01$ ). Her ne kadar PI CRP ve serum CRP düzeylerinin birbiriyle korele seyretmesi nedeniyle oranın eksuda transuda ayırımında rolü olmayacağı düşünülse de eksuda yapan hastalıklarda plevral geçirgenliğin CRP'nin geçirgenliğine daha fazla izin vermesi bu duruma yol açıyor olabilir.

Porcel ve ark. İspanya'da 2004-2008 yılları arasında 308 plevral efüzyonlu hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada hastaları transudalar (40), malign efüzyon (40), tüberküloz plörezi (50), komplike olmayan parapnömonik efüzyon (60), non pürülan parapnömonik efüzyon (68), ampiyem (30) ve çeşitli eksudalar (20) şeklinde sınıflandırmışlar ve içlerinde CRP'nin de bulunduğu bazı biyomarkırların ayırıcı tanıdaki rolünü analiz etmişlerdir. Enfeksiyöz (parapnömonik efüzyon ve tüberküloz) ve non-enfeksiyöz plevral efüzyonların ayırıcı tanısında CRP cut off değerini 20 mg/L aldıklarında sensitivite %83, spesifisite %76, AUC 0,87 (%95 CI) olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada CRP'nin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz plevral efüzyonların ayırıcı tanısında faydalı olabilecek ek bir araç olduğu belirtilmiştir (109). Bizim çalışmamızda enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz plevral efüzyonların ayırıcı tanısında plevral sıvı CRP cut off düzeyi 78 mg/L olarak alındığında sensitivite %57, spesifisite %88 AUC 0,75 (%95 CI) olarak saptandı. Bizim çalışmamızda cut off değerinin daha

yüksek saptanmasının nedeni CRP ölçüm metodu ile ilişkili olabilir. Porcel ve ark.'nın çalışmasında immunoturbidimetric assay yöntemi kullanılırken çalışmamızda nefelometrik ölçüm yöntemi kullanılmıştır.

Akut inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan nötrofillerin plevral sıvıda yüksek düzeyde saptanması; pnömoni, tüberkülozun erken dönemi, ampiyem, akciğer absesi gibi enfeksiyöz patolojilerde rastlanan bir durumdur. Çalışmamızda enfeksiyöz ve non enfeksiyöz plevral sıvıların ayırımında saptadığımız plevral sıvı CRP cut off değerinin (78 mg/L) nötrofil hakimiyeti ile olan ilişkisini değerlendirmek için ki kare analizi yaptık ve sonuçta  $P1$  CRP>78 mg/L olduğunda istatistiksel olarak anlamlı derecede nötrofil hakimiyetinin olduğunu saptadık ( $p<0,01$ ,  $\chi^2 = 9,8$ ). Böylece enfeksiyöz ve non enfeksiyöz plevral sıvıların ayırımında nötrofil düzeylerine ek olarak CRP yüksekliğinin de kullanılabilceğini öngörmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda plevral sıvı ve serum CRP düzeylerinin plevral efüzyon nedeninden bağımsız olarak birbiriyle kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiğini, plevral sıvı CRP düzeylerinin, enfeksiyöz ve non enfeksiyöz efüzyon ayırımında, eksuda/transuda ayırımında ve parapnömonik efüzyonu, kalp yetmezliği, malign, paramalign efüzyondan ayırmada anlamlı olduğunu saptadık. Malign ve non malign plevral efüzyon ayırımında ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız literatürdeki bazı çalışmalarla benzer olmakla birlikte, bazılarıyla ise farklılık göstermekteydi. Çalışmamızda en önemli kısıtlayıcı faktör plevral efüzyona neden olan her bir hastalık grubunda yeterli miktarda hasta sayısının sağlanamamış olmasıdır. Bu nedenle sonuçlarımızın daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağı görüşü ortaya çıkmıştır.

## 7. ÖZET

Plevra yaprakları arasında sıvı birikimi olarak tanımlanan plevral efüzyon göğüs hastalıkları klinik pratiğinde sık karşılaşılan bir patolojidir. Plevral efüzyonun tespit edilmesi kolay olmakla beraber etiyolojiyi belirlemek bazen güç olabilmektedir. Ayırıcı tanı yapılırken birçok laboratuvar ve görüntüleme yöntemine başvurmak gerekmekte bundan dolayı bazen zaman kaybı yaşanmaktadır. Son zamanlarda plevral efüzyon etiyoloji ve ayırıcı tanısında çeşitli biyomarkırlar araştırma konusu olmaktadır. Biz de çalışmamızda bir akut faz proteini olan CRP'nin plevral efüzyonda tanısal değerini incelemeyi amaçladık.

Bu çalışma, Nisan 2018 ve Haziran 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD servisinde yatan veya poliklinikte tespit edilmiş olan 103 plevral efüzyonlu hastanın prospektif olarak incelenmesiyle yapıldı. 4 hasta, 1'i takipten çıkma ve 3'ü plevral efüzyon nedeninin bulunamaması nedenleriyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya tanısal torasentez yapılamayacak olanlar ve 18 yaş altındakiler dahil edilmedi. 19 hasta, CRP yüksekliğine neden olacak ek hastalığa sahip olması nedeniyle ayrı sınıflandırıldı. Kalan 80 hasta, tanılarına göre ampiyem, parapnömonik efüzyon, kalp yetmezliği, malign plevral efüzyon, paramalign efüzyon, tüberküloz plörezi ve diğerleri şeklinde gruplandırılarak plevral sıvı ve serumda CRP düzeylerinin tanısal değeri araştırıldı.

Plevral sıvıda bakılan CRP (Pl CRP) düzeylerinin kalp yetmezliğine

kıyasla ampiyem ve parapnömonik efüzyonda, malign ve paramalign efüzyona kıyasla parapnömonik efüzyonda daha yüksek olduğu saptandı. Serumda bakılan CRP düzeylerinin ise kalp yetmezliğine kıyasla ampiyem ve parapnömonik efüzyonda, malign efüzyon, paramalign efüzyon, tüberküloz plörezi ve diğerleri gruplarına kıyasla parapnömonik efüzyonda daha yüksek olarak saptandı. Plevral sıvı /serum CRP oranına bakıldığında ise hem plevrada hem de serumda bakılan değerlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Hastalar plevral enfeksiyonu olanlar ve plevral enfeksiyonu olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında plevral CRP ve serum CRP düzeyleri plevral enfeksiyonu olan grupta daha yüksekti. Hastalar plevral efüzyon nedeni maligniteye bağlı olanlar ve maligniteye bağlı olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında Pl CRP, serum CRP, Pl CRP/Serum CRP, düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Eksuda transuda ayırımı için bakılan Pl CRP, Serum CRP, Pl CRP/Serum CRP, değerlerinin hepsi eksuda grubunda transuda grubundan yüksek olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda serum ve plevral sıvı CRP düzeyleri arasında bakılan Spearman's korelasyon analizinde plevral sıvı ve serum CRP düzeylerinin kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Eksuda ve transuda ayırımında Pl CRP cut off 37,5 mg/L olarak alındığında sensitivite %51, spesifisite %91 olarak AUC ise 0,71 (%95 CI) olarak saptandı. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz plözilerin ayırımında Pl CRP cut off düzeyi 78 mg/L olarak alındığında sensitivite %57, spesifite %88 AUC 0,75(%95 CI) olarak saptandı. Pl CRP >78 olduğunda plevral sıvıda nötrofil hakimiyetinin olduğu saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda plevral sıvı ve serum CRP düzeylerinin

plevral efüzyon nedeninden bağımsız olarak birbiriyle kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiğini, plevral sıvı CRP düzeylerinin, enfeksiyöz ve non enfeksiyöz efüzyon ayırımında, eksuda transuda ayırımında ve parapnömonik efüzyonu, kalp yetmezliği, malign, paramalign efüzyondan ayırmada anlamlı olduğunu saptadık. Malign ve non malign plevral efüzyon ayırımında ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Anahtar kelimeler:** plevral efüzyon, CRP, tanı, ampiyem, kalp yetmezliği, parapnömonik efüzyon, malign efüzyon, tüberküloz plörezi

## **8. ABSTRACT**

Pleural effusion defined as fluid accumulation between pleural leaves is a common pathology in the clinical practice of chest diseases. Although the diagnosis of pleural effusion is easy, determining the etiology is sometimes difficult. While performing differential diagnosis, it is necessary to apply to many laboratories and imaging methods, so sometimes time is lost. Recently, various biomarkers have been the subject of research in the etiology and differential diagnosis of pleural effusion. In our study, we aimed to examine the diagnostic value of CRP, an acute phase protein, in pleural effusion.

This study was carried out by prospectively examining 103 patients with pleural effusion who were hospitalized in Gazi University Medical Faculty Hospital Chest Diseases Department and detected in the outpatient clinic between April 2018 and June 2020. 4 patients were excluded from the study due to the follow up and cause of pleural effusion couldn't be found. Those who couldn't undergo diagnostic thoracentesis and those under 18 years of age were not included in the study. In 19 patients, it was classified separately because there was an additional disease that would cause high CRP. The remaining 80 patients were grouped according to their diagnosis as empyema (5), parapneumonic effusion (6), heart failure (9), malignant pleural effusion (11), paramalignant effusion (20), tuberculous pleurisy (8), others (21) and the diagnostic value of CRP levels in serum was investigated.

Pleural fluid CRP (Pl CRP) levels were higher in empyema and

parapneumonic effusion compared to heart failure ( $p<0,01$ ) and parapneumonic effusion compared to malignant and paramalign effusion ( $p<0,01$ ). CRP levels measured in serum were higher in empyema and parapneumonic effusion compared to heart failure ( $p<0,01$ ), parapneumonic effusion compared to malignant effusion, paramalign effusion, tuberculous pleurisy and others groups ( $p<0,01$ ). When looking at the pleural fluid CRP /serum CRP ratio, no significant difference was found between the groups in terms of values measured in both pleura and serum ( $p=0,21$ ). When the patients were divided into two groups as those with pleural infection, pleural CRP and serum CRP levels were higher in the group with pleural infection ( $p<0,01$ ). When the patients were divided into two groups as pleural effusion due to malignancy and those not due to malignancy, no significant was found in the levels of PI CRP, serum CRP, PI CRP/Serum CRP ( $p=0,16$ ,  $p=0,35$ ,  $p=0,36$ ). All values of PI CRP, Serum CRP, PI CRP/Serum CRP, which were checked for the differentiation of exudate and transudate, were found to be higher in the exudate group than in the transudate group ( $p<0,01$ ,  $p=0,02$ ,  $p<0,01$ ). In Spearman's correlation analysis, which was examined between serum and pleural CRP levels in all patients included in the study, it was found that pleural fluid and serum CRP levels showed a strong positive correlation ( $p<0,01$ ) ( $r= 0,838$ ). When the PI CRP cut off is taken as 37,5 in the differentiation of exudate and transudate, the sensitivity %51, specificity %91 and AUC 0,71 (%95 CI). In the differentiation of infectious and non-infectious pleurisy, when the PI CRP cut off level was taken as 78, the sensitivity %57 and the specificity %88, AUC 0,75 (%95 CI). Neutrophil predominance in

pleural fluid was detected when PI CRP ( $p < 0,01$ ,  $x^2 = 9,8$ ).

In conclusion, in our study, it was found that pleural fluid and serum CRP levels showed strong positive correlation with each other regardless of the cause of pleural effusion and we determined that pleural fluid CRP levels were significant in differentiating infectious and non-infectious effusion, distinguishing exudate transudate, and differentiating parapneumonic effusion, heart failure, malignant, paramalign effusion. It was not statistically significant in differentiating malignant and non-malignant pleural effusion.

**Keywords:** pleural effusion, CRP, diagnosis, empyema, heart failure, parapneumonic effusion, malignant effusion, tuberculous pleurisy

## 9. KAYNAKLAR

1. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234.
2. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 2002;20:1545-1558.
3. Marel M. Epidemiology of pleural effusions. *Eur Respir Mon* 2002;22:146–156.
4. Beaudoin S, Gonzalez AV. Evaluation of the patient with pleural effusion. *Cmaj* 2018;190(10):E291-E295.
5. Metintaş M. Plevra ve Hastalıkları, In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M. et al.(ed). *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. 1.Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2010;1921-2016.
6. Tokgöz F, Gökşenoğlu N, Bodur Y, et al. Plevral efüzyonlu 240 olgunun retrospektif analizi. *Eurasian J Pulmonol* 2014;16:78-83.
7. Marel M, Štastny B, Melinová L, et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995;107(6):1598-1603.
8. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, et al. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracosenteses. *Archivos de Bronconeumologia* 2014;50(5):161-165.
9. Ünlü M, Şahin Ü, Akkaya A, et al. Plevral efüzyonların etiyolojisinin araştırılması. *Solunum Hastalıkları* 2001;12(3):212-215.
10. Bayrak MG, Erkan L, Uzun O, et al. Plevral efüzyonlu 153 hastanın değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2006;17(2):66-72.
11. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr oncol rep* 2002;4(3):250-255.
12. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000;32(4):274-278.
13. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatr Infect Dis J* 1997;16(8):735-747.

14. Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107(4):1028-1031.
15. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J.* 1997;10(5):1125-1129.
16. Turay ÜY, Yıldırım Z, Türköz Y, et al. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med* 2000;94(5):432-435.
17. Tassi GF, Marchetti GP. Pleural disease: historic perspective. In Light RW, Lee YG. (ed). *Textbook of pleural diseases*, 2nd edition. London: Hodder Arnold, 2008;1-9.
18. Ögetürk M. Plevra Anatomisi ve Histolojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1(32):1-5.
19. Light RW. *Pleural Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2007.
20. Rahman NM, Wang NS. Anatomy of the pleura. *Textbook of Pleural Diseases* 2nd ed London: Hodder & Stoughton Ltd., 2008; 13-25.
21. Pintelon I, Brouns I, De Proost I, et al. Sensory receptors in the visceral pleura: neurochemical coding and live staining in whole mounts. *AJRCMB* 2007;36(5): 541-551.
22. Mahabadi N, Goizueta AA, Bordoni B. *Anatomy, Thorax, Lung Pleura And Mediastinum*, 2018.
23. Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac surg clin* 2013;23(1):1-10.
24. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thorac surg clin* 2011;21(2):157-163.
25. Lee KF, Olak J. Anatomy and physiology of the pleural space. *Chest Surg Clin N Am* 1994;4(3):391-403.
26. Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. *Clin Chest Med* 1985; 6(1): 3-16.

27. Light RW, Lee YG. Textbook of Pleural Diseases. 2nd ed. CRC Press, 2008.
28. Andrews PM, Porter KR. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli. *The Anatomical Record* 1973;177(3): 409-426.
29. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology* 2002;7(3):171-191.
30. Agostoni E, Zocchi L. Pleural liquid and its exchanges. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;159:311-323.
31. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997;10(1):219-225.
32. Şahin E. Plevra Fizyolojisi. In: Karadayı Ş, Katrancıoğlu Ö (ed). Her Yönüyle Plevra ve Hastalıkları. Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları No:170, 2018;35-45.
33. Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. Plevra Hastalıkları. In: Bilaçeroğlu S (ed). Göğüs Hastalıkları. 2020;(6):1-225.
34. Lai J, Gouldstone A, Butler JP, et al. Relative motion of lung and chest wall promotes uniform pleural space thickness. *Respir Physiol Neurobiol* 2002;131(3): 233-243.
35. Curry FE. Mechanics and thermodynamics of capillary exchange. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Microcirculation.* Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1984, sect. 2, vol. IV, chapt. 8, p.309–374.
36. Leopold SS, Hopkins HU. Leopold's Principles and Methods of Physical Diagnosis. [Revised By] Henry U. Hopkins. 3rd Edition: W. B. Saunders Company; 1965.
37. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10(2):476-481.
38. Hooper C, Lee YG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2), ii4-ii17.

39. Ruskin JA, et al. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148(4):681-683.
40. Kim EA, Lee KS, Shim YM, et al. Radiographic and CT findings in complications following pulmonary resection. *Radiographics* 2002;22(1):67-86.
41. Grimberg A, et al. Diagnostic accuracy of sonography for pleural effusion: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2010;128(2):90-95.
42. Alrajab S, et al. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17(5):208.
43. Blaivas M, Lyon M, Duggal S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. *Acad Emerg Med* 2005;12(9):844-849.
44. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143(2):532-538.
45. Stigt JA, Groen HJ. Percutaneous ultrasonography as imaging modality and sampling guide for pulmonologists. *Respiration* 2014;87(6):441-451.
46. Koegelenberg CF, et al. The utility of ultrasound-guided thoracentesis and pleural biopsy in undiagnosed pleural exudates. *Thorax* 2015;70(10):995-997.
47. Grogan DR, et al. Complications associated with thoracentesis. A prospective, randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med* 1990;150(4):873-877.
48. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(3):487-492.
49. Metintas M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002;41(1):1-9.
50. Sahin AA, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(3):533-537.

51. Görüntüleme. Saygı A. Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. TTD ve TÜSAD Yayını. Ankara, 2016; 7-10.
52. Porcel JM, Hernández P, Martínez-Alonso M, et al. Accuracy of fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a metaanalysis. *Chest* 2015;147(2):502-512.
53. Puchalski J. Thoracentesis and the risks for bleeding: a new era. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(4):377-384.
54. Hibbert RM, Atwell TD, Lekah A, et al. Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients with abnormal preprocedural coagulation parameters. *Chest* 2013;144(2):456-463.
55. Puchalski JT, Argento AC, Murphy TE, et al. The safety of thoracentesis in patients with uncorrected bleeding risk. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(4):336-41.
56. Daniels CE, Ryu JH. Improving the safety of thoracentesis. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17(4):232-236.
57. Lee HJ, Yarmus L, Kidd D, et al. Comparison of pleural pressure measuring instruments. *Chest* 2014;146(4):1007-1012.
58. Jayakrishnan B, Dildar B, Rizavi DM, et al. Black pleural effusion. *The Lancet* 2015;386(9995): e7.
59. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach. *Am J Crit Care* 2011;20(2):119-27; quiz 128.
60. Metintaş M. Plevra ve Hastalıkları, In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M. et al. (ed). *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. 1.Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2010.
61. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. *Pleural diseases* 1995;4:42-86.
62. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76(5):199-210.

63. Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. *Respirology* 2011;16(1):44-52.
64. Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, et al. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 2002;122(5):1524-9.
65. Broaddus V, Light R. General principles and diagnostic approach. *Textbook of Respiratory Medicine* WB Saunders 2000;1995-2112.
66. Good Jr JT, Taryle DA, Maulitz RM, et al. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980;78(1):55-59.
67. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000;118(4):1158-1171.
68. Light RW. Tuberculous pleural effusions. *Pleural diseases*. 1990;151-61.
69. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996;109(2):414-419.
70. Wilson Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116 (5):e99-e109.
71. Janda S, Swiston J, Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010;10(1): 1-11.
72. Ergür FÖ, Ulubay G, Bozbaş ŞS, et al. Transüdatif ve Eksüdatif Plevral Sıvıların Ayırımında Plevral Sıvı ve Serum NT-ProBNP Düzeylerinin Değeri. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung* 2011;12(2).
73. Pettersson T, Riska H. Diagnostic value of total and differential leukocyte counts in pleural effusions. *Acta medi Scand* 1981;210(1-6):129-135.
74. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000;15(1):166-169.

75. Özekinci T. Plevral Sıvının Mikrobiyolojik ve İmmünolojik Analizi. *Plevra Hastalıkları* 2015;3(3):316-318.
76. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Archives of internal medicine* 1973;132(6):854-860.
77. Dekker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions: An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *American journal of clinical pathology* 1978;70(6):855-860.
78. Plevra Hastalıkları Tanısında İnvaziv Yöntemler. Metintaş M. Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. TTD ve TÜSAD Yayını. Ankara, 2016; 10-14.
79. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, et al. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 2004;126(6):1757-1763.
80. Canessa PA, Franceschini MC, Ferro P, et al. Evaluation of soluble mesothelin-related peptide as a diagnostic marker of malignant pleural mesothelioma effusions: its contribution to cytology. *Cancer Invest* 2013;31(1):43-50.
81. LD A. A pleural-biopsy punch. *Lancet (London, England)* 1958;1(7010):30-31.
82. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 1986;90:516-519.
83. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii54-60.
84. Shojaee S, Lee HJ. Thoracoscopy: medical versus surgical - in the management of pleural diseases. *J Thorac Dis* 2015;7(Suppl 4):S339-S51.
85. Medford ARL, Awan YM, Marchbank A, et al. Diagnostic and therapeutic performance of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in investigation and management of pleural exudates. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90(7):597-600.

86. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical journal* 1990;265(3):621-636.
87. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology today* 1994;15(2):74-80.
88. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982;389(1):39-48.
89. Hacımustafaoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). *Cocuk Enfeksiyon Dergisi* 2017;11(1):53-55.
90. Tillett WS, Francis Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of experimental medicine* 1930;52(4):561.
91. Ablıj HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med* 2002;13(7):412-422
92. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91(4):1351-1357.
93. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW, Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42(1-3):23-30.
94. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141.
95. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805-1812.
96. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response In: Mackowiak PA. *Fever basic mechanisms and management 2nd (Eds)*. Philadelphia: Lipincott-Raven 1997;165-176.
97. Büyükberber N, Sevinç A. İnfeksiyon ve Kanserde C-Reaktif Protein. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2003;12(2).
98. Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67(6):712-723.

99. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
100. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical chemistry* 2001;47(3):426-430.
101. San José ME, Valdés L, Vizcaíno LH, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and cell counts in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions. *J Invest Med*, 58(8), 971-976.
102. Watanabe N, Ishii T, Kita N, et al. The usefulness of pleural fluid presepsin, C-reactive protein, and procalcitonin in distinguishing different causes of pleural effusions. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):1-9.
103. Kiropoulos TS, Kostikas K, Oikonomidi S, et al. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. *Respir Med* 2007;101(5):910-918.
104. Park DS, Kim D, Hwang KE. Diagnostic value and prognostic significance of pleural C-reactive protein in lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Yonsei Med J* 2013;54(2):396.
105. Ji Q, Huang B, Wang M, et al. Pleural fluid prealbumin and C-reactive protein in the differential diagnosis of infectious and malignant pleural effusions. *Exp Ther Med* 2014;7(4): 778-784.
106. Light RW. *Pleural Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
107. Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, et al. Significance of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-acid glycoprotein, and C-reactive protein in pleural effusion differentiation. *Respiration* 2000;67(1):30-35.
108. Ahmed MM, Abdelhalim HA, El Kholy NA. Cut-off value of pleural fluid C-reactive protein in etiologic diagnosis of pleural fluid. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014;63(3):617-623.

109. Porcel JM, Vives M, Cao G et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J* 2009;34(6), 1383-1389.

