

**T. C.**  
**İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PLEVRAL SIVI ANALİZİNDE**  
**BİYOLOJİK BELİRTEÇLERİN KULLANIMI**

**Dr. Tuğçe KASAPOĞLU HÜRKAL**

**(UZMANLIK TEZİ)**



**İSTANBUL, 2012**

**T. C.**  
**İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PLEVRAL SIVI ANALİZİNDE**  
**BİYOLOJİK BELİRTEÇLERİN KULLANIMI**

**Dr. Tuğçe KASAPOĞLU HÜRKAL**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ferah ECE**

**UZMANLIK TEZİ**

**ETİK KURUL NO:12.08.2011/49**

**İSTANBUL, 2012**

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdiki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tuğçe KASAPOĞLU HÜRKAL

# İÇİNDEKİLER

sayfa No

1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ-AMAÇ.....	4
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. PLEVRANIN YAPI VE İŞLEVİ .....	7
4.1.1. Anatomi .....	7
4.1.2. Embriyoloji.....	7
4.1.3. Histoloji .....	7
4.1.4. Dolaşım sistemi.....	8
4.1.5. İnnervasyonu .....	9
4.2. PLEVRAL SIVININ OLUŞUM ŞEKLİ VE DİNAMİĞİ .....	10
4.3. PLEVRAL SIVILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	13
4.4. PLEVRAL SIVI İÇERİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	15
4.4.1. Plevral sıvının makroskopik görünümü .....	15
4.4.2. Plevral sıvının hücresel içeriği .....	16
4.4.3. Plevral sıvının biyokimyasal değerlendirilmesi .....	16
4.4.4. Transuda-eksuda plevral sıvı nedenleri .....	19
4.4.5. Plevral sıvı analizindeki yeni biyobelirteçler .....	20
4.4.5.1. N-Terminal pro-brain natriüretik peptid .....	20
4.4.5.2. C-reaktif protein .....	21
4.4.5.3. Prokalsitonin .....	22

4.4.5.4. Tümör Nekrozis Faktör alfa .....	22
5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
6. BULGULAR.....	26
7. TARTIŞMA .....	38
8. SONUÇ.....	42
9. TEŞEKKÜR .....	43
10.KAYNAKLAR .....	45

## **SİMGE VE KISALTMALAR:**

<b>A</b>	: Membran yüzey alanı
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>BNP</b>	: Brain natriüretik peptit
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CA 19-9</b>	: Karbonhidrat antijeni 19-9
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyjenik antijen
<b>CRP</b>	: C- reaktif proteini
<b>INR</b>	: International Normalised Ratio
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>KKY</b>	: Kronik kalp yetmezliği
<b>KRC TX</b>	: Karaciğer transplantasyon
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>Lp</b>	: Filtrasyon katsayısı
<b>MPS</b>	: Malign plevral sıvı
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MW</b>	: Mann Whitney U
<b>NPV</b>	: Negative predictive values
<b>Pcap</b>	: Kapiller hidrostatik basınç
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin

<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PMNL</b>	: Polimorf nüveli lökosit
<b>Ppl</b>	: Plevral hidrostatik basınç
<b>PPP</b>	: Parapnömonik plörezi
<b>PPV</b>	: Positive predictive values
<b>Pro-BNP</b>	: Pro-brain natriüretik peptid
<b>PTZ</b>	: Protombin zaman testi
<b>QF</b>	: Sıvı hareketi
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>TP</b>	: Tüberküloz Plörezi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor
<b>PL</b>	: Plevral onkotik basınç : Kapiller onkotik basınç
<b>&amp;d</b>	: Zarın solid süzme katsayısı

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından  
12.08.2011 tarih 2011/49 numaralı karar ile onaylanmıştır.

# 1. ÖZET

## 1.1 GİRİŞ

Plevral efüzyonun nedenine yönelik yapılan incelemelerde her zaman etioloji aydınlatılamamaktadır. Bu amaçla alternatif testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de çalışmamızda farklı plevral efüzyon gruplarında, transuda-eksuda ayrımında, yeni biyobelirteçlerin pro-brain natriüretik peptid (proBNP), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-  $\alpha$ ), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) plevral efüzyon etiolojisiyle ilişkisini araştırmayı planladık.

## 1.2 MATERYAL-METOD

Prospektif yapılan çalışmamızda, çalışmaya Ağustos 2011- Şubat 2012 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 50 hasta dahil edildi. Hastalardan eşzamanlı plevral sıvı ile venöz kan alınarak, LDH ve protein değerlerine bakılarak, ‘‘Light Kriterleri’ne’’ göre transuda ve eksuda ayrımı yapılarak gruplandırıldı. Torasentez ile alınan 2 cc’lik efüzyon örnekleri -80°c ‘de stoklandı.

Analiz için çözülen sıvılarda; Kemilüminesan İmmunassay methodu ile pro-BNP, İmmunfloresan yöntem ile PCT, İmmunometrik Sandviç enzim İmmunassay tekniği ile TNF-  $\alpha$  ve İmmuntribidimetrik yöntem ile CRP değerlendirildi.

## 1.3 BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve ROC eğrileri kullanıldı. Çalışmamızdaki 50 plevral sıvının; 28’i eksuda, 22’si transuda olarak belirlendi. Yapılan analizler sonucunda pro-BNP’nin transuda –eksuda ayrımında %79.9 oranıyla transuda lehine anlamlı ayırıcılığı tespit edilmiştir. CRP’nin de eksuda lehine % 77.1 oranıyla anlamlı olduğu sonucu elde edilmiştir. Yapılan çalışmamızda TNF-  $\alpha$ , PCT biyobelirteçlerinin transuda- eksuda ayrımında istatistiksel anlamlılığı tespit edilmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Plevral efüzyon, Transuda ve Eksuda, Yeni Biyobelirteçler



## **2. ABSTRACT**

### **2.1 INTRODUCTION**

Conventional methods are not always capable of establishing the cause of pleural effusion, so alternative tests are needed. The aim of this study was to explore the role of combined function of biological markers such as N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) in discriminating different pleural effusion groups (exudative and transudative)

### **2.2 METHOD**

In this prospective clinical study, 50 patients with pleural effusion were included. Blood and pleural fluid specimens were collected to the standart vaccumed tubes simultaneously and centrifuged 15 minutes at 3000rpm. Specimens were put into 2 ml tubes and stored at -80°C. Plevral effusions were classified as transudate or exudates according to the Light's criteria. All biochemical measurements were performed on a selective, discrete, multichannel analyzer using standart methodology. Human TNF- $\alpha$  in pleural fluid was measured by an immunoenzymometric assay, CRP levels were measured by the turbidimetric latex agglutination, PCT (procalcitonin) concentrations were determined using an immunoluminometric assay, proBNP levels were measured with the chemolusency method.

Statistical analyses were performed with SPSS 17.0 (statistical package for social sciences)

The Mann-Whitney U test for testing statistical difference between the medians was assessed. The cut-off value was established by using ROC (receiver operating characteristic) curve.

## 2.3 RESULTS

50 patients were evaluated, 28 patients were diagnosed as exudate and 22 patients were transudate. Our results show that; pleural fluid NT-proBNP levels were higher in transudates and reached statistically significance ( $p=0.000$ ). CRP concentration level has been studied in pleural fluid and been found to be higher in transudates than in exudates. CRP concentration levels of  $>1,5\text{mg/dl}$  show a sensitivity (%67) and spesificity (%91) and a positive predictive value of 91% in the discrimination of exudative fluids from transudates.

TNF-  $\alpha$  and PCT claimed as good biochemical markers of exudative fluids but our study showed no statistically significant correlation between transudates and exudates ( $p=0.26/p=0,29$ ).

**Key Words:** Pleural effusion, Transudative and Exudative fluids, Biological markers

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Plevral boşlukta her an 0,1-0,3 ml/kg civarında bir plevral sıvı bulunur. Potansiyel boşluk özelliği taşıyan ve içinde 10-20 ml sıvı bulunduran plevral aralıkta anormal sıvı birikimi plevral efüzyon olarak tanımlanır. (1,2)

Plevral efüzyon, artmış sıvı oluşumunun veya azalmış sıvı rezorpsiyonunun sonucu olarak oluşur; başka sistemlere veya toraks içindeki yapılara ait birincil bir patolojinin oluşturduğu bir komplikasyon ya da mevcut sistemik bir hastalığa sekonder görülen bir komplikasyon olarak da görülebilir. (3)

Genel populasyon için plevral sıvı saptanma oranı yılda 4/1000 kişi olarak kabul edilir. Bu oran, ABD ve Avrupa için yıllık 2.500.000 olgu, Türkiye için 280.000 yeni olgu demektir. (3-5)

Plevral sıvının varlığını klinik olarak ve radyolojik olarak saptamak kolay olmakla birlikte, sıvının etiyojisini saptamak o kadar kolay değildir. Görüntüleme yöntemleri, sıvının biyokimyasal, hücresel, sitopatolojik ve mikrobiyolojik analizleri, plevraya uygulanan kapalı ve açık biyopsi işlemleri gibi tüm tanısal adımlar yerine getirilse bile %12-20 arasındaki hastaya tam konulamamaktadır. (5)

Plevral sıvı nedenlerinin orantısal dağılımı ülkelere ve coğrafik özelliklere göre farklılıklar göstermektedir. ABD’de %70 ile ilk sırayı kalp yetmezliği (KKY), ardından parapnömonik plörezi (PPP) ve malign plevral sıvı (MPS) almakta iken, bu sıralama tüberkülozun oldukça yaygın olduğu ülkemizdeki, 1995-2000 yılları arasında plevra üzerine yapılan tüm yayınlar toplanarak analiz edilmiş veriler ışığında, sonuçlar şöyle değişmektedir; ilk sırayı %33 ile MPS, ardından %20 ile tüberküloz plörezi (TP), %17 ile KKY ve %16 PPP almaktadır. (4,6)

Plevral sıvılı her hastada (özel durumlar hariç)\*, ilk yapılması gereken torasentez ile sıvının örneklenmesidir. Alınan örnek yaklaşık 30 yıldır kullanılan ‘‘Light kriterlerine’’ göre transuda /eksuda ayırımına göre sınıflandırılır. Light kriterlerinin duyarlılığı tama yakın, özgüllüğü %75-80 arasında değişmektedir. Light kriterleri 3 parametreden oluşmaktadır:

-Plevral sıvı protein/serum protein >0,5

-Plevral sıvı LDH/serum LDH >0,6

-Plevral sıvı LDH değeri, laboratuvar üst sınırının 2/3ünü geçiyorsa (yaklaşık, 200İÜ)

Tanı için 3 kriterden birisinin olması yeterlidir. Ancak KKY yada başka sebeplerle güçlü diüretik kullanan hastalarda; plevral sıvının su kısmı azalmış olacağı için göreceli olarak albumin/protein oranı yüksek çıkmaktadır. Bu durumda transuda vasıflı bir sıvı yanlış eksuda olarak nitelendirilmektedir. Bu durumda;

‘serum-plevral sıvı protein farkı veya serum–plevral sıvı albumin farkına bakılır; bu fark protein için 3 ve üstü, albumin için 1,2 ve üstü ise sıvı transuda vasıflı olarak kabul edilir. (3,7,8,9)

Son zamanlarda sıvının transuda/eksuda ayrımının Light kriterleri’ne göre daha yüksek özgüllükte yapılabileceği öngörülen bir çok parametre çalışılmıştır; kolesterol, ürik asit, alkalen fosfataz, interlökin1-2-3, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-  $\alpha$ ), vasküler endoteliyal growth faktör (VEGF), N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP), serum C-reaktif proteini (CRP), prokalsitonin, adenzin deaminaz (ADA), bazı tümör belirteçleri CEA (karsinoembriyojenik antijen), karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9), CA15-3, CA125, sitokeratin 19, nöron spesifik enolaz (NSE). Bu belirteçlerden özellikle, N-terminal pro-brain natriüretik peptid (proBNP) ile yapılan ileri ve çok sayıda çalışmada, Britanya Toraks Derneği Plevral Hastalıklar Kılavuzu 2010’da belirtildiği üzere, KKY’ne bağlı transuda vasıflı sıvılarda proBNP değerinin özgüllüğünün Light kriterlerinden yüksek olduğu belirtilmiştir. (10,11)

Bizim çalışmamızdaki amaç; plevral sıvı transuda - eksuda ayrımında biyolojik belirteçlerin faydalarını araştırmak; bu belirteçleri Light kriterleri ile karşılaştırmak ve biyolojik belirteçlerin plevral sıvı etyolojileriyle ilişkisinin araştırılmasını sağlamaktır. Çalışmada transuda, eksuda özelliğindeki sıvılarda; proBNP, TNF-  $\alpha$ , PCT, CRP düzeylerini araştırılması planlandı.

\*(zel durum):

1.Kalp yetmezliği tanısı bilinen, grafide kalp büyüklüğü ve damarsal belirginleşmesi olan bilateral plevral efüzyonlu hastalar,

2. Grafide sinusu kapatacak kadar, az plevral sıvısı olan hastalar.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1 PLEVRANIN YAPI VE İŞLEVİ

#### 4.1.1 Anatomi

Plevra, akciğerler, mediasten, perikard, göğüs duvarı ve diaframa kaplayan seröz bir zarıdır. Akciğer parankimini örten parça "visseral plevra", hemitoraksı iç yüzden örten yani kostal duvar, mediasten ve diafragma üzerine gelen parça "pariyetal plevra" olmak üzere iki ana parçadan oluşur. Pariyetal plevra ve visseral plevra akciğer hilusunda birleşir. (12)

Bu iki plevra arasında kalan boşluğa "plevral boşluk" adı verilir. Plevral boşlukta her an 0,1-0,3 ml/kg civarında, erişkin bir kişi için yaklaşık 20 ml plevral sıvı bulunur. Plevral sıvı serumun ultrafiltratıdır; hiponotiktir (<1,5 gr/dl protein), makromolekül ve az sayıda hücre (çoğu monosit, az sayıda lenfosit, plevral makrofaj, mezotel hücreleri) içerir. Bu sıvının görevi; plevral yapraklar arasındaki kayganlığı sağlamak ve solunumu bu şekilde kolaylaştırmaktır. (13)

#### 4.1.2 Embriyolojisi

Tüm vücut kavimleri gibi, plevral kavite de gestasyonel dönemin 3. haftasında çölemik kaviteden, primitif mezodermden türemiştir. Yolk kesesinin 3. hafta itibarıyla büzüşmesiyle çölemik kavite oluşur, bu kavitenin iç yüzeyi seroz bir membran ile kaplıdır. Bu kavite plevral ve peritoneal boşluğu oluşturmak için transvers septum ile ikiye bölünür (9. Haftada), daha sonra bu transvers septum diafragmayı oluşturur. (2,14)

#### 4.1.3 Histolojisi

Plevra, bir mezotel hücre tabakası ve hemen bu tabakanın altındaki kollajen ve elastik liflerden zengin gevşek bir bağ dokusundan oluşur. Bu bağ dokusunda kan damarları, lenfatikler ve kapillerler yer alır. Pariyetal plevra altındaki konnektif doku tabakası düz iken, visseral plevra altındaki submezotelyal doku akciğerlerin içine doğru septalar yapar.

Mezotel hücreleri, üzerinde 3 mikron uzunluğunda mikrovilluslar bulunan, bazal membran üzerine tek sıra dizilmiş küboid hücrelerdir.

Bu mezotel hücreleri; birer immunmodilatör; sitokin ve fibronektin salgılama ve fagositozu başlatma özelliğinde; inflamasyona cevap olarak serbest radikal oksijeni üretme yapısında ve remodellingden sorumlu hücrelerdir.

Bu hücrelerin yüzeylerinde bulunan villus yapıları da; hiyaluranik asitten zengin 'sialomusin' adlı glikoprotein sentezi yaparak; plevral boşlukta membran yüzeylerinde negatif yük oluştururlar; bu yük, bakteri ve diğer organizmaların mezotel hücrelerine yapışma oranını azaltır. Ayrıca bu villus yapısı normale göre geniş emilim yüzey alanı oluşturur.

Pariyetal mezotelyel hücreler arasındaki intersellüler membran aynı venlerin endoteli gibi gevşektir; bu da bu tabaka hücrelerinin sızdırma özelliği olduğunu gösterir. Buna karşın visseral mezotel hücreleri arasındaki matriks daha sıkıdır ve sızdırmaya ve gerileme daha dirençlidir. (12,8)

#### **4.1.4 Dolaşım sistemi**

Pariyetal ve visseral plevraların kan dolaşımı farklı sistemlerden olur. Pariyetal plevranın kanlanması çok sayıda sistemden olduğundan oldukça zengindir. Visseral plevrada kanlanma tamamen bronşial arterden sağlanırken, venöz dönüş büyük oranda pulmoner venlere olmakta, böylece insanda plevral alan arteriyel-venöz fizyolojik şant bölgesini oluşturmaktadır. (olası visseral plevrayı tutan bir inflamasyon veya fibroziste visseral plevranın kanlanması pariyetal taraftaki sistemik arterlerden sağlanmaktadır).

**&Pariyetal plevra;** *kostal yüzey:* interkostal arterden

*;mediastinal yüzey:* bronşial, internal mamarian, mediastinal arterden

*;servikal yüzey;* subklaviyan arterden

;diafragmatik yüzey; internal mamarian, torasik aorta dalları, abdominal aortanın frenik dallarından kanlanır.

**&Visseral plevra:** Bronşial ve pulmoner arterden kanlanır.

Pariyetal plevranın venöz dönüşümü ise; venleri arterlerini izler; önce azygos vene oradan vena kava superior'a dökülür.

Visseral plevranın venöz dönüşümü; pulmoner ven aracılığı ile bronşiyal vene dökülür. (8,15)

Visseral ve pariyetal plevraların lenfatik drenajları da birbirinden farklıdır. Pariyetal plevranın mezotel yüzeyinde submezotelyal tabakada stomata denilen 2-12 mikron büyüklüğünde boşluklar olması sebebiyle lenf çeşitli alanlara drene olabilir (parasternal/paravertebral lenf nodlarına, subdiafragmatik lenf nodlarına). Oysa visseral plevrada stomata denilen boşluklar olmadığı için lenf drenajı direkt pulmoner parenkimal alan olmaktadır. (16)

#### **4.1.5 İnnervasyonu**

Plevranın duyu innervasyonu ile ilgili bilinmesi gereken en önemli nokta sadece pariyetal plevranın duyu sinirlerine sahip olmasıdır. Pariyetal plevranın kostal ve diafragmatik yüzey periferik kısmı interkostal sinirler tarafından innerve edilirken; diafragmatik santral yüzey frenik sinir tarafından innerve edilir.

Visseral plevranın innervasyonu ise N.Vagus dalları ve sempatik trunkus tarafından sağlanır. (16,17)



## 4.2 PLEVRAL SIVININ OLUŞUM ŞEKLİ VE DİNAMIĞI

Plevral boşluk, mezotelyal hücrelerle kaplı olan pariyetal ve visseral plevral yaprakları arasında kalan alandır. Plevral sıvının oluşumunda sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik basınç ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membran kalınlığı ve sıvı kaynağını oluşturan vasküler sistem rol oynar.

Sıvının plevral kapiller ve plevral boşluk arasındaki hareketi **Starling'in transkapiller değişim kanununa** göre gerçekleşmektedir. Kanun plevra için uygulanacak olursa aşağıdaki denklem ortaya çıkmaktadır. (1,18)

$$QF:LpA(P_{cap}-P_{pl})-\&d( cap- pl)$$

Ppariyetal plevra:30 cmH<sub>2</sub>O

Plevral basınç:-5cmH<sub>2</sub>O

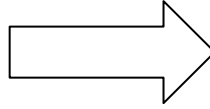


Sonuçta net basınç: **35cmH<sub>2</sub>O**

QF:sıvı hareketi

Lp:filtrasyon katsayısı

A: membran yüzey alanı



P<sub>cap</sub>: kapiller hidrostatik basınç

P<sub>pl</sub>: plevra hidrostatik basınç

cap:kapiller onkotik basınç

pl: plevral onkotik basınç

&d: zarın solid süzme katsayısı

35cmH<sub>2</sub>O 'luk bu basınç;  
kapillerden plevral boşluğa sıvının  
hareketini sağlar.

plevra:5cmH<sub>2</sub>O

plazma:34 cmH<sub>2</sub>O



Sonuçta net onkotik basınç:

**29cmH<sub>2</sub>O**

Formüle göre, plevral sıvı hareketi, net gradient:

**35-29: 6 cmH<sub>2</sub>O'dur.**

Bu sonuç kapillerden pariyetal plevra boşluğuna sıvı akımına neden olur.

Plevral sıvının büyük kısmı pariyetal plevranın sistemik damarlarından ve yerçekimine daha az bağlı üst kısımlarındaki kapillerden salınır. Sıvı pariyetal plevradaki sistemik basınca sahip mikrovasküler dolaşımdan extraplevral interstisyuma oradan da daha düşük basınçlı plevral boşluğa geçer. Visseral plevradaki mikrovasküler alan ile pulmoner interstisyum arasında basınç farkı bulunmadığından, fizyolojik şartlarda sıvı geçişi bulunmamaktadır.

Plevral boşluğa gelen sıvı, normal fizyolojik şartlarda, pariyetal plevradan drene olur. Pariyetal plevrada doğrudan lenfatiklere açılan ağızlar (stoma) vardır. Bu stomalar; pariyetal plevra ve diafragmatik plevra ve diafragmatik periton yüzeyinde bulunurlar. Bu stomalar, büyük moleküllerle birlikte boşluktaki sıvının %75'nin emilmesini sağlarlar (su ve 4nm'den küçük partiküller onkotik / hidrostatik basınç farkına göre membranlardan direkt geçebilirler.)

Plevra lenfatikleri aracılığı ile oluşan sıvı klirensi normal şartlarda sıvı birikmesini engeller. Plevral boşluk, pariyetal plevra stomaları vasıtasıyla pariyetal plevradaki lenfatikler ile ilişkilidir. Plevral boşluktaki sıvı drenajı lenfatikler aracılığı ile sıklıkla aşağı kısımlarda yani diafragmatik yüzeylerde sağlanırken, filtrasyon ve absorpsiyon olaylarının plevral boşlukta farklı alanlarda gerçekleşmesi; sıvının plevral boşluk içinde dolaştığını gösterir. Plevral sıvının hacminin kontrolü lenfatik drenaj ile sağlanır. Sıvı hacmindeki artma; lenfatik drenaj miktarında artışa sebep olur. Normalde 3-4ml olan lenfatik akım; 20 katına kadar artabilir; günde 700 ml'ye kadar ulaşabilir, bu da plevral boşluğun önemli bir rezerve sahip olduğunu gösterir. (19,8).

Plevral sıvı birikimi; plevral sıvı oluşumunun, plevral sıvı absorpsiyon oranını aştığı zaman görülür. Normalde devamlı olarak pariyetal plevra kapillerinden küçük bir miktar sıvı (0,01 ml/kg/h) plevral boşluğa akar. Bu sıvının hemen hemen tamamı pariyetal plevradaki lenfatikler tarafından 0,20 ml/kg/h hızla absorbe edilir. (18)

## Artmış plevral sıvının patogenezi (1,18)

<b><u>PLEVRAL SIVI OLUŞUMUNUN ARTMASI:</u></b>	
1. AKCİĞERLERDE İNTERSTİSYEL SIVI ARTIŞI	⇒ a. Sol kalp yetmezliği b. Pnömoni c. Pulmoner emboli
2. PLEVRAL İNTRAVASKULER BASINÇ ARTIŞI	⇒ a. sağ ve sol kalp yetmezliği b. vena kava süperior sendromu
3. PLEVRAL SIVI PROTEİN SEVİYESİNDE ARTMA	
4. PLEVRAL BASINÇ AZALMASI	⇒ atelektezi
5. PLEVRAL KAPİLLER PERMEABİLİTE ARTIŞI	⇒ a. Plevral inflamasyon b. Vasküler endotelial büyüme faktörü artışı
6. TORAKS İÇİNDEKİ DAMAR HASARI	
7. PERİTON BOŞLUĞUNDAKİ SIVI ARTIŞI	⇒ a. Asit b. Periton diyalizi

<b><u>PLEVRAL SIVI ABSORBSİYONUNUN AZALMASI:</u></b>
1. PARİYETAL PLEVRADAKİ LENFATİK DRENAJIN OBSTRUKSİYONU
2. SİSTEMİK VASKÜLER BASINÇLARDA ARTMA(SAĞ KALP YETMEZLİĞİ, VCSS)
3. PLEVRAL PORİN/STOMA SİSTEMİNİN HASARLANMASI

Tablo1. Artmış plevral sıvının patogenezi

İnflamasyon ve KKY gibi iki sık ve önemli patolojik durumdan kaynaklanan filtrasyon oranındaki artış, maksimal plevral lenf akımını geçen bir artıştır ve sonuç efüzyon ile sonuçlanır. Sonuç olarak lenfatik sistem çoğunlukla stabil durumdaki plevral sıvının hacmini kontrol etmekte etkindir. (1,20)

### **4.3 PLEVRAL SIVILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Plevral sıvı sıklıkla, birincil hastalığa komplikasyon olarak geliştiği için, semptom ve muayene bulguları da bu hastalıklar ile birliktelik göstermektedir. Yalnızca plevral sıvının sorumluluğunda olan semptomları belirtmek gerekirse; en sık saptanabilecek olan yakınma ‘‘nefes darlığı’’dır; biriken sıvı restriktif tipte solunum fonksiyon kaybı yaratarak nefes darlığına yol açar. Plevral sıvılı hastalarda, eğer pariyetal plevra etkilenimi varsa, göğüs üzerinde nefes alıp-verme ile artan batıcı tarzda ağrı oluşur ki buna da plöretik tarzda ağrı denir. Malignite gibi özellikli durumlarda göğüs duvarına invazyon varlığında ise sürekli, künt bir ağrı oluşabilir. Plevral sıvı'nın baskısı ile kollabe olan akciğer segmentlerinde öksürük reseptörlerinin uyarılması ile oluşan ‘‘öksürük’’ de plevral sıvılı hastalarda görülebilecek bir başka yakınmadır.

Plevral sıvıyı miktarına göre üç kategoride değerlendiriyoruz:

- I. Kostafrenik sinusu kapatacak düzeyde; az miktarda sıvı
- II. Hilus düzeyine ulaşacak düzeyde; orta miktarda sıvı
- III. Hilusu geçip, şifte sebep olacak düzeyde, çok miktarda sıvı (masif efüzyon) adını veriyoruz. (21)

Plevral efüzyonlu hastada fizik muayene bulguları sıvının miktarı ile ilişkilidir. 300 ml altındaki plevral efüzyonlarda fizik muayene bulguları genellikle normaldir. 300 ml ve üstü sıvılarda, sıvının olduğu taraftaki göğüs hareketleri azalır, sıvı düzeyinde perküsyon ile matite alınır, vibrasyon torasik ve solunum sesleri sıvı tarafında azalır veya hiç alınmaz. Sıvı seviyesinin üzerindeki alanlarda sıklıkla bronşiyel solunum alınır. (22)

Plevral efüzyonların radyolojik görünümü, tetkik esnasında hastanın pozisyonuna, sıvının serbest veya loküle olmasına ve miktarına göre değişir.

Konvansiyonel grafi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi sıvının saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

Plevral sıvı toraks kavitesinin en alt kısmında birikir. Yerçekimi ve akciğerlerin elastik geri çekilme özelliği, plevral aralıktaki serbest sıvının lokalizasyonunu kontrol eden ana etkenlerdir. Sıvı öncelikle hemitoraksın tabanına doğru hareket edip, akciğerin alt yüzü ve diafragma arasında lokalize olur. Sıvı miktarı artıka sırasıyla önce kostafrenik sinus kapanır, ardından sıvı akciğer konkavitesi boyunca yukarıya doğru yayılır. (23,24)

Plevral sıvı tanısında en duyarlı olan tetkik, lateral dekübitis grafisidir; 5 ml gibi çok az miktarlardaki sıvılar dahi saptanabilir. Sıvı miktarı 75 ml'yi aştığı zaman lateral grafide posterior kostafrenik sinus kapanır. Sıvının postero-anterior grafide saptanabilmesi için 150-175 ml birikmesi gerekir. 500 ml aşan sıvılarda klasik efüzyon radyolojisi oluşur; bu görünüm açıklığı yukarı bakan homojen gölge koyuluğudur (damoiseau hattı). (23)

Plevral sıvılar, plevral yapışıklıklardan dolayı ankapsüle olabilir ve plevral yapraklar arasında ya da fissürler arasında loküle şekilde bulunabilir. (25,26)

Plevral efüzyonların tanısında ilk başvuru tetkikler; postero-anterior ve lateral grafiler olmakla beraber; özellikle az miktarlarda ve lokule sıvılarda tanı amaçlı ultrasonografik (USG) incelemelerden de faydalanılır.

Bilgisayarlı tomografi (BT); plevral boşluğu değerlendiren en iyi yöntemdir. BT, incelemelerinin direkt grafi ve USG'den üstünlüğü, sıvıyı plevral kalınlaşmadan ayırma ve sıvının etiyojisine (abse, pnömoni, fokal kitle) yönelik ayırıcı tanıya yardımcı olmasından kaynaklıdır. (27)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); plevral efüzyonda; inflamasyonlu alanları, plevral düzensizlikleri ve plevral nodulleri göstermede etkindir. BT'ye üstünlüğü gösterilmemiştir. (28)

Pozitron emisyon tomografi (PET); anatomik değil, metabolik özellikte görüntü veren bir yöntemdir. Nükleer madde ile işaretlenmiş olan glukozun, inflamasyon alanlarında daha fazla tüketilmesi esasına göre değerlendirilmenin yapıldığı bir

yöntemdir. PET ve plevra konusunda yapılan çalışmalar kısıtlıdır. PET'e BT kesitlerinin eklenmesi ile alınan kesitlerde, plevral sıvının ya da patolojinin malign olduğunun tespitinde PET-BT BT'ye göre daha üstündür. Ancak benign grupta ciddi inflamasyona sebep olan asbestozis, tüberküloz ve parapnömonik plörezilerde de PET-BT'nin pozitif olması, ayrıca yüksek maliyetli olması sebebiyle kullanım alanı oldukça kısıtlıdır. (29-31)

#### **4.4 PLEVRAL SIVI İÇERİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Plevral boşluktaki sıvının alınması işlemine "torasentez" denir. Tanı ve tedavi amaçlı olmak üzere ikiye ayrılır. Tanı amaçlı torasentez sebebi bilinmeyen plevral efüzyonu olan tüm hastalara uygulanmalıdır. Tanısal torasentez için mutlak kontrendikasyon yoktur. Kanama diyatezi, sistemik antikoagulan kullanımı, az miktarda efüzyon varlığı, deride piyodermi ve herpes zoster gibi cilt hastalığı bulunması, kooperasyon güçlüğü tamamıyla rölatif kontrendikasyonlardır. Tanısal torasentez için 50-100 ml sıvı yeterli olurken; tedavi amaçlı torasentezlerde sıvıya sekonder oluşan nefes darlığını ortadan kaldırmak için tek seferde 1000-1500 ml sıvı boşaltılması önerilir. 1500 ml den fazla sıvıyı tek seferde boşaltmak, pulmoner ödem ve ağır hipotansiyona sebep olur. (32,33)

Torasentez, yatak başında, plevral ultrasonografi eşliğinde "X" ile işaretlenmiş sıvı bölgesinin lateralindeki interkostal aralıktan, ince uçlu iğne ile (21 G) ile yapılır. İnterkostal damar travması posterior ve medialden yapılan girişimlerde daha fazladır. (34)

Torasentezin en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks'tır. Bunu; vasovagal reaksiyon, ağrı, öksürük, hipertansiyon, hemotoraks, lokal hematoma, ciltte ödem, hava embolisi, tümöral seeding, akciğer hasarı, plevral enfeksiyon, dalak ve karaciğer rüptürü ve çok nadiren ölüm izler. (32)

##### **4.4.1 Plevral sıvının makroskopik görünümü**

Torasentez ile alınan sıvının görünümü, sıvının etiyojisi açısından önemli fikir verebilir. Plevral sıvılar görünümüne göre dört ana başlıkta tamınılanır.

- a. Seröz sıvılar; berrak, çok açık renk ve saydam sıvılara denir.

- b. Pürülan sıvılar; irinli, bulanık ve donuk görünümlü sıvılara denir. Bol miktarda dejenere lökosit içerir, anaerobik mikroorganizma ile oluşmuş ise pis kokuludur.  
Pnömoni, akciğer absesi, TP, karaciğer kist hidatiği, karaciğer absesi
- c. Şiloz sıvılar; lenf sıvısının toplanmasına denir. (ductus thorasicus'un travma ile rüptürü veya tümör ile tıkanması sonucu oluşur). Sıvı bulanık ve süt rengindedir. Pürülan sıvıdan ayırmak için bu bulanık sıvı, santrifüje edilir; üstte kalan kısım berrak ise bu sıvı ampiyemdir; halen bulanık ise şilotoraks/pseudoşilotoraks'dır. (Trigliserid düzeyi >100 ise şilotoraks; trigliserid düzeyi normal, kolesterol düzeyi>200 ise pseudoşilotoraks denir.)
- d. Hemorajik sıvılar; ponksiyonun başından sonuna dek kanlı gelen sıvılardır. Sıvıda  $5000/\text{mm}^3$  eritrosit bulunur. Htc değeri %1< ise klinik olarak önemi yoktur. (sıklıkla üç ana sebepten oluşur; malign plevral patoloji, pulmoner tromboembolizm, travma) Htc değeri, periferik kanın Htc değerinin %50'den fazla ise, hemotoraks olarak adlandırılır.

#### **4.4.2 Plevral sıvının hücresel içeriği**

Normalde 0,1-0,2/ml/kg volümündeki plevral sıvının toplam hücre sayısı 1000-5000'dir; lökosit sayısı  $\text{mm}^3$ 'te 1000'nin altındadır; %70 hücre mezotel hücresi, %30-50 monosit, %2-10 lenfosit bulunmakta, polimorf nüveli lökosit (PMNL), eritrosit ve eozinofil bulunmamaktadır. Plevral sıvı'da sayılan hücrelerin %70'i PMNL olması akut bir patolojiyi düşündürür. Örneğin, pnömoniye sekonder plörezi, tromboemboli, akut viral plöritis, kollajen doku hastalıklarını düşündürür. Plevral sıvının içeriğinin %50'den fazlası lenfosit ise, kronik bir patolojiden bahsedilir; TP, MPP vb. gibi. Sıvıdaki eozinofili oranının %10'dan fazla olması durumunda ilk olarak plevral sıvıdaki kan ve hava olasılığı ekarte edilmelidir. En sık eozinofiliye sebep olan; asbest maruziyeti, ilaca bağlı plöritis, churg-strauss sendromu ve parazitik hastalıklar olarak saptanır. (35)

#### **4.4.3 Plevral sıvının biyokimyasal olarak değerlendirilmesi**

Plevral efüzyonlar klasik olarak biyokimyasal içeriklerine göre transuda ve eksuda olarak iki gruba ayrılırlar.

*Transuda* da plevral hastalık veya hastalığın plevral tutulumu yoktur. Sıvı formasyonunu ya da emilimini etkileyen sistemik faktörlerdeki değişiklikler (sistemik basınç artışı, plazma onkotik basıncındaki azalma) sonucu; transudatif sıvılar oluşur. Bu sıvılar düşük yoğunluklu ve açık renklidir. Proteinden fakir, hücresel elemanlardan yoksundur. Bu sıvılar için ileri tetkike gerek yoktur. Tedavi altta yatan sebebe yöneliktir.

*Eksudatif* sıvılar ise; plevral yüzey ve plevral kapillerdeki değişiklikler sonucu oluşur; inflamasyon ve malign süreç ile ilişkilidir. Bulanık ve koyu görümlü bu sıvılar, proteinden zengin ve bol hücresel eleman içerirler. Bu sıvılar etiolojiye yönelik ileri tetkik gerektirir. (18,36,37)

Transuda/eksuda ayırımında neredeyse 30 yıldır kullanılan ve halen kabul görülen ölçüt "**Light kriterleri**"dir. Bu kriterleri uygulamak için hem kanda hem de plevral sıvıda total protein ve laktat dehidrogenaz (LDH) ölçülmelidir. Aşağıdaki tablodaki kriterlerden birinin saptanması tanı için yeterlidir.

	transuda	eksuda
*plevral sıvı/serum protein oranı	<0,5	>0,5
*plevral sıvı/serum LDH oranı	<0,6	>0,6
*plevral sıvı LDH konsantrasyonu	<serum LDH üst sınırının 2/3	>serum LDH üst sınırının 2/3

Tablo 2: Light kriterleri

Light kriterlerinin duyarlılığı oldukça yüksek, %99 civarı iken, özgüllüğü ise kısmen düşüktür, %75-80. Bu demektir ki, transuda olgularının %20-25'i yanlışlıkla eksuda tanısı alabilir. KKY, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği (KBY) gibi güçlü diüretik kullanan hastalarda veya başka sebeple plevral sıvının su kısmının azalması durumunda, plevral sıvı içeriğinde göreceli olarak protein ve albumin



konsantrasyonu artar ve sonuç yanlış pozitif eksuda olarak tespit edilir. Bu gibi özellikli durumlarda serum ve plevral sıvı albumin ve protein farkı bakılır. (3)

	transuda	eksuda
<b>Serum albumin-plevra albumin farkı</b>	<b>1,2</b>	<b>&lt;1,2</b>
<b>Serum protein-plevral protein farkı</b>	<b>&gt;3</b>	<b>&lt;3</b>

Tablo 3: Gradyent hesabı

#### 4.4.4. Transuda-eksuda plevral sıvı sebepleri

<b>TRANSUDATİF SIVI SEBEPLERİ</b>	<b>EKSUDATİF SIVI SEBEPLERİ</b>
<b><u>Çok sık rastlanan sebepler</u></b> *sol ventrikül yetmezliği *karaciğer sirozu	<b><u>Çok sık rastlanan sebepler</u></b> *malignite *pnömoniye sekonder efüzyon *tüberküloz
<b><u>Daha az rastlanan sebepler</u></b> *hipoalbuminemi *periton diyalizi *hipotiroidi *nefrotik sendrom *mitral stenoz	<b><u>Daha az rastlanan sebepler</u></b> *pulmoner emboli *kollajen doku hastalıkları *benign asbest maruziyeti *pankreatit, özafagus perforasyonu *post-myokard enfaktüsü *post-koroner arter bypass grefti
<b><u>Nadir rastlanan sebepler</u></b> *konstrüktif perikardit *ürinotoraks *meigs sendromu	<b><u>Nadir rastlanan sebepler</u></b> *sarı tırnak sendromu, lenfanjioleyomiyomatozis *şilotoraks *ilaçlar (nitrofurantoin, metiserjit, amiodaron, metotreksat, ergot alkaloidleri, mitomisin, bleomisin, interlökin-2)

Tablo 4: Transuda-eksuda plevral sıvı sebepleri (38)

Son zamanlarda sıvının eksuda/transuda ayrımını Light kriterleri'ne göre daha yüksek özgüllükte yapabileceği öngörülen birçok parametre çalışılmıştır: Kolesterol, ürik asit, alkalen fosfataz, interlökin1-2-3, TNF-  $\alpha$ , vasküler endotelial growth faktör (VEGF), proBNP, serum CRP, PCT, adenozin deaminaz (ADA), bazı tümör belirteçleri (CEA; karsinoembriyojenik antijen), karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9), CA15-3, CA125, sitokeratin 19, nöron spesifik enolaz (NSE).

Light kriterleri, %93-96 'lık tanı kesinliği ile sağlam bir yöntem olmaya devam etmektedir. Ancak eksudatif sıvıların tespitinde bu yüksek sensitiviteye sahip olan Light kriterlerinin transudatif sıvıların dışlanmasındaki gücü düşüktür. (7,9) Light kriterlerine alternatif olarak bakılabilirliği tartışılan çok sayıda belirteçlerden özellikle, proBNP ile yapılan ileri ve çok sayıda çalışmada, Britanya Toraks Derneği Plevral Hastalıklar Klavuzu 2010'da belirtildiği üzere, kalp yetmezliğine bağlı transuda vasıflı sıvılarda proBNP değerinin özgüllüğünün Light kriterlerinden yüksek olduğu belirtilmiştir.(10,11)

#### **4.4.5. Plevral sıvı analizindeki yeni biyolojik belirteçler**

##### **4.4.5.1 N-Terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP)**

B-tipi natriüretik peptid (BNP) 32 aminoasitli olup volüm ve basınç yüklenmesine bağlı olarak ventriküllerin gerilimi sonrası salgılanan bir nörohormondur. Bu nörohormon pre-proBNP olarak salınır daha sonra ventriküler myositlerin gerilmesi ile enzimatik olarak parçalanarak N-terminal-proBNP ve BNP'ye ayrılır. BNP ve NT-proBNP hem sistolik hem diyastolik kalp yetmezliğinin duyarlı bir belirteci olarak kullanılırlar. (39,41) Kan ve plevral sıvıdaki düzeyler yakın bir korelasyon göstermesi sebebiyle konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili transudaların diğer transudatif veya eksudatif nedenlerden ayırt edilebileceği yapılan çok sayıdaki çalışma ile desteklenmiştir. (10,11)

Literatürde kalp yetmezliğinin tanısında serum BNP ile proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda tanı değerleri benzer bulunmuştur. 2009 yılında yayınlanan Porcel ve arkadaşlarının çalışmalarında proBNP'nin kardiak nedenli efüzyonları saptamada BNP'ye üstün olduğu saptanmış, ardından yayınlanan Long ve arkadaşlarının çalışmasında KKY'ne bağlı plevral efüzyonlarda sıvıda BNP ve

proBNP düzeylerinin yüksek korelasyon gösterdiği ve proBNP'nin tanıda daha üstün olduğu belirtilmiştir. (41,42) Ön planda, proBNP'nin düşük molekül boyutu nedeniyle plevral boşluğa kolaylıkla geçtiği belirtilse de sebep halen net değildir. (43)

Sonuç olarak; plevral sıvı ile serum proBNP seviyelerinin yakın korelasyonu ve kalp yetmezliğine bağlı efüzyonların tanımlanmasında tanı değerlerinin neredeyse eşit olması sebebiyle klinik olarak güçlü kuşkuya sahip hastalarda invaziv işlem gereksinimi olmadan, testin sadece kana uygulanmasıyla tanı konulmasını mümkün kılmıştır. (44)

#### **4.4.5.2. C-reaktif protein (CRP)**

Streptococcus pneumonia'nin C-polisakkaridini presipite edebildiği için bu adı alan CRP, sıklıkla hepatositlerden üretilen ve salgılanan bir akut faz proteini olmakla birlikte; infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi; IL-6) etkisi ile gerçekleşir. İnflamasyonu takiben serum seviyesi kısa sürede yükselir (6 saat), 48 saatte maksimum seviyeye çıkar, ve yarı ömrü hastalıklı ve sağlıklı kişilerde değişmez. Serum CRP proteini; inflamatuvar bir durum şüphesinde tarama amaçlı, mevcut inflamatuvar hastalığın aktivasyonunun değerlendirilmesinde, infeksiyonun tanı ve takibinde ve ayırıcı tanılarda klinikte sıkça kullanılmaktadır.

Son yıllarda CRP proteinin plevral efüzyonların transuda ve eksuda ayırımında kullanılabilirliği ve eksudatif efüzyonlarda etyolojik tanı tespit edilebilirliği üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Castano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; eksudatif efüzyonlu hastalarda plevral sıvı CRP düzeyinin transudalardan anlamlı derecede yüksek olduğu; eksudatif alt gruplar arasında yapılan karşılaştırma da; TP'de MPP'ye göre CRP'nin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. (45) Bu çalışmayı Nakano ve ark. yaptığı çalışma (46) ve 2005'de yayınlanan Arıkan ve ark. yaptığı çalışmalar desteklemektedir. (47) Sonuç olarak; inflamasyon ya da infeksiyona sekonder kanda seviyesi yükselen CRP 'nin pasif diffüzyon ile plevral aralığa geçtiği ön görülüyor. Özellikle tüberküloz plörezilerde, diğer eksudatif nedenlerden daha fazla CRP yüksekliği görülmesinin ikincil sebebi olarak inflame

plevradan indükte edici sitokinler (IL-6) aracılığı ile lokal CRP sentezi olduğu ön görülüyor. (48-50)

#### **4.4.5.3 Prokalsitonin (PCT)**

Prokalsitonin (PCT), fizyolojik koşullarda tiroid bezinin C-hücrelerinden salgılanır ve kalsitonin hormonunun öncülüdür. Fizyolojik durumda kan akımında prokalsitonin konsantrasyonu ölçülebilir düzeyin (<0.1mg/L) altındadır. Sistemik infeksiyonlarla birlikte prokalsitonin düzeyi 100 mg/L'nin üzerine çıkabilir. İnfeksiyon sırasında büyük miktarlarda PCT üretilmesine karşın serum kalsitonin düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmez. Kalsitoninin yarı ömrü çok kısa (10 dakika) olup, PCT'nin ise 25-30 saatten uzun yarılanma ömrüne sahiptir. PCT serum düzeyleri şiddetli sistemik bakteriyel, parazitik ve mantar infeksiyonları ile yükselir. Akut pankreatit atağı dışında şiddetli viral infeksiyonlar veya infeksiyon dışı nedenlerle oluşan inflamasyonlar PCT düzeyinde değişiklik yapmaz veya hafif bir yükselme görülür. PCT infeksiyon sırasında CRP'den daha hızlı artar ve daha hızlı azalır. PCT genel olarak CRP'ye göre infeksiyon tanısında daha sensitif ve spesifiktir. (51-53). Ancak, Polzin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum PCT değerinin tüberküloz ve kontrol grup arasında anlamlı fark saptamadığı gösterilmiştir. (54) Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, tüberküloz ve kontrol grupların hem serum hem pleural sıvıda PCT'nin düzeyleri ölçülmüş; sonuçlar tüberküloz olan grupta hem serumda hem de pleural efüzyonda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak önerilen cut-off değerinin altında kalmıştır. (55)

#### **4.4.5.4 Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$ , normal dokuda bulunmayan ve düşük molekül ağırlıklı bir sitokindir. İnfeksiyon ve inflamasyonda doku cevabı olarak ilk salınan mediatörlerdendir. Özellikle, mikobakteriyel infeksiyonun santral mediatorüdür. Primer olarak, çeşitli uyarımlarla aktive olan monosit/makrofajlar tarafından üretilir. Ayrıca, aktive T hücreleri, B lenfositleri ve bazı tümör hücreleri tarafından da salınabilir. Kanda seviyesi yükselen bu sitokin pasif diffüzyon yolu ile pleural aralığa geçer. 1999 yılında Alexandrakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TNF-  $\alpha$  düzeyinin eksudatif sıvılarda transuda vasıflı sıvılara göre hem serum hem de pleural sıvı düzeylerinde anlamlı yüksek bulunmuştur. (56) Yine yapılan bir çalışmada pleural

sıvıda yüksek TNF-  $\alpha$  düzeyinin, plevral fibrozise yatkınlık sağladığı gösterilmiştir. TNF-  $\alpha$ 'nın fibroblastik aktiviteyi uyararak, tip1 kollagen birikmesine neden olarak bu etkiyi oluşturduğu gösterilmiştir. (57)

## 5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada plevral sıvının transuda - eksuda ayrımında biyolojik belirteçlerin faydalarını araştırmayı planladık. Bu amaçla Ağustos 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında İstanbul Bilim Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, plevral efüzyon tanısıyla tetkik edilen 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 32'i erkek, 18'i kadın idi. Hastaların yaşları 35-65 arasında değişmekte idi.

Tüm hastalardan, anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Posteroanterior ve lateral grafileri çekildi. Hastalardan hemogram, biyokimyasal tetkikler ve kanama-pıhtılaşma parametreleri için kan örnekleri alındı. Torasentez işlemi yapılamayacak olan; uyum problemi olan, pozisyon verilemeyen, işlemi reddeden, yaygın cilt patolojisi olan, trombosit düzeyi  $\leq 50.000$ , PTZ  $>20$ sn., INR $>1.5$  olan, kanama zamanı uzun olan hastalar ve tanısı şilotoraks, hemotoraks, ampiyem olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Torasentez işlemine kontrendikasyonu olmayan hastalardan, yapılan muayene ve akciğer grafisi yardımıyla sıvının yeri tespit edildikten sonra, hasta oturur pozisyonda ve muayenede matitenin saptandığı ilk interkostal aralığın bir altındaki aralıktan, alt kostanın üst kenarına teğet bir şekilde ince uçlu iğne ile, 21G'luk, aspirasyon yapılarak 50cc'lik enjektör ilerletilerek gerekli plevral örnek alındı. Hemoliz olan numuneler alınmadı. Hastalardan eş zamanlı alınan kan örnekleri ile plevral mayiler; hücre sayımına, LDH, albumin, protein bakılması için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Sıvılar Light Kriterlerine göre eksuda-transuda olarak ayrıldı. Alınan 50 plevral sıvının; 28'i eksuda, 22'i transuda olarak tespit edildi. Plevral sıvılar parçacık ve fibrinli numunelerin uzaklaştırılması için 3000 devirde, 10 dakika santrifüje edildi. Sıvının üst kısmındaki serum  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de çalışma gününe kadar derin dondurucu da muhafaza edildi.

Çalışma sonunda, sıvılar oda ısısında bekletilerek çözümleri sağlandı. proBNP ölçümü, kantitatif olarak elektro kemilüminesan immunassay metodu ile orijinal reaktif Roche Elecsys 1010 İmmunassay sistem (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak ölçüldü. CRP turbilateks aglutinasyon testi ile, insan serum veya plazmasındaki CRP'nin ölçümü için tasarlanmış kantitatif bir

tribidimetrik test ile değerlendirildi (Roche Tina-quant CRP latex). TNF-  $\alpha$  ölçümü, kantitatif immunometrik sandviç enzim immunassay tekniği kullanılarak, Biosource firmasından temin edilen insan immunoenzimometik tayin kiti (Biosource Europe, SA; Nivelles, Belgium) kullanılarak yapıldı. PCT düzeyi otomatize zaman çözümlü amplifiye kriptat teknoloji immunfloresan yöntemi (kryptor PCT-kit, Brahms Diagnostica, Berlin, Germany) ile ölçüldü.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma yanı sıra Roc eğrisi ile cut off, duyarlılık özgüllük, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde ve  $p < 0,01$  ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



## 6. ÇALIŞMA BULGULARI

Tablo 5: Çalışma verilerinin tabloları-1-

CİNSİYET	EFÜZYON TİPİ	LDH	ProBNP	CRP	PCT	TNF- $\alpha$
E	Eksuda/malignite	522	262	0.59	0.025	17.39
K	Transuda/KKY	87	8325	1.5	0.23	35.35
E	Transuda/KBY	160	8291	5.44	0.28	34.87
K	Eksuda/pnömoni	540	1893	6.07	0.087	18.46
E	Transuda/KKY	205	2678	1.0	0.097	55.1
K	Transuda/krc.nakil.	153	120.1	0.42	0.02	27.23
K	Transuda/krc.nakil	74	3174	0.27	0.049	20.69
E	Transuda/KKY	83	26141	0,29	0.062	15.12
E	Eksuda/malignite	1668	240	8.83	0.247	10.81
E	Eksuda/malignite	308	652	1.52	0.065	10.65
K	Eksuda/malignite	266	1131	2.62	0.316	15.12
K	Eksuda/pnömoni	95	4669	2.56	0.115	84.75
K	Eksuda/malignite	765	0.04	1.33	518.5	197.4
E	Eksuda/pnömoni	884	69.85	2.34	0.042	160.27
E	Transuda/KKY	224	1007	1.5	0.107	28.66
K	Transuda/KKY	147	82.94	1.43	0.078	11.61

CİNSİYET	EFÜZYON TİPİ	LDH	ProBNP	CRP	PCT	TNF- $\alpha$
E	Transuda/KKY	192	478.3	1.09	0.058	15.75
E	Transuda/KKY	59	14156	0.17	0.137	14
E	Transuda/KKY	82	16470	0.24	0.12	19.58
E	Eksuda/malignite	1219	22.9	0.8	0.04	19.58
E	Eksuda/malignite	225	219	2.8	1.59	17.82
K	Transuda/KKY	69	0.08	1.3	0,04	13.36
E	Eksuda /malignite	467	1805	1.96	0.03	23.88
E	Transuda/KKY	35	9343	0.53	0.048	16.55
E	Eksuda/malignite	4565	560	4.68	1.12	10.49
E	Transuda/krc.nakil	119	1222	1.66	0.44	1.98
E	Eksuda/malignite	95	248	3.78	1.64	69.29
E	Eksuda/pnömoni	128	2872	0.86	0.028	32.48
E	Eksuda/tbc	566	236	4.38	0.04	517
E	Transuda/KKY	72	15496	1.18	0.528	10.97
E	Transuda/ KKY	156	2188	1.2	0.034	19.74
K	Transuda/krc.nakil	14	6312	0.12	0.039	13.84
E	Eksuda/malignite	349	427	0.81	0.22	9.22
K	Eksuda/malignite	138	53.39	0.18	0.27	15.12
K	Eksuda/malignite	49	3486	0.33	0.69	15.91

CİNSİYET	EFÜZYON TİPİ	LDH	ProBNP	CRP	PCT	TNF- $\alpha$
K	Eksuda/malignite	169	193.5	2.6	0.208	86.18
E	Eksuda/tbc	377	170	4.16	0.047	20.69
K	Transuda/krc nakil	331	994.6	1,5	0,45	31,05
E	Eksuda/tbc	77	10,34	2,53	0,071	22.92
E	Eksuda/ tbc	219	25.31	0.5	0.02	72.64
K	Eksuda/tbc	250	82.92	0.9	0.027	10.97
K	Eksuda/tbc	399	380.1	5.08	0.394	119.01
E	Eksuda/malignite	117	61.75	1.53	0.03	17.35
E	Eksuda/tbc	330	65.5	1.23	0.022	78
E	Transuda/KKY	123	25004	1.34	0.396	18.78
K	Transuda/krc.nakil	61	78.09	0.16	0.106	17.67
E	Transuda/KKY	96	8561	0.53	0.123	25.63
E	Transuda/ KKY	43	72037	0.44	0.248	24.2
E	Eksuda/pnömoni	926	1297	7.79	0.56	43
K	Eksuda/malignite	1873	121	2.97	0.064	47.46

Çalışmaya alınan 50 plevral sıvının; 28'i eksuda; 22'si transuda olarak saptandı. Eksudatif sıvılar alt gruplarında; 16'sı malignite, 12'si non-malign (7 olgu tüberküloz, 5 olgu pnömoni) olarak ayrıldı. Transudatif sıvılar ise; 15 'i KKY'ne sekonder, 7'si non-kardiak sıvı olarak değerlendirildi.

Eksuda grubundaki olguların LDH düzeyleri (x=628,071), transuda grubundaki olguların LDH düzeylerinden (x=117,500) yüksek bulundu. (Mann Whitney U=92,00; p=0,000<0,05).

	Eksuda		Transuda		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
LDH	628,071	899,789	117,500	74,137	92,000	<b>0,000**</b>

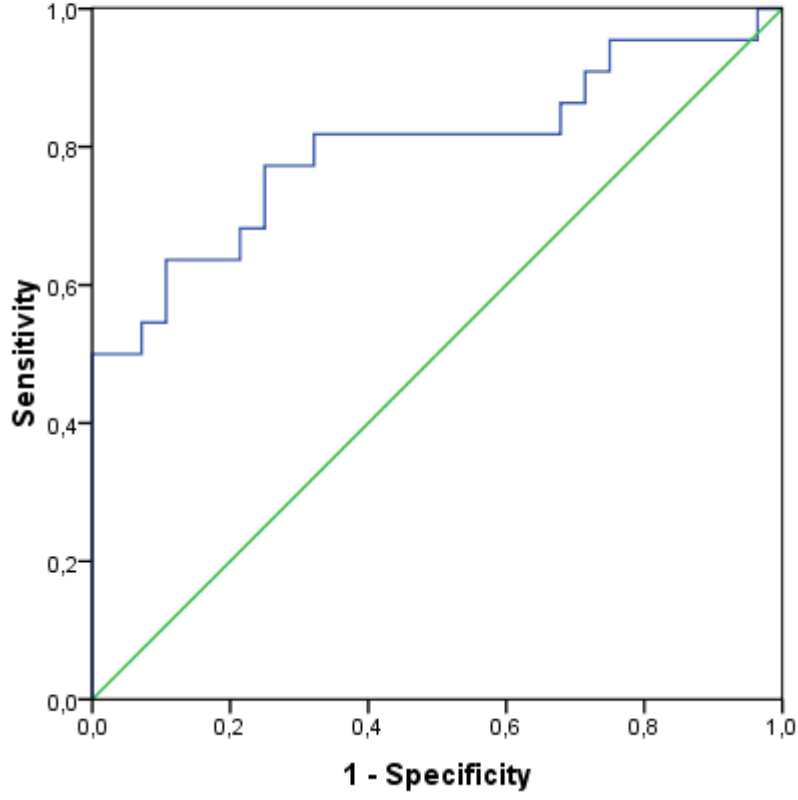
Tablo 6. Gruplara Göre LDH bulguları

Transuda grubundaki olguların proBNP düzeyleri (x=10098,141), Eksuda grubundaki olguların proBNP düzeylerinden (x=762,556) yüksek bulundu.(Mann Whitney U=124,00; p=0,000<0,05).

	Eksuda		Transuda		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
proBNP	762,556	1173,729	10098,141	15932,181	124,000	<b>0,000**</b>

Tablo 7. Gruplara Göre proBNP bulguları

ROC Curve



Eğri altında kalan alanın %79,9 (güven aralığı 0,665 – 0,932;  $p < 0,001$ ) olduğu bulunmuştur. proBNP, eksuda - transuda farkını % 79,9 oranında ayırt edebilmektedir.

Pro-BNP'nin kesim noktalarına ilişkin değerleri incelendiğinde;

Kesim değerleri	Sensitivity	Spesifisite
73,97	0,95	0,25
80,51	0,91	0,25
82,93	0,91	0,29
93,17	0,86	0,29
111,75	0,86	0,32
120,55	0,82	0,32
145,95	0,82	0,36
182,20	0,82	0,39
206,65	0,82	0,43
228,20	0,82	0,46
238,65	0,82	0,50
244,55	0,82	0,54
255,60	0,82	0,57
321,45	0,82	0,61
403,75	0,82	0,64
452,85	0,82	0,68
519,30	0,77	0,68
606,15	0,77	0,71
823,30	0,77	0,75
1000,80	0,73	0,75
1069,00	0,68	0,75
1176,50	0,68	0,79

Tablo 8. proBNP için ROC Eğrisi Koordinat Değerleri

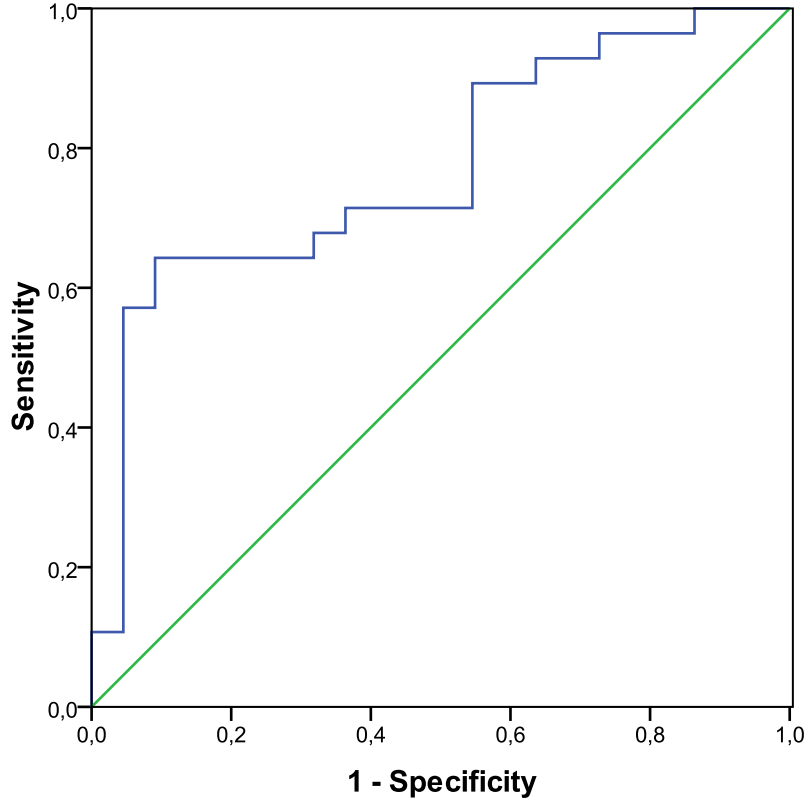
Pro-BNP için cut- off değeri **823,3** olarak belirlendi. 823,3 noktasında Sensitivite (duyarlılık) % 77; Spesifisite (özgüllük) % 75 olarak belirlendi. Bu çerçevede PPV = %70,8; NPV= %80,8 olarak bulunmuştur.

Eksuda grubundaki olguların CRP düzeyleri (x=2,691), transuda grubundaki olguların CRP düzeylerinden (x=1,059) yüksek bulundu. (Mann Whitney U=141,00; p=0,001<0,05)

	Eksuda		Transuda		MW	P
	Ort	Ss	Ort	Ss		
CRP	2,691	2,172	1,059	1,117	141,000	<b>0,001**</b>

Tablo 9. Gruplara Göre CRP bulguları

### ROC Curve



Eğri altında kalan alanın %77,1 (güven aralığı 0,639 – 0,903;  $p < 0.001$ ) olduğu bulunmuştur. CRP, eksuda – transuda farkını % 77,1 oranında ayırt edebilmektedir.



CRP'nin kesim noktalarına ilişkin değerleri incelendiğinde;

Kesim değerleri	Sensitivity	Spesifisite
0,52	0,89	0,36
0,56	0,89	0,45
0,70	0,86	0,45
0,82	0,82	0,45
0,85	0,79	0,45
0,88	0,75	0,45
0,95	0,71	0,45
1,05	0,71	0,50
1,11	0,71	0,55
1,15	0,71	0,59
1,21	0,71	0,64
1,28	0,68	0,64
1,33	0,68	0,68
1,36	0,64	0,68
1,41	0,64	0,73
1,47	0,64	0,77
1,51	0,64	0,86
1,52	0,64	0,91
1,53	0,61	0,91
1,60	0,57	0,91
1,81	0,57	0,95

Tablo 10: CRP için ROC Eğrisi Koordinat Değerleri

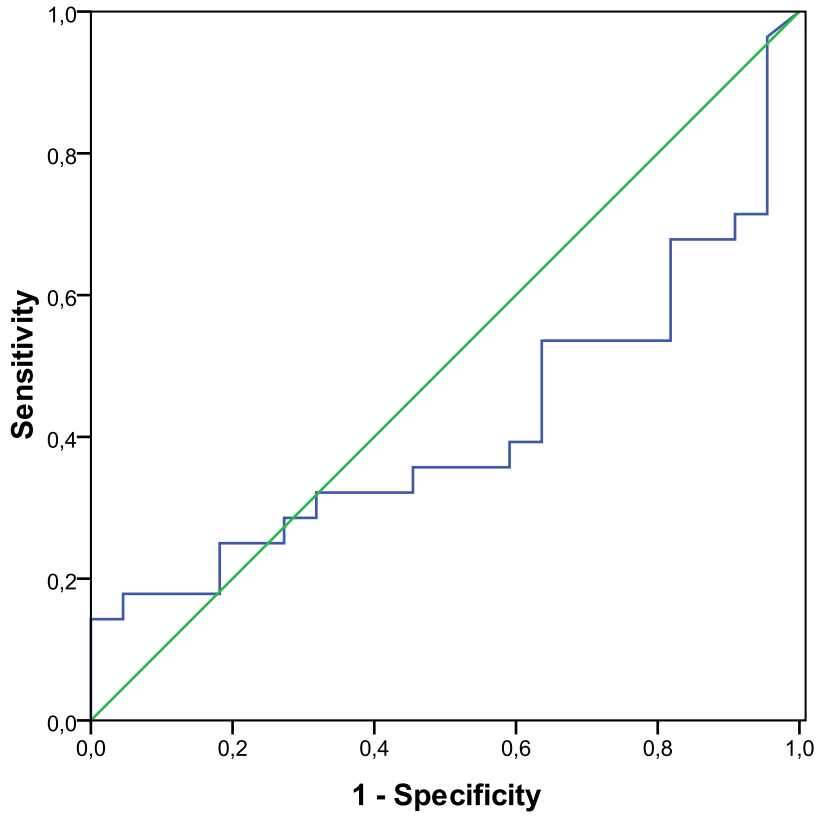
CRP'nin; cut- off değeri 1,52 olarak belirlendi. 1,52 noktasında Sensitivite (duyarlılık) % 64; Spesifisite (özgüllük) % 91 olarak belirlendi. Bu çerçevede PPV = %90; NPV= %66,7 olarak bulunmuştur.

PCT düzeylerinin gruplar arasında yapılan karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamadı. (Mann Whitney U=254,500; p=0,296>0,05).

	Eksuda		Transuda		MW	P
	Ort	Ss	Ort	Ss		
prokalsitonin	0,266	0,447	0,168	0,156	254,500	0,296

Tablo 11. Gruplara göre prokalsitonin bulguları

### ROC Curve



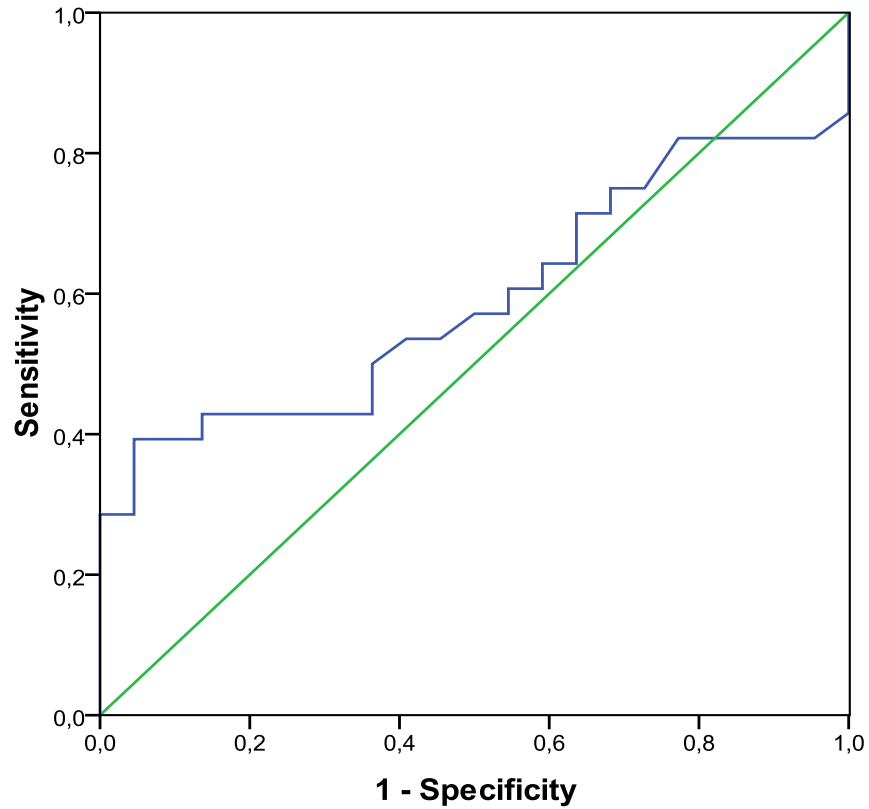
Eğri altında kalan alanın %41,3 (güven aralığı 0,253 – 0,574;  $p>0.05$ ) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Anlamlı bir cut-off değeri elde edilememiştir.

TNF-  $\alpha$  düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. (Mann Whitney  $U=251,500$ ;  $p=0,269>0,05$ ).

	Eksuda		Transuda		MW	P
	Ort	Ss	Ort	Ss		
TNF alfa	46,150	47,762	22,170	10,282	251,500	0,269

Tablo 12. Gruplara Göre TNF alfa bulguları

### ROC Curve



Eğri altında kalan alanın %59,2 (güven aralığı 0,433 – 0,751;  $p>0.05$ ) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Anlamlı bir cut-off değeri elde edilememiştir.

## 7. TARTIŞMA

Plevral hastalıklar, aralarında plevra ya da altta yatan akciğere sınırlı olan hastalık, sistemik hastalıklar, organik fonksiyon bozuklukları ve ilaçlar olmak üzere 50'den fazla bilinen sebebi olan yaygın bir tıbbi sorundur. Plevral efüzyonlar ise artmış sıvı oluşumunun ve/veya azalmış sıvı rezorpsiyonunun sonucu olarak oluşur. Sıvı birikiminin kesin fizyopatolojisi altta yatan etiyolojilere bağlı olarak değişiklik gösterir.

Plevral efüzyonlu bir hastanın öyküsü ve klinik muayenesi; efüzyonun eksuda mı yoksa transuda mı olduğu konusunda kılavuzluk edebilir; ancak klasik olarak kesin tanıda, transuda ve eksuda ayırımında %93-96'lık tanı oranıyla "Light Kriterler'i" kullanılmaktadır.(58-59-60).

Light ve ark. 1972'de yayınlanan 150 hastalık plevral efüzyon serisiyle yaptıkları çalışmada plevral LDH değerinin >200IU olması, plevral/kan LDH oranı >0.6, plevral/kan protein oranı >0.5 olmasıyla %97 oranında transuda/eksuda ayırımı yapılabileceğini saptamışlardır. (61) Ancak kendisi de hata oranı taşıyan Light Kriterler'inin, özellikle kalp yetmezliği ve yoğun diüretik tedavi alan hastalarda plevral kavitede artmış onkotik basınç sebebiyle oluşan efüzyonlarda spesifitesi ve sensitivitesi azalmaktadır. Bu sonuç tanıya yardımcı alternatif biyobelirteçlerin araştırılmasını gündeme getirmiş ve bu doğrultuda yapılan çok sayıda çalışma sonucunda 2010 yılında Britanya Toraks Derneği'nin yayınladığı klavuzda pro-BNP etkin bir biyobelirteç olarak kılavuza alınmıştır. (38)

Biz de 50 hastalık plevral efüzyon çalışmamızda transuda-eksuda ayırımında kullanılabileceğini düşündüğümüz alternatif biyobelirteçlerden CRP, pro-BNP, PCT, TNF-  $\alpha$  değerlerini araştırıp, bu belirteçlerin Light Kriterlerine göre tanı kesinliğini karşılaştırdık. Çalışmamız sonucu aldığımız veriler literatürdeki benzeri çalışmalarla uyumlu olarak tespit edildi.

CRP, sistemik inflamasyon da önemli bir belirteçtir, doku hasarını gösterir. Yapılan çalışmalardan; Daniil ve ark.'larının çalışmasında eksudatif efüzyonlar arasında yapılan etiyolojiye yönelik CRP anlamlılığının değerlendirilmesinde; sonuçlar parapnömonik efüzyonlar lehine %93 sensitivite ve %76 spesifite olarak

tespit edilmiş; cut-off değeri >4mg/dl olarak belirtilmiştir. (62) 2000 yılında Yılmaz ve ark. 97 plevral efüzyon hastasında yaptığı çalışmada, grupları; 16 transuda- 81 eksuda olarak belirtmişler ve CRP değerinin eksudatif efüzyon kolunda transudaya oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunduğunu tespit etmişlerdir. (63)

Sistemik inflamasyonun bir diğer göstergesi olan ancak özellikle lokal inflamasyonda daha belirgin artış gösteren bir diğer biyobelirteç; TNF-  $\alpha$ 'dır. Yapılan çalışmalarda TNF-  $\alpha$  değerinin serum ve plevral sıvı konsantrasyonları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(64) Alexandrakis ve ark. 84 plevral efüzyon hastasında yaptığı çalışmada TNF-  $\alpha$  değerlerinin eksuda kolunda transudaya göre anlamlı yüksek saptandığını göstermişlerdir. (56) 2003 yılında Chi-fung Wang ve ark. yaptıkları çalışmada 66 eksuda vasıflı plevral sıvıyı değerlendirmişler (bu vakaların 32'si TP, 34'ü non-tüberküloz plörezi) ve sonuç olarak TP grupta %90.6 sensitivite ve %79.4 spesifisite ile TNF-  $\alpha$  yüksekliğinin anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. (65) Porcel ve ark., 2004'deki çalışmasında 80 eksudatif plevral efüzyonda; ampiyem ve PPP, TNF-  $\alpha$  'nın anlamlı yüksek olduğu; cut-off değerinin 80 pg/ml olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışma sonuçları yayınlanırken TNF-  $\alpha$ 'nın ampiyem ve PPP tanısında plevral glukoz değerinden (<40mg/dl), LDH yüksekliğinden (>1000IU) üstün olmadığı belirtilmiştir. (66) 2007'de Daniil ve ark. 72 sayılıks eksudatif plevral efüzyon çalışmasında; eksuda subgrupları arasında TNF-  $\alpha$ 'nın ayırıcı tanıdaki yeri araştırılmış; hem PPP kolda hemde TP kolunda TNF-  $\alpha$  değerlerinde artış saptanmış; ancak değerler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık gösterilememiş ve TNF-  $\alpha$ 'nın eksudatif efüzyonların etiolojiye yönelik ayırıcı tanısında anlamlı olmadığı şeklinde rapor edilmiştir. (62)

Bizim 50 sayılıks plevral efüzyon çalışmamızda, TNF-  $\alpha$ 'nın eksuda kolunda 46 pg/dl ortalama değer saptanmış; ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. CRP ise eksuda kolunda ort. 2,69 değeri ile anlamlı bulunmuş (p<0,001), cut-off değeri:1,52 olarak saptanmış; transuda koluna (1.05) göre eksudada (2,69) yüksek görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda eksuda subgruplarının homojen dağılım göstermemesi üzerine (16 olgu malign efüzyon (MPP); 7 TP, 5 PPP) CRP eksudatif gruplar arasında karşılaştırılmalı

değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızı destekler nitelikte 2005 yılında Arkan ve ark.'larının yaptığı çalışmada 79 plevral efüzyon hastasında, CRP'nin transuda ve eksuda ayırımında farklılığı araştırılmış; sonuçlar eksuda kolunda anlamlı olarak ( $p<0,001$ ) yüksek bulunmuştur. Çalışmadaki transuda kolunda ort. CRP değeri; 8,5mg/dl, eksuda kolunda ort: 35,7 olarak belirtilmiştir. CRP'nin  $>15\text{mg/dl}$ 'nin üstünün eksuda ve transuda ayırımında %95 sensitiviteye ve %41 spesifisiteye sahip olduğu vurgulanmıştır. (47)

Literatürde, birer inflamasyon göstergesi olan CRP ve TNF-  $\alpha$  biyobelirteçleri sıklıkla eksudatif plevral efüzyonlarda çalışılmıştır. Ancak 65 kalp yetmezliğine bağlı transuda vasıflı plevral efüzyonlarda CRP ve TNF-  $\alpha$ 'nın tanıda anlamlılığının araştırıldığı 2011 yılındaki Eleni ve ark. çalışmasında; CRP için transudatif sıvılarda cut-off değer 0,84 olarak belirlenirken ki bizim çalışmamızda bu değer; 1,05 olarak gösterilmiştir. Eleni ve ark. çalışmasında, TNF-  $\alpha$  için ise cut-off değer 18,78 olarak belirtilirken; bizim çalışmamız da bu sonuç 22,10 olarak belirlendi. Sonuç olarak Eleni ve ark. çalışmasında da TNF-  $\alpha$  ve CRP değerlerinin transuda vasıflı plevral sıvıları değerlendirmede anlamlılığı saptanmadı. (64)

PCT'nin ile yapılan çalışmalarda eksudatif sıvıların subgrup ayırımında özellikle TP ve non-tbc plörezi sıvıların karşılaştırılmalı değerlendirilmesinde TP gruplarında PCT değerleri (cut-off değer; 0,5ng/ml) yüksek saptanmış ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu anlamda en büyük seri Porcel ve ark. 'nın 2009 yılında yayınladıkları 308 sayılı plevral efüzyon çalışmasıdır. Bu çalışmada CRP'nin parapnömonik efüzyonlarda anlamlı kabul edilecek oranda yükseldiği ancak PCT değerlerinde anlamlı bir sonuç elde edilmediği belirtildi. (67) Bu sonuçlar bizim çalışmamızı da destekler nitelikte olması açısından önemlidir.

Son yıllarda plevral efüzyonların ayırıcı tanısında sıkça çalışılan, 2010 yılı itibarıyla ayırıcı tanıda Britanya Klavuzuna giren bir diğer biyobelirteç ise pro-BNP'dir. İlk kez 2004 yılında Porcel ve ark'ları 117 sayılı KKY'ne bağlı plörezi hastalarında plevral sıvıda pro-BNP anlamlılığını tespit etmiştir, o çalışmada cut-off değer  $>6931$  olarak saptanmıştır. Ardından yapılan çok sayıda çalışma göstermiştir ki pro-BNP'nin kardiyak kökenli plevral sıvılarda, ileri derecede istatistiksel anlamlılığı mevcuttur, %94 sensitivite ve spesifisite oranı belirtilmiştir. (68) Ülkemizden

Yorgancıoğlu ve ark. yayınladıkları 45 vakalık plevral efüzyon çalışmasında; pro-BNP'nin kardiak orijinli transuda ayırımında ( $p<0,001$ ), cut-off değeri 4827 pg/ml ile ileri derecede anlamlılığı ortaya konulmuştur. (69) Çok sayıda çalışmada pro-BNP'nin kabul edilebilir düzeyi 599-4000 pg/dl arasında saptanmıştır. (68) Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak gelmiştir. Çalışmamızdaki vaka dağılımımız; 28 eksuda, 22 transuda; transuda sayısının 15'i KKY olarak belirtildi. Çalışmamızda pro-BNP değerleri eksuda kolunda 762, transuda kolunda 10098 pg/dl ve cut-off değer 823 olarak belirlendi. Sonuçlarımıza göre pro-BNP'nin %79 oranında transuda- eksuda ayırımında ayırt edici olduğu tespit edildi. 2012 yılında yapılan son çalışmalarda da pro-BNP'nin %70.8 sensitivite ve %97.6'lık spesifisiteyle transuda ayırımında anlamlılığı ortaya konuldu. (73)

Pro-BNP'nin KKY'ne bağlı transuda vasıflı plevral efüzyonlarda anlamlılığını ilk ortaya koyan Porcel, yaptığı seri çalışmalarda KKY'ne bağlı transuda sıvılarında pro-BNP ile albumin gradiyentini karşılaştırmış, sonuçta pro-BNP'nin ayırında anlamlılığını koruduğu ancak albumin gradiyentine üstünlük sağlamadığı tespit edilmiştir. (70) En son yayınlanan Light ve ark. çalışmasında, transudatif sıvılardan; KKY ve hepatik hidrotoraksda gradiyentlerin üstünlüğu araştırılmış; bu amaçla 364 kardiak transuda, 102 hepatik transuda çalışmaya dahil edilmiş, albumin ve protein gradiyent anlamlılığı araştırılmıştır; sonuçlar albumin gradiyentin (%83 KKY, %62 hepatik hidrotoraks ) lehine anlamlı olarak tespit edilmiştir. (74)



## 8. SONUÇ

Transuda tabiatındaki sıvılar sınırlı sayıda hastalık grubu tarafından oluşturulduğundan genellikle ileri tetkik gerektirmemektedir. Eksudalarda ise yapılan tüm invaziv ve non-invaziv işlemlere rağmen %10-20 oranında etiyolojik tanı tespit edilememektedir. Bu nedenle günümüzde plevral efüzyonların ayırıcı tanısında kullanılabilirlik birçok biyobelirteç üzerinde çalışılmaktadır.

Bu biyobelirteçlerin sensitivite ve spesifisitelelerindeki düşüklük nedeniyle ayırıcı tanıda kullanımları sınırlıdır. (31) CRP'nin eksudatif efüzyonlar alt grubu olan PPP'de anlamlılığı tespit edilmiş, %75 sensitivite ve %97 spesifisite olarak sonuçlar rapor edilmiştir. (75) Özellikle minimal plevral efüzyonu olan vakalarda ya da torasentez yapılabilirliği mümkün olmayan hastalarda, kanda pro-BNP düzeyi bakmak, mevcut sıvının kalp kökenli transuda olup olmadığı hakkında anlamlı sonuç vermesi üzerine klinikte kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir (pro-BNP'nin serum düzeyi ile plevral mayideki düzeyi aynı kabul edilmektedir) . (72)

Sonuç olarak; literatürü destekler şekilde çalışmamızda da yukarıda adı geçen belirteçlerden anlamlı farklılık gösteren; eksuda ayırımında CRP ve transuda ayırımında pro-BNP olmuştur.

## 9. TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tüm asistanlık eğitimim boyunca bana göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı, tez danışmanım, değerli hocam, Prof. Dr. Ferah ECE'ye;

Kısa dönem çalışma imkanı bulabildiğim, değerli hocam, Uzman Dr. Züleyha BİNGÖL'e, başta tez verilerini toplamamdaki yardımı için, daha da önemlisi bilgi ve becerilerini benden esirgemediği için,

Tez çalışmamdaki destek ve katkılarından dolayı değerli hocam, Yrd. Doç. Dr. Özkan DEMİRHAN'a,

Dahili bilimler rotasyonum süresince bana göstermiş oldukları destek ve anlayıştan ötürü değerli hocalarım, Prof. Dr. Reyhan KÜÇÜKKAYA'ya, Prof. Dr. Aslı ÇURGUNLU'ya, Prof. Dr. Betül UĞUR ALTUN'a, Prof. Dr. Levent ERDEM'e, Doç. Dr. Murat AKYILDIZ'a, tüm dahili branş hocalarıma ve çok değerli dahili branş asistan arkadaşlarıma,

Enfeksiyon hastalıkları rotasyonumu yanında tamamladığım Uzman Dr. Zehra Çağla KARAKOÇ'a ve radyoloji rotasyonum süresince hoşgörüsünü benden esirgemeyen sayın hocam Cem Balcı'ya,

Tezimin laboratuvar aşamasını kısıtlı imkanlara rağmen gerçekleştiren Biyokimya Anabilim dalından Doç. Dr. Uzay GÖRMÜŞ'e ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Asistanlık eğitim sürecimde, hasta takiplerinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalının değerli hocaları, Prof. Dr. Kutay AKPİR, Yrd. Doç. Dr. Sibel ŞENER, Yrd. Doç. Dr. Sanem ÖZATA, Yrd. Doç. Dr. Türker ŞENGÜL ve tüm anestezi bölümü asistan arkadaşlarıma,

Anılara değer katan, onları beraber yaşadığınız kişiler olduğu için; tüm asistanlık eğitimim süresince samimiyetlerini, iyi niyetlerini ve desteklerini benden esirgemeyen göğüs hastalıkları bölüm hemşiremiz Ayla BEKKAYA'ya, sekreterlerimiz Selva ZEYTİNOğLU ve Suzan ALAGÖZ'e ve Avrupa Florence Nightingale Hastanesi tüm kat hemşirelerine,

Hayatın insana dosttan daha büyük bir hediye vermediğini düşündüğümünden; değerli dostum Tuba KAYAN'a,

Hayatta başarılı olmama yardımcı olan, bu uğurda sonsuz fedakarlıklarda bulunan, hayat arkadaşım, sırdaşım, sevgili eşim Cem HÜRKAL'a ve varlığı, içtenliği, sıcaklığı ile yaşam sevincim olan canım kardeşim Tuğba FERECİKLI'ye sonsuz teşekkür eder, minnetlerimi sunarım.

Dr. Tuğçe KASAPOğLU HÜRKAL

İSTANBUL-2012

## 10. KAYNAKLAR

1. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997; 10: 219-25
2. Kinasewit Z: Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP, ed: Pulmonary Diseases and Disorders. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, pp:1404-1409
3. Light RW. Pleural diseases. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995
4. Metintas S: Plevral sıvıların epidemiyolojisi. Plevral hastalıklar, ed: Köktürk O, Ankara, Toraks kitapları yayınları, 2003, pp16-23
5. Broaddus VC, Light RW: General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000, pp:2001-2002
6. Çelik P, Muz H, Özkarakaş O, Çelebi H, İlhan N. Plevra sıvılarının ayırıcı tanısında serum-effüzyon albumin gradiyenti. *Solunum Hastalıkları* 1995; 6: 383-390
7. Metintaş M, Alataş O, Alataş F, Colak O, Ozdemir N, Erginel S. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. *Clinica Chimica Acta* 1997; 264: 149-62
8. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 476-81
9. Gazquez I, Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Rubio M, Rivas MC. Comparative analysis of Light's criteria and other biochemical parameters for distinguishing transudates from exudates. *Respir Med.* 1998; 92: 762-5
10. Liao H, Na MJ, Dikensoy O, Lane KB, Randal B, Light RW. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. *Respirology.* 2008. 13(1):53-7.

11. Gegenhuber A, Mueller T, Dieplinger B, Lenz K, Poelz W, Haltmayer M. Plasma B-type natriuretic peptide in patients with pleural effusions: preliminary observations. *Chest* 2005 Aug;128(2):1003-9
12. Light R.W. Pleural Diseases. 5th Edition, New York: Lipincott Williams and Wilkins; 2007:2-6
13. Yıldız H ve Yücel R. Plevral boşluğun fizyolojisi. Plevral hastalıklar ed: Yanardağ H. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005: pp1-2
14. Dev D, Basran GS: Pleural Effusion: a clinical review. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49: 25-35
15. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, Staub NC. Structure blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visseral pleura. *Am J Anat* 1982; 165: 277-94
16. Yılmaz N, Plevranın Anatomi ve Histolojisi, Solunum 2002, Plevral hastalıkları özel sayı, Cilt 4, Ek 1, pp 73-75
17. Wanh NS. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 623-33
18. Light RW. Physiology of pleural space. In Light RW (ed). Pleural diseases 4th. Philadelphia Lippincott&Williams 2001
19. Yıldız H ve Yücel R. Plevral boşluğun fizyolojisi. Plevral hastalıklar.ed: Yanardağ H. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005: pp4-6
20. Miserocchi G, Venturoli D, Negrini D, Del Fabbro M. Model of pleural fluid turnover. *J Appl Physiol*, 1993; 75. 1798-1806
21. Metintaş M, Plevral sıvılı hastanın değerlendirilmesi. Solunum sistemi ve Hastalıkları. Ed: Ozlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010: pp 1951-1952
22. Fishman AP, Approach to the patient with respiratory symptoms. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 3th eds, New York, 1998: 361-393
23. Broaddus VC, Light RW: Disorders of the pleura general principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 3th ed.Philadelphia: WB Saunders Company, 2000, pp:1995-2012
24. Sahn AS. The Pleura. *Am Rev. Resp. Dis.* 1988; 138-184

25. Gyriminki J, Krakovka P, Lypacewicz G. The diagnosis of pleural effusions by Ultrasonic and Radiologic Techniques. *Chest* 1976; 70; 33-37
26. Marks WM, Filly RA, Callen RW. Real time evaluation of pleural lesions: New observations, Regarding the Probabiliyt Obtaining free fluids. *Radiology* 1982; 142; 163-164
27. Light RW. Radiographic examinations, in pleural diseases Williams and Wilkins Baltimore 1995; 18-34
28. W C Phillips, Jr and; J A Scott. *AJR June* 1990, 154, 487-92
29. Melloni B, Monteil J, Vincent F, Bertin F, Gaillard S, Ducloux T, Verbeke S, Maubon A, Vandroux JC, Bonnaud F. Assesment of 18F-flurodeoxyglucose dual-head gamma camera in asbestos lung diseases. *Eur Respir J* 2004; 24:814-821
30. Flores RM. The of PET in the surgical management of malignant pleural mesotehelioma. *Lung Cancer* 2005; 49: 27-32
31. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, Munden RF, Marom EM, Rice DC, Vaporciyan AA, Walsh GL, Sabloff BS, Broemeling LD, Stevens CW, Pistors KM, Podoloff DA, Macapinlac HA. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with intiall resectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129(6): 1364-70.
32. Light RW. Thoracentesis and pleural biopsy. In Light RW(ed). *Pleural diseas*, Philedelphia 1995; 311-327
33. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994; 106:1209-1214
34. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites. A prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest* 2003; 123; 436-41
35. Gözü O, Köktürk O. Plevra hastalıkları Toraks Yayınları, Toraks Kitapları 4, Ekim. 2003; pp 26-43
36. Çelikoğlu S. Solunum Sistemi ve hastalıkları tanı ve tedavi ilkeleri, İstanbul 1995, 81-104
37. Broaddus VC, Light RW. What is the origin of pleural transudates and exudates. *Chest* 1992; 102 (3); 658-9

38. Britanya Toraks Derneği Plevral Hastalıklar Klavuzu-2010
39. Mc Cullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriüretic peptides; A diagnostic break through for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*, 2003; 4: 72-80
40. Wallen T, Landahl s, Hedner T, Nako K, Saito Y, Brain natriüretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997, 77: 264-67
41. Porcel JM, Martinez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A. Biomarkers of heart failure in pleural fluids. *Chest* 2009;136: 671-77
42. Long AC, O'Neal HR Jr, Peng S, Lane KB, Light RW. Comparison of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic-32 peptide levels. *Chest* 2010; 137: 1369-74
43. Zemans RL, Chatterjee K, Matthay A. Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in patients with acute dyspnea or pleural effusions. *Am J Med* 2004; 116: 424-6
44. Tomcsanyi J, Nagy E, Somloi M, Moldvay J, Bezzegh A, Bozsik B, Strausz J. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 753-6
45. Castano V.JL, Amores A.C. Use of Pleural fluid C-Reactive protein in Laboratory Diagnosis of Pleural Effusions. *Eur J Med* 1992;1: 201-217
46. Nakano T, Chahinian A. P, Shinjo M, Tonomura A, Miyake M, Togawa N, Ninomiya K, Higashino K. Interleukin-6 and Its Relationship to Clinical Parameters in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *British J Cancer* 1998; 77: 907-912
47. Arıkan V, Gok M, Kanat F, Yosunkaya Ş, Uzun K, İmecik O. Plevral sıvılarda CRP düzeyinin tanısal değeri., *Tıp Araştırmaları derneği* 2005; 3: 20-25
48. Yew WW, Leung SKF, Wong CF. Use of cytokines in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous pleural effusions. *Eur Resp J* 2002; 20: 210
49. Ogawa K, Koga H, Yang B, Fukuda M, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihana K, Miyamota Y, Tomono K, Hirakata Y, Tashiro T, Kohno S. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by the measurement of cytokine concentration in pleural effusion. *Kekkaku* 1996; 71(12): 663-9
50. Alexandrakis MG, Kyriakou DS. IL-6 and its relationships to acute phase proteins in serous effusion differentiation. *Oncol R* 2001; 8: 415-20

51. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61
52. Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singap* 2001; 30: 528-31
53. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 222-7
54. Polzin AS, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 939-43
55. Çakır E, Deniz O, Ozcan O, Tozkoparan E, Yaman H, Akgul E, Bilgi C, Bilgiç H, Ekiz K, Erbil MK. Pleural fluid and serum procalcitonin as diagnostic tools in tuberculous pleurisy. *Clinical Biochemistry* 2005; 38: 234-8
56. Alexandrakis MG, Couloheri SA, Bouros D, Eliopoulos GD. Evaluation of ferritin, interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor alpha in the differentiation of exudates and transudates in pleural effusions. *Anticancer Res* 1999; 19: 3607-12
57. Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest* 1999; 116: 1292-6
58. Sahn SA, Heffner JE. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG, eds. *Textbook of pleural diseases*. 2nd ed. London: Arnold press, 2008; 209-26
59. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 970-80
60. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 2002; 122: 1524-9
61. Light RW, MacGreggor I, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13
62. Z.D. Daniil, E. Zintzaras, T. Kiropoulos, A.I. Papaioannou, A. Koutsokera, A.Kastanis and K.I. Gourgouljanis. Discrimination of exudative pleural



- effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J* 2007; 30: 957-64
63. Yılmaz Turay U, Yıldırım Z, Türköz Y, Biber C, Erdoğan Y, Keyf Al, Uğurman F, Ayaz A, Ergün P, Harputluoğlu M. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med* 2000; 94(5): 432-5
64. Apostolidou E, Tsilioni I, Hatzoglou C, Molydas P, Gourgoulisianis K. Pleural Transport Physiology: Insight from Biological Marker Measurements in Transudates. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2011; 5: 70-2
65. Chi-fong Wong, Wing-wai Yew, Simon Kwok-fai Leung, Chiu-yeung Chan, Mamie Hui, Carrie au-Yeang, Augustine Fun-bun Cheng. Assay of pleural fluid interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion. *Respir Med* 2003; 97: 1289-95
66. Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor-a in pleural fluid. A marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest* 2004; 125: 160-4
67. Porcel JM, Vives M, Cao G, Ruiz-Gonzalez A, Martinez-Iribarren A, Esquerda A. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1383-9
68. 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 Pulmonary Medicine* 2010 Nov; 10:58
69. Yorgancıoğlu A, Alpaydın A, Yaman N, Taneli F, Bayturan Ö, Coşkun A, Çelik P. Serum and pleural fluid N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide concentrations in the differential diagnosis of pleural effusions. *Tuberk toraks* 2011; 59(1): 1-7
70. Porcel JM, Chorda J, Cao G. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria. *Respirology* 2007; 12: 654-9
71. İmecik O, Özer F. Diagnostic Value of Sialic Acid in Malignant Pleural Effusions. *Chest* 1992; 102: 1819-22

72. Bayram M, Ozkan G, Oztekin E, Bakan ND, Acikmese B, Bes S, Gur A, Camsari G. Role of serum and pleural fluid NT-proBNP levels in identifying pleural effusion due to heart failure. *Multidis Res Med* 2009; 4: 175-81
73. Cincin A, Abul Y, Ozben B, Tanrikulu A, Topaloglu N, Ozgul G, Karakurt S, Oktay A. Pleural fluid Amino-Terminal Brain Natriuretic peptide In Patients With Pleural Effusions. *Respir Care* 2012, Jun 15.
74. Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, Mas E, Esquerda A, Light RW. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respirology* 2012 May; 17 (4): 721-6
75. Porcel JM, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M. Pleural fluid C-reaktive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. *Eur J Intern Med.* 2012 Jul; 23(5): 447-50