



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PLEVRAL EFÜZYONLARDA MALİGN BENİGN AYRIMINDA
CAVEOLİN-1 ve OKSİDAN/ANTİOKSİDAN SİSTEMİN ROLÜ**

İbrahim Sani ACIOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

Gaziantep
2017



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PLEVRAL EFÜZYONLARDA MALİGN BENİGN AYRIMINDA
CAVEOLİN-1 ve OKSİDAN/ANTİOKSİDAN SİSTEMİN ROLÜ**

İbrahim Sani ACIOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

Gaziantep
2017

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PLEVRAL EFÜZYONLARDA MALİGN BENİGN AYRIMINDA KAVEOLİN-1
ve OKSİDAN/ANTİOKSİDAN SİSTEMİN ROLÜ

İbrahim Sani ACIOĞLU

Tez Savunma Tarihi: 12.01.2017

Sağlık Bilimleri Enstitü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir "Yüksek Lisans" derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir "Yüksek Lisans" tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir "Yüksek Lisans Tezi" olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi:

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI

Prof. Dr. Abdullah ARPACI

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖRKMEZ

İmzası

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasında elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edecek bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12.01.2017

İbrahim Sani ACIOĞLU

ÖNSÖZ

Plevral efüzyonlarda malign-benign ayrımını yapmak, neoplastik hastalıklar açısından oldukça önemlidir. Bu ayrımı yapabilmek için, çeşitli belirteçler üzerinde araştırmalar yapılmakta ve çalışmalar da devam etmektedir. Bu tezde, malign ve benign efüzyonların ayrımının Kaveolin-1, oksidan/antioksidan sistem, trigliserid ve laktat dehidrogenaz düzeyleri ile yapıp yapılamayacağı araştırıldı. Elde edilen sonuçların, hastalığın tedavi ve tanı sürecine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, eğitim ve öğretimime çok büyük katkı sağlayan, tezimin hazırlanma sürecinde bana destek veren çok düşünceli ve çok değerli hocam sayın Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ' ye,

Yüksek lisans eğitimim süresince yardımlarını, ilgi ve emeklerini hiç esirgemeyerek bana destek veren başta enstitü müdürümüz ve sayın bölüm başkanımız Prof. Dr. Mehmet TARAÇÇIOĞLU' na, sayın Prof. Dr. A.Binnur ÖZYURT' a, sayın Prof. Dr. Seyithan TAYSI' ya, sayın Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK ve sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖRKMEZ hocalarıma,

Tez çalışmamda kullandığım hasta örnekleri ve istatistik çalışması için bana yardımcı olan sayın Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM hocama,

Tezimin uygulama aşamalarında bana yardımcı olan Arş. Gör. Hasan ULUSAL' a, öğrenciliğim süresince resmi işlemlerimde destek olan sekreterimiz Öznur BARIŞ' a,

Ayrıca yüksek lisans eğitimim süresince bana her konuda destek olan başta annem B. Yıldız ACIOĞLU, kayınvalidem Rabiye EFE, eşim Ayşe ACIOĞLU, kızım Meryem Ebrar ACIOĞLU ve tüm aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Plevra Anatomisi ve Histolojisi	6
2.2. Hidrostatik Denge ve Viskoz Akış	8
2.3. Plevral Efüzyon Oluşum Patofizyolojisi	8
2.4. Plevral Sıvının İlk Değerlendirmesi	11
2.5. Plevral Efüzyonlu Hastalara Yaklaşım	12
2.5.1. Tıbbi hikaye ve fiziksel muayene	12
2.5.2. Tanısal görüntüleme yöntemleri	14
2.5.2.1. Göğüs radyografisi	14
2.5.2.2. Ultrasonografi	15
2.5.2.3. Bilgisayarlı tomografi	17
2.5.2.4. Manyetik rezonans	18
2.5.3. Plevral efüzyon tanısında girişimsel yöntemler	19
2.5.3.1. Perkütanöz pleural biyopsi	19
2.5.3.2. Torasentez	20
2.5.3.3. Torakoskopi	21
2.5.3.4. Bronkoskopi	21
2.5.4. Plevral sıvı analizleri	22
2.5.4.1. Plevra sıvısının dış görünümü	22
2.5.4.2. Plevral sıvının işlenmesi	23
2.5.4.3. Karakterizasyonu	23
2.5.4.4. Plevral sıvı diferansiyel hücre sayımı	25

2.5.4.5. Plevral sıvı pH, glukoz ve laktat dehidrogenaz düzeyi	25
2.5.4.6. Plevral sıvı adenozin deaminaz düzeyi	26
2.5.4.7. Plevral sıvı amilaz düzeyi	26
2.5.4.8. Plevral sıvı trigliserid düzeyi	27
2.5.4.9. Plevral sıvı sitolojisi	27
2.5.4.10. Plevral sıvı kültürü	28
2.5.4.11. N-terminal prohormon-beyin natriuretik peptid/ beyin natriuretik peptid düzeyi	29
2.5.5. Teşhis edilemeyen plevral efüzyonlar	31
2.5.5.1. Gözlem	31
2.5.5.2. Bronkoskopi	31
2.5.5.3. Plevral biyopsi	31
2.6. Transuda ve Eksuda Plevral Efüzyon	33
2.6.1. Transuda plevral efüzyonlar	33
2.6.1.1. Konjestif kalp yetmezliği	33
2.6.1.2. Hepatik hidrotoraks	34
2.6.1.3. Nefrotik sendrom	34
2.6.1.4. Periton diyalizi	35
2.6.1.5. Ürinotoraks	35
2.6.1.6. Trapped akciğer	35
2.6.2. Eksuda plevral efüzyonlar	36
2.6.2.1. Parapnömonik efüzyon ve ampiyem	37
2.6.2.2. Tüberküloz plevral efüzyon	38
2.6.2.3. Pulmoner emboli	38
2.6.2.4. İlaça bağlı plevral efüzyon	39
2.6.2.5. Konnektif doku hastalıkları	39
2.6.2.5.A. Plevral efüzyon ilişkili romatoid artrit	40
2.6.2.5.B. Plevral efüzyon ilişkili sistemik lupus eritematozis	40
2.6.2.6. Postkardiyak hasar (Dressler's) sendromu	40
2.6.2.7. Hemotoraks	40
2.6.2.8. Şilotoraks	41
2.6.2.9. Benign asbestoz plevral efüzyon	41
2.7. Benign ve Malign Plevral Efüzyonlar	42

2.7.1. Benign plevral efüzyonlar	43
2.7.1.1. Benign plevral efüzyon nedenleri	43
2.7.1.1.A. Karaciğer sirozu	43
2.7.1.1.B. Böbrek yetmezliği	43
2.7.1.1.C. Koroner arter bypass graftı	44
2.7.1.1.D. Şilotoraks	44
2.7.1.1.E. Plevral enfeksiyon	44
2.7.2. Malign plevral efüzyonlar	45
2.7.2.1. Malign plevral efüzyon nedenleri	46
2.7.2.1.A. Akciğer kanseri	46
2.7.2.1.B. Meme kanseri	50
2.7.2.1.C. Lenfoma	50
2.7.2.1.D. Mezotelyoma	51
2.7.2.1.E. Multipl myelom	51
2.8. Kaveola ve Kaveolin Proteinleri	52
2.8.1. Kaveolin-1	55
2.8.1.1. Kaveolin-1 proteinin yapısı	56
2.8.1.2. Kaveolin-1' in hücresel fonksiyonları	57
2.8.1.3. Kaveolin-1' in hastalıklardaki rolü	61
2.8.2. Kaveolin-2	65
2.8.3. Kaveolin-3	66
2.9. Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzim Grubu	66
2.9.1. Paraoksonaz	67
2.9.1.1. Paraoksonaz/arilesteraz enzimi	68
2.9.1.1.A. Paraoksonaz-1' in biyokimyasal yapısı	68
2.9.1.1.B. Paraoksonaz-1' in substratları	70
2.9.1.1.C. Paraoksonaz-1' in fonksiyonel önemi	71
2.9.1.2. Paraoksonaz-2	71
2.9.1.3. Paraoksonaz-3	72
2.9.2. Arilesteraz	72
2.10. Serbest Radikaller	72
2.10.1. Serbest radikallerin oluşumu	73
2.10.2. Reaktif oksijen türleri	74

2.10.3. Reaktif nitrojen türleri	74
2.10.4. Reaktif olmayan toksik metabolitler	77
2.10.4.1. Hipokloröz asit	77
2.10.5. Oksidatif stres	77
2.10.6. Serbest radikallerin etkileri	79
2.10.6.1. Serbest radikallerin lipidlere etkileri	79
2.10.6.2. Serbest radikallerin proteinlere etkileri	80
2.10.6.3. Serbest radikallerin DNA'ya etkileri	81
2.10.6.4. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri	81
2.10.7. Antioksidan savunma	81
2.10.7.1. Antioksidan kaynakları	82
2.10.7.1.A. Endojen kaynaklı antioksidanlar	83
2.10.7.1.B. Ekzojen kaynaklı antioksidanlar	85
2.11. Trigliserid	86
2.12. Laktat Dehidrogenaz	87
3. GEREÇ ve YÖNTEM	90
3.1. Çalışma grubu	90
3.2. Numune Toplama	90
3.3. Araştırma Olanakları	91
3.4. Laboratuvar Ölçümleri	91
3.4.1. Total antioksidan kapasite ölçümü	91
3.4.2. Total oksidan kapasite ölçümü	92
3.4.3. Paraoksonaz-1 enzim aktivitesi ölçümü	92
3.4.4. Arilesteraz enzim aktivitesi ölçümü	93
3.4.5. Kaveolin-1 ölçümü	93
3.4.6. Diğer biyokimyasal ölçümler	93
3.5. İstatistiksel Analiz	94
4. BULGULAR	95
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	100
6. KAYNAKLAR	120
7. ÖZGEÇMİŞ	133

KISALTMALAR ve SİMGELER

¹ O ₂	:Singlet oksijen
4-HNE	:4-hidroksinonenal
8-OH-dA	:8 hidroksideoksiadenozin
8-OH-dG	:8-hidroksideoksiguanozin
ADA	:Adenozin deaminaz
AAH	:Akut akciğer hasarı
Akt	:Protein kinaz B
ARE	:Ariesteraz
ATP	:Adenozin trifostat
ATPaz	:Adenozin trifosfataz
BAPE	:Benign asbestoz plevral efüzyon
BAL	:Bronkoalveolar lavaj
BNP	:Beyin natriuretik peptid
BPH	:Benign prostat hiperplazi
BT	:Bilgisayarlı tomografi
Kav-1	:Kaveolin-1
Kav-2	:Kaveolin-2
Kav-3	:Kaveolin-3
CEA	:Carsinoembriyonik antijen
CH ₂	:Metilen
COOH	:Karboksil grubu
CRP	:C-reaktif protein
CSD	:Caveolin scaffolding domaini
Da	:Dalton
DBF-β	:Dönüştürücü büyüme faktörü beta
dL	:Desilitre
EBFR	:Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EDTA	:Etilen diamin tetra asetik asit
EHD2	:Eps-15 homoloji domain içeren protein 2
ELISA	:Enzyme linked immuno sorbent assay
EMA	:Epitelyal membran antijeni

eNOS	:Endotelyal nitrik oksit sentaz
ERK	:Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
GDP	:Güanozin difosfat
GR	:Glutasyon redüktaz
GSH	:Redükte glutasyon
GSH-Px	:Glutasyon peroksidaz
GSSG	:Okside glutasyon
GST	:Glutasyon S transferaz
GTP	:Güanozin trifosfat
GTPaz	:Güanozin trifosfataz
H ₂ O ₂	:Hidrojen peroksit
H-Ras	:Harvey- rat sarkoma
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HOC1	:Hipokloröz asit
HIV	:İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
IGF	:İnsülin benzeri growth faktör
IL	:İnterlökin
JNK	:Jun NH ₂ -terminal kinase
KABG	:Koroner arter bypass grafi
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
kcal/g	:Kilokalori/gram
kDa	:Kilodalton
KHAK	:Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	:Küçük hücre dışı akciğer kanseri
KKH	:Koroner kalp hastalığı
KKY	:Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L	:Litre
LDH	:Laktat dehidrogenaz
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LOO·	:Lipid peroksil radikali
LOOH	:Lipid hidroperoksit
MAPK	:Mitojen aktiveli protein kinaz

MDA	:Malondialdehid
MDR1	:Çoklu ilaç direnci 1
MEK	:Mitojen ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
mg/dL	:Miligram/desilitre
MI	:Miyokard infarktüsü
mL	:Mililitre
mmol	:Milimol
MR	:Manyetik rezonans
NAD	:Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NH ₂	:Amino grubu
NO [•]	:Nitrik oksit
NOS	:Nitrik oksit sentaz
nNOS	:Nöronal nitrik oksit sentaz
NT-proBNP	:N-terminal prohormon-beyin natriuretik peptid
O ₂	:Moleküler oksijen
O ₂ ⁻	:Süperoksit radikali
OH [•]	:Hidroksil radikali
ONOO [•]	:Peroksinitrit
PE	:Plevral efüzyon
PI3	:Fosfatidil inositol trifosfat
PKA	:Protein Kinaz A
PKC	:Protein Kinaz C
PON	:Paraoksonaz
PON1	:Paraoksonaz-1
PON2	:Paraoksonaz-2
PON3	:Paraoksonaz-3
PSA	:Prostat spesifik antijen
PZR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
RA	:Romatoid artrit
RFUP	:Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi
RNT	:Reaktif nitrojen türleri
ROT	:Reaktif oksijen türleri

RSV	:Rous sarkoma virüs
RTK	:Reseptör trozin kinaz
SLE	:Sistemik lupus eritomatozis
SOD	:Süperoksit dismutaz
SOR	:Serbest oksijen radikali
SPSS	:Statistical package for the social sciences
TAK	:Total antioksidan kapasite
Tbc	:Tüberküloz
TG	:Trigliserid
TK	:Trozin kinaz
TKBF	:Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TNF- α	:Tümör nekroz faktör alfa
TNM	:Tümör nod metastaz
TOK	:Total oksidan kapasite
TTF1	:Tiroid transkripsiyon faktör 1
U	:Enzim ünitesi
VYTC	:Video yardımcı torakoskopik cerrahi
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein
VEBF	:Vasküler endotelial büyüme faktörü
VIP21	:Veziküler integral membran proteini 21

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Genel olarak PE oluşum nedenleri	11
Tablo 2. PE' larda tıbbi hikaye ve fiziksel muayene	13
Tablo 3. Transuda ve eksuda arasındaki farklar	24
Tablo 4. Plevral sıvı örneklerinde ortak kullanılan immünohistokimyasal belirteçler	28
Tablo 5. Plevral sıvı analizi ile tanı konulabilecek PE' lar	30
Tablo 6. Transuda PE nedenleri	36
Tablo 7. Eksuda PE nedenleri	42
Tablo 8. İnsan tümörlerinde veya tümör hücre hatlarında Kav- 1 ekspresyonu	65
Tablo 9. Biyolojik açıdan önemli bazı reaktif oksijen ve nitrojen türleri	76
Tablo 10. Oksidatif stres biyobelirteçleri	78
Tablo 11. Enzimatik antioksidanlar	83
Tablo 12. Enzimatik olmayan antioksidanlar	84
Tablo 13. Vitamin antioksidanlar	85
Tablo 14. İlaç olarak kullanılan antioksidanlar	85
Tablo 15. Benign ve malign hasta gruplarının demografik özellikleri	95
Tablo 16. Benign ve malign hasta grubu için TAK, TOK, PON1, ARE ve Kav-1 düzeyleri	96
Tablo 17. Benign ve malign hasta grubu için TG ve LDH düzeyleri	97
Tablo 18. Benign ve malign hastalıkların yüzde dağılım değerleri	99

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Akciğerlerde bulunan plevral membranlar	6
Şekil 2. PE' un oluşumu	9
Şekil 3. Lateral dekubit radyografide az miktar plevral sıvı	15
Şekil 4. Ultrasonografide çoklu bölümlerde komplike parapnömonik efüzyon	16
Şekil 5. Ok işareti ile gösterilen kısımlarda mezotelyomalı hastada plevral nodüller	17
Şekil 6. Malign efüzyonda ok işareti ile gösterilen kısımlarda plevral kalınlaşma	18
Şekil 7. Mediastinal kütlenin değerlendirilmesinde MR' ın rolü.	19
Şekil 8. PE' lu hastalarda algoritma	32
Şekil 9. Akciğerde kanser nedeniyle oluşan hiluma ait kütle	47
Şekil 10. Endotel hücreesindeki kaveolalar ve veziküllerin elektron mikroskobu (x50,000) ile görüntüsü	53
Şekil 11. Kaveolanın yapısı	54
Şekil 12. Kav-1' in elektron mikroskobu ile (x 50,000) ile görüntülenen yapısı	57
Şekil 13. CSD ve G protein α alt ünitesi ($G_{i2\alpha}$), eNOS, src ailesi TK'lar, reseptör trozin kinazlar (EBFR) ve PKC ile kaveolin bağlama dizi motifi	58
Şekil 14. Kav-1' in büyüme inhibisyonu/stimülasyonundaki rolü	59
Şekil 15. Kav-1 serin fosforilasyonu ve membran topolojisi	60
Şekil 16. Kaveolanın tümör oluşum sürecindeki rolü	62
Şekil 17. Akut akciğer hasarında kaveolinin rolü.	63
Şekil 18. PON kimyasal yapısı (O,O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat)	67
Şekil 19. PON enzim mekanizması	67
Şekil 20. İnsan serum PON1 enziminin yapısı	69
Şekil 21. Oksidan-antioksidan etki	73
Şekil 22. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu	75
Şekil 23. Serbest radikallerin oluşumu. Serbest radikallerin DNA' ya etkisi	75
Şekil 24. Oksidatif stres	79
Şekil 25. TAK' nin çok değişkenli özelliği	82
Şekil 26. İkinci karbonunda doymamış yağ asidi bulunan TG	86

Şekil 27. Pürüvat-laktat dönüşümü	88
Şekil 28. Benign ve malign PE' lu hastalarda TAK, TOK, PON1, ARE ve Kav-1 düzeyleri.	97
Şekil 29. Benign ve malign PE' lu hastalarda TG ve LDH düzeyleri	98



ÖZET

PLEVRAL EFÜZYONLARDA MALİGN BENİGN AYIRIMINDA KAVEOLİN-1 ve OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEMİN ROLÜ

İbrahim Sani ACIOĞLU

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ

Ocak 2017, 133 sayfa

Bu çalışmamızın amacı, farklı klinik tanılardaki plevral efüzyon (PE)' lu hastalara ait örneklerde total oksidan kapasite (TOK), total antioksidan kapasite (TAK), paraoksonaz-1 (PON1), arilesteraz (ARE), Kaveolin-1 (Kav-1), trigliserid (TG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin değerlendirilerek, malign benign ayırımında bu düzeylerin farklı olup olmadığını incelemektir. PE nedeni ile takip edilen 18 yaş üzeri hastalardan, histopatolojik incelemeleri yapılmış, torasentez veya toraks dreni ile elde edilen plevral sıvı örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta dosyaları taranarak yaş, cinsiyet ve PE' un elde yöntemi gibi bilgiler retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışmaya 49' u (% 69) erkek, 22' si (% 31) kadın toplam 71 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların sitolojileri 46 (% 64.8) hastada benign, 25 (% 35.2) hastada malign olarak değerlendirilmiştir. Benign PE' lu hastaların 35' i (% 76.1) erkek ve 11' i (% 23.9) kadın, malign PE' lu hastaların 14' ü erkek (% 56) ve 11' i (% 44) kadındır. Hastaların yaş ortalaması, benign ve malign PE' lu hastalarda sırasıyla 56.65 ± 23.23 ve 53.68 ± 14.66 olarak saptanmıştır. Cinsiyet ile hastaların sitolojik tanıları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p= 0.08$). Sitolojiye göre hastalar gruplandırıldığında malign ve benign hastaların yaş ortalamaları farklı değildir ($p= 0.564$). Benign ve malign tanıli hastalarda TOK, TAK, PON1, ARE, Kav-1 ve LDH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p= 0.776$, $p= 0.572$, $p= 0.843$, $p= 0.124$, $p= 0.866$, $p= 0.330$), TG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.026$). Malign grupta TG düzeylerinin benign gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Arilesteraz, Benign plevral efüzyon, Kaveolin-1, Malign plevral efüzyon, Paraoksonaz-1, Total oksidan/antioksidan sistem.

ABSTRACT

ROLE OF CAVEOLIN-1 and OXIDANT/ANTIOXIDANT STATUS IN DIFFERENTIATION OF MALIGN FROM BENIGN PLEURAL EFFUSIONS

İbrahim Sani ACIOĞLU

Master of Science Thesis, Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

January 2017, 133 pages

The aim of this study was to evaluate the levels of total oxidant capacity (TOC), total antioxidant capacity (TAC), paraoxonase-1 (PON1), arylesterase (ARE), Caveolin-1 (Cav-1), triglyceride (TG) and lactate dehydrogenase (LDH) in patients with pleural effusions (PE) in different clinical diagnoses and to determine whether these levels different in malignant benign differentiation. Pleural fluid specimens obtained by thoracentesis or thoracic drainage with histopathological examinations were included in the study from patients over 18 years of age followed by PE. Patient files were scanned and information such as age, gender and the method of obtaining PE were retrospectively obtained. A total of 71 patients 49 (69 %) male, 22 (31%) female were included in this study. The cytologic findings of the patients were evaluated as benign in 46 patients (64.8 %) and malignant in 25 patients (35.2 %). Of the patients with benign PE, 35 (76,1 %) were males and 11 (23,9 %) were females, 14 (56 %) of malign PE patients were males and 11 (44 %) were females. The mean age of the patients was 56.65 ± 23.23 and 53.68 ± 14.66 in patients with benign and malignant PE, respectively. There was no significant relationship between sex and cytological diagnosis of patients ($p= 0.08$). When patients are grouped according to cytology, the mean age of malignant and benign patients is not different ($p= 0.564$). While TOC, TAC, PON1, ARE, Cav-1 and LDH levels were not found statistically significant in patients with benign and malignant disease ($p= 0.776$, $p= 0.572$, $p= 0.843$, $p= 0.124$, $p= 0.866$, $p= 0.330$), TG levels were statistically significant ($p= 0.026$). Triglyceride levels in the malignant group were significantly higher than in the benign group.

Key words: Arylesterase, Benign pleural effusion, Caveolin-1, Malign pleural effusion, Paraaxonase-1, Total oxidant/antioxidant status.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal şartlarda plevral boşlukta, parietal plevradan 0.01 mL/kg/h oranında sekrete olup, tekrar parietal plevra lenfleri tarafından absorbe edilen yaklaşık 5-10 mL civarında seröz karakterde sıvı bulunmaktadır. Plevral efüzyon (PE) tanımı; plevral boşlukta anormal sıvı birikimi şeklinde yapılmaktadır. ABD’ de her yıl yaklaşık 1.5 milyon hastaya PE ile tanı konulmaktadır. Pediatrik hastalarda pnömöni ve konjenital kalp hastalıkları, en yaygın PE nedenleridir (1).

PE’ lar, sık rastlanılan klinik bulgulardır. Çoğu, sistemik hastalık sonucu ortaya çıkabilirler. Kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, endokrin sistem ve konnektif doku gibi sistemlerde meydana gelen patolojiler, plevra ya da altta yatan akciğere sınırlı hastalıklar, sistemik hastalıklar, organ fonksiyon bozuklukları ve ilaçlar olmak üzere 50’ den fazla bilinen sebebi olan yaygın medikal problemlerdir. PE’ lu hastaya yaklaşımda, efüzyona neden olan hastalıkların tanı ve yönetimi konusunda da bilgi sahibi olmak gerekmektedir (2, 3).

PE’ lar oldukça sık görülmekte ve göğüs hastalıkları kliniğine en çok konsültasyon istenen patolojilerin başında gelmektedir. PE’ lar, sistemik hastalıkların bir aynası gibidir. Tüm sistem veya organlara ait hastalıklar plevrayı etkileyebilir. Bu nedenle de, PE değerlendirilirken sadece akciğer ile plevra değil, kalp ve diyafram altındaki patolojiler de değerlendirilmeli, PE’ a yol açabilecek sistemik hastalıklar, ilaçlar ve lenfatik sistem hastalıkları da akla getirilmelidir (4).

PE, Light kriterlerine göre transuda ve eksuda şeklinde sınıflandırılmıştır. Transuda efüzyonda plevral boşlukta sıvı toplanması, kapillerde hidrostatik basıncın artması ya da onkotik basıncın azalması sonucu, eksuda efüzyon ise kapiller permeabilitenin artması ve kapiller hasar sonucu oluşmaktadır. Transuda PE kaynaklı hastalıklara konjestif kalp hastalıkları ve karaciğer sirozu, eksuda PE kaynaklı hastalıklara da pulmoner emboli ve pnömöni örnek olarak verilebilir (1).

Sıvı oluşumunun artması veya sıvı rezorpsiyonunun azalması sonucu oluşan PE’ un kesin fizyopatolojisi, altta yatan etyolojilere bağlı olarak değişir. Tek taraflı PE’ un

ayırıcı tanısı geniş olduğundan, araştırmaya sistematik yaklaşılması gerekir. Amaç, gereksiz invaziv araştırmaları en aza indirerek tedaviyi kolaylaştırmak, hızlı tanı belirlemek ve mümkün olduğunca tekrarlayan terapötik aspirasyonlardan kaçınmaktır (3).

Kaveola; src ailesi trozin kinaz (TK), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), Harvey-rat sarkoma (H-Ras), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EBFR) ve G proteinleri gibi çeşitli sinyal yollarını içeren lipid raflara benzer membran subdomainidir (5). Memelilerde, kaveolanın majör komponentleri olan Kaveolin-1 (Kav-1), Kaveolin-2 (Kav-2) ve Kaveolin-3 (Kav-3) olmak üzere, üç çeşit kaveolin ailesi proteini bulunmuştur (6). Kav-1, ilk olarak Rous sarkoma virüs (RSV)‘ ünde trozin fosforilasyonu yapan bir protein olarak keşfedilmiştir (5). Endoplazmik retikulum, golgi ve plazma membranlarıyla ilişkili bir integral membran proteinidir. Mitokondri, sekrete veziküller, nukleus stoplazmaları ve hücre-hücre bağlantı bölgelerinde çözünebilen bir protein şeklinde de bulunabilmektedir. Kav-1 yapısal düzenden de sorumlu olduğundan kaveolanın en önemli yapısal proteinidir (7).

Oksijenin metabolik süreci, süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) veya hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) gibi serbest radikallerin oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Oluşan serbest radikaller de katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve tokoferol gibi vücudumuzdaki antioksidan sistem elemanları tarafından nötralize edilmektedir. Serbest radikallerin miktarı antioksidan kapasiteyi aştığında, oksidatif stres terimi kullanılmaktadır ki bu durumda gerek DNA, gerekse lipid ve protein gibi moleküller hasara uğramaktadır. Birçok hastalığın, hatta yaşlanma sürecinin dahi meydana gelme nedeninin, reaktif oksijen türleri (ROT) olabileceği düşünülmektedir (8). Oksidatif stres ve antioksidan durumun değerlendirilmesi için birçok yöntem olmakla birlikte bu yöntemler hem çok zaman almakta hem de pahalıdır. Bu nedenle, son yıllarda total oksidan kapasite (TOK) ve total antioksidan kapasite (TAK) ölçülmektedir (9).

PE’ larda malign benign ayrımı, tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Malign ve benign PE’ ların ayrımını yapabilmek için daha fazla biyokimyasal belirteç araştırılması gerektiğine inanmaktayız. Bu yüksek lisans tezinde farklı klinik tanılardaki PE’ lu hastalara ait örneklerde TOK, TAK, paraoksonaz-1 (PON1), arilesteraz (ARE), Kav-1, trigliserid (TG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin değerlendirilmesi, ayrıca

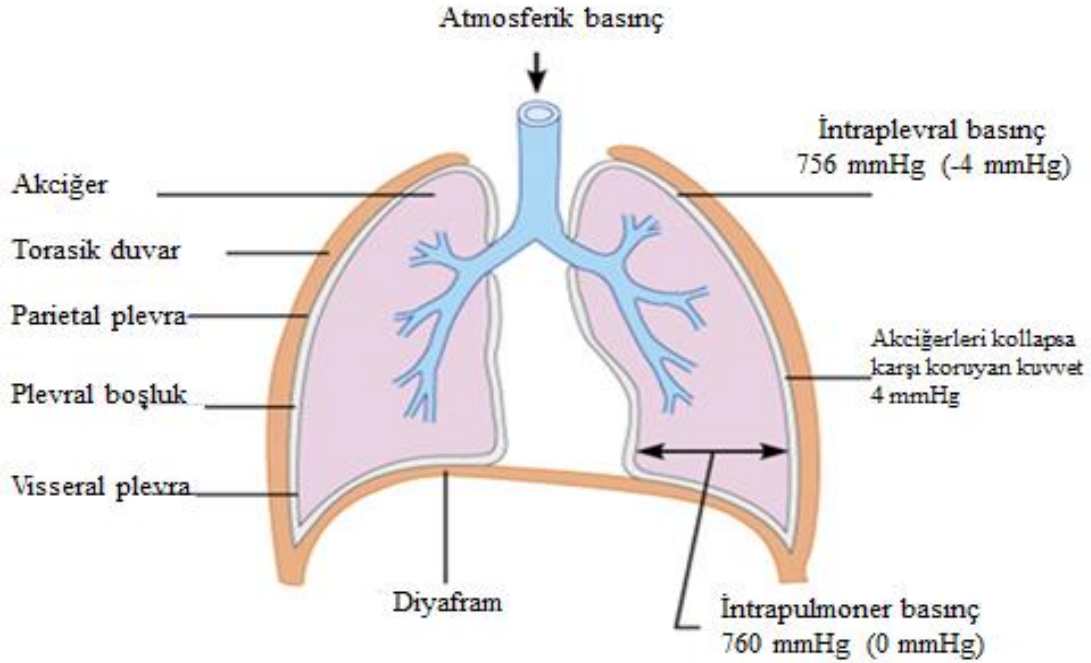
malign benign ayrımında bu düzeylerin farklı olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra Anatomisi ve Histolojisi

Plevra, yarı geçirgen bir zardır. Anatomik olarak; akciğerler, mediasten, perikard ve göğüs duvarını kaplar. Visseral ve parietal plevra olmak üzere iki bölümden (Şekil 1) oluşur. Visseral plevra, akciğerlerin tüm dış yüzünü ve interlober fissürleri sararken, parietal plevra mediasten, diyafram ve göğüs duvarının iç yüzünü örter. Akciğerdeki visseral ve parietal plevra tabakaları arasındaki boşluk, plevral boşluk olarak adlandırılır (10).



Şekil 1. Akciğerlerde bulunan plevral membranlar. Akciğerlerde basınç 756 mmHg iken, akciğerlerdeki basınç dış atmosferik basınçtan (760 mmHg) daha düşük olduğundan, basınç farkı nedeniyle dış ortamdaki hava akciğerlere girer. Atmosferik basınç değişmezken akciğerlerdeki basınç değişkendir (11).

Visseral plevra, akciğeri sıkıca sarar ve tüm yüzlerine yapışır. Yüzeyinin düz ve kaygan olması, parietal plevra üzerinde serbestçe hareketine olanak tanır. Visseral plevra, akciğer loblarını da örter. Visseral tabakaların temas halinde olması, her bir akciğer lobunun diğerinden bağımsız olarak genişleyebilme ve sönebilme yeteneği kazanmasını

sağlar. Visseral plevra, radix pulmonalis'te parietal plevra ile birleşir. Parietal plevra, göğüs duvarı ve diyaframa bağ dokusu aracılığıyla yapışıktır ve solunum sırasında pozisyonlarını değiştiren bu yapılarla birlikte hareket eder. Ayrıca perikardiyal keseye de tutunmuştur (10).

Parietal plevra, bir sıra mezotel hücre tabakası ile kaplı gevşek bağ dokudan oluşmaktadır. Visseral plevra, parietal plevradan daha kalındır. Visseral plevra; kan damarları, lenf ve sinirlerin bulunduğu konnektif bağ doku ve mezotel olmak üzere iki tabakadan oluşur. Konnektif bağ doku, inspirasyonla alınan havayı kısıtlama ve akciğerde elastik recoili sağlar. Hem parietal hem de visseral plevrayı örten mezotel tabakanın; plevral yüzeyler arasında madde taşınımı, inflamatuvar yanıtta lökositlerin göçü gibi görevleri bulunmaktadır (12).

Plevral boşluk, vücuttaki diğer seröz boşluklara benzemekle birlikte genişlemiş bir doku alanı olarak da kabul edilebilecek yapıdadır. Dokulara oranla, yüksek oranda serbest sıvı içeriğine sahiptir. Plevral boşlukta, düşük konsantrasyonda (1 gr/dL) protein ile birlikte az miktarda sıvı bulunmaktadır (13).

Plevral boşluklar sayesinde, solunum hareketleri için gerekli akciğerler ile göğüs duvarı arasında mekanik bir bağlantı kurulur. Plevral boşluktaki negatif basınç ve az miktardaki seröz sıvı, nefes alıp verme sırasında uygulanan kuvvetleri göğüs duvarı ve akciğerler arasında aktarılabilen ve plevra yaprakları birbiri üzerinde kolayca kayabilmektedir. Düz, elastik ve kaygan bir zemin sağlayan bu seröz sıvı, akciğerlerin inspirasyon ve ekspirasyon sırasında rahat hareket etmelerini sağlamaktadır (10).

Kalp ve akciğerlerimiz, korunma zorunluluğu olan hayati organlarımızdır. Akciğerlerimiz, fonksiyonunu yerine getirebilmek için hem sürekli hacmi değişmeli hem de hareket edebilmelidir. Bu nedenle de göğüs kafesi diyaframla birlikte adeta körük şeklinde hareketli bir yapı oluşturmuştur. Akciğerin dış yüzeyi ile koruyucu görevi olan göğüs kafesinin iç yüzeyini örten elastik ve seröz yapıdaki plevra; akciğer, göğüs duvarı ve diyafram arası sürtünmeyi azaltır (14).

Kayganlaştırma görevini glikoproteinlerce zengin, hyalüronik asit içeren mezotelyal hücreler yerine getirir. Plevral kavite içinde bulunan sıvı miktarı, hidrostatik-osmotik

basınç ve plevra-lenfatik drenaj ile düzenlenir. Plevral kavitede bulunan fazla sıvı ve hücreler, solunum hareketleri yardımıyla stoma yoluyla uzaklaştırılır. Stoma, süzücü bir çukur şeklinde ön alt göğüs kafesi ile diyaframda bulunmaktadır (14).

2.2. Hidrostatik Denge ve Viskoz Akış

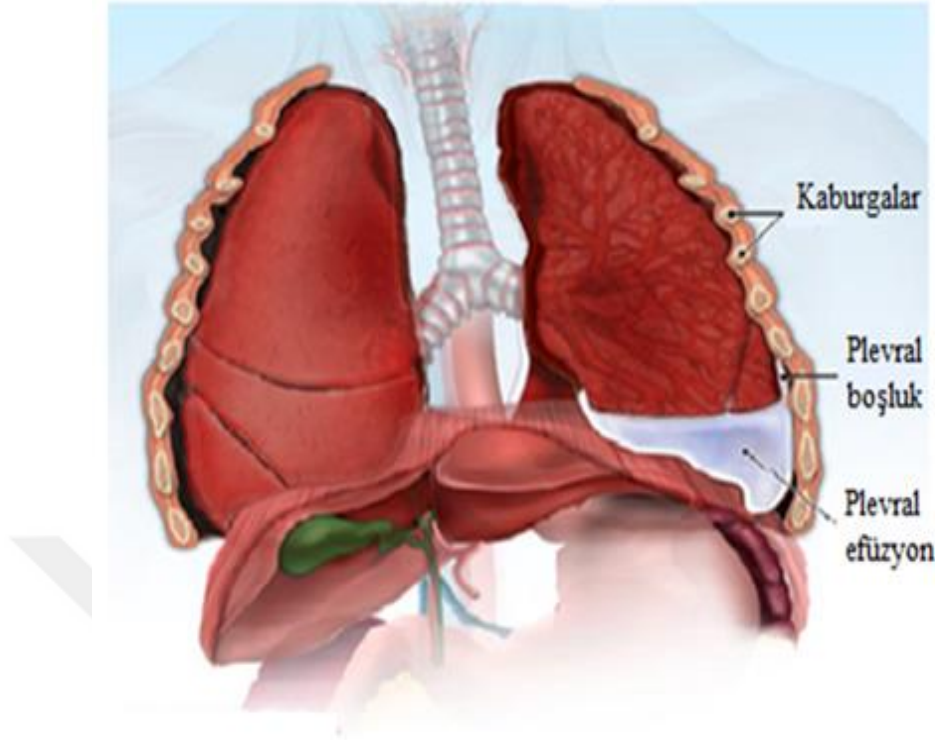
Göğüs duvarı ile akciğerden, plevral boşluğa doğru güç akışı iki yolla izah edilmektedir. Birinci yol Setnikar ve arkadaşları ile Agostoni ve arkadaşları tarafından ileri sürülen modeldir. Bu görüşe göre plevral sıvı, kapiller kandakine benzer şekilde 1 cm H₂O/cm hidrostatik denge ağırlığına sahip olup hidrostatik denge, hem hidrostatik hem de onkotik basınç eşit oluncaya kadar plevral sıvıdan kana doğru oluşan absorpsiyon ile meydana gelmiştir. Böylece akciğer ve göğüs duvarı birbirine yaklaşır. Emici basınç, 11 cm H₂O olarak hesaplanmıştır ve akciğerin son ekspiratuar akciğer hacmini koruması için gereken yüzey basıncından daha düşüktür. İki plevral yüzey arasında, iki temas noktası meydana gelmesiyle de plevral sıvı ile yüzey basıncı arasında farklılık oluşmaktadır (15).

İkinci görüşe göre ise plevral sıvı basıncının en büyük etkeni, plevral yüzey basıncıdır. Plevral sıvı basıncı, eşit yükseklikteki plevral yüzey basıncına eşittir. Plevral sıvının hidrostatik gradiyenti ve plevral yüzey basıncının vertikal gradiyenti arasındaki fark, bu farkı karşılayan viskoz basınç kaybı ile plevral sıvının aşağıya doğru akmasına neden olur. Plevral yüzeyler arasında bağlantı noktaları oluşmaz (15).

2.3. Plevral Efüzyon Oluşum Patofizyolojisi

Parietal plevra kılcallarından süzülen sıvının, plevral boşluğa geçmesi ve daha sonra parietal plevra lenflerinden absorbe edilmesiyle, normal şartlarda plevral sıvı oluşmaktadır. Normal şartlardakilerden daha fazla sıvı birikirse, efüzyonlar (Şekil 2) meydana gelmektedir. Plevral boşlukta normalde az miktarda sıvı bulunmaktadır. Bu sıvı sayesinde, akciğerler minimal sürtünme ile genişleyip daralabilmektedir (16).

Plevral efüzyon



Şekil 2. PE' un oluşumu. Göğüs kavitesinde bulunan visseral ve parietal membranlar arasındaki plevral boşluğa sıvı sızması sonucu, PE meydana gelmektedir (17).

Plevral sıvı hacmi; Starling kuvvetleri, parietal plevra lenfatik drenajı ve her iki plevra tabakası mezotelinden elektrolitlerle eşleşmiş sıvı absorpsiyonu ile oluşan içeri ve dışarı sıvı akımının bir dengesi sonucu oluşur. Starling' e göre, sıvının ve içerisindeki eriyiklerin yarı geçirgen bir membran boyunca net filtrasyon ya da reabsorpsiyonu, membranın her iki tarafındaki hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki denge tarafından belirlenir. Plevral yüzeyler için, plevral sıvı filtrasyon ve reabsorpsiyonunda esas bariyer plevral kapillerlerin endotelidir. Starling kuvvetlerindeki bir dengesizlik sonucu, plevral boşlukta oluşan aşırı su ve protein pulmoner lenfatiklere bırakılır (18).

Parietal plevra kapillerleri içindeki normal hidrostatik basınç, muhtemelen diğer sistemik kapillerler içine benzerdir (ortalama basınç yaklaşık 25 mmHg). Plevra içi basınç hafif subatmosferiktir. Hidrostatik basıncın karşısı, plazmada plevral sıvıya göre daha yüksek protein konsantrasyonuna bağlı oluşan, onkotik basınç farkıdır. Parietal plevral kapillerlerdeki hidrostatik basınç gradiyenti, onkotik basınç gradiyentini sürekli aştığı için, sıvı sürekli olarak plevral boşluğa filtre olur.

Visseral kapillerde, hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki denge tam tersinedir. Bu sebeple, hidrostatik ve onkotik basınçların dengesi, sıvının visseral plevral yüzey boyunca reabsorbsiyonu yönündedir (18).

Plevral sıvı reabsorbsiyonunda, mezotel de rol oynamaktadır. Hem sodyum hem de klor, plevral sıvıdan serozal yüzeydeki bir Na^+/K^+ ve $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ çiftli değişimi ve mezotelin interstisyel yüzeyindeki bir Na^+/K^+ pompası ile aktif olarak taşınır. Plevral membranlar boyunca Starling kuvvetlerindeki dengeler ve mezotel tarafından eriyik eşlikli sıvı emilimi sonucu, plevral boşluktaki sıvı hacmi minimumda tutulma eğilimindedir (18).

Parietal plevradaki lenfatikler, hem aşırı sıvıya karşı bir koruyucu görevi görür hem de proteinlerin plevral boşluktan alınarak ve dolaşan plazmaya geri döndürülmesini sağlar. Plevral lenfatikler, plazma ve plevral sıvı protein konsantrasyonları arasındaki farkı korumak için, yeterli proteini plevral boşluktan uzaklaştırarak plevral sıvı hacmini sabit tutar. Plevral boşluktaki aşırı sıvı, lenfatik akımı anlamlı olarak artırır. Tam tersine, lenfatik tıkanma plevral sıvı birikimine neden olur (18).

PE, plevra veya ekstraplevra özellikle de kardiyopulmoner kaynaklı olabilir. Fizyolojik olarak plevra sıvısı transuda olup yaklaşık 0,1-0,2 mL/kg vücut ağırlığı hacmindedir. Sıvı oluşum oranı drenaj kapasitesini aşınca, fazla miktarda plevra sıvısı meydana gelir. Bu olay plevra sıvısının oluşumunun artması, sıvı emiliminin azalması veya her iki durumda da meydana gelebilir (19).

Dispne, plöritik göğüs ağrısı, öksürük, ateş, titreme ve kilo kaybı PE semptomlarıdır. PE' ların klinik belirtileri, altta yatan akciğer hastalıklarına bağlıdır. Fiziksel incelemede sıvı miktarı 300 mL' den az ise, PE ince ya da normal görünümündedir (1).

PE, farklı etyolojilere sahip akciğer sağlığı ile ilgili problemleri ifade etmektedir. En yaygın etyolojisi malignasyon olup, akciğer ve meme kanseri metastazları ile ilgili çok sayıda olgu mevcuttur. Bu klinik duruma, çok sayıda bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalık da katkıda bulunmaktadır. Marel ve arkadaşları, PE oluşumuna neden olan sorunların dağılımının, coğrafik açıdan farklı olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). PE oluşum nedenleri (Tablo 1) 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Genel olarak PE oluşum nedenleri (21).

Mekanizma	Örnek
Plevral sıvı oluşumunun artması	
Akciğerde interstisyel sıvı artışı	Pnömoni, pulmoner emboli
Plevrada intravasküler basınç artışı	Sağ veya sol ventrikül yetmezliği
Plevrada kapiller geçirgenlik artışı	Plevral inflamasyon, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) artışı
Plevral sıvı protein düzeyinin artması	Pulmoner ödem, hemotoraks
Plevral basıncın azalması	Akciğer atelektazi, trapped akciğer
Peritoneal kavitede sıvı artışı	Asit, periton diyalizi
Torasik kanal hasarı	Şilotoraks
Torakstaki kan damarlarının hasarı	Hemotoraks
Plevral sıvı absorpsiyonunun azalması	
Parietal plevra lenfatik drenajda tıkanma	Kanser, lenfoma
Sistemik vasküler basıncın artması	Vena cava superior sendromu veya sağ ventrikül yetmezliği
Plevra aquoporin sisteminin hasarı	

PE analizleri; hastanın hikayesini, fiziksel muayenesini ve göğüs incelenmesini içeren bir süreçtir (22).

2.4. Plevral Sıvının İlk Değerlendirmesi

PE varlığı, genellikle posteroanterior ve lateral göğüs radyografisi çekilmesi ile tespit edilir. Bazı durumlarda emin olunamayabilir ki bu durumda bilgisayarlı tomografi (BT)

veya ultrason tercih edilir. Böylece hem plevral kalınlaşma ile plevral sıvı arasındaki fark anlaşılır, hem de küçük efüzyonlar tespit edilebilir (23).

2.5. Plevral Efüzyonlu Hastalara Yaklaşım

2.5.1. Tıbbi hikaye ve fiziksel muayene

PE' lu bir hastanın tıbbi hikaye ve fiziksel muayenesi, efüzyonun transuda veya eksuda olup olmadığı ile ilgili doktora rehberlik edebilir. Bu kritik ayırım, ayırıcı tanıyı daraltarak daha ileri araştırmalara yönlendirir. Yalnızca klinik değerlendirme, sıklıkla transuda efüzyonları tanımlamada yeterlidir. Bu nedenle göğüs radyografisiyle sol ventriküler yetmezliği gibi bir klinik durumu doğruladıktan sonra, atipik bulguların olması veya tedaviye yanıt alınamaması hariç bu efüzyonlardan örnek almaya gerek yoktur (3).

Küçük efüzyonlar, genellikle asemptomatik iken geniş olanlar hemen her zaman dispne ve trepopneye sebep olmaktadır. Genellikle, efüzyon boyutuyla nefes darlığı birlikte seyretmektedir. Trepopne, pozisyona bağlı dispne durumudur. Göğüs ağrısı, parietal plevra kaynaklıdır (16).

Fiziksel muayenede perküsyon, PE' u belirlemede oldukça önemlidir. Taktil fremitus varlığı ile PE belirlenebilir. Asimetrik göğüs genişlemesi ve bronşial solunum sesi de fiziksel muayene ile elde edilebilen bulgulardır (16).

Pulmoner embolisi ve PE' u olan hastaların yaklaşık % 75' inin, plevral ağrı hikayesi vardır. Bu efüzyonlar hemitoraksın üçte birinden azını işgal etmeye meyillidir ve dispne genellikle efüzyonun boyutuyla orantılı değildir. Plevral sıvı testleri, pulmoner emboli tanısı koymaya yardımcı olmadığından, tanı koymada hata yapmamak için çok dikkat edilmesi gerekmektedir. Hastaların ilaç hikayesi de önemlidir. Nadiren de olsa eksuda PE' a neden olan ilaçlar bildirilmiştir. Bilinen veya şüphelenilen asbestoz maruziyeti ile ilgili detaylı hikaye alınmalıdır (3).

PE' lu hastaların tıbbi hikayesi ve fiziksel muayenesi PE nedeninin gösterilmesinde yardımcı olabilir. PE' ların potansiyel nedenleri ve bulguları (Tablo 2)' de belirtilmiştir.

Tablo 2. PE' larda tıbbi hikaye ve fiziksel muayene (16).

Bulgular (Hikaye)	PE potansiyel nedenleri
Abdominal ameliyat	Post abdominal ameliyat, subfrenik apse, pulmoner emboli.
Asbeste maruz kalma	Mezotelyoma, benign asbestoz plevral efüzyon (BAPE).
Kanser	Malignite, paramalign efüzyonlar (pulmoner emboli, atelektazi, postobstrüktif pnömoni, post radyasyon terapisi).
Kardiyak yöntemler veya miyokard infarktüsü (MI)	Koroner arter bypass ameliyatı, postkardiyak hasar.
Siroz	Hepatik hidrotoraks, spontan bakteriyel plevrit.
Pulmoner tüberküloz (tbc) için kollaps tedavisi	Tbc veya piyojenik ampiyem, piyotoraks ilişkili lenfoma.
Diyaliz	Kalp yetmezliği, üremik plevrit, sekonder olarak periton diyalizinde.
İlaç kullanımı	İlaça bağlı efüzyon (dasatinib, gonadotropinler, amiodaron).
Özefagus ameliyatı, dilatasyon veya endoskopi	Şilotoraks, özefagus perforasyonu.
Kalp yetmezliği	Kalp yetmezliğine bağlı efüzyon.
İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV)	Pnömoni, tbc, primer efüzyon lenfoma, kaposi sarkomu.
Sinir sistemi cerrahisi	Ventrikuloperitoneal şant, ventrikuloplevral şant, duroplevral fistül.
Pankreatik hastalıklar	Pankreatik efüzyon (pankreatik- plevral fistül).
Bulgular (Semptom)	PE potansiyel nedenleri
Ateş	Parapnömonik efüzyon/ampiyem, tbc, viral plevrit, lupus plevrit.
Hemoptizi	Akciğer kanseri, tbc, pulmoner emboli, parapnömonik efüzyon.
Kilo kaybı	Kanser, ampiyem, tbc.

PE' un ayırıcı tanısını yapabilmek için, hastaların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekir. Ayrıntılı bir ön değerlendirme, PE ayırıcı tanısında birçok gereksiz işlemin yapılmasını engelleyecek, erken tanı ve tedavi imkanı sağlayacaktır (2).

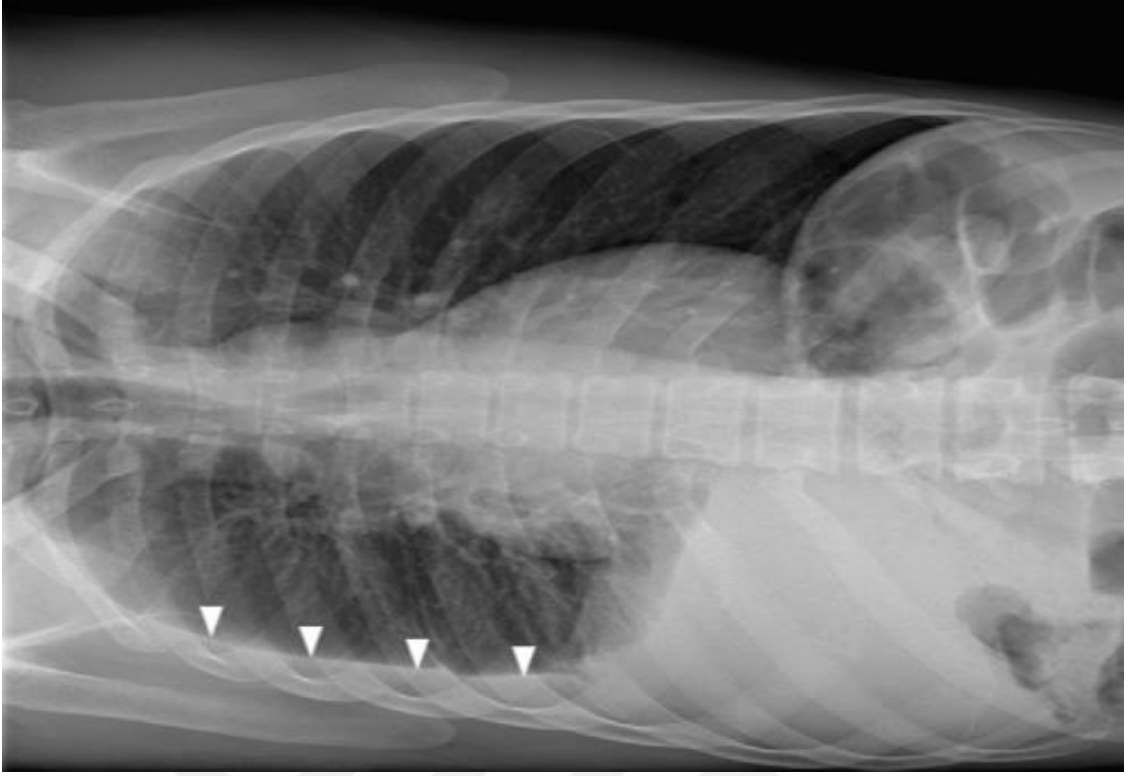
2.5.2. Tanısal görüntüleme yöntemleri

2.5.2.1. Göğüs radyografisi

PE' ların, düz göğüs radyografisindeki özellikleri genellikle karakteristiktir. Posteroanterior göğüs radyografisinde 200 mL civarında plevral sıvı bulunması, anormal bir durum olduğunu gösterir. Ayrıca 50 mL plevral sıvı, lateral göğüs radyografisinde kostofrenik açı küntleşmesinin ortaya çıkmasına neden olur (3).

PE şüphesi, öncelikle göğüs radyografisi ile teyit edilmelidir. Az miktar plevral sıvı, ayakta çekilen posteroanterior ve lateral göğüs radyografisinde, yüzeysel veya keskin kenarlı posterior ve lateral kostofrenik açıya neden olur. Etkilenmiş kısmın aşağıda olduğu lateral dekubit radyografileri (Şekil 3) küçük efüzyonları tespit etmede posteroanterior radyografilere göre daha hassastır (16).

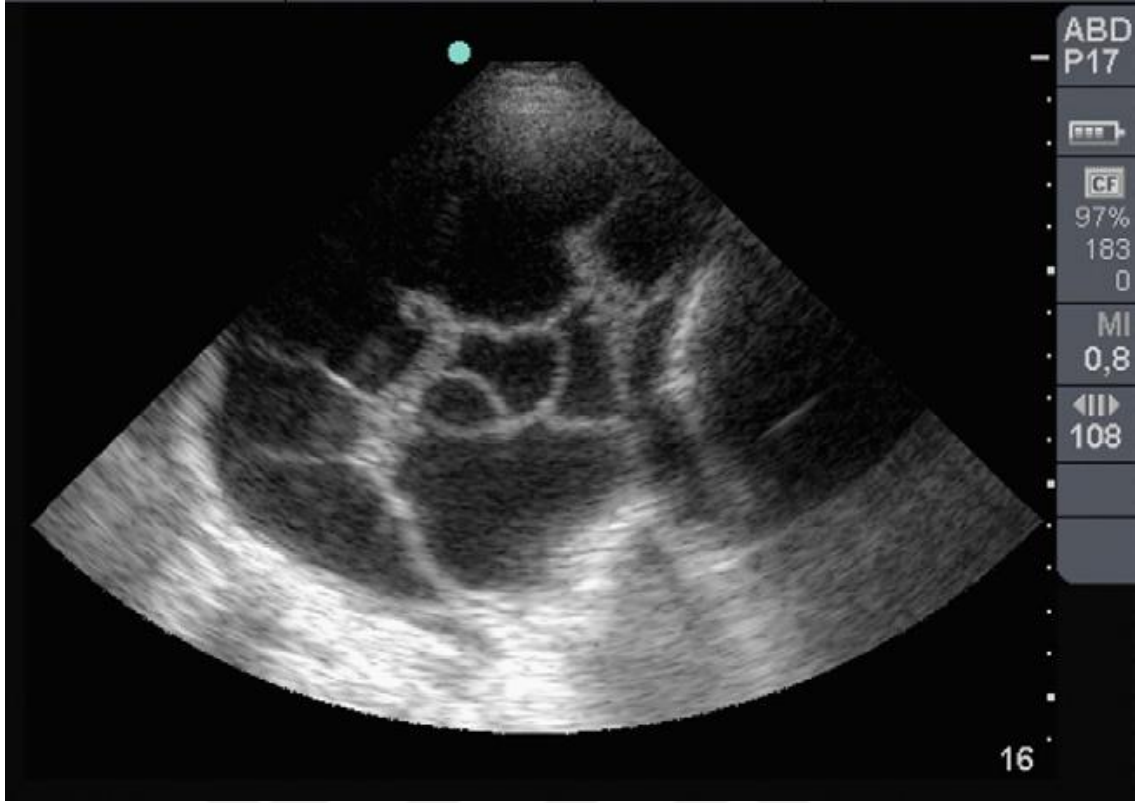
Yoğun bakım ünitelerinde çoğu göğüs radyografisi, anteroposterior yatay inceleme ile çekilir. Bu durumda serbest plevra, göğüsün bağımlı bölgesinde arkaya doğru yayılır. Plevral sıvı hacmi, yatay konumda çekilen göğüs radyografilerinde genellikle gözden kaçırılır. Normal görünmesi de efüzyonun olmadığı anlamına gelmez (3).



Şekil 3. Lateral dekubit radyografide az miktar plevral sıvı (16).

2.5.2.2. Ultrasonografi

Torasik ultrasonografi, plevral sıvının lokalizasyonu, karakterizasyonu ve aspirasyonu için standart yapılması gereken işlem olarak kabul görür. PE' un teşhisinde ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Plevral sıvıyı tespit etmede de göğüs radyografisine nazaran daha hassastır (16). (Şekil 4)' te parapnömonik efüzyon ultrasonografisi gösterilmektedir.



Şekil 4. Ultrasonografide çoklu bölümlerde komplike parapnömonik efüzyon (16).

Ultrason, küçük miktarlarda plevral sıvı değerlendirilmesi için kullanışlıdır. Böylece torasenteze ya da drenaja karar verilebilir (1). Ultrasonun plevra sıvısındaki septasyonu saptaması, BT' ye göre daha duyarlıdır. Ultrason ile malign efüzyonlar, benign efüzyonlardan ayırt edilebilir. Qureshi ve arkadaşları ultrasonun, malign bir tanı için % 95, 1 cm' den büyük olan parietal plevra kalınlaşması için % 95, visseral plevra kalınlaşması için % 100, 7 mm' den büyük olan diyafram kalınlığı için % 95 ve diyaframdaki nodüller için de % 100 duyarlı olduğunu rapor etmiştir. Ultrason rehberliği, torasentezi takiben iatrojenik pnömotoraks insidansını azaltır. Çoğu çalışma, bu etkinin efüzyon boyutundan bağımsız olduğunu göstermiştir (3).

Hastanın iri olması, akciğer parankimasında hava bulunması ve kemik yapıların komşuluğu gibi nedenlerle ultrasonun rolü sınırlıdır. Özellikle torasentez amacıyla deriden giriş yapılacak yerin belirlenmesinde veya drenaj için kateter yerleştirilmesinde BT ultrasondan daha kullanışlıdır (1).

2.5.2.3. Bilgisayarlı tomografi

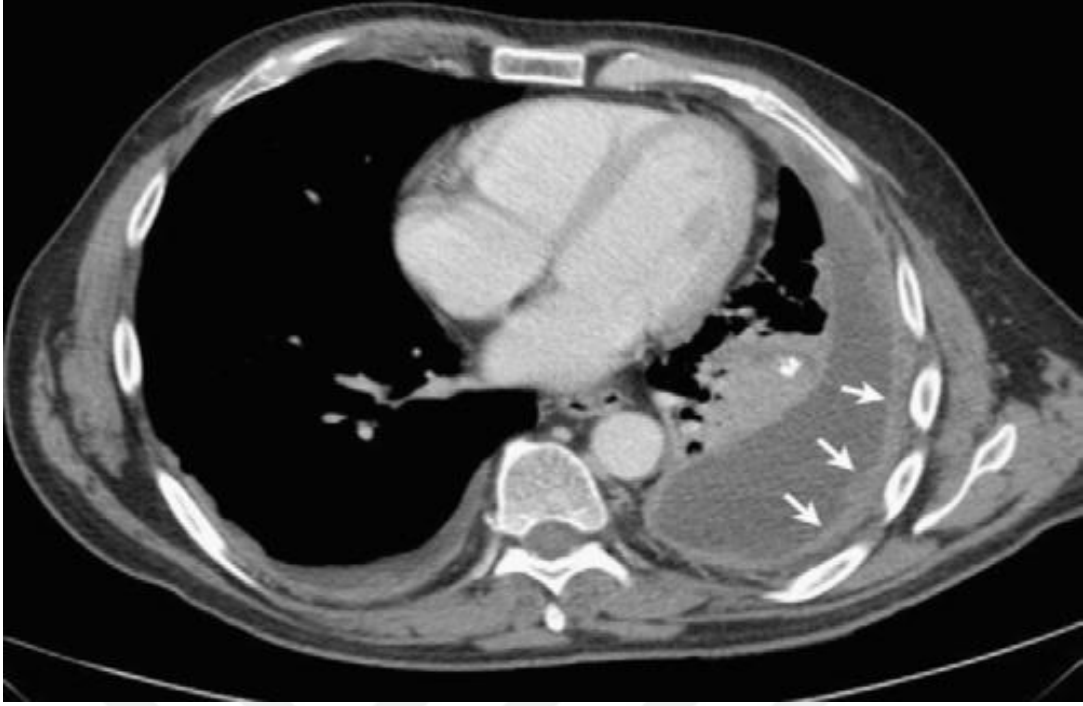
- PE için BT taramaları, plevral sıvı drenajı tamamlanmadan önce yüksek kontrastlı yapılmalıdır.
- BT taramaları, tanı konulmamaış eksuda efüzyonlar ve benign plevral kalınlaşma ile maligniteyi ayırmada kullanışlı olabilir.
- BT taramaları, başlangıç tüp drenajının başarısız olduğu ve ameliyat düşünülen komplike plevral enfeksiyonlar için talep edilmelidir.

BT, özellikle ampiyem teşhisinde ve akciğer apsesi ile ampiyemi ayırmada kullanışlıdır. Plevral mezotelyomayı metastatik plevral maligniteden ayırt etmede ise kullanışlı değildir (3).

BT, kontrast intravenöz infüzyonu takiben 60-90 saniye gecikme ile görüntü elde edilebilmesini sağlar. Genellikle 1 cm' den büyük plevral nodüller (Şekil 5) ve plevral kalınlaşma (Şekil 6) maligniteyi işaret etmektedir. BT ve manyetik rezonans (MR), daha ileri tanısal görüntüleme yöntemleridir (16).



Şekil 5. Ok işareti ile gösterilen kısımlarda mezotelyomalı hastada plevral nodüller (16).

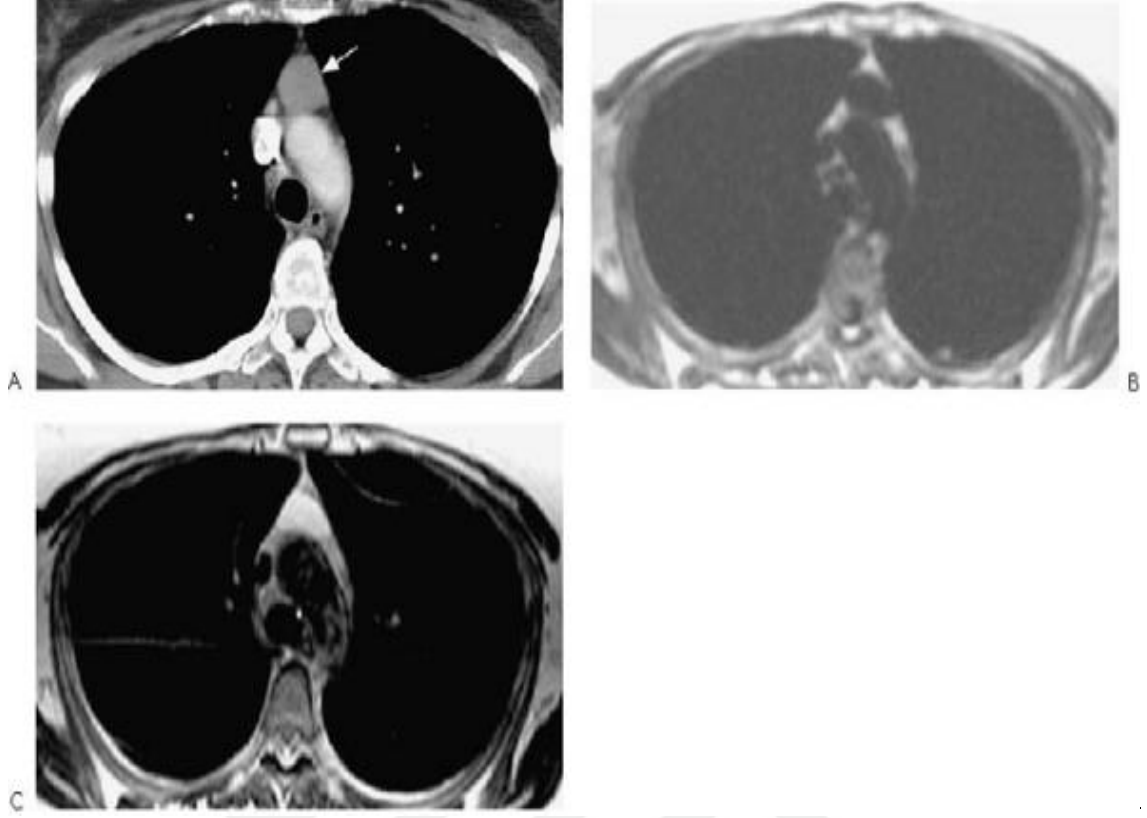


Şekil 6. Malign efüzyonda ok işareti ile gösterilen kısımlarda plevral kalınlaşma (16).

2.5.2.4. Manyetik rezonans

Bazı çalışmalarda, plevral malignitelerdeki morfolojik özelliklerin MR ile ayrımını yapmanın BT ile eşit derecede, diyafram ve göğüs duvarını değerlendirmede ise daha üstün olduğu belirtilmiştir. MR' a erişim sınırlıdır ve rutin olarak PE' ları incelemek için de bir yer bulunmamaktadır. Belki, kontrast maddenin kontrendike olduğu hastalarda plevral hastalığı doğru belirlemek için kullanılabilir. Dinamik kontrast MR, plevral mezotelyomada yanıtın izlenmesi açısından kemoterapiye umut vermektedir (3).

MR' ın mediastinal kütlelerin değerlendirilmesindeki rolü sınırlı iken yumuşak dokuları görüntülenmede ise üstündür. Akciğer kanserinin, yumuşak dokulara invazyonu ve mezotelyoma gibi tümörlerin derecesinin tanımlanmasında kullanışlıdır. Pancoast tümöründe nörovasküler tutulumun değerlendirilmesi ve mezotelyomada preoperatif evrelemede, mediastinumda parakardiyak kütle tarafından kardiyak invazyonun derecelendirilmesinde ve mediastinal kütlenin solid veya kistik karakterizasyonunu yapmakta kullanılmaktadır (24).



Şekil 7. Mediastinal kütlenin değerlendirilmesinde MR' ın rolü. A: Bilgisayarlı göğüs tomografisinde ön mediastinumda iyi tanımlanmış düşük atenüasyonlu lezyonlar ok işareti ile gösterilmiştir. Basit kist teşhisi için lezyonun atenüasyon değerleri yeterince düşük değil. B: T1 ağırlıklı MR, T1 ağırlıklı görüntülemelerde düşük sinyal yoğunluğu olduğunu gösterir. C: T2 ağırlıklı MR, sinyal atenüasyonunda belirgin artış, ağırlıklı olarak sıvı içeriği göstermektedir (24).

2.5.3. Plevral efüzyon tanısında girişimsel yöntemler

2.5.3.1. Perkütanöz plevral biyopsi

Plevra iğne biyopsisiyle, parietal plevradan küçük numuneler alınabilir. Bu amaç için en sık kullanılan biyopsi iğneleri, Cope ve Abrams iğneleridir. Yapılan bir çalışmada, tanıya olan katkıları açısından Cope ve Abrams iğneleri arasında farklılık gözlenmemiştir (12).

Yüksek kontrastlı BT, genellikle PE' lu bir hastada anormal plevrada fokal alan gösterir. Kesici iğne biyopsisi ile görüntü eşliğinde bu fokal alandan biyopsi yapılabilir ve malignite tanısında kör plevra biyopsisinden daha fazla verime sahiptir. Maligniteden kuşulanıldığında, yüksek kontrastlı BT' de plevral nodül görülen tanı konulamamış PE' da, kesici iğne biyopsisi metodu seçilmelidir. Tbc insidansı yüksekse, Abrams iğne

biyopsileri tanıda kullanışlıdır. Ancak torakoskopi ve görüntü kılavuzluğunda kesici iğne biyopsisi ile tanı verimi daha iyidir (3).

2.5.3.2. Torasentez

Torasentez, plevral sıvının iğne veya kateter yardımıyla aspire edilmesi işlemidir. Tanı ve tedavi amacıyla kullanılabilir. Torasentez; hastaların % 75’ inde tanı konulmasında, % 5’ inde de yol göstermede etkilidir. Tanısal torasentez, plevral sıvının etyolojik açıdan incelenmesi için tanısal amaçla yapılır. Lateral dekübit göğüs radyografilerinde 10 mm’ den daha kalın ve nedeni bilinmeyen plevral sıvılar için kullanışlıdır. Tedavi amaçlı (terapötik) torasentez, PE’ a sekonder olarak gelişen dispnenin ortadan kaldırılması, akciğer parankiminin daha iyi değerlendirilebilmesi için plevral sıvının boşaltılması, plevral enfeksiyonların tedavisi ve parsiyel spontan pnömotoraks için endikedir. Plörodezi yapılmayan hastalara işlem tekrarlanabilir (1, 25).

Torasentez, sıvı örneklerin sadece transuda eksuda ayrımı yapmak için kullanılan bir yöntem olmaktan ziyade, hastadan hacimce fazla efüzyonun çıkarılmasını da sağlayarak, semptomatik olarak rahatlatan temel ve değerli bir yöntemdir (1). Kalp yetmezliği olan hastalar hariç, 1 cm’ den daha geniş yüksekliğe sahip PE’ u olan tüm hastalara uygulanabilir. Kalp yetmezliği olanlarda ise; hastada ateş veya göğüste plöritik tarzda ağrı var ise, efüzyon tek taraflı veya boyutları önemli derecede farklı ise, efüzyon kardiyomegali ile ilişkili değilse ve kalp yetmezliği tedavisine efüzyon cevap vermiyorsa torasentez yapmak gerekir (23).

Hemotoraks gibi kanamalı bir durum olduğunda ya da plevral boşlukta cerahat var ise acilen torasentez yapılması gerekir. Efüzyonun az olması gibi elde edilmesinin zor olduğu durumlarda, oluşabilecek riskleri asgari düzeye indirmek için torasentez ultrason eşliğinde yapılmalıdır. Torasentez işlemi esnasında hava gelmediği sürece göğüs radyografisine gerek kalmaz (23). Pnömotoraks, hemotoraks, reekspansiyon pulmoner ödem ve organ yaralanmaları torasentezin komplikasyonlarıdır (1).

2.5.3.3. Torakoskopi

Torakoskopi, visseral ve parietal plevrayı direk görüntüleme ve biyopsi almayı sağlayan, tanı ve tedavi amacıyla kullanılabilen girişimsel bir yöntemdir. Özellikle, tbc ve PE' u olan hastalarda kullanılan bu yöntem, ilk kez 1910 yılında Hans Cristian Jacobaeus tarafından uygulanmıştır (26).

Torakoskopi, tanısal plevral aspirasyonun yetersiz kaldığı ve şüpheli malign bir durumun bulunması halinde, eksuda PE' lar için seçilebilecek bir inceleme yöntemidir. Tanısal plevral aspirasyonun negatif olduğu ya da sonuç vermediği semptomatik PE' u olan hastalarda, daha sonrasında seçilecek yöntemin komplikasyonsuz olması ve olasılıkla plörezi de gerekeceğinden önerilir. Torakoskopi lokal anestezi ve video yardımcı torakoskopik cerrahi (VYTC) yöntemleri ile yapılabilir (3).

Lokal anestezi ile yapılan torakoskopi, iyi tolere edilebilir ve güvenli bir yöntemdir. Majör komplikasyonları, hastaların % 2,3' ünde görülen ampiyem, hemoraji ve pnömonidir. Malign plevral hastalıklardaki tanısal duyarlılığı % 92,6' dır. Genel anestezi verilerek, göğüs cerrahları tarafından yapılan VYTC, ciddi rahatsızlığı bulunan hastalar için uygun bir metod değildir. Malignitelerde, duyarlılığı yüksek (% 95) komplikasyon oranı düşüktür (3).

Özellikle cerrahi işlemi yapan hekimin işlem esnasında, isterse diğer toraks cerrahisi seçeneklerini uygulayabilecek olması açısından VYTC, lokal anestezi torakoskopiden üstündür. Özellikle de akciğerin trapped veya ekspanse olabilecek serbestlikte olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanışlıdır. Trapped akciğer sendromunda, plörodezinin etkili olma olasılığı daha az olduğundan, VYTC esnasında kalıcı plevral kateter yerleştirilebilir (3).

2.5.3.4. Bronkoskopi

Bronkoskopi, havayollarının ve akciğer parankiminin incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Rijit veya flexible bronkoskopi teknikleri kullanılarak yapılabilir. Pulmoner hastalıkların erken dönemde tanı ve tespitinde önemlidir. Bronşial tümör biyopsisi,

bakteriyel arındırma, sitoloji veya mikrobiyoloji için fırça biyopsisi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi durumlarda uygulanabilir (27).

Rijit bronkoskopi, 1897 yılında Gustav Killian tarafından bulunmuş, yabancı cisimlerden havayolunun opere edilmesi ve difteri enfeksiyonu nedeniyle oluşan trakeal stenoz için kullanılmıştır. Ancak 1950 yıllarında, daha çok akciğer kanseri tanısı koymak için kullanılmış, daha sonra da optik sistemlerin gelişmesiyle 1967’ de Shigeto Ikeda tarafından ilk olarak flexibel fiberoptik bronkoskop kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde pulmoner rahatsızlıklar için kullanılsa da, halen tedavi edici bir yöntem olarak ortak kabul görmemektedir (28).

Bronkoskopi tanı koymak için rutinde kullanılmamalı, hemoptizi ve bronş obstrüksiyonu olması durumunda düşünülmelidir. Ayrıca tanısal değeri çok düşük olduğundan, tanı konulmamış PE’ lu hastaların incelenmesindeki rolü de sınırlıdır (3).

Yaygın olarak, akciğer kanseri şüphesinde endikedir (28). Göğüs radyografisi veya BT’ de pulmoner infiltrat veya kütle gözlenmesi, hemoptizi bulunması, masif PE varlığı ve mediasten tarafa doğru yer değiştirmesi durumlarında bronkoskopi kullanışlıdır (23). Bronkoskopi gerekliliğine karar verilirse, plevral sıvı tarafından dış havayolu üzerinde bir bası olmadığına emin olunup, plevral drenajdan sonra yapılmalıdır (3).

2.5.4. Plevral sıvı analizleri

2.5.4.1. Plevra sıvısının dış görünümü

Plevral sıvı, dış görünüş itibariyle de bazı durumları akla getirebilir. Plevral sıvının bulanık olması; ampiyem, şilotoraks gibi yüksek lipid seviyelerini ya da hücrelerin varlığını gösterirken, plevral sıvıda kan bulunması; malign bir durumu, pulmoner emboliyi ya da pnömöni rahatsızlıklarını düşündürür (23). Kan içeren sıvı (eritrosit sayısı >10.000 mL) başta malignite olmak üzere travma (en son kardiyak ameliyatı), pulmoner emboli veya pnömöni olasılığını düşündürmektedir. Pulmoner emboli bulunan hastaların % 60’ ında ve kanser hastalarının % 40’ ında, PE kanlı görünüme sahiptir. Transuda efüzyonların % 85’ inden fazlası beklenen sulu görünüme sahip değildir (16).

Yedi yüz altmış altı hastanın PE' u ile yapılan bir çalışmada; 82 transuda PE 'a sahip hastanın çoğunun (% 67) efüzyonunun saman renginde, 11 (% 13)' inin sulu görünümde, % 11' inin kanlı, % 9' unun ise bulanık olduğu ancak bu niteliklerin eksuda efüzyonlarda da bulunduğu rapor edilmiştir. Altmış bir hastaya ait şilotoraks örneğinde yapılan lipoprotein analizinde, örneklerin yarısından fazlasının süt görünümünde olmadığı ancak bunun açlık dönemiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (22).

2.5.4.2. Plevral sıvının işlenmesi

Aspire edilen sıvı, hemen uygun tüpe konularak 4 saat içerisinde analiz edilmelidir. 20-40 mL plevral sıvı, analiz için yeterlidir. Alınan numune biri biyokimya (5 mL), biri mikrobiyoloji (5-10 mL), diğeri de sitolojik analizler (10-25 mL) için olmak üzere üç ayrı steril tüpe konulmalıdır. Tüpler antikoagulanlı olmalı, antikoagulan olarak da heparin veya etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içermelidir. Plevral pH tespitinde havayla temas önlenmelidir. Bu şekilde anaerobik ortam da sağlanmış olur ve kan gazı ile ölçüm yapılabilir. Kan kültür şişelerine 2-5 mL plevral sıvı konularak aerobik ve anaerobik bakteri kültürü yapılabilir (16).

2.5.4.3. Karakterizasyonu

PE, Light kriterlerine göre transuda ve eksuda şeklinde sınıflandırılır. Bu tanımlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Transuda ve eksuda arasındaki farklar (Tablo 3)' te gösterilmiştir (1).

Tablo 3. Transuda ve eksuda arasındaki farklar (1).

	Transuda	Eksuda
Görünüm	Seröz	Bulanık
Lökosit	< 10.000/mm ³	> 50.000/mm ³
pH	> 7.2	< 7.2
Protein	< 3.0 g/dL	> 3.0 g/dL
Seruma göre plevral sıvı protein oranı	< 0.5	> 0.5
LDH	< 200 IU/L	> 200 IU/L
Seruma göre plevral sıvı LDH oranı	< 0.6	> 0.6
Glukoz	≥ 60 mg/dL	< 60 mg/dL

Light kriterleri üç parametreden oluşmaktadır.

- Plevral sıvı protein düzeyi/serum protein düzeyinin 0.5' in üzerinde olması.
- Plevral sıvı LDH düzeyi/serum LDH düzeyinin 0.6' nın üzerinde olması.
- Plevral sıvı LDH düzeyinin 200 U/L'den fazla olması.

Plevral sıvı, bu kriterlerden en az biri varsa eksuda, hiçbiri bulunmuyorsa transuda olarak sınıflandırılır. Ayrıca, plevra sıvısı protein değerinin 3 g/dL olması da transuda eksuda ayırımında kullanılmıştır (1).

Light kriterleri, eksuda ayırımı için neredeyse % 100 duyarlı iken, kalp yetmezliği nedeniyle oluşan PE' ların % 20' si diüretik aldıktan sonra eksuda efüzyon kriterine uymaktadır (23).

Light kriterleri kullanılarak, transudanın eksuda olarak belirlendiği bu yanlış sınıflandırma, muhtemelen diüretik tedavisi gören kalp yetmezliği olan hastalarda veya PE eritrosit sayısı 10.000/mm³' ten daha fazla olan hastalarda meydana gelmektedir. Bu yanlış sınıflandırmayı önleyerek transudaları tanımlayabilmek için, serum ile plevral sıvı arasındaki albumin ve protein düzeylerinin farkına bakılabilir. Serum albumin düzeyi ile plevral sıvı albumin düzeyi arasındaki fark 1,2 g/dL' den büyük veya serum

protein düzeyi ile plevral sıvı protein düzeyi arasındaki fark 3.1 g/dL' den büyük ise efüzyonun transuda olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (22).

2.5.4.4. Plevral sıvı diferansiyel hücre sayımı

Fibrin oluşumunun önlenmesi ve hatalı sonuçlara yol açmaması için, plevral sıvı plastik veya cam, antikoagulanlı tüpe konulmalıdır (23). Yüzde ellinin üzerinde nötrofil plevral sürecin akut, yüzde ellinin üzerinde lenfosit ise kronik olduğunu gösterir. Nötrofillerin baskınlığı parapnömonik efüzyonlarda ayrıca pulmoner emboli, pankreatit, malignite (% 20) ve tbc' da (% 10) görülebilir. Malignite ve tbc, daha çok lenfositik efüzyonlardan sorumludur. Eozinofilik PE' lar % 10' dan fazla eozinofil düzeyine sahip olup bu efüzyonların yarısından fazlasını malign veya idiyopatik olgular oluşturmaktadır (16).

Plevral sıvı C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonu 45 mg/dL' den fazla olan nötrofilik eksuda parapnömonik efüzyonu, CRP konsantrasyonu 100 mg/dL' den fazla olan nötrofilik eksuda ise komplike parapnömonik efüzyonu işaret etmektedir (16). Malign ve tbc PE' lar analiz edildiğinde, lenfositik hücrelerin baskın olduğu görülür. Ampiyem ve parapnömonik efüzyonlarda da nötrofil miktarında artış olduğu görülmektedir (29) .

2.5.4.5. Plevral sıvı pH, glukoz ve laktat dehidrogenaz düzeyi

- Pürülan olmayan efüzyonlarda, plevral enfeksiyondan şüphelenildiğinde uygun toplama teknikleri kullanarak, kan gazı cihazı ile plevral sıvı pH' sı ölçülmelidir.
- Örneklerde, hava veya lokal anesteziklerin bulunması durumunda pH değişebileceğinden dikkat edilmelidir.
- Parapnömonik efüzyonlarda pH < 7,2 ise tüp drenajı gerekir (3).

Plevral sıvı, anaerobik koşullarda heparin içeren enjektöre alınarak kan gazı cihazında ölçülmelidir. Genellikle, plevral sıvı glukoz düzeyi düşük olduğunda plevral sıvı pH değeri de düşük, LDH düzeyi ise yüksek olmaktadır. LDH düzeyinin çok yüksek olması (> 1000 U/L) genellikle komplike parapnömonik efüzyonlarda ve tbc plörezi olgularının % 40' ında görülmektedir (23). Plevral sıvıda, düşük pH ve glukoz genellikle birlikte seyreder. Plevral sıvı pH değeri 7.20' nin altında veya plevral sıvı

glukoz değeri 60 mg/dL' nin altında ise, genellikle parapnömonik efüzyon için drenaj yapılması gereğini gösterir (22). LDH yüksekliği plevral inflamasyonun bir göstergesidir. Plevral sıvı LDH ve plevral sıvı LDH/serum LDH düzeyi parapnömonik, malign ve tbc efüzyonlarda anlamlı olarak yükselmektedir (30).

Klinik uygulamada plevral sıvı pH' sının en önemli kullanımı, plevral enfeksiyonun tüp drenaj yöntemiyle tedavisine karar vermede yardımcı olmasıdır. Malign efüzyonlarda, komplike PE' larda, romatoid artrit (RA) gibi konnektif doku hastalıklarında, tbc' a bağlı PE' larda ve özefagus rüptüründe pH asidiktir (< 7,30) ve bu durumları ayırt etmede kullanılamaz (3).

Patolojik olmayan durumlarda plevral sıvı glukoz düzeyi, kan glukoz değerine eşittir. Plevral sıvı glukoz düzeyi komplike parapnömonik efüzyon, ampiyem, romatoid plörit, tbc, malignite ve özefagus rüptürüne bağlı PE' larda düşük (< 3.4 mmol/L) olabilir. Çok düşük plevral sıvı glukozu (< 1.6 mmol/L) en sık RA ve ampiyemde görülür. Glukoz, plevral enfeksiyonlarda genellikle düşük olsa ve plevral sıvı pH değeri ile uyum gösterse de göğüs tüpü drenajı için doğruluğu pH' dan anlamlı derecede düşüktür (3).

2.5.4.6. Plevral sıvı adenoazin deaminaz düzeyi

Adenoazin deaminaz (ADA), lenfoid seri hücrelerin farklılaşmasında rol oynamaktadır. Tbc plörezi tanısı için % 85-95 spesifiteye sahiptir. Plevral sıvıda 40 U/L 'den büyük olduğunda % 90-100 spesifiktir (23). ADA düzeyi, tbc' a bağlı PE' ların çoğunda yüksek düzeydedir. ADA yüksekliği ampiyem, romatoid plörezi ve bazı malign durumlarda da görülebilir. ADA-2 ölçümü yanlış pozitifliği azaltabilir (3). Plevral sıvı ADA düzeyinin 250 U/L' den fazla oluşu, daha çok ampiyem veya lenfoma durumlarını düşündürmektedir (16).

2.5.4.7. Plevral sıvı amilaz düzeyi

Plevral sıvı amilaz düzeyi, serum amilaz düzeyinin üst sınırından daha yüksek veya plevral sıvı amilaz/serum amilaz oranı 1.0' den büyük ise, yüksek kabul edilir. Bu durum pankreatit, pankreatik psödokist, özefagus rüptürü, rüptüre ektopik gebelik veya plevral maligniteyi (özellikle adenokarsinoma) düşündürür. Pankreas hastalığıyla ilişkili

PE' lar genelde pankreatik amilaz içerir (3). Plevral sıvı amilaz düzeyinin, serum amilaz üst limitinden yüksek oluşu % 55 olasılıkla tümör, % 13 olasılıkla da tbc olgularında meydana gelmektedir (22).

2.5.4.8. Plevral sıvı trigliserid düzeyi

Plevral sıvı süt görünümündeyse, şilotoraks veya psödoşilotoraks düşünülmelidir. Ampiyem, bazen şilus ile karışabilecek kadar bulanık olabilir. Santrijüj edildiğinde ampiyemde süpernatant berrak iken, şilöz efüzyonda süt görünümü korur. Açlık durumunda, şilusun süt görünümünde olmayacağı da unutulmamalıdır (3).

TG değerinin yükselmesi (> 110mg/dL) şilöz efüzyonlarda görülmektedir. Şilotoraks, göğüs kanalındaki şilusun sızmasıyla oluşur. Psödoşilöz efüzyon, romatoid plörezi, tbc plörezi, uzun süren trapped akciğer gibi hastalıklarla birlikte ortaya çıkabilir. Gerçek şilöz efüzyon (şilotoraks) ise plevral sıvı ile yapılan yaymada kolesterol kristalleri görülmesi ya da yüksek TG içeriğinin bulunması ile teşhis edilir (31). Gerçek şilöz efüzyonlarda, duktus torasikus veya yan dallarında oluşan zedelenme ile şilus, plevral boşluğa geçer. Travma (özellikle toraks cerrahisi sonrası), malign nedenler (özellikle lenfoma), tbc ve lenfatik malformasyonlar nedenlerin % 50' den fazlasını oluşturur (3).

2.5.4.9. Plevral sıvı sitolojisi

- Malign efüzyonlara, plevral sıvı sitolojisi ile % 60 oranında tanı konulabilir.
- Farklı zamanlarda alınan ikiden fazla plevral sıvı örneği gönderilmesi, verimi düşürür.
- İmmünohistokimya, malign hücre tiplerini ayırmada ve onkolojik tedaviyi yönlendirmede çok önemlidir.

Maligniteden şüphelenilmesi durumunda tanı koyabilmek için, hızlı ve minimal invaziv bir yöntemdir. Plevral sitoloji, malignitede tanı açısından % 40-87 duyarlıdır. Morfolojik olarak bir malignite doğrulandıysa, malign hücre tiplerini kendi arasında ayırmak için immünohistokimya uygulanmalıdır. Bu sitoloji örneğine, hücre bloğuna veya pıhtıya uygulanabilir (3). Sitolojik inceleme için 10 mL plevral sıvı yeterlidir.

Mezotelyoma, sarkoma ve lenfoma gibi tümörlerde sitoloji negatif iken, malign PE' larda sitoloji % 60 pozitifdir (23).

Tümör belirteçleri, mevcudiyetleri ile ya da malign tümörlerin büyümesi sonucu yüksek konsantrasyonlarda bulunan makromoleküllerdir. Kantitatif olarak plevral sıvıda tümör belirteç düzeylerinin belirlenebilmesinin; malign PE teşhisinde, plevral metastazın erken tespitinde ve oluşan primer tümör yerinin tanımlanmasında yararlı olduğu belirtilmektedir (32).

Mezotelyoma-adenokarsinoma, benign-malign mezotelyal hücre ayrımı yapmak gibi hücre morfolojisini incelemek için immünohistokimya yardımcı olarak kullanılabilir. Örneğin; epitelyal membran antijeni (EMA), carsinoembriyonik antijen (CEA), calretinin ve tiroid transkripsyon faktör 1 (TTF1) kombine panelinin (Tablo 4) kullanılması mantıklıdır (16).

Tablo 4. Plevral sıvı örneklerinde ortak kullanılan immünohistokimyasal belirteçler (16).

Belirteç	Reaktif mezotelyal hücreler	Mezotelyoma	Adenokarsinoma
EMA	Negatif	Pozitif	Pozitif
CEA	Negatif	Negatif	Pozitif
Calretinin	Pozitif	Pozitif	Negatif
TTF1(veya Napsin A)	Negatif	Negatif	Pozitif*

*Akciğer adenokarsinomada

2.5.4.10. Plevral sıvı kültürü

Tüm plevral sıvı örneklerinde, plevral sıvı sedimenti Gram boyayla boyanarak mikroskopik açıdan incelenmelidir. Enfeksiyondan şüpheleniliyorsa, tanının doğruluğunu artırmak ve özellikle de anaerobik organizmalar açısından, bir miktar plevral sıvı kan kültür şişesi ile gönderilmelidir (3). Hem aerobik hem de anaerobik

mikroorganizmalar, pürülan plevral sıvıda % 70, parapnömonik efüzyonlarda % 40 oranında tanımlanabilir. Tbc plörezi şüphesi olduğunda *Mycobacterium* açısından hem plevral sıvı hem de balgam örnekleri kullanılarak kültür yapılabilir (23).

2.5.4.11. N-terminal prohormon-beyin natriuretik peptid/beyin natriuretik peptid düzeyi

N-terminal prohormon-beyin natriuretik peptid (NT-proBNP) ve beyin natriuretik peptid (BNP) kalp yetmezliği tanısında kullanılan testlerdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, plevral sıvıda bu testlerin düzeyinin ölçülerek kalp yetmezliği tanısı konulabileceği, ayrıca NT-proBNP' nin BNP' den daha kullanışlı olduğu belirtilmiştir (22).

Kan ve plevral sıvı NT-proBNP düzeyleri yakından ilişkilidir. Çoğu çalışmada, kan ve plevral sıvı NT-proBNP düzeylerinin kalp yetmezliği ile ilgili transudaları diğer eksuda ve transuda nedenlerin ayırabileceği belirtilmiştir. Light kriterleri ile çoğu efüzyon yanlışlıkla eksuda olarak yanlış sınıflandırılırken NT-proBNP ile konjestif kalp yetmezliği (KKY) tanısı doğru konulmaktadır (3).

Plevral sıvı analizi ile teşhis edilebilecek PE' lar (Tablo 5)' te belirtilmiştir.

Tablo 5. Plevral sıvı analizi ile tanı konulabilecek PE' lar (33).

Hastalık	Transuda/Eksuda	Karakteristik tanı
Periton diyalizi	Transuda	Total protein < 1 g/dL. Glukoz 200-2070 g/dL.
Duroplevral fistül	Transuda	Beta talasemi varlığı.
Glisinotoraks	Transuda	Plevral sıvı/serum glisin oranı Geçirilmiş mesane ameliyatı.
Santral venöz kateteri ekstravasküler göç	Transuda	Plevral sıvı/serum glukoz oranı > 1.
Ürinotoraks	Transuda	Plevral sıvı/serum kreatinin oranı >1.
Komplike parapnömonik efüzyon	Eksuda	Pozitif kültür. pH < 7.20.
Fungal efüzyon	Eksuda	Pozitif kültür.
Ampiyem	Eksuda	İltihap.
Tbc	Eksuda	Pozitif Asit fast boyama veya kültür. ADA genç hastalarda yüksek ve coğrafik bölgelerde kararlı. Lenfosit/nötrofil oranı > 0.75.
Neoplastik	Eksuda	Pozitif sitoloji.
Akut pankreatit	Eksuda	Plevral sıvı/serum amilaz oranı > 2
Pankreatik- plevral fistül	Eksuda	Amilaz > 100.000 IU/L.
Bilioplevral fistül	Eksuda	Plevral sıvı/serum bilirubin oranı >1.
Özefagus rüptürü	Eksuda	pH 5-7. Yüksek amilaz. Gıda parçacıkları veya squamöz hücre.
Kolesterol efüzyon	Eksuda	Kolesterol kristalleri; Kolesterol > 200 mg/dL
Şilotoraks	Eksuda	TG > 110 mg/dL.
Hemotoraks	Eksuda	Plevral sıvı/serum hematokrit oranı > 0,5.
Sistemik lupus eritematozus (SLE)	Eksuda	Lupus eritematozus hücre varlığı.
Romatoid PE	Eksuda	Tipik sitoloji.

2.5.5. Teşhis edilemeyen plevral efüzyonlar

Plevral sıvı analizleri ve BT sonuçları yeterince bilgilendirici değilse, hekim için üç seçenek bulunmaktadır; gözlem, bronkoskopi ve plevral biyopsi (16).

2.5.5.1. Gözlem

Hastada iyileşme var ise en iyi süreçtir. Kendini sınırlayan çoğu PE, viral kaynaklı olabilir. Ancak hastada malign bir durum varsa kendiliğinden iyileşme pek mümkün değildir. Terapötik torasentezi takiben, plevral sıvı geri birikiminin spontan veya tedavi ile olması, ayırıcı tanıyı daraltmaktadır (16).

2.5.5.2. Bronkoskopi

PE tanısında girişimsel yöntemler kısmında bahsedilmiştir.

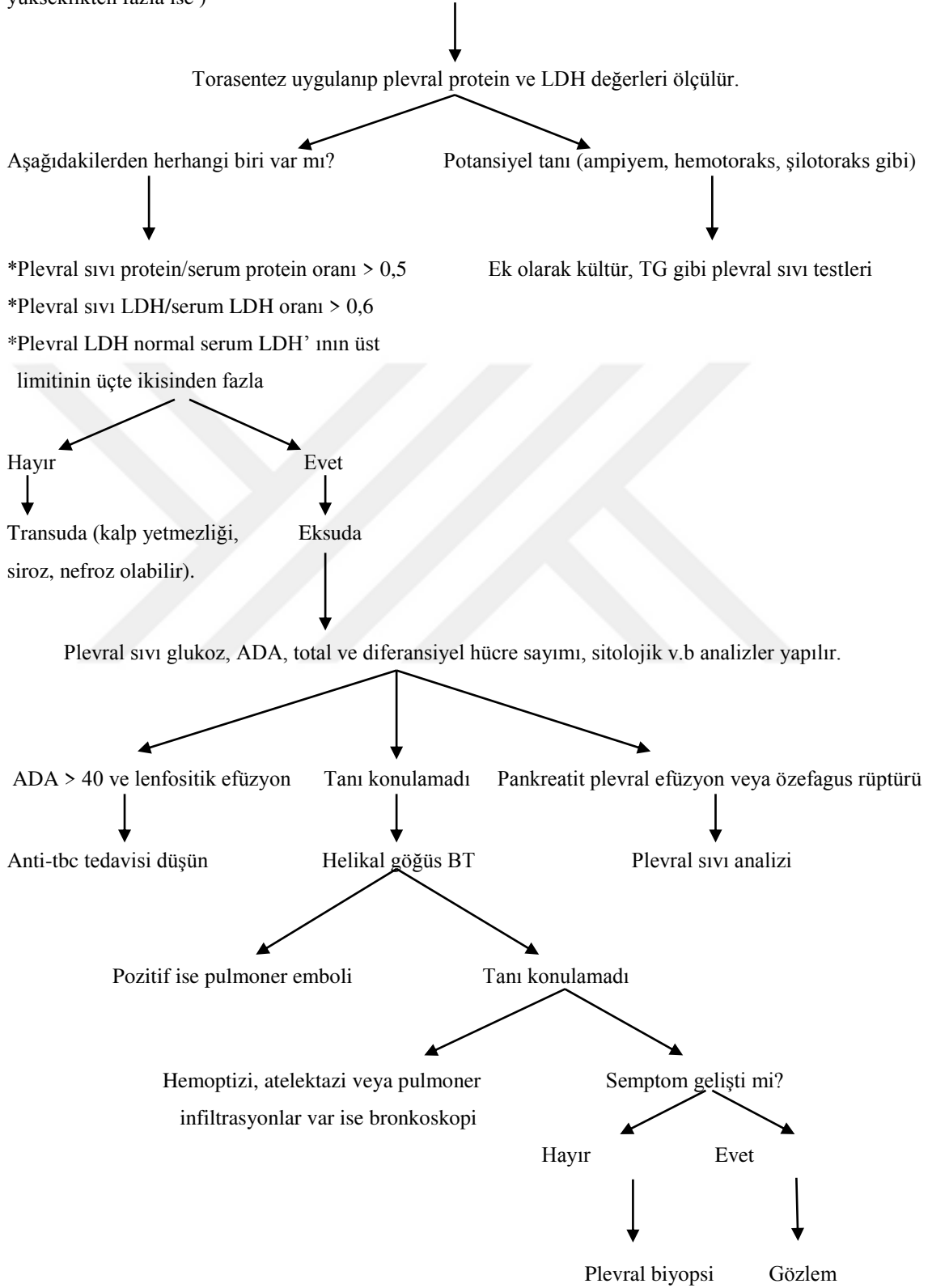
2.5.5.3. Plevral biyopsi

Plevral sıvı ADA düzeyi bilinmiyor ise, kör iğne parietal plevra biyopsisi tbc plevrit tanısı ile sınırlıdır. Malignitelere % 45, plevral sıvı sitolojisi için ise daha az verimlidir. Sitoloji negatif olan malign efüzyonlu hastalarda, vakaların % 20' den azı kapalı plevral biyopsi ile teşhis edilmektedir. BT eşliğinde kesici iğne biyopsisi, özellikle 1 cm' den fazla plevral kalınlaşma veya nodül var ya da maligniteden şüpheleniliyorsa seçilebilecek bir metottur (16).

Torakoskopi, doğrudan plevral yüzeyin görüntülenmesine, anormal görünümde olan bölgelerin biyopsisine, ayrıca sıvı drenajı ve talk plöredex gibi terapötik işlemlere olanak sağlamaktadır (16). PE' lu bazı hastalara (yaklaşık % 15) tanı konulamadığı belirtilmiştir. Parankimal infiltrat ya da nodüller yoksa, benign tümörlerin ilk ayrıntılı değerlendirmesi sonrasında çoğu PE tanımlanamadığından, gözlem yapmak hasta açısından en iyi seçenek olabilir. (Şekil 8)' de plevral efüzyonların araştırılması için önerilen algoritma gösterilmiştir (23).

Plevral efüzyonlu hastaların değerlendirilmesi

Belirgin kalp yetmezliği olanlar hariç PE (PE, dekübit görüntüleme, ultrason veya BT' de 1 cm yükseklikten fazla ise)



Şekil 8. PE' lu hastalarda algoritma (23).

2.6. Transuda ve Eksuda Plevral Efüzyon

Transuda PE, kapillerde hidrostatik basıncın artması ya da onkotik basıncın azalması sonucu, eksuda PE ise kapiller permeabilitenin artması ve kapiller hasar sonucu meydana gelmektedir (1). Hastaların hikaye, fiziksel muayene ve rutin laboratuvar testleri ile PE nedeni belirlenemediğinde, plevra sıvısının transuda mı yoksa eksuda mı olduğunu belirleyebilmek için torasentez yapılması gerekir. Transuda efüzyon bulunması, ayırıcı tanıyı daraltmaya olanak sağlarken, eksuda efüzyonlarda ileri tanı yapılması gerekmektedir (34). Bu nedenle de hastanın transudaya mı yoksa eksudaya mı sahip olduğunun belirlenmesi, plevral analizlerde tanı için önemli bir başlangıç noktasıdır. Çünkü daha ileri analizler yapıp yapılmayacağı bu duruma bağlıdır. Transuda efüzyonların % 80' inin nedeni kalp yetmezliğidir. Malignite, pnömoni ve tbc' da eksuda efüzyonların üçte birini oluşturmaktadır (22).

2.6.1. Transuda plevral efüzyonlar

Plevral sıvı, Light kriterlerinden en az biri var ise eksuda, hiçbiri bulunmuyorsa transuda olarak sınıflandırılır. Light kriterleri, eksuda efüzyon ayırımı için neredeyse % 100 duyarlı iken hastaların yaklaşık % 20' si, kalp yetmezliği durumunda diüretik alımını takiben, eksuda efüzyon kriterine uyabilir. Bu durumda serum ve plevral sıvı protein düzeyleri arasındaki fark 3.1 gr/dL' den büyük ve serum ile plevral sıvı albumin düzeyleri arasındaki fark 1.2 gr/dL' den büyük ise PE, transuda efüzyon olarak kabul edilebilir (23).

Transuda efüzyonlar, hidrostatik ve onkotik basınçtaki dengesizlik sonucu oluşur. Genellikle diüretik tedavisi gibi altta yatan durumun tedavisiyle de yanıt alınabilir (23).

2.6.1.1. Konjestif kalp yetmezliği

PE' ların en yaygın nedenidir. KKY olan hastaların % 70' inden fazlasında hastalığın seyrinde meydana gelmektedir (31). Prevalansı yetişkin popülasyonda % 1-2 iken, yaşlı popülasyonda % 70' tir (35). Efüzyon, KKY' ne bağlı hidrostatik basıncın ve akciğer interstisyumunda sıvı birikiminin artması sonucu oluşur. Akciğer lenfatik drenajı doygunluğa ulaşmışsa, fazla sıvı plevral boşluğa akar (19).

Efüzyon, hastaların büyük çoğunluğunun kalp yetmezliği nedeni ile zorunlu hastaneye gidişi sonrası BT ile tespit edilmektedir (35). Efüzyonlar, tipik olarak bilateraldir ancak sağ veya sol taraflı efüzyonlar da görülmüştür (31). Tek taraflı efüzyonlar, genellikle sağ ventrikülde olmakta ve sebebi tam olarak bilinmemektedir (35).

KKY' nde diüretik tedavisi; plevral protein, LDH ve lipidlerin konsantrasyonunu artırdığından, bu durumda Light kriterleri ile efüzyonların önemli bir kısmı yanlış olarak eksuda şeklinde sınıflandırılmaktadır (3).

2.6.1.2. Hepatik hidrotoraks

Hepatik hidrotoraks, karaciğer sirozu olan ve başka efüzyon nedeni olmayan PE' lar için tanımlanır. Asit ilişkili hepatik sirozu olan % 6 hastada PE tespit edilmiştir (19). Asit sıvının, peritoneal basınç artışıyla kusurlu diyaframdan plevral boşluğa geçişi sonucu meydana gelir (34). Genellikle tek ve sağ taraflı olmasına karşın bilateral ya da nadiren sol taraflı da olabilir (19).

Hepatik hidrotoraks, altta yatan primer kardiyopulmoner nedenler hariç portal hipertansiyonu olan hastaların % 6' sında görülen transuda PE' dur. Diyaframda oluşan kusur sonucu, inspirasyonla oluşan negatif intratorasik basıncın da etkisiyle, asit sıvının peritoneal boşluktan plevral boşluğa geçişi ile oluşmaktadır. Hepatik hidrotorakslı hastaların yaklaşık % 15-20' sinde, asit klinik olarak tespit edilemezken, ancak torasik ultrasonografi ve BT ile belirlenebilmektedir (16).

2.6.1.3. Nefrotik sendrom

Nefrotik sendrom, plazma proteinlerinin fazlaca kaybı ve idrarda görülmesi (total protein > 3.5), ayrıca hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve periferik ödem ile karakterize bir hastalıktır. Tanı, uzun süren hipoalbuminemi ve proteinüri olması durumunda, transuda plevral sıvının varlığı ile konulur. Llach ve arkadaşları, nefrotik sendromlu hastaların üçte birinde, membranöz veya membranoproliferatif glomerulonefritlilerde sekonder olarak renal ven trombozu olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumda, nefrotik sendromdan dolayı beklenenden fazla PE olması durumunda, pulmoner emboli dışlanacaktır (33).

2.6.1.4. Periton diyalizi

Uzun süreli ayakta periton diyalizi, iatrojenik asit oluşumuna ve akciğer fonksiyonunda çeşitli etkilere neden olmaktadır. 2-3 L diyalizat hacmi, vital kapasite ve total akciğer kapasitesinin hafif azalmasına neden olur. Yatarken veya ayakta peritoneal boşluğun diyalizat ile dolması, akciğer hacmini azaltır. Periton diyalizi esnasında, diyalizatın peritoneal kaviteye infüzyonu gibi diyafram disfonksiyonları görülür (36).

Periton diyalizinde bazı hastalarda PE gelişebilir. Diyaframdaki hasar uzadıkça, peritonda daha fazla hacimde sıvı bulunur. Sonuçta, diyalizat plevral kaviteye girer. Böylece periton diyalizinin başlamasından saatler sonra, hızlıca plevral sıvı birikir ve solunum stresine neden olur. Periton diyalizinin başlaması efüzyonun oluşma meylini artırır (36).

2.6.1.5. Ürinotoraks

Ürinotoraks, idrarın plevral boşlukta toplanması, nadiren obstrüktif üropatide komplikasyonla meydana gelmektedir. Neoplazi, retroperitoneal fibroz ve travma yaygın nedenleridir. Hastaların büyük kısmında retroperitoneal kavite ya da abdominal bölümde ürinoma vardır. Sıvı transuda olup, idrara benzemekte ve karakteristik kokusuna da sahip olabilmektedir (33).

Efüzyonda pH ve glukoz düzeylerinin düşük olduğu raporlanmıştır. Transuda olma, glukoz ve pH düşüklüğü önemli karakteristik özelliklerdir. Asidozis ve hipoglisemi istisna olarak sırasıyla meydana gelmektedir. Plevral sıvı kreatinin düzeyi, serum kreatinin düzeyinden yüksektir. CEA düzeyinin arttığı da raporlanmıştır (33).

2.6.1.6. Trapped akciğer

Trapped akciğer, infamasyondan dolayı visseral plevra membranında fibrin meydana gelmesi ile akciğerin genişleyememesidir. Bu durumda plevral boşlukta negatif basınç artışı meydana gelir. Parietal plevra ile plevral boşluk arasındaki hidrostatik basınç farkı nedeniyle, basınç eşitleninceye kadar plevral sıvı plevral boşluğa akar. Klinik şüphe (torasentez sonrası hidropnömotoraks veya PE drene edilememişse), transuda veya

protein uyumsuz eksuda plevral sıvı, plevral elastisite > 14.5 cmH₂O/L ve hava kontrastlı göğüs BT’ de visseral plevrada kalınlaşma varsa tanı konulabilir (33). Transuda PE nedenleri (Tablo 6)’ da belirtilmiştir.

Tablo 6. Transuda PE nedenleri (34).

Teşhis	Açıklama
KKY	Akut diüretik, plevral sıvı protein ve LDH düzeyini artırabilir.
Siroz	Nadiren klinik asit ile oluşur.
Nefrotik sendrom	Pulmoner emboli ile küçük ve bilateral, unilateral ve geniş efüzyon oluşabilir.
Periton diyalizi	Diyaliz başlangıcını takiben 48 saatte geniş sağ efüzyon oluşabilir.
Hipoalbuminemi	Plevral boşlukta nadiren ödemli sıvı tespit edilmiştir.
Ürinotoraks	İpsilateral obstrüktif üropati sonucu unilateral efüzyonlar oluşur.
Atelektazi	Artan negatif plevral basınç ile küçük efüzyonlar oluşur.
Konstriktif perikardit	Normal kalp büyüklüğünde bilateral efüzyon
Trapped akciğer	İnflamatuvar süreçte hidrostatik basınç dengesizliği sonucu unilateral efüzyonlar.
Vena cava superior tıkanması	Akut sistemik venöz hipertansiyon veya akut lenfatik tıkanma ile.
Dural-plevral fistül	Plevra sıvısında serebrosipinal sıvı görülmesi ile.

2.6.2. Eksuda plevral efüzyonlar

Eksuda, inflamasyonlu sıvı anlamına gelmekte eksuda plevral sıvı da protein bakımından zengin, inflamatuvar ve başta kanser olmak üzere infiltratif durumlar hakkında bilgi veren hücrelerin bulunduğu sıvılar için kullanılmaktadır. Bu tanımlama, akciğer veya akciğer dışı hastalıkların plevrayı etkilemeleri sonucu ortaya çıktığından

tanısal olarak oldukça önemlidir (37). Eksuda efüzyonların oluşmasında bölgesel faktörler etkilidir (23). Parapnömonik efüzyon en iyi bilinen eksuda efüzyon kaynağıdır (1). Plevra sıvısındaki toplam çekirdekli hücre sayısının bilinmesi genellikle kullanışlı bir bilgidir. Akut yanıtta PE' da nötrofil baskınlığı var iken, iki hafta sonrasında lenfosit baskınlığı vardır. Eozinofilin klinik açıdan anlamlılığı (total çekirdekli hücrede eozinofil > % 10) tartışmalıdır. Klasik olarak eozinofil sayısının malignitelerle ilişkisi düşük olmasına karşın birkaç çalışmada benign durumun belirleyicisi olarak da belirtilmemiştir (33).

2.6.2.1. Parapnömonik efüzyon ve ampiyem

Parapnömonik efüzyonlar ve ampiyem, plevral boşlukta oluşan enfeksiyonlardır. Parapnömonik efüzyonlar, bakteriyel pnömonisi bulunan hastalarda meydana gelir ve dekübit radyografide erken dönemde 10 mm' den az bir tabaka şeklinde görülür. Ampiyemde, plevral boşluğu yaygın olarak tutan pürülan sıvı vardır (31). Bakteriyel pnömoni sonucu meydana gelen parapnömonik efüzyonlar, en yaygın eksuda PE nedenidir. ABD' de, toplum kaynaklı pnömoni nedeniyle her yıl bir milyondan fazla hasta tedavi görmektedir. Bu hastaların yaklaşık % 50' sinde PE gelişmektedir. Parapnömonik efüzyon gelişen bu hastalarda ölüm ve hastalık oranı (% 22), efüzyonu olmayan hastalara göre daha yüksektir (19).

Bakteriyel pnömoni nedeniyle oluşan efüzyonlar, komplike ve komplike olmayan efüzyonlar olarak ikiye ayrılır. Komplike olmayanlarda drenaja gerek olmamakta, pnömoniden dolayı verilen antibiyotik tedavisi ile yanıt alınabilmektedir. Komplike parapnömonik efüzyonda ise ampiyem oluşmaması için sıvı drenajı gerekmekte ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamamaktadır (31).

Parapnömonik efüzyonlardan ampiyem gelişebilir. Ampiyemin en sık nedeni pnömonidir. Akciğer apsesi, bronkoplevral fistül, özefagus perforasyonu, postcerrahi komplikasyonlar ve travma sonucunda da ampiyem gelişebilir. Ampiyemde başarılı bir tedavi için, erken dönemde antibiyotik terapisi ve altta yatan hastalığın tedavi edilip enfekte sıvının drene edilmesi gerekir. Ampiyem tedavisinde geniş çaplı drenaj kateterleri kullanılsa da küçük çaplı drenaj kateterleri ile daha fazla başarı elde edilmektedir (1).

2.6.2.2. Tüberküloz plevral efüzyon

Tbc, dünyada enfeksiyon hastalıkları nedeniyle meydana gelen ölümlerin en sık nedenidir. 2004 yılında, dünyada tbc nedeniyle görülen yeni vaka sayısı dokuz milyon, ölüm sayısı ise iki milyon kişidir. Tbc PE, akciğer dışı tbc formu olarak kabul edilmektedir. İnsidansı toplumdaki tbc insidansı ile benzerlik göstermektedir (38).

Yaygın eksuda PE nedenlerindendir. Endemik ülkelerde tbc ile komplikedir. PE, tbc' un en sık ekstrapulmoner belirtilerinden biridir. ABD' de tbc' lu hastaların otuzda birinde PE gelişmektedir. HIV bulunan hastalarda, tbc PE insidansı yüksektir (19).

Tbc PE' un kesin tanısı, tbc basilinin ya plevral sıvı veya plevral biyopside bulunması ile, ya da plevral kültürde üretilmesi ile konulabilir. Plevral sıvı kültürünün sensitivitesi, mikroskopik incelemeye göre daha fazladır. Plevral sıvı kültürünün dezavantajı ise sonucu geç vermesidir. Plevral sıvı protein düzeyi genellikle 5 mg/dL' den yüksek ve LDH düzeyi 500-1500 IU/L düzeyindedir. Plevral sıvıda lökosit sayısı 1000-5000 hücre/mm³ olup lenfosit baskınlığı (% 50- % 90) vardır (38).

Ne yazık ki hızlı tanı konulamamaktadır. Asit fast boya yapılmakta ancak *Mycobacterium* gelişmesi için de belirli süre beklemek gerekmektedir. Bununla birlikte, nekrotizan granülomların plevral biyopside görülmesi büyük avantaj sağlar. Plevral sıvıda ADA ve izoenzimleri, lizozom, interlökinler ve lenfosit alttıplerinin görülmesi tbc plevrit tanısında yarar sağlamaktadır. ADA düzeyi, tbc plevrit tanısında kullanılan yeni bir parametredir. Tbc insidansının yüksek olduğu bir bölgede, kişide yüksek ADA düzeyi tespit edilirse tanı için plevral biyopsi yapmak gerekir (33).

Tbc plevrit, daha önce mikobakter ile enfekte olanlarda veya latent enfeksiyonun daha sonra aktif hale gelmesiyle gelişir (19).

2.6.2.3. Pulmoner emboli

Pulmoner embolide plevral sıvı, birikme mekanizmasına bağlı olarak hem transuda hem de eksuda niteliğinde olabilir. Nedeni bilinmeyen PE' lu her hastada pulmoner emboli tanısı düşünülmelidir. Çünkü hastalarda; ateş, göğüs ağrısı veya parankimal infiltrasyon

olup olmaması ve sıvının transuda ya da eksuda karakterde olması pulmoner emboliyi ekarte ettirmez. Hatta KKY olan PE' lu hastalarda bile pulmoner emboli olabilir (39).

Hemodiyaliz fistülünün tıkanması tromboliz veya trombektomi ile tedavi gerektirebilen bir komplikasyon, pulmoner embolide potansiyel sonucudur. Renal ven trombozu nefrotik sendromun bilinen komplikasyonudur. Pulmoner embolinin artma riski vardır (36).

Pulmoner emboli, BT pulmoner anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısında görülebilen yaygın PE nedenidir. Periferik embolinin, iskemi ve pulmoner infarktüsün sık nedeni olduğu düşünülmektedir. Plevral sıvı birikiminin, akciğer ya da plevral kapillerdeki aşırı geçirgenlik sonucu olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Ancak BT pulmoner anjiyografide pıhtının yeri ve ilişkili arterlerin sayısının bilinmesi, PE' un gelişebileceğinin daha önceden bilinmesine olanak tanımamaktadır (19). Renal tümör, renal vene yayıldığında pulmoner emboli (tümör embolisi) gelişir. Diyaliz hastalarıyla yapılan postmortem çalışmalarda, pulmoner arter basıncının ve pulmoner aterosklerozun insidansının yüksek olduğu görülmüştür (36).

2.6.2.4. İlaça bağlı plevral efüzyon

Başta prokainamid, hidralazin ve isoniazid olmak üzere çoğu ilaç, plöropulmoner belirtiliyle ilişkili olarak lupus benzeri hastalığa sebep olabilir. Patofizyolojisinin aşırı duyarlılık reaksiyonuyla, doğrudan toksik etkiyle veya inflamatuvar etkiyle olduğu ileri sürülmüştür (19).

2.6.2.5. Konnektif doku hastalıkları

Plevra, hemen her zaman tüm otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. PE en çok RA, SLE ve mikso konnektif doku hasarı ile nadiren de sistemik skleroz ve polimiyozit- dermatomiyozit ile ilişkilidir (19). Konnektif doku hastalığında PE' ların oluşma nedeni primer olarak otoimmün plevrit, sekonder olarak da böbrek, kalp, tromboembolik hastalıklar ve ilaç tedavisidir. RA ve SLE, plevra ile ilişkili en yaygın konnektif doku hastalıklarıdır (3).

2.6.2.5.A. Plevral efüzyon ilişkili romatoid artrit

RA' li hastaların % 5' inde plevral sorunlar oluşur. RA ilişkili PE' lar, kadınlarda yaygın olmasına rağmen erkeklerde daha çok görülür. RA, tbc insidansının düşük olduğu ülkelerde psödoşiloz efüzyonların yaygın nedenidir. Seröz veya hemorajikte görünebilir. RA' te sekonder kronik PE' ların çoğu, çok düşük bir glukoz düzeyine [$< 1.6 \text{ mmol/L}$ (29 mg/dL) gibi] sahiptir (3).

2.6.2.5.B. Plevral efüzyon ilişkili sistemik lupus eritematozus

Hastaların % 5-10' unda SLE' un görülen ilk bulgusu plörezi olup, bu duruma genellikle çoklu sistem tutulumu eşlik etmektedir. PE' lar, hastaların % 50' sinde çoğunlukla küçük ve bilateralidir. SLE plöritini, diğer eksuda efüzyon nedenlerinden pozitif olarak ayıracak kesin bir test yoktur. Biyokimyasal özellikler ayırdedici veya tutarlı değildir. Plevral sıvıda ADA ölçümü üstünlük sağlamamaktadır (3).

2.6.2.6. Postkardiyak hasar (Dressler's) sendromu

PE; miyokardial enfeksiyon, kardiyak cerrahi, künt göğüs travması, kalp pili yerleştirme ve anjiyoplasti gibi miyokard veya perikard hasarı sonrası meydana gelebilir. Dressler's sendromu, perikard veya miyokard hasarını takip eden haftalarda ateş ile seyreden, plöroperikardit ve parankimal pulmoner infiltrat ile karakterizedir (19).

2.6.2.7. Hemotoraks

Hemotoraks, hematokrit seviyesi % 50' den fazla olan PE olarak tanımlanmaktadır (19). Hemotoraks travmatik, iatrojenik ve spontan oluşuna göre kategorize edilir. Kanın; göğüs duvarı, diyafram, mediastinum ya da akciğerdeki hasarlı kan damarlarından plevral boşluğa geçmesiyle oluşur. Geniş hacim tutan kan, intraplevral lokulasyonlar oluşturarak ampiyem ve fibrotoraks için risk oluşturur (34).

2.6.2.8. Şilotoraks

Şilotoraks, plevral boşlukta şilus bulunmasıdır. Şilus, şilomikron ve TG' den zengin lenf sıvısıdır. Her ikisi de süt görünümünde olmakla birlikte, şilotoraks psödoşilotorakstan farklıdır. Psödoşilotoraksta, şilomikron olmayıp kolesterol ya da lesitin-globülin kompleksi vardır. Şilus, sisterna şili yoluyla intestinal lenfatiklerden torasik kanala geçer ve venöz sisteme dahil olur. Torasik kanalın herhangi bir kısmındaki hasar sonucu şilotoraks gelişebilir (19).

2.6.2.9. Benign asbestoz plevral efüzyon

Asbestoz maruziyeti; mezotelyoma ve plevral plak, diffüz plevral kalınlaşma, atelektazi ve BAPE gibi benign plevral hastalıklara neden olabilir. BAPE, plevral kalınlaşma için risk faktörüdür. İlk maruz kalma ve efüzyon gelişimi arasında latent olarak 16 yıl bulunmaktadır (19).

Efüzyonlar, çoğunlukla küçük ve asemptomatik olup hemorajik plevral sıvı ile birlikte dir. Efüzyonlar, arkalarında diffüz plevral kalınlaşma bırakarak 6 ay içerisinde rezolüsyona gider. Ayırıcı bir test olmadığından kesin tanı uzun bir izleme periyodundan sonra konulabilir. PE' u ve asbest maruziyeti olan, özellikle de göğüs ağrısı bulunan hastaya erken torakoskopi ve plevral biyopsi yapılması düşünülmelidir (3). Eksuda PE nedenleri (Tablo 7)' de belirtilmiştir.

Tablo 7. Eksuda PE nedenleri (34).

Teşhis	Açıklama
Enfeksiyon	Bakteriyel pnömoni, tbc plörezi, fungal hastalıklar, atipik pnömoni, <i>Nocardia</i> ve <i>Actinomyces</i> enfeksiyonu, diyaframaltı apsesi, hepatik apse, dalak apsesi, hepatit, kendiliğinden oluşan özefagus rüptürü. Parazitler.
Malignite	Karsinoma, lenfoma, mezotelyoma, lökemi, şilotoraks.
İmmünolojik hastalıklar	Lupus plevrit, romatoid plörezi, miks konnektif doku hasarı, Churg-Strauss sendromu, Wegener granulomatozis, post kardiyak hasar sendromu, ailesel akdeniz ateşi.
İatrojenik	İlaça bağlı, özefagus perforasyonu, özefagus skleroterapi, santral venöz kateteri yanlış yerleştirilmesi, plevral boşlukta enteral besleme tüpü.
Diğer inflamasyonlar	Pankreatit, BAPE, pulmoner infarktüs, radyasyon tedavisi, üremik plörezi, sarkoidozis, hemotoraks, akut respiratuar distres sendromu.
Negatif intraplevral basıncın artması	Atektazi, malignite ile trapped akciğer, kolesterol efüzyon.
Endokrin bozukluk	Hipotiroidizm, ovaryum hiperstimulasyon sendromu.
Lanfatik anormallikler	Malignite, sarı tırnak sendromu, Lenfanjiyoleyomiyomatozis, lenfanjiyektazi.
Abdomenden plevral boşluğa sıvı hareketi	Akut pankreatit, pankreatik psödokist, Meigs sendromu, karsinoma, şilöz asit, ürinotoraks.

2.7. Benign ve malign plevral efüzyonlar

Klinik çalışmalarda seröz efüzyonlar sık görülür. Malign hücrelerin benign hücrelerden ayırımını yapmak, bazen çok zor ancak oldukça önemlidir (40). Günümüzde laboratuvar şartları, akciğer kanserli hastaların çoğunda tümörü ilerlemeden tespit edebilmek için yeterli kapasiteye sahip değildir. Akciğer kanserlerinde ölüm oranı beş yıl, yaşama oranı ise % 5' tir. Efüzyon bulunması, hastalığın prognozunu ve tedavisini etkilemektedir.

Bu nedenle de kanser hücrelerinin yüksek özgüllük ve duyarlılıkta tespiti büyük önem taşımaktadır (41).

Malign PE' lar, sitolojik yöntemler kullanılarak % 50-60, plevral iğne biyopsisi ile % 7 oranında tespit edilebilmektedir. Torakoskopi ve torakotomi yöntemleri de, hastaları hem fiziksel ve ruhsal strese sokmakta hem de pahalı yöntemlerdir (20).

2.7.1. Benign plevral efüzyonlar

Benign PE' lar, genellikle teşhis ve tedavide değişiklik gösterir. Altmıştan fazla benign PE nedeni tanımlanmıştır ve malign PE' lara göre iki kat daha yaygındır. En sık benign transuda efüzyon nedenleri KKY ve hepatik hidrotoraks, en sık benign eksuda efüzyon nedenleri de bakteriyel enfeksiyonlara sekonder oluşan parapnömonik efüzyon ve endemik bölgelerde tbc' dur (19).

2.7.1.1. Benign plevral efüzyon nedenleri

2.7.1.1.A. Karaciğer sirozu

Tekrarlayan PE, karaciğer sirozu olan hastalarda % 5- 10 komplikedir. Patofizyolojik olarak plevral sıvı birikiminin; diyaframda oluşan defekt sonrası karın boşluğunda biriken sıvının, plevral boşluğa geçmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca % 85 olasılıkla da sağ hemitoraksı etkilemektedir (35).

Radyoizotoplarla yapılan çalışmalarda, göğüs içi negatif basıncın, peritoneal boşluktaki sıvının plevral boşluğa geçişini kolaylaştırdığı görülmüştür. Sirozda kötü beslenmenin de diyaframik defektin boyutunu artırdığı ve diyafram kaslarının zayıflamasına neden olduğu belirtilmiştir (35).

2.7.1.1.B. Böbrek yetmezliği

Sistemik hipervolemi, üremik plevrit, perikardit veya enfeksiyon sonucu PE oluşabilir. 250 diyaliz hastasıyla yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların çoğunluğunda (% 62), PE' un hipervolemik nedenlerden olduğu tespit edilmiştir (35).

Akut glomerulonefriti olan çocukların yaklaşık yarısında, PE meydana gelmektedir. Nefrotik sendrom da yaygın PE nedenidir. Efüzyonlar muhtemelen hipervolemi ve kapiller hidrostatik basıncın artması ile sekonder olarak meydana gelmekte ve genellikle transudadırlar. Hastaların çoğunda ödem ve kardiyomegali de görülmektedir (36).

2.7.1.1.C. Koroner arter bypass graftı

Patogenezi çok iyi anlaşılamamıştır. Operasyon sonrası efüzyon olduğu düşünülmektedir. PE; transuda, eksuda, hemorajik, ampiyem veya şilotoraks şeklinde olabilir (33).

Koroner Arter Bypass Graftı (KABG) sonrası hastaların büyük çoğunluğunda kısa zamanda PE oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmada KABG sonrası hastaların % 89' unda bir haftada, % 57' sinde de bir ay içerisinde küçük ve asemptomatik PE geliştiği rapor edilmiştir. KABG sonrası kalıcı efüzyonlar, sıklıkla kardiyak hasar nedeniyle immünolojik (lenfositik) sebeple meydana gelmektedir (35).

2.7.1.1.D. Şilotoraks

Toraksik kanal veya onun kollarında oluşan tıkanma sonucu, şilusun plevral boşluğa sızması ile meydana gelir. Genellikle, travma ya da cerrahi müdahale sonrası gelişebilir de sekonder olarak sarı tırnak sendromu, sarkoidozis, tbc veya malign durumlarda özellikle de lenfomada da oluşabilir (35).

2.7.1.1.E. Plevral enfeksiyon

Plevral enfeksiyon, Birleşik Krallık ve ABD' de yıllık toplam insidansı 80.000 olgunun üzerinde olan ve sık görülen klinik bir problemdir. Birleşik Krallıkta, ampiyemli hastaların % 20' si ölmekte ve % 20' sine de cerrahi müdahale gerekmektedir. Plevral enfeksiyonun insidansı artmakta, çoğunlukla da pediatrik ve yaşlı popülasyonda meydana gelmektedir (42).

Plevral enfeksiyon için risk faktörleri arasında pnömoni, diabetes mellitus, kortikosteroid kullanımı, mide ve özofagus reflüsü bulunmaktadır. İatrojenik plevral

enfeksiyon, plevral girişimler, torasik veya özofagus ameliyatı, travma ve özofagus rüptürü olanlar da büyük risk grubundadır (42).

Plevral enfeksiyon durumu, antibiyotik tedavisi ve interkostal tüp drenajı ile ya da cerrahi yöntemle tedavi edilebilir. Cerrahi müdahaleye uygun olmayan kronik efüzyonu bulunanlara, tedavi yanıt vermeyebilir. Davies ve arkadaşları kronik efüzyonu olan hastalarda plevral kateter kullanarak olumlu sonuç elde etmişlerdir (35).

2.7.2. Malign plevral efüzyonlar

Efüzyonun malign belign ayrımını yapmak ilk ve temel basamaktır. Malign PE, önemli ve yaygın bir sağlık problemi olup ABD’ de insidansı her yıl yaklaşık 150,000’ den fazla olgudur (43). Plevral sıvı ya da dokuda tümör hücrelerinin tespit edilmesi, efüzyonun malign olup tümör hücrelerinin vücutta diğer dokulara invaze olduğunu göstermektedir. Plevral sıvının sitolojik incelenmesi % 50-60 hassastır ve tanı koyabilmek için torakoskopi gibi invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (32).

Plevral metastazlar, yeni oluşan tüm tümör tiplerinin gelişimiyle oluşabilir. Genellikle de akciğer ve meme kanserine neden olur ve % 7- 15 olguda da, ilk metastaz yaptığı yer tanımlanamamaktadır (32).

Malign PE, ilerlemiş kanser rahatsızlığı olan hastalarda görülen ortak bir komplikasyon olup kanser ilişkili ölümlerin % 15’ inden sorumludur. Mikrovasküler doku geçirgenliğinin artması ve kanser hücrelerinin lenf damarlarına invazyonunun malign PE nedeni olduğu düşünülmektedir. Ağır malign PE vakalarında, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyecek şekilde öksürük, göğüs ağrısı ve dispne meydana gelmektedir. Akciğer kanseri (% 37.5) başta olmak üzere meme kanseri (% 16.8), lenfoma (% 11.5) ve diğer maligniteler malign PE nedenidir (44).

Malign PE’ un en sık nedeni akciğer kanseridir. Yapılan bir çalışmada 840 malign effüzyonlu hastanın % 37’ sinin akciğer kanseri, % 16’ sinin meme kanseri, % 10’ unun hematolojik tümörlü ve % 10’ unun da kökeninin bilinmediği raporlanmıştır. Yine bir otopsi çalışmasında, 39 hastanın % 38’ nin malign PE’ lu akciğer kanseri hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (45).

BT ve ultrasonografi gibi toraks görüntüleme yöntemleri, benign ve malign plevral olguları birbirinden ayırmada yetersizdir. Plevral nodül ve kalınlaşma maligniyete işaret etse de, toraks görüntüleme yöntemiyle az miktar olgu tespit edilebilmiştir (46).

Sitoloji negatif iken, malign PE tanısı konuluncaya kadar torasentez işleminin tekrar edilmesi gerekmektedir. Bununla beraber sitoloji pozitif olsa dahi, malign PE primer lezyon tanısının histolojik açıdan zor olması nedeniyle, torasentez yöntemiyle malign PE tanısı koymadaki doğruluk oranı % 62' dir (44). Malign PE' lu hastaların çoğunluğu semptomatik iken, % 25 kadarı asemptomatiktir ve fiziksel muayene veya göğüs radyografisi ile hastalık belirlenebilmektedir (47).

2.7.2.1. Malign plevral efüzyon nedenleri

2.7.2.1.A. Akciğer kanseri

Akciğer kanseri, hem erkeklerde hem de kadınlarda görülebilen dünya çapındaki en yaygın ve en ölümcül kanser türüdür. ABD' de 2014 yılında 224.210, toplamda 430.090 kişiye akciğer kanseri tanısı konulmuştur. Solunan kanserojen maddeler, başta sigara olmak üzere radon, asbestoz ve çevre kirliliği akciğer kanserinin oluşmasında etkindir. Son on yılda tedaviye yönelik gerek cerrahi gerekse radyoterapi ve kemoterapi yöntemleri gelişse de, akciğer kanserinden ölüm oranı halen yüksektir (48).

Akciğer kanseri; squamöz hücre karsinoma, adenokarsinoma, büyük hücreli karsinoma ve küçük hücreli karsinoma olmak üzere dört büyük majör gruba ayrılmaktadır. Bu histopatolojik sınıflandırmaya rağmen, tedaviye yaklaşım açısından küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ayrımını yapmak oldukça önemlidir (49).

KHDAK, akciğer kanserlerinin % 87 ' sini oluşturmakta ve en yaygın görülen alttipi adenokarsinomadır. Nöroendokrin tümör olan KHAK, akciğer kanserlerinin % 13' ünü oluşturur. Erken evrede kemik, kemik iliği, karaciğer, adrenal bezler ve beyine metastaz yaptığından prognozu oldukça kötüdür (48).



Şekil 9. Akciğerde kanser nedeniyle oluşan hiluma ait kütle (49).

Akciğer kanserinin en yaygın semptonu, hastaların % 45-75' inde görülen öksürüktür. Öksürük, sıklıkla balgam üretimi ile birlikte dir. Akciğer kanseri olan hastaların büyük çoğunluğunda, daha önceden amfizem ve bronşitte olduğundan, aslında öksürük non-spesifik bir semptomdur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) nedeniyle hastaların yarıya yakınında dispne görülür. Akciğer kanserinde nefes darlığı; pnömoni, atelektazi, lenfanjit, plevral veya perikardiyal efüzyon ve tromboembolik hastalıklar gibi faktörlerle ilişkili olabilir. Hastaların % 27-57' sinde hemoptizi raporlanmıştır. Hemoptizinin en yaygın nedeni bronşittir. Bazı hastalarda göğüs ağrısı da görülmektedir. Hastaların % 8-68' inde de kilo kaybı görülür (49).

Akciğer kanserinin en yaygın semptomları

- Kötüleşen öksürük
- Nefes darlığı
- Dispne

Diğer semptomlar

- Göğüs ağrısı
- Ses kısılması
- Halsizlik
- Anoreksiya
- Kilo kaybı
- Hemoptizi (50).

Ayrıca nörolojik defekt, beyin ve kemik metastazı, seyrek olarak da hipertrofik osteoartropati gibi paraneoplastik hastalık ve hiperkalsemi görülebilir. Fiziksel muayenede genişlemiş supraklavikular lenfadenopati, PE, lobar kollaps, çözülmemeyen pnömoni, KOAH ve pulmoner fibrözis tanımlanabilir (51).

KHDAK' nin en yaygın tipleri; squamöz hücre karsinoma, büyük hücreli karsinoma ve adenokarsinomadır. Birlikte sınıflandırılmalarının nedeni tanı, prognoz ve tedavilerinin benzer oluşlarından. KHDAK, sigara içmeyle ilişkili olsa da adenokarsinoma hiç sigara içmeyenlerde de görülebilir. KHAK ile kıyaslandığında, kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı değildir. KHDAK, bronşlardan terminal alveollere kadar akciğerdeki epitel hücrelerden kaynaklanır. Hastalık invaze olmadan önce hiperplazi, metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde morfolojik değişiklikler görülür (51).

KHAK, genellikle tedaviye yanıt vererek cerrahi tedavi gerekmediğinden, tedavi öncesi patoloji materyaline KHDAK tanısı, tecrübeli bir patoloji uzmanı tarafından konulmalıdır. Tanı koymak için immünohistokimyasal ve elektron mikroskobu gerekli iken, çoğu tümör hücrelerinin tanısı ışık mikroskobu ile konulmaktadır. Lokalize kanserler dışında, KHDAK için standart tedavi sonucu iyi değildir. En iyi sonuç, cerrahi müdahale ile alınmaktadır. Bazı hastalarda, radyoterapi ve kemoterapi kombine uygulanarak daha fazla yarar sağlanır. Profilaktik kranial ışınlama, beyin metastazını indirgeye de yaşam kalitesine etkisi tam olarak bilinmemektedir (51).

Evre I ve evre II rezektabl KHDAK olan hastalar, ilerlemiş hastalığı olanlara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Evre IV KHDAK, her zaman ölümcüldür (49).

Squamöz hücre kanseri, her zaman sadece sigara içenlerde ve daha çok da erkeklerde görülen kanser türüdür. Squamöz hücre kanserlerinin üçte ikisi, akciğerde merkezi lezyonlar şeklindedir. Yavaş gelişmeye meyilli neoplazilerdir. İn situ oluşumu ile tümörün klinik olarak görülmesi arasındaki zaman, yaklaşık 3-4 yıldır. Tümör bronşial duvara, peribronşial lenf nodlarına ve komşu akciğer parankimasına yayılır (49).

Büyük hücreli karsinoma, akciğer kanserlerinin yaklaşık % 9' unu oluşturur. Işık mikroskopunda, adenokarsinomadaki glandular formasyon ve keratinizasyon ya da squamöz farklılaşmadaki intraselüler köprü yapıları eksik olduğundan dolayı, büyük hücreli karsinoma olarak adlandırılmıştır. Bu bağlamda büyük hücreli karsinoma sıklıkla hariç tutulan bir teşhistir. Büyük hücreli karsinomaların çoğunun, squamöz hücre kanserlerinin veya adenokarsinomaların yetersiz farklılaşması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Akciğer periferinde ve iri olmaya meyilli tümörlerdir. Son yıllarda squamöz hücre karsinoma, adenokarsinoma ve büyük hücreli karsinomadan farklı, nöroendokrin farklılaşan büyük hücreli nöroendokrin karsinomanın varlığı büyük ilgi odağı olmuştur (49).

Adenokarsinoma, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 44' ünü oluşturan en yaygın alttıptir. Kadınlarda ve sigara içmeyenlerde yaygın görülse de sigara içenlerin de etkilendiği açıkça bilinmektedir. Adenokarsinoma, fokal skarlar veya interstisyel fibrözis şeklinde daha çok akciğer periferinde ortaya çıkar ve yavaş gelişmeye meyillidir. Lenfatik sistem ve kan damarlarına da metastaz yapabilir (49).

KHAK, son çeyrek yüzyıldaki tüm akciğer kanserlerinin % 18-20' sini oluşturmaktadır. Moleküler yapısı KHDAK' nden tamamen farklıdır. Aşırı sigara içenlerde oluşmaya meyillidir. KHAK, genellikle peribronşial doku ve bronşial submukoza infiltrasyonu kaynaklı olup merkezi lokalizasyonludur. Akciğer periferinde de oluşabilmekte ve bazal nöroendokrin kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. İn situ karsinoma preinvazif fazı bilinmemektedir (49).

KHAK, hücre sınırları iyi tanımlanamayan, stoplazması yetersiz, ince granüler nükleer kromatini bulunan, nukleusu yetersiz ya da olmayan malign hücrelerden farklılaşmaktadır (49).

Tanı anında KHAK olan hastaların % 30' unda tümör; hemitoraks kökenli, mediastinum veya supraklavikular bölgededir ve sınırlı evre hastalıklar şeklinde adlandırılmaktadır. Tümör, supraklavikular bölgenin haricinde hemitoraksın dışında ise yaygın evre hastalıklar denilmektedir. Akciğer kanserindeki diğer hücre tiplerine göre kemoterapi ve radyoterapiye daha duyarlıdır. Bununla birlikte, zamanla geniş ölçüde metastaz yapabileceğinden tedavinin başarı oranı düşüktür (50).

KHAK, tedavi edilmezse klinik seyri oldukça kötü ve tanı sonrası yaşam süresi de ortalama 2-4 aydır. Hastaların sadece % 10' u, tedaviyi takiben tekrar nüksetme ihtimali de bulunarak, 2 yıl boyunca tedavi alıp hastalıktan kurtulabilir. Ancak bu kişilerin akciğer kanserinden ölme riski her zaman için yüksektir (50).

2.7.2.1.B. Meme kanseri

Dünya Sağlık Örgütüne göre 2012 yılında 450.000' den fazla hastaya meme kanseri tanısı konulmuştur. Birçok olguda etiyopatogenez belirsizdir. Genetik yatkınlık (ailede meme kanseri hikayesi, BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcıları), yaş, cinsiyet, uzun süreli östrojen maruziyeti, iyonize radyasyon, hatalı diyet, obezite ve aşırı alkol kullanımı risk faktörleridir. Mamografi tarama programları ile Avrupa ülkelerinde, çok sayıda subklinik lezyon tespit edilmiştir. Erken dönemde tespit edilen neoplastik dokular ve etkili tedavi sonucu, günümüzde genç kadınlarda meme kanserinden ölüm oranı düşmüştür (52).

İki tip cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

1. Meme koruyucu terapi: Bu yöntemde sağlıklı doku sınırı ile birlikte tümör çıkarılır ve ek olarak radyoterapi uygulanır.
2. Mastektomi: Pektoralis majör fasya ile birlikte meme bezinin çıkarılmasıdır (52).

2.7.2.1.C. Lenfoma

Lenfoma, yaygın mediastinal neoplazilerdendir. Torasik lenfomaların çoğu, anterior mediastinumda gelişmektedir. Mediastinal lenfoma, sıklıkla Hodgkin hastalığı ve

non-Hodgkin lenfoma (B hücre lenfoma ve lenfoblastik lenfoma) şeklinde meydana gelmektedir. Hodgkin hastalığının nodüler skleroza sebep olan alttipi, anterior mediastinumdaki timüs ve diğer kısımları etkilerken, diğer alttipleri mediastinumu kapsamaz. Non-Hodgkin lenfoma sıklıkla anterior mediastinumu etkiler (53).

2.7.2.1.D. Mezotelyoma

Mezotelyoma; plevra, periton, perikard, testis tunica vaginalis ve ovarium epiteli gibi vücut boşluklarında bulunan seröz membranların tümörüdür. Sinsi bir hastalıktır ve tedaviye yanıt zordur. Mezotelyomaların % 80' i plevral boşluk kökenlidir. Mezotelyomalar diffüz malign, benign ve malign yerleşimli olanlar şeklinde sınıflandırılır. Lokalize mezotelyomaların % 10' u maligndir. Bu tip mezotelyomalar sıklıkla düşük evrededir ve operasyonla alınabilir (53).

Malign mezotelyomaların % 80' i asbestoz inhalasyonu ile meydana gelmektedir. Nadiren de olsa Türkiye' de zeolit, Louisiana' da şeker kamışı lifleri, simian virüs-40 ve radyasyon tedavisi sonucu da oluşmaktadır. Oluşmasında genetik yatkınlık da etkilidir. ABD' de, yılda yaklaşık 2500 olguya malign mezotelyoma tanısı konulmuş ve son on yılda da bu sayı artarak devam etmiştir. İnsidansı tüm dünyada artmaktadır. Bu hastalığın erkek kadın oranı 5:1' dir. Erken evrede, sıklıkla PE kaynaklı ve parietal plevra yüzeyinde küçük gri nodüller şeklinde iken, geç evre visseral ve parietal plevra ile ilişkilidir (53).

2.7.2.1.E. Multipl myelom

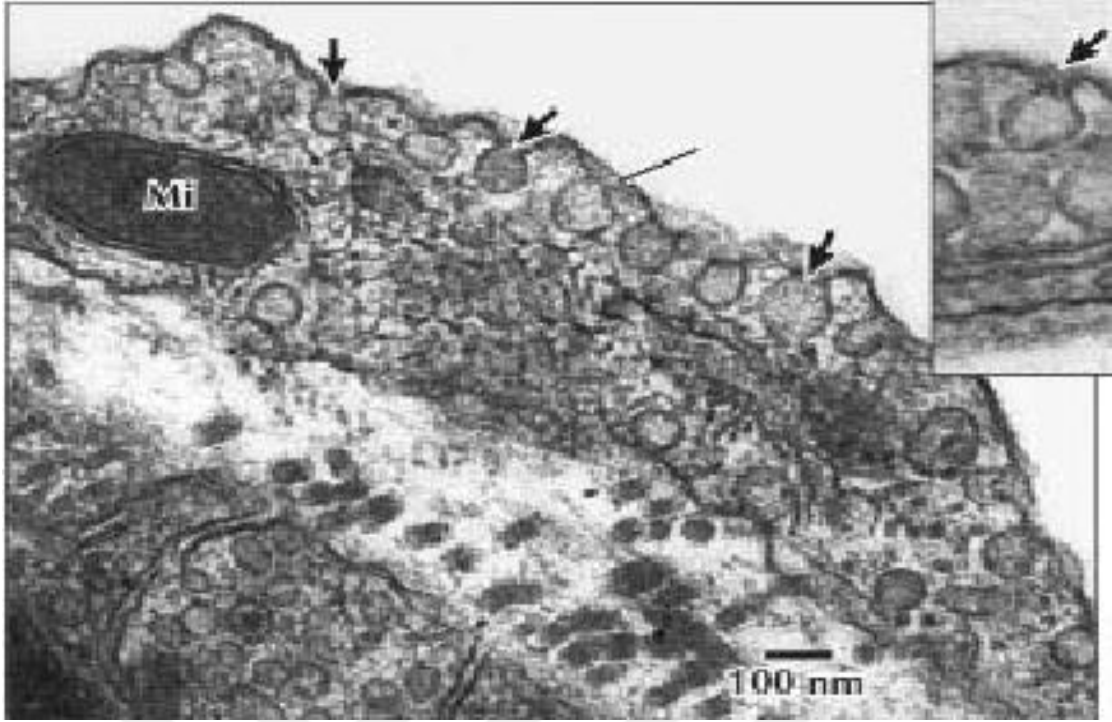
Myelom, göğüs duvarı tümörlerinin üçte birini oluşturmakta ve göğüs kafesinin en yaygın primer malign tümörüdür. Göğüs kafesi myelomlu çoğu hasta, sistemik hastalığa sahiptir. Genellikle erkekleri etkilemektedir. Myelomda yüksek sedimantasyon oranı, hiperkalsemi, anemi ve proteinüri görülmektedir. Radyolojik olarak kortikal incelmeyle birlikte osteolitik lezyonlar görülür. Tanıyı doğrulamak için genellikle eksizyon yapılır. Kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanır ancak hayatta kalma oranı düşüktür (53).

2.8. Kaveola ve Kaveolin proteinleri

Plazmalemmal veziküller olarak da adlandırılan kaveola, Palade ve Bruns tarafından kapiller endotel hücrelerde bulunan, 50-100 nm çapında membran bağlı veziküller olarak tanımlanmıştır. Palade ve Bruns, kaveolanın kapiller endotel boyunca mekik şeklinde hareket ettiğini ileri sürmüşlerdir. Daha sonraki çalışmalarda kapiller endotele kısa mesafede bulunan 2-3 bağlı vezikülden oluşan kısa zincirler şeklinde olduğu belirtilmiştir (54). Kaveola, klatrin kaplı çukurlardan farklı olarak plazma membranında bulunan, omega şekilli invaginasyonlardır (Şekil 10) (55).

Kaveola, plazma membranında bulunan, hücrede düzenli bir şekilde doğrusal diziliş gösteren, seçici endositoz yapılmasını sağlayan ve hücre iskeletine bağlı olduğu düşünülen invaginasyon şeklindeki yapılardır. Kaveolalar, kaveolin proteinleri ile kaplıdır. Endotel hücrelerdeki birçok kaveola, transitoza aracılık yapar. Bu şekilde kaveoladan köken alan veziküller, hücre boyunca taşınır ve diğer tarafa içeriklerini boşaltırlar (56).

Kaveola sinyal iletimi, patojenik bakterilerin tutulması ve onkogeneizde görev alır. Çoğu golgi kompleksinden köken alan diğer sitoplazmik vezikül tipleri de, ekzositozda görev alır. Bu yolda veziküller hücre yüzeyine doğru hareket ederek, plazma zarıyla kaynaşır ve içeriklerini hücrenin dışına boşaltırlar. Nöronların sinaptik vezikülleri ve çoğu salgı yapan hücrelerin salgı vezikülleri, ürünlerini bu yolla bırakırlar (56).



Şekil 10. Endotel hücresindeki kaveolalar ve veziküllerin elektron mikroskobu (x50,000) ile görüntüsü. Plazma zarında, çok sayıda balon şeklinde kaveolalar (ok işareti ile gösterilmiş) bulunmaktadır. Transitozda yüzeyden alınan veziküller, sitoplazmada hücre boyunca geçerek, içeriklerini hücrenin karşı yüzeyine boşaltırlar (56).

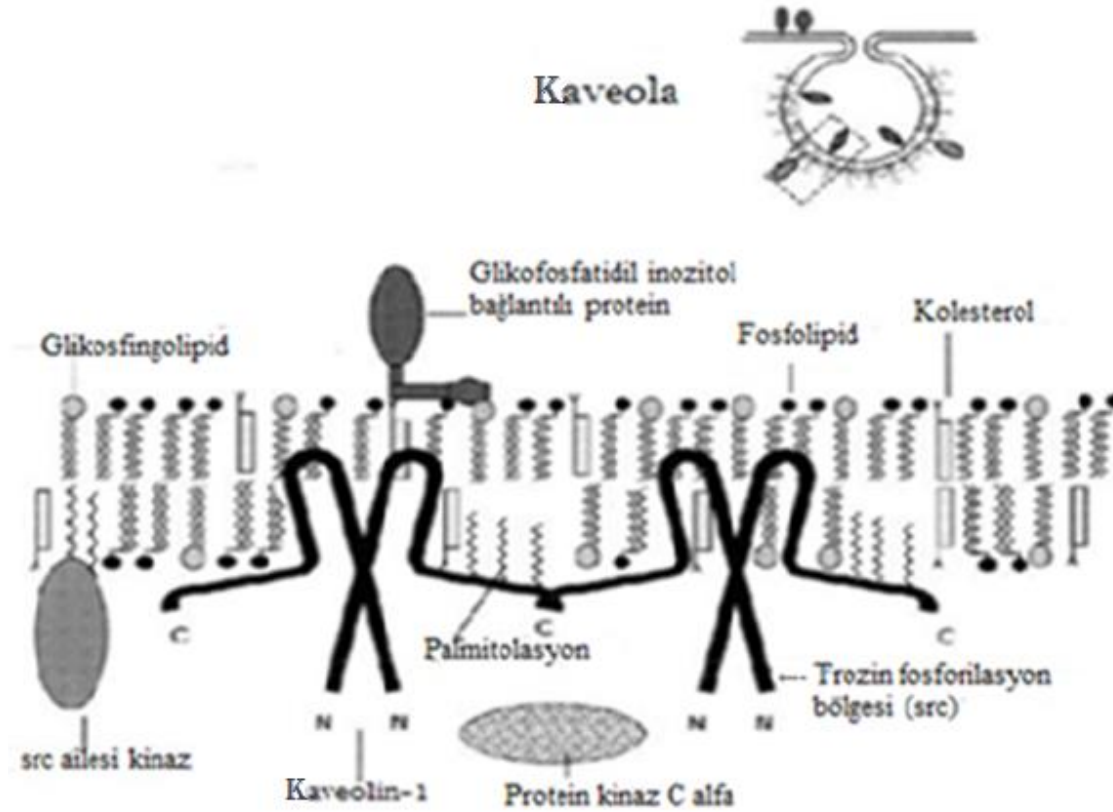
Çoğu hücre tipinde bulunmasına rağmen adiposit, basit yassı epitel (Tip I pnömositler ve endotel hücreler), düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi sonradan farklılaşan hücrelerde oldukça fazla bulunmaktadır (57).

Kaveola; src ailesi TK, eNOS, H-Ras, EBFR ve G proteinleri gibi çeşitli sinyal yolları içeren, lipid raflara benzer membran subdomainidir (5). Hücre iskeleti olan aktin ile flamin A ve adenozin trifosfat (ATPaz) Eps-15 homoloji domain içeren protein 2 (EHD2) gibi aktin bağlayıcı proteinlerle, plazma membranına bağlıdır (58).

Kaveola, glikolipid ve kolesterol bakımından zengindir (Şekil 11). Kaveolin ve Kavın proteinleri, kaveola için anahtar bileşenlerdir (58). Kaveolinin, kaveolanın formasyonu için gerekli olduğu ve eksikliğinde kaveolayı ekspresyonu için uyarabileceği düşünülmektedir. Kaveolin, 3 izoformda bulunmaktadır. Kav-1 ve Kav-2 izoformları vasküler endotel, perisit ve düz kasta, Kav-3 ekspresyonu ise kasta olmaktadır. Kaveola ve kaveolin; plazma protein transportu, kolesterol homeostazı ve eNOS, heterotrimerik

G proteinleri ve non-reseptör TK' lar gibi sinyal yollarını düzenleyici olarak da görev almaktadır (54).

Kaveolin proteinleri, membrandaki lipid yapıya katılabilmek için doğrudan kolesterole bağlanır ve glikosfingolipidlerle de etkileşim halindedir. Kaveolin gen ailesi, *Caenorhabditis elegans*' tan insana kadar hem yapısal hem de fonksiyonel olarak korunmuş durumdadır (59).



Şekil 11. Kaveolanın yapısı (60).

Kaveola yapısı itibariyle, ATP' nin gerekli olmadığı pasif süreçlerde membran gerilmelerine karşı tampon görevi görerek anahtar rol oynamaktadır. Plazma membranında Kavin1 ve Kav-1 salınımı ile kaveolanın parçalara ayrılmasını takiben düzleşmesi de görülmektedir (58).

Kavin1, RNA polimeraz 1' in tekrar işlem yapabilmesini kolaylaştırıcı, çözünebilen transkripsiyonel faktör olarak tanımlanmıştır. Kaveolinlerle birlikte plazma membranını

kuvvetlendirir ve kaveola formasyonu için de gereklidir. Kav-1 protein ekspresyonu, Kav-1' e oldukça benzerdir. Kav-1 proteininin yokluğu, kaveolada morfolojik değişimlere ve kaveola proteinlerinin inhibisyonuna neden olmaktadır. İnhibe olması durumunda, kaveola mobilitesinde artış ve Kav-1 degradasyonu görülmektedir (58).

Pacsin 2/syndapinII [protein kinaz C (PKC) ve nöron 2' lerdeki kazein kinaz substratı] ve EHD2 proteinleri de yeni kaveolar proteinler olarak tanımlanmıştır. Pacsin 2, BAR domaini ile kaveolanın morfogenezini sağlar ve eksikliğinde kaveolada formasyon kaybı ve Kav-1 sekresyonunda azalma görülür. EDH2, kaveolada bulunan ATPaz' dır. EDH2, kaveolanın plazma membranına stabilizasyonunu sağlar. Eksikliği kaveolanın mobilitesine ve endositozuna neden olur (58).

Kaveola ile ilişkili hücresel sinyal molekülleri oldukça çeşitlidir:

- EBFR, c-Neu, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF) reseptörü, insülin reseptörü, sinir büyüme faktör reseptörü, nörotropin reseptör, H-Ras, Raf-1 ve ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazlar (ERK) gibi RTK' lar ve downstream hedefleri.
- Src, Fyn, Yes, Bmx, Btk ve Fak gibi non-reseptör protein TK' lar.
- Dönüştürücü büyüme faktörü beta (DBF- β), Tip I reseptör gibi serin/treonin kinazlar.
- Çeşitli G protein alt üniteleri, adenilat siklaz, protein kinaz A (PKA) ve β_2 -adrenoreseptör gibi G protein ilişkili reseptörler ve downstream hedefleri.
- Androjen ve östrojen gibi steroid hormon reseptörleri.
- eNOS ve nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) gibi nitrik oksit (NO $\cdot$) sinyal enzimleri (6).

Memelilerde, kaveolanın majör komponentleri olan Kav-1, Kav-2 ve Kav-3 olmak üzere üç çeşit kaveolin ailesi proteini bulunmuştur (6).

2.8.1. Kaveolin-1

RSV ' ünde trozin fosforilasyonu yapan bir protein olarak keşfedilmiştir (5). İlk kaveola belirteci olarak, günümüzde Kav-1 olarak adlandırılan kaveolin/veziküler integral

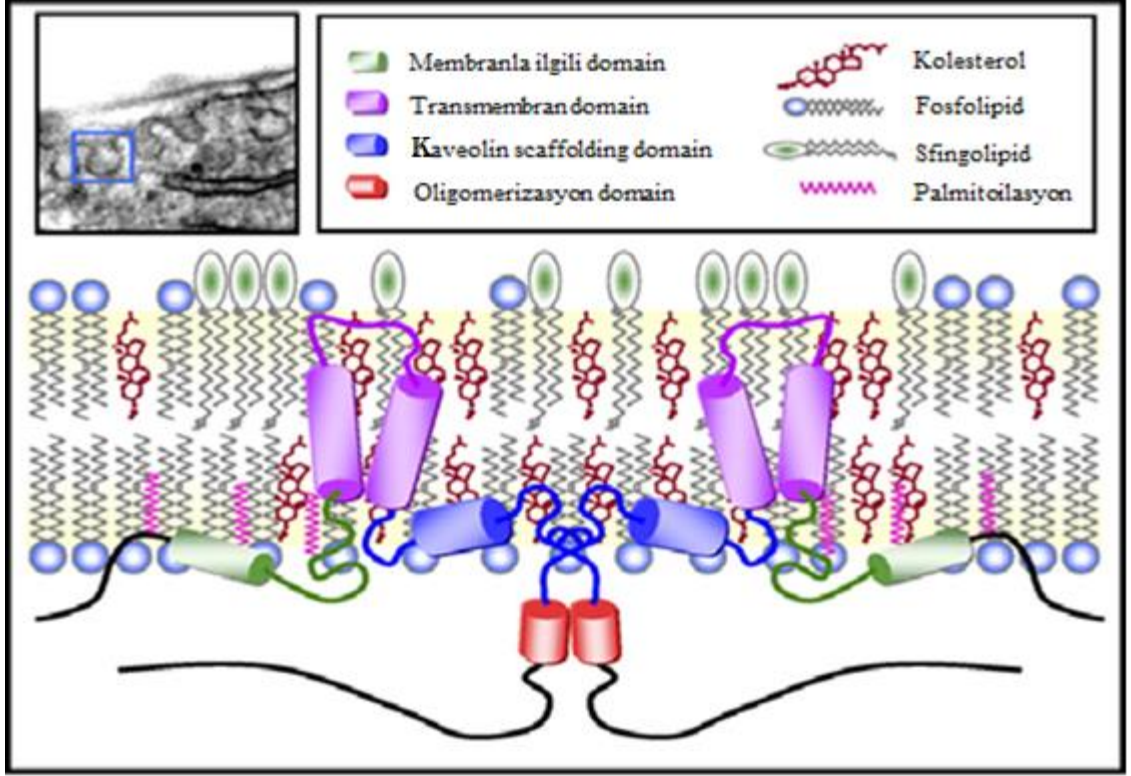
membran proteini (VIP)- 21 tanımlanmıştır (55). v-src TK tarafından fosforile edilen Kav-1, 21 kDa moleküler ağırlığındadır. Plazma membranında veziküler transport ve golgi ile bağlantıda görev almaktadır. Kav-1 ve Kav-2, kaveolanın varlığı için gereklidir (58).

Kav-1; endoplazmik retikulum, golgi ve plazma membranlarıyla ilişkili bir integral membran proteini olmakla birlikte çözünmüş formda mitokondri, sekrete veziküller, nukleus stoplazmaları ve hücre-hücre bağlantı bölgelerinde de bulunabilmektedir. Kav-1 yapısal düzenden de sorumlu olduğundan kaveolanın en önemli yapısal proteinidir (7).

Kav-1 geni, insanda 7. kromozonun (7q31.1) D7S522 lokusunda bulunmaktadır. Meme, böbrek, prostat, boyun, ovaryum ve kolon kanserinde bu gen bölgesinin silinmiş olması Kav-1' in tümör baskılayıcı görevi olduğunu düşündürmektedir (58). Kav-1' in 82-102 aminoasit rezidüleri arasında bulunan caveolin-scaffolding domaini (CSD), yapısındaki serin/treonin ve TK sayesinde protein kinaz inhibitörü olarak görev yapmakta ERK-1/2 ve mitojen ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (MEK) -1/2 sinyal yollarını negatif yönde düzenleyebilmektedir (5).

2.8.1.1. Kaveolin-1 proteinin yapısı

Kav-1' in, mRNA' nın alternatif splay mekanizması ile meydana gelen Kav-1 α ve Kav- 1 β olmak üzere iki izoformu tanımlanmıştır. Plazma membranının iç kısmında, saç tokasına benzer yapıya sahip hidrofobik merkez domaini vardır. Bu homooligomer yapıda 14-16 monomer bulunmaktadır. Uç kısımlarındaki karboksil (COOH) ve amino (NH₂) grupları stoplazmaya dönüktür (7). Kav-1' in birimsel yapısı içinde, kaveolinin dimerizasyonu ve Kav-1 ile birçok sinyal proteini arasında etkileşim sağlayan NH₂ terminal bölgede, hidrofobik membran kısmına ekli domainde (82-101 aminoasit rezidüleri arasında) CSD olarak adlandırılan bir domain vardır. Kav-1' in COOH terminal bölgesinde, oligomerizasyonu ile ilgili palmitoillenmiş üç sistein rezidüsü bulunur. COOH terminal bölgenin palmitoillenmesi, plazma membranına bağlanmasında önemlidir. Kav-1 in yapısında, ayrıca hücresel yanıtta fosforile edilen trozin 14 (Y14) bulunmaktadır (7) (Şekil 12)' de Kav-1 proteinin yapısı gösterilmiştir.



Şekil 12. Kav-1' in elektron mikroskobu ile (x50,000) ile görüntülenen yapısı (7).

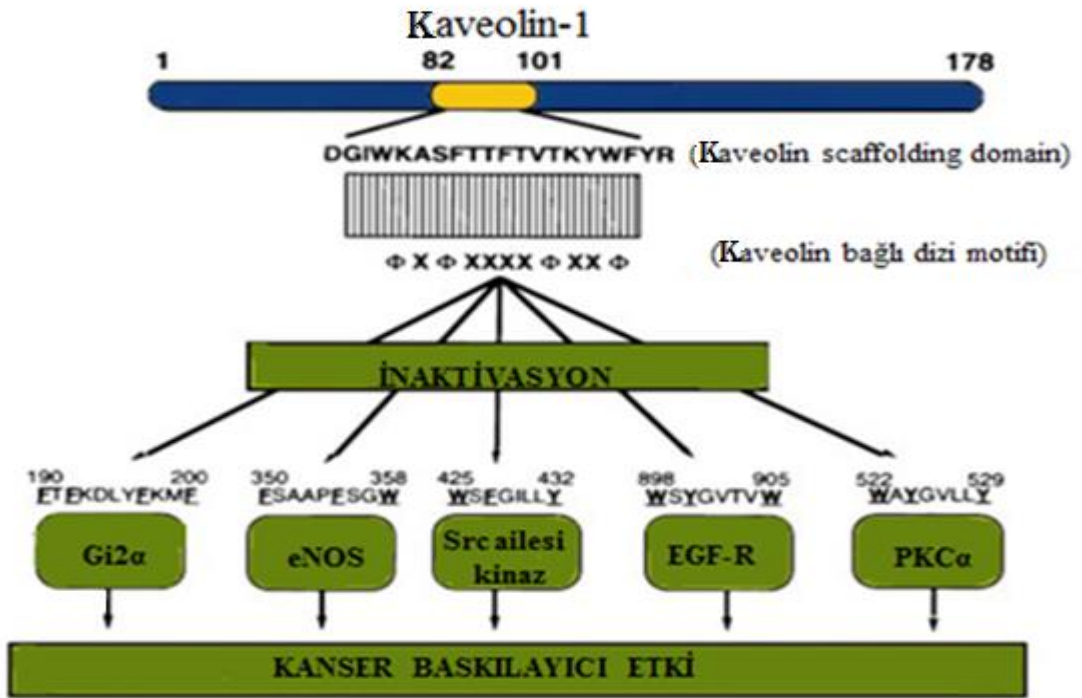
2.8.1.2. Kaveolin-1' in hücresel fonksiyonları

Kav-1, kolesterole ve uzun zincirli yağ asitlerine bağlanabilir ve EBFR gibi birçok RTK, src gibi non-reseptör TK ve PKC ailesinden serin/treonin kinaz ile etkileşime girebilir (7). Yapısında bulunan CSD, EBFR ve PKC' nin kinaz aktivitesini inhibe edebilir (59). Src TK ile fosforillenip post tranlasyonel modifikasyona uğrayarak hücre migrasyonu, sinyal iletimi ve fokal adhezyon olaylarında rol alır (58).

H-Ras ve src ailesi TK' lar, Kav-1 ile etkileşim halindedir. Ras bağlama bölgesi, N-terminal bölgede 61-101 aminoasit rezidüleri arasındaki bölgede bulunmaktadır. Kav-1 inaktif formdaki G_{α} subünitesi, H-Ras ve c-src ile etkileşimdedir. Src (c-src) ile etkileşimde olduğu bölge 61-101 aminoasit rezidüleri arasındadır. Kav-1' in yapısında bulunan CSD, c-src TK ile beraber etkileşimde olduğu tüm src ailesi kinazların otoaktivasyonunu baskılamaktadır (59). Yapısında bulunan CSD aynı zamanda, G proteininin aktivitesinin inhibisyonu ile eNOS, src TK, H-Ras ve c-Neu sinyal yollarının negatif regülasyonunda da görev almaktadır (55).

Kaveola membranları, G proteinlerince zengin olup G_{α} subünitleri ile etkileşim halindedir. Kav-1, guanozin difosfat (GDP) bağlı olarak inaktif formdaki $G_{s\alpha}$ ile etkileşimdedir. Kav-1'in G protein bağlama bölgesi, N-terminal bölgedeki 61-101 aminoasit rezidüleri arasındaki bölgedir. Yapısındaki CSD, guanozin trifosfataz (GTPaz) aktivitesini veya GDP/guanozin trifosfat (GTP) dönüşümünü baskılamaktadır (59).

Kav-1, nitrik oksit sentaz (NOS) izoformları ile etkileşime girebilir ve eNOS'ı bağlayarak NOS aktivitesini inhibe eder (59). İnsan tümör hücrelerinde Kav-1 down-regülasyonu, çoğunlukla E-cadherin molekülünün de down regülasyonunu indüklemektedir. E-cadherin, hücre-hücre bağlantı bölgelerinde yer alan kalsiyum bağımlı hücre yüzey glikoproteindir. Düzeylerinin azalması ile epitel tümör hücrelerinin invazyon ve migrasyon kapasitesindeki artış arasında ilişki bulunmaktadır (61).

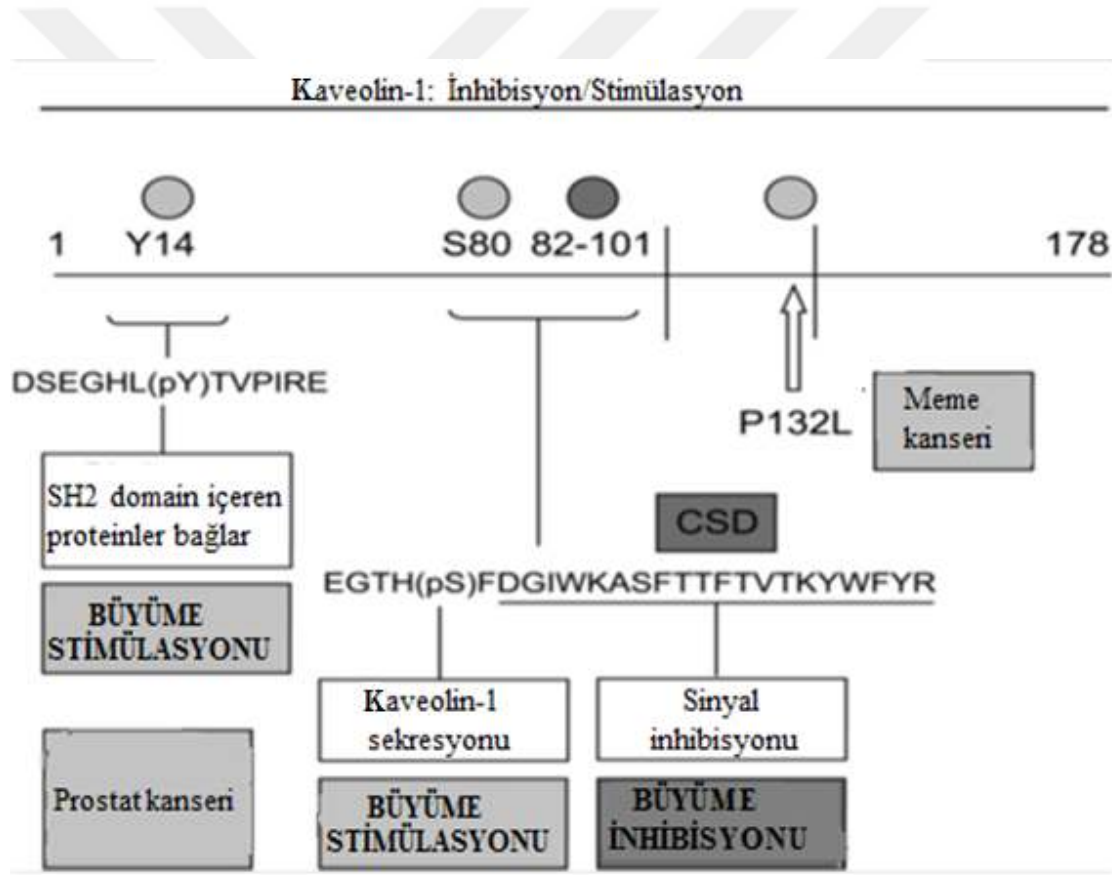


Şekil 13. CSD ve G protein α alt ünitesi ($G_{i2\alpha}$), eNOS, src ailesi TK' lar, reseptör trozin kinazlar (EBFR) ve PKC ile kaveolin bağlama dizi motifi (59).

Kav-1; transitoz, endositoz ve potositoz gibi veziküler transport olaylarında, kolesterol homeostazında ve sinyal iletiminin regülasyonunda görev almaktadır (55). Tümör

oluşumunun erken evrelerinde, hücre döngüsü sürecini ve hücre proliferasyonunu inhibe edebildiği gibi metastatik süreci de indükleyebilir (58). Kav-1(-/-) fare embriyonik fibroblastlarında, birçok hücre döngüsü proteinlerinin eksprese olduğu, hücre döngüsü S fazının arttığı ancak Go/G₁ fazının azaldığı ve hücre proliferasyonun arttığı rapor edilmiştir (55).

Growth faktör uyarısıyla, Kav-1 ekspresyonu negatif regüle olur. Kav-1; EBFR ve Neu/Erb gibi büyüme faktörü reseptörleri ile Ras, Raf-1, MEK-1/2 ve ERK-1/2 kaveola ile ilişkili olduğundan dolayı Ras-p42/44, mitojenle aktive olmuş protein kinaz (MAPK) kaskadı sinyal yolağını kontrol etmektedir (55). (Şekil 14)' te Kav- 1' in büyüme inhibisyon ve stimülasyonundaki rolü gösterilmiştir.



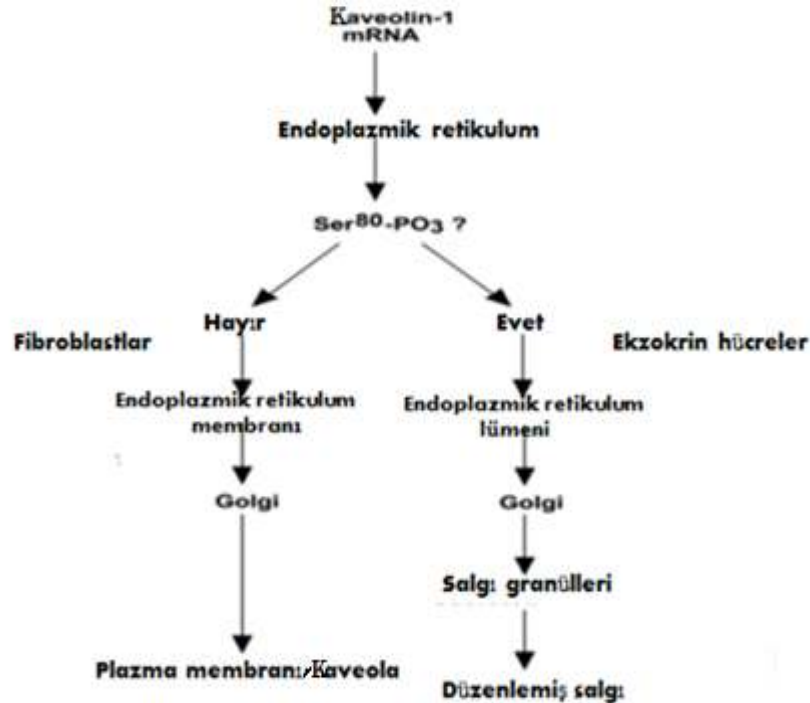
Şekil 14. Kav-1' in büyüme inhibisyonu/stimülasyonundaki rolü. Kaveolin proteinin yapısında bulunan CSD, RTK, src ailesi kinazlar ve Ras-p42/44 MAPK kaskadı üyelerini içeren çeşitli sinyal molekülleri ile büyüme olayını inhibe ederek endojen kinaz inhibitörü olarak görev yapar (55).

Üç çeşit büyüme stimülasyon mekanizması bilinmektedir.

- 1- NH2 terminal uçta (Tyr14) trozin fosforilasyonu.
- 2- Serin fosforilasyonu ki böylece Kav-1 sekresyonu meydana gelir.
- 3- P132L mutasyonu sonucu. Mutasyon sonucu meme kanseri meydana gelir (55).

Tümör ve metastaz oluşumundaki etkisi ile ilgili yapılan bazı araştırmalarla Kav-1' in önemi daha da artmıştır. Kav-1' in; hücrel mutasyon, proliferasyon ve apoptoz gibi birçok hücrel olayda rol oynadığı rapor edilmiştir (61).

Kav-1' in apoptozdaki rolü tartışmalıdır. Kaveolanın yapısında, seramid türevli sfingomyelin ve sfingomyelinaz enzimleri fazlaca bulunmaktadır. Seramid, fosfatidil inositol trifosfat (PI3)-kinaz/protein kinaz B (Akt) sinyal yolunu inhibe ettiğinden dolayı apoptozu indükler. Kolesterol uzaklaştırıcı ajanlar kullanılarak kaveolanın yapısı deforme edildiğinde de, interleokin (IL)-6' nın bloke olduğu ve insülin benzeri growth faktör (IGF) tarafından indüklenen PI3- kinaz/Akt sinyal yolunun aktive olduğu bildirilmiştir (55).

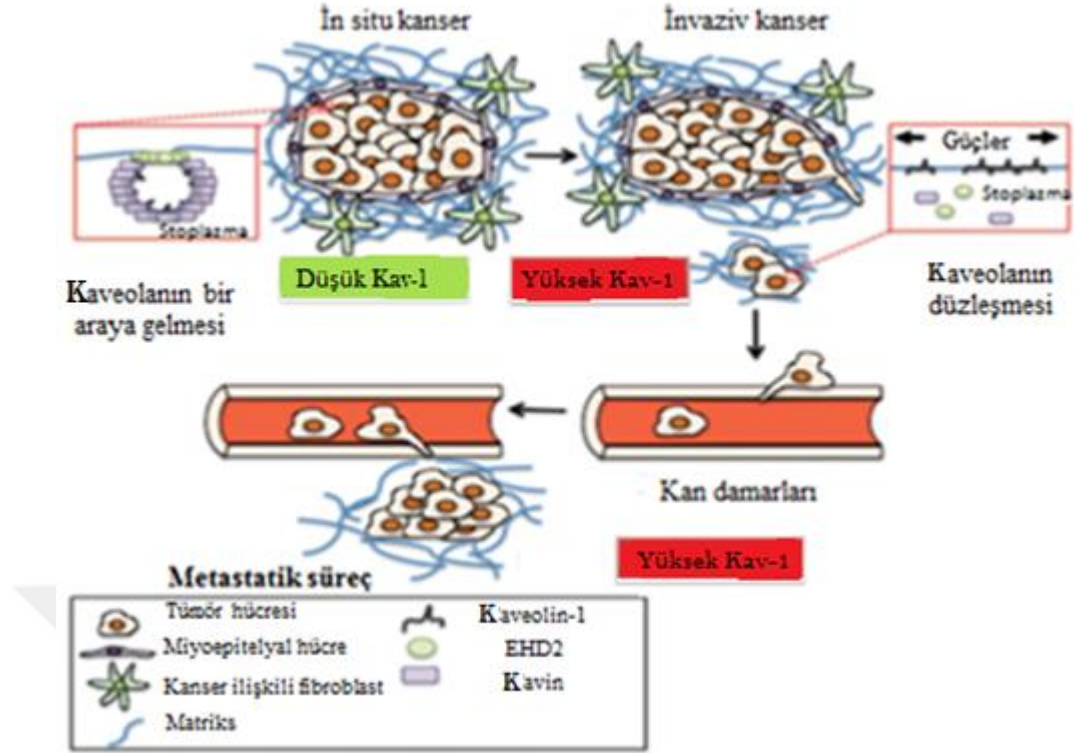


Şekil 15. Kav-1 serin fosforilasyonu ve membran topolojisi. Schlegel ve arkadaşları serin fosforilasyonu meydana geldiğinde Kav-1' in integral membran proteini olmayıp, endoplazmik retikulum lümenine sekrete olan bir protein olduğunu rapor etmişlerdir (55).

2.8.1.3. Kaveolin-1' in hastalıklardaki rolü

Metastaz, malign tümör hücrelerin invaze ve migrasyon kabiliyetlerine bağlı olarak gelişen ve kanser oluşumuna neden olan oldukça kompleks bir süreçtir (61). Kav-1' in tümör oluşumundaki etkisi tartışmalıdır. İn vitro yapılan bazı çalışmalarda meme, serviks, akciğer ve ovaryumdan izole edilen tümör hücrelerinde ve hücrelerin onkojenik transformasyonunda, Kav-1 ekspresyonun azaldığı ve Kav-1 in tümör baskılayıcı olduğu belirtilmiştir (62).

Mesane kanseri, özefagus kanseri ve prostat kanserinde Kav-1 devamlı upregüle olur. Prostat kanseri ve özefagus squamöz hücre kanserinde bu upregülasyon, metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilendirilip sonuçta Kav-1' in tümör baskılayıcı olmaktan ziyade onkogen olarak davranabileceği bildirilmektedir. Primer akciğer kanseri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda Kav-1' in eksprese olduğu raporlanmıştır. Kav-1 ekspresyonu ile ilgili yapılan bu çalışmalarda sadece immünohistokimyasal boya kullanılmıştır. Akciğer squamöz hücre karsinomada, Kav-1 ekspresyonunun hastalığın patolojik safhası ve kötü prognozu ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Kato ve diğerlerinin yapmış olduğu çalışmada da Kav-1' in akciğer adenokarsinomada tümör süpressörü olarak görev yaptığı raporlanmıştır (62).

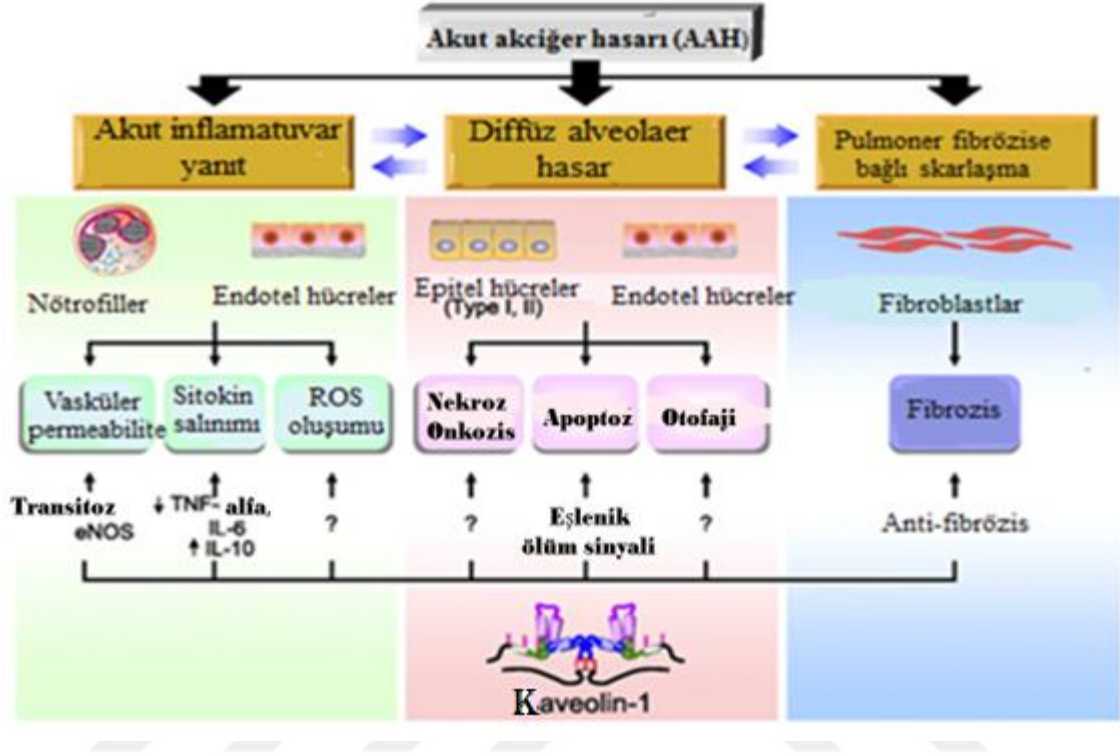


Şekil 16. Kaveolanın tümör oluşum sürecindeki rolü. Tümör oluşumu genellikle artan rijidite ile karakterizedir. Kaveolanın ana bileşeni olan Kav-1' in tümör oluşumu ile ilişkisi açıktır. Tümör oluşum sürecinin ilk evresinde Kav-1 ekspresyonu düşük iken, metastatik süreçte ileri evre kanser boyunca artar. Bu nedenle de Kav-1, tümör oluşum sürecinin erken evrelerinde tümör baskılayıcı gibi görev alabileceği gibi ileri evrelerde migrasyon ve metastazı uyarak onkogen olarak da davranabilir. Christophe Lamaze ve Stephanie Torino'nun hipotezi, Kav-1' in tümör oluşum sürecindeki her iki rolünün, yakın zamanda keşfedilen ve mekanik güçlere yanıtta adaptasyonu sağlayan mekanosensör fonksiyonu ile açıklanabileceğidir. Böylece in situ kanserde, proliferatif tümör hücreleri bazal membran tarafından sınırlandırıldığında, external güçlerin indüklemesi ile kaveola parçalara ayrılma veya tekrar birleşme şeklinde mekanosensör olarak yanıt verir. İnvaziv kanserde, tümör hücreleri ekstraselüler matriksi istila ederek kaveolanın yapısını dolayısıyla Kav-1' in mekanosensör fonksiyonunu bozarak metastazı uyabilir (58).

Akut akciğer hasarı (AAH); diffüz alveoler hücre ölümü ve akut inflamatuvar yanıtı içeren (Şekil 17) non-kardiyojenik pulmoner ödem, yaygın kapiller sızıntı, sitokin salınımı, serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumu, aşırı hipoksi ve anormal nefes alıp-verme durumlarıyla karakterize bir hastalıktır. AAH' ndan sonraki safha akciğerde fibroz oluşumudur (7).

Akut akciğer hasarı, primer ve sekonder meydana gelebilir. Pnömoni, hiperoksi ve travma gibi durumlarla primer olarak direk akciğerde hasar sonucu meydana gelebileceği gibi pankreatit, bazı sepsis durumları ve transfüzyonla ilişkili indirek olarak sekonder de oluşabilir. AAH' nda akut inflamasyonda epitelyal apoptoz, interstisyel

fibroz ve hyalin membran oluşumu ile karakterize fibroproliferasyon meydana gelir. Diffüz alveoler hücre ölümünün esas özelliği akut epitelyal hücre ölümüdür. AAH 'nda nekroz ve tümör oluşumuna neden olan hücre ölümleri meydana gelmektedir (7).



Şekil 17. Akut akciğer hasarında kaveolinin rolü (7).

Wang ve arkadaşları, kemirici alveolar ve peritoneal makrofajların, lipopolisakkarit kaynaklı proinflamatuvar tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve IL-6 sitokin oluşumu ile düzenlendiğini göstermiştir. Kav-1 delesyonu, lipopolisakkarit kaynaklı proinflamatuvar TNF ve IL-6 üretimini artırırken antiinflamatuvar sitokin IL-10' un üretimini azaltmaktadır (7).

Lipopolisakkarit ile uyarılan makrofajlarda Kav-1; c- Jun NH2-terminal kinase (JNK), ERK ve Akt sinyal yollarını inhibe ederken p38, MAPK' ı aktive etmektedir. Bazı immün olayları da düzenleyen Kav-1, monosit/makrofaj, mast hücreleri, polimorf nükleer hücreler ve lenfositlerde bulunmaktadır. Kemokin ve sitokinlerin inflamasyon oluşan bölgeye salınması, büyüme faktörünün etkisiyle miyofibroblastların farklılaşması, daha sonra da fibrosit hücrelerinin katılımıyla fibröz doku meydana

gelmesi ile bu hücreler dolayısıyla Kav- 1, inflamasyon ve fibrin oluşumunda rol oynamaktadır (63).

Kav-1, dermal fibroblastlarda DBF- β sinyal yolunu regüle etmektedir. Skleroderma, derideki fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen miktarındaki artışla karakterize, fibröz doku oluşumu ile sonuçlanan bir hastalıktır. Skleroderma hastalığını ölümle sonuçlandıran asıl neden akciğerde fibröz doku oluşumudur (63). Wang ve arkadaşları ile Tourkina ve arkadaşları, idiyopatik pulmoner fibroz ve sklerodermada akciğer dokularında ya da monosit/makrofajlarda Kav-1' in redükte olduğunu belirtmişlerdir (7).

Kav-1, ekspresyonunun azalışı ile; meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri ve ovaryum kanserinin gelişmesi arasında negatif bir korelasyon bulunduğu, upregülasyonu ile de meme kanseri, KHDAK, mesane kanseri, prostat kanseri, özefagus kanseri ve pankreas kanseri metastazı ve kötü prognozu arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığı rapor edilmiştir (61).

Met-1 hücrelerinde, Kav-1 P132L' in mutasyona uğradığı ve meme kanserinin tekrarlanmasına neden olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hayashi ve arkadaşları meme kanseri olan doksan iki hastada, bu mutasyonu % 16 olarak raporlarken başka bir çalışmada, meme kanserli hastalarda bu mutasyon % 9 olarak raporlanmıştır. Bununla birlikte meme kanseri ve diğer kanser tiplerinde bu mutasyonun tespit edilmediğini belirten çalışmalar da mevcuttur (58).

Kav-1, KHDAK' nin erken metastaz döneminde ve kötü prognozunda daha fazla eksprese edilmektedir. Sunaga ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde Yu ve arkadaşları da Kav-1' in insan KHAK hastalarında tümörün baskılanmasında rol aldığını rapor etmişlerdir (61).

Tablo 8. İnsan tümörlerinde veya tümör hücre hatlarında Kav-1 ekspresyonu (55).

İnsan tümörlerinde veya tümör hücre hatlarında Kav- 1 ekspresyonu		
Doku	Altıpi	Normal doku ile karşılaştırıldığındaki düzeyi
Mesane	Kanser	↑(Ekspresyon)
Beyin	Astrositoma	Korelasyon yok
Meme	Adenokarsinoma	↓(Downregülasyon)
Serviks	Kanser	↓(Downregülasyon)
Kolon	Kanser	Değişken ekspresyon/ Zıt rapor
Özefagus	Squamöz hücre kanseri	↑(Ekspresyon)
Böbrek	Kanser	Değişken ekspresyon/ Zıt rapor
Lenfositler	T hücre lökemi	↑(Ekspresyon)
	Multipl myelom	↑(Ekspresyon)
Akciğer	KHAK	↓(Downregülasyon)
	KHDAK	Değişken ekspresyon/ Zıt rapor
Mezenşim	Sarkoma	↓(Downregülasyon)
Ağız	Kanser	Değişken ekspresyon/ Zıt rapor
Ovaryum	Kanser	↓(Downregülasyon)
Pankreas	Kanser	Değişken ekspresyon/ Zıt rapor
Prostat	Kanser	↑(Ekspresyon)
Tiroid	Papiller kanser	↑(Ekspresyon)
	Foliküler kanser	↓(Downregülasyon)
Vasküler	Anjiosarkom	↓(Downregülasyon)

2.8.2. Kaveolin-2

Kav-2, çoğu hücrede Kav-1 ile birlikte eksprese edilir. En fazla endotelial hücrelerde, düz kas hücrelerinde, iskelet myoblastlarda, fibroblastlarda ve adipositlerde bulunur. Kav-1 ile % 58 benzerlik gösterir ve % 38 tanımlanabilmiştir. Monomer veya homodimer şeklinde bulunmaktadır (6). Stabil moleküler yapısını (300-350 kDa)

oluşturmak için, Kav-1' e gereksinim duyar ancak Kav-3' e duymaz. Kav-2' nin intraselüler transportu için Kav-1' e gereksinim vardır. Kav-2' nin Kav-1 için aksesuar protein olduğu ileri sürülmüştür. Kav-2 fosforlanmış bir proteindir. Kav-1 ve Kav-3 kaveola yapısı için gerekli, Kav-2 ise değildir. Kav-2 ifadesi kusurlu olan farelerde ağır pulmoner fonksiyon bozukluk görülmüştür (6).

2.8.3. Kaveolin-3

Kav-3 (M-kaveolin), kasa özgü kaveolin ailesi üyesidir. Ayrıca astrositlerde ve kondrositlerde de eksprese edildiği raporlanmıştır. Farklılaşmış iskelet, kalp ve düz kas hücrelerindeki majör kaveolar proteindir. Kasa özgü distrofin-glikoprotein kompleksi ile ilişkili olarak sarkolemmada lokalize olmuştur. Moleküler kütlesi fazla olup homooligomer (14-16 monomer) yapıdadır. T tübül ile ilişkili olduğu belirtilmiş ve hücrelerde Kav-3 ekspresyonu eksik olduğunda T-tübül anormallikleri görülmüştür. Ekspresyonu Kav-1 gibi kaveola oluşumu için yeterlidir. Normal kas homeostazını sağlamak için yeterli olduğu düşünülmektedir (6).

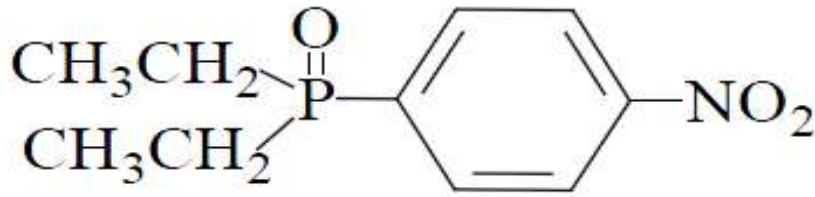
2.9. Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzim Grubu

Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı ester hidrolaz olan paraoksonaz (PON), hem ARE hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir. İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından keşfedilen enzim, sonraki yıllarda insan serum PON1 olarak tanımlanmış ve son derece zehirli organofosfat tarım ilacı parationun toksik metaboliti paraoksonu (organofosfat substratı) hidroliz edebilmesinden dolayı bu ismi almıştır (64).

Hem insan serum PON1, hem de ARE enzimi lipofilik ve antioksidan özellikteki enzimlerdir. İnsanlarda PON1' in yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-Kolesterol) bağlama özelliği vardır ve lipid peroksidasyon ürünleri ile etkileşime giren endojen bir antioksidandır. PON1 enzimi ile ARE fonksiyonel olarak aynı görevi görmektedir (65).

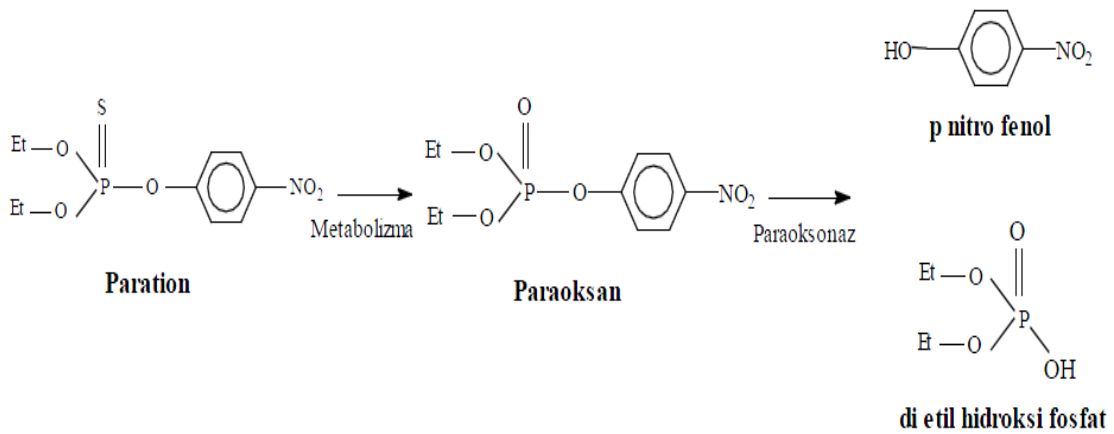
2.9.1. Paraoksonaz

PON enzimi; PON1 (PON1 geni kodlar), paraoksonaz-2 (PON2) (PON2 geni kodlar) ve paraoksonaz-3 (PON3) (PON3 geni kodlar) olmak üzere üç izoformu bulunan protein grubunu içermektedir. PON ailesi genleri 7. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (66). PON' ın kimyasal yapısı (Şekil 18)' de gösterilmiştir.



Şekil 18. PON kimyasal yapısı (O,O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat) (67).

Paraoksanın, PON enzimi ile yıkımı sonucu, paraoksana oranla göreceli olarak daha az zararlı p-nitro fenol ve dietil hidroksi fosfat bileşikleri oluşmaktadır (67).



Şekil 19. PON enzim mekanizması (67). PON enzimi, paraoksandaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumludur (68). Bir tarım ilacı olan parationun toksik metaboliti ve organofostat substratı olan paraoksanı hidroliz edebilmesinden dolayı paraoksonaz ismi verilmiştir (64).

2.9.1.1. Paraoksonaz/arilesteraz enzimi

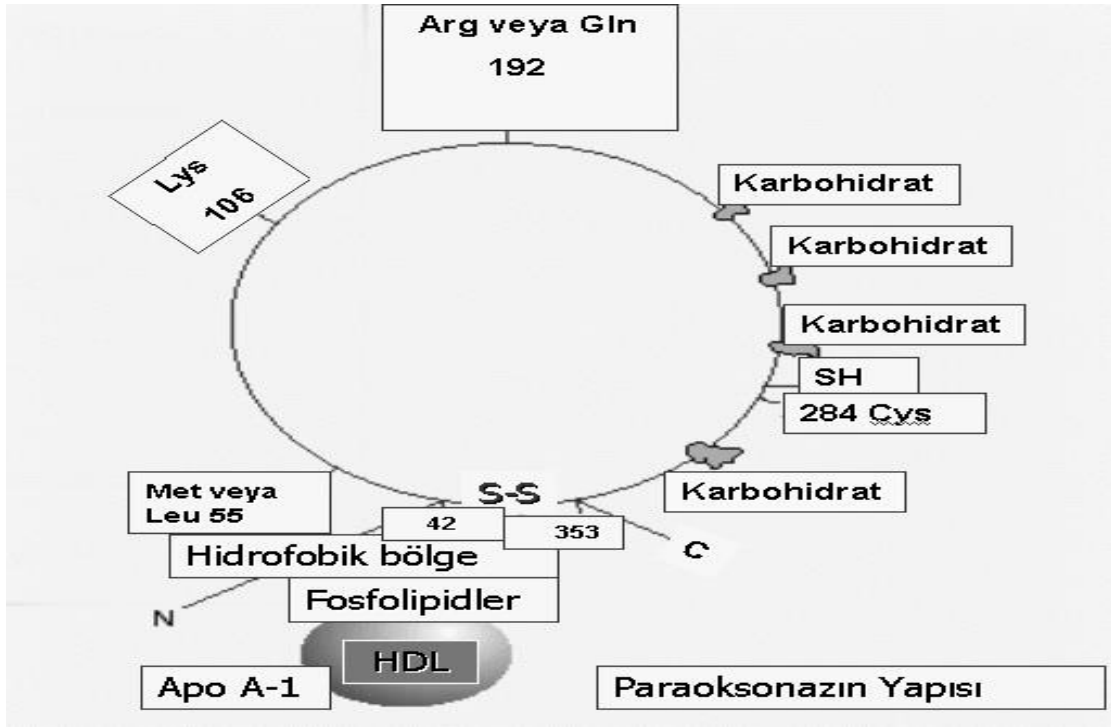
Paraoksonaz/arilesteraz enzimi (PON1) [EC.3.1.8.1], Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosfataz sınıfına dahil esterleşmiş hidrolaz enzimidir. Son imünoaffinite kromatografi çalışmaları, insan serum PON' ının gerçekte apo AI ve apo J içeren HDL-Kolesterol tipleri ile ilişkili olduğunu ve PON içeren HDL-Kolesterolün, total HDL-Kolesterolün çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir. PON1' in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu; organofosfat sinir ajanlarını, aromatik COOH esterlerini ve insektisitleri hidroliz edebilme yeteneğidir (69).

İnsanlardaki baskın form PON1' dir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL-Kolesterol) oksidasyonunu önleyebileceği öne sürülmüştür. Fosfolipid ve kolesterol esterlerinin bileşenleri olan araşidonik ve linoleik asidin oksidasyonu ile oluşan hiperoksitleri yıkabilmektedir. LDL-Kolesterolü oksidasyondan koruması, HDL-Kolesterol ile olan ilişkisine dayandırılmıştır (70). Saflaştırılmış PON' un HDL oksidasyonu üzerine, konsantrasyon bağımlı inhibitör etkisi gözlenmiş, serum PON miktarının artması ile HDL' nin oksidasyona karşı direncinin arttığı rapor edilmiştir (64).

PON1, genel olarak paraoksonaz/arilesteraz olarak adlandırılmasına rağmen farklı türdeki laktonları hidroliz etmektedir. Fizyolojik substratları; gıda maddelerinde, statin ve spironolakon gibi ilaç metabolitlerinde ve 5-hidroxy 6E, 6Z gibi yağ asidi oksidasyon sürecindeki laktonlardır (71).

2.9.1.1.A. Paraoksonaz-1' in biyokimyasal yapısı

PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle HDL-Kolesterol üzerine lokalizedir (64). HDL-Kolesterol ile etkileşim için gerekli olan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile, fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanabilir (68). PON enziminin yapısı (Şekil 20)' de gösterilmiştir.



Şekil 20. İnsan serum PON1 enziminin yapısı (68).

PON, üç sistein molekülü içermektedir. Bunlardan iki tanesi molekül içi disülfid bağının oluşumuna katılırken, 284. bölgesindeki ise serbest halde bulunur. Serbest haldeki sistein, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin de substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir. Serbest haldeki sisteinin, LDL-Kolesterolü oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın, organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemiştir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek, PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir (68).

PON1, birisi enzimin stabilitesi diğeri ise katalitik aktivitesi için gerekli olan iki kalsiyum bağlama bölgesine sahiptir. Kalsiyum, PON1 için hem enzimatik aktivite sağlar hem de PON1' i irreversibl etkileyen EDTA gibi şelasyon ajanlarını uzaklaştırır. Karaciğerde sentezlenip plazmaya salınan PON1, terminal ucundaki sinyal peptidi sayesinde HDL-Kolesterolle bağlanır. Ayrıca küçük miktarda da olsa çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-Kolesterol) ve postprandiyal şilomikronlarda da tespit edilmiştir (71).

PON1, LDL-Kolesterolün okside LDL-Kolesterolle dönüşümünü önleyerek antiaterojenik rol oynar. Caerphilly, inaktif gen içeren PON1' e sahip fareler ile ilgili yaptığı prospektif çalışmada, düşük PON1 aktivitesinin koroner riski artırdığını belirtmiştir (70). Ateroskleroz oluşumu LDL-Kolesterolün oksitlenmesi ile başlar. Sonrasında da makrofajlar okside ürünleri köpük hücrelerine dönüştürür. Köpük hücreler, kolesterol esterleri içerdiğinden birikerek aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. PON1 ise ateroskleroza, okside ürünleri inaktif hale getirerek önlemektedir (71).

LDL-Kolesterolün oksidasyonu esnasında PON1' in inaktif olduğu bildirilmiştir. LDL-Kolesterolün oksidasyonu esnasında oluşan okside kolesterol esterleri ve lizofosfatidilkolinler, PON enzimidaki serbest sülfidril grubu ile etkileşime girer ve enzimin inaktif olmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada, PON1' in ARE aktivitesinin, LDL-Kolesterol oksidasyonu esnasında yaklaşık % 50 oranında azaldığı bildirilmiştir (68).

LDL-Kolesterolü oksidasyona karşı koruyan PON enzimi, okside LDL-Kolesterolün oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktif olmakla birlikte bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. PON' ın serbest sülfidril grubu ile, lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Bu durumun; okside LDL-Kolesteroldeki okside kolesterol araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile, PON1' in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşimden dolayı olabileceği bildirilmiştir (68).

2.9.1.1.B. Paraoksonaz-1' in substratları

İnsan PON1 enzimi çok yönlü bir enzimdir. Arilesterler, tioesterler, organofosfatlar, karbonatlar, laktonlar ve tiolaktonlar PON1' in substratlarıdır. Hidrolitik aktivitesine göre; ARE, organofosfataz ve laktonaz şeklinde sınıflandırılmıştır. Yapılan son çalışmalarda PON1' in katalitik aktivitesinin laktonaz özelliği olduğu ileri sürülmüştür (72).

2.9.1.1.C. Paraoksonaz-1' in fonksiyonel önemi

Fizyolojik fonksiyonu kesinlik kazanmasa da antiinflamatuvar, antioksidatif, antiaterojenik, antidiyabetik, antimikrobiyal ve organofosfat hidroliz aktivitesi bulunduğu bildirilmektedir (72).

PON1, hidroliz ettiği organofosfat substratlarına geri dönüşümlü olarak bağlanır. Sinir sistemini, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksitesinden korur. LDL-Kolesterolün lipid oksidasyonunu inhibe ederek ateroskleroza başlatan ve ilerleten okside lipid seviyelerini azaltır. PON1' in LDL oksidasyonunu engellemesinde, lesitin kolesterol açıltransferaz ve Apo A1 üzerinden etkili olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır (64). Apoprotein A-1, PON1' in HDL-Kolesterol içerisinde bulunmasına ve enzimin laktonaz aktivitesini artırmasında rol oynamaktadır (66).

Trombosit aktive edici faktör hidrolizi, lipid oksidasyonu, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein tiyolakton hidroliz ve inaktivasyonu, PON' lar için bildirilen fizyolojik roller arasında yer almaktadır. Ayrıca, makrofaj kolesterol biyosentezini inhibe eder ve makrofajlara kolesterol akışını stimüle ederler. Aynı zamanda kolesterol esterlerinin peroksitlerini de metabolize edebilirler. Antiaterosklerotik aktivitesi, HDL-Kolesterol partikülleri üzerindeki lokalizasyonları ile yakından ilişkili olup; kolesterol (aterosklerotik lezyonlarda köpük hücrelerinden) akışına aracılık eder ve LDL-Kolesterol lipid oksidasyonunda sınırlama rolüne sahiptir. PON1, HDL'nin glikasyon ve homosisteinilasyon yatkınlığında modülatör etkiye sahiptir (64).

2.9.1.2. Paraoksonaz-2

PON2, 44 kDa moleküler ağırlığında intraselüler bir proteindir. En fazla karaciğer, akciğer, plasenta, testisler ve kalp başta olmak üzere tüm insan dokularında sentezlenmektedir. HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol ile ilişkisi bulunmamaktadır. PON1' e nazaran PON2 için daha az bilgi mevcuttur. İnflamatuvar reaksiyonlarda ve ateroskleroza önlemede görevli olduğu bildirilmiştir (71).

2.9.1.3. Paraoksonaz-3

PON3, 40 kDa moleküler ağırlığında olup en son keşfedilmiştir. Karaciğerde ve böbrekte sentezlenmektedir. HDL-Kolesterol ilişkisi PON1' e göre çok daha düşüktür. Monosit kemotaktik aktiviteyi uyarıp, minimal modifiye LDL' yi inhibe ederek oluşumunu önlediğinden antioksidan özelliğe sahiptir. PON2 ve PON3' te, PON1' de olduğu gibi PON ve ARE aktivitesi yok veya çok azdır. Lovostatin gibi statin laktonları ve diüretik spironolaktonu hidroliz edebilmektedir (71).

2.9.2. Arilesteraz

İnsan serumunda PON' ın, aynı zamanda ARE (E.C. 3.1.1.2) aktivitesine de sahip olduğu belirtilmiştir. PON1 genetik polimorfik değişim gösterirken, ARE aktivitesi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. PON enzimi geniş bir substrat özgüllüğü gösterirken, ARE' ın fizyolojik substratı tam olarak belirlenmemiş, organofosfataz ve laktonaz aktivitelerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Her iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın, PON1 enzimi ARE'ın doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. PON enzimi aktivite polimorfizmi göstermeyen ARE aktivitesine de sahiptir. ARE, PON1 aktivitesindeki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (67).

EDTA ile aynı derecede inhibisyona uğrayan PON ve ARE enzimlerinin aktiviteleri için kalsiyum gerekmektedir. Saflaştırılmış arilesteraz/paraoksonaz, minimum 43 kDa molekül ağırlığında ve glikoprotein yapıdadır. Moleküler ağırlığın % 15.8' i karbonhidrattır. Enzimin aminoasit içeriğinde, fazla lösin aminoasiti bulunması dışında bir özellik bulunmamaktadır (73).

2.10. Serbest Radikaller

İnsan vücudunun neredeyse tüm elektronları, elektron çifti halinde bulunur. Bir bağ koptuğunda elektronlar ya birlikte bir atomda kalır ya da başka atomlara ayrılırlar. Bu ayrılma sonucu da serbest radikaller oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırarak fonksiyonlarına engel olurlar. Sonuçta, serbest radikal kendine bir elektron alarak elektron çifti haline geçer ve diğer

elektron serbest radikale dönüşür. Serbest radikeller, oksidatif reaksiyonlar sonucu lipid, protein ve nükleik asitler gibi vücutta bulunan bileşiklere zarar vermekte ve birçok biyolojik soruna neden olmaktadır (74).

2.10.1. Serbest radikallerin oluşumu

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelmektedir:

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında, ortak elektronlardan birisinin kalması ile.



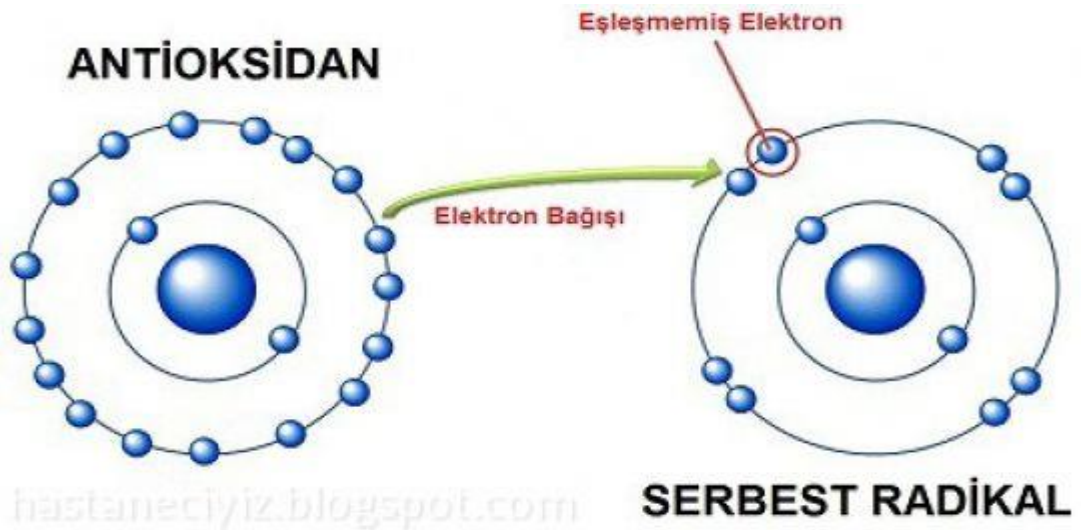
2. Normal molekülden tek bir elektronun kaybı ile.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile.



Biyolojik sistemler, lipid peroksidasyonu ve oluşabilecek SOR' ne karşı CAT, GSH-Px gibi enzim antioksidanlara ve serbest radikalleri toplayıcı özelliği olan ürik asit ve OH⁻ ile etkileşime girerek etkisiz hale getiren albumin gibi enzim olmayan antioksidanlara sahiptir (76).



Şekil 21. Oksidan- antioksidan etki (77).

ROT' nin reaktivitesinin yüksek olması ve yarı ömürlerinin son derece kısa olması sebebiyle vücut sıvıları ya da dokularındaki düzeyleri genellikle direk olarak ölçülmez. Bu nedenle ölçüm, indirek olarak reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin düzeylerinin belirlenmesiyle yapılır (8).

Farklı oksidatif bileşenlerin serum konsantrasyonlarının ayrı ayrı laboratuvar ölçümünü yapmak hem fazla işgücü ve zaman, hem de fazla maliyet gerektirirken TAK ölçümü tüm antioksidanların, TOK ölçümü de ROT' nin aktivitelerinin belirleyicisidir. TAK ve TOK düzeyleri oksidan ve antioksidanlar arasındaki redoks dengesini göstermektedir (78).

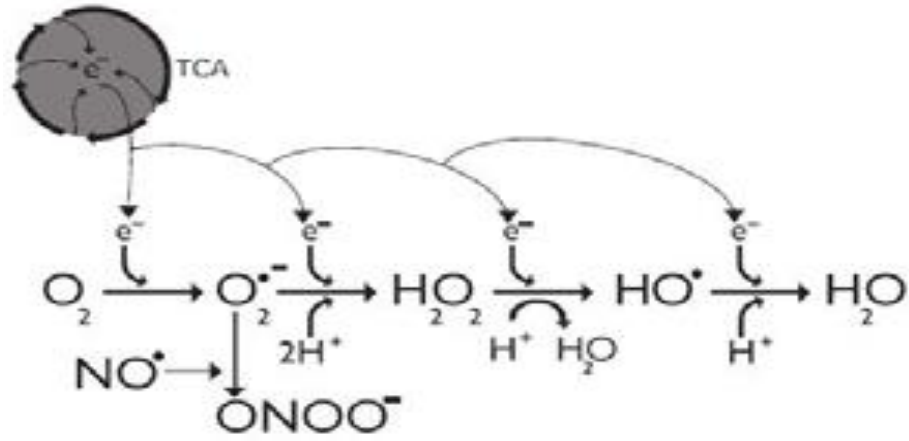
2.10.2. Reaktif oksijen türleri

Aerobik organizmalar, yaşamlarını sürdürebilmek için oksijene mutlak gereksinim duyarlar. Oksijen, mitokondride elektron transport zinciri tepkimeleri sonucu suya dönüşür. Bu metabolik süreçte, oksijenin % 2-3 kadarı mitokondride suya dönüşmeyip, oksijen kaynaklı radikallerin oluşumuna neden olur (79).

ROT, moleküler oksijen (O_2) metabolizması sonucu meydana gelen $O_2^{\cdot-}$, singlet oksijen (1O_2), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve reaktivitesi oldukça yüksek olan $OH^{\cdot}$ dir (80). Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile $O_2^{\cdot-}$, iki elektron alarak indirgenmesi ile H_2O_2 , üçüncü elektronu alarak indirgenmesi ile yüksek derecede reaktif $OH^{\cdot}$ ve dördüncü elektronun eklenmesi ile de su oluşmaktadır (79).

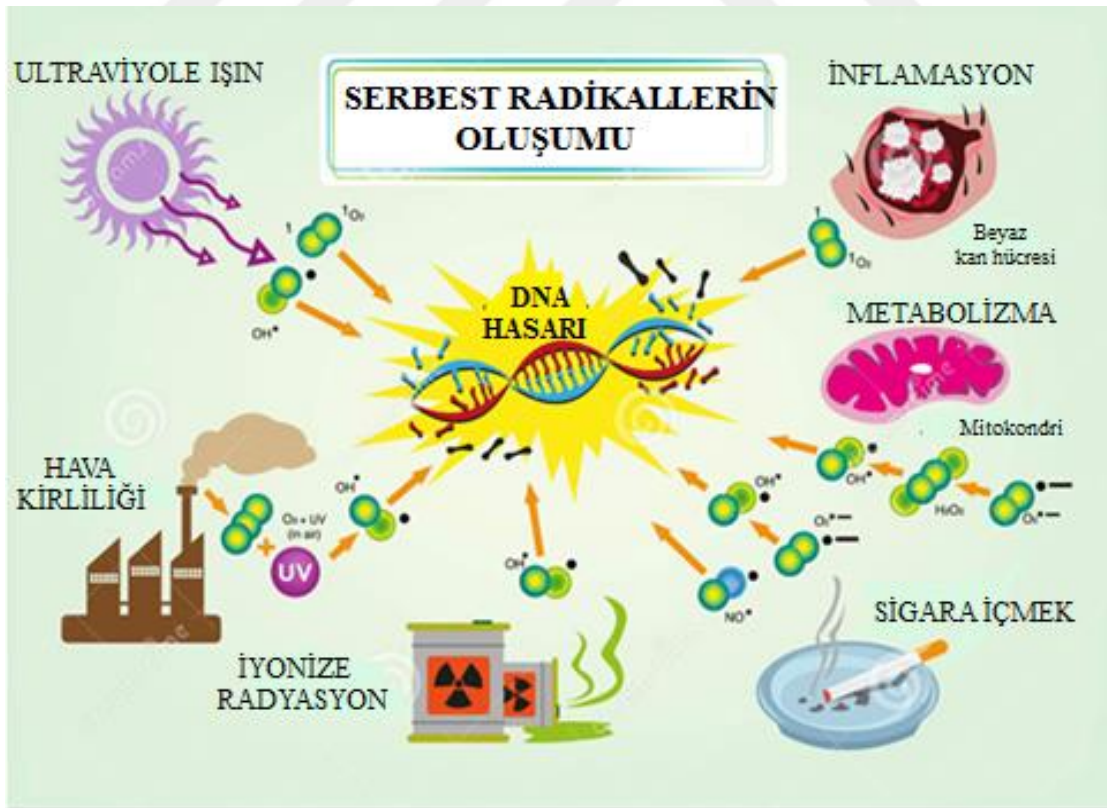
2.10.3. Reaktif nitrojen türleri

Biyolojik sistemlerde oluşan reaktif nitrojen türleri (RNT)' nin en önemlisi $NO^{\cdot}$ tir. $NO^{\cdot}$, damar endotel hücrelerinde NOS enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. $NO^{\cdot}$ in vücuttaki ROT ile tepkime vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO$) ve bunun da ilerleyen tepkimelerle $OH^{\cdot}$ radikali oluşturduğu ifade edilmektedir (79).



Şekil 22. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu (79).

ROT ve RNT' nin düşük düzeyleri, patojen mikroorganizmalara karşı savunma mekanizması ve hücreler arası haberleşme gibi biyolojik etkiler gösterirken, yüksek derişimleri DNA, lipid ve proteinlerde zedelenmeye, hatta hücre ölümüne neden olmaktadır (79).



Şekil 23. Serbest radikallerin oluşumu. Serbest radikallerin DNA' ya etkisi (81).

Tablo 9. Biyolojik açıdan önemli bazı reaktif oksijen ve nitrojen türleri (82).

Reaktif türler	Sembölü	Yarı ömrü(saniye)	Reaktivite/Açıklama
ROT			
Süperoksit	$O_2^{\cdot -}$	10^{-6} s	Kardiyovasküler sistem hastalıklarında mitokondride oluşur.
Hidroksil radikali	$OH^{\cdot}$	10^{-9} s	Aşırı demir yükü nedeniyle oluşur. Oldukça reaktif.
Hidrojen peroksit	H_2O_2	stabil	Vücudumuzda reaksiyonlar sonucu çok sayıda oluşur.
Peroksil radikali	$ROO^{\cdot}$	s	Reaktiftir. Oksidatif hasar esnasında lipidler, proteinler, DNA, glukoz vb.' den oluşur.
Organik hidroperoksit	$ROOH$	stabil	Geçiş metal iyonlarıyla reaksiyon sonucu oluşur.
Singlet oksijen	1O_2	10^{-6} s	Reaktivitesi yüksek. Fotosensitizasyon ve kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşur.
Ozon	O_3	s	Çeşitli moleküllerle etkileşime girebilen atmosferi kirletici gazdır.
RNT			
Nitrik oksit	$NO^{\cdot}$	s	Nörotransmitter ve kan basıncı düzenlemede görevli. Patolojik olgularda güçlü oksidandır.
Peroksinitrit	$ONOO^{\cdot}$	10^{-3} s	Oldukça reaktif. NO ve $O_2^{\cdot -}$ den oluşur.
Peroksinitröz asit	$ONOOH$	Oldukça stabil	$ONOO^{\cdot}$ ' nun protonlanmış hali.
Nitrojen dioksit	NO_2	s	Atmosferik dioksit kirliliği sırasında oluşur.

2.10.4. Reaktif olmayan toksik metabolitler

2.10.4.1. Hipokloröz asit

Hipokloröz asit (HOCl), vücutta nötrofiller tarafından aktive edilen güçlü bir oksidandır. Fagositlerde bulunan myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla meydana gelmektedir.



Candeias ve arkadaşları bazı reaksiyonlarla HOCl' nin demir bağımlı veya bağımsız OH[•] üretimini artıracığını ileri sürmüşlerdir.



2.10.5. Oksidatif stres

Oksidatif stres kavramı, genellikle serbest radikallerin meydana gelmesi ve ROT' nin oluşumunu ifade eder. ROT' nin etkilediği proteinler ve fosfolipid gibi lipid yapılar, lipid peroksidasyonuna ve tiyol gruplarının oksidasyonuna neden olmaktadır (84).

Oksidatif stres, genel olarak lipid peroksidasyonu son ürünü olan malondialdehid (MDA); DNA' daki oksidatif hasarı gösteren 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dG); protein oksidasyonu; süperoksit dismutaz (SOD), CAT, glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimler ve askorbik asit (C vitamini), alfa-tokoferol (E vitamini), glutatyon gibi antioksidan düzeylerinin ölçümü ile belirlenir. Sık kullanılan yöntemler (Tablo 10)' da gösterilmiştir (85).

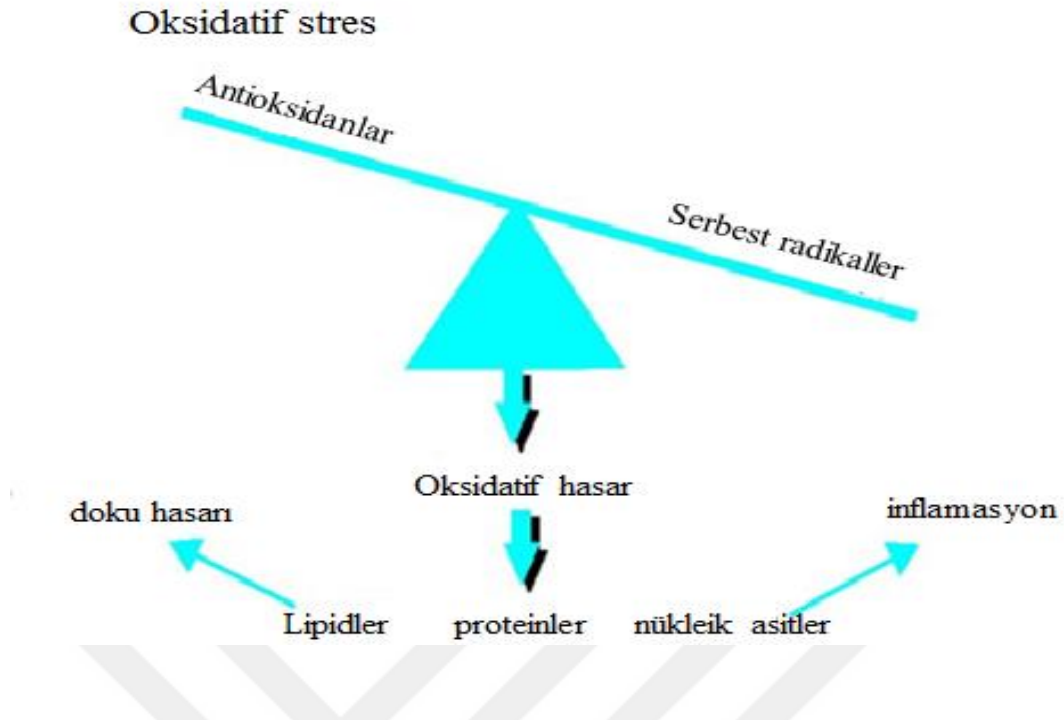
Vücutta onarım yapan savunma sistemlerinin bulunması, oksidatif stres ölçümü yapmayı zorlaştırır. Bu nedenle antioksidan miktarındaki azalma veya metabolitlerdeki artma, oksidatif stres biyobelirteci olarak kullanılabilir (85).

Tablo 10. Oksidatif stres biyobelirteçleri (85).

1. Radikallerin ölçümü	Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi.
2. Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü.	Lipid peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi (MDA ve aldehitler). Protein hasarının belirlenmesi. DNA hasarının belirlenmesi (8-OHdG).
3. Antioksidan savunma sisteminin ölçümü.	Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi (SOD, GSH-Px, CAT, GST ve GR). Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi. Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (alfa-tokoferol, askorbik asit, glutatyon, melatonin).
4-Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Se ve Fe elementleri

Oksidatif stres; kanser, eklem iltihapları, yaşlanma, otoimmün bozukluklar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklara neden olmaktadır. İnsan vücudu, oksidatif stres nedeniyle oluşabilecek zararları yok etmek için, gerek in situ gerekse dışarıdan alınan yiyeceklerle serbest radikallere karşı kendini savunmakta, böylece hastalıkların oluşma riskini azaltmaktadır (86).

Oksidatif durum, serbest radikallerin oluşumu ve yok edilişi ile ilgili bir denge halidir. Bu denge, serbest radikallerin artışı ile bozulur ki bu durum antioksidan sistemin aleyhinedir (Şekil 24) (84).



Şekil 24. Oksidatif stres (87).

Organizmada, serbest radikallerin oluşumu ve bunların ortadan kaldırılma hızı arasındaki denge durumuna oksidatif denge denilmektedir. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir azalma, bu dengenin bozulmasına neden olur ve sonuçta doku hasarı meydana gelir (88). E vitamini, C vitamini gibi ekzojen antioksidanlar ile ürik asit, albumin, bilirubin gibi endojen antioksidanlar ve SOD, CAT ve peroksidaz gibi enzim antioksidanlar ise oksidatif hasarın zararlı etkilerini yok ederler (84).

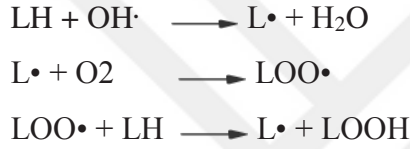
2.10.6. Serbest radikallerin etkileri

2.10.6.1. Serbest radikallerin lipidlere etkileri

$\text{OH}^\cdot$ radikalleri, plazma ve organel membranlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerindeki bağları perokside edebilmektedir. Sonuçta karbon merkezli radikaller oluşmakta ve O_2 'nin de bulunduğu koşullarda, yayılan bir reaksiyon şeklinde peroksil radikalleri oluşmaktadır (89).

Hücre membranlarında bulunan lipidler, serbest radikallerin oluşturacağı hasara karşı oldukça duyarlıdır. Serbest radikaller tarafından hasara uğradığında ise lipid peroksidasyonu şeklinde zincirleme hasara uğramaktadır (82).

Lipid peroksidasyonu esnasında, öncelikle metilen (CH₂) grubundaki hidrojen atomu ayrılır ve böylece eşleşmemiş elektronu olan karbon atomu ($\cdot\text{CH}_2$) meydana gelir. Oluşan karbon radikali, moleküler düzenleme ile konjuge dien şeklinde stabilize edilir. Bu molekül de daha sonra oksijenle reaksiyonu girer ve lipid peroksil radikali (LOO $\cdot$)'ni oluşturur. Oluşan radikaller, diğer lipid moleküllerinden daha fazla hidrojen atomu ayrılmasına neden olur ve lipid hidroperoksid (LOOH) oluşur. Sonuçta daha fazla lipid peroksidasyonu meydana gelir (82).



Lipid peroksidasyonu sürecinde MDA ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi toksik ürünler meydana gelir (82).

2.10.6.2. Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Hem proteinler hem de serbest aminoasitler, serbest radikaller için hedeftir. Aminoasitler içerisinde en çok etkilenenler prolin, arginin, lizin ve threonindir. Proteinlerin oksidasyonu, karbonil gruplarının (aldehit ve ketonlar) oluşmasına neden olmaktadır (89).

Serbest radikallerin proteinler ile etkileşimi sonucu hidroperoksit gibi ürünler de oluşur. Okside proteinler birikerek, zamanla yaşlanma ve çeşitli hastalıklara neden olur. Örneğin, okside lipid ve proteinlerin beyin hücrelerindeki lizozomlarda birikmesi sonucu oluşan lipofuscin, Alzheimer hastalığına neden olmaktadır (82).

ONOO $\cdot$, trozin rezidüleri ile etkileşime girerek 3-nitrotrozin oluşumuna sebep olabilir. Fizyolojik düzeylerde protein nitrasyonunun, fosforilasyon mekanizması gibi geri dönüşümlü olduğu, ancak yüksek düzeylerinin zararlı olduğu düşünülmektedir.

Plasentada oluşan protein nitrasyonunun, yararlı ya da zararlı farklı etkileri olabilmektedir (89).

2.10.6.3. Serbest radikallerin DNA' ya etkileri

OH[•] gibi serbest radikallerin, DNA' da bulunan bazlar ile etkileşimi, hidrojen atomlarının ayrılmasına neden olur. Pirimidinlerde, C4 ve C5' te bulunan çift bağlar OH[•] ile etkileşime girmekte oldukça hassastır ve 5-hidroksideoksiüridin, 5-hidroksideoksisitidin ve timin glikol gibi ürünler oluşmasına neden olurlar. Pürinlerin OH[•] ile etkileşimi sonucu, 8-OH-dG ve 8-hidroksideoksiadenozin (8-OH-dA) gibi ürünler oluşur (82).

Serbest radikallerin DNA ile etkileşimi sonucu oluşan baz radikalleri, aromatik aminoasitlerle etkileşerek DNA-protein çapraz bağlarının oluşmasına da neden olur. OH[•] radikalleri, DNA' daki şeker kalıntılarından H atomu kopararak zincir kırılmalarına neden olmakta, dolayısıyla DNA' nın replikasyon ve transkripsiyonunu etkilemekte ve DNA tamir mekanizmalarını da baskılamaktadır (75).

2.10.6.4. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin okside olmasıyla peroksitler, okzoaldehitler ve H₂O₂ oluşur. Okzoaldehitler, nükleik asitlere ve proteinlere bağlanarak çapraz bağ oluşumuna dolayısıyla da hücrede zararlı etkilere neden olurlar (90).

OH[•] gibi serbest radikallerin karbohidratlarla etkileşimi sonucu, karbon merkezli radikaller oluşur. Hyaluronik asit gibi önemli moleküller bu durumdan etkilenmekte, sinoviyal sıvıda oksitlenmiş radikallerin birikimi ile de RA meydana gelmektedir (82).

2.10.7. Antioksidan savunma

Biyolojik sistemlerde, serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için antioksidan sistemler veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan savunma sistemleri bulunmaktadır (75).

TAK, matrikste bulunan bileşiklerin redoks potansiyeli gibi çoğu değişkenin toplamdaki ve sinerjik etkileşimlerini, stresin türünü ve antioksidan lokalizasyonu ifade etmektedir. Antioksidan kapasite ve antioksidan aktivite terimleri sıklıkla birbiri yerine kullanılmaktadır (91).



Şekil 25. TAK' nin çok değişkenli özelliği (91).

2.10.7.1. Antioksidan kaynakları

Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı olup, serbest radikallerin hem hücre içinde hem de hücre dışında oluşturdukları hasarı etkisiz hale getirirler. Albumin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, ürik asit gibi moleküller hücre dışı SOD, GSH-Px, CAT, sitokrom oksidaz gibi enzimlerde hücre içi savunma yaparlar. Bakır, çinko ve selenyum gibi elementlerde bu enzimlerin fonksiyonu için gereklidir (88).

Endojen kaynaklı antioksidanlar; enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar, ekzojen kaynaklı antioksidanlar da vitaminler ve ilaç antioksidanlar şeklinde sınıflandırılırlar.

2.10.7.1.A. Endojen kaynaklı antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar (Tablo 11)' de gösterilmiştir.

Tablo 11. Enzimatik antioksidanlar (83).

Antioksidan	Reaksiyonu
SOD (Cu-Zn SOD, Mn SOD)	Katalitik olarak $O_2^{\cdot -}$ radikalini uzaklaştırır. $(2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2)$
GSH-Px	Düşük konsantrasyonlardaki H_2O_2 ' yi ortamdan uzaklaştırır. $(H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O)$
CAT	Yüksek konsantrasyonlardaki H_2O_2 ' yi ortamdan uzaklaştırır. $(2H_2O_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2)$
Mitokondriyal sitokrom oksidaz	O_2 ' nin suya indirgenmesi esnasında, aktif oksijen salınımını, dolayısıyla ROT oluşumunu engeller.

Enzimatik olmayan antioksidanlar (Tablo 12)' de gösterilmiştir.

Tablo 12. Enzimatik olmayan antioksidanlar (83).

Antioksidan	Reaksiyonu
Seruloplazmin	Bakır iyonlarını bağlar. H_2O_2 kullanarak bakırı redükte eder.
Transferrin	Ferrik halde bulunan demir iyonlarını bağlar.
Laktoferrin	Düşük pH' lı ortamlarda ferrik halde bulunan demir iyonlarını bağlar.
Ürat	Değişik radikalleri toplar, metal bağlayıcı olarak görev yapar.
Glikoz	$OH\cdot$ radikallerini toplar.
Albumin	$HOCl$ radikalini toplar. Bakır ve hem grubunu bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır
Haptoglobulin	Hemoglobin bağlar.
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar.
Mukus	$OH\cdot$ radikali temizleyicisidir.

2.10.7.1.B. Ekzojen kaynaklı antioksidanlar

Vitamin antioksidanlar (Tablo 13)' de gösterilmiştir.

Tablo 13. Vitamin antioksidanlar (83).

Antioksidan	Reaksiyonu
α - tokoferol	Yağda çözünür, zincir kırıcı etki gösterir.
β -karoten	Yağda çözünen radikalleri ve $O_2^{\cdot -}$ türlerini toplar.
Askorbik asit	$OH^{\cdot}$ radikali toplayıcısıdır.

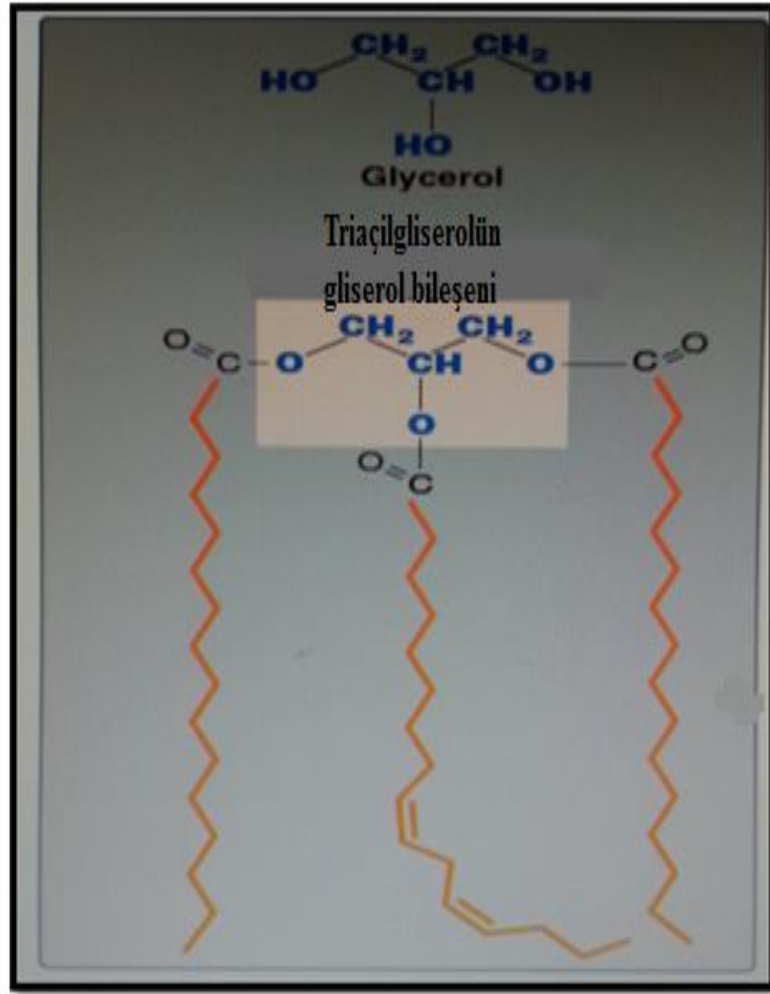
İlaç olarak kullanılan antioksidanlar (Tablo 14)' te gösterilmiştir.

Tablo 14. İlaç olarak kullanılan antioksidanlar (74).

Antioksidan	Reaksiyonu
Allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten	Ksantin oksidaz reaksiyonunda $O_2^{\cdot -}$ üretimini inhibe eder.
Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvarlar	NADPH oksidaz inhibitörüdürler.
Trolox-C	Vitamin E analogu olarak görev yapar.
Ebselen, asetilsistein	GSH-Px artırır.
Mannitol	$OH^{\cdot}$ radikalini toplayıcı etki gösterirler.
Desferroksamin	Serbest Fe^{+3} bağlar.
Demir şelatörleri	Hücre içine girip Fe^{+2} bağlayarak, fenton reaksiyonunu ve $OH^{\cdot}$ oluşumunu engeller.

2.11. Trigliserid

TG, üç yağ asidi molekülü ile bir gliserol molekülünün esterleşmesiyle meydana gelir (Şekil 26). Birinci karbondaki yağ asidi doymuş, ikinci doymamış, üçüncü ise her iki şekilde de olabilir (92).



Şekil 26. İkinci karbonunda doymamış yağ asidi bulunan TG (92).

Diyetle alınan yağın çoğu, uzun zincirli TG şeklindedir (93). Kendi kendilerine stabil miçel formlarına dönüşemeyen TG' ler, suda da çok az çözünebilirler. Adipositlerde, suyun hemen hemen olmadığı bir ortamda yağ damlacıkları şeklinde bulunurlar. Bu sitozolik lipid damlacıkları, vücut için majör enerji kaynağıdır. Depo yağ olarak adlandırılan bu lipid damlacıkları, vücut gereksinim duyduğunda mobilize olup yakıt olarak kullanılabilirler. Az miktar TG, karaciğerde depolanırken çoğu, lipoprotein

partikülleri şeklinde olan ve VLDL-Kolesterol olarak adlandırılan formda bulunurlar ve sentezlendikten sonra direk kana sekrete olurlar (94). Açlıkta plazma TG' lerinin çoğu, VLDL-Kolesterol içerisinde bulunmaktadır (95).

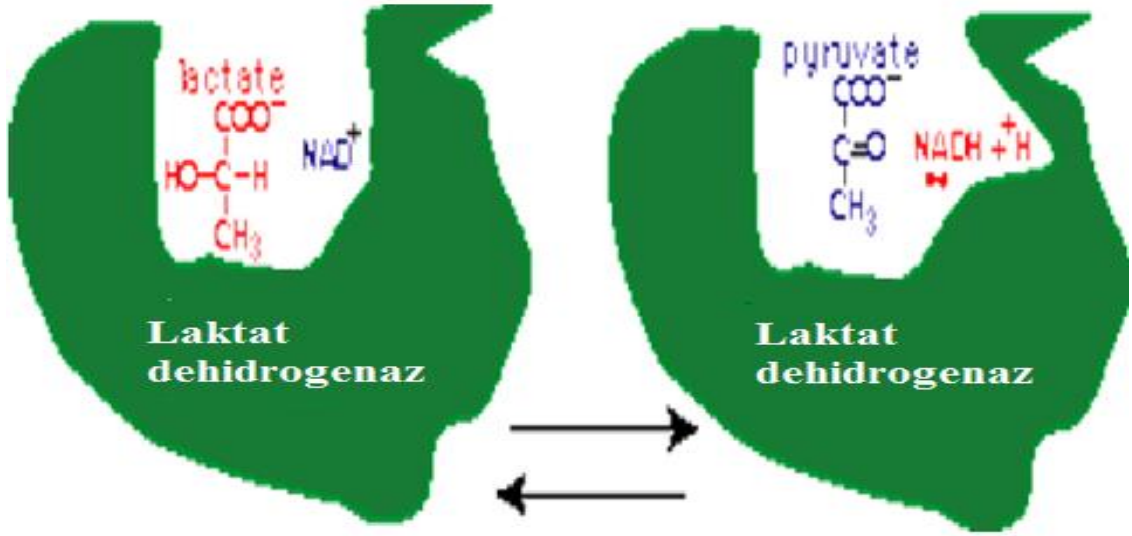
Fazlaca indirgendiklerinden ve susuz ortamda bulunduklarından karbonhidrat ve lipidlere göre daha fazla enerji (tamamen oksidayonları ile 9 kcal/g), ayrıca mükemmel izolasyon da sağlamaktadırlar (95, 96).

TG, vücuttaki en yaygın gliserol esteridir. Dokudaki depo yağın % 95' ini oluşturur. Sindirimi, duodenum ve proksimal ileumda olur (95). Obezite, sigara içme, hareketsizlik, fazla alkol tüketimi, tip 2 diyabet, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi hastalıklar, kortikosteroid ve östrojen gibi ilaçlar, ailesel kombine hiperlipidemi ve ailesel hipertrigliseridemi gibi genetik hastalıklar TG düzeyini artırmaktadır. Klinik uygulamada, hipertrigliseridemi daha çok metabolik sendromla ilişkilidir. Gerek TG' ce zengin lipoproteinler gerekse lipoprotein artıkları, aterojenik etkiye sahiptir (95).

Plazma lipid seviyeleri ile kanser riski arasında ilişki olup olmadığı uzun süre tartışılmış, ancak çoğu çalışmada kolesterol ve TG düzeyleri ile meme ve akciğer kanseri arasında bir bağlantı bulunamamıştır (76).

2.12. Laktat Dehidrogenaz

LDH enzimi (E.C.1.1.27; L-laktat: NAD⁺ oksidoredüktaz), hidrojen alıcısı olarak NAD⁺ kullanarak, laktatın pürüvata oksidasyonunu (Şekil 27) sağlayan enzimdir (97).



Şekil 27. Pürüvat-laktat dönüşümü (98).

Reaksiyon reversibl olup, denge pürüvatın laktata dönüşümüne eğilimlidir. Pürüvat laktat dönüşümünde optimum pH 7.4-7.8 iken, laktatın pürüvata dönüşümünde optimum pH 8.8-9.8' dir. pH farklılığı örnekteki izoenzimlere, sıcaklık, buffer ve substrat konsantrasyonu değişimlerinden kaynaklanmaktadır (97).

Moleküler ağırlığı 134.000 Da olan LDH' ın, iki tipi (M veya A, H veya B) vardır ve dört peptid zincire sahiptir. Beş izoenzimi bulunmaktadır: LDH1 (HHHH; H₄), LDH2 (HHHM; HM₃), LDH3 (HHMM; H₂M₂), LDH4 (HMMM; HM₃), LDH5 (MMMM; M₄). Ayrıca dört adet X alt ünitesi bulunan altıncı LDH, LDH-X (LDH_C) ile şiddetli hastalığı olan insanların testisinde ergenlik sonrası dönemde bulunan yedinci LDH, LDH6' da tanımlanmıştır. LDH, merkurik iyonlar ve p-kloromerkuribenzen gibi tiyol grupları ile inhibe olur. Sistein ve glutatyon ile de inhibisyon kaldırılabilir. Borat ve oksalat laktat ile, oxomatta pürüvat ile yarışmalı olarak inhibisyon yapabilir (97).

Sadece hücre stoplazmasında bulunan LDH, vücutta çoğu hücrede bulunmaktadır. Dokulardaki enzim konsantrasyonu, seruma göre 1500-5000 kat daha fazladır. Bu nedenle, hasarlı dokudaki küçük bir kütlede dahi meydana gelecek hasar nedeniyle oluşan sızıntı, LDH serum aktivitesini önemli ölçüde artırmaktadır. Farklı dokular (örneğin; kalp, böbrek ve eritrositlerde LDH-1 ve LDH-2, iskelet kası ve karaciğerde

LDH-4 ve LDH-5 izoenzimlerinin baskın olması gibi) farklı izoenzim bileşimine sahiptir (97).

Dokulardaki yaygın dağılımı; MI, hepatit, hemoliz ayrıca böbrek, akciğer ve kas hasarlarında LDH' ın yükselmesine yol açar. Serum LDH ölçümü, hematolojik ve onkolojik amaca uygundur. Karaciğer metastazı, nonhepatik metastaz ve germ hücre tümörleri gibi malign hastalıklarda, hastalığın evresine bağlı olarak serum LDH aktivitesi artmaktadır. LDH; melanoma, KHAK ve testis nonseminomatöz germ hücre tümörlerinde oldukça kullanışlı bir belirteçtir (97).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı (14.09.2015/419 sayılı onay). Sağlık Bakanlığı Batman Bölge Devlet Hastanesi ve Özel Medicalpark Gaziantep Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Kliniklerinde PE nedeni ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların genel bilgileri için Sağlık Bakanlığı Batman Bölge Devlet Hastanesi ve Özel Medicalpark Gaziantep Hastanesinden izin alındı.

3.1. Çalışma Grubu

71 hasta gönüllü olgu çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubu;

2011-2015 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Batman Bölge Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Kliniğinde ve Özel Medicalpark Gaziantep Göğüs Cerrahisi Kliniğinde PE nedeni ile takip edilen 18 yaş üzeri hastalardan, histopatolojik incelemeleri yapılmış plevral sıvı örnekleri çalışmaya alındı. Değerlendirme için yeterli örneği kalmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Numune Toplama

Olguların PE etyolojisini araştırmak için örnekler torasentez, videotorakoskopi ve kapalı toraks dreni yöntemlerinden biriyle elde edildi.

Etyolojiyi aydınlatmak için yapılan biyokimyasal ve sitolojik değerlendirme sonrası kalan örnekler 6 mL (royal blue top K₂EDTA içeren) eser element tüpü (Becton Dickinson, U.S) içine alınarak, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve -80 °C' de saklandı. 1 mL hacmindeki kalan örnekler, çalışma için yeterli görüldü. Hemolizli ve lipemik görünümlü örnekler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Araştırma Olanakları

Elde edilen örneklerden Kav-1, TAK, TOK, PON1 ve ARE düzeylerinin ölçümü Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalında, TG ve LDH düzeylerinin ölçümü Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi merkez laboratuvarında yapıldı. Hasta dosyaları taranarak yaş, cinsiyet ve PE' un elde edilme yöntemi gibi bilgiler retrospektif olarak elde edildi.

3.4. Laboratuvar Ölçümleri

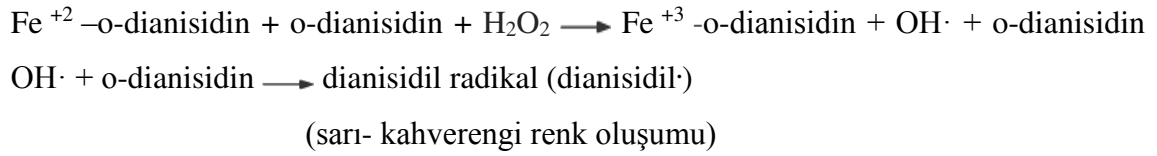
Kav-1, ELISA yöntemi kullanılarak Biotek Instruments ELx800 (ABD) ile TAK, TOK, PON1 ve ARE düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Prestige 24i, Tokyo Boeki Ltd. (Japonya) ile TG ve LDH düzeyleri spektrofotometrik yöntemle, Beckman Coulter AU5800 (ABD) ile ölçüldü. PE örnekleri, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip süpernatant kısmı ayrıldı. Süpernatant ependorflara konarak çalışma gününe kadar -80 °C' de saklandı. Süpernatantlar çalışma günü oda ısısında çözündü.

3.4.1. Total antioksidan kapasite ölçümü

TAK ölçümü, ticari kitler kullanılarak yapıldı. Erel (99) tarafından geliştirilen TAK ölçümü tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun TAK' sini ölçen bir metoddur.

Testin Prensipleri:

Fe^{+2} -o-dianisidin kompleksi, standardize edilmiş H_2O_2 solüsyonu ile Fenton tipi reaksiyona sokularak $OH\cdot$ oluşturuldu. Bu güçlü SOR, redükte durumda renksiz o-dianisidin molekülü ile düşük pH' da reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini meydana getirir. Dianisidil radikalleri, ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar oksidasyon reaksiyonlarını ve renk oluşumunu baskılar. Bu reaksiyon 444 nm. dalga boyunda end point okuma (ölçüm) yapılarak spektrofotometrik yöntemle ölçölüp değeriendirildi.



Renk oluşumunun baskılanması TAK ölçüm yöntemi için standart olarak sıkça kullanılan Trolox (E vitamin analogu) ile ayarlandı. Bu nedenle sonuçlar mmol Trolox equivalan/L olarak verildi (99).

3.4.2. Total oksidan kapasite ölçümü

TOK ölçümü, Erel (100) tarafından geliştirilmiş yeni otomatize ölçüm metodu ile ticari kitler kullanılarak yapıldı.

Testin Prensibi:

Örnekte bulunan oksidanlar, ferröz iyon o-dianisidin bileşiğini ferrik iyonla oksitledi. Ortamda bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından oksidasyon reaksiyonu hızlandırıldı. Ferrik iyonlardan asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşik oluşturuldu ve örnekte bulunan oksidanların miktarı ile ilişkili olan rengin şiddeti ana dalga boyu 560 nm, ikinci dalga boyu 800 nm olan bikromatik ölçüm kullanılarak ve end point okuma yapılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Metod H_2O_2 ile kalibre edildi ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalan/L olarak verildi (100).

3.4.3. Paraoksonaz-1 enzim aktivitesi ölçümü

PON1 enzim aktivitesi ölçümü, ticari kitler kullanılarak yapıldı.

Testin Prensibi:

Tam otomatize PON aktivite ölçüm metodu, iki farklı reaktif içermektedir. Birinci reaktif PON1 enziminin kofaktörü olan kalsiyum iyonu içeren Tris tamponu, ikinci ise yeni geliştirilmiş stabil substrat çözeltisidir. Örnek reaktif 1' le karıştırılıp daha sonra substrat solüsyonu eklendi. Paraoksondan oluşan paranitrofenolün lineer artan absorbansı, kinetik ölçüm metoduyla 412 nm' de belirlendi. Paraoksonun enzimatik olmayan hidrolizi, total hidroliz oranından çıkarıldı (101).

P-nitrofenolün molar absorpsiyon katsayısı $18,290 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ dir ve 1 ünite PON aktivitesi 37°C ’ de dakikada ve litrede hidroliz olan 1 mol paraoksone eşittir.

3.4.4. Arilesteraz enzim aktivitesi ölçümü

ARE ölçümü, ticari kitler kullanılarak yapıldı.

Testin Prensibi:

Örnekte bulunan PON1, fenil asetatı fenol ve asetik asite hidroliz eder. Oluşan fenol, aminoantiprin ve potasyum ferrisiyanid ile oksidatif olarak birleştikten sonra 548 ve 700 nm’ de bikromatik olarak fotometrik yöntemle ölçüldü. Fenil asetatın total hidroliz oranından, enzimatik olmayan hidrolizi çıkarıldı (102). 1 ünite ARE aktivitesi 31°C ’ de dakikada ve litrede hidroliz olan 1 mmol fenil asetata eşittir.

3.4.5. Kaveolin-1 ölçümü

Plevra sıvısında Kav-1 seviye ölçümü, ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu kit, örneklerde insan Kav-1 düzeyini ölçmek için çift antikor sandwich ELISA prensibi ile kantitatif ölçüm yapmaktadır.

Testin Prensibi:

İnsan Kav-1 monoklonal antikor ile önceden kaplanmış enzim kuyucuklarına hasta numunesi eklendi ve inkübasyona bırakıldı. Daha sonra biotin etiketli Kav-1 antikorları eklendi. Sonrasında immün kompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP konjugatı eklendi ve tekrar inkübasyona bırakıldı. Bağlanmamış materyaller yıkama yoluyla uzaklaştırıldı. Kromojen A ve B solüsyonları eklenerek karanlıkta inkübe edildi. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için asit solüsyonu eklendi. 15 dakika sonra, oluşan renk yoğunluğu ELISA okuyucu ile 450 nanometrede ölçülerek konsantrasyonları hesaplandı.

3.4.6. Diğer biyokimyasal ölçümler

TG ve LDH düzeyleri, otoanalizör cihazında ölçüldü.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için, SPSS istatistik programı (SPSS, sürüm 17, 2009 SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler görsel (histogram, olasılık çizimleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılım olup olmadığını belirlemek için analitik metodlar (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanıldı. Yaş ve sitolojik tanı arasındaki ilişki ki-kare testi kullanılarak araştırıldı. Hastaların yaşları normal dağıldığından cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki student t testi ile değerlendirildi. TAK, TOK, PON1, ARE, Kav-1, TG ve LDH düzeyleri normal dağılım göstermediğinden sitolojik tanı ile ilişkileri Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 49' u (% 69) erkek, 22'si (% 31) kadın toplam 71 hasta birey dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı benign ve malign PE' lu hastalarda sırasıyla $56,65 \pm 23.23$ (aralığı 15- 92) ve $53,68 \pm 14,66$ (aralığı 22- 82) olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların sitolojileri 46 (% 64.8) hastada benign, 25 (% 35.2) hastada malign olarak değerlendirildi. Benign PE' lu hastaların 35'i (%76,1) erkek ve 11' i (% 23,9) kadın, malign PE' lu hastaların 14' ü erkek (% 56) ve 11' i (% 44) kadın idi. Cinsiyet ile hastaların sitolojik tanıları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0.08$). Sitolojiye göre hastalar gruplandırıldığında malign ve benign hastaların yaş ortalamaları farklı değildi ($p= 0,564$). Benign ve malign hasta gruplarının demografik özellikleri ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak (Tablo 15) belirlendi.

Tablo 15. Benign ve malign hasta gruplarının demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Benign hasta grubu (n= 46) Ortalama $\pm$ Standart sapma	Malign hasta grubu (n= 25) Ortalama $\pm$ Standart sapma	p
Cinsiyet	35 Erkek (% 76.1) 11 Kadın (% 23.9)	14 Erkek (% 56) 11 Kadın (% 44)	
Yaş (yıl)	56.65 ± 23.23	53.68 ± 14.66	0.564

$p < 0.05$ tüm değerler için istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Benign ve malign PE' lu hastalarda TAK, TOK, PON1, ARE, Kav-1, TG ve LDH düzeyleri ortanca ve standart hata değerleri kullanılarak belirlendi. Benign ve malign PE' lu hastalar için TAK düzeyleri (mmol Trolox Equiv/L) sırasıyla 1.32 ± 0.07 (aralığı 0.52- 3.06) ve 1.29 ± 0.09 (aralığı 0.83- 3.19) idi. Her iki grup arasında TAK düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.572$).

Benign ve malign PE' lu hastalar için TOK ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L) düzeyleri sırası ile 9.88 ± 3.68 (aralığı 1.90- 92.92) ve 10.83 ± 2.03 (aralığı 3.32- 46.75) idi. Her iki grup arasında, TOK düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.776$).

Benign ve malign PE' lu hastalar için PON1 (U/L) düzeyleri sırası ile 46.50 ± 12.90 (aralığı 5- 609) ve 47.50 ± 8.19 (aralığı 9- 148) idi. Her iki grup arasında, PON1 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.843$).

Benign ve malign PE' lu hastalar için ARE (U/L) düzeyleri sırası ile 111.26 ± 17.56 (aralığı 19.55- 616.5) ve 138.49 ± 15.96 (aralığı 14.06-362.76) idi. Her iki grup arasında, ARE düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.124$).

Benign ve malign PE' lu hastalar için Kav-1 (ng/ml) düzeyleri sırası ile 12.49 ± 2.38 (aralığı 5.66- 81.97) ve 13.08 ± 3.38 (aralığı 5.57- 66.49) idi. Her iki grup arasında, Kav-1 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.866$).

Benign ve malign tanılı hastalarda TAK, TOK, PON1, ARE ve Kav-1 düzeyleri anlamlı bulunmadı ($p= 0.572$, $p= 0.776$, $p= 0.843$, $p= 0.124$, $p= 0.866$). Benign ve malign hasta gruplarının TAK, TOK, PON1, ARE ve Kav-1 düzeyleri (Tablo 16)' da gösterilmiştir. $p < 0.05$ tüm değerler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 16. Benign ve malign hasta grubu için TAK, TOK, PON1, ARE ve Kav-1 düzeyleri.

	Benign hasta grubu	Malign hasta grubu	p
	Ortanca $\pm$ Standart hata	Ortanca $\pm$ Standart hata	
	(n=46)	(n=25)	
TAK(mmol Trolox Equiv/L)	1.32 ± 0.07	1.29 ± 0.09	0.572
TOK ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L)	9.88 ± 3.68	10.83 ± 2.03	0.776
PON1 (U/L)	46.50 ± 12.9	47.50 ± 8.19	0.843
ARE (U/L)	111.26 ± 17.56	138.49 ± 15.96	0.124
Kav-1 (ng/ml)	12.49 ± 2.38	13.08 ± 3.38	0.866

$p < 0.05$ tüm değerler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

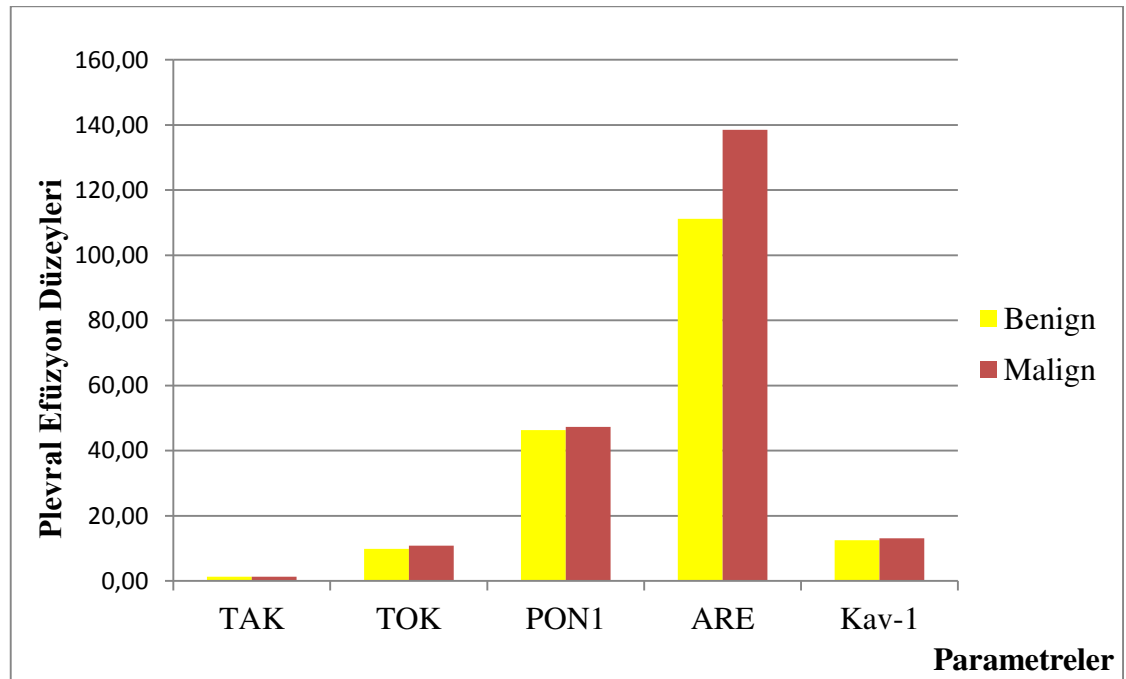
Benign ve malign PE' lu hastalar için TG (mg/dl) düzeyleri sırası ile 25.0 ± 3.68 (aralığı 3- 122) ve 40.0 ± 7.17 (aralığı 14- 191) idi. Her iki grup arasında, TG düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı. Malign grupta, TG düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi ($p= 0.026$).

Benign ve malign PE' lu hastalar için LDH (U/L) düzeyleri sırası ile 158.0 ± 42.56 (aralığı 17- 1582) ve 188.0 ± 52.28 (aralığı 45- 1223) idi. Her iki grup arasında, LDH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.330$) (Tablo 17).

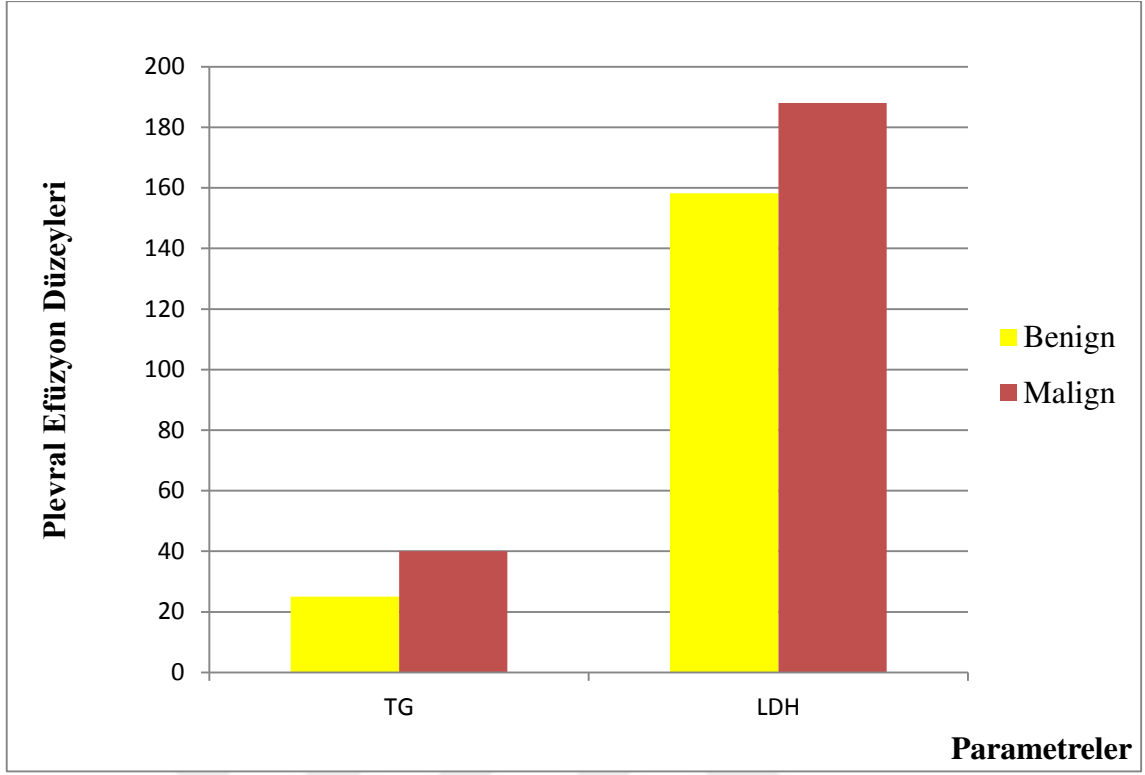
Tablo 17. Benign ve malign hasta grubu için TG ve LDH düzeyleri.

	Benign hasta grubu	Malign hasta grubu	p
	Ortanca $\pm$ Standart hata (n= 46)	Ortanca $\pm$ Standart hata (n= 25)	
TG (mg/dl)	25.0 ± 3.68	40.0 ± 7.17	0.026*
LDH (U/L)	158.0 ± 42.56	188.0 ± 52.28	0.330

* $p < 0.05$ tüm değerler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 28. Benign ve malign PE' lu hastalarda TAK, TOK, PON1, ARE ve Kav-1 düzeyleri.



Şekil 29. Benign ve malign PE' lu hastalarda TG ve LDH düzeyleri.

Tablo 18. Benign ve malign hastalıkların yüzde dağılım değerleri.

Benign hasta grubu (n= 46)	n (%)	Malign hasta grubu (n= 25)	n (%)
Pnömoni	6.5	Renal hücreli karsinoma	4
Kronik inflamasyon	8.7	Osteosarkom	4
KOAH	10.9	Mezotelyoma	16
Non-Hodgkin lenfoma	2.2	Meme kanseri	20
Plevrit	6.5	Prostat kanseri	4
Travma	8.7	Malign epitelyal tümör	8
Angina pectoris	2.2	Pankreas kanseri	4
Pectus carinatum	2.2	Larenks kanseri	4
Parapnömonik efüzyon	10.9	Akciğer kanseri	28
Alt solunum yolu enfeksiyonu	2.2	Mesane kanseri	4
Kalp yetmezliği	10.9	Mide kanseri	4
Koroner by-pass	6.5		
Ampiyem, pnömotoraks	4.3		
Hodgkin lenfoma	2.2		
Parapnömonik efüzyon, KBY	4,3		
KOAH, KKY	2,2		
Ampiyem, kronik plevrit	4.3		
Pulmoner emboli, venöz yetmezlik	4.3		

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Plevral sıvı analizleri tıbbi hikaye, fiziksel muayene ve radyoloji verileri ile birlikte tanı için önemli bilgileri sağlamaktadır. İlk olarak, sıvının transuda-eksuda ayrımı yapılmalıdır. Bu konuda, Light kriterleri en güçlü ayrımı yapabilmektedir (30).

Plevral hastalıkların kesin tanısını elde etmek, günümüzde hala bazı zorluklar içermektedir. Torasentez ve/veya kapalı plevra biyopsisi uygulamalarına karşın % 25-40 hastada kesin tanı elde edilememektedir (26). Plevral hastalıklara bağlı semptomlar, genellikle plevral boşlukta sıvı birikmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Plevral boşlukta sıvı birikimi ise Starling kuvvetlerinin temsil ettiği plevral basınçlar, lenfatik drenaj ya da plevra mezoteli veya kapiller endotelinin geçirgenlik özelliklerindeki değişiklikler sonucu oluşmaktadır. Bu faktörlerden birisindeki değişiklik plevral boşlukta sıvı birikmesine ve sonuç olarak hastada nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş, göğüs duvarında hassasiyet gibi semptomlar meydana getirmektedir. Dolayısıyla, hastanın semptomlarını tam olarak giderebilmek için o semptomların altında yatan mekanik ve patofizyolojik değişikliklerin iyi bilinmesi gerekmektedir (18).

Sağlık Bakanlığına bağlı göğüs hastalıkları hastanelerinde yatan hastalarda, 1987-1994 yılları için 'plörezi' tanısının kodlandığı olgu sayıları yılda 1912 ile 2127 arasında değişmektedir. Ancak, bu verilere dayanarak Türkiye geneli için bir değerlendirme yapmak mümkün değildir. Farklı hastalıkların seyri sırasında PE görülebilmesi nedeniyle, tanıda invaziv ve non-invaziv birçok test kullanılmaktadır. Ancak günümüzde kullanılan tanısal testlere rağmen PE' ların bir kısmına tanı konulamamaktadır (103). PE' ların etyolojik dağılımı hastanın yaşı, yaşadığı bölge ve tanı yöntemlerindeki ilerlemelerle ilişkilidir. Ayrıca, çalışmayı yapan grubun çalışmayı yaptığı klinik ya da hastanenin özelliklerinden de etkilenmektedir (104).

Bu çalışmaya, 46' sını benign ve 25' i malign PE' lu 71 hasta birey dahil edildi. Bizim çalışmamızda, benign ve malign PE' lu hastaların TAK ve TOK düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.572$, $p=0.776$).

Cobanoglu ve arkadaşlarının malign ve benign PE' ların ayrımında ROT' nin düzeylerini araştırdığı çalışmada, malign PE' lardaki ROT düzeylerinin benign PE' lardakine göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir ($p= 0.0001$). Sonuçta, malign olgularda ROT düzeylerinin malign olmayan olgulardakinden yüksek oluşunun, kaynağı bilinmeyen plevral sıvıların ayırıcı tanısında tümör belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (105). Serbest radikaller kanser, inflamatuvar hasar, yaşlanma ve kimyasal zehirlenme ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda, serum ROT düzeylerinin malign olgularda arttığı, ancak bu artışın belirgin bir şekilde olmadığı belirtilmektedir. Plevral sıvıda bulunan ROT' nin iki kaynağı olabilir. Birincisi, plazma düzeylerindeki artış ile plevral boşluğa geçmeleri ikincisi ise, plevral boşlukta bulunan inflamatuvar ve malign hücrelerden dolayıdır. ROT düzeyleri malign ve malign olmayan hastalıklarda artmaktadır (105).

Oksidanlar, kanser oluşumunda oldukça önemlidir. Tümörün sadece oluşmasını değil aynı zamanda gelişmesinde ve gen ifadesinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadırlar. Serbest radikallerin oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasındaki denge oldukça kritiktir. Oksidatif stresin kanser ile ilişkisi de bilinen bir durumdur. PE, bazı hastalıklarda gelişebilmektedir (106, 107). Kapancık ve arkadaşları, akciğer kanseri hastalarda kontrol grubuna göre, serum TAK düzeylerinin anlamlı olarak düşük ($p< 0.05$), TOK düzeylerinin ise anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ($p< 0.05$) (108).

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda, vücut sıvılarında antioksidan savunma sisteminin her bir bileşeni yerine TAK düzeyleri ölçülmektedir (109). Tüm kanser patofizyolojilerinin oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sener ve arkadaşları, meme kanseri ile serum TAK, lipid peroksidasyon ürünü MDA ve lipid hidroperoksid düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiş, serum TAK düzeylerinin sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük ($p< 0.05$), serum MDA düzeylerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ($p< 0.05$), lipid hidroperoksid düzeyleri ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir ($p> 0.05$). Sonuçta düşük TAK ve yüksek MDA düzeylerinin, meme kanseri nedeniyle artmış oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (110).

Sezen ve arkadaşları, koroner arter hastalarında serum TOK düzeylerinin, koroner hastalığı olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p= 0.018$), serum TAK düzeylerinin ise anlamlı olarak düşük olduğunu rapor etmişlerdir ($p= 0.031$). Sonuçta, oksidatif stresin koroner arter hastalığı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (84).

Direk havayolu ile hasar oluşan ve proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretiminin arttığı astım hastalığının patogeneğinde, oksidatif stresin rol oynadığına inanılmaktadır. Yoon ve arkadaşları, astım hastalarında TAK düzeylerini incelediği çalışmada, astım hastalarını serum TAK düzeyleri yüksek olanlar ve düşük olanlar olmak üzere iki gruba ayırıp sağlıklı katılımcılar ile karşılaştırmış, TAK düzeyleri yüksek olan hastaların TAK düzeyleri düşük olanlara göre daha iyi pulmoner fonksiyonlara sahip olduğunu saptamışlardır (109). Bu çalışmada TAK düzeyleri, yaşça daha genç olan astım hastalarında yüksek çıkmıştır. Pulmoner aktivitenin ve TAK düzeylerinin yaşa bağlı olarak yüksek olabileceğini, ayrıca astım hastalarında oksidatif etkinin antioksidan mekanizma ile nötralize edildiğini belirtmişlerdir. Garcia-Larsen ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada, astım hastası kadınlarda plazma TAK düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu durumun yaşa bağlı olmadığını belirtmişlerdir (109).

Ercan ve arkadaşları, doğumsal kalp hastalığı olan siyanotik ve asiyanotik çocuklarda konjenital kalp hastalığı ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemiş, siyanotik doğumsal kalp hastalığı bulunan hastalarda, plazma TAK ve TOK düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna ($p< 0.0001$, $p< 0.0001$) ve asiyanotik gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ($p< 0.01$, $p< 0.0001$), asiyanotik grup ile kontrol grubu arasında ise TAK ve TOK düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir (111). Antioksidan enzimler, normalde koruyucu etkileriyle oksidatif strese karşı, hücrel fonksiyonların dengesini hızlı bir şekilde sağlamakta ve normal metabolik olaylarda meydana gelen ROT ve RNT türlerine karşı koruyucu etki göstermektedirler. Oksidatif stres yüksekliğinde ise bu denge bozulmaktadır (112).

Durak ve arkadaşları akciğer kanseri, tbc ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda serum ve plevral sıvı total SOD düzeylerini araştırmış, en yüksek tbc olmak üzere tüm hasta gruplarında serum ve plevral sıvı total SOD düzeylerini, sağlıklı katılımcıların oluşturduğu kontrol grubu düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($p< 0.0005$). Ayrıca serum ve plevral sıvı SOD düzeyleri arasında anlamlı farklılık

olmadığını bildirmişlerdir ($p > 0.05$). Durak ve arkadaşları serum ve plevral sıvı SOD düzeyindeki artışın kanser tanısında spesifik olmadığını, SOD aktivitesinin hücresel ve mitokondriyal harabiyetin belirlenmesinde özgül olmayan bir gösterge olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (113). Bizim çalışmamızda, TAS ve TOS düzeylerinin benign ve malign hastalıklarda ayırıcı tanıda yol gösterici olmayacağı düşünülmektedir.

PON1, esteraz ve laktonaz aktivitesi gösteren HDL-Kolesterol ilişkili bir enzimdir. Herhangi bir kritere göre belirlenmiş bir insan populasyonunda serum PON1 aktivitesi en az 40 kat değişebilir. Bu değişkenliğin çoğu PON1 geninin kodlama (Q192R, L55M) bölgesinde ve promotor (T-108C) bölgedeki genetik polimorfizm ile izah edilebilir. Oksidatif strese karşı önemli bir antioksidan olarak görev yapan PON1, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın patogeneziyle ilişkilendirilmektedir (64).

Bu çalışmada, benign ve malign PE' larda PON1 ve ARE düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.843$, $p = 0.124$). Aldemir ve arkadaşlarının, lokalize prostat kanseri ve benign prostat hiperplazi (BPH) hastalarda, oksidatif stres durumu ve antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, prostat kanseri ve BPH hastaları arasında serum total prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinde anlamlı fark olduğu ($p = 0.001$), ancak serum PON1, ARE, TAK, TOK ve TG düzeylerinde anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$). Sonuçta, serumda çalışılan bu parametrelerin prostat kanseri ve BPH' li hastaların ayırıcı tanısında bir belirteç olarak kullanılamayacağını rapor etmişlerdir (114). Bizim çalışmamızda da PON1 ve ARE düzeylerinin benign ve malign hastalıklarda ayırıcı tanıda yol gösterici olmayacağı düşünülmektedir. PON1 ve ARE, HDL-Kolesterol bağlı enzim sistemi olup iyi bilinen antioksidan moleküllerdir. Bu enzim sistemi HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterolü, aktif fosfolipidlerin hidrolizi ve ateroskleroza neden olan lipid peroksidasyon ürünlerinden koruyarak oksidasyonlarını önlemektedir (114).

Acay ve arkadaşlarının astım ve KOAH' nda serum PON ve ARE düzeylerini inceledikleri çalışmada, PON1 ve ARE düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu, astım ve KOAH arasında PON1 ve ARE düzeyleri açısından anlamlı fark

olmadığı bildirilmiştir. Sonuçta, PON1 ve ARE düzeylerinin astım ve KOAH ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir belirteç olmadığını belirtmişlerdir (115).

PON1' in insanlardaki rolü tam olarak açıklanabilmiş değildir. Çeşitli ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda ayrıca hücrel ve humoral düzeyde lipid peroksidasyonunun önlenmesinde rol almaktadır. En fazla karaciğer hepatositlerinde sentezlenmekte ve dolaşıma salınmaktadır. Özellikle, HDL-Kolesterol üzerinde bulunmaktadır. Krzystek-Korpacka ve arkadaşlarının PON1' in gastroözofagus kanseri ve neoplastik sendromla ilişkisini araştırdıkları çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında gastroözofagus kanserinde serum PON ve ARE düzeylerinin azaldığını, enzim aktivitesindeki azalmanın da lenf nodu metastazı nedeniyle olduğunu bildirmişlerdir (116).

Akciğer kanseri, dünyanın batısındaki en yaygın malign tümör sebebidir. Hem erkek hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenini oluşturmaktadır. Elkan ve arkadaşları, Türk popülasyonunda akciğer kanseri olan hastalarda serum PON1 ve ARE düzeylerini incelemiş, PON1 ve ARE aktivitelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu ($p= 0.001$ ve $p= 0.018$), metastatik ve non-metastatik akciğer kanseri olan hastalarda PON1, ARE ve TG düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir ($p> 0.05$). Sonuç olarak, akciğer kanseri ile PON1 arasında ilişkiyi araştırmak için daha geniş sayılı araştırmalar yapılması gerektiğini rapor etmişlerdir (65).

Serum PON1 aktivitesi, değişken olduğu gibi düzenlenmesi de oldukça karmaşıktır. Akciğer kanserinde, PON1 düzeyinin azalma nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, okside lipidlerin PON1 aktivitesini inhibe etmesi ve artan lipid peroksidasyonu nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Ayrıca RA, ülseratif kolit ve Behçet hastalığı gibi oksidatif stres ve inflamatuvar durumların eşlik ettiği hastalıklarda da PON1 aktivitesi anlamlı olarak azalmaktadır. Kafadar ve arkadaşları, ileri evre gliom ve meningiomlu hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, serum PON1 düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir (65).

Rozenberg ve arkadaşları, iki fare popülasyonunda genetik yapısı C57BL/6J (PON1⁰) ve apolipoprotein E (PON1⁰/E⁰) olan, PON1 inaktif gen içeren arteriyel ve peritoneal

makrofajlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, PON1 ve oksidatif stres ilişkisini araştırmış, PON1⁰ ve PON1⁰/E⁰ fare peritoneal ve arterial makrofajlarda oksidatif stresin arttığını, PON1' in hem serum hem de makrofajlarda oksidatif stresi redükte ettiğini, ayrıca PON1 kusurlu farelerde aterosklerozun hızlandığını rapor etmişlerdir (117).

Yılmaz ve arkadaşları, aort yetmezliği olan hastalarda serum PON1 ve ARE enzim düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p= 0.0005$, $p< 0.0001$), TOK düzeylerinin ise anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ($p= 0.0021$). Kalp damar hastalarında PON1 aktivitesindeki düşüş nedeninin, artan oksidatif stres ve kalp valf metabolizmasındaki rahatsızlık nedeniyle olduğunu belirtmişlerdir. Oksidatif stres belirteçlerinin, kalp damar hastalığı olanlarda kullanılabilecek yardımcı testler olduğunu saptamışlardır (118).

Rumora ve arkadaşları, KOAH' nda serum PON1 aktivitesini incelemiş, bazal PON1 ve tuz ile uyarılmış PON1 aktivitesi ile ARE aktivitesinin, KOAH' nda anlamlı olarak düşük olduğunu, indirgenmiş tiyol grupların konsantrasyonlarının ise anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (119). Himbergen ve arkadaşları, koroner kalp hastalığı (KKH) ve MI' nde serum PON1 düzeyini araştırmış, ne PON1 aktivitelerinin ne de genetik varyantlarının genel olarak KKH insidansını etkilemediğini, akut MI riski olanlarda PON aktivitesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, PON aktivitesinin sigara içmeyenlerde düşük, sigara içenlerde ise yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (120).

Gamboa ve arkadaşları ise, KKH olanlarda PON1 aktivitesi ile 192. pozisyonundaki genotip ve fenotipini incelemiş, PON1-192 polimorfizmi için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)-restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFUP) yöntemi, serum PON1 aktivitesini belirlemek için ise substrat olarak paraoksan (PON aktivitesi) veya fenil asetat (ARE aktivitesi) kullanmışlardır. Bu araştırmada, KKH bulunanlarda PON1-192 allel ve genotip frekanslarının benzer, PON ve ARE aktivitelerinin de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu ($p<0,05$), ayrıca PON1 aktivitesinin KKH için belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (121).

Epitelyal ovaryum kanseri, en ölümcül jinekolojik malignitedir. ABD’ de, kadınlar arasında kanser ilişkili ölümlerin beşinci nedenidir. Michalak ve arkadaşları, ovaryum tümörlerinde PON ve ARE düzeylerini incelemiş, benign ovaryum tümörlü grupta serum ARE düzeyinin, hem malign ovaryum kanserli gruba ($p < 0.01$) hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ($p < 0.001$), ovaryum kanseri ve kontrol grubu arasında ARE aktivitesi yönünden anlamlı farklılık olmadığını rapor etmişlerdir ($p > 0.05$). PON düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (122). Camuzcuoglu ve arkadaşlarının aksine, PON ve ARE aktiviteleri ile ovaryum kanseri evresi veya hastalığın ilerleyişi arasında bağlantı olmadığını ($p = 0.38$), hasta sayılarının az olmasının ise yaptıkları çalışmayı zayıf hale getirdiğini belirtmişlerdir. PON ve ARE farklı aktiviteleri olan benzer enzimlerdir. Hem PON hem de ARE birbirleri ile etkileşimde olan, güçlü antioksidan karakterde serum esterazlardır. PON fizyolojik koşullarda, serumda HDL-Kolesterol üzerinde bulunur ve LDL-Kolesterol’ ü oksidasyona karşı korur. PON ve ARE aktivitelerindeki bozukluk en fazla serebrovasküler hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır (122).

Camuzcuoglu ve arkadaşları, ovaryum kanserinde, Arioze ve arkadaşları da endometrium kanserinde serum PON ve ARE düzeylerinin sağlıklı katılımcılara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde pankreas kanseri, gastrik kanser, gastroözefagus kanseri ve beyin kanseri ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda, serum PON ve ARE düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (122).

RA, ilerleyici ve tekrar nüks edebilen sinoviyal proliferasyon ve eklem tahribatını içeren otoimmün bir hastalıktır. Yetişkin popülasyonun % 1’ ini etkilemekte ve patogenezinde ROT önemli rol almaktadır. Isik ve arkadaşları, RA’ li hastalarda serum PON ve ARE düzeylerini incelemiş, sağlıklı katılımcılara göre hasta grup LOOH düzeylerinin anlamlı olarak yüksek ($p < 0.001$), PON1 ve ARE düzeylerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirtmişlerdir ($p < 0.001$, $p < 0.01$). Sonuçta, RA’ te serum ve sinoviyal sıvıda TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin artışının, PON ve ARE düzeylerinde azalmaya neden olduğunu rapor etmişlerdir (123).

PON ve ARE düzeyleri aterosklerozda azalmaktadır. Shih ve arkadaşları, genetik açıdan PON1 kusurlu ratların ateroskleroza yatkın olduğunu bildirmişlerdir. PON ve ARE, antioksidan özellikte esteraz enzimleridir. Diyet, gebelik ve akut faz proteinleri PON1

aktivitesini etkilemektedir. PON1, paraoksan gibi oganofosfatları ve fenil asetat gibi aromatik esterleri, ayrıca lipid peroksidasyon ürünlerini hidroliz edip birikmelerini önleyerek, antiaterojenik etki gösterip aterosklerozisi önlemektedir (123).

Pulmoner tbc, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemidir. WHO' ya göre her yıl sekiz milyon yeni tbc olgusu meydana gelmektedir. Dünya popülasyonunun yaklaşık üçte biri tbc ile enfekte olmaktadır. Naderi ve arkadaşlarının pulmoner tbc hastalarında serum PON ve ARE düzeylerini araştırdığı çalışmada, pulmoner ve non-pulmoner tbc serum PON düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük iken ($p<0.05$), pulmoner ve non-pulmoner tbc hastaları arasında PON aktiviteleri açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir ($p>0.05$) (124). Yaptıkları çalışmada, pulmoner tbc serum ARE aktivitesinin non-pulmoner tbc ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ($p<0.05$), non-pulmoner tbc ve kontrol grubu arasında ARE düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir ($p>0.05$). Tbc' da, lipid peroksidasyon ürünleri ve MDA düzeyleri artmakta, oluşan oksidatif stres nedeniyle serum PON1 ekspresyonu down regüle edilmektedir. Koroner arter hastalıkları, hiperkolesterolemi, tip 2 diyabet, polikistik over sendromu ve böbrek yetmezliği gibi patolojik durumlarda da serum PON1 düzeyleri azalmaktadır (124).

Kanserlerde PON1 aktivitesiyle ilgili daha az çalışma yapılmış, bu çalışmalarda serum PON1 düzeyleri ile kanser arasındaki ilişki tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. PON1 polimorfizmlerinin, çevresel kimyasallarla bağlantılı olarak kanser riskindeki artış nedeniyle olabileceği bildirilmiştir. ROT, hemen hemen tüm hücre komponentlerine saldırarak dokularda hasara yol açabilen reaktivitesi yüksek komponentlerdir (125). Oksidatif stresin ve SOR' nin artması, çeşitli kanser türlerinin riskinin artmasıyla ilişkilidir. Lipid peroksidasyon son ürünleri ve çöpçü sistem elemanlarının, onkogeneze için başlatıcı role sahip olduğu düşünülmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucu, karsinojenik yağda çözünen radikaller oluşur ve PON1 bu radikallere bağlanır. PON1' in, yağda çözünen radikalleri metabolize etme özelliğine sahip olduğu düşünülmekte, PON1 aktivitesinin de, serum ve makrofajlarda oksidatif stres ile ters orantılı olduğu öne sürülmektedir (125).

Çalışmamızda benign ve malign PE' larda Kav-1 düzeyleri anlamlı bulunmamıştır ($p=0.899$). Kav-1, reseptör bağımsız endositoz ilişkili kaveola membranların önemli integral membran proteinidir. İlk olarak, 1953 yılında kaveola membranlarda keşfedilmiştir. Moleküler yapıları ve doku dağılımları farklı Kav-1, Kav-2 ve Kav-3 olmak üzere üç kaveolin protein türü bilinmektedir. Kav-1; adipositlerde, epitel hücrelerde, pnömositlerde ve fibroblastlarda fazlaca bulunmaktadır. Çoğu çalışmada, Kav-1 ile tümör oluşumu arasındaki ilişki incelenmiş, Kav-1' in hücre proliferasyonunda böylece hücre transformasyonu ve tümör oluşumunda rol aldığı, metastatik süreçte etkili olduğu, ayrıca oksidatif strese ekspresyonlarının uyarıldığı bildirilmiştir (126).

Her yıl bir milyondan fazla kadına meme kanseri tanısı konulmaktadır. İnvaziv meme kanseri, hala dünya çapında bayanlarda görülen en yaygın malignitedir. Liedtke ve arkadaşlarının, benign ve malign meme dokularında Kav-1 ekspresyonunu araştırdığı çalışmada, normal meme doku epitel hücrelerinde, benign meme hastalıklarında ve in situ ductal karsinomada Kav-1 ekspresyonunun olmadığını, invaziv meme kanserlerinin ise üçte birinde anlamlı olarak Kav-1 ekspresyonu olduğunu belirtmişlerdir (127). Sonuçta benign meme doku ve non-invaziv meme kanseri ile karşılaştırdıklarında, Kav-1 düzeyinin invaziv meme kanserinde anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Kav-1, ilk olarak tavuk embriyo fibroblastlarında, dönüştürülmüş RSV' ündeki majör v-src substratı olarak tanımlanmıştır. Tümör oluşumu ve karsinogenezdeki katkısının daha fazla olduğu düşünülmektedir (127). Williams ve arkadaşları ise, meme tümör hücrelerinde Kav-1 ekspresyonunun, tümörün büyümesini ve metastazını baskılayacağını bildirmişlerdir (5). Kav-1 ekspresyon eksikliğinin Kav-1 promotor metilasyonu ile ilgili olduğu belirtilmektedir (128).

Meme kanserinin tekrarlaması ve ilerlemesini belirleyebilecek olan moleküler biyobelirteçler, hastalığın tanı ve tedavisi için yeni tanı ve tedavi tekniklerinin gelişmesine yardım edebilir. Kaveolin; adiposit, endotelyal hücreler ve fibroblastlar gibi mezenkimal hücrelerin plazma membranlarında özelleşmiş lipid raftlarda bulunur ve membran düzenleme merkezi olarak görev yapar. Daha önceki çalışmalarda kanser, diyabet, ateroskleroz ve restriktif akciğer hastalıkları, pulmoner fibroz, kardiyomyopati, müsküler distrofi ve mesane fonksiyon bozukluklarında kaveolinin rol oynadığı bildirilmiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda, hem stromal hem de epitelyal Kav-1' in

meme kanserinde, tümör ve hiperplazi gelişmesine karşı koruyucu rol aldığı belirtilmiştir (129). Ancak çoğu klinik çalışmada epitelyal ve stromal Kav-1' in prognostik rolünün farklı olduğu rapor edilmiş ve bu nedenle de kaveolinin meme kanserinde prognostik bir faktör olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. X ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde, meme kanserinde kaveolinin prognostik rolünü araştırmış, stromal Kav-1 ekspresyonu olduğunda meme kanserinin prognozunun daha iyi olduğunu, Kav-1' in tümör oluşumunu engellediğini ve stromal Kav-1' in negatif ekspresyonunun meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca epitelyal Kav-1' in meme kanserinin prognozunu tahmin etmede iyi bir belirteç olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir. Sonuçta, klinik kararlarda rehber edilmesinde ve yüksek riskli hastaların erken tanımlanmasında, stromal Kav-1' in anlamlı olduğu, ancak bu sonuçların gelecekte çok merkezli prospektif çalışmalarla teyit edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (129).

Yüksek özgüllük ve duyarlılıkta biyobelirteçlerin tanımlanması malign hastalıkların erken tanısı, hastalarda prognozun takibi, sonuçta da klinik açıdan uygun tedavinin verilmesi açısından önemlidir. Tümör hücresi oluşum süreci, belki yıllar içinde hücre genomundaki değişikliklerle meydana gelmektedir (126).

Prostat kanseri, Çek Cumhuriyeti' nde yaşayan erkekler arasında sık görülmektedir. Çoğu erkek, klinik bulgular görülmeden öldüğünden prostat kanserinin global insidansı kesin olarak bilinmemektedir. Prostat kanseri tanısı için, PSA tarama testi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda bu hastalığın insidansı % 50' den fazla artmıştır. Ancak PSA BPH, prostatit ve prostat enfeksiyonları gibi prostat hastalıkları ya da döngüsel yapılan fiziksel aktivite gibi değişik non-tümör durumlarda, sağlıklı erkeklerde düzeyleri artmaktadır. PSA düzeyleri artmış erkeklerin üçte ikisinin sağlıklı, prostat kanserinden muzdarip erkeklerin % 20' sinin normal PSA düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda, malign PE' lu hastaların % 4' ü prostat kanseri idi (126).

Son on yılda, Kav-1 ile çeşitli kanser tipleri ilişkilendirilmiş, yaygın olarak da meme ve prostat kanseri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Tümör doku veya serum Kav-1 düzeyleri kanser bağımlı bir şekilde değişmektedir. Kav-1 düzeylerindeki bu değişiklikler tümörün önlenmesi veya ilerlemesi ile ilişkili olabilir. Gumulec ve arkadaşlarının,

prostat kanserinde Kav-1 düzeylerini araştırdıkları çalışmada, hasta ve kontrol serum Kav-1 düzeylerinde anlamlı fark bulunmadığını, ancak tümör nod metastaz (TNM) evreleme sistemine göre düşük tümör evrelerine kıyasla ileri tümör evrelerinde (TNM T4) anlamlı yükseklik, yani yüksek serum Kav-1 düzeyleri ile hastalığın ileri evre ve dereceleri arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir ($p < 0.004$) (126). Ayrıca serum Kav-1 ve PSA düzeylerinin uyumlu olduğunu, yüksek Kav-1 düzeyleri bulunan hastalarda TAK düzeylerinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, benign ve malign hastalıklar arasında Kav-1 düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0.899$). Thompson ve arkadaşları ise, sağlıklı katılımcılara kıyasla prostat kanserli hastalarda, serum Kav-1 düzeylerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (126).

İnsan akciğer kanserinin iki büyük histolojik tipi bulunmaktadır. Bunlar KHAK ve KHDAK' dir (128). Teşhis ve tedavi teknikleri her ne kadar gelişmiş olsa da akciğer kanseri hala dünya çapında ölümcül bir kanserdir. Özellikle Çin olmak üzere dünyanın çoğu bölgesinde insidansının yüksek olduğu raporlanmıştır. Akciğer kanseri olan hastalar, genelde zayıftır ve yaklaşık % 10- 15 ihtimalle 5 yıl hayatta kalabilmektedirler. Bu süreye yaş, cinsiyet ve hastalığın seyri gibi özelliklerin de etkisi olmaktadır (62).

Zhan ve arkadaşları, 136 hastada real-time PZR ve Western blot metodu kullanarak, akciğer tümörlü dokulardaki Kav-1 mRNA ve protein ekspresyonunun, akciğer tümörü olmayan dokulara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirtmişlerdir ($p < 0.05$). İmmünohistokimyasal kullanıldığında, KHDAK' li grupta Kav-1 protein ekspresyonunun akciğer kanseri olmayan dokulara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (62). Akciğer adenokarsinomada, Kav-1 mRNA ekspresyon up regülasyonunun, akciğer squamöz hücre kanserine göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca, TNM evreleme ile akciğer adenokarsinomanın korelasyon gösterdiğini, akciğer squamöz hücre kanserinin ise göstermediğini, akciğer adenokarsinomada yüksek Kav-1 ekspresyonları olan grupta yaşam süresinin, düşük Kav-1 ekspresyonu olanlara göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (62).

Racine ve arkadaşları da normal bronşial epitel hücrelerle karşılaştırdıklarında, değişik akciğer kanser hücre hatlarında Kav-1' in down regüle olduğunu, Kav-1 ekspresyonunun azaldığını belirtmişlerdir (130).

Mitojenik sinyal ve onkogeneizde önemli rol oynayan Kav-1, kaveolanın başlıca bileşenidir. Onkogenik dönüşüm ve tümör kaynaklı hücrelerde genellikle down regüle olmaktadır. Kav-1' in antisens süpresyonu, hücresel transformasyonu indüklemesi için yeterlidir. Kav-1' in tümör hücrelerinde büyümeyi önleyici etkisi iyi bilinse de, epitel kökenli olmayan hücrelerdeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Dongmei ve arkadaşları, insan KHAK hücre hattı NCI-446 hücre proliferasyonu ve metastazında Kav-1' in rolünü araştırmış, KHAK hücrelerinde Kav-1' in büyüme sinyalini negatif yönde regüle ettiğini bildirmişlerdir (61). Ayrıca Kav-1' in; Thomas ve arkadaşlarına benzer şekilde EBFR sinyalini, Yamamoto ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde TKBF reseptör sinyalini, Del Galdo ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde DBF- β ve Bilder-back ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde nörotrofin reseptörlerini down regüle ettiğini rapor etmişlerdir. Dongmei ve arkadaşları bu çalışmada, Kav-1' in H446 hücre hattı migrasyonunu desteklediğini düşündükleri için H446-Kav-1 hücre hattının, NCI-H446 ve H44neo hücrelerinden daha hızlı migrasyona uğradığını rapor etmişlerdir (61). Sonuçta, Kav-1 re-ekspresyonunun NCI-H446 hücre proliferasyonunu inhibe edebileceği gibi in vitro Kav-1 ekspresyon eksikliğinin, KHAK NCI-H446 için metastazı uyarabileceğini belirtmişlerdir. Kav-1, KHAK için tümör baskılayıcı gen olarak kabul görmekte ve kanser tedavisinde hedef gen olarak kabul edilmektedir (61).

Çoğu çalışmada, endotel hücrelerde intraselüler adhezyon molekül-1, lipopolisakkarit ve NO gibi sinyal kaskadı mediatörleriyle ilişkili olan Kav-1' in, inflamasyonda önemli rol aldığı rapor edilmiştir. Lökositlerde Kav-1 ile ilgili, az bilgi mevcuttur. Lipopolisakkarit ile uyarılan makrofajlarda Kav-1; JNK, ERK ve Akt sinyal aktivasyonunu inhibe ederken MAPK aktivasyonunu destekler. Kav-1, çeşitli kinaz ailesi üyelerine bağlanıp inhibe edebildiğinden, çoğu sinyal kaskadının ana düzenleyicisidir (63). Çeşitli çalışmalarda, akciğer ve diğer dokularda fibrotik hastalıklarda, Kav-1' in terapötik hedef olabileceği belirtilmiştir. Bunun sebebi, bu hastalıklarda düşük Kav-1 düzeyinin yüksek kollajen ekspresyon ve fibrozla ilişkilendirilmesidir. Kav-1 ekspresyon düşüklüğü sekrete kollajende fibroblastlarda, epitel hücrelerde ve monositlerde gözlenmiştir. Epitelyal hücrelerin ve monositlerin fibroblastlarda prekürsör olabileceği ileri sürüldüğünden bu durum ilgi çekici olmuştur. Skleroderma ve idiopatik pulmoner fibroz, artan kollajen ve ekstraselüler matriks nedeniyledir. Sklerodermada ölüm ve hastalığın asıl nedeni pulmoner fibrozdur (63).

Elena Tourkina ve Stanley Hoffman, akciğer fibrozunda Kav-1 sinyalizasyonunu incelemiş ve bazı çalışmalarda olduğu gibi Kav-1' in ekstraselüler matriks üretimini düzenleyerek fibrozu regüle ettiğini, normal akciğer fibroblastlarda Kav-1' in yüksek düzeylerde olduğunu, skleroderma ve idiopatik pulmoner fibroz hastalarında, fibrotik akciğer dokudan izole edilen akciğer fibroblastlarda ise düşük düzeylerde olduğunu rapor etmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise skleroderma dermal fibroblastlarda, normal dermal fibroblastlara nazaran Kav-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (63). Kaveola endozomal transport, adezyon ve sinyal yollarıyla ilişkili, plazma membranlarında balon şeklinde invaginasyonlardır (131).

Kav-1, akciğer kanser hücrelerinde Mcl-1 stabilitesini ve anoikisi düzenler. Mcl-1, Bcl-2 familya üyesi olup hücre anokisinde görev alan antiapoptotik bir proteindir. Chunhacha ve arkadaşları, Kav-1 ve Mcl-1 proteinlerinin akciğer kanser hücrelerindeki düzenleyici rolünü araştırmış, Kav-1' in anoikis H460 hücrelerini inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Hücre anoikisi esnasında Kav-1 ve Mcl-1 proteinlerinin birbirleri ile bağlantılı olarak seviyelerinin azaldığını, Kav-1 ekspresyonu arttığında da Kav-1- Mcl-1 kompleksinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Sonuçta, Kav-1' in insan akciğer kanseri ve melanomda anoikisi düzenlediğini, Mcl-1 ile etkileşimde olduğunu ve Kav-1' in Mcl-1 'in ubiquitizasyonunu engelleyerek stabilize ettiğini rapor etmişlerdir (132).

Sunaga ve arkadaşları, KHAK ve KHDAK arasında Kav-1 protein düzeyini araştırdıkları çalışmada, 25' i KHDAK, 21' i KHAK olmak üzere 46 kanser hücre serisini incelemişlerdir. Normal insan akciğer epitel hücre kültürü ile karşılaştırdıklarında, KHAK' li hastaların (n=21) % 95' inde Kav-1 ekspresyonunun azalmış ya da yok olmuş olduğunu, KHDAK' li hastaların (n=25) % 76' sında ise Kav-1 ekspresyonunun muhafaza edildiğini rapor etmişlerdir. KHAK ve KHDAK' inde endojen Kav-1 ekspresyonunun farklı olduğunu saptamışlardır. Sonuçta, KHAK' li grubun 20 (% 95)' sinde Kav-1 ekspresyonunun azaldığını ya da yok olduğunu, KHDAK' li grubun ise 19 (% 76)' unda muhafaza edildiğini rapor etmişlerdir. Sunaga ve arkadaşları, bulgularına göre Kav-1' in KHAK ve KHDAK' inde farklı rollere sahip olduğunu, KHAK' inde tümör baskılayıcı, KHDAK' inde ise büyümede rol oynadığını belirtmişlerdir (128).

Ovaryum kanseri, kadınlarda kanser ilişkili ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır. Ovaryum yüzey epiteli kaynaklı seröz tümörler, benign seröz tümörlerden (seröz kistadenoma) malign seröz tümörlere kadar (seröz adenokarsinoma) değişik morfolojilerde olabilmekte ve ovaryum neoplazilerinin dörtte birini oluşturmaktadır. Sayhan ve arkadaşları, seröz ovaryum tümöründe doku Kav-1 ekspresyonu ile klinopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi 36 (% 43.9) benign, 12 (% 14.6) borderline ve 34 (% 41.5) malign seröz tümör örneklerinde incelemiş; tümör agresif ve invaziv olduğunda stromal Kav-1 ekspresyon düzeyinin azaldığını ($p= 0.001$), stromal ve perivasküler Kav-1 ekspresyonunun benign tümörlerde arttığını, borderline ve malign tümörlerde ise azaldığını rapor etmişlerdir (133). Ayrıca, çoğunlukla borderline ve malign tümörlerde normal stromal Kav-1 ekspresyonu olmamasına rağmen, benign seröz tümörlerde stromal ve perivasküler Kav-1 ekspresyonu bulunduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta, seröz ovaryum tümöründe özellikle benign ve borderline ayrımında Kav-1' in ayırıcı belirteç olarak kullanılabileceğini, ancak bulgularının daha geniş gruplarla araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir (133).

Davidson ve arkadaşları, seröz ovaryum kanserinde Kav-1 düzeyleri ile Kav-1 ve çoklu ilaç direnci 1 (MDR1) ekspresyonu arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Ovaryum ve primer peritoneal kanser hastalarından alınan 75 efüzyon ($n=22$ plevral, $n=53$ peritoneal) ve 90 solid lezyonda, immünohistokimyasal analiz ile Kav-1 ve P-glikoprotein ekspresyonunu araştırmışlardır. Benign ovaryum veya tuba epiteliyle karşılaştırdıklarında solid tümörlerde Kav-1 ekspresyonunun önemli derecede indirgendüğünü, ovaryum kanserinde efüzyonlarda, tümör hücrelerindeki Kav-1 ekspresyonunun arttığını ve bunun kanser hücrelerinde değişen sinyal iletimi ve metabolizması nedeniyle olabileceğini rapor etmişlerdir (134). Ayrıca Kav-1 ekspresyonunun, MDR1 mRNA ve onun protein ürünü olan P-glikoproteinden bağımsız olduğunu, ovaryum kanserinde Kav-1 ekspresyonunu ile hastanın yaşı, tümörün derecesi, hastalığın evresi gibi prognostik faktörlerin ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Sonuçta, Kav-1' in efüzyonlar için kullanılabilecek yeni bir tanı belirteci olduğunu bildirmişlerdir (134).

Malign mezotelyoma, mezotel hücreler tarafından kaplı plevra, periton, perikard ve tunica vaginaliste seröz boşluklarda görülen primer kanser türüdür. Mezotel hücreler; düz ve kaygan yüzey oluşmasında, inflamasyonun giderilmesinde, doku tamirinde ve

elektrolitler ile plevral sıvının sekresyon ve reabsorbsiyonunda görev alır (135). Tümör, yaygın olarak plevral boşlukta oluşmaktadır. Malign plevral mezotelyoma, yaygın klinik agresif bir malignitedir. Hastaların çoğu, tanı sonrası 2 yıl içinde hastalığa yenik düşmektedir. İyileşme ihtimali olsa da hastalar nadiren uzun süreli yaşamaktadır. Epiteloid, sarkomatoid veya bifazik görünümde olabilmektedir (131).

Malign plevral mezotelyoma, hala nadir olarak görülse de önümüzdeki on yıl boyunca dünyada insidansının artacağı düşünülmektedir. Kav-1, daha önce akciğer adenokarsinoma ile malign plevral mezotelyoma arasında ayırıcı immünohistokimyasal belirteç olarak tanımlanmıştır. Righi ve arkadaşları malign plevral mezotelyomada (n=91 epitelyal, n=17 bifazik, n=23 sarkomatoid) immünohistokimya ile Kav-1 düzeylerini incelemiş, epiteloid grubun 70 (% 77)' inde, bifazik ve sarkomatoid grubun tamamında (% 100) neoplastik hücreler tespit etmişlerdir (136). Ayrıca, epiteloid grubun 61 (% 67)' inde iğsi stromal hücrelerde Kav-1 ekspresyonu bulunduğunu rapor etmişlerdir. Sonuçta, malign plevral mezotelyomada Kav-1' in düşükten yüksek evre histolojik tipe uygun, farklı şekilde ifade edildiğini ve malign plevral mezotelyomada epiteloid grupta, stromal Kav-1 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Düşük evre epiteloid histotipten yüksek evre sarkomatoid histotipe, Kav-1 ekspresyon artışının epitelyal ve nonepitelyal maligniteler, KHDAK, beyin tümörleri, renal hücreli kanser ve yakın zamanda gastrik kanserle uyumlu olduğu bilinmektedir. Çoğu yumuşak doku ve kemik kanserinde, Kav-1 ekspresyonu belirteç olarak tanımlanmıştır (136).

Bizim çalışmamızda, benign ve malign PE' lu hastalarda TG düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Malign grupta, TG düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,026$). Hipertrigliseridemi; obezite ve insülin direnci ile, obezite de kolon, böbrek, meme ve endometrium kanseri gibi malign hastalıklarla ilişkili majör risk faktörüdür. Serum TG düzeylerinin çalışıldığı çoğu araştırmada belirtildiği gibi, diyetle TG şeklinde alınan lipidlerin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Birkaç çalışmada, metabolik sendromun rolü açısından, yüksek serum TG düzeyleri araştırılmış kolon, meme ve serviks kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (137).

Yine İzlandalılar arasında yapılan bir çalışmada, yüksek TG düzeyleri ile hem erkek hem de kadınlarda her iki cinsten kolorektal kanser, erkeklerde tiroid ve kadınlarda da

serviks, endometrium ve meme kanseri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ulmer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da, yüksek serum TG düzeylerinin; her iki cinsten akciğer, tiroid ve rektal kanserler için yüksek risk olduğu, erkeklerde prostat kadınlarda da jinekolojik kanserler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (137). Erkeklerde artan TG düzeylerini, Wuermli ve arkadaşlarının aksine prostat kanseri ile, bayanlarda artan TG düzeylerini de Tulinius ve arkadaşları ile Cust ve arkadaşlarının da bildirdiği gibi serviks, ovaryum ve endometrium kanseri ile ilişkilendirmişlerdir. Renehan ve arkadaşlarının aksine serum TG düzeyleri ile böbrek kanseri arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir (137).

TG' ler, diyetle alınan ya da vücutta başlıca karaciğerde oluşturulan yağ asidi esterleridir. Kanda VLDL-Kolesterol ile taşınırlar. Plazma yarı ömürleri kısa olup başlıca adiposit doku tarafından alınırlar. Plevral sıvının biyokimyasal analizi, çoğu hastalıkta tanı konulmasını sağlar. Plazmada bulunan bir madde; o maddenin plazma düzeyine de bağlı olarak, plevral kapillerin permeabilite özelliğiyle de ilgili, molekül ağırlığına göre plevral sıvıya geçebilmektedir (138).

Hipokolesteroleminin kanserlerle ilişkili olduğu çoğu kez bildirilmiştir. Ertuğrul ve arkadaşları, yüz kırk bir akciğer kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada, kontrol grubu ve kanser tipleri serum TG düzeyleri arasında anlamlı fark olduğunu, serum TG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu, en düşük değerin ise adenokarsinomlu grupta saptandığını bildirmişlerdir ($p < 0.02$). Kökoğlu ve arkadaşları ise, meme kanserli hastaları yaşça eşdeğer sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış, serum TG ve VLDL-Kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (139). Bizim çalışmamızda, malign gruptaki TG düzeyleri benign gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p = 0.026$).

Gönenç ve arkadaşları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında; akciğer ve meme kanseri olan hastalarda, serum TG düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını, meme veya akciğer kanseri hastalar ile kontrol grubu arasında TG düzeylerinde korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir (76). Potischman ve arkadaşları ise 30-80 yaş arası kadınlarda, plazma lipidleri ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları vaka kontrol çalışmasında, meme kanserli hastalarda TG düzeylerinin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (140).

Wang ve arkadaşları, onbir ilde TG dağılımını ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini incelemiş, araştırmalarında plazma TG düzeylerinin erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ($p < 0.001$), açlık TG düzeylerinin, aterosklerotik faktörlerle ilişkili olup, kalp damar hastalıkları riski için belirteç olarak kullanıldığını belirtmişlerdir (141). Dülger ve arkadaşları ise, kanserli hastalarda iki kemoterapi seansı sonrasında serum TG düzeylerinin sağlıklı katılımcılara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ($p < 0.05$) ve bu durumun beslenme bozukluğuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (142).

Bu çalışmada, benign ve malign PE' larda LDH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.330$). Plevral sıvı LDH düzeyleri, transuda ve eksuda PE ayrımı için kullanışlı iken, farklı eksuda PE' ları ayırt etmede kullanışlı olmadığı rapor edilmiştir. Buna rağmen, plevral inflamasyonun güvenilir bir belirleyicisi olduğundan, her torasentez işlemi uygulandığında plevral sıvı LDH düzeyinin ölçülmesi gerektiği tavsiye edilmektedir. Tekrarlayan torasentez ile birlikte plevral sıvı LDH düzeyindeki artış, plevral boşlukta inflamasyonun derecesinin arttığını göstermektedir (143).

Çırak ve arkadaşları, malign benign ayırımında serum ve plevral sıvı CRP, ADA ve LDH düzeylerinin rolünü araştırdıkları çalışmada, serum ve plevral sıvı CRP ve ADA düzeylerinde, ayrıca plevral sıvı/serum CRP, LDH ve ADA düzeylerinde malign ve benign ayırımında anlamlı fark bulunmadığını ($p > 0.05$), sadece serum LDH düzeylerinin malign plörezi grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ($p = 0.038$) rapor etmişlerdir. Sonuçta, serum LDH düzeylerinin malign benin plörezi ayırımında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (30).

Akciğer ve pulmoner endotelde hücre hasarının olup olmadığını belirlemek için, BAL sıvısı LDH düzeyini ölçmek değerli bir yöntemdir. Akciğerler patolojik durumlara maruz kaldığında, akciğer dokusunda ve serumda LDH düzeyi artmaktadır. Total lavaj sıvısı LDH düzeyinin, akciğer dokusunda bulunan total LDH aktivitesinin yaklaşık % 0.1' ini yansıttığı belirtilmektedir (144).

Solak ve arkadaşları, akciğer kanseri ve benign akciğer hastalıklarında BAL ve serum LDH düzeylerini araştırmış, benign grupla karşılaştırdıklarında malign grupta, BAL LDH düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ($p < 0.05$), benign ve malign

gruplar arasında serum LDH düzeylerinde anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Serum LDH düzeylerinin düşük özgüllük ve duyarlılıkta, BAL LDH düzeylerinin ise malign olgularda anlamlı olarak yüksek, ancak doğruluğunun düşük olduğunu rapor etmişlerdir. LDH enzimi, farklı kanser türlerinde spesifik olmayan artış göstermekte, malign hücrelerde hücre ölümü ve hızlı turnover oranı durumlarında serum enzim aktivitesi artmaktadır. Genellikle tanıdan ziyade prognoz belirlemede kullanışlıdır (145).

BAL, alveol boşluğunda bulunan inflamatuvar hücre ve enfeksiyon oluşturacak ajanlardan örnek alıp incelemek için kullanılan güvenli bir metoddur. Pulmoner hastalıklarda akut ve kronik durumlarda alt solunum yollarının inflamatuvar ve immün durumu hakkında bilgi vermektedir. Ediboğlu ve arkadaşları, benign ve malign akciğer hastalıklarında BAL sıvısı ve kanda LDH' ın tanısız değerini araştırmış, malign ve benign gruplar arasında LDH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir ($p > 0.05$) (144).

Smith ve arkadaşları, pnömosistis karini pnömoni hastalarda total BAL LDH düzeylerinde belirgin artış olduğunu, ayrıca obstrüktif ve diğer pulmoner hastalıklar, mikrobiyal pulmoner hastalıklar ve interstisyel akciğer hastalıklarında da LDH artışı olduğunu belirtmişlerdir. Dwenger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, travmaya maruz kalmış hastalarda BAL LDH düzeyinin arttığını saptamış, bu artışın interstisyel alveoler alanda hücre hasarı nedeniyle, enzim salınımından kaynaklandığını rapor etmişlerdir (144).

LDH gibi hücre içi stoplazmik enzimlerin ekstraselüler boşlukta bulunmaları, patolojik bir durumun göstergesidir. Plevral boşluktaki konsantrasyonları da, inflamasyonun güvenli bir belirleyicisidir (146). LDH aktivitelerinin serumda, PE' da ve BAL sıvısında ölçümü akciğer hasarını belirlemek açısından oldukça değerlidir. Drent ve arkadaşlarının, lipoid pnömonide BAL ve serum LDH aktivitelerini inceledikleri çalışmada, hem BAL hem de serum LDH düzeylerinin yükseldiğini, ancak bu durumun pulmoner kaynaklı ve geçici bir durum olduğunu rapor etmişlerdir (147).

Malign PE' larda kötü prognozda, düşük glukoz ve yüksek LDH düzey ilişkisi, genel olarak kabul görmektedir. HER2 onkogeninin, meme kanserinde prognostik bir belirteç

olduğu iyi bilinmektedir. Ziaian ve arkadaşları, akciğer kanseri olan hastalarda HER2 ekspresyonunu inceleyerek, hem plevral hem de serum LDH düzeyleri ile karşılaştırmış, KHDAK olan HER2 pozitif hastalarda, plevra ve serum LDH düzeylerinin yükseldiğini, ancak bu yüksekliğin anlamlı olmadığını, plevral sıvı glukoz düzeylerinin ise azaldığını rapor etmişlerdir. Malign PE' larda LDH düzeylerindeki yükselmenin, plevral boşlukta yüksek derecede nekrozu yansıtan kötü prognozun belirleyicisi olabileceği ileri sürülmüştür (148). Yine, Dimadi ve Samara BAL' da yaptıkları çalışmalarda, benign ve malign gruplar arasında LDH düzeylerini karşılaştırmış, LDH düzeylerini malign grupta yüksek bulmuşlardır (144).

Kirkeby ve arkadaşları malign plevral ve peritoneal efüzyonlarda LDH düzeylerinin yüksek, non-malign olanlarda ise düşük olduğunu, Alexandrakis ve arkadaşları ise LDH düzeylerinin malign ve benign gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini saptamışlardır. Sonuçta, LDH düzeylerinin sadece transuda-eksuda ayırımında kullanışlı bir parametre olduğunu bildirmişlerdir (149). Bizim yaptığımız çalışmada da benign ve malign gruplar arasında LDH düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.330$).

Najeeb ve arkadaşları, malign plevral sıvılardaki LDH düzeylerinin benign plevral sıvılardakinden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ($p= 0.001$) (106). Verma ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları çalışmada, malign PE' da serum LDH düzeylerini araştırmış, serum LDH ve serum LDH/ plevral sıvı ADA düzeylerini, eksuda PE' lu kanser hastalarında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca bu kriterin malign-benign PE ayırımında kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Serum LDH düzeylerinin kanserde yükselme nedeninin, tümör hücreleri tarafından enerji ihtiyacı için glikolizin tercih edilmesi ve daha sonra ATP oluşumunun oksidatif fosforilasyonla değil LDH aracılığıyla sağlanması nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (150).

SONUÇLAR

- Benign ve malign PE' li hastalar arasında TAK ve TOK düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.572$, $p= 0.776$).
- Benign ve malign PE' li hastalar arasında PON1 ve ARE düzeyleri kıyaslandığında anlamlı fark yoktu ($p= 0.843$, $p= 0.124$).
- Benign ve malign PE' lu hastalar arasında Kav-1 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.866$).
- Benign ve malign PE' lu hastalar arasında TG açısından anlamlı fark saptandı. Malign grupta, TG düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi ($p= 0.026$).
- Malign grupta TG düzeylerindeki artışın, bazı olgularda muhtemel tümör nekroz faktör (kaşeksin) varlığı ve/veya düzeylerindeki artış ile lipoprotein lipazın inhibe olması nedeniyle, TG' lerin kandan uzaklaşamamaları sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.
- Malign grupta TG düzeylerindeki artışın, muhtemel beslenmenin doymuş yağ asitlerince zengin, çoklu doymamış yağ asitlerince fakir ve basit karbohidratlarla olması sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.
- Benign ve malign PE' lu hastalar arasında LDH düzeyleri kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.330$).
- Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalarda, belirteçlerin malign ve benign PE düzeyleri ile birlikte serum düzeyleri arasındaki ilişkinin de değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Yu H. Management of pleural effusion, empyema, and lung abscess. *Semin Intervent Radiol.* 2011;28(1):75-86.
2. Esendağlı D, Maden E. Sistemik hastalıklara bağlı plevral efüzyonlar. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2015;3(3):402-408.
3. Hooper C, Lee YC, Maskell N. BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010; 65(Suppl 2):4-17.
4. Plevra Hastalıklarında Tanı, <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-302.pdf>, Erişim tarihi: 5 Ekim 2016.
5. Williams TM, Medina F, Badano I, Hazan RB, Hutchinson J, Muller WJ, Chopra NG, Scherer PE, Pestell RG, Lisanti MP. Caveolin-1 gene disruption promotes mammary tumorigenesis and dramatically enhances lung metastasis in vivo. Role of Cav-1 in cell invasiveness and matrix metalloproteinase (MMP-2/9) secretion. *J Biol Chem.* 2004;279(49):51630-51646.
6. Krajewska WM, Masłowska I. Caveolins: Structure and function in signal transduction. *Cell Mol Biol Lett.* 2004;9(2):195-220.
7. Jin Y, Lee SJ, Minshall RD, Choi AM. Caveolin-1: a critical regulator of lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;300:151-160.
8. Sakano N, Wang DH, Takahashi N, Wang B, Sauriasari R, Kanbara S, Sato Y, Takigawa T, Takaki J, Ogino K. Oxidative stress biomarkers and lifestyles in Japanese healthy people. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;44:185-195.
9. Özgün E, Özgün GS, Eskiocak S, Yalçın Ö, Gökmen SS. Deneysel kolitte L-karnitinin serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine ve oksidatif duruma etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi.* 2013;38(2):145–153.
10. Özer E. Plevra hastalıklarında akut ağrı tedavisi. *Bulletin of Pleura.* 2012;6(1):1-5.
11. Respiratory, http://www.easynotecards.com/notecard_set/37131, Erişim tarihi: 30 Haziran 2016.
12. Plevra Hastalıklarına Giriş, <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-2062.pdf>, Erişim tarihi: 8 Kasım 2016.
13. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 1997;10:219-225.

14. Wang NS. Anatomy of the pleura. Clin Chest Med. 1998;19:229-240.
15. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev. 2004;84:385-410.
16. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. Dis Mon. 2013;59:29-57.
17. Pleural Effusion (Fluid In the Chest or On the Lung), http://www.medicinenet.com/pleural_effusion_fluid_in_the_chest_or_on_lung/article.htm, Erişim tarihi: 30 Ağustos 2016.
18. Sezer M. Plevra mekanięi ve semptomatoloji. Türk Toraks Derneği Plevra Blteni. 2009;3(3):3-7.
19. Thomas R, Lee YC. Causes and management of common benign pleural effusions. Thorac Surg Clin. 2013;23:25-42.
20. Ghayumi SM, Mehrabi S, Doroudchi M, Ghaderi A. Diagnostic value of tumor markers for differentiating malignant and benign pleural effusions of Iranian patients. Pathol Oncol Res. 2005;11(4):236-241.
21. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. Tuberc Respir Dis. 2014;76:199-210.
22. Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. Respirology. 2011;16:44-52.
23. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. Am Fam Physician. 2006;73(7):1211-1220.
24. Lynch DA, Menon P. Imaging of lung disease. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (Eds.). Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: p.1-33.
25. Tokur M, Krkulu İC, Koç HT. Plevral boşluğun drenaj yöntemleri, dren eitleri ve dren takip esasları. İçinde: Yücel O, Genç O (Editörler). Plevra Hastalıkları ve Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Matris Tanıtım Baskı Hizmetleri; 2011: s.79-85.
26. Günay ř, Eser İ, Koarslan A, zbey M, Açar M, Krkulu İC. Plevral sıvı yönetiminde lokal ve genel anestezi ile torakoskopi deneyimlerimiz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2015;12(1):53-57.
27. Bronchoscopy, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557070>, Erişim tarihi: 11 Ekim 2016.
28. Wiese T, Kvale PA. Bronchoscopy. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (Eds.). Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: p.79-96.

29. Liu GN, Shi HZ, Xie ZH, Shen HH, Huang HQ, Deng JM, Liang QL, Wu YB. Epithelial neutrophil-activating peptide-78 recruits neutrophils into pleural effusion. *Eur Respir J*. 2009;34(1):184-190.
30. Çırak AK, Tekgül S, Bilaçeroğlu S, Kömürcüoğlu B, Uçar MA, Yalnız E. Diagnostic values of pleural fluid, and serum C-reactive protein, adenosine deaminase, and lactate dehydrogenase in the differentiation of malignant from benign pleural effusions. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2012;26(2):75-82.
31. Antomy VB. Pathophysiology and diagnosis of pleural diseases. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (Eds.). *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: p.1361-1367.
32. Antonangelo L, Sales RK, Corá AP, Acencio MM, Teixeira LR, Vargas FS. Pleural fluid tumour markers in malignant pleural effusion with inconclusive cytologic results. *Curr Oncol*. 2015;22(5):336-341.
33. Sahn SA, Huggins JT, Jose. ES, Alvarez-Dobano JM, Valdes L. The art of pleural fluid analysis. *Clin Pulm Med*. 2013;20(2):77-96.
34. Sahn SA, Heffner JE. Management of pleural diseases. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (Eds.). *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: p.1369-1403.
35. Bintcliffe OJ, Arnold DT, Maskell NA. Indwelling pleural catheters for benign pleural effusions. *Curr Respir Care Rep*. 2014;3(2):61–70.
36. Prakash UB, King TE. Renal diseases. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (Eds.). *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: p. 1199-1212.
37. Eksüdatif Plevral Efüzyon, <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-307.pdf>, Erişim tarihi: 14 Kasım 2016.
38. Çiledağ A, Çelik G. Tüberküloz plevral efüzyonlarda tanısal belirteçler. *Türk Toraks Derneği Plevra Bülteni*. 2008;2(3):70-80.
39. Ece T. Pulmoner embolide plevral efüzyon. *Solunum*. 2002;4(Suppl 1):174-176.
40. He DN, Zhu HS, Zhang KH, Jin WJ, Zhu WM, Li N, Li JS. E-cadherin and calretinin as immunocytochemical markers to differentiate malignant from benign serous effusions. *World J Gastroenterol*. 2004;10(16):2406-2408.

41. Economidou F, Tzortzaki EG, Schiza S, Antoniou KM, Neofytou E, Zervou M, Lambiri I, Siafakas NM. Microsatellite DNA analysis does not distinguish malignant from benign pleural effusions. *Oncol Rep.* 2007;18:1507-1512.
42. Davies HE, Davies RJ, Davies CW. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(Suppl 2):41-53.
43. Dong J, Sun G, Zhu H. Diagnostic value of soluble receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells and carcinoembryonic antigen in differentiating malignant from benign pleural effusion. *Tumour Biol.* 2016;37(3):3257-3264.
44. Ebata T, Okuma Y, Nakahara Y, Yomota M, Takagi Y, Hosomi Y, Asami E, Omuro Y, Hishima T, Okamura T, Takiguchi Y. Retrospective analysis of unknown primary cancers with malignant pleural effusion at initial diagnosis. *Thoracic Cancer.* 2016;7:39-43.
45. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, Civit C, Light RW, Salud A. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. *Respirology.* 2015;20:654-659.
46. Porcel JM, Hernández P, Martínez-Alonso M, Bielsa S, Salud A. Accuracy of fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a meta-analysis. *Chest.* 2015;147:502-512.
47. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(Suppl 2):32-40.
48. Wang Z, Sun J, Feng Y, Tian X, Wang B, Zhou Y. Oncogenic roles and drug target of CXCR4/CXCL12 axis in lung cancer and cancer stem cell. *Tumour Biol.* 2016;37(7):8515-8528.
49. Strauss GM, Rathore R. Lung Cancer. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (Eds.). *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: p. 787-857.
50. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#section/all>, Erişim tarihi: 19 Ağustos 2016.
51. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>, Erişim tarihi: 19 Ağustos 2016.

52. Nieciecki M, Dobruch-Sobczak K, Wareluk P, Gumińska A, Białek E, Cacko M, Królicki L. The role of ultrasound and lymphoscintigraphy in the assessment of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *J Ultrason*. 2016;16:5-15.
53. Musani AI, Sterman DH. Tumors of the mediastinum, pleura, chest wall, and diaphragm. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (Eds.). *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: p. 883-912.
54. Chang SH, Feng D, Nagy JA, Sciuto TE, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability and pathological angiogenesis in caveolin-1-null mice. *Am J Pathol*. 2009;175(4):1768-1776.
55. Williams TM, Lisanti MP. Caveolin-1 in oncogenic transformation, cancer, and metastasis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288:494-506.
56. Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter's Essential Histology: with Student Consult Access*. 1nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: p.23.
57. Scherer PE, Lewis RY, Volonte D, Engelman JA, Galbiati F, Couet J, Kohtz DS, van Donselaar E, Peters P, Lisanti MP. Cell-type and tissue-specific expression of caveolin-2. Caveolins 1 and 2 co-localize and form a stable hetero-oligomeric complex in vivo. *J Biol Chem*. 1997;272(46):29337-29346.
58. Lamaze C, Torrino S. Caveolae and cancer: A new mechanical perspective. *Biomed J*. 2015;38(5):367-379.
59. Okamoto T, Schlegel A, Scherer PE, Lisanti MP. Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing "preassembled signaling complexes" at the plasma membrane. *J Biol Chem*. 1998;273(10):5419-5422.
60. Özyazgan B. Ratlarda Kronik Böbrek Yetmezliği Modelinde Kaveolin Gen Ekspresyonu. 2013, İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 56 sayfa, Malatya, (Doç. Dr. Yılmaz Çiğremiş).
61. Yeh D, Chen C, Sun MZ, Shao S, Hao L, Song Y, Gong L, Hu J, Wang Q. Caveolin-1 is an important factor for the metastasis and proliferation of human small cell lung cancer NCI-H446 cell. *Anat Rec*. 2009;292:1584-1592.
62. Zhan P, Shen XK, Qian Q, Wang Q, Zhu JP, Zhang Y, Xie HY, Xu CH, Hao KK, Hu W, Xia N, Lu GJ, Yu LK. Expression of caveolin-1 is correlated with disease stage and survival in lung adenocarcinomas. *Oncol Rep*. 2012;27:1072-1078.
63. Tourkina E, Hoffman S. Caveolin-1 signaling in lung fibrosis. *The Open Rheumatology Journal*. 2012;6(Suppl 1):116-122.

64. Uysal S, Akyol S, Hasgöl R, Armutçu F, Yiğitoğlu MR. Çok yönlü bir enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi*. 2011;28(3):136-141.
65. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer*. 2007;7:48.
66. Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H. The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci*. 2015;45(2):226-233.
67. Gözükarar SI. Manisa yöresindeki sağlıklı bireylerde serum paraoksonaz, arilesteraz ve lipid hidroperoksid referans aralıklarının belirlenmesi. 2013, Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 81 sayfa, Manisa, (Prof. Dr. Zeki Arı).
68. Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2004;35(2):78-82.
69. Alagöz G, Durukan P, Yıldız M, Bayar MK, İlhan N, Çevik Y, Seçkin D, Akut zehirlenme hastalarında serum malondialdehit paraoksonaz ve karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi*. 2007;12(3):184-189.
70. Margolis S. Other nontraditional risk factors for cardiovascular disease. In: Kwiterovich PO (Ed.). *The Johns Hopkins Textbook of Dyslipidemia*. 1th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010: p.218.
71. Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem Med*. 2011;21(2):122-130.
72. Aggarwal G, Prajapati R, Tripathy RK, Bajaj P, Iyengar AR, Sangamwar AT, Pande AH. Toward understanding the catalytic mechanism of human paraoxonase 1: Site-specific mutagenesis at position 192. *PLoS One*[Electronic Journal]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147999>. February 2016;11(2).
73. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos*. 1991;19(1):100-106.
74. Aydemir B, Sarı EK. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*. 2009;2(2):56-60.
75. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *J Clin Exp Invest*. 2015;6(3):331-336.

76. Gönenç A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26:141-144.
77. Antioksidan, <https://resifmarket.wordpress.com/tag/antioksidan/>, Erişim tarihi: 23 Haziran 2016.
78. Mentese U, Dogan OV, Turan I, Usta S, Dogan E, Mentese SO, Demir S, Ozer T, Aykan AC, Alver A. Oxidant-antioxidant balance during on-pump coronary artery bypass grafting. *The Scientific World Journal[Electronic Journal]*. <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/263058/>. August 2014.
79. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T. Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2015;5(3):197-203.
80. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: Role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis[Electronic Journal]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1479806/>. May 2006;5.
81. Formation of Free Radicals Concept, <https://www.dreamstime.com/stock-illustration-formation-free-radicals-concept-editable-clip-art-jpg-attacking-dna-image56580573>, Erişim tarihi: 15 Ağustos 2016.
82. Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:794-804.
83. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41(12):1819-1828.
84. Sezen Y, Bas M, Polat M, Yildiz A, Buyukhatipoglu H, Kucukdurmaz Z, Kaya Z, Demirbag R. The relationship between oxidative stress and coronary artery ectasia. *Cardiol J.* 2010;17(5):488-494.
85. Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri, <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-986.pdf>, Erişim tarihi: 24 Ekim 2016.
86. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
87. Oksidatif stres: Hava kirliliği ve sağlığa olumsuz etkisi, <http://oem.bmj.com/content/60/8/612/F1.expansion>, Erişim tarihi: 4 Kasım 2016.
88. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi.* 2006;31(2):51-56.
89. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2011;25:287-299.

90. Şahin T. Ratlarda Karaciğer İskemi Reperfüzyon Hasarına Deksmetomidinin Etkisi. 2012, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 49 sayfa, Malatya, (Doç. Dr. Zekine Begeç).
91. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? Redox Rep. 2004;9(3):145-152.
92. Harvey RA, Ferrier DR (Eds.). Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: p.188.
93. Hill PG. Gastric, pancreatic, and intestinal function. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (Eds.). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th ed. Philadelphia, Pa.; London: Saunders; 2012: p. 1695-1732.
94. Harvey RA, Ferrier DR (Eds.). Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: p.188-189.
95. Remaley AT, Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (Eds.). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th ed. Philadelphia, Pa.; London: Saunders; 2012: p.731-806.
96. Harvey RA, Ferrier DR (Eds.). Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: p.189.
97. Panteghini M, Bais R. Serum enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (Eds.). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th ed. Philadelphia, Pa.; London: Saunders; 2012: p. 565-598.
98. Oksidasyon redüksiyon reaksiyonları, http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/coup_ox.htm, Erişim tarihi: 25 Nisan 2016.
99. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem. 2004;37:277-285.
100. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38:1103-1111.
101. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. Am J Hum Genet. 1983;35:1126-1138.

102. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (EC3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992;30(7):391-395.
103. Tokgöz F, Gökşenoğlu N, Bodur Y, Aksoy E, Aktaş O, Sevim T. Plevral efüzyonlu 240 olgunun retrospektif analizi. *Eurasian J Pulmonol.* 2014;16:78-83.
104. Ünlü M, Şahin Ü, Akkaya A, Doğan A. Plevral efüzyonların etyolojisinin araştırılması. *Solunum Hastalıkları.* 2001;12:212-215.
105. Cobanoglu U, Sayir F, Mergan D. Reactive oxygen metabolites can be used to differentiate malignant and non-malignant pleural effusions. *Annals of Thoracic Medicine.* 2010;5(3):140-144.
106. Najeeb Q, Bhaskar N, Masood I, Wadhwa S, Kaur H, Ishaq S. Malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) levels – distinguishing parameters between benign and malignant pleural effusions. *Free Rad. Antiox.* 2012;2(2):8-11.
107. Çiftçi TU, Güney Y, Bilgihan A, Çimen F. The role of superoxide dismutase(SOD) activity and malondialdehyde(MDA) levels in the differentiation of benign-malign pleural effusion. *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi.* 2004;6(2):39-43.
108. Kapancık S, Celik VK, Kılıçkap S, Kacan T, Kapancık S. The relationship of agmatine deficiency with the lung cancer. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi.* 2016;26(2):103-109.
109. Yoon SY, Kim TB, Baek S, Kim S, Kwon HS, Lee YS, Lee T, Jang AS, Chang YS, Cho SH, Choi BW, Park JW, Nham DH, Yoon HJ, Cho YJ, Park CS, Moon HB, Cho YS; COREA Study Group. The impact of total antioxidant capacity on pulmonary function in asthma patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:1544-1550.
110. Sener DE, Gönenç A, Akinci M, Torun M. Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct.* 2007;25:377-382.
111. Ercan S, Cakmak A, Kösecik M, Erel O. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9:486-490.
112. Comhair SA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283:246-255.

113. Durak I, Canpolat O, Kavutçu M, Öztürk HS, Yurtaslan Z. Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal.* 1996;10:17-20.
114. Aldemir M, Altay Y, Okulu E, Ener K, Özayar A, Yüçetürk CN, Erel Ö. Evaluation of oxidative stress status and antioxidant capacity in patients with localized prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Clin Anal Med.* 2015;6(4):479-482.
115. Acay A, Erdenen F, Altunoglu E, Erman H, Muderrisoglu C, Korkmaz GG, Gelisgen R, Tabak O, Uzun H. Evaluation of serum paraoxonase and arylesterase activities in subjects with asthma and chronic obstructive lung disease. *Clin Lab.* 2013;59:1331-1337.
116. Krzystek-Korpacka M, Boehm D, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Gamian A. Paraoxonase 1 (PON1) status in gastroesophageal malignancies and associated paraneoplastic syndromes - connection with inflammation. *Clin Biochem.* 2008;41:804-811.
117. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med.* 2003;34:774-784.
118. Yilmaz N, Simsek N, Aydin O, Yardan E, Aslan S, Eren E, Yegin A, Buyukbas S. Decreased paraoxonase 1, arylesterase enzyme activity, and enhanced oxidative stress in patients with mitral and aortic valve insufficiency. *Clin Lab.* 2013;59:597-604.
119. Rumora L, Rajković MG, Kopčinović LM, Pancirov D, Čepelak I, Grubišić TŽ. Paraoxonase 1 activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2014;11:539-545.
120. van Himbergen TM, van der Schouw YT, Voorbij HA, van Tits LJ, Stalenhoef AF, Peeters PH, Roest M. Paraoxonase (PON1) and the risk for coronary heart disease and myocardial infarction in a general population of Dutch women. *Atherosclerosis.* 2008;199:408-414.
121. Gamboa R, Regalado JC, Huesca-Gómez C, Posadas-Romero C, Verdejo Paris J, Vargas-Alarcón G, Pérez-Méndez O. Low paraoxonase and arylesterase plasma activities in Mexican patients with coronary artery disease. *Arch Cardiol Mex.* 2008;78(4):360-368.

122. Michalak S, Szubert S, Moszynski R, Sajdak S, Szpurek D. Serum arylesterase and paraoxonase activities in patients with ovarian tumors. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(4):490-493.
123. Isik A, Koca SS, Ustundag B, Celik H, Yildirim A. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(3):342-348.
124. Naderi M, Hashemi M, Komijani-Bozchaloei F, Moazeni-Roodi A, Momenimoghaddam M. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with pulmonary tuberculosis. *Pathophysiology.* 2011;18(2):117-120.
125. Memişoğulları R, Orhan N. Paraoksonaz ve kanser. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2010;2(2):22-26.
126. Gumulec J, Sochor J, Hlavna M, Sztalmachova M, Krizkova S, Babula P, Hrabec R, Rovny A, Adam V, Eckschlager T, Kizek R, Masarik M. Caveolin-1 as a potential high-risk prostate cancer biomarker. *Oncol Rep.* 2012;27(3):831-841.
127. Liedtke C, Kersting C, Bürger H, Kiesel L, Wülfing P. Caveolin-1 expression in benign and malignant lesions of the breast. *World J Surg Oncol*[Electronic Journal]. <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-5-110>. October 2007;5.
128. Sunaga N, Miyajima K, Suzuki M, Sato M, White MA, Ramirez RD, Shay JW, Gazdar AF, Minna JD. Different roles for caveolin-1 in the development of non-small cell lung cancer versus small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2004;64:4277-4285.
129. Ma X, Liu L, Nie W, Li Y, Zhang B, Zhang J, Zhou R. Prognostic role of caveolin in breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013;22(4):462-469.
130. Racine C, Bélanger M, Hirabayashi H, Boucher M, Chakir J, Couet J. Reduction of caveolin 1 gene expression in lung carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;255(3):580-586.
131. Davidson B. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol.* 2015;46(6):789-804.
132. Chunhacha P, Pongrakhananon V, Rojanasakul Y, Chanvorachote P. Caveolin-1 regulates Mcl-1 stability and anoikis in lung carcinoma cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;302:1284-1292.
133. Sayhan S, Diniz G, Karadeniz T, Ayaz D, Kahraman DS, Gokcu M, Yildirim HT. Expression of caveolin-1 in peritumoral stroma is associated with histological grade in ovarian serous tumors. *Ginekolo Pol.* 2015;86(6):424-428.

134. Davidson B, Goldberg I, Givant-Horwitz V, Nesland JM, Berner A, Bryne M, Risberg B, Kopolovic J, Kristensen GB, Tropé CG, van de Putte G, Reich R. Caveolin-1 expression in ovarian carcinoma is MDR1 independent. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(2):225-234.
135. Zeren EH, Demirag F. Benign and malignant mesothelial proliferation. *Surgical pathology clinics.* 2010;3(1):83-107.
136. Righi L, Cavallo MC, Gatti G, Monica V, Rapa I, Busso S, Albera C, Volante M, Scagliotti GV, Papotti M. Tumor/stromal caveolin-1 expression patterns in pleural mesothelioma define a subgroup of the epithelial histotype with poorer prognosis. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(6):816-827.
137. Ulmer H, Borena W, Rapp K, Klenk J, Strasak A, Diem G, Concini H, Nagel G. Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria. *Br J Cancer.* 2009;101(7):1202-1206.
138. Valdés L, San José ME, Pose A, Estévez JC, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Light RW. Usefulness of triglyceride levels in pleural fluid. *Lung.* 2010;188(6):483-489.
139. Ertuğrul G, Kalenci S, Kalenci D, Tibet G. Akciğer kanserli hastalarda serum kolesterol ve lipoprotein bozuklukları. *Solunum Hastalıkları.* 2000;11:178-183.
140. Potischman N, McCulloch CE, Byers T, Houghton L, Nemoto T, Graham S, Campbell TC. Associations between breast cancer, plasma triglycerides, and cholesterol. *Nutr Cancer.* 1991;15:205-215.
141. Wang W, Zhao D, Wu Z, Wu G, Liu J, Zeng Z, Liu J, Qin L. Study of triglyceride distribution aged 35 - 64, and their association with other cardiovascular disease risk factors in 11 provinces. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2001;22:26-29.
142. Dülger H, Alıcı S, Şekeroğlu MR, Noyan T, Yalçınkaya A. Kanserli hastalarda kemoterapinin lipid peroksidasyonu üzerine etkisi. *Van Tıp Dergisi.* 2002;9(2):56-59.
143. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J.* 1997;10(2):476-481.
144. Ediboğlu Ö, Tuksavul F, Kalenci D, Güçlü S, Gülpek M. Benign ve malign akciğer hastalarında bronkoalveoler lavaj sıvısı biyokimyasal parametrelerinin tanısal değeri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi.* 2002;16(2).

145. Solak ZA, Kabaroğlu C, Göksel T, Özmen D, Mutaf I, Bayındır Ü. Tumor markers in blood and in bronchoalveolar lavage fluid in patients with lung cancer. *Turkish Resp J*. 2005;6:73-77.
146. Cobben NA, van Belle AF, Pennings HJ, Mulder PG, van Dieijen-Visser MP, Wouters EF, Drent M. Diagnostic value of lactate dehydrogenase isoenzyme pattern in pleural effusions. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35(7):523-528.
147. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Jacobs JA, Wouters EF, van Dieijen-Visser MP. BAL fluid LDH activity and LDH isoenzyme pattern in lipoid pneumonia caused by an intravenous injection of lamp oil. *Eur Respir J*. 1996;9(11):2416-2418.
148. Ziaian B, Saberi A, Ghayyoumi MA, Safaei A, Ghaderi A, Mojtahedi Z. Association of high LDH and low glucose levels in pleural space with HER2 expression in non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(4):1617-1620.
149. Alexandrakis M, Coulocheri S, Kyriakou D, Bouros D, Xirouhaki N, Siafakas N, Castanas E, Eliopoulos GD. Diagnostic value of ferritin, haptoglobin, alpha 1-antitrypsin, lactate dehydrogenase and complement factors C3 and C4 in pleural effusion differentiation. *Respir Med*. 1997;91:517-523.
150. Verma A, Abisheganaden J, Light RW. Identifying malignant pleural effusion by a cancer ratio (serum LDH: Pleural fluid ADA ratio). *Lung*. 2016;194(1):147-153.

7. ÖZGEÇMİŞ

1980’ de Hechingen/ALMANYA’ da doğdu. 1985’ te Gaziantep/TÜRKİYE’ ye geldi. İlkokul, ortaokul ve liseyi Gaziantep’te tamamladı. 2001 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Bölümünden mezun oldu. 2004-2005 yıllarında Siirt Pervari Devlet Hastanesi, 2005-2012 yıllarında Sivas Suşehri Devlet Hastanesi, 2012-2015 yıllarında Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde tıbbi laboratuvar teknikeri olarak görev yaptı. 2013’ te Gaziantep Üniveritesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü bitirdi. 2015’ te Sağlık Bakanlığı ünvan değişikliği sınavına girerek Gaziantep Halk Sağlığı Laboratuvarına Biyolog olarak atandı ve halen çalışmaktadır. 2014 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Ana bilim dalında yüksek lisansa başladı ve halen aynı bölümde devam etmektedir. Evli ve 1 kızı vardır.