



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PLEVRAL SIVIDA TRANSÜDA-EKSÜDA
AYIRIMINDA TOTAL OKSİDAN, ANTİOKSİDAN
DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Erol TÜKENMEZ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Öner DİKENSOY**

Haziran 2009

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PLEVRAL SIVIDA TRANSÜDA-EKSÜDA
AYIRIMINDA TOTAL OKSİDAN, ANTİOKSİDAN
DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Erol TÜKENMEZ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Öner DİKENSÖY**

I. ÖNSÖZ

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma, tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli görüş ve yardımlarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Öner DİKENSOY'a ve bu çalışmanın gerçekleşmesi için yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Erhan EKİNCİ, Prof. Dr. Ayten FİLİZ, Prof. Dr. Hasan BAYRAM, Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM, Yrd. Doç. Dr. Osman ELBEK, Yrd. Doç. Dr. Meral UYAR ve Yrd. Doç. Dr. Nevin UYSAL'a laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Biyolog Bülent GÖĞEBAKAN ve Biyolog Recep BAYRAKTAR'a istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Dr. Ferhat COŞKUN'a, tüm mesai arkadaşlarıma ve her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da büyük sabır ve desteğini gördüğüm sevgili eşim ve çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erol TÜKENMEZ

Gaziantep, 2009

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TABLolar	IX
ŞEKİLLER.....	X

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Plevra	4
2.1.1. Plevranın anatomi, embriyoloji ve histolojisi	4
2.1.2. Plevral sıvı oluşumu	5
2.1.3. Plevral sıvının emilimi	6
2.1.4. Plevral efüzyon patogenezi	6
2.1.5. Plevral efüzyonda tanısal yaklaşım	8
2.1.5.1. Klinik Özellikler	8
2.1.5.2. Radyolojik Değerlendirme	10
2.1.5.3. Torasentez	11
2.1.5.4. Plevral sıvının değerlendirilmesi	11
2.1.5.4.1 Makroskopik Değerlendirme	11
2.1.5.4.2. Plevral sıvı mikroskopisi	12
2.1.5.4.3. Biyokimyasal değerlendirme	13
2.1.5.4.3.1. Total Protein	17
2.1.5.4.3.2. Albumin	17
2.1.5.4.3.3. Glukoz	17
2.1.5.4.3.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH)	17
2.1.5.4.3.5. Amilaz	17
2.1.5.4.3.6. Bilirubin	17
2.1.5.4.3.7. Kolesterol ve Trigliserid	17
2.1.5.4.3.8. pH	18
2.1.5.4.3. 9. Adenozin Deaminaz (ADA)	18

2.1.5.4.3.10. Gamma interferon (IFN- γ)	18
2.1.5.4.3.11. Lizozim	19
2.1.5.4.4. Tümör belirteçleri	19
2.1.5.4.4.1. Karsinoembriyonik antijen (CEA)	19
2.1.5.4.4.2. Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA 19-9)	19
2.1.5.4.4.3. Karbonhidrat Antijen 15-3 (CA 15-3)	19
2.1.5.4.4.4. Karbonhidrat Antijen 125 (CA 125)	19
2.1.5.4.4.5. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)	20
2.1.5.4.4.6. Ferritin	20
2.1.5.4.4.7. Hiyaluronik Asit	20
2.1.5.4.5. Plevral sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesi	20
2.1.5.4.6. İmmunolojik Testler	20
2.1.5.4.7. Plevral sıvının sitolojik değerlendirilmesi	20
2.1.5.5. Torasentezle tanı konulamayan olgularda tanı yaklaşımı	21
2.1.5.5.1. Kapalı plevra biyopsisi	21
2.1.5.5.2. Bronkoscopi	21
2.1.5.5.3. Torakoscopi	21
2.1.5.5.4. Torakotomi (Açık plevra biyopsisi)	22
2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	22
2.2.1. Serbest Radikaller	22
2.2.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	25
2.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	26
2.2.1.3. Hidroksil Radikali ($OH^\cdot$)	26
2.2.2. Oksidatif Stres	27
2.2.2.1. Lipid Peroksidasyonu	27
2.2.2.2. Antioksidan Enzimler	27
2.2.2.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	28
2.2.2.2.2. Katalaz (CAT)	28
2.2.2.2.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	29
2.2.2.2.4. Glutasyon Redüktaz	29
2.2.2.2.5. GlutasyonS-Transferaz (GST)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hastaların Özellikleri	30
3.2. Plevral sıvıların çalışma yöntemi	31
3.3. TOS ve TAS Ölçüm Yöntemi	31

3.4. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Hastalar ve demografik özellikleri.....	34
4.2. Eksüda veya transüda karakterinde plevral sıvısı olan grupların plevral sıvı TOS-TAS değerleri açısından kıyaslanması	35
4.3. Plevra TOS değerinin eksüda tanısı koymadaki değeri.....	36
4.4. Plevra TAS değerinin transüda tanısı koymadaki değeri.....	37
4.5. Eksüda veya transüda karakterinde plevral sıvısı olan grupların serum TOS-TAS değerleri açısından kıyaslanması.....	38
4.6. Eksüda-transüda karakterinde plevral sıvısı olan grupların plevral sıvı ve serum oksidatif stres indeksi değerleri açısından kıyaslanması.....	39
4.7. Benign ve malign plevral sıvılı grupların plevral sıvı TOS-TAS değerleri açısından kıyaslanması.....	40
4.8. Benign ve malign plevral sıvılı grupların serum TOS-TAS değerleri açısından kıyaslanması.....	41
4.9. Benign-Malign karakterinde plevral sıvısı olan grupların plevral sıvı ve serum oksidatif stres indeksi değerleri açısından kıyaslanması.....	41
4.10. Sigara içen ve içmeyen grupların plevral sıvı ve serumlarının TOS-TAS açısından kıyaslanması.....	42
4.11. Plevral sıvı ve serum TAS ve TOS değerleri ile diğer parametreler arasındaki uyum.....	43
4.12. Farklı etyolojilere bağlı plevral sıvı grupları arasında plevral sıvı TOS ve TAS değerleri arasında karşılaştırma.....	44
4.13. Farklı etyolojilere bağlı plevral sıvı gruplarının plevral sıvı ve serum OSİ değerleri arasındaki korelasyon.....	45
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

V. ÖZET

TRANSÜDATİF VE EKSÜDATİF PLEVRAL EFÜZYONLARIN AYIRIMINDA TOTAL OKSİDAN STATUS VE TOTAL ANTİOKSİDAN STATUSUN ROLÜ

Dr. Erol TÜKENMEZ

Uzmanlık Tezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Öner DİKENSOY

Haziran 2009, 90 Sayfa

Plevral sıvılar rutin pratikte sık karşılaştığımız, ayırıcı tanısında güçlüklerin yaşandığı bir klinik problemdir. Genellikle sistemik bir patolojinin veya başka bir organa ait hastalığın komplikasyonu olarak görülürler. Bu çalışmada amaç plevra sıvısı ve kanda bakılan total oksidatif status (TOS) ve total antioksidatif status (TAS)'un transüda-eksüda ayırımında tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılamayacağının değerlendirilmesi ve çeşitli etyolojilere bağlı plevral sıvıların etyopatogenezinde ve etyolojisini saptamada oksidatif stresin rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya plevral efüzyonlu 100 hasta alındı. Hastaların 40'ı transüda, 60'ı eksüda vasfında plevral efüzyona sahipti. Atmış dört hastanın benign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcut iken, 36 hastanın malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcuttu.

Plevral sıvı TOS seviyeleri eksüdatif efüzyonlarda transüdatif olanlara göre (sırasıyla 6.02 ± 3.31 ve 3.79 ± 2.44 , $p=0.000$) ve malign kaynaklı efüzyonlarda benign kaynaklı olanlara göre (sırasıyla 6.04 ± 3.26 ve 4.61 ± 3.03 , $p=0.030$) oldukça yüksek bulundu. Ayrıca oksidatif stresin göstergesi olarak oksidatif stres indeksi (OSİ) bakıldığında plevral OSİ değeri eksüdalarda transüdalılara göre (sırasıyla 1.30 ± 1.90 ve 0.45 ± 0.40 , $p=0.007$) ve malign sıvılarda benign sıvılara göre (sırasıyla 6.56 ± 19.00 ve 0.72 ± 0.97 , $p=0.016$) anlamlı derecede yüksek bulundu. Yapılan ROC analizi sonucu plevra TOS değeri için $4.54 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L değerinin üzerinde %65 duyarlılık ve %87 özgüllükle eksüda tanısı öngörülebilmeekteydi. Plevra TAS değeri için ise $1.13 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Trolox equivalent/L değerinin üzerinde %48 duyarlılık ve %78 özgüllükle transüda tanısı öngörülebilmeekteydi.

Farklı etyolojilere bağlı plevral efüzyonların birbirleri ile karşılaştırılmasında farklı hastalık grupları arasında sadece plevral sıvı TOS değerleri ve plevral sıvı OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptandı. Ancak aradaki farklılık plevral efüzyonun etyolojisine yönelik tanı amaçlı kullanılabilecek kadar belirgin değildi.

Sonuç olarak plevral TOS ve TAS düzeyleri transüda-eksüda ayırımında Light kriterleri kadar duyarlı ve özgün olmamakla birlikte Light kriterlerine ek olarak kullanılabilir. Diğer taraftan oksidatif stres indeksinin eksüdatif sıvılarda transüdatif sıvılara göre daha yüksek bulunması ve bunun serum değerleri ile güçlü korelasyon göstermemesi, oksidatif stresin lokal üretildiğini ve bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Plevral sıvı, TOS-TAS, Transüda, Eksüda

VI. ABSTRACT

THE ROLE OF TOTAL OXIDATIVE STATUS AND TOTAL ANTIOXIDATIVE STATUS IN THE DIFFERENTIATION OF TRANSUDATIVE AND EXUDATIVE PLEURAL EFFUSIONS

Dr. Erol TUKENMEZ

Residency Thesis, Department of Chest Diseases

Supervisor: Öner DİKENSOY, Asist. Professor

June 2009, 90 Page

Pleural effusions are common problems in clinical practice and their differential diagnosis is frequently problematic. They are generally complications of a systemic pathology or another organ. The aim of the study was to investigate whether total oxidative status (TOS) and/or total anti-oxidative status (TAS) in pleural fluid and serum could be used differentiate between exudates and transudates, and whether oxidative stress has a role in the etiopathogenesis of pleural effusions due to different etiologies.

A total of 100 patients with pleural effusion were included. The pleural effusion was transudate in 40 and exudate in 60 of the patients. The pleural effusion was due to benign etiologies in 64 patients while it was due to malignant etiologies in 36 patients.

TOS levels in pleural fluid were higher in exudates and malignant effusions compared to those in transudates (6.02 ± 3.31 and 3.79 ± 2.44 , respectively, $p=0.000$) and benign effusions, respectively (6.04 ± 3.26 and 4.61 ± 3.03 , respectively, $p=0.030$). Additionally, oxidative stress index (OSI) in pleural fluid, as an indicator of oxidative stress, was higher in exudates and malignant effusions (1.30 ± 1.90 and 0.45 ± 0.40 , respectively, $p=0.007$) compared to those in transudates and benign effusions, respectively (6.56 ± 19.00 and 0.72 ± 0.97 , respectively, $p=0.016$). For the cut-off value of $4.54 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L pleural TOS had 65% sensitivity and 87% specificity to diagnose exudates. For the cut-off value of $1.13 \mu\text{molH}_2\text{O}_2$ Trolox equivalent/L pleural TAS had 48% sensitivity and 78% specificity to diagnose transudates.

Only pleural TOS and OSI levels were found to be significantly different between pleural effusions due to different etiologies. However, these differences were not obvious to use in the differential diagnosis of any specific etiology of pleural effusion.

In conclusion, pleural TOS and TAS levels were not as sensitive and specific as Light criteria, however, they can be used in conjunction with Light criteria. On the other hand, higher oxidative stress index levels found in the exudative pleural effusions compared to those in transudative pleural effusions and the lack of a strong correlation between the pleural and the serum levels of these parameters suggest the local production of oxidative stress and this may play a role in the pathogenesis of pleural effusion due to these disease processes.

Key words: Pleural effusion, TAS, TOS, Transudate, Exudate

VII. KISALTMALAR

ADA:	Adenozin deaminaz
ANA:	Antinükleer antikor
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
BAL:	Bronkoalveoler lavaj
BK:	Beyaz küre
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9:	Karbonhidrat antijen 19-9
CA 15-3:	Karbonhidrat antijen 15-3
CA 125:	Karbonhidrat antijen 125
CABG:	Koroner arter by-pass greftleme
CAT:	Katalaz
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
CK:	Kreatin kinaz
CYFRA 21-1:	Sitokeratin 19
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EGF:	Epidermal büyüme faktörü
ELİSA:	Enzyme-linked immunosorbent assay (Enzimli immunolojik yöntem)
FAD:	Flavin adenin dinükleotit
GPx:	Glutasyon peroksidaz
GSH:	Redükte glutasyonu
GSSG:	Okside glutasyon
GST :	GlutasyonS-Transferaz
IFN-γ:	Gamma interferon
Hct:	Hematokrit
H₂O₂ :	Hidrojen peroksit
HO₂·:	Perhidroksi radikali
KK:	Kırmızı küre
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
LDH:	Laktat dehidrogenaz
MDA:	Malondialdehid
MR:	Manyetik rezonans görüntüleme

n: Sayı
NADH: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH: Redükte nikotin adenin dinükleotit fosfat
NAD⁺: Okside nikotinamid adenin dinükleotid
NO: Nitrik oksit
NSE: Nöron spesifik enolaz
O₂⁻: Süperoksit radikali
OH[•]: Hidroksil Radikali
OSİ: Oksidatif stres indeksi
PA: Posteroanterior
PNL: Polimorfonükleer lökosit
PS: Plevra sıvısı
PS/S: Plevra sıvısı/serum
PTE: Pulmoner tromboemboli
RF: Romatoid faktör
ROT: Reaktif oksijen türleri
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SOD: Süperoksit dismutaz
TAS: Total antioksidan status
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
TOS: Total oksidan status
TPA: Doku polipeptid antijen
TSA: Total sialik asit
USG: Ultrasonografi
VCSS: Vena kava süperior sendromu
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü artışı

IX. TABLOLAR

Tablo 1. Plevral efüzyonların nedenleri

Tablo 2. Amerika Birlesik Devletleri’nde plevral efüzyona neden olan hastalıkların insidansları

Tablo 3. Plevral sıvının hücresel özellikleri

Tablo 4. Light Kriterleri

Tablo 5. Transüdatif efüzyon nedenleri

Tablo 6. Eksüdatif efüzyon nedenleri

Tablo 7. Organizmada oluşan ROS türleri

Tablo 8. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları

Tablo 9. Grupların demografik özellikleri

Tablo 10. Plevra TOS değeri için ROC eğrisinin özellikleri

Tablo 11. Plevra TAS değeri için ROC eğrisinin özellikleri

Tablo 12. Plevral sıvı TOS ve TAS’ın plevral sıvı biyokimya ve lökosit değerleriyle korelasyonu

Tablo 13. Serum TOS ve TAS’ın serum biyokimya ve lökosit değerleriyle korelasyonu

Tablo 14. Gruplara göre plevra TOS ile TAS seviyeleri ve korelasyonu

Tablo 15. Gruplara göre plevra ve serum OSİ seviyeleri ve korelasyonu

X. ŞEKİLLER

Şekil 1. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu

Şekil 2. Benign plevral efüzyon etyolojilerinin dağılımı

Şekil 3. Plevra TOS transüda-eksüda

Şekil 4. Plevra TAS transüda-eksüda

Şekil 5 : Plevra TOS değerinin eksüda tanısı koymadaki değeri

Şekil 6 : Plevra TAS değerinin transüda tanısı koymadaki değeri

Şekil 7. Serum TOS eksüda-transüda

Şekil 8. Serum TAS eksüda-transüda

Şekil 9. Plevra ve serum da eksüda-transüda OSİ

Şekil 10. Benign-malign plevral sıvıda TOS

Şekil 11. Benign-malign plevra sıvıda TAS

Şekil 12. Benign-malign serumda TOS

Şekil 13. Benign-malign serumda TAS

Şekil 14. Plevra ve serumda benign-malign OSİ

Şekil 15. Plevral sıvı TOS ve sigara kullanımı

Şekil 16. Plevral sıvı TAS ve sigara kullanımı

Şekil 17. Serum TOS ve sigara kullanımı

Şekil 18. Serum TAS ve sigara kullanımı

Şekil 19. Subgrup hastalar ve plevra TOS

Şekil 20. Subgrup hastalar ve plevra TAS

Şekil 21. Subgrup hastalar ve plevra OSİ

Şekil 22. Subgrup hastalar ve seum OSİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Plevral sıvılar rutin pratikte sık karşılaştığımız klinik problemler olup, genellikle sistemik bir patolojinin veya başka bir organa ait hastalığın komplikasyonu olarak görülürler. Bu nedenledir ki pek çok hastalığın yansıması olarak karşımıza çıkabilirler. Ülkemizde en sık plevral sıvı nedenleri; konjestif kalp yetmezliği, malignite, pnömoni, ve tüberküloz olarak bildirilmiştir (1). Plevral sıvıların ayırıcı tanısında ilk adım transüda–eksüda ayırımının doğru bir şekilde yapılmasıdır. Çünkü transüda ve eksüdaya yol açan sebepler genellikle birbirinden farklıdır. Bu ayırım için Dünya’da en sık kullanılan ve altın standart kabul edilen Light kriterleridir (2). Light kriterlerinin bakılabilmesi için eş zamanlı alınan plevral sıvı ve kanda laktat dehidrogenaz (LDH) ve protein bakılması gerekmektedir. Light kriterlerinin duyarlılığı oldukça yüksek olup özgünlüğü daha düşüktür. Bu nedenledir ki bazı durumlarda Light kriterleri ile gerçekte transüda olan sıvılar eksüda gibi yanlış tanınabilmektedir. Bu durumlarda tavsiye edilen albumin veya protein gradyentine bakılmasıdır. Bu nedenle plevral sıvılarda ve eş zamanlı alınan kan örneklerinde albüminde istenmektedir. Ayrıca plevral sıvıdaki enflamasyonun göstergeleri olarak genellikle sıvıda glukoz, lökosit sayısı, ve bazen pH da istenen tetkikler arasındadır.

Light kriterlerinin bazı transüdaları tanımadaki yetersizliği ayrıca birden fazla parametrenin hem kan hem de plevrada eş zamanlı çalışılması gerekliliği en önemli eksikliğidir. Bu nedenle Light kriterlerine alternatif arayışı yaklaşık 30 yıldır devam etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda eksüda ve transüda ayırımında kolesterol, bilirubin gibi başka parametrelerin kullanılabileceği ileri sürülmüştür (3,4).

Bütün biyolojik sistemlerde enerji oluşturmak için karbonhidrat ve yağların yakılması, yani oksidasyona maruz kalmaları gerekmektedir. Böylece biyolojik sistemlerde gerekli enerji temin edildiği gibi pek çok sayıda da serbest oksijen radikalinin oluşumuna neden olabilecek reaksiyonlar gerçekleşmektedir (5). Serbest radikaller, çiftleşmemiş elektrona sahip kimyasal ürünlerdir. Canlılarda en önemli serbest radikaller, oksijenin radikal türevleridir. Serbest oksijen radikal reaksiyonları, normal metabolik yolların işleyişinin doğal bir sonucudur. Bunlar organizmanın yabancı maddelere ve enfeksiyöz ajanlara karşı mücadelesinde önemli rol oynamaktadırlar.

Serbest radikallerin üretimi artarsa ve antioksidan sistemler ile arasındaki denge bozulursa, vücudun temel yapı elemanları olan proteinlerin, lipidlerin, nükleik asitlerin ve enzimlerin yapılarını ve fonksiyonlarını bozabilmektedirler (5).

Serbest oksijen radikallerin tahrip edici etkilerine karşı organizmada geliştirilmiş olan güçlü doğal savunma sistemleri vardır ve bunlar serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Hücrelerin korunmasına yönelik olan bu olay, normal koşullarda yeterli miktarda koruyucu enzim ve kimyasal bileşiklerin sentezlenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (5,6). Biyolojik sistemlerde, normalin üzerinde bir oksidatif stres olduğu zaman, organizma bu duruma uyum sağlayacak şekilde yanıt vermektedir. Oksidatif stresin boyutlarının fazla olması veya yanıtın yetersiz kalması durumunda ise oksidatif hasar oluşmaktadır ve bu da proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin oksidasyona uğraması ve buna bağlı olarak da hücre membranı başta olmak üzere çeşitli hücre elemanlarında oksidatif harabiyet meydana gelmektedir (5,7).

Günümüzde sistemik hastalıkların oluşmasında, ilerlemesinde ve ilişkili komplikasyonlarının ortaya çıkmasında büyük role sahip olduğu bilinen oksidatif stres; vücuttaki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine değişmesiyle oluşan çeşitli moleküler değişikliklerin ifadesidir. Oksidatif stresin özellikle yaşlanma, diyabet, üremi, kardiyovasküler hastalıklar, malnütrisyon ve kanser gibi durumlarda önemi ortaya konmuştur (8).

Akciğerler hem yüksek oksijen basıncına hem de yüksek antioksidan konsantrasyonuna maruz kalan yegane organdır (9). Solunum hastalıklarında serbest radikallerle ilgili pek çok çalışma bulunmakla birlikte, plevra sıvılarında tanı amaçlı serbest oksijen radikalleriyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Oksidatif stresin çeşitli markerları akciğer hastalıklarında kan, balgam, BAL sıvısı, plevra sıvısı ve ekshale solunum havası gibi çeşitli biyolojik örneklerde tespit edilebilmektedir (10). Bu örnekler oksidatif stresin hem lokal hem de sistemik etkilerinin bulunduğunu gösterir. Ancak serbest radikallerin lokal üretimi ve plevra hastalıklarındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Serbest radikaller normal metabolizmanın yan ürünü olarak oluşabildiği gibi infeksiyon, inflamasyon, karsinogenezis, ilaç ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisiyle de oluşabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; plevra sıvısı ve kanda bakılan total oksidatif ve antioksidatif durumun transüda-eksüda ayırımında tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılamayacağıının değeriendirilmesi ve çeşitli etyolojilere bağlı plevral sıvıların etyopatogenezinde ve etyolojisini saptamada oksidatif stresin rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra

2.1.1. Plevranın anatomi, embriyoloji ve histolojisi

Plevra, göğüs duvarı, diyafram ve mediasteni saran paryetal, akciğerler ve interlober fissürleri saran visseral yapraklardan oluşan seröz bir membrandır. Plevral boşluk, bütün akciğerler etrafında hiler köklere kadar uzanan takriben 10-20 µm genişliğinde potensiyel olmayan gerçek bir boşluktur. Bu boşlukta solunum esnasında akciğerlerin hareketlerini kolaylaştırmak için az miktarda (0.1-0.2 mL/kg) sıvı bulunur (11,12).

Visseral plevra dolaşımı kanı bronşiyal arterlerden alır, pulmoner venlere verir. Paryetal plevra dolaşımı ise kanı interkostal arterlerden alır, sistemik venlere verir. Bu yüzden, visseral plevra dolaşımındaki hidrostatik basınç paryetal plevradaki dolaşıma göre daha düşüktür (13).

Plevral boşluğun lenf drenajının ana yolu pariyetal lenfatik sistemdir. Pariyetal plevranın mezotelyal yüzeyinde komşu submezotelyal tabakadaki lenfatik ağa lakünalar yoluyla bağlanan ve stomata adı verilen, 2-12 µm büyüklüğünde açıklıklar vardır. Visseral plevrada ise laküna ve stomata bulunmaz, buradaki lenfatiklerin plevral boşluktan çok pulmoner parenkime drene olduğu düşünülmektedir (14,15).

Kostal ve diyafragmatik pariyetal plevrada duysal sinir sonlanmaları vardır. Bu alanlardan biri uyarıldığında ağrı bitişik göğüs duvarında hissedilir. Diyafragmanın santral kısmı frenik sinir ile innerve edilir. Bu sinir stimüle edildiğinde aynı taraf omuzda ağrı hissedilir. Visseral plevra ise n.vagus dalları ve sempatik trunkus lifler tarafından innerve edilir, stimülasyonu ağrı oluşturmaz (12-14). Gestasyonel dönemin üçüncü haftasında plevral, perikardiyal ve peritoneal boşluklar mezodermden biçimlenmeye başlar. Plevral boşluk akciğerin büyümesinden bağımsız olarak genişleyip, dokuzuncu haftada perikardiyal ve peritoneal boşluktan ayrılır (16).

Her iki plevranın da devamlılığı mezotelyal hücreler tarafından sağlanır (17). Mezotelyal hücreler çeşitli yapıda mikrovillusları olan yassı hücrelerdir. İzole tavşan akciğerlerinde yapılan çalışmalarda visseral mezotelyal hücrelerin pozisyonu ve şeklinin akciğerlerin inflasyonu ile değiştiği gözlenmiştir (18).

Mezotelyal hücrelerin endotel ve epitelyum gibi diğer hücrelerde olduğu gibi birçok fonksiyonu bulunmaktadır (19). Büyük çapta ekstraselular matriks molekülleri ve submezotelyal bağ dokusu üretimi yapmaktadır (20).

İn vitro koşullarda fagositiktirler (21,22). Sitokin ve adezyon molekülleri salgılayarak diğer enflamatuvar hücrelerin plevral boşluğa hareketini yönlendirip kendisi de bir enflamatuvar hücre görevi görmektedir (23,24). Mezotelyal hücreler aynı zamanda fibroblastları da aktive edebilir. Mezotelyal hücreler plevral boşluktaki prokoagulan ve fibrinolitik aktivite arasındaki dengeyi korumaktadırlar (25,26).

Plevral boşluktaki az miktarda sıvı, kayganlığı sağlayarak yaprakların birbirine sürtünmesini önlemektedir. Plevral boşluktaki negatif basınç ise akciğer elastik rekoil(geri çekim) gücüne karşı koyarak alveollerin sürekli açık kalmasını sağlamakta ve solunum işinin devamlılığını gerçekleştirmekte önemli bir rol almaktadır (27) .

2.1.2. Plevral sıvı oluşumu

Plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membranın kalınlığı ve sıvının kaynağını oluşturan vasküler sistemin plevral membrana uzaklığı rol oynar (13). Normal koşullarda plevral sistemik damarlardan plevra boşluğuna ortalama 0,6 mL/saat hızla filtre edilen düşük protein içerikli plevral sıvı aynı hızla plevral lenfatiklerden absorbe edilir. Plevral sıvının oluşumu ya da emilimi arasında gelişebilecek bozukluklar plevral alanda aşırı sıvı birikimine neden olur (28).

Plevral sıvı oluşumu hidrostatik basınç (mikrovaskular-plevral) ile buna ters yöndeki osmotik basınç (mikrovaskular-plevral) arasındaki dengeye bağlıdır. Bu basınçlar Starling's denklemi ile belirlenmektedir (29).

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

Q_f: Sıvı (su) hareketi

L_p: Membran filtrasyon katsayısı (hidrolik su iletkenlik katsayısı)

A: Membran yüzey alanı

P_{cap}: Kapiller hidrostatik basıncı

P_{pl}: Plevra hidrostatik basıncı

σ_d: Membranın solüt süzme katsayısı

π_{cap}: Kapiller onkotik basınç

π_{pl} : Plevra onkotik basıncı

σ_d değeri sıfır ile bir arasında değişmektedir. Bu değer sıfır olduğunda albumin gibi büyük moleküllerin geçişi o kadar fazla olmaktadır. Tersine $\sigma_d=1$ olduğunda protein geçişi olmamaktadır. $0<\sigma_d<1$ ise protein geçişinde kısmi bir kısıtlanma var demektir (28,30).

Pariyetal plevrada hidrostatik basınç 30 cm H₂O iken plevral basınç -5 cm H₂O dur, böylece net hidrostatik basınç farkı: $[30-(-5)]=35$ cm H₂O'dur ve bu basınç farkı kapillerlerden plevral boşluğa sıvının hareketini sağlar. Normalde az miktarda olan plevra sıvısı az miktarda protein içeriğine sahiptir ve 5 cm H₂O'luk bir onkotik basıncı vardır. Plazma onkotik basıncı 34 cm H₂O olup, net onkotik basınç farkı $34-5=29$ cm H₂O olur. Sonuç olarak net fark $35-29=6$ cm H₂O olup, sıvı pariyetal plevra kapillerlerinden plevral boşluğa bu basınçla geçmektedir (13,28,30). Normal plevral sıvı oluşumunda pariyetal plevra viseral plevraya göre daha önemli rol oynamaktadır. Mikrodamarların plevral boşluğa yakınlığı, pariyetal sistemik interkostal arterlerin filtrasyon basıncının yüksekliği, pariyetal plevranın ince oluşu nedeniyle, pariyetal plevra, plevral sıvı oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (29).

2.1.3. Plevral sıvının emilimi

Pariyetal plevradaki stomatalar aracılığı ile plevra boşluğu pariyetal plevradaki lenfatik damarlarla irtibat halindedir. Plevra lenfatikleri, plevra sıvısının hacim artışına bağlı olarak akım hızlarını 20 kata kadar arttırabilmektedir (31). Kısmen lenfatik damarların düz kaslarının miyojenik ritmik kontraksiyonları ve kısmen de solunum hareketleri ile ilgili doku basıncı değişikliklerine bağlı olarak lenfatik aktivite pulsatil bir karakter gösterir.

2.1.4. Plevral efüzyon patogenezi

Plevral sıvı oluşumu, emilim hızını geçtiğinde plevra sıvısı birikmeye başlar (30). Plevral sıvı oluşumunun artmasına ya da emiliminin azalmasına yol açan durumlar Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Plevral efüzyonların nedenleri (30)

I. Plevral sıvı oluşumunun artması	II. Plevral sıvı emiliminin azalması
A. İnterstisyel sıvı oluşumunun artması 1. Sol ventrikül yetersizliği 2. Pnömoni 3. Pulmoner emboli	A. Sistemik vasküler basınç artışı 1. VCSS 2. Sağ kalp yetersizliği
B. Plevrada kapiller permeabilite artması 1. Plevral inflamasyon 2. Vasküler endotelyal büyüme faktörü artışı (VEGF)	B. Pariyetal plevradaki lenfatik drenajın obstruksiyonu
C. Plevrada intravasküler basınç artması 1. Sağ veya sol ventrikül yetersizliği 2. Vena kava süperior sendromu (VCSS)	C. Plevradaki aquaporin sistem hasarı
D. Plevral basınç azalması 1. Atelektazi 2. Akciğer elastik geri çekim gücü artışı	
E. Plevral sıvı protein seviyesinin artışı	
F. Periton boşluğunda sıvı artışı 1. Asit veya periton diyalizi	
G. Duktus torasikus hasarı	
H. Toraks içindeki kan damarlarının hasarı	

Plevral sıvı artışının en sık görülen sebebi akciğer interstisyumunda sıvı artışıdır, konjestif kalp yetersizliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve parapnömonik efüzyonda bu mekanizma ile sıvı birikir (30-33).

Kalp yetersizliklerinde, VCSS ve perikardiyal efüzyonda olduğu gibi hidrostatik basınç farkı artarsa Starling denklemine göre sıvı oluşum hızı artar.

Plevral permeabilitedeki genel artış membran filtrasyon katsayısında artış olarak yansır. VEGF seviyesindeki artışın da kapiller permeabiliteyi artırabileceği düşünülmektedir (34,35). Onkotik basınç farkındaki azalma, atelektazi gibi nedenlerle plevral basınçtaki azalma, porlar aracılığıyla peritondaki sıvının geçişi gibi durumlarda da plevral sıvı oluşabilir (30,36).

Yine plevral sıvının absorpsiyonunun azaldığı durumlarda plevral efüzyon gelişir ki, bunun en sık sebebi pariyetal plevradaki lenfatiklerin obstruksiyonudur, normal koşullarda artan sıvı miktarı karşısında lenfatikler akım hızını 700 mL/gün'e kadar çıkarabilirler (28). Lenfatikler sistemik venöz sisteme drene olduklarından, santral venlerde oluşacak basınç artışlarında akım da azalacak böylece plevral efüzyon gelişecektir (37). Membrandan su geçişini sağlayan bir protein çeşidi olan aquaporinlerin plevral boşlukta içe veya dışa sıvı hareketini engelleyip engellemediği net olarak bilinmemekle birlikte, aquaporin-1'in periton diyalizinde suyun transportunda major etkisi olduğu gösterilmiştir (38,39).

2.1.5. Plevral efüzyonda tanısal yaklaşım

2.1.5.1. Klinik özellikler

Plevral efüzyonlar sistemik hastalıkların bir aynası gibidir. Plevral efüzyon değerlendirilirken sadece akciğer ve plevra hastalıkları değil diyafram altındaki patolojiler, sistemik hastalıklar ve lenfatik sistem hastalıklarında akla getirilmelidir.

Plevral sıvı toplanması ile ilişkili mekanizmalar şunlardır:

1-Hidrostatik basınçta artış; 2-Onkotik basınçta azalma; 3-Plevral basınçta azalma; 4-Endotelyal geçirgenlikte artış; 5-Lenfatik drenajda azalma; 6-Peritondan transdiyafragmatik geçiş; 7-Ductus torasikus yaralanması; 8- İyatrojenik (30).

Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık plevral efüzyon nedenleri konjestif kalp yetmezliği, pnömoni ve kanserdir (Tablo 2) (30).

Tablo 2. Amerika Birlesik Devletleri’nde plevral efüzyona neden olan hastalıkların insidansları (30)

Plevral efüzyona neden olan hastalık	İnsidans
Konjestif kalp yetmezligi	500 000
Parapnömonik efüzyon	300 000
Malign hastalıklar	200 000
Akciger	60 000
Meme	50 000
Lenfoma	40 000
Diğer	50 000
Pulmoner emboli	150 000
Viral	100 000
Koroner arter by-pass cerrahisi	50 000
Asitin eslik ettiği siroz	50 000
Gastrointestinal hastalıklar	25 000
Kollajen vasküler hastalıklar	6000
Tüberküloz	2500
Mezotelyoma	1500
Asbestoz	2000

Bir çok hastada efüzyonla ilgili bir semptom bulunmaz. Öykü, belirti ve bulgular plevral efüzyona neden olan patolojiye ve sıvının miktarına bağlıdır. Semptomlar plevranın inflamasyonu, akciğer mekaniğinin bozulması, gaz değişiminin etkilenmesi ya da nadiren kardiyak outputun azalmasına bağlıdır. Plöretik göğüs ağrısı pariyetal plevranın inflamasyonunu gösterir (30).

Plevral inflamasyon ve akciğer kompresyonu nedeniyle kuru öksürük, büyük hacimli efüzyonlarda akciğer volümlerinin azalmasına bağlı olarak dispne ortaya çıkabilir, dispnenin ciddiyeti efüzyon miktarı ile korele değildir, diyafragma fonksiyonunun bozulmasına bağlıdır (40). Plevral efüzyon, bir hastalıktan ziyade birçok hastalıkta ortaya çıkabilen bir bulgudur. Etiyolojiye bağlı olarak başka semptomlar da bulunabilir.

Sıvı miktarı 300 cc'den az ise fizik muayenede bulgu saptanmayabilir. Sıvı olan hemitoraksta eğer plevral basınç arttıysa interkostal aralıkların konkavitesinin kaybolması hatta konveksleşmesi söz konusu olabilir. Palpasyonda efüzyon olan tarafın solunuma katılımının az olduğu saptanır, vibrasyon torasik azalır veya kaybolur, palpasyonla kalp tepe atımının yeri de tespit edilerek mediastinal şift hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Perküsyonla sıvının olduğu yerde matite alınır, oskültasyonda solunum sesleri azalır veya hiç duyulmaz. Sıvının üst kısmında ise sıvının basısı nedeni ile atelektatik (relaksasyon atelektazisi) akciğerden, seslerin artmış iletimine bağlı olarak, bronşial solunum sesi duyulabilir, ayrıca sıvı oluşumunun başlangıcında ya da azalması esnasında plevral frotman duyulabilir (30,41).

2.1.5.2. Radyolojik değerlendirme

İlk başvuru olan yöntem posteroanterior (PA) ve lateral göğüs radyografisidir. Özellikle az miktarda plevral sıvısı olan vakaların tanısında lateral dekübitus pozisyonunda alınan grafiler daha duyarlıdır (42,43). PA radyografilerde plevral boşlukta sıvı birikmesine bağlı ilk bulgu kostofrenik sinüslerde küntleşmedir. PA radyografilerde sinüste küntleşmenin görülebilmesi için en az 300 mL sıvı toplanması gerekirken, yan grafilerde bu miktar 175 mL kadardır. Sıvı miktarı arttıkça hemidiyafragma ve sinüslerin konturları silinir ve üst sınırında açıklığı yukarı bakan parabol şeklinde dansite artışı izlenir. Plevra sıvısı interlober fissürlere uzanabilir, fissür içinde loküle ya da serbest olmasına göre değişik radyolojik bulgular verir (44). Masif plevra sıvıları kalp konturlarının silinmesine, mediastende karşı tarafa doğru itilmeye yol açar, kollaps da varsa mediasten orta hatta kalır. Plevral malign mezotelyoma ve plevranın malign tümörle invaze olduğu durumlarda da masif sıvıya rağmen mediasten orta hatta kalır (45).

Ultrasonografi (USG)

Plevral boşlukta serbest veya loküle sıvı varlığının gösterilmesinde, sıvı ile kalınlaşmanın ayırt edilmesinde, tanı amaçlı torasentezlerin ve plevral biyopsilerin yapılabileceği en uygun yerin saptanmasında kullanılır (46).

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Plevral boşluğu değerlendiren en iyi yöntemdir (47). Konvansiyonel göğüs radyografisi ve ultrasonografiye göre plevral sıvıyı plevral kalınlaşmadan ayırmada ve plevral duvarı tutan fokal kitleleri saptamada üstündür. Ampiyem ile periferik akciğer apsesi ayırımında ve peritoneal sıvı koleksiyonunu, plevral efüzyondan ayırmada da yararlıdır (48). Malign-benign plevra sıvılarının ayırımında da BT'nin katkısı mevcuttur. Plevrada çepeçevre kalınlaşma, kostal, mediastinal plevrada ve fissürlerde nodüler tarzda kalınlaşma, pariyetal plevranın 1 cm'den kalın olması, akciğer parenkiminde kitle, nodüller, mediastende lenf nodları gibi bulguların saptanması, göğüs duvarı veya mediastende invazyon görülmesi, sıvının öncelikle malign karakterli olduğunu düşündürür (49).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR)

MR incelemesi, plevra tümörlerinde, özellikle malign mezotelyomada göğüs duvarı diyafragma gibi komşu dokulara tümörün lokal yayılımının değerlendirilmesinde tercih edilir. Plevranın fibröz tümörlerinde de spesifik tanı koyulabilir (50).

2.1.5.3. Torasentez

Akciğer radyografisinde plevral efüzyon saptanan bir hastada öncelikle bu sıvının transüda-eksüda ayırımının yapılması gerekir. İngiliz Toraks Derneği, en son yayımlanan kılavuzunda torasentez için 21 gauge ince iğne ile 50 mL enjektör kullanımını önermektedir (51). Alınan plevral sıvının makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi gerekir. Tam bir analiz için 50-100 mL sıvı yeterli olur (14).

Torasentez komplikasyonları, nadir olarak görülen pnömotoraks, hemotoraks, re-ekspansiyon pulmoner ödem, hava embolisi, plevrada infeksiyon, iğnenin giriş yolu üzerinde tümör implantasyonu olarak sıralanabilir.

2.1.5.4. Plevral sıvının değerlendirilmesi

2.1.5.4.1 Makroskopik değerlendirme

Plevral sıvıların rengi, kokusu, karakteri tanıya yardımcı olabilir. Transüdaların tamamına yakını ve eksüdaların önemli bir kısmı berrak, saman sarısı rengine, visköz olmayan kokusuz sıvılardır. Eğer sıvı kanlı ise hematokritine (Hct) bakılmalıdır. Eğer hematokrit %1 den fazla ise malignite, pulmoner emboli ya da travmatik hemotoraks en muhtemel sebeplerdir. Eğer hematokrit kan hematokritinin %50 sinden fazla ise bu hemotoraksa işaret eder (52).

Eğer sıvının görünümü bulanık ise o zaman sıvı santrifüj edilerek çökelti üzerinde kalan sıvının bulanıklığını koruyup korumadığına bakılır. Eğer berrak ise bulanıklığı yapan sıvının yoğun hücre içeriği veya debrisdir. Yani infeksiyon anlamına gelir. Aksi ise şilotoraks veya psödoşilotoraksdır ki bunların ayırımı hikâyeden veya sedimentte kolesterol kristalleri bakılarak ya da sıvının lipid içeriğine bakarak yapılabilir (53). Şilotoraksta kolesterol kristali bulunmazken trigliserid düzeyi yüksektir (>110 mg/dL), psödoşilötoraksta ise kolesterol düzeyi yüksektir (> 200 mg/dL) (47,52).

Sıvının rengi çikolata gibi ise plevraya açılmış karaciğer amebiyazisi düşünülür. Sarı-yeşil renkli sıvılar romatoid plöreziyi düşündürürken, siyah renkli sıvılar aspergilloza bağlı olabilir. Berrak ya da kanlı viskoz sıvılar mezotelyomayı düşündürür, artmış viskozite hyalüronik asite bağlıdır (30). Ampiyemlerde de sıvının viskozitesi artar, püy görünümü olabilir. Anaerob mikroorganizmalara bağlı kötü koku saptanabilir, idrar kokusu varsa akla ürinotoraks gelmelidir. Plevral sıvıda yemek partiküllerinin saptanması özofagus rüptürünü düşündürür (30,52).

2.1.5.4.2. Plevral sıvı mikroskopisi

Normalde plevral sıvı hücre miktarı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır ve mezotel hücre hâkimiyeti vardır. Mezotel hücrelerinden sonra ise sıklıkla monositler ve lenfositler bulunur, polimorf nüveli lökosit miktarı ise genellikle düşüktür (14).

Eritrosit miktarı $5000-10000/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda plevra sıvısı kırmızı renk alır. $100000/\text{mm}^3$ 'den fazla eritrosit olduğunda sıvı belirgin hemorajik olur. Akut pankreatit, pulmoner emboli, subfrenik abse ve parapnömonik efüzyonlarda ve transüdaların %10 kadarında polimorf nüveli lökosit hâkimiyeti vardır (30).

Tüberküloz ve malign efüzyonlarda lökosit sayısı $500-2500/\text{mm}^3$ arasındadır ve lenfosit oranı %90'ın üzerindedir. Koroner arter by-pass cerrahisi sonrasında gelişen efüzyonlarda da lenfosit hâkimiyeti olur (54).

Plevral sıvıda en sık eozinofili ($>\%10$) nedeni plevral boşlukta kan ve hava bulunmasıdır (55). Benign asbestoz ve iyileşen plevral infeksiyonlarda da eozinofili görülebilir, ayrıca, dantrolen, bromokriptin, nitrofurantoin gibi ilaçlara bağlı sıvılarda, paragonimiyaz, kist hidatik, amebiyaz, askariyaz gibi infeksiyonlarda, Churg-Strauss sendromuna bağlı efüzyonlarda da eozinofiliye rastlanır, pulmoner emboliye bağlı gelişen hemorajik efüzyonlarda da görülebilir (30). Plevral sıvının hücresel özellikleri Tablo3'de görülmektedir.

Tablo 3. Plevral sıvının hücresel özellikleri (14,56,57)

Normal değerler		Patolojik değerler	Sık görülen durumlar
Volüm (mL/kg)	0.1-0.2		
Toplam hücre sayısı/mm ³	1000-5000	>5000	Tüm eksüdalar
KK/mm ³	-	>100 000	Malignite, travma, emboli
BK/mm ³	<1000	>10 000	Piyojenik infeksiyon
Hücre dağılımı (%)			
Mezotel	3-70	<10 veya yok	Tüberküloz
Monosit	30-75		
Lenfosit	2-30	>90	Tüberküloz, malignite
PNL	0	>50	Akut plörit
Eozinofil	0	>10	Asbestoz, pnömotoraks, İyileşmekte olan enfeksiyon

2.1.5.4.3. Biyokimyasal değerlendirme

Plevral efüzyonu olan bir hastada torasentez ile alınan sıvının değerlendirilmesinde ilk adım, transüda-eksüda ayırımının yapılmasıdır. Bunun için birçok test ve kriter ileri sürülmüş olmakla birlikte bu gün için altın standart Light kriterleridir (Tablo 4) (2). Bu kriterlerden birinin bulunması sıvının eksüda karakterinde olduğunu gösterir.

Tablo 4. Light Kriterleri (2)

Plevral sıvı/serum protein > 0.5
Plevral sıvı/serum LDH > 0.6
Plevral sıvı LDH > 2/3 serum normalignin üst sınırı

Klinik olarak transüda düşünülen ancak Light kriterlerine göre eksüda saptanan olgularda, serum-plevral sıvı protein veya albumin farkına bakılması önerilmektedir. Eğer serum-sıvı protein farkı 3.1 g/dL'den, albumin farkı ise 1.2 g/dL'den büyükse, bu sıvı büyük olasılıkla transüdadır (58). Transüda vasfında plevral efüzyona sebep olan durumlar Tablo 5'de, eksüda vasfında plevral efüzyona sebep olan durumlar ise Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 5. Transüdatif efüzyon nedenleri (59)

Her zaman transüda	Yorum
Konjestif kalp yetmezliği	Akut diürez pseudoeksüda ile sonuçlanabilir
Hepatik hidrotoraks	Nadiren klinik olarak asit olmadan olabilir
Nephrotik sendrom	Genellikle subpulmoner ve bilateral
Periton dializi	Dializ başlangıcından sonra 48 saat içinde akut masif effüzyon gelişir.
Hipoalbuminemi	Ödem sıvısı nadiren plevra sıvı ile izoledir
Ürinotoraks	İpsilateral obstrüktif üropati nedeniyle oluşur
Atelektazi	Negatif intraplevral basıncın artmasıyla oluşur
Konstriktif perikardit	Bilateral effüzyon olur. Eksüdatif olabilir
Trapped lung	Çok eski ya da kronik inflamasyon sonucu oluşabilir; eksüda da olabilir
Vena kava süperyor sendromu (VCSS)	Akut sistemik venöz hipertansiyon nedeniyle ya da torasik lenf dolaşımının akut blokajı nedeniyle meydana gelebilir
"Klasik" eksüda bazen transüda	
Malignensi	Erken lenfatik obstrüksiyon, obstrüktif atelektazi ya da eşlik eden bir hastalık nedeniyle meydana gelir
Pulmoner embolizm	Atelektazi nedeniyle %23 insidans
Sarkoidozis	Evre II ve III hastalık
Hipotiroid plevral efüzyon	Hipotrid kalp hastalığı ya da hipotroidizme direkt bağlı olabilir

Tablo 6. Eksüdatif efüzyon nedenleri (59)

İnfeksiyöz	Negatif intraplevral basıncın artması
Bakteriyel pnömoni	Atelektazi
Tüberküloz plörezi	Trapped lung
Parazitler	Kolesterol effüzyonu
Mantar hastalıkları	Konnektif doku hastalıkları
Atipik pnömoniler (viral, mycoplasma)	Lupus plörezisi
Nocardia, Actinomyces	Romatoid plörezi
Subdiyafragmatik abse	Mikst konnektif doku hastalıkları
Hepatik abse	Churg-Strauss Sendromu
Splenik abse	Wegener's granulomatosis
Hepatit	Ailevi Akdeniz Ateşi
Spontan özofagus rüptürü	Endokrin disfonksiyonu
İatrojenik	Hipotiroidizm
İlaç nedeni ile	Ovarian hiperstimulasyon sendromu
Özofagus perforasyonu	Lenfatik anormallikler
Santral venöz kateter yerleştirilmesi	Malignite
Malignite	Şilotoraks
Karsinoma	Sarı tırnak sendromu
Lenfoma	Lemfanjiomiyomatozis
Mezotelyoma	Lemfanjektazi
Lökemi	Sıvının abdomenden plevraya geçişi
Şilotoraks	Pankreatit
Paraproteinemi (multiple myelom, Waldenstrom's makroglobulinemisi)	Pankreatik pseudokist
Diğer inflamatuvar hastalıklar	Meigs' sendromu
Pankreatit (akut, kronik)	Karsinom
Benign asbestos plevral effüzyon	Şilöz asit
Pulmoner emboli	Subdiyafragmatik abse
Radyasyon terapisi	Hepatik abse (bakteriyel, amebik)
Üremik plörezi	Splenik abse, infarktüs
Sarkoidoz	
Postkardiyak injury sendromu	
Hemotoraks	
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	

2.1.5.4.3.1. Total Protein

Eksüdatif sıvılarda 3 gr/dL üzerinde protein değerleri olduğu bildirilmekle beraber günümüzde en sık kullanılan parametre plevral sıvı/serum protein oranıdır. Bu oran 0.5'in üzerindeyse sıvı eksüdatif sıvıdır (60).

2.1.5.4.3.2. Albumin

Plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerine göre albümin farkının üstün olmadığı ancak özellikle diüretik kullanan olgularda plevral sıvının doğru sınıflandırılmasında katkısı olduğu bildirilmektedir (61).

2.1.5.4.3.3. Glukoz

Plevral sıvı glukozu 60 mg/dL'nin altında ise tüberküloz plörezi, malign efüzyon, romatoid artrit bağılı efüzyon ya da komplike parapnömonik efüzyon akla gelmelidir (61,62).

2.1.5.4.3.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Plevra sıvı LDH düzeyi transüda-eksüda ayırımında yararlı olmasına rağmen, eksüdatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametre değildir. LDH aktivitesi plevral sıvının hücresel içeriği ile ilgilidir, hemorajik ve nekrotik materyal içeren sıvılarda düzeyi etkilenir (62). Ayrıca inflamasyonun güvenilir bir göstergesidir (61,62).

2.1.5.4.3.5. Amilaz

Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeyleri, pankreatik hastalık, malign tümör veya özofagus rüptüründe görülür (63).

2.1.5.4.3.6. Bilirubin

PS/S oranını 0.6 üzerinde olması eksüda lehine olduğu bulunmuştur (duyarlılık %96, özgüllük %83) (63). Ancak Light kriterlerinden üstün değildir.

2.1.5.4.3.7. Kolesterol ve Trigliserid

Plevral sıvı süt gibi veya bulanık görünümlü olduğunda santrifüj edilip supernatantın değerlendirilmesi gerekir, eğer supernatant berraklaşıyorsa sıvı ampiyemdir, bulanık ise şilotoraks ya da şiliform sıvıdır (62). Şilotoraks tanısı için plevral sıvıda trigliserid düzeyi ölçülmelidir, 110 mg/dL'nin üzerindeyse şilotoraks, 50 mg/dL'nin altında ise şilotoraks değildir.

Eğer düzey 50-110 mg/dL arasındaysa lipoprotein analizi istenmelidir, analiz ile şilomikron saptanırsa sıvıya şilotoraks denilebilir, yüksek lipit içeriği büyük miktarda kolesterol veya lesitin-globulin komplekslerinin birikimine (şiliform sıvı) bağlı da olabilir (64).

2.1.5.4.3.8. pH

Normal plevral sıvı pH'ı, serum-plevra bikarbonat farkı nedeniyle 7.60 civarındadır. Transüdalarda pH genelde 7.40-7.50 arasında iken, eksüdaların çoğunda 7.30-7.45 arasındadır. 7.30'un altındaki pH durumlarında, özofagus rüptürü, ampiyem, romatoid artrit, malignite ve tüberküloza bağlı plörezi düşünülmelidir (52). Malign sıvılarda düşük pH genellikle kötü prognoz ve plörodezis başarısızlığı ile birlikte (65). Parapnömonik efüzyonlarda pH'ın 7.20'den düşük olması tüp torakostomi endikasyonudur, 7.20'den büyük olması ise prognozun iyi olacağını gösterir, drenaja gerek yoktur (66). Romatoid artrite bağlı sıvıların pH'ı genellikle 7.2'den düşük olur, lupusa bağlı sıvılarda ise 7.35'in üzerindedir (67).

2.1.5.4.3. 9. Adenozin deaminaz (ADA)

ADA, adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir ve tüberküloz plörezilerde düzeyi artmaktadır (62). Plevral sıvı ADA düzeyi 40 U/L'nin altındaysa tüberkülozdan uzaklaşılırken, 70 U/L'nin üstündeyse tüberkülozun öncelikle düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir, Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, 35 yaş altı kişilerde ADA düzeyi 47 U/L'nin üzerindeyse plevra biyopsisine gerek olmadığı bildirilmektedir (68). ADA ayrıca lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intrasellüler infeksiyonlarda da artma eğilimindedir (62).

2.1.5.4.3.10. Gamma interferon (IFN- γ)

Gamma interferon, tüberküloz plörezilerde CD4+ lenfositlerden salgılanmakta ve plevranın savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır (30). Tüberküloz plörezilerde gamma interferon düzeyinin yüksek olduğu, duyarlılığının %99, özgüllüğünün ise %98'e kadar çıktığı bildirilmiştir (69,70). Plevral sıvıda yüksek interferon gamma düzeyi parapnömonik sıvılar, malign mezotelyoma, pulmoner emboli, lösemi, lenfoma ve nöroblastomada da görülebilmektedir, bu olguların ayırımında Köktürk ve arkadaşları (71). plevral sıvı/serum interferon gamma oranına bakılarak sınır değer 20 alındığında tüberküloz ve tüberküloz dışı etyolojilerin ayırımının yapılabileceğini ileri sürmektedirler.

2.1.5.4.3.11. Lizozim

Düşük molekül ağırlıklı bakteriyolitik bir enzim olup, tüberküloz plörezilerde malign hastalıklar, konnektif doku hastalıkları ve kalp yetmezliğine bağlı oluşan sıvılara göre yüksek saptanmıştır (72,73).

2.1.5.4.4. Tümör Belirteçleri

Malign plevral sıvıların tanısı, sitolojik değerlendirme ya da plevral biyopsi örneğinde malign hücrelerin görülmesi ile konmaktadır. Bu incelemelere rağmen %20 vakada tanı koyulamamaktadır. Son yıllarda malign plevra sıvılarında tanı oranını arttırmak için birçok tümör belirteçi araştırılmaktadır, fakat ayırıcı tanıdaki rolleri tam olarak ortaya konamamıştır.

2.1.5.4.4.1. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

Malign sıvılarda benign sıvılara göre daha yüksek değerlerde tespit edilmektedir, önceleri kolorektal kanserlere özgü olduğu düşünülen CEA'nın daha sonra meme, pankreas, over tümörlerinde, kolitis ülseroza, sigara içimi, parapnömonik sıvı ya da ampiyem gibi bazı benign durumlarda da değişik düzeylerde yüksek çıkabileceği gösterilmiştir.

2.1.5.4.4.2. Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA 19-9)

Pankreas, mide, kolon, rektum, meme ve akciğer kanserlerinde yüksek bulunan bir tümör belirteçidir, malign-benign sıvı ayırımında düşük duyarlılığa sahip iken yüksek özgüllüğe sahiptir. Akciğer kanserine bağlı plevral sıvılarda malign mezotelyomaya bağlı sıvılardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

2.1.5.4.4.3. Karbonhidrat Antijen 15-3 (CA 15-3)

Özellikle primer veya metastatik meme kanserinde yüksek olduğu bilinmesine rağmen, pankreas, akciğer, over, karaciğer ve kolorektal kanserlerde ve bazı benign meme hastalıklarında da yüksek bulunabilir.

2.1.5.4.4.4. Karbonhidrat Antijen 125 (CA 125)

Malign-benign sıvı ayırımında tek başına katkısı yoktur. Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1) Son yıllarda malign-benign sıvı ayırımındaki tanı değeri araştırılmakta olup, özellikle skuamöz hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek saptanan CYFRA 21-1'in, malign mezotelyomada da yüksek değerleri saptanmaktadır.

2.1.5.4.4.5. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Nöroendokrin kökenli tümörlerde arttığı bilinmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek değerler saptanmaktadır.

2.1.5.4.4.6. Ferritin

Malign sıvılarda ferritin düzeyleri yüksek bulunmuş olmasına karşın bazı çalışmalarda yararlı olmadığı da gösterilmiştir.

2.1.5.4.4.7. Hiyaluronik asit

Malign mezotelyomalı olgulardaki artmış viskoziteden sorumlu tutulmaktadır. Ancak hiyaluronik asit'in sadece malign mezotelyomada değil, diğer malign hastalıklarda ve inflamatuvar olaylarda da arttığı bildirilmektedir. Plevral sıvıda CEA düşük ve hiyaluronik asit düzeyi yüksekse malign mezotelyomayı diğer kanser tiplerinden ayırabileceği bildirilmektedir (64).

2.1.5.4.5. Plevral sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesi

Plevra sıvısı normalde steril olduğundan santrifüj edilen sıvıda gram boyama, asid-fast ve fungal boyalarla bakteri, mantar saptanması veya aerobik, anarobik, tüberküloz veya fungal kültürlerde mikroorganizmaların üretilmesi plevral infeksiyonun göstergesidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüberküloz plörezi, sıvıda aside rezistan bakteri %2-10 pozitifken, kültür pozitifliği %12.5 bulunmuştur (74).

2.1.5.4.6. İmmunolojik testler

Plevral sıvıda romatoid faktör (RF) titresinin, 1:320 ve serum titresine eşit ya da daha büyük olması büyük olasılıkla romatoid artrite bağlı sıvıyı gösterir (30). Plevral sıvı antinükleer antikor (ANA) titresinin, 1:160'dan ya da plevra sıvı/serum ANA oranının 1'den büyük olması lupusa bağlı plevral efüzyonu düşündürürken, plevra sıvısında LE hücresinin bulunması lupus için tanı koydurucudur (75).

2.1.5.4.7. Plevral sıvının sitolojik değerlendirilmesi

Malign efüzyonlu hastalarda oldukça hızlı, etkin, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Sitoloji ile malign plörezi tanısının farklı serilerde %40-87 arasında koyulabildiği bildirilmiştir (30). Sitoloji ile adenokarsinom tanısı koyulması kolay iken squamoz kanserde, Hodgkin hastalığında ve sarkomlarda bu yolla tanı daha zordur. İncelemenin üç kez tekrar edilmesi tanı olasılığını artırır (30,52,61,76).

2.1.5.5. Torasentezle tanı konulamayan olgularda tanı yaklaşımı

Plevral efüzyonu olan olgularda torasentezle tanıya gidilememişse, bir sonraki aşama bilgisayarlı tomografi (BT) olmalıdır. Olası bir pulmoner emboli, mediastinal patolojiler ve pulmoner infiltratların bu şekilde daha iyi değerlendirilmesi mümkün olacaktır. Eğer buradan da bir sonuca gidilememişse yapılacak olan şey, ya hastayı izlemek, ya da kapalı plevra biyopsisi, torakoskopi gibi invaziv işlemlere yönlendirmektir. Eğer hasta düzeliyor ve parenkimal infiltratlar yoksa gözlem en iyi yoldur. Plevral efüzyonlarda %15 olguda etyoloji bulunamadığı unutulmamalıdır.

2.1.5.5.1. Kapalı plevra biyopsisi

Kapalı plevra biyopsisi Abrams ya da Cope iğneleri ile yapılabilir. Kapalı plevra biyopsisi ile tüberküloz plörezi tanısı olguların yaklaşık %70'inde koyulabilirken, altı veya daha fazla biyopsi alınması ya da birden fazla biyopsinin tekrar edilmesi durumunda bu oran %80'e çıkar. Plevral biyopsi malign efüzyon tanısında sıvı sitolojisi kadar duyarlı değildir. Sitoloji negatif olguların çok azında biyopsi ile tanı koyulabilir. Ancak sitoloji negatif olan olguların %90'dan daha fazlasında torakoskopi ile tanı koyulabilir ve mezotelyomada daha üstündür (30). Kapalı plevra biyopsisi sitoloji negatif olan ve malignite düşünülen olgularda torakoskopinin yapılamadığı durumlarda yapılmalıdır.

2.1.5.5.2. Bronkoscopi

Düzelme izlenmeyen ve tanı konulamayan olgularda, masif plevral efüzyon, akciğer grafisi veya tomografide infiltrasyon, hemoptizi veya mediasteninin sınının olduğu tarafa çekilmesi durumlarından birisi varsa faydalı olabilir (77).

2.1.5.5.3. Torakoskopi

Daha noninvaziv yöntemlerle tanı koyulamayan olgularda yapılmalıdır. Plevrayı tutan malignite, spesifik infeksiyon gibi durumlarda tanı için en duyarlı yöntemdir. Bir diğer avantajı da malign efüzyonda aynı seansda plörodezis uygulanabilmesidir. Malign hastalarda torakoskopi ile tanı koyulması %90'dan daha fazla oranda olasıdır.

Bunun yanında özellikle mezotelyoma tanısında en iyi yöntemdir (30). Torakoskopi tanısız ve kendiliğinden düzelmeyen efüzyon olgularında yapılmalıdır.

2.1.5.5.4. Torakotomi (Açık plevra biyopsisi)

Esas endikasyonu diğer yöntemlerle tanı konulamamış progresif plevral efüzyonlardır. Bu olgularda en sık neden mezotelyomadır. Açık biyopside de negatif bulunanların 2/3'ünde sıvı kendiliğinden gerilemektedir. Geri kalanların büyük kısmında ise zamanla lenfoma veya mezotelyoma ortaya çıkmaktadır. Açık plevra biyopsisi ile de tanı konulamayabilir. Tüm girişimlere rağmen plevral efüzyonu olan olguların %10-15'ine tanı konulamamaktadır (58).

2.2. Serbest radikaller ve oksidatif stres

2.2.1. Serbest radikaller

Atomik ya da moleküler yapıda çiftlenmemiş tek elektron bulunmasına 'serbest radikal' denir. Bu da en sık olarak elektron transfer zincirinde oluşan elektronların transferi ile oluşur. Serbest radikallerin bir başka oluşma şekli moleküldeki bağların homolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalması ile gerçekleşmektedir. Ayrıca iyonize radyasyonda serbest radikal oluşumuna sebep olur. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Oksijen molekülü reaktif olmamasına rağmen diğer radikallerle reaksiyona girme özelliğine sahiptir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya reaktif oksijen türleri (ROT) denir (Tablo 7). Moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Vücutta normal veya patolojik olarak serbest radikaller üretilir. Bu ürünler hemen sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmezler ise zararlı etkilerini oluştururlar (78).

Serbest oksijen radikalleri veya ROT birçok kompleks hastalığın (hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, metabolik sendrom gibi) patogeneğinde yer almaktadır (78,79).

Serbest radikaller membran enzimlerine ve reseptörlerine kovalent bağlanarak onların antijenik özelliğini ve taşıma fonksiyonunu bozar. Serbest radikal oluşumu lipid peroksidasyonu ile başlar ve zar yapısında yer alan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organellerde fonksiyon bozukluğu oluşur, lizozomal fragilité artışı ile mikrozomal enzimlerde değişiklikler oluşur ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşir. Serbest oksijen radikalleri özellikle hücre zarında hasara yol açarak lipid geçirgenliğini artırır ve lipoproteinlerin kana geçişine neden olur. Bu durum monosit ve makrofajların damar duvarına geçişini arttırarak aterogenezi hızlandırır.

Serbest oksijen radikalleri damar düz kas hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını uyarır, kovalent bağları etkileyerek protein, nükleik asit ve lipidlerin yapı ve fonksiyonlarını bozmaktadır (79-82).

Tablo 7. Organizmada oluşan ROT türleri

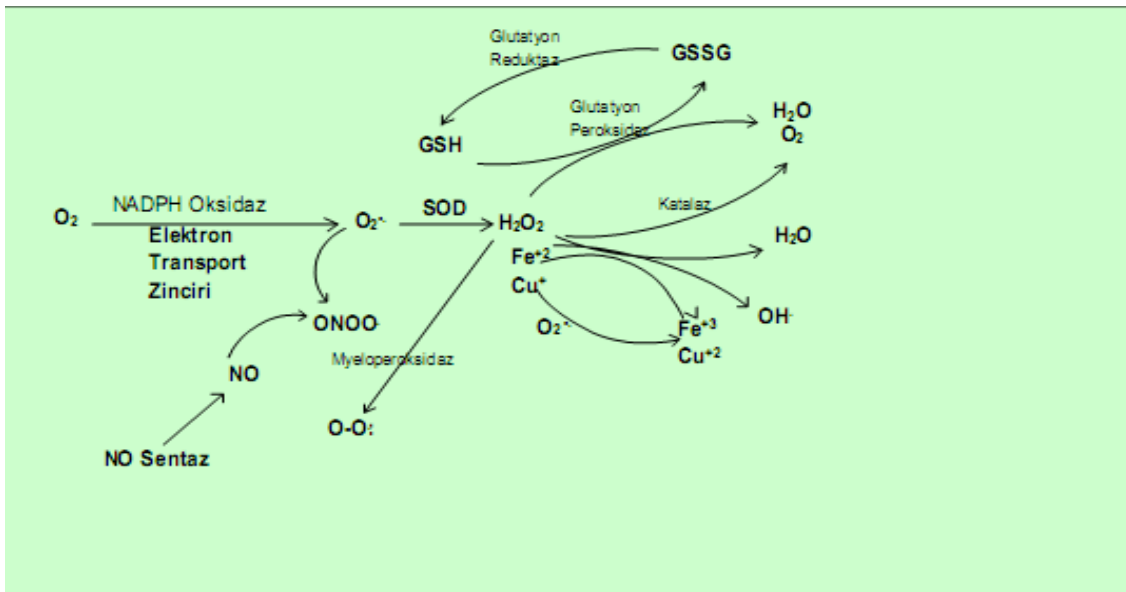
1.Radikaller	2.Radikal Olmayanlar	3.Singlet Oksijen
Süperoksit radikali($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit(H_2O_2)	
Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$)	Lipid hidroperoksit (LOOH)	
Alkoksil radikal ($LO^{\cdot}$)	Hipoklorik asit (HOCl)	
Peroksil radikal ($LOO^{\cdot}$)		

Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle "reaktif oksijen partikülleri", süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir. Normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarının derecesi hücre içindeki koruyucu sistemlerin etkinlik derecelerine bağlıdır (83-85).

Tablo 8. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları:

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

İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve ROT düzeyi artar. ROT'ların düzeyi, yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir. Glukoz gibi maddeler ROS'ları oluşturacak şekilde proteinlerle reaksiyona girerler. Diabetik hastalarda uzun süre yüksek kan glukozuna maruziyet yan etkileri kolaylaştırıcı "oksidatif stress" oluşumuyla sonuçlanır. İnfeksiyöz olaylarda lökotrien, prostaglandin gibi mediyatör maddeler nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROT salınımına yol açarlar. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROT'lar kan hücreleri tarafından aşırı miktarda sentezlenecek olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar (85).



Şekil 1. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu

2.2.1.1. Süperoksit radikali (O_2^-):

Moleküler oksijenin indirgenmesi ile oluşur ve olduğu yerden fazla uzağa diffüze olamaz. Bu radikalın moleküler düzeyde önemli özelliği, sekonder olarak ürettiği radikallerdir (Şekil 1) (80).

Doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış hali olan O_2^- mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'e çevrilmesi ile üretilir.

O_2^- genel olarak anyon şeklinde tarif edildiği halde, ortamın pH'ına bağlı olarak protonlanarak katyon haline dönüşebilir. Bu durumda perhidroksi radikali ($HO_2\cdot$) ismini alır.

O_2^- bir serbest radikal olmakla birlikte, kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemli olan, H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. O_2^- , nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Azalmış O_2^- düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonlara artmış bir yatkınlığa yol açabilir (81,86-88).

Artmış O_2^- düzeyleri ise süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücrel süperoksit düzeyleri sıkı kontrol altındadır (80,81).

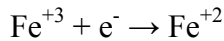
2.2.1.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2):

Doğal oksijen molekülü başka bir molekülden iki elektron almışsa peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki H molekülü ile birleşirse H_2O_2 oluşur. H_2O_2 süperoksitin süperoksit dismutaz enzimi ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak da üretilmektedir. H_2O_2 radikal değildir. Ancak üretildiği bölgede kalan O_2^- aksine membranları geçen, sitozole diffüze olan ve uzun ömürlü bir oksidan olarak bilinir. Süperoksitle reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. H_2O_2 başka bir şekilde de serbest Fe^{+2} ile reaksiyona girerse demir okside olurken hidroksil radikali oluşur (80,81).

2.2.1.3. Hidroksil radikali ($OH^\cdot$) :

Hidroksil iyonu, bilinen en reaktif radikaldir. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H^+ 'in birleşmesinden oluşur. Gamma radyasyona maruz kalan dokularda da hidroksil radikali oluşabilir (80,81,89,90).

Geçiş Metalleri



$Cu^{+2} + e^- \rightarrow Cu^+$ gibi bir elektronun alınması ve verilmesi durumlarında bu serbest metal iyonları radikal reaksiyonunu hızlandırır.

Metal iyonları lipid peroksidasyonu esnasında rol oynarlar. Oluşmuş lipid hidroperoksitlerin parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu katalize eder. Böylece daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler (91,92) (Şekil 1).

2.2.2. Oksidatif stres

2.2.2.1. Lipid peroksidasyonu

Membranda bulunan yağ asitleri(araşidonik asit) ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olabilir. Serbest radikallerin hücre zarlarındaki yağ asitleri ile reaksiyona girerek sonuçta zar bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanan reaksiyon dizisine lipid peroksidasyonu denir. Bu sürecin başladığını gösteren en iyi gösterge malondialdehid (MDA) dir (93,94).

İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve ‘lipid radikalini’ oluşturur. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek ‘lipid peroksil radikalini’ oluşturur. Lipid peroksil radikali de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur (81,94). Ayrıca lipid peroksiller ortamdaki hidrojen atomları ile de reaksiyona girerek ‘lipid hidroperoksidleri’de oluştururlar. Lipid peroksidler daha sonra MDA ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve mutajeniktirler. Lipid peroksidasyonunun başlıca son ürünlerinden MDA oksidan hasarı değerlendirmede sıklıkla kullanılır. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar.

Lipid peroksidasyonu hücresel bileşenlere en çok zarar veren reaksiyonlardan biridir. Lipid peroksidasyonunun kontrolü çok önemlidir. Bu amaçla hem endojen hem de eksojen kaynaklı antioksidanlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda antioksidan suplementasyonu plazma antioksidan düzeylerini önemli derecede arttırmaktadır (95-97).

2.2.2.2. Antioksidan enzimler

Protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi canlı hücrelerde bulunan okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdırlar. İnsanda bellibaşlı hücre içi antioksidanlar SOD, CAT ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler ‘metalloenzim’ olarakda adlandırılırlar (98,99,100).

Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, karoten ve α -l antitripsin sorumludur. Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler.

1. Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.

2. Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3. Onarma etkisi

4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır (93,98).

2.2.2.2.1.Süperoksid Dismutaz (SOD):

Süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalize eden bir metalloenzimdir. 3 tür SOD enzimi vardır. Birincisi mitokondride lokalize Mn-SOD, ikincisi sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve üçüncüsü de Cu içeren ve plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD'dır. Oksijeni metabolize eden tüm hücrelerde bulunan SOD ve GPx enzimleri serbest oksijen radikal toksisitesine karşı önemli defans mekanizmalarını oluştururlar. SOD, GPx ve CAT gibi antioksidan enzimler serbest radikallerin oluşmasını ve lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyen enzimlerdir.

SOD enzimi toksik süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Vücutta üretilen bir serbest radikal olan $O_2^{\cdot -}$ anyonu SOD tarafından H_2O_2 'e çevrilir. H_2O_2 'in kendisi serbest radikal olmadığı halde $OH^{\cdot}$ radikali üretimine yol açtığından toksik etki gösterir. H_2O_2 CAT ve GPx tarafından temizlenir. Bu enzimler enzimatik antioksidan savunma sistemini oluştururlar. Normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunu esas olarak bir selenoenzim olan GPx yapar (93,98,101).

SOD



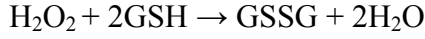
2.2.2.2. 2.Katalaz (CAT):

Peroksizomlarda lokalizedir. SOD'ın oluşturduğu H_2O_2 'i katalaz peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalar. GPx'in H_2O_2 'e karşı K_m 'i CAT'a göre daha düşüktür. Yani düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'i GPx parçalar, yüksek konsantrasyonlarda ise CAT aktivite kazanır. CAT aktivitesi eritrosit, karaciğer ve böbrekte yoğundur (89,90,93).

2.2.2.2.3.Glutatyon peroksidaz (GPx):

Redükte glutatyonu (GSH) yükseltgerken H_2O_2 'i de suya çevirir ve böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur.

GPx



E vitamini yetersiz olursa membranı peroksidasyona karşı korur. Eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. GPx yetersizliği selenyum eksikliği sonucu olabilir. Çünkü selenyum bu enzimin integral parçasıdır.

GSH (redükte glutatyon) enzimatik olmayan savunma sistemi elemanlarından olup GPx aktivitesi için gereklidir. GPx iyi bilinen doğal bir antioksidandır.

GPx organik peroksitleri indirgenmiş GSH ile elimine eder. GPx toksik hidroperoksitlerin alkol ve suya indirgenmesini okside glutatyon (GSSG) ile meydana getirir. GSSG tekrar NADPH yardımı ile GSH'a dönüşür (Şekil 1).

Antioksidan enzimlerin aktivitesi ile zararlı oksijen kaynaklı hidroksil radikalının oluşumu engellenir (80,81).

2.2.2.2.4.Glutatyon redüktaz:

Yükseltgenmiş (Okside) glutatyonu indirgenmiş hale çevirir. Glutatyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD'ye transfer edilir. Daha sonra GSHın iki sisteini arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatyonla aktarılmış olur (78,94).

2.2.2.2.5.Glutatyon S-transferaz (GST):

Toksik metabolitlerle glutatyonun konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi de toksik metabolitlerin detoksifikasyonunu sağlayan başka bir antioksidan enzimdir (94).

Antioksidan savunma sistemi üretilen serbest radikalleri temizlemekte yetersiz kaldığı zaman serbest radikallerin hücre komponentlerine saldırması ile hasar ve sonuçta hücre ölümü meydana gelir (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Kasım 2008-Mart 2009 tarihleri arası Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran veya Göğüs Hastalıkları servisinde yatarak takip edilen ya da diğer bölümlerden konsültasyon istenen ve plevral efüzyonu bulunanlar arasından çalışmaya katılmayı kabul eden 100 (49 erkek, 51 kadın) olgu alındı. Olgular tanı ve tedavi planı nedeniyle torasentez yapılması endikasyonu olanlar arasından seçildi. Bu hastaların 40'ı transüda, 60'ı eksüda vasfında plevral efüzyona sahipti. 64 hastanın belign nedenlere bağlı (kalp yetmezliği, pnömoni, tbc, vb) plevral efüzyonu mevcut iken, 36 hastanın malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcuttu.

3.1 Hastaların özellikleri

Plevral efüzyonların hastalara göre tanısal dağılımı şöyleydi: 30 kalp yetmezliği, 12 hipoalbüminemi, 7 tüberküloz, 15 parapnömonik efüzyon, ve 36 malign efüzyon.

Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 27.11.2008 tarih ve 11-2008/198 sayılı onayı alınmıştır. Hastaların etyolojik tanıları için şu kriterler kullanıldı:

Malign efüzyon: Plevral efüzyon sitolojisi pozitif ya da, plevra biyopsi sonucu pozitif ya da, histolojik olarak akciğer Ca tanısı alan ve diğer plevral efüzyon nedenleri ekarte edilen hastalar malign efüzyon olarak kabul edildi

Parapnömonik efüzyon: Klinik olarak tbc dışı akciğer enfeksiyonu ile uyumlu bulguları olan (akut ateşli hastalık, öksürük, pürülan balgam gibi) ve radyolojik olarak akciğer enfeksiyonunu destekleyen, pnömonik konsolidasyon veya abse veya enfekte bronşektazi ile uyumlu görünümü bulunan olgulara eşlik eden eksüdatif efüzyonlar parapnömonik efüzyon olarak kabul edildi. Eğer yukarıdaki özelliklere sahip olgularda torasentez ile püy alınmışsa bu olgular ampiyem olarak değerlendirildi.

Tüberküloz efüzyon: Plevral sıvının, balgamın, plevra biyopsinin ARB ya da kültürünün pozitif olması ya da plevral biyopsi de granülom görülmesi ile tanı koyuldu. Plevra biopsisi yapılamayanlara, sıvıda lenfosit hâkimiyeti ve plevral sıvı ADA>40 Ü/L olması ile tanı koyuldu.

Konjestif kalp yetmezliğine bağlı efüzyon: Klinik (ortopne, periferik ödem, akciğer muayenesinde bilateral kreptan ralleri olan vb.) ve laboratuvar olarak (Akciğer grafisinde kardiomegali, Kerley B çizgileri ve eşlik eden bilateral ya da sağ da tek taraflı efüzyon, veya ekokardiografide konjestif kalp yetmezliği bulguları saptanan) konjestif kalp yetmezliği tanısı koyulan hastalardan elde edilen ve düretik tedavi ile gerileyen transüdatif sıvılar diğer transüda yapan nedenler ekarte edildikten sonra kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyon olarak değerlendirildi.

Hipoalbuminemiye bağlı efüzyon: Hipoalbuminemi ile birlikte, transüda vasıflı efüzyona yol açabilecek başka bir etyolojik faktörün bulunmaması.

3.2. Plevral sıvıların çalışma yöntemi

Hastaların ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra akciğer filmleri çekildi. Hastalara fizik muayene bulguları ve akciğer filmlerine göre tanısal amaçlı torasentez yapıldı. Torasentez ile alınan yaklaşık 15-20 mL miktarındaki sıvıdan rutin testler (LDH, protein, albumin, glukoz ve bazen pH, bakteriyolojik incelemeler) ve malign düşünülen hastalarda sitoloji hemen çalışıldı. Hastalardan eş zamanlı kan örnekleri alınıp glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH), total protein ve albumin değerleri çalışıldı. Light ölçütleri kullanılarak plevra sıvılı tüm olguların transüda–eksüda ayırımı yapıldı (2).

Rutin testler hemen çalışıldıktan sonra kalan plevra sıvısı ve kan örnekleri en kısa sürede laboratuara götürülüp 3000-5000 devirde 10-15 dakika santrifüje edildi. Supernatanlar total antioksidatif status (TAS) ve total oksidatif status (TOS) çalışılmak üzere -80°C 'de derin dondurucuda saklandı.

3.3.TOS ve TAS ölçüm Yöntemi

TAS'ın ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (103).

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlanır.

Reaktif-2: 7.5 mM hirojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksihidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (104).

TOS'un ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (105).

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (105).

Oksidatif stres indeksini (OSİ) hesaplamak için: $OSI = TOS / (TAS \times 10)$ formülü kullanıldı (106).

3.4.İstatistiksel analiz

SPSS-13 programı kullanılarak TAS-TOS düzeylerinin iki farklı grup arasında (transüdatif-eksüdatif sıvılar ve malign-belign sıvılar arasında) karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student t testi), ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanıldı.

TAS-TOS ile diğ er parametreler arasındaki i il şkiyi belirlemek i  in Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı. P değ erinin 0.05'ten k    k olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

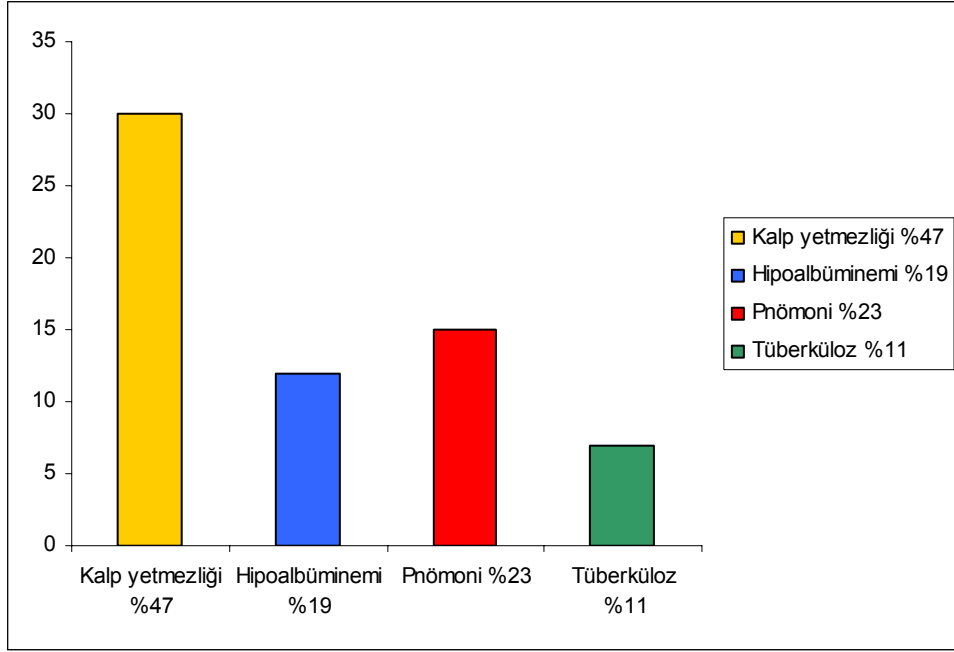
4. BULGULAR

4.1.Hastalar ve demografik özellikleri

Çalışmaya toplam 100 hasta (49'u erkek, 51'i kadın) alındı. Hastaların 60'nın eksüda 40'nın transüda niteliğinde ve 64'nün benign, 36'sının ise malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcuttu. Benign nedenlere bağlı plevral efüzyonlardan 15'i pnömoni, yedisi tüberküloz, 30'u kalp yetmezliği 12'si hipoalbuminemiye bağlı idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 9'da görülmektedir. Demografik özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

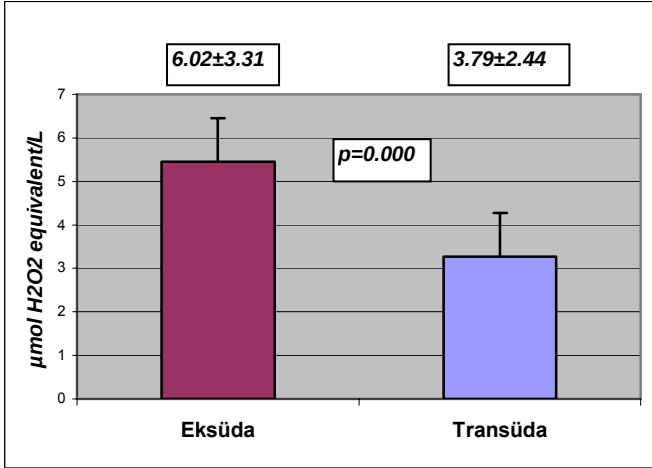
Tablo 9. Grupların demografik özellikleri

Tanı	Sayı (n)	Yaş ortalaması	Cinsiyet E/K	Sigara kullanımı n (%)	Asbest maruziyeti n (%)
Kalp yetmezliği	30	59.70±15.49	14/16	9(30)	1(3.3)
Hipoalbuminemi	12	52.42±16.34	2/10	1(8.3)	0(0)
Pnömoni	15	59.93±19.51	10/5	10(66.7)	1(6.7)
Malign	36	55.14±14.07	20/16	17(47.2)	9(25)
Tüberküloz	7	48.29±19.75	3/4	1(14.3)	0(0)
Toplam	100	56.42±16.12	51/49	38(38)	11(11)

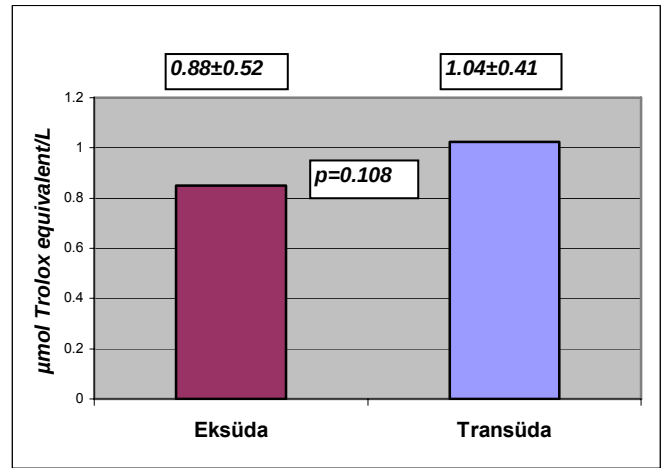


Şekil 2. Benign plevral efüzyon etyolojilerinin dağılımı

4.2. Eksüda veya transüda karakterinde plevral sıvısı olan grupların plevral sıvı TOS-TAS değerleri açısından kıyaslanması



Şekil 3. Plevra TOS transüda-eksüda

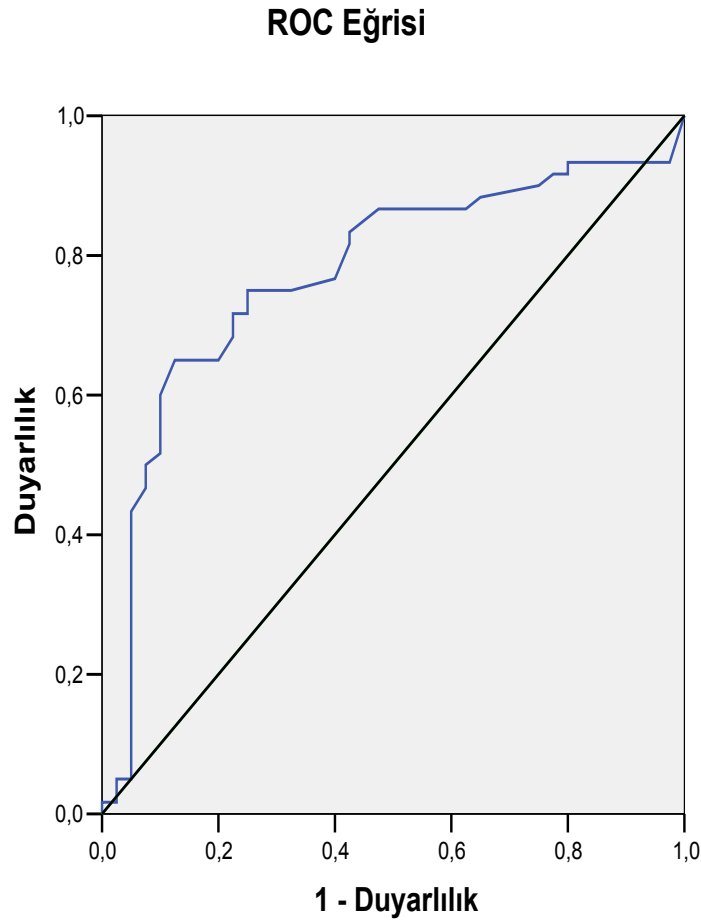


Şekil 4. Plevra TAS transüda-eksüda

Plevral sıvı TOS değeri eksüda grubunda transüda grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla, 6.02±3.31 ve 3.79±2.44, p=0.000). Plevral sıvı TAS değeri ise transüdalılarda daha yüksek olmakla beraber aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 1.04±0.41 ve 0.88±0.52 1.04±0.41, p=0.108).

Plevral sıvı TOS ve TAS değerlerini ayrı ayrı serum TOS ve TAS değerlerine oranladığımızda ise transüda ve eksüda arasında fark saptanmadı. (plevra/serum TOS transüda ve eksüdalarda sırasıyla: 0.68 ± 0.93 ve 0.73 ± 0.48 , $p=0.71$; plevra/serum TAS transüda ve eksüdalarda sırasıyla: 0.57 ± 0.34 ve 0.58 ± 0.28 , $p=0.89$).

4.3. Plevra TOS değerinin eksüda tanısı koymadaki değeri



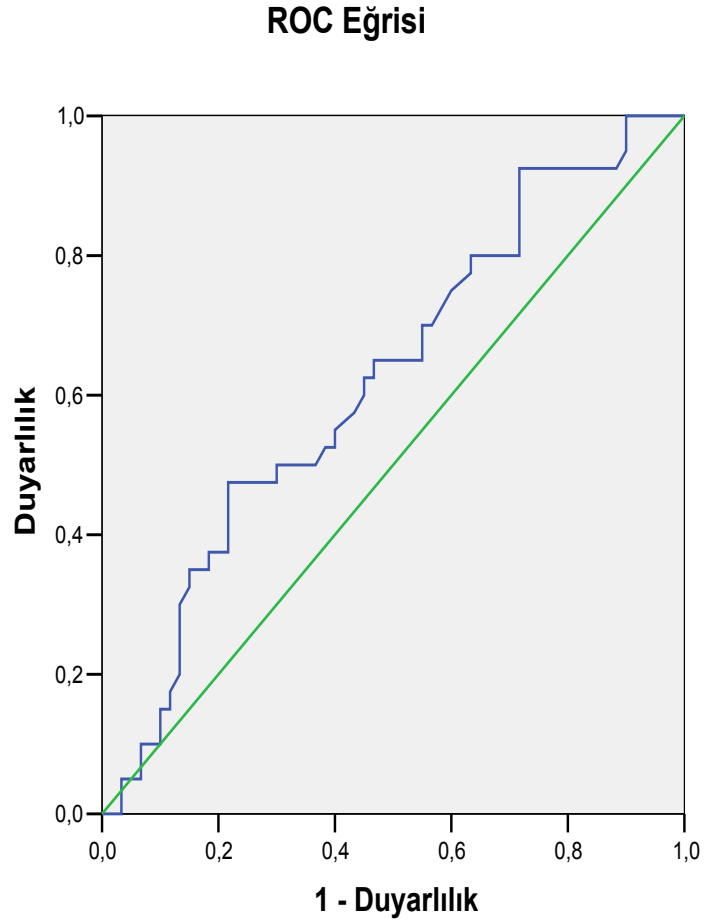
Sekil 5 : Plevra TOS değerinin eksüda tanısı koymadaki değeri

Yapılan ROC analizi sonucu plevra TOS değeri için $4.54 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L değerinin üzerinde %65 duyarlılık ve %87 özgüllükle eksüda tanısı öngörülebilmektedir.

Tablo 10. Plevra TOS değeri için ROC eğrisinin özellikleri

Alan	Standart hata	P değeri	%95 güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0.774	0.049	0.001	0.678	0.870

4.4. Plevra TAS değerinin transüda tanısı koymadaki değeri



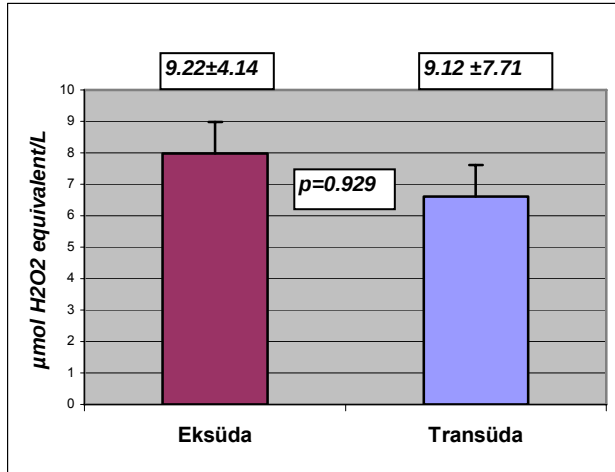
Sekil 6 : Plevra TAS değerinin transüda tanısı koymadaki değeri

Yapılan ROC analizi sonucu plevra TAS değeri için 1.13 $\mu\text{molH}_2\text{O}_2$ Trolox equivalent/L değerinin üzerinde %48 duyarlılık ve %78 özgüllükle transüda tanısı öngörülebilmektedir.

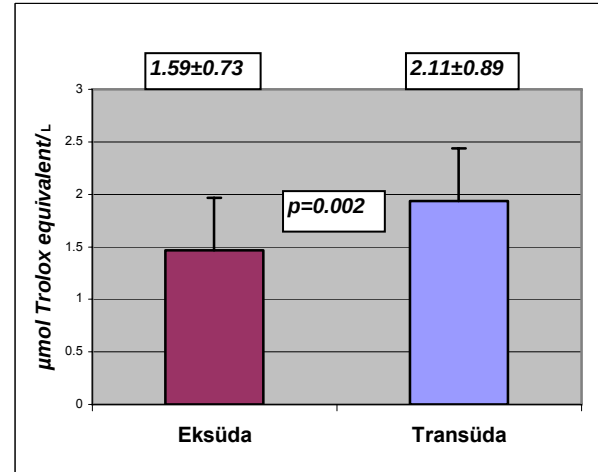
Tablo 11. Plevra TAS değeri için ROC eğrisinin özellikleri

Alan	Standart hata	P değeri	%95 güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0.621	0.057	0.041	0.510	0.733

4.5. Eksüda veya transüda karakterinde plevral sıvısı olan grupların serum TOS-TAS değerleri açısından kıyaslanması



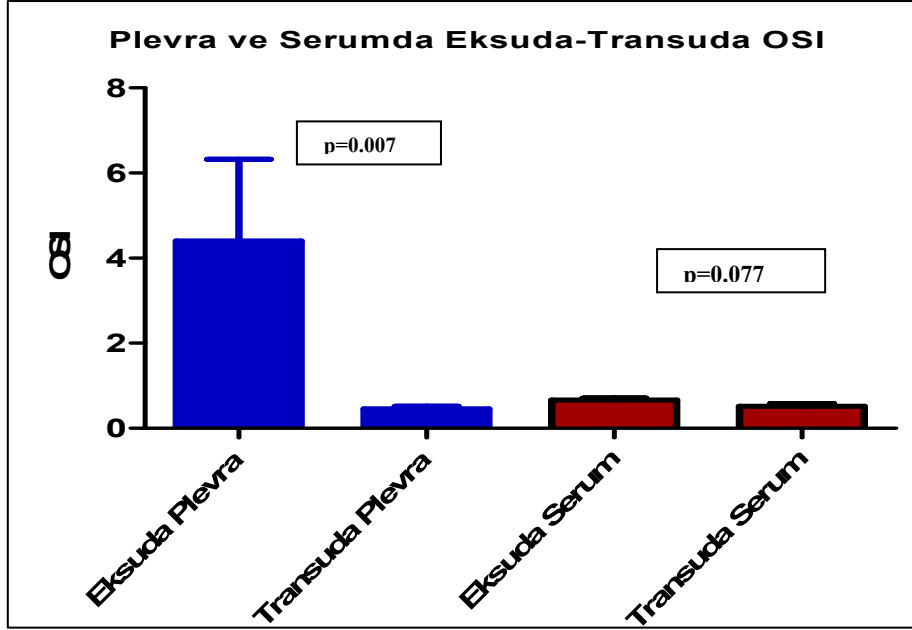
Şekil 7. Serum TOS eksüda-transüda



Şekil 8. Serum TAS eksüda-transüda

Serum TOS değerleri kıyaslandığında eksüdalılarda transüdalılardan daha yüksek, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 9.22±4.14 ve 9.12 ±7.71, p=0.929). Serum TAS değerleri kıyaslandığında ise transüdalılarda eksüdalı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek çıktı (sırasıyla 2.11±0.89 ve 1.59±0.73, p=0.002).

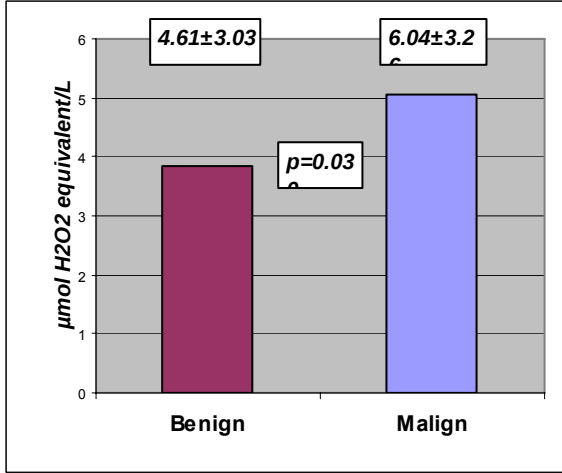
4.6. Eksüda-transüda karakterinde plevral sıvısı olan grupların plevral sıvı ve serum oksidatif stres indeksi değerleri açısından kıyaslanması



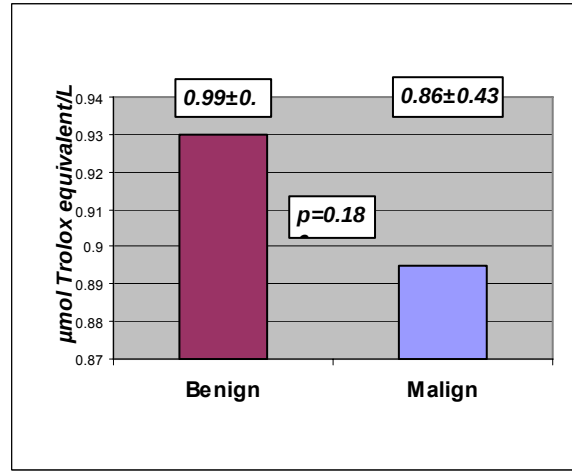
Şekil 9. Plevra ve serum da eksüda-transüda OSI

Ayrıca oksidatif stresin göstergesi olarak oksidatif stres indeksi (OSİ) bakıldığında plevral OSİ değeri eksüdalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla 1.30 ± 1.90 ve 0.45 ± 0.40 , $p=0.007$), serum OSİ değerinin kıyaslanmasında ise transüda ve eksüda grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 0.51 ± 0.42 ve 0.66 ± 0.37 , $p=0.077$).

4.7. Benign ve malign plevral sıvılı grupların plevral sıvı TOS-TAS değerleri açısından kıyaslanması



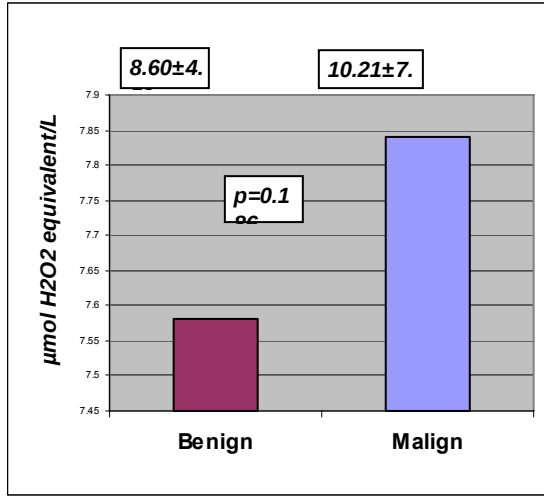
Şekil 10. Benign-malign plevral sıvıda TOS



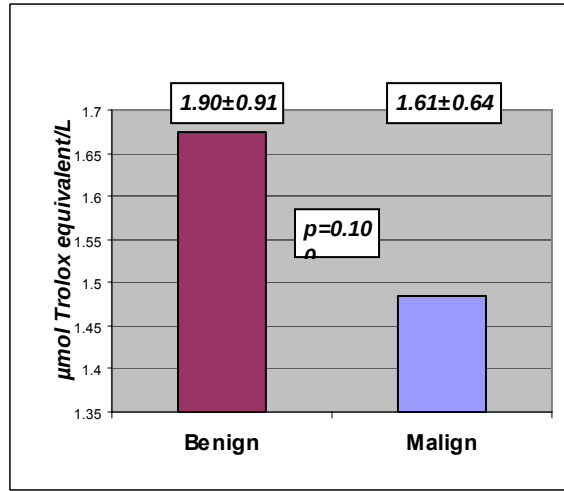
Şekil 11. Benign-malign plevra sıvıda TAS

Plevral sıvı TOS değeri malign plevral sıvılarda benign plevral sıvılar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıktı (sırasıyla 6.04±3.26 ve 4.61±3.03, p=0.030). TAS değeri ise benign grupta daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla 0.99±0.50 ve 0.86±0.43, p=0.180). Plevral sıvı TOS ve TAS değerini ayrı ayrı serum TOS ve TAS değerlerine oranladığımızda ise benign ve malign sıvı grupları arasında fark saptanmadı. (plevra/serum TOS benign ve malign sıvılarda sırasıyla 0.71±0.79 ve 0.72±0.43, p=0.97; plevra/serum TAS benign ve malign sıvılarda sırasıyla 0.58±0.33 ve 0.58±0.27, p=0.95).

4.8. Benign ve malign plevral sıvılı grupların serum TOS-TAS değerleri açısından kıyaslanması



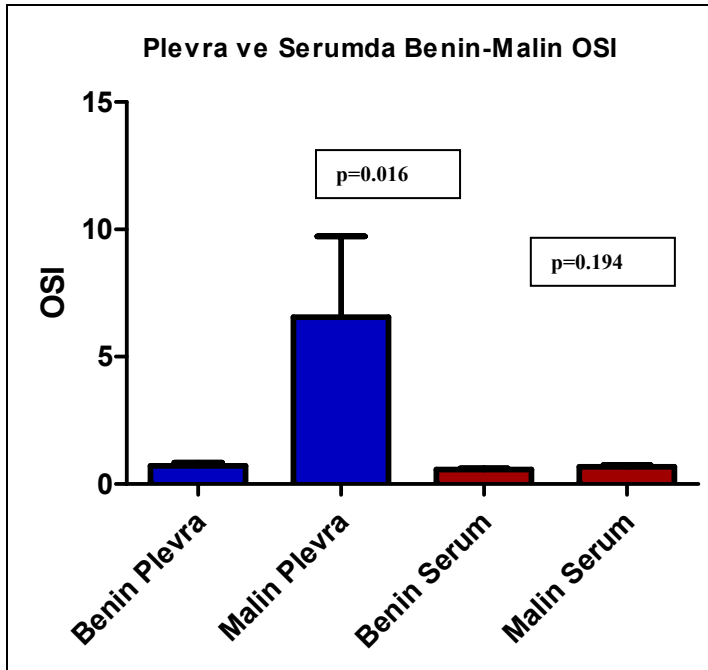
Şekil 12. Benign-malign serumda TOS



Şekil 13. Benign-malign serumda TAS

Aynı hasta grubun serumlarında ise malign hastalarda TOS (10.21 ± 7.54 ve 8.60 ± 4.51 $p=0.186$), benign hastalarda ise TAS daha yüksek çıkmakla beraber aralarında istatistiksel olarak fark yoktu (1.90 ± 0.91 ve 1.61 ± 0.64 , $p=0.100$).

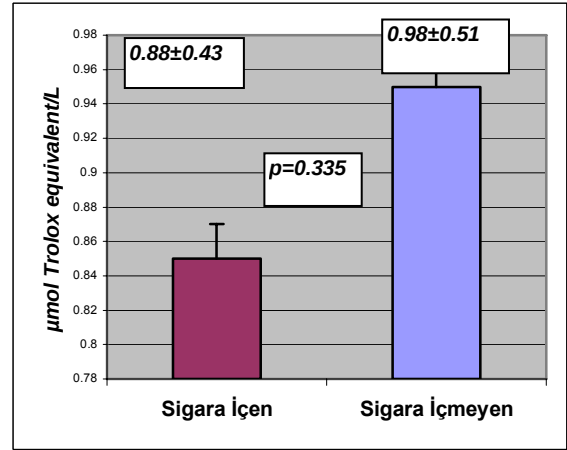
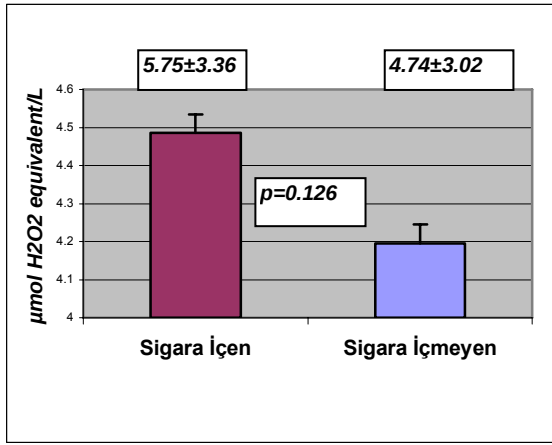
4.9. Benign-Malign karakterinde plevral sıvısı olan grupların plevral sıvı ve serum oksidatif stres indeksi değerleri açısından kıyaslanması



Şekil 14. Plevra ve serumda benign-malign OSI

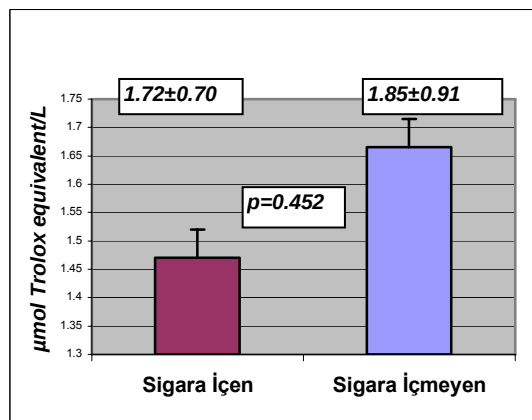
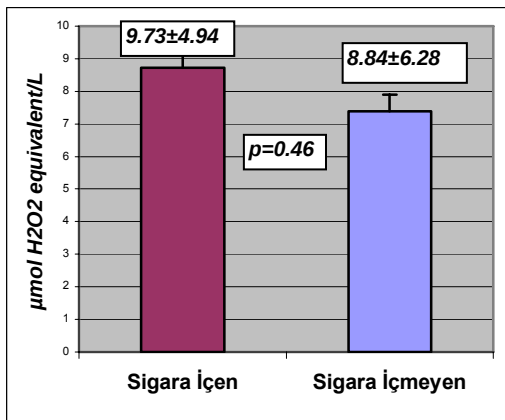
OSİ açısından kıyaslandığında ise malign plevral sıvılı grupta benign plevral sıvılı gruba göre daha yüksek (sırasıyla 6.56 ± 19.00 ve 0.72 ± 0.97 , $p=0.016$) saptandı. Serum OSİ açısından ise malign ve benign gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla 0.67 ± 0.40 ve 0.56 ± 0.39 , $p=0.194$).

4.10. Sigara içen ve içmeyen grupların plevral sıvı ve serumlarının TOS-TAS açısından kıyaslanması



Şekil 15. Plevral sıvı TOS ve sigara kullanımı Şekil 16. Plevral sıvı TAS ve sigara kullanımı

Plevral sıvı TOS değeri sigara içen grupta yüksek çıkmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (5.75 ± 3.36 ve 4.74 ± 3.02 , $p=0.126$). TAS değeri ise sigara içmeyen grupta daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (0.98 ± 0.51 ve 0.88 ± 0.43 , $p=0.335$).



Şekil 17. Serum TOS ve sigara kullanımı Şekil 18. Serum TAS ve sigara kullanımı

Serum TOS değeri sigara içen grupta, sigara içmeyen grupla kıyaslandığında daha yüksek çıkmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 9.73 ± 4.94 ve 8.84 ± 6.28 , $p=0.461$). TAS değeri ise sigara içmeyen grupta daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 1.85 ± 0.91 ve 1.72 ± 0.70 , $p=0.452$).

4.11. Plevral sıvı ve serum TAS ve TOS değerleri ile diğer parametreler arasındaki uyum

Tablo 12. Plevral sıvı TOS ve TAS'ın plevral sıvı biyokimya ve lökosit değerleriyle korelasyonu

PLEVRA	TOS		TAS	
	r	p	r	p
LDH	0.215	0.032	0.045	0.659
Protein	0.200	0.046	-0.106	0.294
Albumin	0.169	0.093	-0.144	0.153
Lökosit	0.243	0.017	-0.104	0.314

Plevral sıvı TOS değeri ile plevra sıvı LDH, total protein ve lökosit sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ancak zayıf bir korelasyon mevcuttu. Plevral sıvı TAS değeri ile adı geçen parametreler arasında ise anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 12).

Tablo 13. Serum TOS ve TAS'ın serum biyokimya ve lökosit değerleriyle korelasyonu

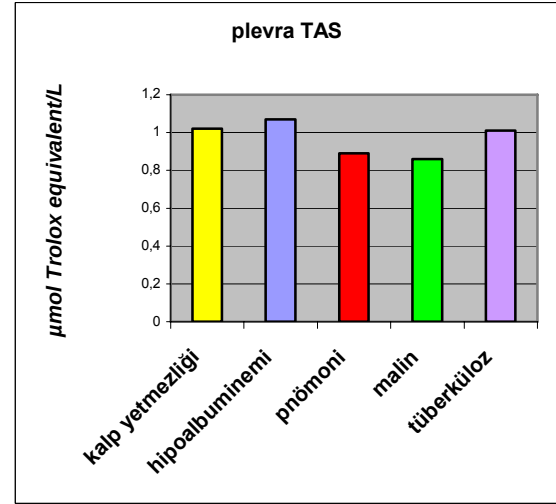
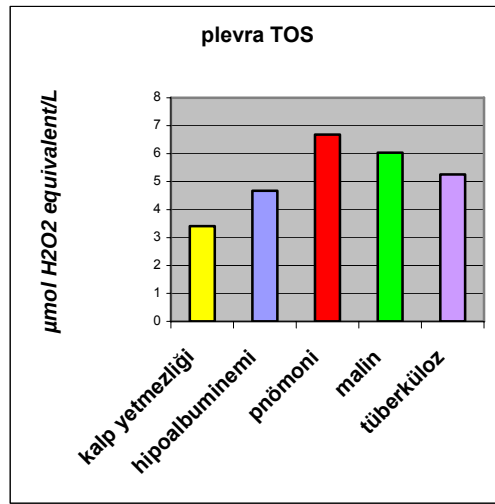
SERUM	TOS		TAS	
	r	p	r	p
LDH	-0.007	0.947	-0.019	0.851
Protein	0.037	0.713	-0.137	0.175
Albumin	-0.056	0.581	-0.143	0.156
Lökosit	0.009	0.928	0.050	0.626

Serum TOS ve TAS değerleri ile serum LDH, total protein, albumin ve lökosit sayısı arasında da anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 13).

4.12. Farklı etyolojilere bağı plevral sıvı grupların plevral sıvı TOS-TAS değerleri arasında karşılaştırma

Tablo 14. Gruplara göre plevra TOS ile TAS seviyeleri ve korelasyonu

Tanı	Plevra TOS	Plevra TAS	Plevra TOS-TAS arasında korelasyon
Kalp yetmezliği	3.41±1.12	1.02±0.40	(r= -0.250 ve p=0.183)
Hipoalbuminemi	4.67±4.22	1.07±0.43	(r= -0.161 ve p=0.617)
Pnömoni	6.68±3.69	0.89±0.64	(r= -0.415 ve p=0.124)
Malign	6.04±3.27	0.86±0.43	(r=0.059 ve p=0.733)
Tüberküloz	5.26±2.77	1.01±0.77	(r=0.572 ve p=0.180)



Şekil 19. Subgrup hastalar ve plevra TOS

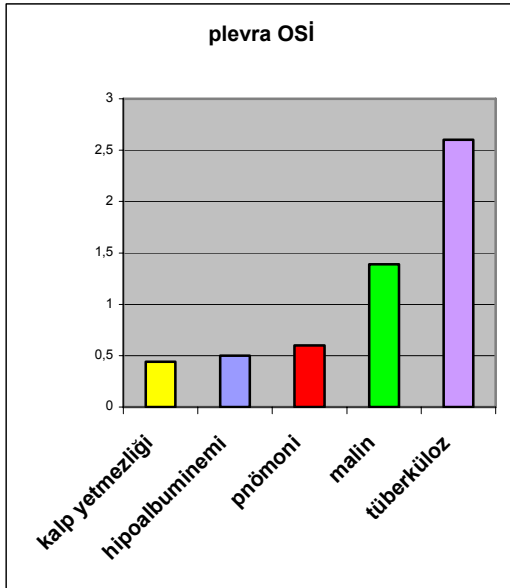
Şekil 20. Subgrup hastalar ve plevra TAS

Gruplar arasında plevra TOS ve TAS açısından herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 14, Şekil 19-20).

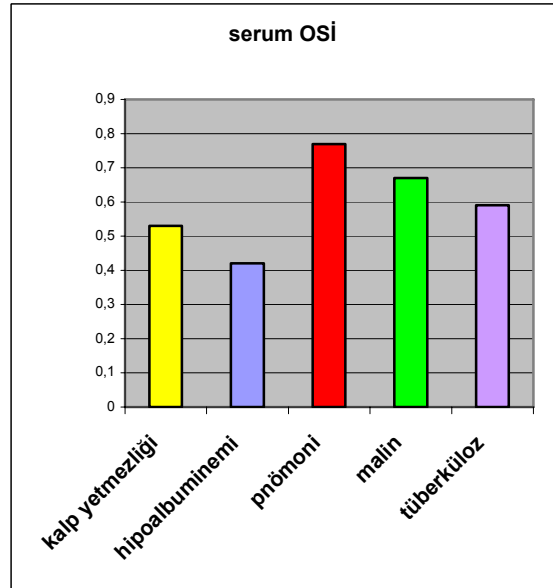
4.13. Farklı etyolojilere bağlı plevral sıvı gruplarının plevral sıvı ve serum OSİ değerleri arasındaki korelasyon

Tablo 15. Gruplara göre plevra ve serum OSİ seviyeleri ve korelasyonu

Tanı	Plevra OSİ	Serum OSİ	Plevra ve Serum OSİ Arasında Korelasyon
Tüm transüdülar	0.45±0.40	0.51±0.42	(r=0.083 ve p=0.612)
Tüm eksüdülar	1.30±1.90	0.66±0.37	(r=0.322 ve p=0.012*)
Kalp yetmezliği	0.44±0.32	0.53±0.40	(r=0.215 ve p=0.481)
Hipoalbuminemi	0.50±0.55	0.42±0.26	(r=0.022 ve p=0.947)
Pnömoni	0.60±0.48	0.77±0.44	(r=0.232 ve p=0.405)
Malign	1.39±1.95	0.67±0.43	(r=0.385 ve p=0.020*)
Tüberküloz	2.60±3.07	0.59±0.22	(r=0.442 ve p=0.321)



Şekil 21. Subgrup hastalar ve plevra OSİ



Şekil 22. Subgrup hastalar ve serum OSİ

Malign grupta plevra OSİ ile serum OSİ arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0.385, p=0.02). Plevra OSİ ve serum OSİ değerleri arasında malign gruplar dışında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 15, Şekil 21-22).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada plevral sıvıda oksidatif stres göstergesi olan TOS seviyeleri, eksüda niteliğindeki efüzyonlarda transüda niteliğinde olanlara göre ve malign kaynaklı efüzyonlarda benign kaynaklı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca transüda eksüda ayırımında plevral TOS ve TAS değerlerinin Light kriterlerinden daha düşük duyarlılık ve özgünlüğe sahip oldukları bulundu.

Malign, tüberküloz ve pnömoni gibi plevral kaviteyi içeren ve eksüdaya neden olan hastalıklar teorik olarak oksidatif stres üretimine katkı sağlayabilir. Tersine transüdatif plevral efüzyonlar lokal plevral patoloji ile ilişkili olmadıklarından, hidrostatik ve onkotik basınç arasındaki dengesizliğe bağlı geliştiğinden reaktif oksijen türevlerinin oluşumuna dolayısıyla oksidatif stres artışına yol açması beklenmez. Biz bu çalışmada TOS ve TAS ın eksüda transüda ayırımında kullanılabileceği hipotezini test etmeyi amaçladık. Çalışmamızda plevral sıvı TOS değeri eksüdalılarda transüdalılar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 6.02 ± 3.31 ve 3.79 ± 2.44 , $p=0.000$). Plevral sıvı TAS değeri ise transüdalılarda daha yüksek olmakla beraber aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca oksidatif stresin göstergesi olarak OSİ bakıldığında plevral OSİ değeri eksüdalarda transüdalılara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla 1.30 ± 1.90 ve 0.45 ± 0.40 , $p=0.007$). Bir başka deyişle bu çalışmada eksüda vasfındaki plevral efüzyonlar transüda vasfındaki efüzyonlar ile karşılaştırıldığında total oksidatif stresin eksüdatif sıvılarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Plevra sıvısında bakılan TOS'un transüda-eksüda ayırımındaki rolü araştırıldığında Light kriterleri altın standart alındığında plevra TOS değerleri yapılan ROC analizi sonucu $4.54 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L değerinin üzerinde %65 duyarlılık ve %87 özgüllükle eksüda tanısı konulabilmektedir. Plevra TAS değeri için ise $1.13 \mu\text{molH}_2\text{O}_2$ Trolox equivalent/L değerinin üzerinde %48 duyarlılık ve %78 özgüllükle transüda tanısı öngörülelebilmektedir. Daha önce yapılan benzeri çalışmalarda Hammouda ve ark. (107) transüda ve eksüda ayırımı için plevra sıvısında oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid (MDA) araştırdılar ve eksüda sebepli sıvılarda transüda sebepli sıvılara oranla belirgin bir şekilde yüksek olduğunu bildirdiler. Kostakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eksüdatif plevral efüzyonda oksidatif stres yüksek

bulunmuştur (108). Regnault ve arkadaşları, inflamatuvar reaksiyonla oluşan eksüda özelliğindeki plevra sıvılarında nitrik oksit üretiminin normalden yüksek olduğunu bildirdiler (109).

Aynı hasta gruplarının serum TOS değerleri kıyaslandığında eksüdalılarda transüdalılardan daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum TAS değerleri kıyaslandığında ise transüdalılarda eksüdalı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek çıktı. Bizim bildiğimiz kadarıyla literatürde plevra hastalıklarında ve plevral sıvı etyopatogenezinde oksidan-antioksidan düzeyin rolü ve özellikle serum oksidan ve antioksidan düzeyi ile korelasyonunu araştıran herhangi bir çalışma yoktur. Plevral kaviteyi içeren ve orada hücrel inflamasyon artışı nedeniyle eksüdatif sıvı oluşumuna neden olan hastalıklarda oksidanlarında artması beklenen bir sonuçtur. Ancak oksidatif stresin yerel üretimi ile ilgili çok az kanıt mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise aynı hastalardan eşzamanlı serum örneklerinde de TOS ve TAS çalışıldı. Eksüdalı sıvılarda oksidatif stres göstergesi olan plevral TOS ve OSI düzeyinin artışı ve bu artışın malign hastalar dışında serum ile korelasyon göstermemesi plevral serbest radikallerin plevraya sistemik geçişten ziyade lokal üretildiğini yansıtır olabilir. Çalışmamızda plevra sıvılarında TOS ve TAS seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda çeşitli akciğer hastalıklarında oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulduğu gösterilmişti (110-111). Katsoulis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada pnömonili hastalarda serum TAS'ın azalmış olduğu ve bu azalmanın hastalığın ciddiyetiyle arttığı bildirildi (110). Akut pnömonili çocuklarda da tüm antioksidan vitamin aktivitesinin azaldığı saptanmış ve enzimatik ve non-enzimatik antioksidan aktivitenin belirgin olarak düştüğü ve oksidatif stresin arttığı tespit edilmişti (111). Başka bir çalışmada da tüberkülozda hem oksidatif belirteçlerin arttığı hemde antioksidatif kapasitenin azaldığı saptandı (112). Ancak bildiğimiz kadarı ile plevral aralığı tutan hastalıklarda oksidan ve antioksidan dengeyi karşılaştıran herhangi bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır. Yukarıda yapılan çalışmalarda oksidan ve antioksidan düzey arasında negatif korelasyon olduğu bildirildiği halde bizim çalışmamızda plevral sıvının TOS ve TAS seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon saptanamadı. Bunun sebebi komorbid hastalıklar, ilaç kullanımı ve beslenme durumları gibi antioksidan seviyeleri etkileyen başka faktörler olabilir.

Çalışmamızda plevral sıvı TOS değeri malign plevral sıvısı olanlarda benign plevral sıvısı olanlara göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 6.04 ± 3.26 ve 4.61 ± 3.03 , $p=0.030$). TAS değeri ise benign grupta daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aynı hasta grubunun serumlarında ise malign hastalarda TOS, benign hastalarda ise TAS daha yüksek çıkmakla beraber aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Plevra sıvısında OSİ malign plevral sıvılı grupta benign plevral sıvılı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla 6.56 ± 19.00 ve 0.72 ± 0.97 , $p=0.016$). Serum OSİ açısından ise malign ve benign gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Son yıllarda oksidatif stresin malign ve inflamatuvar hastalıklarda yüksek bulunduğu bildirilmiştir (113,114). Oksidatif stresin kanser, inflamasyon, radyasyon hasarı, yaşlanma ve kimyasal toksisite gibi olayların gelişmesinde rol aldığı bildirilmiştir (115). Karsinogeneizde önemli rol oynadığı gösterilen oksidanlar yalnızca tümör başlatıcılara hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda tümörü ilerlettiği ve gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu hem akciğer kanserinde hem de diğer malignitelerde gösterilmiştir (116). Alataş ve arkadaşları (117) bronş kanserli ve malign plevral mezotelyomalı hastalarda plazma lipid peroksit düzeylerini kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek buldular. Jaruga ve arkadaşları (118) insan akciğer kanseri dokusunda antioksidan enzimler olan SOD ve CAT aktivitesinde düşüş ve DNA lezyon düzeyinde artış tespit ederek olası kanser sebebinin serbest radikaller olduğunu yayınlamışlardır. Bronkoalveolar lavajla (BAL) yapılan bir çalışmada 11 akciğer kanserli hastanın BAL sonuçları 21 normal hasta ile karşılaştırılmış ve kanserli hastalarda antioksidan etkili enzimler olan SOD ve CAT aktivitesinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir (119). Güner ve arkadaşları (120) 15 akciğer kanserli hastanın kanserli ve sağlam akciğer dokusunda antioksidan durumu belirlemek için SOD ve CAT düzeylerine bakmışlar, kanserli dokuda her iki parametreyi düşük olarak tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada araştırmacılar 75 plörezili (25'i malignite 50'si ise malignite dışı hastalıklara bağlı) olgunun plevra sıvısı ve serumunda ROM ile kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı 21 kişinin serum ROM düzeylerini araştırdılar (122). Buna göre her iki hastalık grubunda serum ROM değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek olmasına rağmen kendi aralarında fark saptanmamıştı. Plevra sıvısındaki ROM düzeyleri açısından ise hastalık grupları arasında fark saptanmamıştı (121). Her ne

kadar daha önce yapılan bu çalışmalarda oksidatif stres belirteci olarak TAS ve TOS bakılmamış olsa da çeşitli malign hastalıklarda oksidatif stresin arttığı ve antioksidatif kapasitenin azaldığı yönündeki bulgular bizim çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda malign plevral sıvılarda oksidatif stres düzeyinin yüksek bulunması oksidatif stresin malign plevral sıvı etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmekle birlikte bunu net söyleyebilmek bu çalışmanın verileri ile mümkün değildir.

Plevral sıvı ve serum OSI değerleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında sadece malin grupta plevral sıvı ve serum OSI değerleri arasında anlamlı ancak zayıf bir korelasyon saptandı. Transüdalarda ise böyle bir korelasyon yoktu. Bu durum hastalık durumlarında oksidatif stresin daha çok plevrada lokal olarak üretildiğini düşündürmektedir. Bizim bildiğimiz kadarı ile benzeri bir değerlendirme daha önce hiçbir çalışmanın konusu olmamıştır.

TOS ve TAS seviyelerinin plevral sıvıların etyolojilerini belirlemede katkısı olabilir mi diye bakıldığında farklı etyolojilere bağlı plevral efüzyon grupları arasında sadece plevral sıvı TOS değerleri ve plevral sıvı OSI değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptandı. Ancak aradaki farklılık plevral efüzyonun etyolojisine yönelik tanı amaçlı kullanılabilecek kadar belirgin değildi. Farklı gruplar arasında belirgin değer çakışması (overlap) izlendi. Daha önce yapılan benzer bir çalışmada tüberküloz plörezili olgularda ROM'nin ayırıcı tanıdaki yeri araştırılmıştı (122). Tüberküloz plörezili olguların plevra sıvılarında oksidatif stresin varlığını gösteren ROM'nin, diğer etyolojilere bağlı plörezilerde daha fazla arttığı gözlenmişti. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüberküloz ve pnömonili olgularda ortalama plevral TOS değerleri diğer eksüdatif sıvılara göre daha yüksek bulundu.

Sigara içen ve içmeyenler arasında yapılan karşılaştırmalarda ise plevral sıvı TOS değeri sigara içen grupta, TAS değeri ise sigara içmeyen grupta daha yüksek çıkmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde serum TOS değeri sigara içen grupta, TAS değeri ise sigara içmeyen grupta daha yüksek çıkmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha önce Gupta ve arkadaşları (123) sigara dumanının ratlarda antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada lipid peroksidasyonunda anlamlı artış gözlerlerken, antioksidan enzimlerde anlamlı değişiklik saptamamışlardı.

Petruszelli ve arkadaşları (124) 37 akciğer kanseri ve 13 sağlıklı kontrol olgusu içeren bir çalışmada, akciğer dokusunda lipid peroksidasyonunu ve bunun sigarayla bağlantısını araştırmışlardı. Otörler son bir aya kadar sigara kullanan hastaların akciğer dokularındaki MDA düzeylerini diğer hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardı. Türkiye’den yapılan bir çalışmada Şahin ve arkadaşları (125) akciğer kanserli sigara içen olgularda serum MDA düzeylerini içmeyenlere göre yüksek bulmuşlar ve kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenler arasında serum MDA düzeyi açısından fark saptamışlardı. Sigara içiminin oksidatif stresi arttırması beklenen bir durumdur. Bizim çalışmamız da sigara içenlerde oksidatif stres içmeyenlere göre daha yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi. Bunun sebebi muhtemelen bizim çalışmamızdaki tüm olguların oksidatif stresi arttırabilecek bir hastalığı olması olarak açıklanabilir.

Çalışmamızda plevral sıvı TOS değeri ile plevral sıvı LDH, total protein ve lökosit sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ancak zayıf bir korelasyon saptandı. LDH, protein ve lökosit sayısı inflamasyonun yoğunluğu ile artan inflamasyon belirteçleridir. İnflamasyonun yoğunluğu arttıkça oksidatif stres düzeyinde artması beklenen bir yanıt olacağından plevral sıvı TOS değeri ile adı geçen inflamasyon belirteçleri arasında pozitif bir korelasyon olması sürpriz bir sonuç olmamıştır.

Bu çalışmanın belirli kısıtlılıkları vardır. Her ne kadar toplam olgu sayısı fena değildiyse de hastalık gruplarının bazılarında olgu sayıları azdı. Bunun yanında plevral parametreler açısından sağlıklı erişkinlerde plevral sıvı olması mümkün olmadığı için sağlıklı kontroller ile karşılaştırma yapmak mümkün olmamış, serum değerleri açısından da sağlıklı kontrol grubu maddi kısıtlılıklar nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir. Bir diğer kısıtlılık da hastaların komorbid durumlarının, kullandığı ilaçlarının ve beslenme düzeyinin oksidan ve antioksidan dengeyi ne kadar etkilediğinin bu çalışmada değerlendirilmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmanın bulguları gösterdi ki, plevral sıvı TOS düzeyi eksüdatif sıvılarda transüdatif sıvılara göre daha yüksek çıkmakla beraber transüda eksüda ayırımında Light kriterleri kadar duyarlı ve özgün değildir. Ayrıca farklı nedenlere bağlı olarak gelişen plevral sıvılardaki oksidatif stres değerlerini etkileyen birçok faktörün olması nedeniyle tek başına ayırıcı tanıda kullanımı mümkün gibi görünmemektedir fakat ek tetkiklerle birlikte tanıya yardımcı bir parametre olabilir.

Diğer taraftan oksidatif stres indeksinin malign ve eksüdatif sıvılarda yüksek bulunması ve bunun serum değerleri ile kuvvetli korelasyon göstermemesi, oksidatif stresin lokal üretildiğini ve bu hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇ

1. Bu çalışmada plevral sıvıda oksidatif stres göstergesi olan TOS seviyeleri, eksüda niteliğindeki efüzyonlarda transüda niteliğinde olanlara göre daha yüksek bulundu.
2. TOS düzeyi eksüdatif sıvılarda transüdatif sıvılara göre daha yüksek çıkmakla beraber transüda eksüda ayırımında kullanılabilecek bir kriter olmadığı görüldü.
3. TOS değeri malign kaynaklı efüzyonlarda belign kaynaklı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
4. Eksüdalı sıvılarda oksidatif stres göstergesi olan plevral TOS ve OSI düzeyinin artışı ve bu artışın malign hastalar dışında serum ile korelasyon göstermemesi plevral serbest radikallerin plevraya sistemik geçişten ziyade lokal üretildiğini düşündürmektedir.
5. Malign plevral sıvılarda oksidatif stres düzeyinin yüksek bulunması oksidatif stresin malign plevral sıvı etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmekle birlikte bunu net söyleyebilmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.
6. Farklı nedenlere bağlı olarak gelişen plevral sıvılardaki oksidatif stres değerlerinin (TOS ve TAS) tek başlarına ayırıcı tanıda kullanımı mümkün görünmemekle birlikte tanıya yardımcı birer parametre olabilirler.

7. KAYNAKLAR

1. Metintas S. Plevral efüzyon epidemiyolojisi. Çavdar T, Ekim N (Ed). plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4.İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003:16-25.
2. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77:507-513.
3. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest.* 1990;98:141-144.
4. Valdés L, Pose A, Suárez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest.* 1991;99:1097-1102.
5. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Sci.* 2002;27:483-486.
6. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science.* 1987;235:1043-1046.
7. Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol.* 2000;35:17-20.
8. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-295.
9. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1600-1619.
10. Wood LG, Garg ML, Simpson JL, Mori TA, Croft KD, Wark PA, et al. Induced sputum 8-isoprostane concentrations in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;17:426-430.
11. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev.* 2004;84:385-410.
12. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J, Staub NC. No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. *J Appl Physiol.* 1991;70:123-134
13. Light RW. Diseases of the pleura. *Curr Opin Pulm Med.* 1995;1:313-317.

14. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders (3rd ed). New York, McGraw-Hill Book Company, 1998:1389-1409.
15. Özyardımcı N. Plevra ve Plevral hastalıklar.(Ed: Özyardımcı N.) Nonspesifik Akciğer Hastalıkları Kitabı Cilt II. Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999:1043-1068.
16. Yılmaz N. Plevranın Anatomi ve Histolojisi Solunum. 2002;4(1):73-75.
17. Wang, N-S. Anatomy of the pleura. In: Diseases of the Pleura, Antony. VB (ed), WB Saunders, Philadelphia 1998. p. 229.
18. Wang, N-S. Mesothelial cells in situ. In: The Pleura in Health and Disease, Chrétien, J, Bignon J, Hirsch, A (eds), Marcel Dekker, New York, 1985. p. 23.
19. Mutsaers SE, Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells. Cancer Treat Res. 2007;134:1-19.
20. Rennard SI, Jaurand MC, Bignon J, Kawanami O, Ferrans VJ, Davidson J, et al. Role of pleural mesothelial cells in the production of the submesothelial connective tissue matrix of lung. Am Rev Respir Dis. 1984;130:267-274.
21. Jaurand MC, Kaplan H, Thiollet J, Pinchon MC, Bernaudin J-F, Bignon J. Phagocytosis of chrysotile fibers by pleural mesothelial cells in culture. Am J Pathol. 1979;94:529-538.
22. Boylan AM, Sanan DA, Sheppard D, Broaddus VC. Vitronectin enhances internalization of crocidolite asbestos by rabbit pleural mesothelial cells via the integrin alpha v beta 5. J Clin Invest. 1995;96:1987-2001.
23. Boylan AM, Rüegg C, Kim KJ, Hébert CA, Hoeffel JM, Pytela R, et al. Evidence of a role for mesothelial cell-derived interleukin-8 in the pathogenesis of asbestos-induced pleurisy in rabbits. J Clin Invest. 1992;89:1257-1267.
24. Nasreen N, Mohammed KA, Hardwick J, Van Horn RD, Sanders KL, Doerschuk CM, et al. Polar production of interleukin-8 by mesothelial cells promotes the transmesothelial migration of neutrophils: role of intercellular adhesion molecule-1. J Infect Dis. 2001;183:1638-1645.

25. Kuwahara M, Kuwahara M, Bijwaard KE, Gersten DM, Diglio CA, Kagan E. Mesothelial cells produce a chemoattractant for lung fibroblasts: role of fibronectin. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991;5:256-264.
26. Iakhiaev AV, Nalian A, Koenig K, Idell S. Thrombin-thrombomodulin inhibits prourokinase-mediated pleural mesothelial cell-dependent fibrinolysis. *Thromb Res.* 2007;120:715-725.
27. Ward ME, Roussos C, Macklem PT. Respiratory mechanics. In: Murray JF, Nadel JA (Eds), *Textbook of Respiratory Medicine* (2nd ed). Philadelphia, W.B. Saunders, 1994:90-138.
28. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 1997;10:219-225.
29. Staub, NC, Wiener-Kronish, JP, Albertine, KH. Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space, Marcel Dekker, New York 1985.
30. Light RW. Pleural diseases. (4th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001:8-123.
31. Miserocchi G, Negrini D. Contribution of Starling and lymphatic flows to pleural liquid exchange in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol.* 1986;61:325-330.
32. Negrini D, Ballard ST, Benoit JN. Contribution of lymphatic myogenic activity and respiratory movements to pleural lymph flow. *J Appl Physiol.* 1994;76:2267-2274.
33. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. *Ann Rev Physiol.* 1993; 55:209-226.
34. Cheng D, Rodriguez RM, Perkett EA, Rogers J, Bienvenu G, Lappalainen U, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest.* 1999;116:760-765.
35. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax.* 1999;54:707-710.
36. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am.* 1998;8:449-472.
37. Allen SJ, Laine GA, Drake RE, Gabel JC. Superior vena caval pressure elevation causes pleural effusion formation in sheep. *Am J Physiol.* 1988;255:492-495.

38. Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278:867-879.
39. Yang B, Folkesson HG, Yang J, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol*. 1999;276:76-81.
40. Anthonisen NR, Martin RR. Regional lung function in pleural effusion. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116:201-207.
41. Bernstein A, White FZ. Unusual physical findings in pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1952;37:733-738.
42. Desai RS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (Eds). *Imaging of diseases of the chest* (3rd ed). London, Mosby, 2000:727-787.
43. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel RJ. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology*. 1972;105:51-53.
44. Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, O'Callaghan JP, Heitzman ER. Pleural effusion: Explanation of some typical appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;139:899-904.
45. Liberson M. Diagnostic significance of the mediastinal profile in massive unilateral pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*. 1963;88:176-180.
46. Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. *Eur Radiol*. 2000;10:1515-1523.
47. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine* (3rd ed), Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;2:1995-2012.
48. Light RW. Radiographic Examinations, In: *Pleural Diseases* (3rd ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1995:18-34.
49. Müller NL. Imaging of the pleura. *Radiology*. 1993;186:297-309.
50. Harris GN, Rozenshtein A, Schiff MJ. Benign fibrous mesothelioma of the pleura: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:1143-1144.
51. Maskell NA, Butland RJ, Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS Guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003;58(2):8-17.

52. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:184-234.
53. Yorgancıoğlu A. Plevral sıvı analizi-1. Sıvının görünümü ve hücresel değerlendirme. Çavdar T, Ekim N (Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003;4:40-47.*
54. Domagala W, Emeson EE, Koss LG. T and B lymphocyte enumeration in the diagnosis of lymphocyte-rich pleural fluids. *Acta Cytol.* 1981;25:108-110.
55. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med.* 1973;132:854-860.
56. Noppen M, De Waele M, Li R, Gucht KV, D'Haese J, Gerlo E, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1023-1026.
57. Demir T. Plevral sıvıların değerlendirilmesi. Mutlu B (Ed). *Plevra ve Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-6:30-36.*
58. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest.* 2002;122:1524-1529.
59. Sahn, SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:184.
60. Melsom RD. Diagnostic reliability of pleural fluid protein estimation. *J R Soc Med.* 1979;72:823-825.
61. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J.* 1997;10:476-481.
62. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (Ed). *Pleural Diseases* (3rd ed). Baltimore; Williams & Wilkins, 1995:36-74.
63. Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA.* 1973;225:257-260.
64. Alatas F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. Çavdar T, Ekim N (Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003:48-65.*
65. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med.* 1988;108:345-349.

66. Light RW, Rodriguez RM. Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med*. 1998;19:373-382.
67. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1980;92:748-752.
68. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax*. 1995;50:600-603.
69. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosis pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9:2635-2639.
70. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest*. 1988;93:308-311.
71. Köktürk O, Ekim N, Fırat H, Nadirler F. Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısı/serum gamma interferon oranının tanısal değeri. *Toraks Dergisi*. 2000;1:30-34.
72. Klockars M, Pettersson T, Riska H. Pleural fluid lysozyme in Köktürk O *Toraks Dergisi* 2000 tuberculous and non-tuberculous pleurisy. *Br Med J*. 1976;1:1381-83.
73. Vereas-Hernando HR, Masa Jimenez JF, Dominguez Juncal L, Perez Garcia-Buela J, Martin Egana MT, Fontan Bueso J. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. *Chest*. 1987;91:342-345.
74. Ulubas Berberoglu B, Mutlu AG, Ökten F, Baser Y. 164 tüberküloz plörezili olgunun retrospektif incelenmesi. *Solunum Hastalıkları*. 2000;11:401-405.
75. Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983;84:714-718.
76. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician*. 2006;73:1211-1220.
77. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). *Diagnosis of Diseases of the Chest* (4 th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:151-171.

78. Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JMC. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992;119:598-620.
79. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Bri Med Bull.* 1993;49:481-493.
80. Memişoğulları R. The Role of Free Radicals and the effect of Antioxidant in Diabetes. *Düzce Tıp Fakültesi Tıp Dergisi.* 2005;3:30-39.
81. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func.* 2003;21:291-296.
82. Basaga H.S.: Biochemical aspect of free radical. *Biochem Cell Biol* 1990;68:989-998.
83. Garg R, Kumbkarni Y, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, et al. Troglitazone reduces reactive oxygen species generation by leukocytes and lipid peroxidation and improves flow mediated vasodilatation in obese subjects. *Hypertension.* 2000;36:430-5.
84. McCord J.M.: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351-357.
85. Gutteridge JM: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41:1819-1828.
86. Sorescu D, Weiss D, Lassègue B, Clempus RE, Szöcs K, Sorescu GP, et al. Superoxide production and expression of Nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1429-1435.
87. Kalinowski L, Malignski T. Endothelial NADH/NADPH dependent enzymatic sources of superoxide production; Relationship to endothelial dysfunction. *Acta Biochim Pol.* 2004;51:459-469.
88. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defence mechanisms in the aging brain. *The Fas J.* 1995;9:526-533.
89. Redón J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress by products in human hypertension, *Hypertension* 2003;41:1096-1101.
90. Johnson P. Antioxidant enzyme expression in health and disease: effects of exercise and hypertension. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2002;133:493-505.

91. Yakobson MG, Antonov AR, Golovatyuk AV, Efremov AV, Markel' AL, Yakobson GS. Iron content and parameters of blood antioxidant activity in rats with hereditary arterial hypertension during experimental myocardial infarction. *Bull Exp Biol Med* 2001;132:1041-1044.
92. Armutcu F, Gürel A, Söğüt S, Aksu N, Ünalacak M. Alkol Alışkanlığı Olanlarda Eritrosit Oksidan ve Antioksidan Parametre Düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2004;9:50-53.
93. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997;6: 92-95.
94. Köksal C, Konukoğlu D, Ercan M, Arslan C, Kazımoğlu K, Bozkurt K. Periferik Arter Hastalarında Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Kapasite. *Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Dergisi*. 1999;7:244-246.
95. Halliwell B, Chirico S. Lipid Peroxidation: Its mechanism, measuremet and significance. *Am J Chin Nutr*. 1993;57:715-725.
96. Cheesman KH. Mechanism and effects of lipid peroxidation. *Molec Aspects Med*. 1993;14:191-197.
97. Aruoma OI, Halliwell B, Laughton MJ, Quinlan GJ, Gutteridge JM The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for iron complex. *Biochem J*. 1989;258:61-620.
98. Bayraktar MN, Kılıç S, Özdemir İ, Aydemir S, Ulu R. The Investigation of Serum Malondialdehyde Levels and Erythrocyte Antioxidant Enzymes in Hypertension Patients. *J Health Sci*. 2005;14:76-81.
99. Carneado J, Alvarez de Sotomayor M, Perez-Guerrero C, Jimenez L, Herrera MD, Pamies E Carneado J, Alvarez de Sotomayor M, Perez-Guerrero C, Jimenez L, Herrera MD, Pamies E, et al. Simvastatin improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats though a superoxide dismutase mediated antioxidant effect. *J Hypertens*. 2002;20:429-437.
100. Iqbal M, Cawthon D, Beers K, Wideman RF Jr, Bottje WG. Antioxidant enzyme activities and mitochondrial fatty acids in pulmonary hypertension syndrome in broilers *Poult Sci*. 2002;81:252-260.

101. Park JB, Touyz RM, Chen X, Schiffrin EL. Chronic treatment with a superoxide dismutase mimet prevents vascular remodelling and progression of hypertension in salt loaded stroke prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2002;15:78-84.
102. Davies KJ. Intracellular proteolytic systems may function as secondary antioxidant defences: an hypothesis. *Free Rad Bio Med*. 1986;2:155-173.
103. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37:112-9.
104. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277–85.
105. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
106. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005;100:61-4.
107. Hammouda A el-R, Khalil MM, Salem A: Lipid peroxidation products in pleural fluid for separation of transudates and exudates. *Clin Chem*. 1995;41:1314-1315.
108. Evangelia P, Konstantinos K, Theodoros K, Georgios M, Konstantinos I. Increased Oxidative Stress in Exudative Pleural Effusions. *Chest*. 2005;128:3291-3297
109. Regnault C, Roch-Arveiller M, Florentin I, Giroud JP, Postaire E, Delaforge M. Kinetic evaluation of nitric oxide production in pleural exudate after induction of two inflammatory reactions in the rat. *Inflammation*. 1996;20:613-622.
110. Katsoulis K. Kontakiotis T. Baltopoulos G. Kotsovili A. Legakis IN. Total Antioxidant Status and Severity of Community-Acquired Pneumonia: Are They Correlated? *Respiration*. 2005;72:381-387.
111. Cemek M, Caksen H, Bayiroğlu F, Cemek F, Dede S. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochem Funct*. 2006;24:269-273.
112. Madebo T, Lindtjorn B, Aukrust P, Berge RK. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia. *Am J Clin Nutr* 2003;78:117-122.

113. Kamal AA, Gomaa A, Khafif M, Hammad AS: Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dusts. *Environ Res.*1989;49:173-180.
114. Jack CI, Jackson MJ, Hind CR: Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease.*1994;75:132-137.
115. Singal PK, Petkau A, Gerrard JM, Hrushovetz S, Foerster J: Free radicals in health and disease. *Mol Cell Biochem.*1988;84:121-122.
116. Upham BL, Wagner JG. Toxicant-induced oxidative stress in cancer. *Toxicol Sci.* 2001;64:1-3.
117. Alataş Ö, Metintaş M, Çolak Ö, Alataş F, İnal M, Özdemir ve ark. Bronş kanseri ve malign plevral mezotelyomada plazma lipid peroksit düzeyleri. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD), XXIII. Ulusal Kongresi, 11-14 Haziran 1995, İstanbul, TP-20.*
118. Jaruga P, Zastawny TH, Skokowski J, Dizdaroglu M, Olinski R. Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. *FEBS Lett.* 1994;341:59-64.
119. Tang ZP. Observation on the activity of superoxide dismutase and catalase of alveolar macrophage in patient with lung cancer. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 1991;14:213-215.
120. Güner G, İşlekel H, Oto Ö, Hazan E, Açikel Ü. Evaluation of some antioxidant enzymes in lung carcinoma tissue. *Cancer Letters.* 1996;103:233-239.
121. Özbay B, Dülger H, Gencer M, Uzun K, Tarakçıoğlu M. Malign ve Nonmalign Plevra Sıvılarında Serbest Oksijen Radikallerinin Tanısal Değeri. *Van Tıp Dergisi.* 2000;7:102-105.
122. Ceylan E, Dülger H, Uzun K. Tüberküloz Plörezilerde Plevra Sıvısı Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Tanısal Değeri. *Türk Toraks Dergisi.* 2003;1:033-037.
123. Gupta MP, Khanduja KL, Sharma RR. Effect of cigarette smoke inhalation on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the rat. *Toxicology Letters.* 1998;41:107-114.
124. Petruzzelli S, Hietanen E, Bartsch H, Camus AM, Mussi A, Angeletti CA, et al. Lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest.* 1990;98:930-935.

125. Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A, Ünlü M, Sekreter M. Primer akciğer kanserlerinde lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. Tuberkuloz ve Toraks. 1999;47:31-35.