

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PLEVRAL SIVILARIN TRANSÜDA-EKSÜDA AYIRIMINDA
PLEVRAL SIVI VE SERUM NT-proBNP DÜZEYİNİN DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Figen ÖZTÜRK ERGÜR

Ankara/2009

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PLEVRAL SIVILARIN TRANSÜDA-EKSÜDA AYIRIMINDA
PLEVRAL SIVI VE SERUM NT-proBNP DÜZEYİNİN DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Figen ÖZTÜRK ERGÜR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Gaye ULUBAY

Ankara/2009

ÖZET

Transüdatif plevral sıvıların en sık nedenlerini kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve siroz oluştururken pnömoni, malignite ve pulmoner emboli eksüdatif sıvıların en sık nedenleridir. Günümüzde plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında kullanılan standart yaklaşımın temelini Light kriterleri oluşturmaktadır. Ancak, Light kriterleri kalp yetmezliği gibi bazı durumlarda transüda niteliğindeki plevral sıvıların eksüda olarak değerlendirilmesine neden olabilir. Bu durumlarda, albumin gradiyenti ve son zamanlarda kullanıma girmeye başlayan plevral sıvı ve serum NT-proBNP ölçümünün, hastalara gereksiz ileri tetkiklerin yapılmasına engel olabileceği öne sürülmektedir.

Bu çalışma, plevral sıvı yapan nedenler içinde kalp yetmezliğine ikincil plevral sıvıların ayırıcı tanısında plevral sıvı ve serum NT-proBNP ölçümünün rolünü araştırmak amacı ile yapıldı.

Çalışmamıza, plevral sıvı saptanan 91 hasta alındı. Hastalar, kalp yetmezliğine bağlı 23 hasta (Grup 1), kardiyak olmayan transüdatif nedenlere bağlı 25 hasta (Grup 2) ve eksüdatif nedenlere bağlı 43 hasta (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Grup 1 hastaların plevral sıvı ve serum proBNP düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti ($p < 0,001$). Plevral sıvı NT-proBNP değerleri ile serum NT-proBNP değerleri arasında yüksek korelasyon vardı. ROC eğrisi analizine göre kalp yetmezliği tanısı için plevral sıvı NT-proBNP sınır değerleri 2184 pg/ml ve 2325 pg/ml alındığında duyarlılık yüksek, özgüllük ve doğruluk oranları düşük saptandı. Grup 2 hastalardan kronik böbrek yetmezliğine bağlı plevral sıvı gelişen olgularda NT-proBNP düzeyleri, Grup 1'e ve diğer nedenlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklı ve yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Çalışmamızın sonucunda; kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvıların tanısında plevral sıvı ve serum NT-proBNP'nin yüksek tanı değerine sahip olduğu belirlendi. Ayrıca, plevral sıvı ile serum NT-proBNP değerleri arasında yüksek korelasyon saptandı. Bu nedenle, klinik olarak kalp yetmezliğine bağlı sıvısı olduğu düşünülen hastalarda serum NT-proBNP ölçümünün belirleyici olabileceği ve torasenteze göre daha az girişimsel bir işlem olan serum NT-proBNP ölçümünün tercih edilebileceğini düşündük. Ayrıca, kalp yetmezliği düşünülen ve Light kriterlerine göre plevral sıvı özelliği eksüda saptanan hastalarda maliyetinin daha düşük olması nedeniyle albumin gradiyentine öncelik verilebileceği inancındayız.

Anahtar sözcükler: Plevral sıvı, Light kriterleri, transüda, eksüda, NT-proBNP, kalp yetmezliği, albumin gradiyenti.

ABSTRACT

The most common reasons are congestive heart failure, end stage renal failure and cirrhosis for transudative; pneumonia, pulmonary embolism and malignancy for the exudative effusions. Recently, we used Light criterion for the standard approach to pleural effusions. However, in some situations like heart failure, Light criteria may cause expounding exudative effusion of transudative effusions. In these circumstances, it is suggested that albumin gradient and pleural fluid and serum NT-proBNP which are recently in use may keep from requesting useless examinations.

This study is designed to investigate the role of the pleural fluid and serum NT-proBNP measurements in the differential diagnosis of pleural effusions secondary to heart failure.

91 patients with pleural effusion were included in this study. Patients were divided into three groups; 23 patients secondary to heart failure (Group 1), 25 patients due to noncardiac transudative effusion (Group 2) and 43 patients due to exudative reasons (Group 3). Pleural fluid and serum NT-proBNP levels of Group 1 patients were statistically high and significant ($p < 0,001$). There was a significant correlation between serum and blood NT-proBNP levels. According to ROC slope analysis, when pleural NT-proBNP levels as 2184 pg/ml and 2325 pg/ml for heart failure, sensitivity was assigned as high, specificity and accuracy were low. In Group 2 patients with chronic renal failure, levels of NT-proBNP were statistically significantly different and higher than Group 1 patients and other reasons ($p < 0,001$).

In conclusion, we determined that pleural fluid and serum NT-proBNP have high specificity in diagnosis of pleural effusions due to heart failure. Moreover, a significant correlation was found between serum and fluid NT-proBNP levels. Therefore, we thought that serum NT-proBNP measure may be determinative and may be preferred to thoracentesis because of being less invasive in patients who are compatible to heart failure clinically. Otherwise, we believe that the measure of albumin gradient which is less cost effective could be preferred in patients with heart failure which have exudative effusion according to Light criterion.

Key words; Pleural fluid, Light criterion, transudative, exudative, NT-proBNP, heart failure, albumin gradient.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İç Kapak.....	ii
Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller ve Tablolar	ix
Teşekkür	x
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Plevral Sıvı.....	2
2.1.1. Plevranın Anatomisi.....	2
2.1.2. Plevranın Embriyolojisi.....	2
2.1.3. Plevranın Histolojisi.....	2
2.1.4. Plevranın Damarları ve Sinirleri.....	4
2.1.5. Plevral Sıvının Fizyolojisi.....	3
2.1.6. Plevral Sıvı Oluşumu.....	3
2.1.7. Plevral Sıvı Absorbsiyonu.....	5
2.1.8. Plevral Sıvıların Patogenezi.....	6
2.1.9. Plevral Sıvılı Hastalara Yaklaşım.....	7
2.1.10. Radyolojik Değerlendirme.....	8
2.1.11. Torasentez.....	9
2.1.12. Plevra Sıvılarının Değerlendirilmesi.....	9
2.1.13. Transüda-Eksüda Ayırımındaki Zorluklar.....	18
2.1.14. Transüda-Eksüda ayırımında BNP ve proBNP'nin Rolü.....	19
2.2. Natriüretik Peptidler.....	19
2.2.1. Kardiyak NP Sistemi Fizyolojisi.....	20
2.2.2. Atriyal Natriüretik Peptid Sekresyonu.....	21
2.2.3. B Tipi Natriüretik Peptid Sekresyonu.....	22
2.2.4. C Tipi Natriüretik Peptid Sekresyonu.....	24
2.2.5. Sol Ventrikül Disfonksiyonunda Kardiyak Natriüretik Sistem.....	24

3. Gereç ve Yöntem.....	26
3.1. Hasta Grupları.....	26
3.2. Hasta Dışlama Kriterleri.....	27
3.3. Venöz Kan Örneklemesi.....	27
3.4. Plevral Sıvı örnekleme.....	27
3.5. NT-proBNP Ölçümü.....	27
3.6. İstatiksel Analiz.....	28
4. Bulgular.....	29
5. Tartışma.....	39
6. Sonuç.....	44
7. Kaynaklar.....	45



SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Membran yüzey alanı
ACE	: Anjiyotensin-converting enzyme
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADA	: Adenozin deaminaz
ANP	: Atrial natriüretik peptid
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
Ark	: Arkadaşları
AT-II	: Anjiyotensin II
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BNP	: B-tipi natriüretik peptid
Cap	: Kapiller onkotik basınç
CA 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CA 15-3	: Karbonhidrat antijen 15- 3
CA 125	: Karbonhidrat antijen 125
CEA	: Karsinoembriyjenik antijen
cGMP	: Siklik guanozil monofosfat
CK	: Kreatin kinaz
CNP	: C-tipi natriüretik peptid
CRP	: C-reaktif protein
CYFRA 21-1	: Sitokeratin 19
D	: Zarın solid süzme kat sayısını
EAA	: Eğri altı alan
ECLIA	: Electrochemiluminescence immunassay
EDTA	: Etilendiamin tetraasetikasit
EF	: Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
GA	: Güven aralığı
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
HB	: Hidrostatik basınç
Htc	: Hematokrit
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği

KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LVD	: Sol ventrikül disfonksiyonu
Lp	: Filtrasyon katsayısı
MI	: Miyokard enfarktüsü
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NP	: Natriüretik peptid
NPD	: Negatif prediktif değer
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NT-proBNP	: BNP' nin öncü hormonunun (proBNP) N-terminal fragmanı
PA	: Posteroanterior
PAS	: Para amino salisilik asit
Pcap	: Kapiller hidrostatik basınç
PPD	: Pozitif prediktif değer
Ppl	: Plevral hidrostatik basınç
Pl	: Plevral onkotik basınç
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
P-LDH	: Plevral sıvı LDH değeri
P/S LDH	: Plevral sıvı serum LDH oranı
P/S Prot	: Plevral sıvı serum protein oranı
QF	: Sıvı hareketi
RA	: Romatoid artrit
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
ROC	: İng.Receiver operating characteristic-türk. algılayıcı işletim eğrisi
Sd	: Sınır değeri
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPAG	: Serum plevral sıvı albümin gradiyenti
SPPG	: Serum plevral sıvı protein gradiyenti
Tbc	: Tüberküloz
TSA	: Total Sialik Asit
TPA	: Doku Polipeptid Antijen
USG	: Ultrasonografi
VCSS	: Vena Cava Süperior Sendromu

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

	Sayfa No
Şekil 2.1. Plevra anatomisi ve sıvı dinamiği.....	4
Tablo 2.1. Oluş mekanizmalarına göre plevral sıvıların nedenleri.....	7
Tablo 2.2. Light kriterleri.....	11
Tablo 2.3. ABD’de plevral sıvıya neden olan hastalıkların insidansları.....	12
Tablo 2.4. Protein ve albumin gradiyenti.....	12
Tablo 2.5. Transüdatif ve eksüdatif plevral sıvı nedenleri.....	13
Şekil 2.2. Halkasal yapıli natriüretik peptitler.....	20
Şekil 2.3. Kardiyak NP’ lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri.....	21
Şekil 2.4. ANP’nin sentez, depo ve sekresyonu.....	22
Şekil 2.5. BNP’ nin sentez ve sekresyonu.....	23
Şekil 2.6. proBNP’ nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NT-proBNP’ye enzimatik dönüşümü.....	23
Tablo 2.6. KKY’ de altta yatan nedene göre değışen NP’ lerin salınım düzeyleri....	25
Tablo 4.1. Hastaların karakteristik özellikleri.....	29
Tablo 4.2. Hastaların tanılarına göre dağılımı.....	30
Tablo 4.3. Biyokimyasal sonuçların transüda-eksüda ayırımına göre karşılaştırılması	31
Tablo 4.4. Sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	32
Tablo 4.5. Grup 2 hastaların sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin Grup 1 ile karşılaştırılması.....	32
Şekil 4.1. Plevral sıvı ve serum NT-proBNP düzeylerinin hasta gruplarına göre Box-plot görüntülemesi.....	33
Şekil 4.2. Sıvı ve serum NT-proBNP düzeylerinin korelasyonu.....	34
Tablo 4.6. Grup 1 için sıvı ve serum NT-proBNP sınır değerlerine göre duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri.....	35
Şekil 4.3. Grup 1 için sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin ROC eğrileri.....	35
Şekil 4.4. Grup 1 için albumin ve protein gradiyentinin ROC eğrileri.....	36
Şekil 4.5. Grup 2 için sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin ROC eğrileri.....	37
Şekil 4.6. Grup 3 için sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin ROC eğrileri.....	38
Tablo 5.1. Kalp yetmezliğı ilişkili sıvılarda NT-proBNP düzeyinin etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları.....	40

TEŞEKKÜR

Göğüs hastalıkları eğitimimiz boyunca sağladığı bilimsel olanaklar için, Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve görüşlerinden her zaman faydalandığım Sayın Prof. Dr. Füsun Öner Eyüboğlu'na; bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Şule Akçay'a; deneyimleri ile yol gösteren ve bilimsel katkılarda bulunan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gaye Ulubay'a;

Anabilim dalımızda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve değerli uzmanlarımıza; asistanlığım süresince her aşamada yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi laboratuvar sorumlusu Elif Erdem'e ve hasta danışmanlarımıza; özverili çalışmaları nedeniyle biyokimya laboratuvarı çalışanlarına ve Uzm. Dr. Nilüfer Bayraktar'a; istatistiksel analiz aşamasındaki yardımları nedeni ile Yrd. Doç. Dr. Canan Yazıcı'ya;

Desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan değerli aileme;

Daima yanımda olan ve desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşim Onur Ergür'e;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Figen ÖZTÜRK ERGÜR

Ankara 2009

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Patolojik plevral sıvılar, birçok sistemik ve lokal hastalığın komplikasyonu olarak sık görülür. İç hastalıkları kliniklerine başvuran hastaların %4'ünü patolojik plevral sıvılar oluşturur (1,2). Az sayıdaki araştırma sonuçlarına göre ülkemizde en sık plevral sıvı nedenleri konjestif kalp yetmezliğine ve malignitelere bağlı plevral sıvılar, parapnömonik plevral sıvılar, tüberküloz plöreziler olarak bildirilmiştir (3-12).

Plevral sıvıdan örnekleme yapılarak %80'inde neden bulunabilir. Plevral sıvıya neden olan hastalıkların ayırıcı tanısında ilk basamak sıvının transüda ya da eksüda niteliğinde olduğunun ayrımının yapılmasıdır. Transüda-eksüda ayrımında kullanılan "Light kriterleri" 1972'den bu yana en yaygın kullanılan parametrelerdir (13-17). Bu kriterler ile yaklaşık olarak %99 olguda transüda-eksüda ayrımı yapılabilmektedir (18).

Transüda niteliğindeki plevral sıvılarda neden sıklıkla sistemik bir hastalıktır ve ek tanısı işleme genellikle gerek yoktur. Ancak eksüdatif sıvıların tespitinde çok yüksek özgüllüğe sahip olan bu kriterlerin transüdatif sıvıların dışlanmasında değeri düşüktür (%20-30) (19). Kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvıların, özellikle de diüretik tedavi alan hastalarda anlamlı derecede yanlış olarak eksüda tespit edildiğini bildiren çalışmalar vardır (13,15,16,20-23). Bu hastalarda eksüdatif özellikteki sıvının saptanması genellikle ileri düzeyde gereksiz girişimsel ve pahalı tanısal yaklaşımların uygulanmasına neden olabilir. Diğer taraftan torasentezin de tek başına komplikasyon riski (%11) vardır ve hasta için ağırlı bir işlemdir (24). Bu nedenlerle plevral sıvıların ayırıcı tanısının gereksiz tekrarlayan torasentezlerden ve/veya daha ileri tanısal girişimlerden kaçınarak yapılması oldukça cazip ve düşük maliyetli bir yaklaşımdır.

B-tipi natriüretik peptid (BNP), kalp ventrikül duvarlarının gerginliğinde artış ile salınan vazoaktif peptittir. NT-proBNP kardiyak disfonksiyonun tespitinde hassas bir belirteç olduğu, akut ve kronik, sistolik ve diyastolik sol ventriküler kalp yetmezliğinin tanısında faydalı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır (25-28). 2004 yılından bu yana pro-BNP'yi kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvıların tanısında belirteç olarak araştıran az sayıda araştırma yayınlanmıştır (29-32).

Sonuç olarak, transüda-eksüda ayrımında güçlük yaşanan hasta gruplarında az sayıda araştırma olması ve bu hastalarda transüda-eksüda ayrımında, NT-proBNP'nin tanısal değerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmanın yapılması gerekliliği nedenleri ile bu çalışmanın yapılması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Plevral Sıvı

2.1.1. Plevranın Anatomisi

Akciğerler, mediasten, diyafragma ve göğüs duvarını kaplayan seröz bir zar olan plevra, akciğer parankimini örten visseral plevra ve hemitoraksın iç yüzünü örten pariyetal plevradan oluşur. Pariyetal plevra kapladığı iç yüzeylere göre kostal, mediastinal ve diyafragmatik plevra olarak alt gruplara ayrılır. Ana damarların ve bronşların yer aldığı hiler bölgede her iki plevral membran birleşir (13,33). İki plevra yaprağı arasındaki fizyolojik boşlukta kayganlığı sağlayan ve yaprakların birbirine sürtünmesini engelleyen yaklaşık 0,1–0,2 ml/kg sıvı yer alır. Berrak, renksiz görünümde olan bu sıvıda 1-2 g/100 ml protein bulunur (33,34).

2.1.2. Plevranın Embriyolojisi

Perikardiyum, plevral boşluklar ve peritoneal boşluğun gelişimi embriyonik dönemin 28. gününden itibaren sölomik boşluktan, septum transversum, perikardiyoplevral membranlar ve plöroperitoneal membranlar aracılığı ile başlar. Peritoneal boşluğun dorsal kısmında yer alan mezenkimal yapıdan mediasten gelişir. Plevral boşluk içine doğru gelişen akciğer tomurcukları, mezotelyal tabaka ile örtülü visseral plevra oluşumunu sağlar. Parietal plevra ise plevral boşluğun mezotelyal tabakasından oluşur (35,36).

2.1.3. Plevranın Histolojisi

Plevra mezotel hücre tabakası, bazal membran ve damar, lenfatik ve kapillerden zengin gevşek bağ dokusundan oluşur. Bağ dokusu tabakası pariyetal plevrada düz iken, visseral plevrada gaz alışverişini sağlayan septalardan oluşur (37). Mezotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan 6-12 µm çapında düzensiz dağılımlı mikrovilluslar, visseral plevranın alt bölümleri ve pariyetal plevranın ön ve alt mediastinal bölümünde yoğun olarak bulunurlar. Parietal plevranın mezotelyal yüzeyinde yer alan ve çapı 1-12 µm olan lenfatik stomalar submezotelyal tabakasındaki lenfatikler ile bağlantıyı sağlar (38).

2.1.4. Plevranın Damarları ve Sinirleri

Plevranın damarları bağ doku tabakasında yer alır. Parietal plevra interkostal arterlerden kanlanır, drenajı interkostal venlere olur. Visseral plevranın kostal bölümü

pulmoner arterin terminal dallarından beslenir. Mediastinal bölüm, sindirim sistemi arterleri ile olan anastomozlar sayesinde kanlanırken, drenajı interlober ve pulmoner venlere olur (39).

Pariyetal ve visseral plevranın lenfatik drenajı farklıdır. Pariyetal plevranın kosta bölümü, parasternal ve paravertebral lenfatiklere, mediastinal bölümü trakeobronşiyal lenf nodlarına drene olur. Mamarian, interkostal ve mediastinal lenfatiklerin drenajı sağ lenfatik turunkus ve duktus torasikusa olur. Visseral plevra, peribronkovasküler lenfatikler aracılığı ile mediastinal lenfatiklere ve duktus torasikusa drene olur (37,39).

Duyusal sinir sonlanmaları pariyetal plevrada bulunur. Kosta ve diyafragmatik plevranın periferi interkostal, diyafragmatik plevranın merkezi frenik sinir ile innerve olur (39).

2.1.5. Plevral Sıvının Fizyolojisi

Plevra yaprakları arasında bulunan sıvı, yaprakların birbirine sürtünmesini önler. Fizyolojik koşullarda plevral boşluğa gelen bu sıvı pariyetal plevradan drene olur ve alveollerin sürekli açık kalmasını sağlayan intraplevral negatif basınç sağlanmış olur. Visseral plevranın submezotelyal dokusu kalın olduğundan drenaja katkısı ihmal edilecek düzeydedir (40). Plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membran kalınlığı ve sıvı kaynağını oluşturan vasküler sistemin, plevral membrana uzaklığı rol oynar. Normal koşullarda plevral sistemik damarlardan plevra boşluğuna ortalama 0,6 ml/saat hızla filtre edilen düşük protein içerikli plevral sıvı aynı hızla plevra lenfatiklerinden absorbe edilir. Sağlıklı bir bireyde 0,1-0,2 ml/kg oranında bulunan plevral sıvının oluşumu ya da Emilimi sırasında gelişecek bozukluklar plevral alanda aşırı sıvı birikimine neden olur. Sıvı içeriğinde 1700/mm³ beyaz küre bulunup, %75'ni makrofajlar, %23'nü lenfositler oluştururken, sıvıdaki protein içeriğinin plazma protein düzeyine oranı %15 dolayındadır (41).

2.1.6. Plevral Sıvı Oluşumu

a-Plevral kapillerler ve plevral sıvı oluşumundaki rolleri

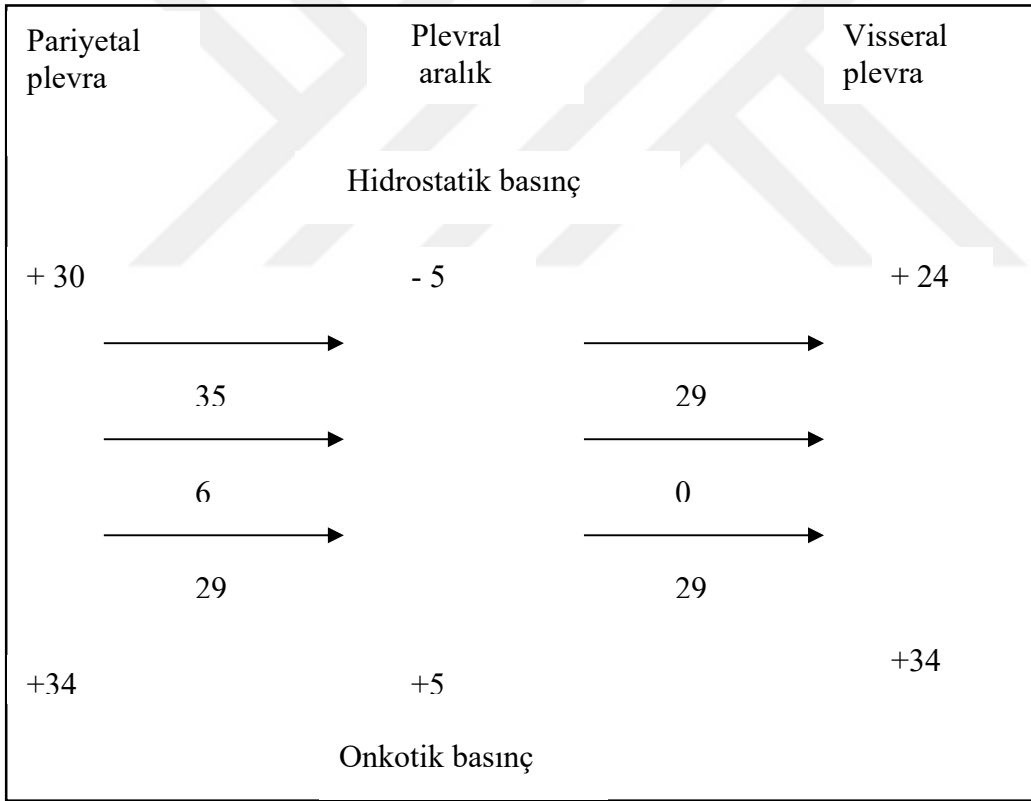
Plevral kapillerler ile plevral boşluğu arasındaki sıvı hareketi Starling Kanunu'na göre olur (42). Eğer bu kanun plevraya uygulanırsa aşağıdaki denklem ortaya çıkar.

$$QF: Lp \cdot A [(P_{cap} - P_{pl}) - d(\pi_{cap} - \pi_{pl})]$$

QF: sıvı hareketi, **Lp:** filtrasyon katsayısı, **A:** membran yüzey alanı, **P_{cap}:** kapiller

hidrostatik basınç, **Ppl**: plevral hidrostatik basınç, **π_{pl}** : plevral onkotik basınç, **π_{cap}** : kapiller onkotik basınç, **σd** : zarın solid süzme kat sayısını ifade eder. σ sayısı sıfır ile bir (0–1) arasında değişkendir. Bir olduğu zaman solitlerin yarıçapı zarın porlarından daha büyüktür ve solit geçişi olmaz. Sıfır olduğunda ise porların yarıçapı solüt geçişine izin verecek kadar genişir. $0 < \sigma < 1$ ise solit geçişinde kısmi bir kısıtlama vardır.

Pariyetal plevrada hidrostatik basınç (HB) 30 cmH₂O iken plevral basınç -5 cmH₂O'dur, böylece net HB [30-(-5)] = 35 cmH₂O olup, kapillerlerden plevral boşluğa sıvı hareketini sağlar. Normalde az miktardaki plevra sıvısı çok az miktarda protein içerir ve 5 cmH₂O 'luk bir onkotik basıncı vardır. Plazma onkotik basıncı 34 cmH₂O olup, net onkotik basınç gradienti 34-5= 29 cmH₂O'dur. Böylece net gradient 35-29= 6 cmH₂O'dur. Bu da kapillerlerden parietal plevra boşluğuna sıvı akımına neden olur. Visseral plevrada beklenen sıvı akımı için net gradient 0'a yakındır (Şekil 2.1) (40,43).



Şekil 2.1. Plevra anatomisi ve sıvı dinamiği.

b-İnterstisyel boşluk ve sıvı oluşumundaki rolü

Yüksek basınç veya yüksek permeabiliteli pulmoner ödem plevral sıvı birikimine

neden olabilir. Oluşan plevra sıvısı direkt olarak wedge basınç yükselmesine bağlıdır. Plevra sıvısı birikmesi ancak pulmoner ödem geliştikten sonra ortaya çıkar. İnterstisyel sıvı artışı ile subplevral interstisyel basınç da artar. Visseral plevra kalın olmasına rağmen visseral plevradan sıvı hareketini engelleyecek bariyer zayıftır. Bu nedenle subplevral interstisyel basınç artınca, sıvı visseral plevrayı geçerek plevra boşluğuna girer. Sol ventrikül yetmezliği, pnömoni ve pulmoner emboli interstisyel sıvı artışına örnek verilebilir (40,41).

c-İntratorasik lenfatik veya kan damarları ve sıvı oluşumundaki rolü

Eğer ductus torasikus hasara uğrarsa lenf sıvısı plevral boşlukta birikerek şilotoraksa yol açar. Toraksta büyük bir kan damarı, travma veya hastalık nedeniyle hasara uğrarsa plevra boşluğunda kan hızla birikerek hemotoraksa neden olur (39).

d-Periton boşluğu ve sıvı oluşumuna etkisi

Periton boşluğunda serbest sıvı mevcutsa ve diyafragmatik açıklıklar varsa plevra sıvısı oluşur. Bu durumlarda plevra boşluğundaki basınç periton boşluğundan az (daha negatif) olduğundan, sıvı periton boşluğundan plevra boşluğuna doğru akacaktır. Hepatik hidrotoraks gelişimi bu mekanizma ile açıklanabilir (43).

2.1.7. Plevral Sıvı Absorbsiyonu

Plevra boşluğu pariyetal plevradaki stomalar aracılığı ile pariyetal plevradaki lenfatik damarlarla irtibat halindedir. Bu tip stomalar visseral plevrada bulunmaz. Proteinler, hücreler ve diğer maddeler pariyetal plevradaki lenfatiklerle plevral boşluktan temizlenir (38). Plevra lenfatikleri -10 cmH₂O'luk subatmosferik bir basınç oluşturabilirler, ayrıca plevra sıvısı hacim artışına bağlı olarak akım hızlarını 20 kat arttırabilirler (44). Kısmen lenfatik damarların düz kaslarının miyojenik ritmik kontraksiyonu ve kısmen de solunum hareketleri ile ilgili doku basıncı değişikliklerine bağlı olarak lenfatik aktivite, pulsatil bir karakter gösterir. Drenaj da kendine ait bazı özellikler gösterir. Plevra boşluğunun diyafragmatik yüzey ve mediastenal kısımlarından daha fazla drenaj olur. Filtrasyon ve absorbsiyon alanlarının ayrı olması plevral sıvının plevral boşluk içinde dolaştığını gösterir (42).

2.1.8. Plevral Sıvıların Patogenezi

Plevra sıvı oluşumu absorpsiyon hızını geçtiği zaman, plevra sıvısı toplanmaya başlar. Plevra sıvısı oluşumunun artmasına veya absorpsiyonun azalmasına yol açan başlıca faktörler Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Normalde devamlı olarak pariyetal plevra kapillerinden küçük bir miktar sıvı (0,01ml/kg/saat) plevral boşluğa akar. Bu sıvının tamamına yakını pariyetal plevradaki lenfatikler tarafından 0,002ml/kg/saat hızla absorbe edilir (40). Plevral sıvı hacim ve içeriği çok stabildir ve gerçekte plevral sıvılar ancak sıvı ve solüt hemeostazında büyük değişiklikler olduğunda ortaya çıkar. Bu durum plevral sıvı hacmi ve konsantrasyonunda çok sıkı bir kontrol mekanizması olduğunu gösterir (42).

Plevral sıvı hacminin kontrolü lenfatik drenajla sağlanır. Plevral sıvı hacmi artışına yanıt olarak plevra lenfatikleri akımlarını arttırabilirler. Lenfatikler, plevra sıvısı hacminin kontrolünde negatif bir feed-back mekanizması gösterirler. Plevra filtrasyon hızındaki değişiklikler, plevra sıvı hacminde minör sapmalara neden olurlar. Filtrasyon hızında 10 kat artış olduğunda plevra sıvı hacmi yaklaşık %15–20 oranında artar ve genellikle radyolojik olarak saptanamaz (45). İnflamasyon, sağ kalp yetersizliği gibi sık ve önemli iki patolojik durumdan kaynaklanan filtrasyon oranındaki artış, maksimal plevra lenf akımını geçen bir artış ve plevral sıvı ile sonuçlanır. Yani lenf akımı belirgin ölçüde artsa bile lenfatikler filtrasyon hızındaki yoğun artışa karşılık yetersiz kalır. Bu nedenle lenfatik sistemin çoğunlukla stabil durumlarda plevral sıvı hacmini kontrol etmede etkin olduğu düşünülür (38).

Normal durumlarda visseral plevra, sıvı drenajında etkili değildir. Kapiller ve mezotelyal sıvı permeabilitesinde aynı anda meydana gelen artış hipoonkotik sıvı gelişimine neden olur; eğer filtrasyon maksimal lenf akımını geçerse o zaman transüda niteliğinde plevral sıvı olur. Eksüdalar ise sık olarak sistemik kapillerin protein permeabilitesi arttığında ortaya çıkar. Benzer şekilde mezotelyal protein geçirgenliğindeki artış plevral sıvı protein konsantrasyonunda hafif bir yükselmeye neden olur. Çünkü interstisyel protein konsantrasyonu zaten düşüktür (42,45).

Tablo 2.1. Oluş mekanizmalarına göre plevral sıvıların nedenleri.

1-Plevra sıvı oluşumunun artması	
Akciğerlerde interstisyel sıvı artışı	Sol ventrikül yetersizliği Pnömoni Pulmoner emboli
Plevral intravasküler basınç artışı	Sağ veya sol ventrikül yetersizliği Vena cava süperior sendromu
Plevrada kapiller permeabilite artışı	Plevral inflamasyon Vasküler endotelial büyüme faktörü artışı
Plevral sıvı protein seviyesi artışı	
Plevral basınç azalması	Atelektazi
Periton boşluğunda sıvı artışı	Asit
Toraks içindeki kan damarı hasarı	
2-Plevral sıvı absorpsiyonun azalması	
	Pariyetal plevradaki lenfatik drenajın obstrüksiyonu Sistemik vasküler basınç artışı (sağ ventrikül yetmezliği, VCSS) Plevradaki aquaporin sistemin hasarı

2.1.9. Plevral Sıvılı Hastalara Yaklaşım

Oluşum ve absorpsiyon mekanizmalarının herhangi bir noktasında ortaya çıkan patolojilere bağlı olarak gelişen plevral sıvıyı, birçok hastalıkta ortaya çıkabilen bir bulgu olarak değerlendirmek doğru olur (46). Plevral sıvısı olan hastalarda; öykü, belirti ve bulgular sıvıya neden olan patolojiye ve sıvının miktarına bağlıdır. Çoğu hastanın hiçbir semptomu olmayabilir. Sıvı miktarı ile ilişkili belirtiler, plevranın inflamasyonu, pulmoner mekaniklerin bozulması, gaz değişiminde bozulma veya nadir olarak da azalmış kardiyak çıkış hacmine bağlı olabilir (13). Fizik muayene bulguları sıvının miktarına göre farklılık gösterebilir (47).

2.1.10. Radyolojik Değerlendirme

Plevral sıvıların radyolojik görünümü, tetkik esnasında hastanın pozisyonuna, sıvının serbest veya loküle olmasına ve miktarına göre değişir. Konvansiyel radyografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi, plevral sıvıların saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemleridir. İlk başvuru olan görüntüleme yöntemi posteroanterior (PA) ve lateral göğüs grafileridir. İlave olarak dekübitis pozisyonunda radyografiler alınabilir. Özellikle az miktarda plevra sıvısı olan vakaların tanısında lateral dekübitis pozisyonunda alınan grafiler, PA ve lateral grafilerden daha duyarlıdır (48).

Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografinin, plevral sıvı tetkikinde önemli bir yeri vardır. USG, az ve loküle sıvıların saptanması ve yerleşiminin gösterilmesi, plevral sıvının plevral kalınlıktan ayırt edilebilmesi, torasentez, plevral biyopsi yapılabilecek veya toraks tüpü takılabilecek en uygun lokalizasyonun belirlenmesi, subpulmoner sıvıların ayırıcı tanısının yapılmasında önemlidir (49).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi, görüntüye aksiyal kesitlerle üçüncü boyutu sokabilmesi ve kontrast madde desteği ile incelenecek yapıların niteliksel analiz ve yorumlanmasına izin verebilmesi sayesinde toraks değerlendirmesinde oldukça yararlı bir tanı yöntemidir (50). Konvansiyonel göğüs radyografisi ve ultrasonografiye göre plevral sıvıyı plevral kalınlıktan ayırmada ve plevral duvarı tutan fokal kitleleri saptamakta üstündür. Ayrıca BT ile pulmoner parankim ve mediasteni araştırma avantajı da mevcuttur. Ampiyem ile periferik akciğer apsesi ayırımında ve peritoneal sıvı koleksiyonunu, plevral sıvıdan ayırmada da yararlıdır (51).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)

Başta malign plevral mezotelyoma olmak üzere malign ve benign plevral lezyonların ayırımında, evrelemede, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, nüks ve prognozu belirlemede yüksek klinik etkinlik gösterir (50).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Güvenli ve hassas bir görüntüleme tekniği olmasına rağmen, plevral sıvıları göstermede BT ve USG'den üstün değildir. Plevral sıvının karakterini değerlendirmek MRI ile mümkün olabilir fakat kardiyak ve solunum hareketleri kısıtlayıcıdır (52).

2.1.11. Torasentez

Plevral boşluktaki sıvının negatif basınç kullanan sistemler ile alınması işlemine torasentez denir. Torasentez işlemi tanı ve tedavi amacı ile yapılabilir. Tanısal torasentez sebebi bilinmeyen plevral sıvısı olan tüm hastalara uygulanmalıdır. Tedavi amaçlı torasentez endikasyonları ise, plevral sıvıya sekonder gelişen dispneyi ortadan kaldırmak ve plevral sıvıyı ortadan kaldırarak alttaki akciğerin durumunu göstermektir. Tanısal torasentez için mutlak kontrendikasyon yoktur (53). Kanama diyatezi, sistemik antikoagulan kullanımı, çok az plevral sıvı, torasentez yapılacak bölgedeki deride piyodermi, herpes zoster gibi cilt hastalığı bulunması, hastayla kooperasyon kurulamaması rölatif kontrendikasyonlardır (53, 54).

Torasentezde en sık rastlanılan komplikasyon pnömotorakstır (%5). Diğer komplikasyonlar; öksürük, ağrı, hipertansiyon, anksiyete, vasovagal reaksiyon, dispne, karaciğer rüptürü, dalak rüptürü, hemotoraks, lokal hematoma, ciltte lokal ödem, abdominal kanama, hava embolisi, iğne yolundan tümörün yayılması, akciğer yaralanması, plevral aralığın enfeksiyonu ve nadiren ölümdür (53,55,56).

2.1.12. Plevra Sıvılarının Değerlendirilmesi

Torasentezle alınan sıvı makroskopik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmelidir.

A- Sıvının makroskopik görünümü ve hücresel değerlendirme

1) Hemorajik Sıvı: Ponksiyon sırasında iğne ile oluşan travmaya bağlı kanamada sıvı, başlangıçta kanlı iken sonra rengi açılır veya başlangıçta kansız iken sonuna doğru kanlı gelebilir. Sıvı gerçekten hemorajik ise ponksiyonun başından sonuna dek kanlı gelir. Hemorajik sıvıda $5000/\text{mm}^3$ eritrosit bulunur. Sıvının hematokrit (Htc) değeri $< \%1$ ise klinik değeri yoktur. Htc $> \%1$ ise akciğer infarktüsü, plevranın primer veya metastatik tümörleri ve travma düşünülmelidir. Hemotoraks diyebilmek için plevra sıvısının Htc değeri, periferik kanın Htc değerinin $\%50$ 'den fazla olmalıdır (52).

2) Pürülan Sıvı: Plevra yaprakları arasında irin, püy toplanmasına ampiyem denir. Bu durumda plevra sıvısı irinli, bulanık ve donuk renklidir. Bol miktarda dejenere lökosit içerir. Erkenden ankiste olma eğilimindedir. Pnömoni, akciğer absesi, tüberküloz plörezi, karaciğer hidatik kisti veya absesi, subfrenik abselerde ampiyem oluşabilir (57).

3) Şilöz Sıvı: Plevra yaprakları arasında lenf sıvısının toplanmasına şilotoraks denir. Duktus torasikusun travma ile rüptürü veya tümör ile tıkanması sonucu şilusun (lenf sıvısı) plevral boşluğa sızması sonucu gelişir. Şilotoraksta sıvı süt renginde ve opalesandır. Yıllarca ankiste kalan tbc, malignite veya romatoid artrite bağlı sıvılarda içerdikleri hücrelerin dejenerasyonları sonucu şilöz görünüm kazanabilirler. Buna şiliform veya psödoşilöz sıvı adı verilir (52,58).

4) Seröz Sıvı: Açık saman sarısı renginden koyu sarıya kadar değişen, berrak veya hafif bulanık sıvılara seröz sıvı adı verilir (57).

Hücre Sayımı

İnsanlarda plevral sıvıdaki normal hücre dağılımı konusunda yeterli veri yoktur. Hayvan deneyleri ve insanlarda yapılan çalışmalardan derlenen bilgilere göre normalde 0,1-0,2/ml/kg volümündeki plevra sıvısının mm³'te toplam hücre sayısı 1000-5000; eritrosit bulunmamakta, beyaz küre sayısı mm³'te 1000'in altında, yüzdelik hücre dağılımı ise mezotel hücresi %3-70, monosit %30-75, lenfosit %2-30'dur. Plevral sıvıda normalde polimorf nüveli lökositler ve eozinofil bulunmaz (59).

Patolojik durumlarda bu tablo tamamen değişir. Eritrosit miktarının 5000-10000/mm³ olduğu durumlarda plevra sıvısı kırmızı renk almaya başlar. Belirgin hemorajik görünümde 100000/mm³'den fazla eritrosit bulunur. Torasentez sırasındaki travmaya bağlı kan karıştığı durumda sıvının rengi homojen değildir ve trombosit içerir. Torasentez öncesi eritrosit varlığı makrofajların hemoglobin inklüzyonları içermesiyle mikroskobik olarak ayrılır. Transüda niteliğindeki sıvılarda lökosit miktarı genelde 1000/mm³'ün altında iken, 10000/mm³'ün üzerinde lökosit sayısına genelde parapnömonik sıvılarda rastlanır, hakim olan hücreler ise PMNL'dir. Akut pankreatit, pulmoner emboli, subfrenik abseye bağlı sıvılar ve tüberküloz plörezinin akut dönemi ile transüda sıvılarının %10 kadarında PMNL hâkimiyetine rastlanabilir. Tüberküloz ve malign sıvılarda lökosit sayısı 500-2500/mm³ arasındadır ve lenfosit oranı genelde %90'nın üzerindedir (60).

Plevral sıvıda eozinofil (>%10) saptanan durumlarda sıklıkla neden saptanamayabilir. En sık rastlanan eozinofili nedeni plevral boşlukta kan ve hava

bulunmasıdır. Ayrıca parazitik hastalıkta (kist hidatik, amebiazis, paragonimiazis ve askaris), pulmoner embolide, asbestoza bağlı sıvılarda ve ilaç reaksiyonlarında da (dantrolen, nitrofurantoin, bromocriptin) rastlanmaktadır (60).

B- Biyokimyasal Olarak Değerlendirme

Plevral sıvılı bir hastada torasentez ile alınan sıvıda ilk adım transüda-eksüda ayırımını yapmak olmalıdır.

Transüda da plevral hastalık veya mevcut hastalığın plevra tutulumu yoktur. Transüdatif sıvının sebebi genel bir fizik muayene ile kolaylıkla ayırt edilebilir. Transüdatif sıvılar genelde sistemik olayların etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Sıvının transüda olduğu düşünülen durumlarda ileri tetkike gerek yoktur. Ancak, plevral sıvı ve kalp yetmezliğinin belirgin klinik verdiği olgularda 1. hastanın yan ağrısı ve ateşi varsa 2. bilateral sıvı asimetrik seviye veriyorsa tanısal torasentez yapmak gerekir (13,15,16, 20).

Eksüdatif sıvılar, inflamatuvar veya malign süreçle plevral tutulumu gösterir. Plevral damarlarda permeabilite artışı veya lenfatik obstrüksiyon sonucu oluşur. Tanı için girişimsel işlemler gerekir (59,60). Transüda-eksüda ayırımında 1972 yılında tanımlanan Light kriterleri kullanılır (Tablo 2.2) (13-18). Light kriterlerinin eksüdatif sıvılar için doğru pozitiflik oranı %99,5, transüdatif sıvılar için ise %75'dir (61).

Tablo 2.2. Light kriterleri.

Plevral sıvı protein/serum protein oranı > 0,5
Plevral sıvı LDH/serum LDH oranı > 0,6
Plevral sıvı LDH>200 U/L (veya serum LDH üst sınırının 2/3'ünden yüksek olması)

Yukarıdaki kriterlerden en az birinin bulunması sıvının eksüda olduğunu gösterirken, transüdalarda bu kriterlerden hiçbirisi bulunmaz.

Konjestif kalp yetmezliği transüdatif sıvıların en sık sebebidir (Tablo 2.3) (62). Diğer sık görülen sebepler; siroz ve nefrotik sendromdur. Eğer sıvı transüda ise ileri tetkike gerek yoktur ve hasta ilgili kliniğe yönlendirilir. Bazen klinik olarak transüda olması beklenen ancak eksüda kriterlerine uyan sıvılar tüm transüdaların %15 kadarını oluşturur. Bu tür olgularda albumin veya protein gradiyenti bize sıvının transüda-eksüda olduğu konusunda yol göstericidir (Tablo 2.4) (13,15-17,20-23).

İlk kez 1990 yılında 59 olgu ile yapılan çalışmada, serum-plevral sıvı albumin gradiyenti ayırım değeri 1,2 olarak alındığında Light kriterlerinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %72 iken, serum-plevral sıvı albumin gradiyenti kullanıldığında duyarlılık %95, özgüllük %100 olarak bulunmuştur. Bu parametre özellikle KKY hastalarında gelişen transüda, hastalar diüretik tedavi alıyor olsalar bile; oldukça yüksek oranda doğru olarak ayırabilmektedir (63). Daha sonradan yapılan çalışmalarda albumin gradiyentinin duyarlılığı %63-92, özgüllüğü %72-100 arasında bulunmuştur (64).

Eğer hasta klinik olarak transüda ancak Light kriterleri sınırda eksüda ile uyumluysa yani protein oranı < 0,65, LDH oranı < 0,9, LDH < üst normal limit ise protein veya albumin gradientine bakılmalıdır. Tablo 2.5’de transüda ve eksüda yapan plevral sıvıların en sık nedenleri gösterilmiştir (62).

Tablo 2.3. ABD’de plevral sıvıya neden olan hastalıkların insidansları.

Plevral sıvıya neden olan hastalık	İnsidans
Konjestif kalp yetmeliği	500 000
Parapnömonik sıvı	300 000
Malign plevral sıvı	200 000
Akciğer	60 000
Meme	50 000
Lenfoma	40 000
Diğer	50 000
Pulmoner emboli	150 000
Viral hastalıklar	100 000
Asitin eşlik ettiği siroz	50 000
Koroner arter bypass cerrahisi	50 000
Gastrointestinal hastalıklar	25 000
Tüberküloz	2500
Mezotelyoma	2300
Asbestoz	2000

Tablo 2.4. Protein ve albumin gradienti.

Protein gradienti	Serum protein-plevra protein > 3,1 gr/dl	Transüda
Albumin gradienti	Serum protein-plevra protein > 1,2 gr/dl	Transüda

Tablo 2.5. Transüdatif ve eksüdatif plevral sıvı nedenleri.

TRANSÜDATİF PLEVRAL SIVILAR Konjestif kalp yetmezliği Siroz Nefrotik sendrom Glomerülonefrit Böbrek yetmezliği Periton diyalizi Ürinotoraks Miksödem Hipoalbuminemi Atelektazi Sarkoidoz Pulmoner emboli Vena cava süperior sendromu Meigs sendromu Fontan girişimi Konstrüktif perikardit Plevraya serebrospinal sıvı sızması EKSÜDATİF PLEVRAL SIVILAR Neoplastik Hastalıklar Metastatik hastalık (akciğer, meme) Mezotelyoma Lenfoma İnfeksiyöz Hastalıklar Bakteriyel infeksiyonlar Tüberküloz Fungal infeksiyonlar (aspergilloz, blastomikozis, koksidiomikozis, kriptokokkosis, histoplazmozis) Paraziter İnfeksiyonlar (kist hidatik, amebiyazis, askariyazis, paragonimiyazis) Viral infeksiyonlar Diğer (aktinomikozis, nokardiyozis) Pulmoner Emboli Kardiyovasküler Hastalıklar Koroner arter bypass cerrahisi Postkardiyak injuri sendromu Perikardiyal hastalık Gastrointestinal Hastalıklar Pankreas hastalıkları (panreatit, psödokist) Subfrenik apse İntrahepatik apse İntrasplenik apse Özefagus perforasyonu Abdominal cerrahi Diyafram hernisi Endoskopik varis sklerozu Karaciğer transplantasyonu	Kolajen Vasküler Hastalıklar Romatoid plörezi Sistemik lupus eritematosus İlaça bağı lupus İmmunoblastik lenfadenopati Sjögren sendromu Ailevi Akdeniz ateşi Churg-Strauss sendromu Wegener granülomatozu Kadın Hastalıkları ve Doğum Overin hiperstimülasyon sendromu Fetal plevral sıvı Postpartum plevral sıvı Meigs sendromu Endometriozis Lenfatik Sistem Hastalıkları Şilotoraks Sarı tırnak sendromu Lenfanjiyomiyomatozis İlaçlara Bağlı Plevra Hastalıkları Nitrofurantoin Dantrolen Metiserjit Ergot alkaloidleri Amiodaron İnterlökin-2 Prokarbazin Metotreksat Klozapin Mitomisin Bleomisin Bromokriptin Diğer Hastalıklar Asbeste maruz kalma Akciğer transplantasyonu Kemik iliğı transplantasyonu Sarkoidoz Üremi Tuzak akciğer Radyasyona maruz kalma Suda boğulma Amiloidoz Torakotomi Elektrik yanıkları Ekstramedüller hematopoez Mediastinal kist rüptürü ARDS Whipple hastalığı Sifiliz İyatrojenik plevral sıvılar Hemotoraks İdiyopatik Plevral Sıvılar
--	--

Biyokimyasal Analizde Bakılan Parametreler

Dansite Ölçümü

Plevra sıvısı incelemesinde kullanılacak basit, hızlı fakat oldukça yararlı bir yöntem hidrometre ile dansite ölçümüdür. Yaklaşık 3 g/dl protein içeriğine karşılık gelen 1015, transüda-eksüda ayırımı için sınır değerdir (40).

pH

Normal sıvı pH'ı serum plevra bikarbonat gradiyenti nedeniyle 7.60 civarındadır. Plevra sıvı pH'nın 7.30'un altında olması, normal kan pH'ı ile birlikte ise genelde düşük sıvı glikoz düzeyine eşlik eder. 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 (65). Malign sıvılarda pH'nın düşük olması genellikle kötü prognoz ve plöredize yanıtızlıkla birlikte. Romatoid artrit bağlı sıvılarda pH < 7.2 iken lupusa bağlı sıvılarda pH > 7.35'dir (66).

Protein

Tüm plevral sıvıların protein oranı artmıştır. Bu nedenle iyi bir ayırıcı kriter değildir (52). Transüdaların çoğu mutlak 3 gr/dl'nin altında total protein konsantrasyonuna sahipken, konjestif kalp yetmezliğinde tedaviye bağlı diürezin protein düzeylerini eksüdatif seviyelere yükselttiği gösterilmiştir (67). Eksüdatif sıvılarda 3 gr/dl üzerinde protein değerleri olduğu bilinmekle beraber günümüzde en sık kullanılan parametre plevral sıvı/serum protein oranıdır. Bu oran 0,5' in üzerinde ise sıvı eksüda kabul edilir. Pek çok çalışmada total protein ölçümünün tek başına transüda-eksüda ve eksüdatif sıvıların ayırıcı tanısında yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle protein ölçümünün diğer parametrelerle birlikte kullanılması klinikte yararlılığını artırır (68).

Albumin

Plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerine göre albumin gradiyenti üstün değildir ancak özellikle diüretik kullanan olgularda plevral sıvının doğru sınıflandırılmasına katkıda bulunur (16).

Glukoz

Transüdaların tamamında ve eksüdaların çoğunda plevral sıvı glikoz düzeyi serum düzeyine paralellik gösterir. Plevral sıvı glikoz düzeyi ölçümü eksüdaların ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir. Normal plevral sıvı glukoz düzeyi 60 mg/dl'den yüksektir. Parapnömonik sıvı, malign sıvılar, romatoid artrit ve tüberküloza bağlı sıvılarda glikoz düzeyi 60 mg/dl'nin altında saptanır (40). En düşük glikoz düzeyleri romatoid artrit ve ampiyemde saptanır (69).

Laktik Dehidrogenaz (LDH)

Plevral sıvı LDH düzeyi transüda- eksüda ayırımında kullanılmasına rağmen eksüdatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametre değildir, çünkü tüm eksüdatif sıvılarda artmış olarak bulunur. Ancak LDH izoenzimlerinin yol gösterici olduğu sanılmaktadır. LDH aktivitesi plevral sıvının hücresel içeriği ile ilişkilidir. Hemorajik ve nekrotik materyal içeren sıvılarda LDH düzeyi etkilenmektedir. Plevral sıvı LDH düzeyi plevral inflamasyon derecesinin göstergesidir. Plevral sıvı LDH düzeyinin seri ölçümleri, tanı konulamayan plevral sıvılarda bilgi vericidir. Tekrarlayan torasentezlerde LDH düzeyi progresif olarak artıyorsa plevral aralıkta inflamasyonun derecesi artmıştır ve tanıda agresif yaklaşım gerekmektedir (70).

Amilaz

Plevral sıvı amilaz düzeyi pankreas hastalıklarında; akut pankreatit, pankreas psödokisti, özofagus rüptürü ve malign olaylarda serum düzeyinin üzerinde ya da plevra sıvısı/serum oranı >1 saptanabilir. Malign plevral sıvıların %10'unda amilaz yükselir. Özofagus rüptüründe görülen amilaz yükselmesi, tükrük bezi kökenlidir (71).

Kreatin Kinaz(CK)

CK-BB izoenzimi serumda çeşitli kanser türlerinde artar. Adenokanserlerde ve anaplastik karsinomalı olgularda plevral sıvıda CK-BB izoenzim düzeyleri artabilir (72).

Lizozim

Lizozim, bakteriyolitik bir enzimdir. Tüberküloz plörezide, plevral sıvı lizozim aktivitesi ve plevral sıvı/serum lizozim oranı malignite, konnektif doku hastalığı ve kalp yetmezliğine ikincil sıvılardan yüksek saptanır (73,74).

Adenozin Deaminaz (ADA)

Adenozin deaminaz, pürin yıkım yolunda bulunan adenozinin inozine, 2'-deoksiadenozinin deoksinosizine irreversibl ve hidrolitik deaminasyonunu katalize eden bir enzimdir. Plevral sıvı ADA düzeyleri özellikle tüberküloz tanısı için kullanılmaktadır. Tüberküloz dışında romatoid sıvılarda ve ampiyemde de yükselebildiği gösterilmiştir (75,76). Plevral sıvı lenfosit/nötrofil oranının 0,75'den büyük olması durumunda ADA yüksekliğinin tüberküloz için spesifitesi artmaktadır (77). 70 U/L üzerindeki plevral sıvı ADA düzeyinin romatoid artrit ve ampiyemin olmadığı durumlarda tüberküloz için tanı koydurucu olduğu, 40 U/L üzerinde olmasının ise büyük olasılıkla tüberkülozu düşündürmesi gerektiği ileri sürülmektedir. ADA'nın ADA1 ve ADA2 olarak iki izoenzimi mevcuttur (40). ADA1 izoenzimi tüm hücrelerde bulunurken, ADA2 monosit-makrofaj aktivasyonunu yansıtır. Tüberküloz plörezisinde ADA2 artarken, ampiyem ve parapnömonik sıvılarda ADA1 artar (78).

C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz proteinlerinden olan CRP, eksüdatif sıvılarda transüdatif sıvılara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Tüberküloz plörezi ile parapnömonik sıvıların ayırımında ADA ile birlikte kullanımı yararlıdır. ADA>45 ve CRP<4 ise tüberküloz plörezi, ADA<40 ve CRP>6 ise parapnömonik sıvı için tanısaldır (40).

Kolestrol Ve Triglicerid

Süte benzer sıvı varlığında santrifüjden sonra mayi bulanık kalırsa hastada şilöz veya şiliform plevral sıvı vardır. Şilöz veya şiliform sıvıların tanısı için plevra sıvısı lipid içeriğinin incelenmesi gerekir. Triglicerid miktarının 110 mg/dl'nin üzerinde olması şilöz sıvılar için tanı koydurucudur. 50 mg/dl'nin altındaki triglicerid düzeyi ise şilöz sıvı tanısını ekarte ettirir. 50-110 mg/dl arasındaki değerlerde ise lipoprotein elektroforezi yapılmalıdır. Elektroforezde şilomikronların görülmesi şilöz sıvı için karakteristiktir, şiliform sıvılarda görülmez. Mikroskopik incelemede kolesterol kristallerinin görülmesi ise şiliform sıvılar için tipiktir. Şiliform sıvıların kolesterol düzeyi de 200 mg/dl'nin üzerindedir (79).

Kolinesteraz

Asetilkolin esterase, akciğerde, dalakta, eritrositlerde, sinir uçları ve beyin gri maddesinde bulunur. Sinir uçlarından salınan asetil kolinin hidrolizinden sorumludur.

Plevra kolinesterazının, serum kolinesterazına oranına göre transüda-eksüda ayırımı yapıldığında, eksüdalardan tüberküloz plörezide, malign plöreziye oranla daha yüksek bulunmuştur (80).

Hiyalüronik Asit

Plevral sıvı hiyalüronik asit düzeyi özellikle malign mezotelyomalı hastalarda artmaktadır. 0,2-0,8 mg/dl arasındaki plevral sıvı hiyalunorik asit düzeyleri malignite dahil olmak üzere çeşitli tip eksüdalarda saptanırken; 0,8 mg/dl'nin üzerindeki değerler sadece malign mezotelyomada bulunur (70).

Tümör Belirteçleri

Tümör belirleyicisi, kanda veya vücut sıvılarında, tümör tarafından üretilen veya tümörle ilişkili olarak ortaya çıkan maddeler olarak tanımlanabilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tümör belirleyicisi veya kombinasyonu akciğer kanserli hastalara daha erken tanı konulmasını sağlayabilir ve tedavi başarısını artırabilir (81). Günümüzde benign malign sıvı ayırımında kullanılan tümör belirteçleri; Karsinoembriyjenik Antijen (CEA), Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA 19-9), (CA 15-3), (CA 125), Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1), Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Doku Polipeptid Antijen (TPA), Ferritin, Total Sialik Asit (TSA)'dir. Ancak akciğer kanseri için organ spesifik ya da ideal bir tümör belirleyicisi henüz saptanamamıştır (82-92).

C- Plevra Sıvısının Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi

Eksüda karakterindeki plevral sıvılarda ayırıcı tanı açısından mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır. Plevra sıvısı normalde steril olduğundan, santrifüj edilen sıvıda gram, asid-fast ve fungal boyalarla bakteri-mantar saptanması veya aerobik, anaerobik, tüberküloz veya fungal kültürlerde mikroorganizmaların üretilmesi, plevral enfeksiyonun kesin kanıtıdır. Kültür şansını artırmak için laboratuara 100-1000 ml plevra sıvısının gönderilmesi ve sıvının santrifüj edildikten sonra sedimentin kültüre ekilmesi önerilmektedir. Plevra tüberkülozunda plevral sıvıda aside rezistan bakteri boyanması % 0-10 pozitifken, sıvı kültürleri %13-65 oranında pozitifdir (93,94).

D- Plevra Sıvısının Sitolojik Değerlendirilmesi

Plevral sıvı altta yatan nedene bağlı olarak mezotel hücresi, lenfosit, eozinofil lökosit veya nötrofil lökosit gibi hücresel elemanlardan zengindir. Mezotel hücre

proliferasyonu olmaksızın bol lökosit saptanması tüberküloz ile uyumlu kabul edilmektedir. Lenfositler genelde T lenfosit niteliğindedir. Artmış T lenfositleri immün cevaba bağlı ortaya çıkar. Tüberküloz dışında lenfoma, sarkoidoz ve romatoid hastalıkta da lenfositoz saptanır.

Eozinofil infiltrasyonu pnömotoraks, enfarktüs, hemotoraks, fungal enfeksiyonlar, paraziter hastalıklar, ilaç kullanımı veya asbest plörezisi gibi nedenlerde görülür. Eğer sıvı büyük oranda plazma hücresi içeriyorsa multipl miyelom akla gelmelidir. Tümör hücrelerinin malign sıvıda gösterilmesi malign sıvı tanısı koydurur. Plevral maligniteye bağlı sıvılarda ilk sitolojik incelemede %60'a varan malign hücre görülebilir (95).

2.1.13. Transüda-Eksüda Ayırımındaki Zorluklar

Light kriterleri, günümüze kadar transüda-eksüda ayırımında geçerliliği devam eden en önemli tanı yöntemidir. Ancak, beklemiş sıvılarda ve kalp yetmezliği nedeniyle diüretik tedavi kullanımı ile plevral sıvının protein içeriğinin artması sonucu transüdalar eksüda gibi nitelendirilir. Bu nedenle transüda-eksüda ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip serum-plevral sıvı albumin gradiyenti, plevral sıvı kolesterol düzeyi, plevral sıvı/serum kolesterol ölçümü, Costa kriterleri gibi yeni parametreler ortaya atılmıştır. Bunlara ek olarak Köktürk ve Yıldız tarafından üçer adet yeni formül ileri sürülmüştür.

Bu amaçla yapılan kesin tanı 163 olgulu çalışmada, Köktürk formülleri plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerinden daha etkin bulunmuştur. Formül 1 için duyarlılık ve özgüllük %91, Formül 2 için duyarlılık %100, özgüllük %99 olarak bildirilmiştir. İki formül birlikte kullanıldığında (Formül 3) duyarlılık ve özgüllük %100 olarak bulunmuş ve tüm plevral sıvılar transüda ve eksüda olarak ayrılabilmiştir. PS/S kolesterol ucuz ve Light kriterleri ile birlikte kullanıldığında yararlı bir yöntem olarak bulunmuştur (96).

Horvath ve arkadaşlarının plevral hastalıklarda eksüda vasfında sıvı geliştiğinde inflamatuvar bir cevabın oluştuğu ve bunun infeksiyöz plevral hastalıklarda daha da belirginleşmesinden yola çıkarak yaptıkları çalışma; 109 eksüdatif vasıfta plevral sıvılı hastanın, serum ve plevral sıvı sL-selectin düzeylerine bakılarak transüda ile karşılaştırdıklarında, eksüdada daha yüksek olan sıvı sL-selectin düzeyleri ve sıvı/serum sL-selectin oranlarıyla anlamlı bir fark oluşturduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, plevral sıvı sL-selectin için sınır değeri > 240 ng/ml olarak aldıklarında duyarlılık %92,8,

özgüllük %62,5, pozitif prediktif değer (PPD) %81, negatif prediktif değer (NPD) %83,3 olarak bildirilmiştir (97).

Plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında yaygın kabul gören Light kriterleri ve albumin gradienti ile akut faz reaktanlarından α -2 makroglobulin ve C-reaktif protein (CRP)'in değerini karşılaştırmak amacıyla Yağız ve ark.'nın 94 olgu ile yaptıkları çalışmada, Light kriterlerinin duyarlılığı %90,3, özgüllük %73; albumin gradiyentinin duyarlılığı %70,6, özgüllük %90,9; plevral sıvı α -2 makroglobulin düzeyinin duyarlılığı %47, özgüllük %90,9 ve CRP düzeyinin duyarlılığı %68,1, özgüllük %99,9 bulunmuştur ($p= 0.009$) (98).

2.1.14. Transüda-Eksüda ayırımında BNP ve proBNP'nin Rolü

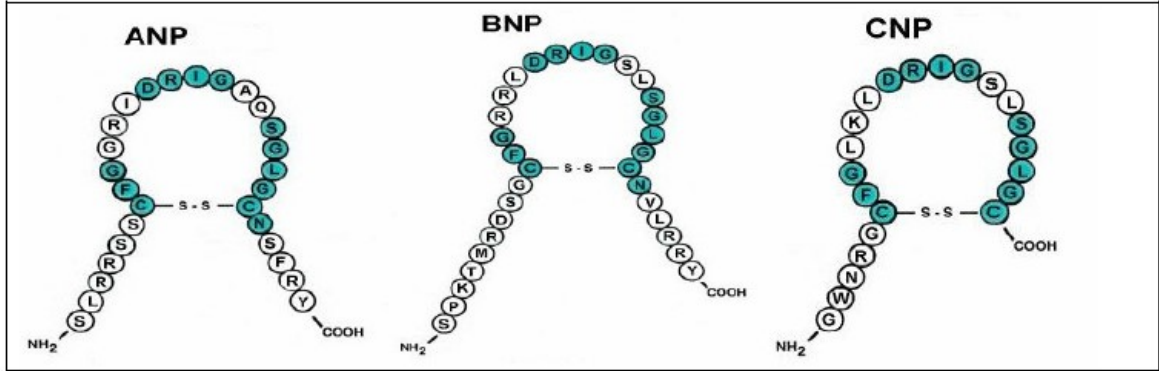
BNP ve NT-proBNP, son zamanlarda transüda-eksüda ayırımındaki rolü araştırılan güncel parametrelerdir ve basınç artışına cevap olarak ventriküllerden salınır. Bu nedenle uzun zamandır kardiyovasküler hastalıklarda çeşitli kullanım alanları mevcuttur: 1) BNP için standart endikasyonu olan kardiyak dispne, 2) yüksek riskli toplumda asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunu tespit etmek, 3) kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini izlemek; 4) kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığında prognozu belirlemek için kullanılmaktadır (99).

Son yıllarda pro-BNP ve BNP'yi kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvıların tanısında belirteç olarak kullanan araştırmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvıların tanısında sıvı ve serum NT-proBNP'nin yüksek tanı değerine sahip olduğu tespit edilmiştir (29-32). Ancak pro-BNP ve BNP'nin kalp yetmezlikli ve diğer hasta gruplarında değerlendirmesine yönelik olarak geniş serilerde ve farklı hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2. Natriüretik Peptidler (NP)

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu bilgileri yaklaşık 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğrulanmıştır (100). Elektron mikroskopunda atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (101). 1988 yılında Sudoh atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir (102). Takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak miyositlerde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (103).

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atriyal / A tipi Natriüretik peptid (ANP), B tipi Natriüretik peptid (BNP), C tipi Natriüretik peptiddir (CNP). Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunur. ANP, BNP, CNP’de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir benzerlik göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (Şekil 2.2)(104).

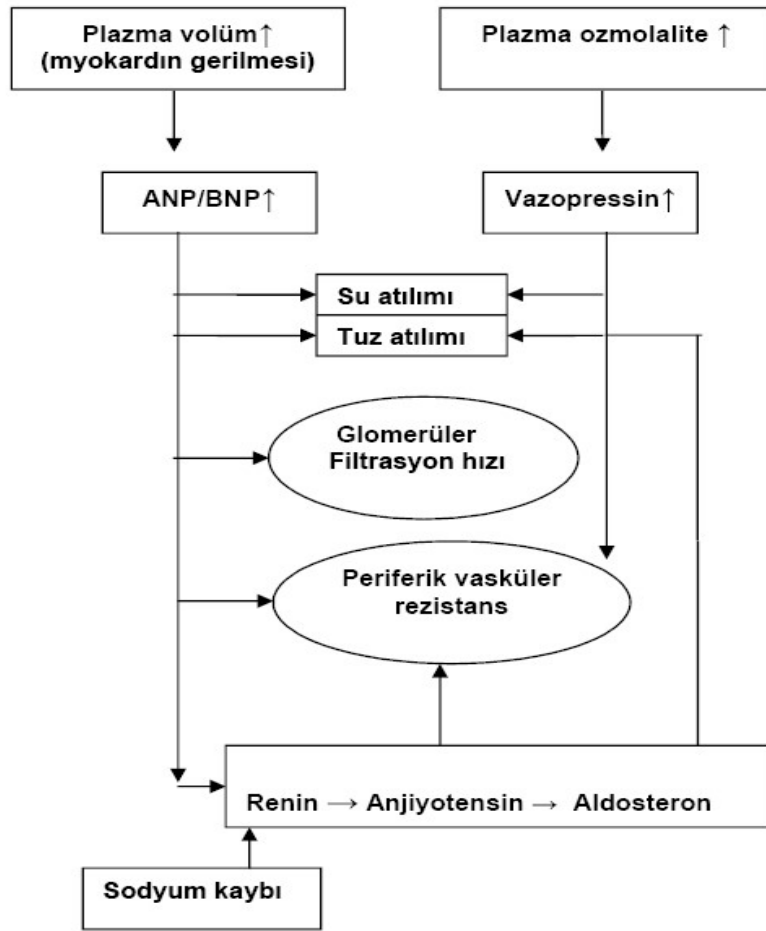


Şekil 2.2. Halkasal yapıli natriüretik peptitler.

Natriüretik peptidler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar (105).

2.2.1. Kardiyak NP Sistemi Fizyolojisi

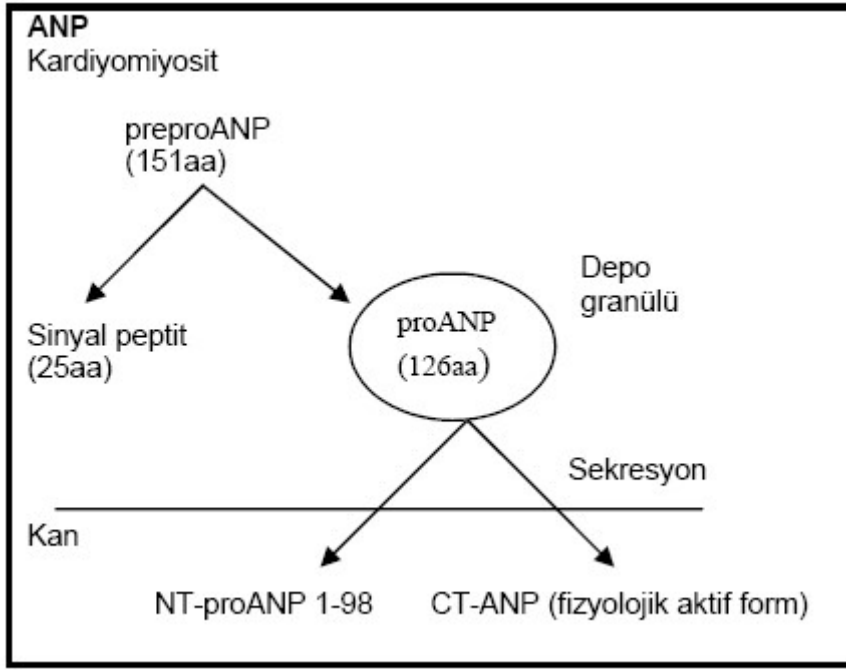
ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Mineralokortikoid ve tuz uyarımlı hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. NP’ler; aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptidlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. ANP sentezinin genetik yolla inhibisyonu ya da natriüretik peptid reseptör-A’nın devre dışı edilmesi, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisine yol açar (106,107). RAAS’da vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler; periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürezi arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar (Şekil 2.3) (106).



Şekil 2.3. Kardiyak NP' lerin Uyarılma Mekanizmaları ve Fizyolojik Etkileri.

2.2.2. Atrial Natriüretik Peptid Sekresyonu

ANP, primer olarak atriyumdan sentezlenir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventriküllerden de sentezlenir (108). Damar içi volüm artışı nedeniyle atrium duvar geriliminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arjinin, vazopressin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriyumdaki kardiyomyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriopeptidaz tarafından C terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. Nterminal- proANP (NT-proANP), yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada küçük parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur. Kalp yetmezliğinde ANP'nin antiparalel dimeri olan beta-ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir (Şekil 2.4) (109).

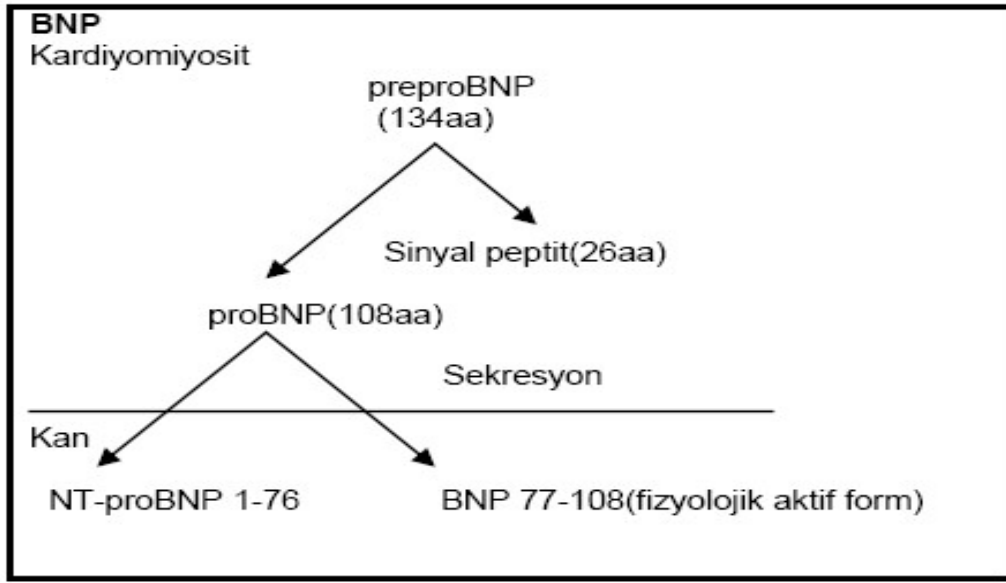


Şekil 2.4. ANP'nin sentez, depo ve sekresyonu.

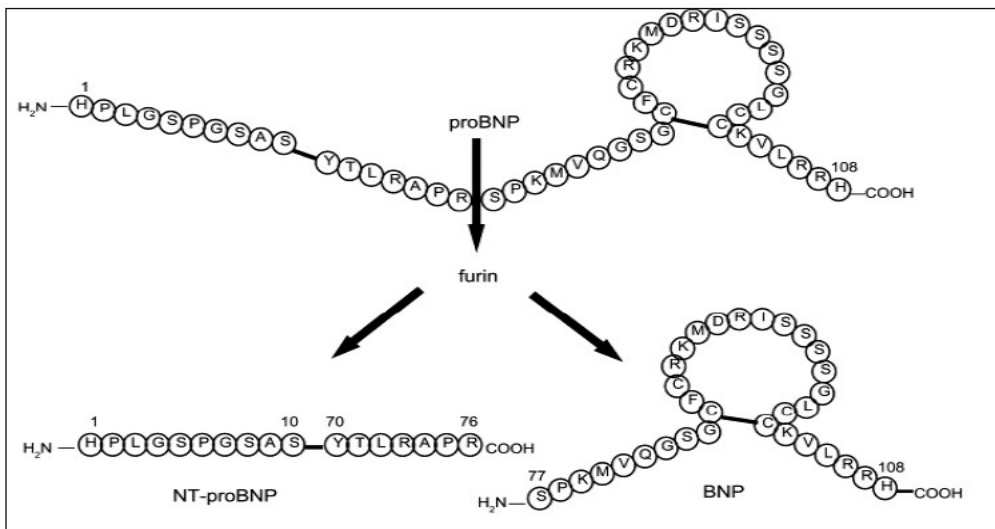
2.2.3. B Tipi Natriüretik Peptid Sekresyonu

BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleri'dir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerilimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (110). Kısacası, proBNP, proANP'nin aksine, sekretuar granüller içinde paketlenmez. proBNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece; BNP konsantrasyonları, ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (111). proBNP (108 aminoasit), proANP gibi granüllerde depo edilmez (Şekil 2.5). Bununla beraber akut BNP sentez ve salgılanması, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP'yi kodlar (112). proBNP'nin C-terminal-BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve NT-proBNP parçalarına ayrılması, salgılanım

sırasında mı yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-proBNP ve BNP'nin kardiyomiyositlerde varlığını bildiren yayınlar vardır (105,112). NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (105). İn vitro deneylerde proBNP'nin NT-proBNP ve BNP'ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır (Şekil 2.6). B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (104,106-110).



Şekil 2.5. BNP'nin sentez ve sekresyonu.



Şekil 2.6. proBNP'nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NT-proBNP'ye enzimatik dönüşümü.

2.2.4. C Tipi Natriüretik Peptid Sekresyonu

ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir faktördür. 22 aminoasitten oluşan CNP; plazma, böbrek epiteli ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şekildir ve 53 aminoasitlik CNP'den daha etkilidir. CNP'nin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşük düzeydedir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında yükselmediği saptanmıştır (105).

2.2.5. Sol Ventrikül Disfonksiyonunda Kardiyak Natriüretik Sistem

Kalp yetmezliği, pompalama yetersizliği sonucu azalmış kalp atım hacmi ve sonrasında oluşan venöz konjesyonla seyreden hemodinamik bir bozukluktur ve nörohormonal aktivasyon mevcuttur. Prognoz genellikle kötüdür. Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) nörohormonal hipotez, hastalığın ilerleyişinde sistemik ve lokal salgılanan hormonların önemli rol oynadığını düşündürür. Nöropeptidler, kalp yetmezliğinde görülen hemodinamik değişimlere karşı oluşan kardiyak, vasküler ve renal uyum mekanizmalarında görev alırlar. Semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonu (LVD); NP'ler, kalp yetmezliğinin kompensasyonunu sağlayarak KKY'yi geciktirirler. Semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonunda, NP ve NT prohormonlar sıklıkla kanda yüksek düzeylerde bulunurlar. Bu nedenle NP'ler, kalp yetmezliğinde yararlı erken belirteçler olarak kullanılırlar. Erken evre kalp yetmezliğinde, kalp atım hacminin düşmesi ile sempatik sistem ve RAAS, baroreseptörler aracılığıyla aktive olurlar. Atriyumların gerilmesi ve sol ventrikül basıncının artması sonucu ANP ve BNP salınır. Sempatik aktivasyona rağmen plazma nörepinefrin düzeyleri bu evrede referans aralık içinde seyreder. Katekolaminler ise sadece ileri kalp yetmezliğinde artarlar ve tanıda kullanımları, özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca tedavi edilmemiş semptomsuz sol ventrikül yetmezliği hastalarında RAAS hormonları, NP'lerin baskılaması sonucu yükselmezler. Bununla beraber, diüretik alan semptomsuz LVD hastalarında tedaviye sekonder yükselme görülür. Semptomlu LVD; Hastalığın ilerlemesiyle NP'ler, sempatik sistemi ve RAAS'ı baskılamakta yetersiz kalırlar. Vazokonstriktör etkiler ön plana geçer ve semptomlar ortaya çıkar. Renal perfüzyon azalır, NP'lerin böbrek üzerinden oluşturdukları fizyolojik etkiler ortadan kalkar, su ve tuz tutulumu gerçekleşir. İleri kalp yetmezliğinde, RAAS hormonları ve nörepinefrin plazmada yükselir. Bununla beraber, ileri kalp yetmezliğinin klinik tanısı, semptomsuz LVD kadar zor değildir.

KKY’ de ANP ve BNP salınımları; KKY’de ventrikül yüklenmesinde ise ANP düzeyi daha fazla yükselir. Kalp yetmezliği hastalarında BNP düzeyleri, ANP düzeylerini aşabilir (Tablo 2.6) (110).

Tablo 2.6. KKY’de altta yatan nedene göre değişen NP’lerin salınım düzeyleri.

Öncelikli Yüklenme	Örnek	ANP	BNP
Atriyum	Mitral stenoz	++	+
Ventrikül	Sol ventrikül HOKMP*	+	++
Atriyum+ Ventrikül	Dilate KMP**	++	++

* Hipertofik Obstrüktif Kardiyomyopati, ** Kardiyomyopati

NT-proBNP, kalp yetersizliği olan hastaların yönetiminde önemli bir parametredir. Günümüze dek elde edilmiş olan veriler, NT-proBNP’nin akut ve kronik kalp yetersizliğinde tanı koydurucu ve prognostik değerini doğrulamıştır. Ön çalışmalar, plazma NT-proBNP düzeyinin bilinmesinin, klinik prognozu iyileştireceğine işaret etmektedir. Ayrıca, dışarıdan BNP uygulaması, kalp yetersizliği olan hastaların hemodinamisini düzeltmekte, ancak bu uygulamanın klinik sonuçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Halen devam etmekte olan geniş çaplı, randomize kontrollü çalışmalar, BNP’nin rolünü, kalp yetersizliğinde tanı ve risk değerlendirmesinin çok ötesine taşıyabilir (113).

Günümüze dek plevral sıvıların ayırıcı tanısına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda temel hedef hastaya en az zarar veren, maliyeti düşük ve en yüksek tanısal kazancı sağlayan yöntemi bulmaktır. Bununla birlikte plevral sıvılarda etyolojiye yönelik transüda-eksüda ayırımını yapabilecek henüz etkin bir parametre bulunamamıştır. Çalışmamızın kalp yetmezliğine ikincil plevral sıvı gibi transüda-eksüda ayırımının zor olduğu olgularda serum ve plevral sıvı NT-proBNP ölçümünün tanıya katkısını ortaya koyabileceği ve bu olgularda ayırıcı tanıdaki eksikliği giderilebileceği düşüncesindeyiz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu etik kurul onayı alınarak, KA08/199 no'lu araştırma projesi kapsamında yürütüldü. Çalışmamıza prospektif olarak Aralık 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi poliklinik, acil ve yataklı servisinde tanısal veya terapötik torasentez yapılması amacıyla değerlendirilen hastalar, bilgilendirme ve onam formu kendilerine okutulup imzaları alındıktan sonra çalışmaya alındı.

3.1. Hasta Grupları

Kalp yetmezliği tanısı, anamnez, fizik muayene, göğüs radyografisi, diüretik tedaviye yanıt alınması gibi dekompanse kalp yetmezliğinin tipik bulgularının varlığında ekokardiyografide sol ventriküler sistolik disfonksiyonu ($EF \leq \%40$ olması) saptanması ile kanıtlandı.

Malign sıvılara, plevral sıvı sitolojik incelemesi veya akciğer veya plevra biyopsisi ile malign hücrelerin gösterilmesi ile ve diğer plevral sıvı yapan nedenlerin olmaması ile tanı konuldu.

Parapnömonik sıvılar, klinik ve radyolojik olarak akut pnömoni bulgularının varlığı veya plevral sıvı kültüründe bakteri üretilmesi ile konuldu.

Pulmoner emboli tanısı, klinik bulgularla şüphelenilen hastalarda çok detektörlü BT anjiyografi, akciğer ventilasyon/ perfüzyon sintigrafisi testleri ile konuldu.

Tüberküloz plörezi tanısı, plevra biyopsisinde granülomatöz iltihabın gösterilmesi veya plevral sıvı ADA testi ile konuldu.

Üremiye bağlı plevral sıvı tanısı, ek kardiyovasküler hastalığı olmayan, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $< \%10$ 'nun altında olan kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişmiş hastalarda klinik ve radyolojik olarak tanı konuldu.

Hepatik hidrotoraks tanısı ise, öyküsünde kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların klinik ve radyolojik bulgularına göre tanı konuldu.

Diğer nadir görülen eksüdatif ve transüdatif sıvı yapan hastalıkların tanısı belirgin klinik bulgularına veya belirtilmiş tanısal kriterlerine göre konuldu.

3.2. Hasta Dışlama Kriterleri

- 1- Daha önce torasentez yapılmış olgular,
- 2- Torasentez ile püü aspire edilen, klinik ve laboratuvar testler ile ampiyem tanısı alan hastalar,
- 3- Plevral sıvıya neden olabilecek birden fazla hastalığın bir arada bulunduğu hastalar, çalışmanın dışında tutuldu.

3.3. Venöz Kan Örneklemesi

NT-proBNP, EDTA' lı tam kanda, oda sıcaklığında en az 6 saat stabil kaldığı için 6 saat içinde analiz edilmesi önerilir. Aynı hastadan alınan ardışık kan örneklerinde hasta hep aynı pozisyonda olmalıdır (yatar ya da oturur). Kan alımı standart sürede istirahat sonrası alınmalıdır. Gün içi farklılıklar düşünülerek, takip hastalarında kan örnekleri günün aynı saatlerinde alınmalıdır.

Hastalarımızdan NT-proBNP ve diğer biyokimyasal parametrelerin analizi için 15 dakika süreyle sırtüstü ve istirahat pozisyonunda antekübital venden kan alındı ve 6 saat içinde biyokimyasal analiz yapıldı (114-116).

3.4. Plevral Sıvı Örneklemesi

Torasentez basit ve güvenli bir işlemdir. Torasentez steril koşullarda yapılmalıdır. İşlem hastaya anlatılmalı ve öncesinde hastanın onayı alınmalıdır. Kanama diyatezi, kullandığı ilaçlar, lokal anesteziye karşı geçmişte reaksiyon olup olmadığı sorgulanmalıdır. Girişim yeri tespitinde öncesinde çekilen akciğer grafisi yol gösterici olur. İşlem hasta oturur pozisyondayken yapılır ve kollarını bir sandalyeye dayayıp destek alması istenir. Torasentez için perküsyonda matitenin alındığı bölgenin bir interkostal aralık altı uygundur. Seçilen alan antiseptik solüsyonla silindikten sonra işaretlenen bölgeden ponksiyon yapılır (73).

3.5. NT-proBNP Ölçümü

Serum ve plevral sıvı NT-proBNP düzeyi ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle Elecsys 2010 analizatör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak belirlendi. Üretici firmaya göre bu testin %0,8-3 oranında analiz içi değişim katsayısı mevcuttu.

Yöntemin prensibi; yüzeyinde antijen antikör reaksiyonu gerçekleşen manyetik mikropartiküllerin elektroda teması sonrasında, elektroda voltaj uygulanmasıyla başlatılan

elektrokimyasal reaksiyonun lüminesans oluşturmaya esasına dayanır. Lüminesans ise, bir elektron uyarıldığında (rutenyum) veya yüksek enerji seviyesinden daha düşük enerji seviyesine döndüğü zaman oluşan radyant enerji ya da ışık yayılımı ile meydana gelir. İlk olarak numunedeki antijen (NT-proBNP), biotinlenmiş poliklonal NT-proBNP spesifik antikoru ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli poliklonal NT-proBNP spesifik antikoru ile bir kompleks oluşturur. Daha sonra oluşan kompleks, streptavidin etiketli manyetik mikropartiküllerin eklenmesiyle biotin-streptavidin etkileşimi sonucu birbirlerine bağlanırlar. İmmünokomplekslerle yüklü manyetik mikropartiküller akım hücresi içinden geçerken, mıknatısın etkisiyle elektrodun belli bir noktası üzerinde toplanırlar. Kısa bir zaman için bu pozisyonda kalırlar. Daha sonra miktarı belli bir voltaj elektrokemilüminesans reaksiyonu başlatmak üzere uygulanır. Ortaya çıkan ışık yayılması luminometre ile ölçülür. Reaksiyonu tamamlanınca manyetik bilyalar serbest bırakılır ve yıkama solüsyonu ile yıkanarak atılır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Grup varyasyonlarının homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Bazı parametreler bakımından parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği görüldü. Bu parametreler bakımından grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Diğer parametrelerin değerlendirilmesinde Student's t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Fisher Exact test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler Spearman rho korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Sonuçlar n ve % olarak ifade edildi. $P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler için sınır değeri belirlemek amacıyla ROC analizi uygulandı. Veri setinin analizinde SPSS programı (SPSS version 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

4. BULGULAR

Hastanemiz poliklinik, servis ve acil servisine Aralık 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında başvuran ve plevral sıvı tespit edilen ardışık 97 hastaya tanısal torasentez uygulandı. 6 (%6) hasta ampiyem tanısı alması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve 91 hastanın verileri değerlendirildi. Hastalar kalp yetmezliğine bağlı nedenler (Grup 1), kalp yetmezliği dışındaki transüdatif nedenler (Grup 2) ve eksüdatif nedenler (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1’de görülmektedir

Tablo 4.1. Hastaların karakteristik özellikleri.

	Kalp yetmezliği (Grup 1)	Non-kardiyak transüdatlar (Grup 2)	Eksüdatif nedenler (Grup 3)	P
Hasta (n)	23(25,3)	25(27,5)	43(47,3)	
Yaş (yıl)	74(±11,7)	69(±13,5)	61(±16,9)	<i>P=0,619</i>
Cinsiyet (K/E)	8/15	13/12	31/12	<i>P=0,012</i>
Bilateral plevral tutulum	8(32)	9(36)	8(32)	<i>P=0,095</i>
Dişabet varlığı	12(42,9)	9(32,1)	7(25)	<i>P=0,009</i>
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) (%)	40(±11,2)	53(±4,5)	53(±6,7)	<i>P=0,002</i>
Diüretik kullanımı	18(51,4)	9(25,7)	8(22,9)	<i>P<0,001</i>

Hastalar özelliklerine göre gruplar arası farklılık değerlendiriliğinde; gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı farklılık olmaması bize gruplar arasında homojen bir dağılım olduğunu gösterdi. Kalp yetmezliği tanısı erkeklerde daha sıklıkla (K/E=8/15). Eksüdatif nedenler ve özellikle de malign plevral sıvı yapan nedenler kadınlarda daha sık olarak saptandı (K/E=24/4). Kalp yetmezliği olan hastalarda EKO bulgusu olarak EF değeri daha düşüktü (%75), diüretik kullanımı (%51,4) ve dişabet

birlikteliği (%42,9) daha fazlaydı. Kardiyak ve kardiyak olmayan nedenler arasında bilateral sıvı görülme sıklığında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($P=0,095$).

Hastaların transüda-eksüda ayırımı sonuçları ve tanılara göre gruplandırılması Tablo 4.2’de görülmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların tanılarına göre dağılımı.

	Sıvı Tipi		P
	Transüda (n) (%)	Eksüda (n) (%)	
Kalp yetmezliği	22 (47,8)	1 (2,2)	$P<0,001$
KBY	5 (10,9)	2 (4,4)	
Kr.Kc yetmezliği	5 (10,9)	0 (0)	
Parapnömonik sıvı	0 (0)	7 (15,6)	
Malign sıvı	1 (2,2)	15 (33,3)	
Atelektazi	7 (15,2)	1 (2,2)	
İlaça bağlı sıvı	0 (0)	3 (6,7)	
Kardiyak cerrahi sonrası	0 (0)	5 (11,2)	
Batın içi enfeksiyona bağlı	0 (0)	6 (13,3)	
Pulmoner emboli	1 (2,2)	1 (2,2)	
Tübeküloz	0 (0)	1 (2,2)	
Pankreatit	0 (0)	1 (2,2)	
Transfüzyona bağlı	1 (2,2)	0 (0)	
Postpartum	0 (0)	1 (2,2)	
Kist hidatik	0 (0)	1 (2,2)	
Amiloidoz	1 (2,2)	0 (0)	
Meigs sendromu	3 (6,5)	0 (0)	

Hastaların Light kriterlerine göre transüda-eksüda ayırımı yönünden değerlendirme sonuçları ve aldığı tanılara bakıldığında; kalp yetmezliği tanısı alan 23 hastanın sıvısının 22'si transüda, 1'i eksüdaydı. Eksüda olan bu sıvının albumin gradiyenti de (0,76) eksüda ile uyumluydu. KBY'ne bağlı 7 hastanın plevral sıvısının 5'i transüda, 2'si eksüdaydı. Eksüda olan sıvıların albumin gradiyenti ise transüda ile uyumluydu. 16 malign sıvılı hastanın 1'inin sıvısı transüda ile uyumluydu. Bu hastanın EF değeri düşüktü ancak, hemorajik vasıfta olan plevral sıvının sitolojisinde malign hücreler görülmüştü.

Transüda niteliğinde sıvı tespit edilen hastaların plevral sıvı protein, LDH ve albumin seviyesi ile protein, LDH ve albumin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($P<0,001$). Albumin ve protein gradiyenti ile sıvı ve serum proBNP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($P<0,001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Biyokimyasal sonuçların transüda-eksüda ayırımına göre karşılaştırılması.

Biyokimyasal veriler	Transüda yapan nedenler (n=46)	Eksüda yapan nedenler (n=45)	P
Sıvı protein (g/dl)	2,1±1,03 (1,98)	3,8±0,8 (3,91)	$P<0,001$
Serum protein (g/dl)	6,2±1,06 (6,26)	6,3±0,97 (6,3)	$P=0,778$
Sıvı protein/ Serum protein	0,33±0,14 (0,3)	0,61±0,13 (0,63)	$P<0,001$
Sıvı LDH (U/l)	102±43,5 (99,5)	1058±1.894 (293)	$P<0,001$
Serum LDH (U/l)	330±155 (309,5)	330±186 (293)	$P=0,557$
Sıvı/ serum LDH	1,23±5,99 (0,35)	3,21±5,31 (1,16)	$P<0,001$
Sıvı albumin (g/dl)	1,15±0,65 (1,01)	2,21±0,81 (2,21)	$P<0,001$
Serum albumin (g/dl)	3,21±0,74 (3,26)	3,38±0,75 (3,27)	$P=0,302$
Sıvı albumin/ serum albumin	0,34±0,15 (0,32)	0,66±0,18 (0,65)	$P<0,001$
Albumin gradiyenti (g/dl)	1,96±0,63 (2,02)	1,25 ±0,78 (1,07)	$P<0,001$
Protein gradiyenti (g/dl)	4,09±1,05 (4,16)	2,43±1,11 (2,21)	$P<0,001$
Sıvı NT-proBNP (pg/ml)	13151±17.409 (6056)	5922±16.294 (625,2)	$P<0,001$
Serum NT-proBNP (pg/ml)	10917±15.027 (5366)	3634±8.202 (780,6)	$P<0,001$

Değerler ortalama±SS ve ortanca değer olarak verilmiştir.

Kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvılı hastaların sıvı ve serum NT-proBNP değeri, diğer transüda niteliğinde sıvılı hastalardan ve eksüdatif sıvılı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($P<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin gruplara göre dağılımı.

NT-proBNP	Kalp yetmezliği Grup 1 (n=23)	Non-kardiyak transüdalar Grup 2 (n=25)	Eksüda yapan nedenler Grup 3 (n=43)	P
Plevral sıvı (pg/ml)	17260±20706 (6209)	9852±12580 (3995)	5305±16282 (603)	$P<0,001$
Serum (pg/ml)	15149±18301 (6012)	6323±8447 (2923)	3703±8797 (720)	$P<0,001$

Değerler ortalama±SS ve ortanca değer olarak verilmiştir.

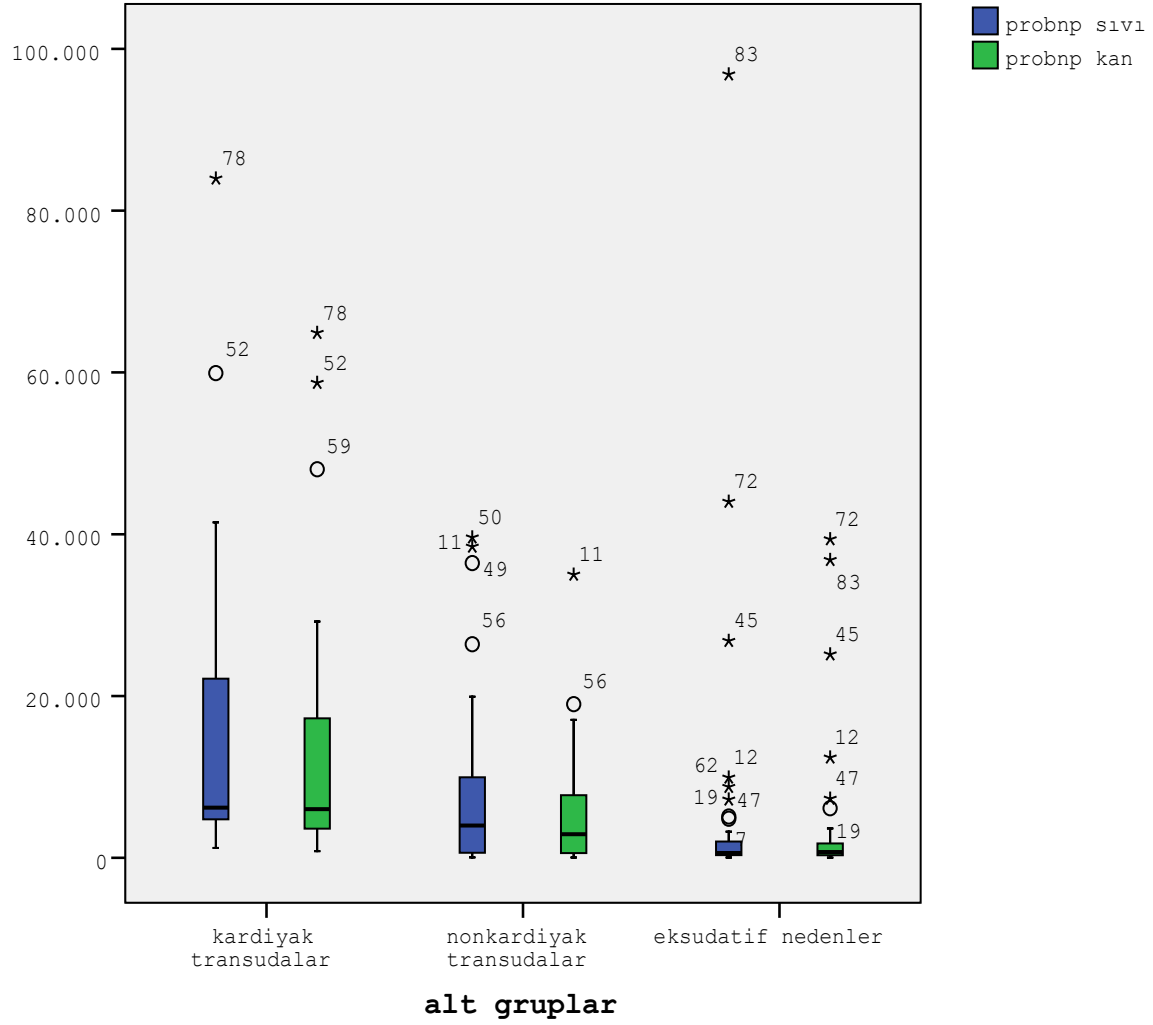
Kalp yetmezliği dışındaki transüdatif nedenlerin plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir. KBY’ne bağlı plevral sıvı proBNP değeri istatistiksel olarak anlamlı farklı ve yüksek saptandı ($P<0,001$).

Tablo 4.5. Grup 2 hastaların sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin Grup 1 ile karşılaştırılması.

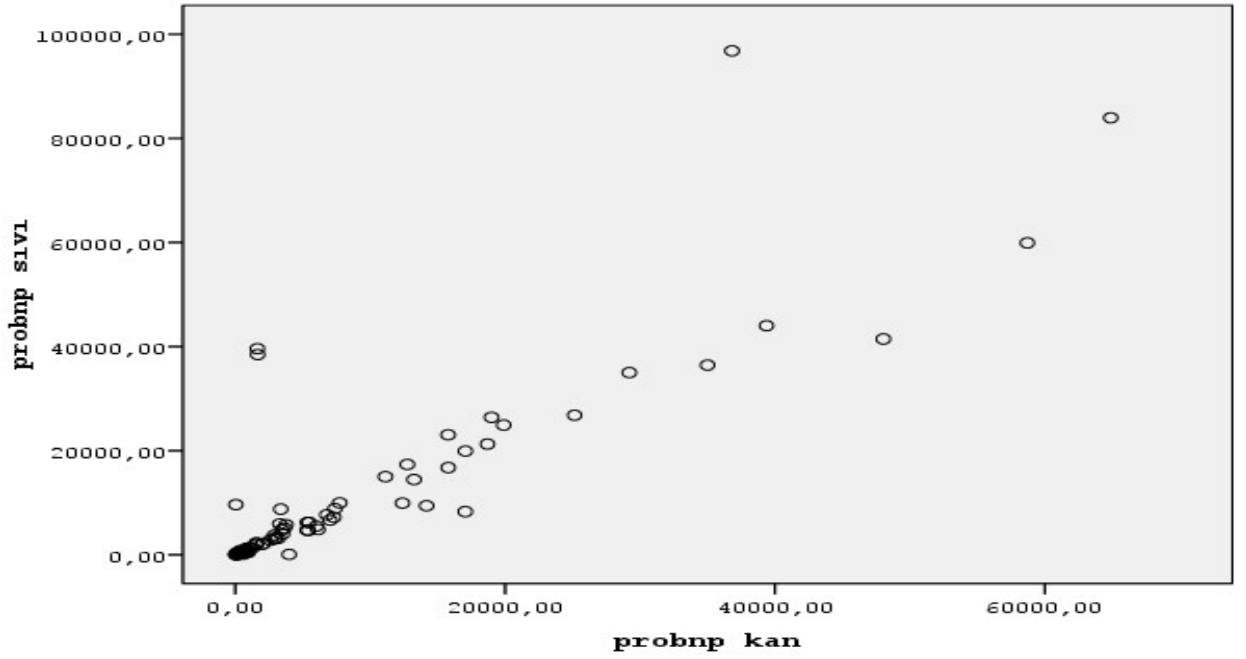
	Kalp yetmezliği (n=23)	KBY (n=7)	Kr. kc yetmezliği (n=5)	Diğer nedenler (n=11)	P
Sıvı proBNP (ng/l)	17260±20706 (6209)	20091±14450 (19919)	8031±17648 (135)	3572±3492 (3088)	$P<0,001$
Serum proBNP (ng/l)	15149±18301 (6012)	12629±12092 (7734)	462±666 (119)	2680±2271 (3048)	

Değerler ortalama±SS ve ortanca değer olarak verilmiştir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda plevral sıvı ve serum NT-proBNP düzeylerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı ve anlamlı düzeyde yüksek ($P<0,001$) olduğu görüldü (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Plevral sıvı ve serum NT-proBNP düzeylerinin hasta gruplarına göre Box-plot görüntülemesi.

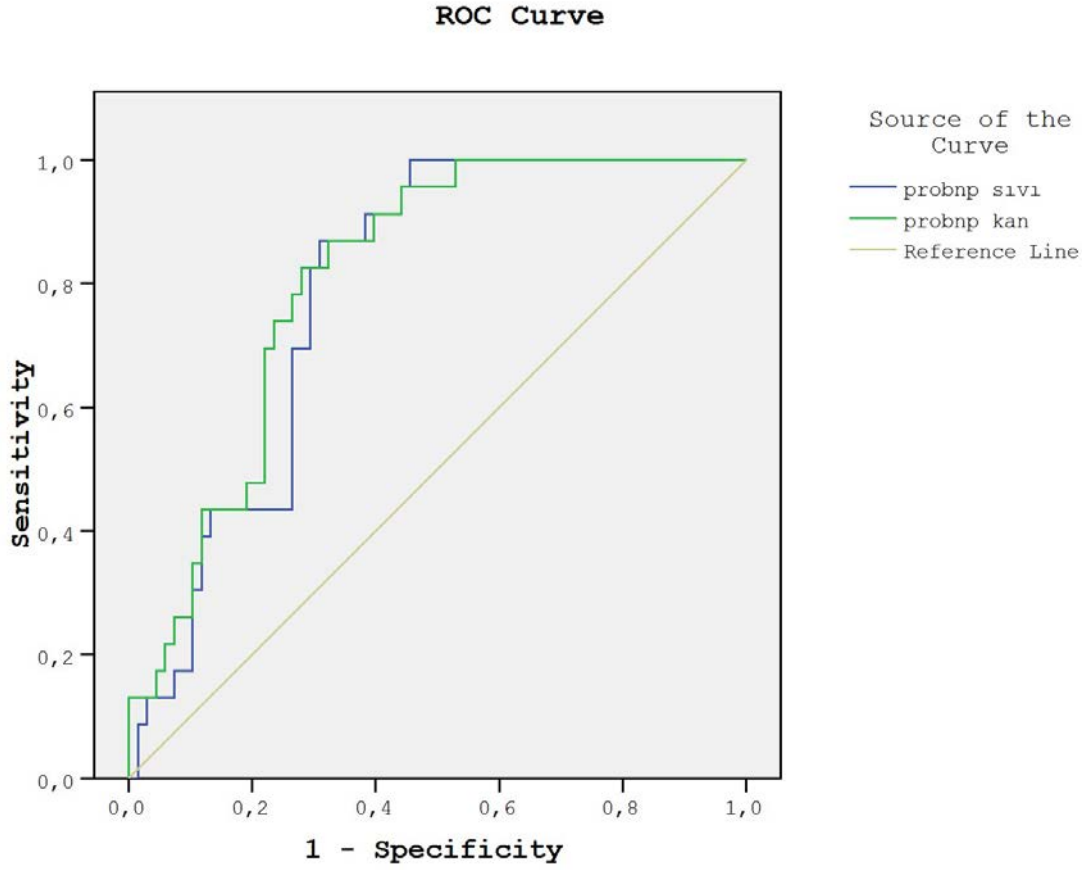


Şekil 4.2. Sıvı ve serum NT-proBNP düzeylerinin korelasyonu ($p<0,001$).

Tüm hastaların plevral sıvı ve serum NT-proBNP seviyeleri için Spearman'ın sıralama korelasyonu 0,892 olarak alındığında $p<0,001$ olarak korelasyon saptandı (Şekil 4.2).

Grup 1'in ROC eğrisi analizine göre, eğri altı alan (EAA), sıvı değeri için; 0,78, serum değeri için 0,81 alındığında plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerleri yüksek tanısal doğruluk gösterdi (Şekil 4.3).

ROC eğrisi analizinden plevral sıvı ve serum proBNP değerleri için, bazı sınır değerlerinde duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değerleri (NPD) ve pozitif prediktif değerleri (PPD) ve doğruluk değerleri tanımlandı. Plevral sıvı NT-proBNP optimal sınır değeri olarak hesaplanan 2184 ng/l için duyarlılık %91, özgüllük %62; serum NT-proBNP optimal sınır değeri olarak hesaplanan 2325 ng/l için duyarlılık %87, özgüllük %66; sıvı için 3503 sınır belirlendiğinde duyarlılık %87, özgüllük %70, serum için 3234 alındığına duyarlılık %83, özgüllük %72 olarak hesaplandı (Tablo 4.6).

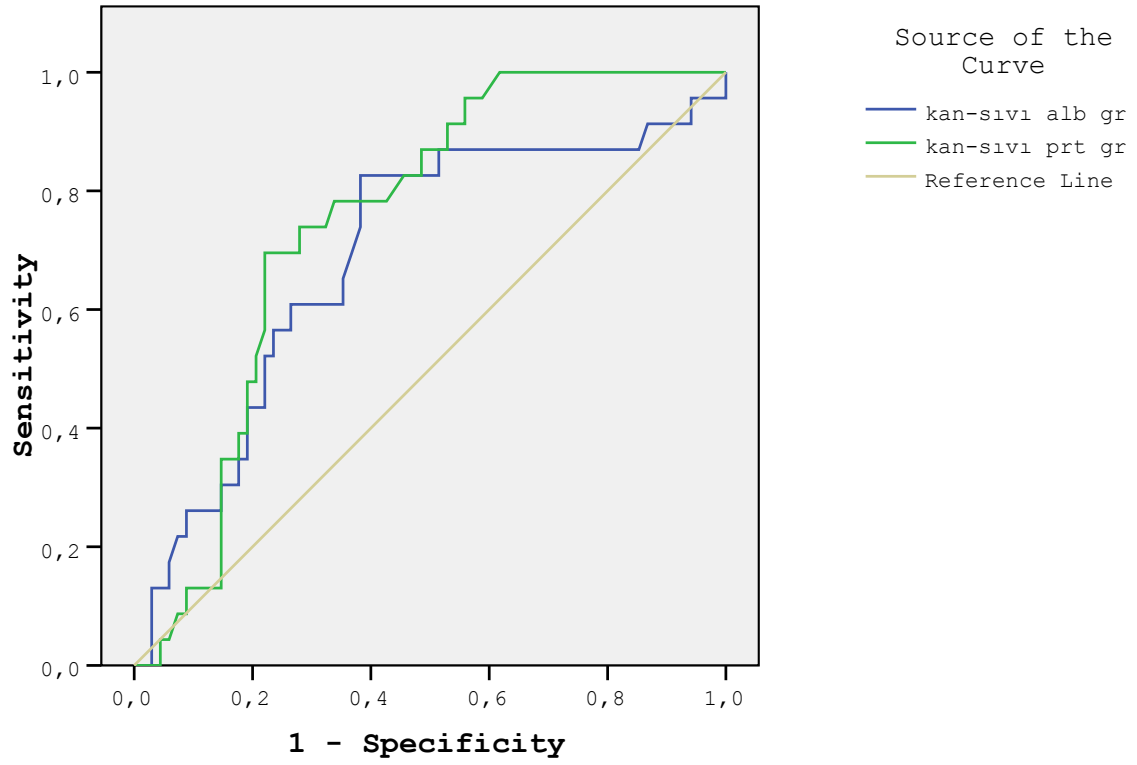


Şekil 4.3. Grup 1 için sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin ROC eğrileri.

Tablo 4.6. Grup 1 için sıvı ve serum NT-proBNP sınır değerlerine göre duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri.

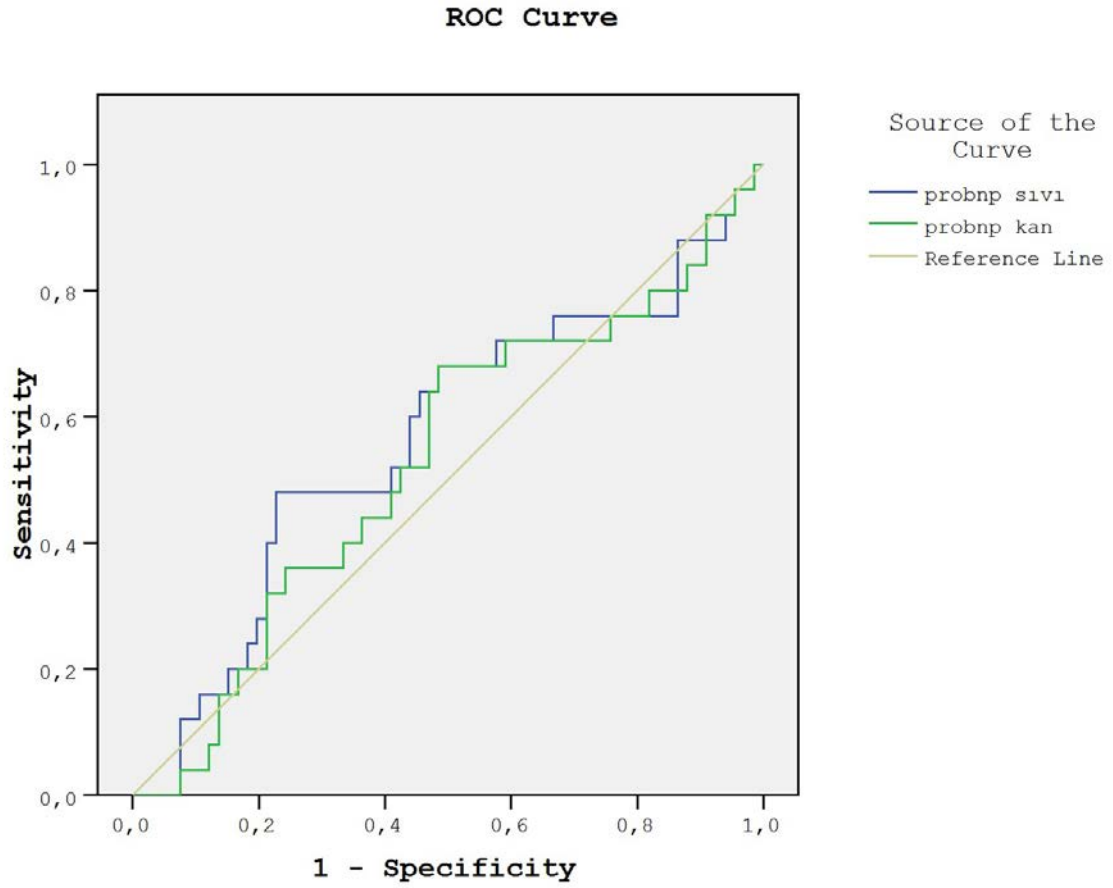
	Sınır değer	Duyarlılık %	Özgüllük %	NPD %	PPD %	Doğruluk %
Sıvı proBNP (pg/ml)	2184	91	62	95	45	70
	3503	87	70	94	49	74
Serum proBNP (pg/ml)	2325	87	66	94	47	71
	3234	83	72	92	50	75

Grup 1 hastaların albumin ve protein gradiyenti değerleri ROC eğrisi analizine göre hesaplandığında EAA 0,69 saptandı. Albumin gradiyenti için sınır değer 1,63 alındığında duyarlılık %82,6, özgüllük %62; protein gradiyenti için 2,95 sınır alındığında duyarlılık %82,6, özgüllük %65 bulundu (Şekil 4.4).



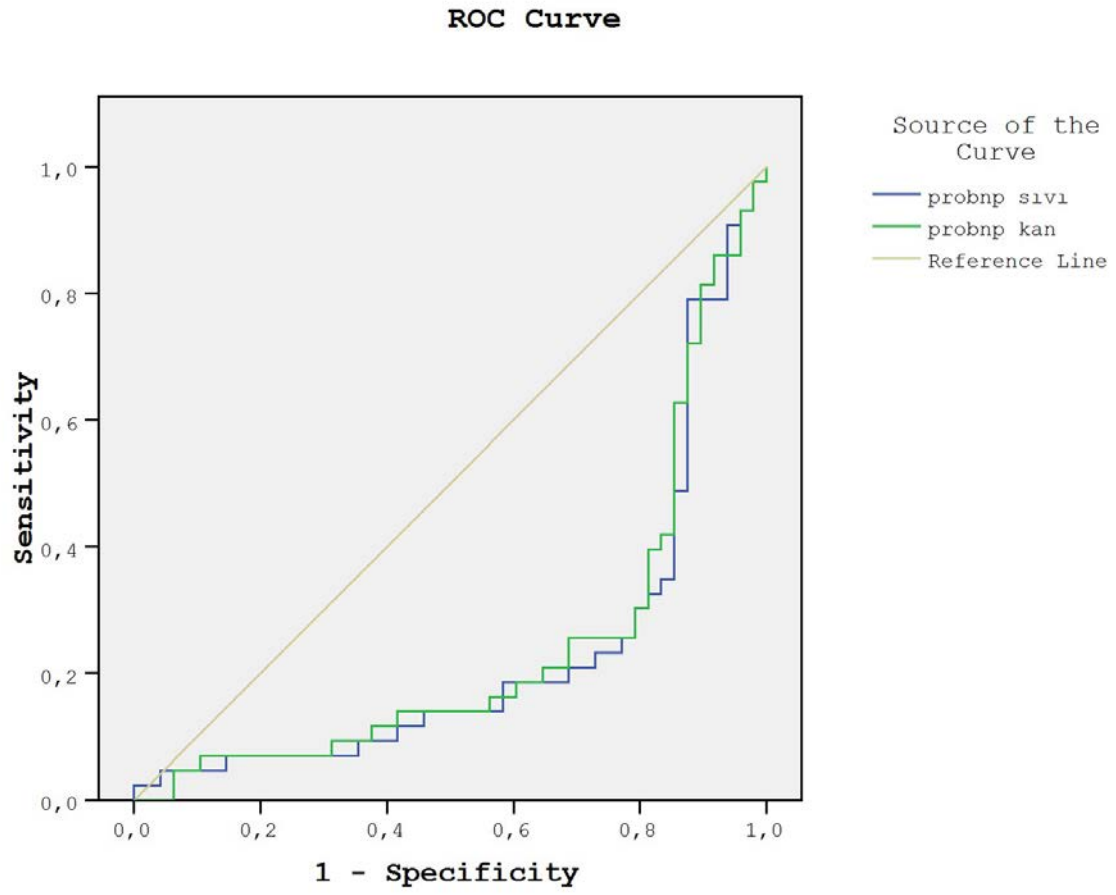
Şekil 4.4. Grup 1 için albumin ve protein gradiyentinin ROC eğrileri.

Grup 2 için, sıvı ve serum proBNP değerlerine ROC eğrisi analizi yapıldığında EAA değerleri sırasıyla 0,564 ve 0,530 saptandı; ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grup 2 için sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin ROC eğrileri.

Grup 3 için, sıvı ve serum proBNP değerlerine ROC eğrisi analizi yapıldığında EAA değerleri sırasıyla 0,230 ve 0,241 saptandı; ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Grup 3 için sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin ROC eğrileri.

5. TARTIŞMA

Kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvının tanısı genellikle transüda niteliğinde plevral sıvının gösterilmesiyle klinik olarak konulur ve genellikle ileri tetkik yapılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir. Light kriterlerinin transüda-eksüda ayırımında halen referans yöntem olduğu görüşü kabul edilmektedir. Ancak özellikle diüretik tedavi almakta olan hastalarda plevral sıvıda LDH ile protein konsantrasyonunun arttığı ve bu kriterin yanlış eksüda tanısına neden olabildiği bilinmektedir (117,118).

Transüda-eksüda ayırımındaki eksikliklerin giderilmesi amacı ile farklı parametreler araştırılmıştır. Bu karışıklığı en aza indirmek için serum ile plevral sıvı arasındaki protein veya albümin gradiyenti en düşük maliyetli yöntem olarak tanımlanmaktadır. Ancak serum plevral sıvı albümin ve protein gradiyentinin de tek başına kullanımının da eksüdatif sıvıların bazılarını transüda olarak değerlendirdiği gösterilmiştir (119). Günümüze dek kullanılan laboratuvar ve klinik değerlendirme yöntemlerine bakıldığında transüdatif sıvıları eksüdatif sıvılardan ayırmada standart Light kriterlerinden üstün olmadığı bildirilmektedir (118,120-124).

Literatürde BNP ve NT-proBNP'nin kalp yetmezliğinin saptanmasında yüksek tanı oranına sahip olduğuna dair çalışmalar vardır (125-127). Acil servise akut nefes darlığı ile başvuran 1586 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada; BNP'nin kalp yetmezliğini, pulmoner nedenlerden yüksek doğruluk oranında ayırdığı (EAA 0,91) ve aynı zamanda yüksek NPD değere sahip olduğu gösterilmiştir (125). Yine acil servise akut başlayan nefes darlığı ile başvuran 3051 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada NT-proBNP'nin kalp yetmezliği tanısında %75 duyarlılık ve %99 NPD'e sahip olduğu saptanmış ve NT-proBNP'nin kalp yetmezliğinin dışlanmasında önemli rolünün olduğu belirtilmiştir (126).

İlk kez Porcel ve ark. tarafından 117 hastanın incelendiği bir araştırmada kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvılı hastaların plevral sıvı NT-proBNP seviyeleri kalp yetmezliği dışında bir sebeple gelişmiş plevral sıvılı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve 6931/ 292 pg/ml, EAA 0,97 hesaplanmıştır. Aynı çalışmada plevra sıvı NT-proBNP'nin optimal sınır değeri 1500 pg/ml olarak hesaplanmış ve duyarlılık, özgüllük ve PPD sırasıyla %91, %93 ve %13 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5.1) (28).

Tablo 5.1. Kalp yetmezliği ilişkili sıvılarda NT-proBNP düzeyinin etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları.

Çalışmalar (yıl)	KY-PS/ NKY-PS (n)	NT-proBNP (sınır değeri)	Duyarlılık %	Özgüllük %	Doğruluk %
Porcel ve ark. (2004)	44/73	PS: 1500 pg/ml	91	93	92
Tomcsányi ve ark. (2004)	14/14	PS: 599-1457 pg/ml	100	100	100
Kolditz ve ark. (2006)	25/68	PS: 4000pg/ml S: 4000pg/ml	92 88	93 93	92 91
Porcel ve ark. (2007)	53/40	PS: 1500 pg/ml S: 1500 pg/ml	92 92	87 85	90 89
Liao ve ark. (2008)	10/30	PS: 2220 pg/ml	100	96	95
Seyhan ve ark. (2008)	51/64	PS: 1092 pg/ml S: 1150 pg/ml	92 90	95 95	93 93
Bizim çalışmamız (2009)	23/68	PS: 2184 pg/ml S: 2325 pg/ml	91 87	62 66	70 71

KY-PS: Kalp yetmezliği ilişkili plevral sıvı, NKY-PS: kalp yetmezliği dışındaki plevral sıvı nedenleri, PS: plevral sıvı, S: serum

Tomcsányi ve ark. 28 kalp yetmezlikli hastada yaptıkları çalışmada plevral sıvı NT-proBNP değerlerinin kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvılı hastaları saptamada 599 pg/ml ile 1457 pg/ml aralığındaki tüm değerlerde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük bildirmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda ROC analizine göre plevral sıvı için sınır değeri 2184 pg/ml alındığında duyarlılık %91, özgüllük %62; 3503 sınır değeri alındığında duyarlılık %87'e düşerken, özgüllük %70'e çıkmıştır. Bunun nedeninin hasta sayılarının daha az ve sadece kalp yetmezliği hastaları ile çalışmasının olabileceğini düşündük.

Kolditz ve ark. çalışmasında kalp yetmezliğine bağlı sıvının non kardiyak sıvılardan ayırımında duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları plevral sıvı için sırasıyla %92, %93, %82, %97 ve %92, serum için sırasıyla %88, %93, %81, %95 ve %91 bulunmuştur. Bu çalışmada da kalp yetmezliğine bağlı sıvılı hastaların tanısında plevral

sıvı ve serum NT-proBNP değerleri yüksek bulunmuştur (EAA her ikisi içinde 0,98). Optimal sınır değeri olarak hem serum hem de plevral sıvı için 4000 pg/ml bildirmişlerdir (31). Bizim çalışmamızda plevral sıvı için sınır değer 2184 pg/ml alındığında duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla %91, %62, %45, %95, %70; serum için 2325 pg/ml sınır değer alındığında %87, %66, %47, %94, %71 bulunmuştur. Plevral sıvı için 3503 pg/ml sınır değer alındığında duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla %87, %70, %49, %94, %74; serum için ise 3234 pg/ml sınır alındığında %83, %72, %50, %92, %75 bulunmuştur. Bunun sebebinin, Kolditz ve ark. plevral sıvı ve serum için önerdikleri 4000 pg/ml sınır değerinin gerek bizim çalışmamız gerekse Porcel ve ark. ve Tomcsányi ve ark. buldukları sınır değerden yüksek olmasından ileri geldiğini düşündük.

Gegenhuber ve ark. plevral sıvı BNP değerlerinin, kalp yetmezliğine bağlı sıvıları kardiyak olmayan sıvılardan başarı ile ayırdığını saptamışlar (EAA:0,97) (30). Bizim de ROC analizine göre bulduğumuz plevral sıvı ve serum proBNP değerleri, kalp yetmezliği için diğer gruplara göre anlamlı bulunmuştur (EAA plevral sıvı: 0,79; EAA serum: 0,81).

Liao ve arkadaşlarının kalp yetmezliği, malignite, pulmoner emboli ve koroner cerrahisi sonrası gelişen sıvı olarak dört gruba ayrılmış 40 hasta ile yaptıkları çalışmada, kalp yetmezliği için plevral sıvı proBNP değeri 5390 pg/ml bulunmuş ve diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. ROC analizine göre plevral sıvı için tespit edilen 2220 pg/ml sınır değer olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %96,7 bulunmuştur (128). Bizim kalp yetmezliği için plevral sıvı proBNP değerimiz 6209 pg/ml olup diğer gruplarla karşılaştırdığımızda anlamlı bulunmuştur.

Ülkemizden 115 hasta ile yapılmış Seyhan ve ark. yaptığı çalışmada plevral sıvı için sınır değer 1092 pg/ml olarak kabul edildiğinde duyarlılık %92, özgüllük %95; serum için sınır değer 1150 pg/ml alındığında %90, %95 hesaplanmıştır (129). Bizim çalışmamızda plevral sıvı için sınır değer 2184 pg/ml alındığında duyarlılık %91, özgüllük %62; serum için 2325 pg/ml sınır değer alındığında sırasıyla %87 ve %66 bulunmuştur. Plevral sıvı için 3503 pg/ml sınır değer alındığında duyarlılık %87, özgüllük %70; serum için ise 3234 pg/ml sınır alındığında sırasıyla %83 ve %72 saptanmıştır. Bu sonuçlara göre bizim eşik değerimiz daha yüksek olmasına rağmen plevral sıvı için duyarlılık değerleri benzer ancak özgüllük değerleri daha düşük bulunmuştur. Bu farklılık, 1. kalp yetmezliği tanısı alan hasta sayımızın diğer kardiyak olmayan ve eksüdatif nedenlere göre daha az olması, 2. karma bir hasta grubu üzerinde çalışmamız ve 3. hasta gruplandırmasını plevral sıvı nedenleri belirlendikten sonra yapmamıza bağlanabilir.

Plevral sıvı NT-proBNP sınır değeri olan 2184 pg/ml değeri, Liao ve arkadaşlarının bildirdiği 2220 pg/ml değeri ile kıyaslanabilir bir değerdir ancak bizim duyarlılık ve özgüllük değerlerimiz daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın önemli bir sonucu; plevral sıvı ile serum NT-proBNP seviyelerinin yakın korele bulunması ve plevral sıvı ile serum NT-proBNP seviyelerinin kalp yetmezliğine bağlı sıvıların tanımlanmasında tanı değerlerinin yüksek ve birbirine çok yakın olmasıdır. Bu sonuç, Tomcsányi ve ark. ile Kolditz ve ark. bulduğu sonuçlar ile uyumludur. Plevral sıvı ile serum NT-proBNP seviyelerinin yakın korele bulunması plevral sıvıdaki NT-proBNP'nin serumdan köken almış olabileceği ve düşük molekül boyutu nedeniyle plevral boşluğa kolaylıkla geçtiği görüşünü desteklemektedir (130). Bu sonuçların ışığı altında, NT-proBNP düzeyinin plevral ya da serum çalışmasının kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvıları tanımlamada aynı değere sahip olduğu ve bu nedenle torasenteze göre daha girişimsel olmayan serum düzeyi ölçümünün rutin kullanımda tercih edilebileceği söylenebilir.

Albumin gradiyentine göre değerlendirme sonuçlarına baktığımızda; Porcel ve arkadaşlarının çalışmasında kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvısı olan 35 hastanın 10'u Light kriterlerine göre eksüda olarak sınıflandırılmıştır. Bu 10 hastanın plevra NT-proBNP değerleri 1500 pg/ml'nin üzerinde saptanmıştır (28). Kolditz ve arkadaşlarının çalışmasında, 25 kalp yetmezliğine bağlı sıvısı olan hastadan Light kriterlerince yanlış olarak eksüda saptanan 9'unda plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerleri sınır değerinin üzerinde saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda 23 kalp yetmezliği tanısı alan hastadan birinin sıvı sonucu Light kriterlerine ve albumin gradiyentine göre eksüda olarak sınıflanmıştır. Bu hastanın plevral sıvı NT-proBNP değeri (6209 pg/ml) sınır değer olan 2184 pg/ml'den ve serum NT-proBNP değerinin (5341 pg/ml) sınır değer olan 2325 pg/ml'den yüksek tespit edilmesi, bu grup hastalarda girişimsel yöntemlerden önce serum veya plevral sıvı NT-proBNP'nin ölçümünün faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda yayınlanmış bir çalışmada, acil servise akut nefes darlığı nedeniyle başvuran hastalarda hızlı BNP ölçümünü içeren stratejinin hastaneye ve yoğun bakıma yatış ihtiyacını %10, hastanede kalış süresini 3 gün ve toplam maliyeti 1800 \$ azalttığı gösterilmiştir (127). Çalışmamızda, 100 hasta için hedeflenmiş plevral sıvı ve serum NT-proBNP maliyeti 12540 TL (16500 \$) olduğu göz önünde bulundurulduğunda, plevral sıvı ve serum NT-proBNP'nin plevral sıvılı olgularda rutin olarak gönderilmesinden ziyade seçilmiş olgularda kullanılmasının ve rutinde daha az maliyeti olan biyokimyasal parametrelere yönelmenin doğru bir yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, diğer kardiyak olmayan nedenlere bağlı 23 transüdatif sıvılı hastanın plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerleri, kalp yetmezliğine bağlı sıvılara göre belirgin olarak düşüktü (Tablo 4.4). KBY'ne bağlı 7 plevral sıvılı hastanın NT-proBNP değeri Grup 1 ve Grup 2'deki diğer kardiyak olmayan nedenlere göre daha yüksek (19919 pg/ml) bulundu (Tablo 4.5). KBY'li hastalardaki bu yüksek plazma BNP düzeylerinin nedenleri; hücre dışı sıvı artışı, azalmış renal natriüretik peptit klirensi, artmış sol ventrikül dolum yükü ve diyastol sonu basınçları ile açıklanabilir. Çalışmamızda KBY'li hasta sayısının az olması KBY'ni ayrı bir grup olarak değerlendirmemize olanak vermemiştir. Ancak bu sonuç daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda sıvı proBNP'nin ayırıcı tanısında KBY'ne ek olarak kalp yetmezliği de olan hastaların dışlanması koşulu ile yol gösterici olabileceğini düşündürmüştür.

Porcel ve ark. başka bir çalışmalarında 40 kalp yetmezliğine bağlı sıvısı olan hastanın 8'ini Light kriterlerine göre albumin gradiyenti ile karşılaştırdıklarında yanlış olarak eksüda saptadıklarını belirtmişlerdir. Bu hastaların 6'sının albümin gradiyentinin >1,2 g/dl (bu hastalardan birinin NT-proBNP değerleri sınır değer altında) ve yine 6'sının plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerinin sınır değer üzerinde (bu hastalardan birinin albümin gradiyenti <1,2 g/dl) saptandığı belirtilmiştir (32). Serum ve plevral sıvı NT-proBNP ölçümünün serum-plevra albümin gradiyentine üstün olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin kalp yetmezliği tanısına katkısı, Light kriterleri parametrelerinden olan serum protein, albumin ve LDH düzeylerine göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Ayrıca serum NT-proBNP değeri EAA (0,81), serum plevral sıvı albümin gradiyentinden (0,69) istatistiksel olarak yüksek bulunmasına rağmen serum ve plevral sıvı NT-proBNP değerleri serum plevral sıvı protein gradiyentinden üstün bulunmamıştır (Tablo 4.3).

Bu sonuçlara dayanarak, özellikle kalp yetmezliğine bağlı olduğu düşünülen ancak plevral sıvı analiz sonuçlarının transüdayı desteklemediği ya da çelişkili olduğu hastalarda, serum ya da plevral sıvı NT-proBNP ölçümünün değerlendirilmesinin gerekli olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca, KBY'li hastalardaki plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında NT-proBNP'nin rolünü araştırmaya yönelik geniş hasta gruplarında yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

6. SONUÇ

Bu araştırmada elde ettiğimiz sonuçlar şöyle özetlenebilir;

1. Light kriterleri, günümüze kadar transüda-eksüda ayırımında geçerliliği devam eden en önemli tanı yöntemidir. Ancak, kalp yetmezliği nedeniyle diüretik tedavi kullanımı sonucu transüdatif sıvılar eksüda gibi nitelendirilebilir. Bu amaçla transüda-eksüda ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip serum-plevral sıvı albumin gradiyenti ve plevral sıvı, serum NT-proBNP düzeyleri kullanılabilir. Maliyet göz önünde bulundurulursa albumin gradiyentinin öncelikle tercih edilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

2. Çalışmamızda kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvı ve serum NT-proBNP düzeyleri diğer kardiyak olmayan ve eksüdatif nedenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak, duyarlılık ve özgüllük dikkate alındığında sonuçlar daha düşük saptanmıştır. Bu konuyu aydınlatacak daha geniş hasta sayılarının olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

3. Kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda plevral sıvı ile serum NT-proBNP seviyeleri yakın korele bulunmuştur. NT-proBNP düzeyinin plevral sıvı ya da serum çalışmasının kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvıları tanımlamada aynı değere sahip olduğu düşüncesi ve torasenteze göre daha girişimsel olmayan bir tetkik olması nedeniyle serum NT-proBNP düzeyi ölçümü rutin kullanımda tercih edilebilir.

4. KBY'ne bağlı plevral sıvılı hastaların plevral sıvı NT-proBNP değeri, kalp yetmezline bağlı plevral sıvı düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda plevral sıvı NT-proBNP ölçümü, KBY'ne bağlı plevral sıvıların ayırıcı tanısında, KBY'ne ek olarak kalp yetmezliği olmayan hastalarda yol gösterici olabilir.