

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

**MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİN-1'İN MALİGN
PLEVRAL EFÜZYON GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Fatih TEKİN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2021

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

**MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİN-1'İN MALİGN
PLEVRAL EFÜZYON GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Fatih TEKİN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2021

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Deniz KÖKSAL

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanının Prof. Dr. Deniz KÖKSAL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Fatih Tekin

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları bölümünde uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgileri ve tecrübesi ile bana yol gösteren, tezimde yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, her daim desteğini hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Deniz Köksal'a, başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Lütfi Çöplü, Prof. Dr. Z. Toros Selçuk, Prof. Dr. Ali Fuat Kalyoncu, Prof. Dr. Gül Karakaya, Doç. Dr. Sevinç Sarıncı Ulaşlı, Doç. Dr. Ebru Damadoğlu, Doç. Dr. Elif Babaoğlu, Dr. Öğr. Gör. İlim İrmak'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezim sırasında beraber çalıştığım Biyokimya Ana bilim dalı'ndan Prof. Dr. Zeliha Günnur DİKMEN, Göğüs Cerrahisi Anabilim dalından Prof. Dr. Erkan DİKMEN, Radyoloji Anabilim dalından Prof. Dr. Devrim AKINCI, Patoloji Analim dalından Doç. Dr. Sevgen Çelik ÖNDER, Biyoistatistik Dalından Dr. Öğr. Üyesi Sevilay KARAHAN hocalarıma, asistan arkadaşlarım Dr. Rıdvan BAYLER, Dr. Burcu ANCIN, Dr. Merve YILMAZ, Dr. Onur Aktan', biyolog Yasin KIRAN'a,

Eğitim ve çalışma sürecimi benimle paylaşan, bölümde saygı ve sevgi içinde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Hayatımda olmasından mutluluk duyduğum, her koşulda yanımda olan ve beni destekleyen , desteğini sonsuz hissettiğim eşim Nebahat BAŞIBÜYÜK TEKİN'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fatih TEKİN

Ankara

2021

ÖZET

Tekin, F., Monosit Kemoatraktan Protein-1'in Malign Plevral Efüzyon Gelişimindeki Rolü, Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021. Plevral efüzyonların (PE) en sık nedenlerinden biri olan malign plevral efüzyonun (MPE) oluşum mekanizması net olarak bilinmemektedir ve primer olarak sıvı oluşumunun önlenmesine yönelik tanımlanmış tedavi yöntemi yoktur. Mevcut tedavi yaklaşımları plevral boşlukta biriken sıvının drenajına veya iki plevra yaprağının plörodez işlemi ile yapıştırılarak sıvı toplanmasının önlenmesi şeklindedir. Bu çalışmada MPE'de sıvı oluşumunda rol aldığını düşünülen ve tedavide hedef olabilecek bir molekül olan monosit kemoatraktan protein (MCP-1)'in rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Prospektif olarak yürütülen çalışmaya, 30.06.2019-30.01.2021 tarihleri arasında PE'si olup tanı ve/veya tedavi amaçlı PE örneği alınan 100 hasta dahil edildi. Hastalar MPE (n=56), benign eksuda (n=27) ve transuda (n=17) grubu olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. MCP-1 düzeyi medyan değerleri Grup 1'deki hastalarda 1303 pg/ml, Grup 2'dekilerde 926 pg/mg ve Grup 3'tekilerde 211 pg/ml olarak saptanmış olup üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). MCP-1 düzeyleri, MPE ve benign eksuda grubunda, transuda grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek ve benzer düzeyde bulundu ($p=1,0$). Plevral sıvıdaki MCP-1 ve LDH düzeyleri, hem tüm hasta grubunda ($r=0,61$; $p<0,001$) hem de MPE ve benign eksuda grubu birlikte ele alındığında ($r=0,38$; $p=0,001$) pozitif korelasyon göstermekteydi. Hastalar plevral sıvı miktarlarına göre az-orta ve masif olarak gruplandığında, MPE grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da plevral sıvı miktarı arttıkça MCP-1 düzeyinin arttığı görüldü. MPE ve benign eksuda grubu birlikte değerlendirildiğinde ise plevral sıvı miktarı arttıkça MCP-1 düzeylerinin anlamlı ölçüde arttığı görüldü ($p=0,007$). Sonuç olarak; MPE grubunda MCP-1 düzeylerinin yüksek olduğu, bu yüksekliğin LDH düzeyiyle ve artan sıvı miktarı ile pozitif korele olduğu görüldü. Tümöre eşlik eden inflamasyonun sıvı oluşumunda rolü olabileceği ve MCP-1'i hedefleyecek biyolojik tedavilerin geliştirilmesinin MPE tedavisine katkı sağlayabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, malign plevral efüzyon, monosit kemoatraktan protein-1, inflamasyon, tedavi.

ABSTRACT

Tekin, F., The Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in the Development of Malignant Pleural Effusion, Hacettepe University Department of Chest Diseases Specialty Thesis, Ankara, 2021. The mechanism of formation of malignant pleural effusion (MPE), which is one of the most common causes of pleural effusions (PE), is not clearly known and there is no defined treatment method primarily aimed at preventing fluid formation. Current treatment approaches are the drainage of the fluid accumulated in the pleural cavity or the prevention of fluid accumulation by adhering two pleural leaves with pleurodesis. In this study, we aimed to investigate the role of MCP-1, a molecule that is thought to play a role in the development of MPE and which can be targeted for the treatment of MPE. One hundred patients who had PE and underwent diagnostic and/ or therapeutic thoracentesis were included in this prospective study which is conducted between the dates 30.06.2019-30.01.2021. The patients were evaluated in 3 groups as MPE (n = 56), benign exudate (n = 27) and transudate (n = 17) groups. The median values of MCP-1 level were determined as 1303 pg/ml in patients in Group 1, 926 pg/ml in Group 2 and 211 pg/ml in Group 3, and the difference between the three groups was statistically significant ($p < 0.001$). MCP-1 levels were found to be significantly higher and similar in the MPE and benign exudate group compared to the transudate group ($p = 1.0$). Pleural fluid MCP-1 and LDH levels were positively correlated both in the whole patient group ($r = 0.61$; $p < 0.001$) and when the MPE and benign exudate groups were considered together ($r = 0.38$; $p = 0.001$). When the patients were grouped as low-moderate and massive according to their amount of pleural fluid, it was observed in the MPE group that MCP-1 levels increase as the amount of pleural fluid increases, although it did not reach a statistical significance. When MPE and benign exudate groups were evaluated together, it was observed that MCP-1 levels significantly increase as the amount of pleural fluid increases ($p = 0.007$). In conclusion; it was observed that MCP-1 levels were high in the MPE group, and this elevation was positively correlated with pleural fluid LDH levels and increased amount of pleural fluid. It was thought that the inflammation accompanying the tumor may have a role in fluid formation and the development of biological therapies which targets MCP-1 may contribute to the management of MPE.

Keywords: Pleural effusion, malignant pleural effusion, monocyte chemoattractant protein-1, inflammation, treatment.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Plevral Efüzyon	2
2.1.1 Plevranın Anatomi, Fizyolojisi ve Histolojisi.....	2
2.1.2 Plevral Efüzyon Tanımı ve Nedenleri.....	3
2.2 Plevral Efüzyona Tanısal Yaklaşım	6
2.2.1 Torasentez İşlemi	7
2.2.2 Plevral Sıvının Görünümü	11
2.2.3 Plevral Sıvının Analizi.....	11
2.2.4 Plevral Sıvı Sitolojisi	12
2.2.5 Plevral Biyopsi	13
2.3 Malign Plevral Efüzyon	14
2.4 Malign Plevral Efüzyon Tedavisi	15
2.4.1 Boşaltıcı Torasentez.....	17
2.4.2 Plörodez.....	17
2.4.3 Kalıcı Plevral Kataterler.....	18
2.5 Monosit Kemoatraktan Protein-1.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1 Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu	22
3.1.1 Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:	22
3.1.2 Araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri:.....	22
3.2 Araştırma Yöntemi ve Verilerin Toplanması	23
3.3 Biyokimyasal Analizler.....	24
3.3.1 Plevral sıvı örneklerinde MCP-1 düzeyinin analizi.....	25
3.4 İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	27

5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR	41
EKLER	53

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
ARB	: Aside dirençli basil
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ECOG	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immun Assay</i>
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KPİB	: Kapalı Plevra İğne Biyopsisi
KPK	: Kalıcı Plevral Katater
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Faktör-1
MPE	: Malign Plevral Efüzyon
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PAAG	: Posterior-Anterior Akciğer Grafisi
PE	: Plevral Efüzyon
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PKİB	: Perkütan Kesici İğne Biyopsisi
PNP	: Pürin Nükleotid Fosforilaz
PPE	: Parapnömonik Efüzyon
PS	: Plevral sıvı
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
VATS	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VKSS	: Vena Kava Süperior Sendromu
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Plevral boşluk ve plevral sıvı oluşumunu dengeleyen kuvvetler	2
Şekil 2. Arka-ön çekilmiş akciğer grafisinde sağ hemitoraksta 2. önkot seviyesine uzanan, parabol çizen ve mediyasteni karşı tarafa iten plevral efüzyon görünümü.....	7
Şekil 3. a) Hastanın sırtından yaklaşımla tanısal torasentez işlemi b) Plevral sıvının makroskopik görünümü; sırasıyla seröz, serohemorajik ve hemorajik plevral sıvı	9
Şekil 4. İnterkostal damar ve sinir paketi ve torasentez sırasında iğne giriş yerinin görünüşü.....	10
Şekil 5. Ultrasonografi eşliğinde plevral efüzyonun eşlik etmediği plevral kalınlaşmadan iğne ile biyopsi alınması	14
Şekil 6. Malign plevral efüzyon tedavisinde izlenecek algoritma	19
Şekil 7. Çalışmaya alınan hastaların sınıflandırılması	23
Şekil 8. Kanser oranının MPE ve benign eksuda grubundaki dağılımı.....	28
Şekil 9. MCP-1 düzeyinin çalışma gruplarına göre dağılımı (Kutu-çizgi grafiği)	31
Şekil 10. MCP-1 düzeyinin çalışma gruplarına göre saçılım grafiği (ortadaki çizgi ortalamayı göstermektedir)	31
Şekil 11. MCP-1 ve plevral LDH düzeyinin tüm hastalardaki dağılımının korelasyon grafiği.....	32
Şekil 12. MCP-1 ve plevral LDH düzeyinin Grup 1 ve Grup 2'deki dağılımının korelasyon grafiği.....	33
Şekil 13. MPE grubunda plevral sıvı miktarına göre MCP-1 düzeyi dağılımı (kutu-çizgi grafiği).....	34
Şekil 14. MPE grubunda plevral sıvı miktarına göre MCP-1 düzeylerinin saçılım grafiği (ortadaki çizgi ortalamayı göstermektedir).....	34
Şekil 15. MPE ve benign eksuda grubundaki hastaların sıvı miktarlarına göre MCP-1 düzeyinin dağılımı (kutu-çizgi grafiği).....	35
Şekil 16. MPE ve benign eksuda grubundaki hastaların sıvı miktarlarına göre MCP-1 düzeyinin saçılım grafiği (ortadaki çizgi ortalamayı göstermektedir).....	36

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Plevral efüzyon oluşum mekanizmaları	4
Tablo 2.2. Light Kriterleri	4
Tablo 2.3. Eksuda ve transuda vasfında sıvı oluşumuna en sık neden olan klinik durumlar	5
Tablo 2.4. Plevral sıvının görünümüne göre tanısal yaklaşım	11
Tablo 2.5. LENT skorlama sistemi	16
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve plevral sıvı özellikleri	27
Tablo 4.2. Hasta tanılarının çalışma gruplarına göre dağılımı.	29
Tablo 4.3. Plevral sıvı ve serumda biyokimyasal analizler.	30
Tablo 4.4. MCP-1 düzeyi medyan, en düşük ve en yüksek değerlerinin gruplara göre dağılımı.	32
Tablo 4.5. MPE grubunda yer alan hastaların plevral sıvı miktarına göre MCP-1 düzeyi medyan ile en düşük ve en yüksek değerleri.	33
Tablo 4.6. MPE ve benign eksuda grubu birlikte değerlendirildiğinde plevral sıvı miktarına göre MCP-1 düzeyleri.	35

1. GİRİŞ

Plevral efüzyon (PE), akciğer ve sistemik hastalıklar sonucunda plevral aralıkta sıvı birikmesidir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY), malignite, pnömoni, tüberküloz başta olmak üzere birçok hastalık PE oluşumuna neden olabilmektedir. PE'nin etyolojisine yönelik karakterinin belirlenmesi için, öncelikle eksuda mı transuda mı ayrımının yapılması gerekir. Bu ayırım için uzun yıllardır Light Kriterleri kullanılmaktadır (1).

Eksuda vasfındaki sıvıların en sık görülen nedenlerinden biri olan malign plevral efüzyon (MPE), dünya çapında yaygın bir morbidite nedenidir (2). MPE, sıklıkla ileri evre malignitelere eşlik eden, hastaların yaşam kalitesini bozan ve yaşam süresini kısaltan klinik durumdur. Günümüzde MPE tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri, temel olarak biriken plevral sıvının drenajı veya plörodez ile iki plevra yaprağının yapıştırılması sonucunda sıvı toplanmasının engellenmesi yönelik girişimsel işlemlerdir (3, 4). MPE'nin oluşum mekanizması tam anlamıyla aydınlatılmadığından (5) plevral sıvı (PS) oluşumunu engellemeye yönelik kanıtlanmış bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır.

MPE, temel olarak vasküler permeabilite artışı ve lenfatik drenajın tümör hücrelerinin infiltrasyonu nedeniyle bozulması sonucu oluşmaktadır (5). Vasküler permeabilite artışının altında tümörün neden olduğu inflamasyonun yattığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar bir sitokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), plevral boşlukta bulunan mezotelyal, endotelyal ve diğer inflamatuvar hücrelerden salgınır. MCP-1, monosit ve makrofajların migrasyon ve infiltrasyonunda görev alır (6, 7). Yapılan deneysel çalışmalarda, MCP-1'in benign PS oluşumuna neden olduğu ve MCP-1 blokajı ile PS oluşumunun azaldığı ortaya konulmuştur (8, 9). MCP-1 blokajı ile MPE tedavisinde, PE'nin gerilediği de gösterilmiştir (10).

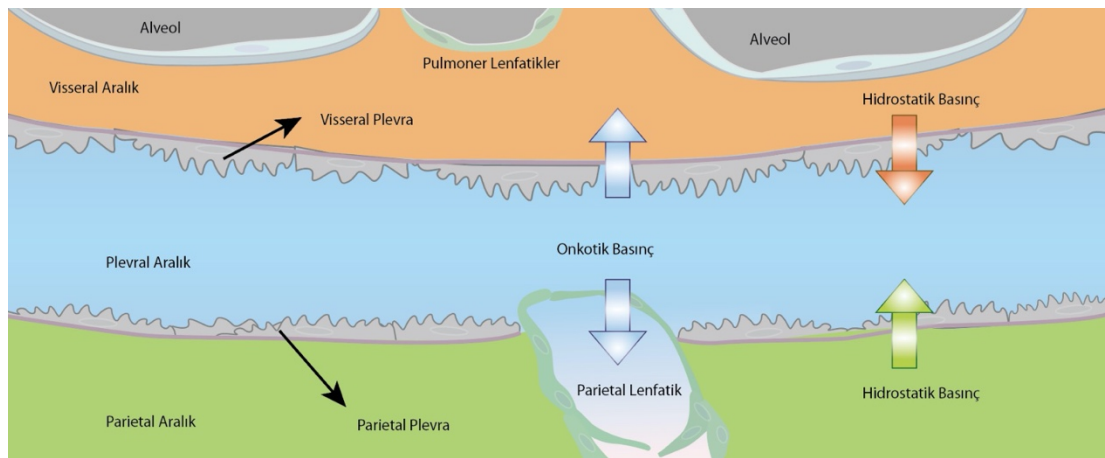
Prospektif olarak yürütülen bu çalışmada, MPE'de sıvı oluşumunda rol aldığını düşünülen ve tedavide hedef olabilecek bir molekül olan MCP-1'in rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Plevral Efüzyon

2.1.1 Plevranın Anatomi, Fizyolojisi ve Histolojisi

Plevra, akciğer parankimi, mediasten, diyafram ve göğüs duvarını saran seröz bir membrandır. Visseral ve parietal plevra olmak üzere iki bölümden oluşur. Visseral plevra akciğer parakimi ve inter lobar fissürleri örterken; visseral plevra, göğüs duvarı, diyafram ve mediasteni sarar. İki plevra yaprağı arasında birbirlerine sürtünmeyi azaltan ve hareketlerini kolaylaştıran bir miktar (0,1-0,2 ml/kg) sıvı bulunmaktadır (11). Bu sıvının protein konsantrasyonu düşük, pH değeri seruma göre alkali, glukoz düzeyi ise serum ile benzerdir. İnflamatuvar hücre içermez. Sistemik ve pulmoner dolaşımdaki hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki hassas dengeden dolayı plevral sıvı miktarı fizyolojik olarak 15 ml'yi aşmamaktadır (12-14). Bu denge Starling kuvvetleri, parietal plevra stomalarında lenfatik drenaj, parietal ve visseral plevra mezotelinden elektrolitlerle birlikte sıvı emilimiyle sağlanır (15-17). Starling kuvvetlerine göre sıvı ve elektrolitlerin membran boyunca filtrasyon ya da emilimi, membranın her iki tarafındaki hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki denge tarafından belirlenir (18). Parietal plevrada bulunan lenfatik damarlar, plevral sıvı emiliminden sorumlu olup plevral sıvı oluşumundaki artışı 20 kata kadar dengeleyebilecek şekilde emilim hızını artırabilir. Bu nedenle, PE oluşması için üretim hızının emilim hızını aşması, emilimin azalması ya da bu iki durumun birlikte görülmesi gerekmektedir (19).



Şekil 1. Plevral boşluk ve plevral sıvı oluşumunu dengeleyen kuvvetler

Her iki plevra yaprağı; tek sıra mezotel hücreleri, submezotelyal bağ dokusu, yüzeysel fibroelastik tabaka, gevşek bağ dokusu ve derin fibroelastik tabaka olmak üzere 5 katmandan oluşur (20). Mezotel hücreleri, mikrovillüs ve pinositik veziküller içeren plevral boşluğu döşeyen hücrelerdir (21). Bu hücrelerden oluşan mezotelyum tabakası plevral aralığa kaygan ve koruyucu bir bariyer sağlar. Bunun yanı sıra mezotelyal hücreler, sıvı ve hücrelerin serozal boşluklar boyunca taşınmasını, antijen sunumu, inflamasyon ve doku onarımı, pıhtılaşma ve fibroliz ve tümör adhezyonu gibi olaylarda rol alır. Mezotelyal hücreler, sitokin, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks proteinleri, proteazlar ve diğer inflamatuvar araçları salgılayarak, inflamasyon ve doku yenilenmesinde rol alırlar (22, 23). İnflamatuvar hücrelerin hasarlanma bölgesinde toplanmaları mezotelyal hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını, proliferatif faktörler ve kemotaktisik sitokinlerin ise plevral membranların yenilenme sürecini uyardığı düşünülmektedir (24).

2.1.2 Plevral Efüzyon Tanımı ve Nedenleri

Plevral aralıkta sıvı birikmesi PE olarak adlandırılır ve sıklıkla sistemik sorunlar sonucu oluşur. PE kapiller basıncın artması, onkotik basıncın azalması, plevral membranda geçirgenliğin artması veya lenfatik drenajın bozulması gibi birçok nedenden oluşabilmektedir (25). Sıvı birikimi, üretim hızı emilim hızını aştığında görülür. Bu birçok farklı mekanizma ile olabilmekte ve çoğunlukla üretimdeki artış ile emilimdeki azalma birlikte gerçekleşmektedir. Örneğin kalp yetmezliğinde hidrostatik basınç artışı etkili iken, malignitede hem permabilite artışı hem lenfatik drenajın bozulması sonucu PE gelişmektedir. Tablo 2.1-1'de PS oluşum mekanizmaları ve buna neden olan durumlara örnek verilmiştir (26).

Tablo 2.1. Plevral efüzyon oluşum mekanizmaları

Mekanizma	Örnek
Plevral sıvı üretiminde artış	
İnterstisyel sıvı artışı	Kalp yetmezliği, pnömoni, PTE
Kapiller permeabilite artışı	Malignite, tüberküloz
Plevrada intravasküler basınç artışı	Kalp yetmezliği, PHT, VKSS
Plevral basınçta azalma	Atelektazi, tuzak akciğer
Serum onkotik basıncında azalma	Hipoalbüminemi
Peritoneal boşlukta sıvı artışı	Siroz, periton diyalizi, Meigs sendromu
Duktus torasikus hasarı	Şilotoraks
Torasik damarlarında zedelenme	Hemotoraks
Plevral sıvı emiliminde azalma	
Lenfatik drenajın tıkanması	Malignite, lenfoma
Sistemik vasküler basıncın artması	Kalp yetmezliği, VKSS

VKSS: Vena kava superior sendromu, PHT: Pulmoner hipertansiyon, PTE: Pulmoner tromboemboli

PS'nin karakterini belirlemede uzun zamandır kullanılan en önemli parametre Light Kriterleri'dir. PS örneklendikten sonra serum ile plevra protein ve LDH değerleri karşılaştırılarak sıvının eksuda mı transuda mı olduğu ayırt edilir. Light Kriterleri'den bir veya daha fazlasını karşılayan sıvılar eksuda, hiçbir kriteri karşılamayanlar transuda olarak sınıflandırılır. Light Kriterleri Tablo 2.1-2'de gösterilmiştir (27, 28).

Tablo 2.2. Light Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının olması durumunda sıvı eksuda olarak nitelendirilir
1. Plevral sıvı protein değeri/serum protein değeri >0.5
2. Plevral sıvı LDH değeri/serum LDH değeri >0.6
3. Plevral sıvı LDH >2/3 serum LDH üst düzeyinden yüksek olması

Eksudatif sıvıların oluşmasında daha çok lokal faktörler etkili iken transudalarda sistemik sistemik nedenler etkilidir (28). Transudatif PS'ler sistemik

nedenlere bağlı olarak hidrostatik ve/veya onkotik basınç değişiklikleri neticesinde oluşur. Eksudatif PS'ler ise plevral yüzeyde kapiller permeabilite değişiklikleri, plevral yüzey hasarı, lenfatik drenaj bozuklukları, damarsal hasarlar veya plevral yüzeyi doğrudan etkileyen inflamasyon sonucu gelişmektedir. Tablo 2.1-3'te transuda ve eksuda vafında sıvı oluşumuna en sık neden olan klinik durumlar görülmektedir.

Tablo 2.3. Eksuda ve transuda vafında sıvı oluşumuna en sık neden olan klinik durumlar

Eksuda	Transuda
Malignite	Kalp Yetmezliği
Pnömoni	Siroz
Tüberküloz	Nefrotik Sendrom
Pulmoner tromboemboli	Hipoalbüminemi
Bağ doku hastalıkları	Peritoneal diyalizi
Post-miyokardial infarkt sendrom	Atelektazi
Post-koroner bypass graft	Ürinotoraks
Travma	Hepatik hidrotoraks

Bu kriterlerin eksuda vafındaki sıvılar için doğruluk oranı %98, transuda vafındaki sıvılar için %77'dir (29). Yapılan diğer çalışmalarla da bu durum tespit edilmiştir (30, 31). Özellikle diüretik tedavi verilen KKY hastalarda %15-20 olguda, transuda vafındaki sıvılar yanlışlıkla eksuda olarak sınıflanabilmektedir (32). Bu şekilde yanlış sınıflama yapmamak için serum-plevra protein veya albümin gradiyentine bakılması önerilmektedir. Protein gradiyenti >3,1 g/dl veya albümin gradiyenti >1,2 g/dl ise PS transuda olarak değerlendirilir (33).

Bazı klinik durumlar çoğunlukla eksuda vafında PS oluşumuna neden olurken transuda vafında sıvı oluşumuna da neden olabilirler. Hem eksuda hem transuda vafında sıvı oluşumuna neden olan durumlar: Amiloidoz, şilotoraks, konstrüktif perikardit, hipotiroidi, malignite (obstrüktif atelektazi, lenfatik obstrüksiyona bağlı), PTE (pulmoner tromboemboli), evre 2-3 sarkoidoz, VKSS (vena kava süperior sendromu), ve tuzaklanmış akciğer gibi durumlarda görülür (34).

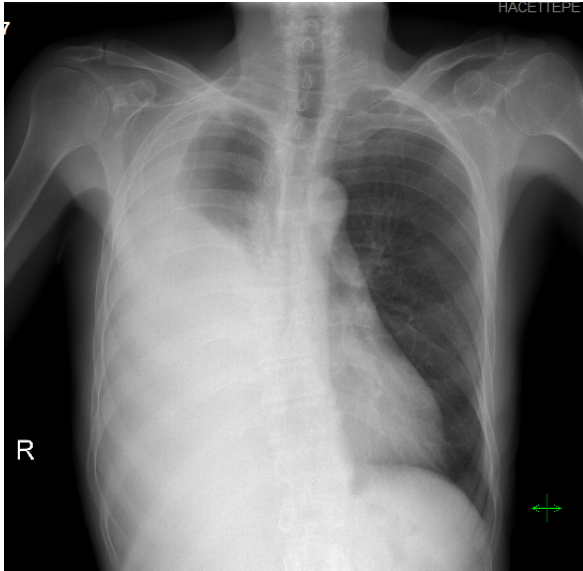
Genel olarak PE'ler ele alındığında bölgesel farklılıklar olabilmekle birlikte en sık karşılaşılan nedenleri KKY, pnömoni, malignite ve PTE'dir. Transuda vasfında sıvı varlığında KKY, renal ve hepatik yetmezlik ön planda düşünülmelidir. Eksuda vasfında sıvı varlığında ise PPE (parapnömonik efüzyon), malignite, tüberküloz, PTE öncelikle düşünülmelidir (27). İspanya'da 1994-2013 yılları arasında yürütülen bir çalışmada PE'si olan 3077 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %27'sinde malignite, %21'inde KKY, %19'unda pnömoni, %9'unda tüberküloz, %4'ünde abdominal cerrahi sonrası sıvı, %4'ünde perikardiyal hastalık ve %3'ünde hepatik yetmezlik kaynaklı PE olduğu görülmüştür. Çalışmada 35 yaş altı hastalarda en önemli etyoloji tüberküloz iken, MPE'ye neden olan en sık iki kanser türü akciğer (%37) ve meme (%16) olarak belirlenmiştir (35). Türkiye'de göğüs hastalıkları bölümleri tarafından PE nedenlerine yönelik yapılmış çalışmalar incelendiğinde, nedenlerin homojen bir dağılım göstermediği ve tüberkülozun farklı çalışmalarda oldukça farklı sırada yer aldığı görülmüştür. Çalışmaların çoğunda ilk sırada malignite (%23-%51) yer almakta iken sonrasında sırasıyla PPE'ler ve tüberküloz gelmektedir. Yayınlardaki olgu sayıları birleştirilip nedenler yeniden ortaya konulduğunda en sık PE nedenleri maligniteler (%41), KKY (%20), PPE'ler (%16) ve tüberküloz (%15) olarak saptanmıştır (36).

2.2 Plevral Efüzyona Tanısal Yaklaşım

Anamnez ve fizik muayene bulgularıyla PE düşünülen bir hastada öncelikle akciğer grafisi çekilmelidir. Hastalar sıklıkla nefes darlığı ile başvururlar ve fizik muayene bulgularında PS olan hemitoraksta göğüs hareketleri, vokal fremitus ve solunum sesleri azalır, perküsyonda matitite alınır.

Posterior-anterior akciğer grafisinde (PAAG) plevral aralıkta sıvı birikmesine bağlı görülen ilk bulgu lateral kostofrenik sinüslerde küntleşmedir ve küntleşmenin görülebilmesi için en az 175 mL sıvının birikmesi gerekir. PS miktarına bağlı olarak kostofrenik sinüslerde kapanma ve diyafragma konturunda silinmeyi takiben PAAG ve lateral akciğer grafisinde açıklığı yukarı bakan homojen dansite artışı izlenir (37). Buna karşın, 50 ml plevral sıvı lateral akciğer grafisinde saptanabilir posterior kostofrenik açıda küntleşmeye neden olabilir (38). PE'yi görüntüleme ile az, orta ve masif PE olarak üçe ayırabiliriz. PAAG apeksten tabana kadar dört eşit parçaya

bölündüğünde; tabandan apekse doğru %0-25'lik dilimde olan veya toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de sıvı seviyesi <3 cm olan sıvılar az, %25-50 arasındaki dilimde veya toraks BT'de 3-10 cm arası olan sıvılar orta, %50'lik dilimi aşan veya toraks BT'de >10 cm olan sıvılar masif sıvılardır (39). Şekil 2'de sağ hemitoraksta masif PE'si olan hastaya ait PAAG görülmektedir.



Şekil 2. Arka-ön çekilmiş akciğer grafisinde sağ hemitoraksta 2. önkot seviyesine uzanan, parabol çizen ve mediyasteni karşı tarafa iten plevral efüzyon görünümü

Daha ileri radyolojik inceleme için torasik ultrason (USG) kullanılabileceği gibi ek pulmoner patolojilerin varlığı düşünülüyorsa toraks BT incelemesi yapılabilir (34).

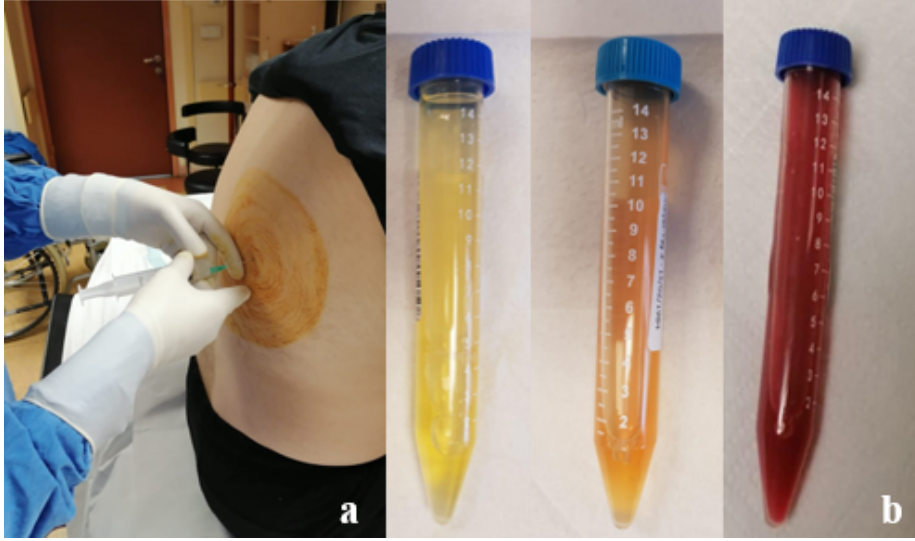
Radyolojik değerlendirme sonrası yapılması gereken ilk işlem torasentezdir. Ancak klinik ve radyolojik bulgularla yüksek olasılıkla KKY düşünülen veya sıvısı minimal olan hastalarda yapılmayabilir (40). Torasentezle alınan sıvı ayırıcı tanıya yönelik olarak incelenmelidir. Yaklaşık 60 mL sıvı alınması yeterlidir. Alınan sıvı uygun antikoagülan içeren (EDTA veya heparin) tüplere biyokimyasal, mikrobiyolojik, sitolojik, incelemeler için konulmalı ve pH ölçümü için de heparinli enjektör ile laboratuvara gönderilmelidir (34).

2.2.1 Torasentez İşlemi

PE'si olan hastada ilk yapılacak işlem torasentezdir. Torasentez, sıvının plevral aralıktan katater yardımı ile aspire edilmesidir. Az miktarda sıvı (50-60 ml) alınarak

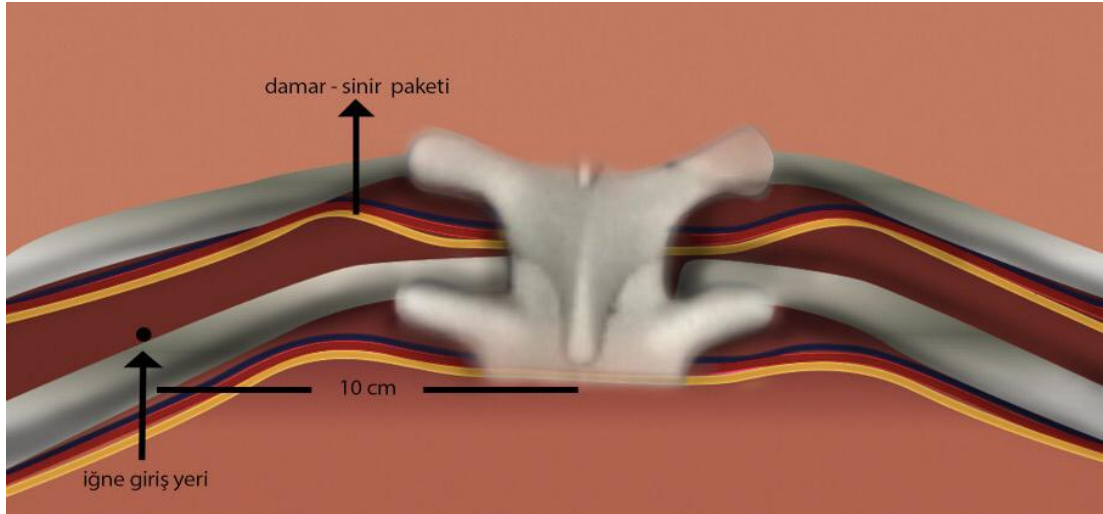
tanısal amaçla yapılabileceği gibi dispne varlığında daha fazla miktardaki sıvının boşaltılması şeklinde tedavi amaçlı da yapılabilir (41). Torasik USG veya lateral dekübit grafide 10 mm'den fazla sıvı varlığı girişim yapılabilirliği açısından yeterlidir (41). Torasentez işlemi steril koşullarda ve USG eşliğinde yapılmalıdır (42). Torasentezin USG eşliğinde yapılması hem işlemin başarı şansını artırır hem de komplikasyon riskini azaltır. USG ile değerlendirme ek olarak, PS'nin miktarı ve natürü hakkında bilgi verir. USG'de anekoik görünen PS'nin transuda, ekoik görünen PS'nin eksuda, içeriğinde septalar ve fibrin bantlar bulunan sıvının komplike bir sıvı olabileceği konusunda yorum yapılabilir (43).

Torasentez yapılmadan önce hastaya işleme ilişkin bilgi verilmeli ve hastadan yazılı onam alınmalıdır. Torasentez düşük kanama riskli işlemdir. Tek veya ikili antiplatelet ilaç kullanılırken yapılabilir. Ancak antikoagülan ilaçlar işlem öncesi yeterli süre kesilmelidir. INR<1,5, trombosit >50.000/ml, kreatinin <6 mg/dl olmalıdır (44). Torasentez için en uygun pozisyon, hastanın sırtı hekime dönük şekilde dik olduğu ve kollarının desteklendiği pozisyonudur (Şekil 3a). Oturamayacak kadar düşkün durumda olan hastalarda sıvının olduğu hemitoraks altta kalacak şekilde hasta lateral dekübit pozisyonunda yatarken veya hasta sırtüstü yatarken yatak başı yükseltilip güvenli üçgen bölgesinden torasentez yapılabilir. Güvenli üçgen bölgesinin sınırlarını yukarıda aksilla tabanı, önde pektoralis majör kasının lateral ucu, arkada latissimus dorsi kasının lateral ucu ve altta 5. interkostal aralıktan geçen çizgi oluşturmaktadır (41).



Şekil 3. a) Hastanın sırtından yaklaşımla tanısal torasentez işlemi b) Plevral sıvının makroskopik görünümü; sırasıyla seröz, serohemorajik ve hemorajik plevral sıvı

Torasentez yapılacak alan belirlendikten sonra o alan ve çevresi geniş bir şekilde antiseptik solüsyonla temizlenerek asepsi sağlanır. İnterkostal damar-sinir paketi vertebral kolondan çıktıktan sonra bir süre interkostal aralıkta devam eder, laterale doğru devam ettikçe üstteki kostanın altına doğru yerleşir (45). Bundan dolayı işlem esnasında interkostal damar ve sinirlerin hasar görmemesi için iğne vertebral kolonun en az 10 cm lateralinden ve olabildiğince alttaki kostanın hemen üstünü sıyrarak ilerletilmelidir (Şekil 4) (41). İşlem öncesi lokal anestezi yapılmalıdır. Lokal anestetik ilaçlar (prilokain veya lidokain) cilt ve cilt altı dokulara yeterli ölçüde uygulanmalıdır. Cilt anestezisi sağlandıktan sonra iğne ilerletilerek sırasıyla cilt altı dokular, kaslar, periost ve parietal plevra anestezisi sağlanır. İşlem sırasında sık aspirasyonlar ile PS'ye ulaşıp ulaşılmadığı kontrol edilir. Tanısal amaçlı yapılan işlemde 21-22 gauge iğne ve 50 ml enjektör kullanımı yeterlidir. Fazla miktarda drenaj yapılacaksa 8-14 F kateter yerleştirilebilir.



Şekil 4. İnterkostal damar ve sinir paketi ve torasentez sırasında iğne giriş yerinin görünüşü

Sıvının az miktarda olması, göğüs duvarının kalın olması nedeniyle kullanılan iğnenin kısa kalması, kateterin iyi yerleştirilememesi veya kıvrılması ve parietal plevranın ileri derece kalın olması gibi durumlarda PS alınamayabilir (41).

Torasentez teknik olarak basit, güvenli ve kolay bir işlem olmasına rağmen komplikasyonlar görülebilmektedir. Pnömotoraks %6 oranında en sık görülen komplikasyon olup işlemi yapan kişinin deneyimsiz olması, kalın iğne kullanılması, birden fazla ponksiyon yapılması ve boşaltıcı torasentezde bu risk artmaktadır (46). Torasentez ilişkili hemotoraks %1-3 oranında görülmekte ve sıklıkla interkostal arterlerin hasarlanması sonucu oluşur. Hemotoraks gelişmesi durumunda hızlıca göğüs tüpü takılmalı ve hasta yakından izlenmelidir (41). USG'nin kullanılmadığı durumlarda karaciğer, dalak gibi organ lacerasyonları gelişebilmektedir. plevral boşluktan hızlı ve fazla miktarda (>1500 ml) plevral sıvı boşaltılması sonucu intraplevral basıncıdaki düşmeye bağlı (<-20 mmHg) nadiren reekspansiyon ödemi gelişebilir (47). Özellikle boşaltıcı torasentez sırasında öksürük ve/veya göğüs ağrısı olması re-ekspansiyon akciğer ödemi açısından uyarıcı olmalı ve işlem sonlandırılmalıdır (41). USG eşliğinde torasentez yapılması işlemin başarı şansını artırırken, komplikasyon riskini de ciddi ölçüde azaltmaktadır (48).

2.2.2 Plevral Sıvının Görünümü

PS'nin normal görünümü açık sarı renkli, berrak ve kokusuzdur. Bunun dışında aspire edilen sıvının makroskopik görünümünden; rengi, karakteri ve kokusu ile bir takım ipuçları elde edilebilir. Seröz, serohemorajik ve hemorajik görünümde PS örnekleri Şekil 3'te görülmektedir. Seröz vasıfta PS'nin varlığı, öncelikle KKY düşündürürken, püy aspire edilmesi ampiyem düşündürmektedir. Hemorajik vasıfta PS ise malignite, PTE ve benign asbest pörezisinde görülebilir (49, 50). Aspire edilen PS'nin hemorajik görünümde olması durumunda, plevra/serum hematokrit oranına bakılmalıdır. Bu oran, >%50 ise hemotoraks, %1-50 arasında ise hemorajik sıvı ve %1'den az olması durumunda işlem yapılan bölgenin torasenteze bağlı tramvatize olduğu düşünülmelidir (51). Tablo 2.2-1'de PS'nin rengine göre düşünülebilecek ön tanımlar gösterilmiştir. PE'nin kokusu da birtakım ipuçları vermektedir. Kötü kokulu PE anaerobik ampiyemde görülürken, amonyak kokusunda ürinatoraks düşünülmelidir.

Tablo 2.4. Plevral sıvının görünümüne göre tanısal yaklaşım

Açık sarı (seröz)	Transüda, bazı eksüda vasfında sıvılar
Kırmızı (hemorajik)	Malignite, PTE, benign asbest plörezisi
Bulanık	İnflamatuvar eksüda
Püy	Ampiyem
Beyaz	Şilotoraks, ampiyem
Kahverengi	Beklemiş kanlı plevral sıvı
Siyah	Aspergillus niger, pankreatikoplevral fistül, kronik hemotoraks, metastatik melanom
Sarı-yeşil	Romatoid plörezi
Koyu yeşil	Bilotoraks
Ançuez rengi	Amibik karaciğer absesi

2.2.3 Plevral Sıvının Analizi

PE'nin ayırıcı tanısına yönelik olarak yapılması gereken rutin tetkikler plevral sıvıda ve eşzamanlı olarak kanda total protein, albümin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve glukoz ölçümü yanı sıra PS'de pH ve adenzin deaminaz (ADA) düzeyi ölçümüdür.

Hücre sayımı ve sitolojik inceleme de her hastada yapılmalıdır. Ayrıca klinik ön tanıya yönelik olarak ek tetkikler istenebilir. Bunlar amilaz, trigliserid, kolesterol, brain natriüretik peptid (BNP), hematokrit, gram yayma ve kültür, aside-rezistan basil (ARB) yayma ve kültürdür (49, 51).

PS'de LDH yüksekliği, inflamasyon göstergesi olup özellikle ampiyem, malignite, lenfoma ve romatoid plörezi de çok yüksek (>1000 IU/L) değerler saptanabilmektedir. Ayrıca inflamasyon takibi için tekrarlayan torasentezlerle LDH düzeyi bakılabilir, düzeyin artması inflamasyonun kötüye gittiğini, azalması ise düzelmeyi gösterir (49, 51). Eksuda ve transuda vasfındaki PS'lerde genellikle plevral glukoz düzeyi serum düzeyi ile benzerdir. Ancak ampiyem, malignite, tüberküloz ve romatoid plörezi gibi durumlarda PS'de glukoz düzeyi düşük bulunur (<60 mg/dl veya plevra/serum glukozu <0,5). Bunun nedeni ampiyemde PS'deki inflamatuvar hücrelerin ve malignitede malign hücrelerin glukozu kullanması, romatoid artritte glukozun plevral aralığa geçişinin azalmasıdır (52). Plevral ADA düzeyi, tüberküloz plörezi ve malignite ayırıcı tanısında önemlidir. Malign sıvılarda ADA düzeyi %94 oranında <40 IU/L izlenirken, tüberküloz plörezi de 50-70 IU/L arasındadır (53). ADA düzeyi lenfoma, ampiyem ve romatoid plörezi de yüksek saptanabilmektedir. (40).

2.2.4 Plevral Sıvı Sitolojisi

Torasentez yapılan hastalarda malignite ayırıcı tanısı için sitolojik inceleme yapılmalıdır. PS sitolojisi hızlı, minimal invaziv ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Visseral veya parietal plevrada tümör invazyonu olması durumunda PE'de malign hücre saptanabilir. İlk yapılan torasentezde malign hücrelerin saptanma oranı %60 iken, ikinci torasentez tanıya %15 oranında ek katkı sağlayabilmektedir (54). Sitolojide malign hücre görülmemesi, malignite olmadığı anlamına gelmediği gibi şüphenin devam etmesi durumunda ikinci torasentez önerilmektedir (49, 55).

Sitolojik tanıda torasentez tekrarı dışında başarı oranını etkileyen başka faktörler de bulunmaktadır. PS'nin miktarı, tümörün histolojisi ve konvansiyonel sitolojinin yanı sıra sitoblok (hücre bloğu) oluşturulması ve immünohistokimyasal inceleme yapılması da başarı oranına katkı sağlamaktadır (56). Gönderilecek sıvı örneği miktarının 50-60 ml olması yeterli olup sitoblok yapılacaksa ≥ 150 ml olması önerilmektedir (57, 58). Tanı başarısını etkileyen bir diğer faktör de malignitenin

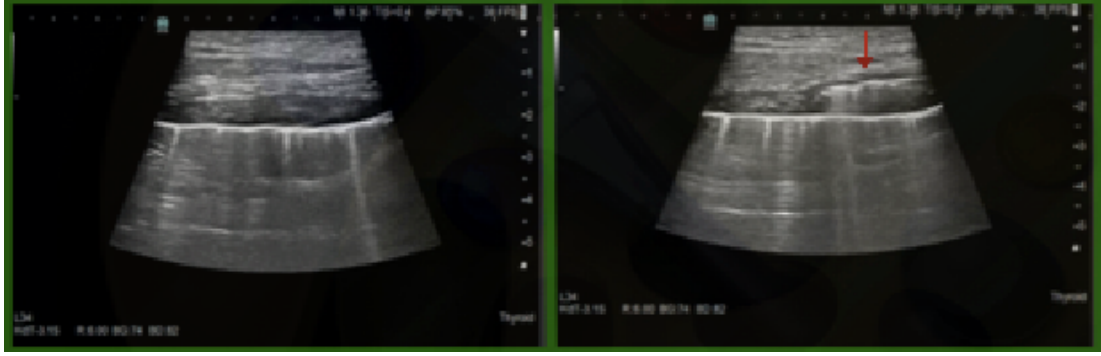
histolojik alt tipidir. Adenokarsinomlarda bu oran %78 iken küçük hücreli karsinomda %53, skuamöz hücreli karsinomda %25'dir (55).

2.2.5 Plevral Biyopsi

Klinik, laboratuvar ve plevral sitolojiye rağmen nedeni saptanamayan tekrarlayan eksudatif sıvılarda, plevral kitle ve kalınlaşma varlığında plevra biyopsisi yapılmalıdır (55). Biyopsi, iğne biyopsileri veya torakoskopik biyopsi olmak üzere iki farklı yöntemle yapılabilir. Yöntem seçiminde, hekimin kararı ve imkanlarının yanı sıra hastanın genel durumu da etkili olmaktadır. Klinik ön tanı, klinisyenin tecrübesi ve kliniğin imkanları göz önüne alınarak hasta için minimal invaziv ve komplikasyon riski en az olan yöntem seçilmelidir.

İğne biyopsileri iki farklı şekilde yapılabilmektedir. Bunlar kapalı plevra iğne biyopsisi (KPIB) ve görüntüleme eşliğinde perkütan kesici iğne biyopsisi (PKİB)'dir. Plevral hastalıkların tanısında KPIB uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. KPIB yapılabilmesi için hastanın PE'si olmalıdır. En çok kullanılan iğneler Abrams, Ramel ve Cope'dur. KPIB, klasik olarak, hastaya torasentezdeki gibi bir pozisyon verildikten sonra, aseptik koşullarda, lokal anestezi yapılarak, ciltte 4-5 mm'lik bir kesi yapıldıktan sonra interkostal aralıktan plevral boşluğa girilerek yapılır. Parietal plevradan 4-6 adet biyopsi alınır (59). Biyopsi, kör yapıldığı zaman tanı duyarlılığı %22-57 arasında iken, görüntüleme rehberliğinde bu oran %80'lere çıkmaktadır. Tüberküloz plörezide, plevra yaygın olarak tutulduğundan kör biyopside tanı oranı yüksek iken malignite tanısında tanı duyarlılığı düşüktür (60-62).

PKİB tanı duyarlılığı, %85-87 olarak bildirilmektedir (59, 60). BT ve USG rehberliğinde tek kullanımlık iğne ile yapılmakta, iğne kalınlığı arttıkça alınan dokunun tanı oranı artmaktadır (63). Görüntüleme, USG'nin BT'ye üstünlüğü radyasyon maruziyetinin olmamasıdır (64). PKİB'nin bir avantajı plevral sıvının eşlik etmediği patolojilerde de kullanılabilmesidir (65). Plevral kalınlaşma ile birlikte PE'si olan hastalarda BT, plevral kalınlaşma ile birlikte PE olmayan veya az miktarda olan hastalarda USG eşliğinde biyopsi yapılması önerilmektedir (66).



Şekil 5. Ultrasonografi eşliğinde plevral efüzyonun eşlik etmediği plevral kalınlaşmadan iğne ile biyopsi alınması

Torakoskopik biyopsiler, PS'ye plevral kalınlaşmanın eşlik etmediği durumlarda tercih edilir. Torakoskopi ile plevral boşluk doğrudan görülebilmekte ve bu yöntem sayesinde patolojik görülen alanlardan çok sayıda ve yeterli örnek alınabilmektedir. Bundan dolayı tanı duyarlılığı diğer yöntemlere göre yüksek olup %91-98 oranındadır (67, 68). Plevral hastalıklarının tanısında altın standarttır. Uzun yıllardır plevral hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan torakoskopi, günümüzde daha da yaygınlaşmış ve girişimsel pulmonolojide kullanılan önemli bir yöntem haline gelmiştir (69). Torakoskopi; nedeni bilinmeyen eksudatif sıvıların tanısında, malign plevral mezotelyomanın tanı ve evrelemesinde, tekrarlayan efüzyonlarda ise eş zamanlı plörodez yapılmasına olanak sağlayarak tedavi amaçlı kullanılabilir. Torakoskopik biyopsiler lokal anestezi ve derin sedasyon altında yeterli donanıma sahip girişimsel pulmonoloji ünitesinde göğüs hastalıkları uzmanı tarafından yapılabileceği gibi ameliyathane koşullarında genel anestezi altında göğüs cerrahisi uzmanı tarafından video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ile de yapılabilmektedir.

2.3 Malign Plevral Efüzyon

MPE sıklıkla ileri evre malignitelere eşlik eden ve kötü prognozla ilişkilendirilen klinik durumdur. Son yıllarda özellikle artan kanser prevalansı, metastatik kanserlerde geliştirilen hedefe yönelik ve immünolojik tedaviler, hasta sağkalım sürelerini uzatmış ve bu durum daha fazla sayıda MPE'li hasta ile karşı karşıya kalmamıza neden olmuştur. MPE, permabilite artışı ve lenfatik drenajın bozulması nedeniyle oluşmaktadır (5). MPE tanısı, PS'de veya biyopsi örneğinde

malign hücrelerin varlığının gösterilmesiyle konmaktadır. MPE çoğunlukla tek taraflı oluşurken, %10-13 oranında bilateral görülebilmektedir (70, 71).

MPE'li olguların %50-65'ini akciğer ve meme kanserinin plevraya metastazı oluşturmaktadır. Diğer nedenler arasında lenfomalar, mide ve over kanserleri ile plevranın primer tümörü olan mezotelyoma sayılabilir (72, 73). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarıyla yapılan bir çalışmada, miktarı az da olsa MPE varlığı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (74). MPE'li hastalarda en sık görülen semptom nefes darlığı iken, buna öksürük ve göğüs ağrısı gibi semptomlar da eşlik edebilmektedir (75, 76). MPE'li hastaların medyan sağkalım süresi, 3-12 ay arasında değişiklik göstermektedir (77). Sürelerin bu şekilde farklı olmasının nedenleri, hastaların kanser türü ve tedavi yanıtlarının, PS toplanma hızlarının ve performans durumlarının birbirinden farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Bazı durumlarda, malignitenin dolaylı etkilerinden kaynaklı PS oluşabilmektedir. Hipoalbüminemi, atelektazi, PTE, mediastinal lenfatik obstrüksiyon, malign perikardial efüzyon, kardiyak tamponat, kemoterapi veya radyoterapi yan etkisi gibi durumlarda PS ve dokuda malign tutulum olmaksızın oluşan sıvı, paramalign sıvı olarak adlandırılır (78, 79). Paramalign sıvılar, MPE ile karıştırılmamalıdır.

2.4 Malign Plevral Efüzyon Tedavisi

MPE'li hastalar klinik seyirleri, semptom ağırlıkları, kanser tedavi yanıtları ve sıvı toplanma hızları birbirinden farklı heterojen bir hasta grubu olup tedavide bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (80). Tedavide amaç iyi palyasyon, minimal invaziv işlem, hastanede kısa kalış süresi, yaşam kalitesinde düzelme ve maliyet etkin olmalıdır.

Amerikan Toraks Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı MPE tedavi klavuzunda önerilen temel tedavi yöntemleri boşaltıcı torasentez, talk plörodez ve cerrahi yöntemler iken 2018 yılında güncellenen rehberde bunlara ek olarak daha minimal invaziv olan kalıcı plevral katater (KPK) eklenmiş, cerrahi yöntemler ise geri planda kalmıştır (81, 82). Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri temelde biriken

plevral sıvının drenajına yönelik tedavilerdir. Ancak son yıllarda sıvı oluşumunun engellenmesine yönelik olarak bazı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

MPE’de hangi tedavi yönteminin seçileceği belirlenirken dikkate alınması gereken faktörler: Hastanın prognozu ve beklenen sağkalım süresi, plevral sıvı drenajı ile dispnenin düzelip düzelmediği, sıvının tekrarlamaması için en uygun yöntemin hangisi olduğu ve hasta tercihleridir. MPE’de prognozu öngörmede geçerliliği gösterilmiş ilk prognostik skorlama sistemi LENT skorudur (Tablo 2.4). Skorun düşük bulunması iyi sağkalımla ilişkilidir (83).

Tablo 2.5. LENT skorlama sistemi

	Parametre	Skor	
L	LDH	<1500 IU/L	0
		>1500 IU/L	1
E	ECOG performans durumu	0	0
		1	1
		2	2
		3-4	3
N	NLR (kan)	<9	0
		>9	1
T	Tümör tipi	Mezotelyoma, hematolojik malignite	0
		Meme, jinekolojik, renal hücreli	1
		Akciğer, diğer	2

0-1: Düşük risk, 2-4: Orta risk, 5-7: Yüksek risk, LDH: Laktat dehidrogenaz, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, NLR: Kan nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı

PE’si olan hastada en sık semptom nefes darlığıdır. Nefes darlığının mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Altta yatan mekanizmalar arasında sıvı basısı sonucu akciğer hacminde azalma, göğüs duvarı kompliyansında azalma, mediastinal şift ve ipsilateral diyafragmanın depresyonu sayılabilmektedir (84). Ancak hastalardaki sıvı miktarı ile nefes darlığı şiddetinin korele olmaması ve sıvı drenajı ile nefes darlığındaki azalmanın tüm hastalarda benzer olmaması farklı mekanizmaların bir arada olabileceğini düşündürmektedir. Tuzaklanmış akciğer

varlığında yapılan PS drenajının nefes darlığında azalmaya neden olması diyafram depresyonundaki düzelmenin dispne düzelmeyi sağladığını düşündürmektedir (84).

Dispne patofizyolojisini araştıran PLEASE çalışmasında, sıvı drenajından fayda görebilecek hastaları belirlemek amacıyla hastalara boşaltıcı torasentez uygulanmış, sıvının drenajı ile radyolojik bulgular, fizyolojik parametreler, semptom skorları, diyaframın şekli anlamlı ölçüde düzelmiştir. Ancak hastaların %27'sinde semptomlarda düzelme olmadığı görülmüştür. Hangi hastaların drenajdan fayda göreceğini öngörmek için yapılan multivariate analizde en önemli parametrenin drenaj öncesi *visual analog skala* (VAS) dispne skoru olduğu saptanmıştır. Yani hastanın nefes darlığından yakınıyor olması drenajdan fayda göreceğinin en önemli belirleyicisidir (85).

2.4.1 Boşaltıcı Torasentez

Boşaltıcı torasentez, MPE tedavisinde hızlı ve kolay uygulanabilen yöntemlerden biridir. Boşaltıcı torasentez, plevral kateter yardımı ile bol miktarda (>1000 ml) plevral sıvının boşaltılmasıdır. Genellikle yaşam beklentisi 30 günden az ve performansı durumu ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 3-4 olan hastalarda yapılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi kemoterapiye yanıtı iyi olan malignitelerde kemoterapi etkisi çıkana kadar geçici bir süre kullanılabilir (86). Boşaltıcı torasentez, semptomatik rahatlama (özellikle dispne azalma) sağlamanın yanı sıra akciğerin genişleyip genişleyemediğini göstermesi açısından faydalıdır. Ayrıca sıvının tekrar ne kadar sürede toplandığı belirlenmiş olur. Semptomlarda düzelme olmaması durumunda, altta yatabilecek diğer nedenlerin araştırılması düşünülmelidir.

Boşaltıcı torasentez sırasında öksürük ve/veya göğüs ağrısı olması re-ekspansiyon akciğer ödemi açısından uyarıcı olmalı ve işlem sonlandırılmalıdır. Plevral basınç ve semptom takibi yapılarak uygulanan 1000 ml üzerindeki boşaltıcı torasentezlerde re-ekspansiyon akciğer ödemi sıklığını artmadığı gösterilmiştir (87).

2.4.2 Plörodez

MPE tedavisinde sıklıkla kullanılan plörodez, parietal ve visseral plevra yapraklarının birbirine yapışması için plevral aralığa sklerozan madde verilme

işlemdir (88). Sklerozan madde olarak talk, bleomisin, gümüş nitrat, povidon iyot, tetrasiklin gibi maddeler kullanılabilir. .

Günümüzde tedavide en etkili ve ucuz yöntem olarak kullanılan talk plörodez işlemi ilk olarak 1935 yılında tanımlanmıştır (89). Hidrate magnezyum silikat olan talk, torakoskopi ile pudraj olarak veya talk çamuru şeklinde göğüs tüpünden uygulanabilmektedir. . Önceki yıllarda akciğer ve meme kanserine bağlı MPE'li hastalarda, torakoskopik talk pudrajın daha başarılı olduğu düşünülürken, yakın zamanda yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada iki yöntem arasında fark olmadığı görülmüştür (90, 91). İki işlemde de hastane yatışı gerekli olup işlem sonrası hastalarda ağrı ve ateş görülebilmektedir (76). Düşük partiküllü talk ile yapılan işlemlerde akut solunum distres sendromu görülse de partikül boyutu >15 µm olan kalibre steril talk kullanıldığında bu komplikasyonun görülmediği saptanmıştır (92, 93).

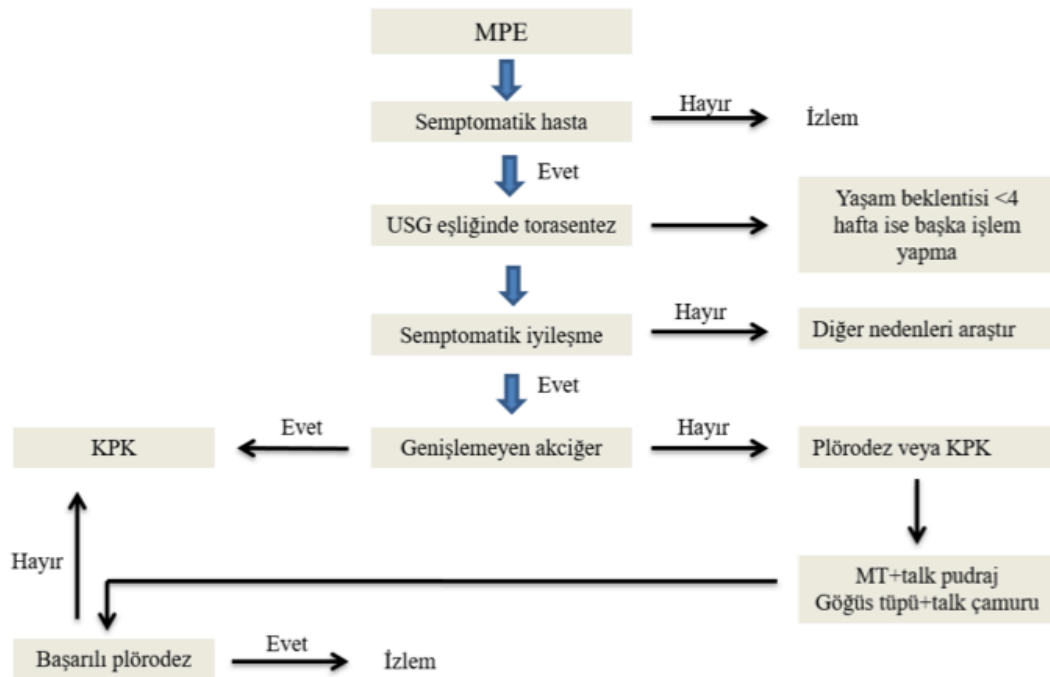
2.4.3 Kalıcı Plevral Kataterler

Son yıllarda, MPE tedavisinde KPK kullanımına yönelik önemli çalışmalar yapılmıştır. KPK, plörodeze alternatif bir yöntemdir. Geliştirilen KPK'lar, hastalara ayaktan tedavi imkanı sunarak yaşam kalitesinde artışa katkı sağlamıştır (94). Yeterli donanıma sahip pulmonoloji ünitesinde, gününbirlik yatışla, lokal anestezi altında takılabilmekte ve belli aralıklarla sıvı boşaltılmasına imkan sağlanmaktadır.

Plörodez başarısızlığı, loküle plevral sıvı ve tuzaklanmış akciğerli hastalarda, hastanın performansı düşükse öncelikle KPK kullanımı tercih edilmelidir (81). Ayrıca MPE'li her hastanın tedavisinde ilk seçenek olarak da kullanılabileceği ortaya konulmuştur (95). On dokuz çalışma ve 1370 hastanın değerlendirildiği sistematik analizde, KPK ile semptomatik iyileşme oranı %95,6 iken, spontan plörodez %45,6 olarak saptanmıştır (96). IPC-plus çalışması MPE'li hastalarda talk plörodezin KPK aracılığıyla uygulanabileceğini gösteren ilk çalışmadır. İngiltere'de 18 farklı merkezde yürütülmüştür. Hastalara önce KPK takılmış, 10 gün süresince drenaj sonrasında, tuzak akciğeri olmayan hastalar iki gruba randomize edilerek KPK aracılığı bir gruba talk diğer gruba plasebo verilmiştir. Talk grubundaki 69 hastanın 30 (%43)'unda, plasebo grubundaki 70 hastanın 16 (%23)'sında başarılı plörodez sağlanmıştır. İki

grup arasında komplikasyonlar açısından fark görülmemiştir (97). KPK'lı hastalarda kemoterapiye ara verilmemeli, ancak hastaların nötropenik veya trombositopenik olduğu dönemlerde kateter takılmasından kaçınılmalıdır (98). Hem plörodez işlemi, hem KPK invazif girişimler olduğundan çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedirler (99). KPK'da enfeksiyon riski, %5 civarında görülmekte ve çoğu enfeksiyon antibiyotik tedavisiyle iyileşmektedir (100).

Şekil 6'da MPE tedavisinde izlenecek algoritma gösterilmiştir.



Şekil 6. Malign plevral efüzyon tedavisinde izlenecek algoritma

2.5 Monosit Kemoatraktan Protein-1

MPE, eksüdatif vasıfta PS oluşumuna neden olmaktadır. Eksüdatif PE oluşumunun patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir (101). MPE'nin, kanserin direkt veya indirekt etkileri sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Direkt ekti kanser hücrelerinin doğrudan plevrayı infiltre etmesi; indirekt etki ise tümöre yanıt olarak ortaya çıkan lokal inflamatuvar yanıttır. Bu inflamatuvar yanıt kapiller permeabilite artışına ve plazma ekstravazasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca plevral boşlukta en yoğun bulunan mezotelyal hücrelerden ve bunların yanı sıra endotelial ve

diğer inflamatuvar hücrelerden salınan MCP-1 (CC kemokin ligand 2, CCL2) adlı proinflamatuvar sitokin PS oluşumunu artırdığı düşünülmektedir (101, 102).

Kemotaksik sitokinler, temel işlevi hücre trafiğini düzenlemek olan proteinlerdir. Bu proteinler N-terminalindeki sistein kalıntılarının sayısı ve konumuna göre CXC, CX3C, C ve CC olmak üzere 4 gruba ayrılır. MCP-1, CC kemokin ailesinin bir üyesi olup monosit ve makrofajların migrasyon ve infiltrasyonunda görev alan temel sitokindir (103). MCP-1, endotel, fibroblast, epitel ve düz kas hücreleri, mezotelyal hücreler ile monosit gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir (104). MCP-1, G protein aracılı sinyal yolağını kullanarak CC kemokin reseptör 2 üzerinden işlev görüp monosit kemotaksisi ile inflamasyona neden olur (105). MCP-1'in multiple skleroz, ateroskleroz, kanser, HIV ve romatoid artrit patofizyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir (103, 105). Akciğer kanserli fare modelinde de MCP-1'in MPE oluşumunda önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Farelerde dışardan enjeksiyon ile PE oluşturulmuş; plevrada ve serumda MCP-1 düzeyleri ölçülmüş, plevral MCP-1 düzeyi serumdan yüksek bulunmuş. PE'si olan farelere anti-MCP-1 antikoru verildiğinde de PE'nin azaldığı gösterilmiştir (102). Lansley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, MCP-1'in benign eksüdatif efüzyon modelinde de artmış olduğu ve blokajı ile sıvı oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (101).

Başlangıçta MCP-1'in MPE oluşumundaki rolü daha çok deneysel hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Hastalarla yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada, MPE'li hastaların PS sitolojisinde malign hücre varlığında MCP-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (106). Otuz dokuz hasta ile yapılan bir diğer çalışmada (10 transuda-29 eksuda) eksüda vasfındaki sıvılarda MCP-1 düzeyi transuda olanlara kıyasla yüksek bulunmuştur (107). Blanquart ve arkadaşları tarafından 2010 yılında Fransa'da yapılan çalışmada, 61 malign plevral mezotelyomalı, 25 metastatik adenokanserli ve 15 benign PE'li hastanın plevral sıvısında MCP-1 düzeyini araştırmış, malign plevral mezotelyomada yüksek bulunmuştur (108). Çin'de yapılan bir diğer çalışmada, akciğer adenokanserine bağlı MPE'si olan 79 hasta ile tüberküloz plörezisi olan 23 hasta karşılaştırılmış, MPE'de MCP-1 düzeyini yüksek ve prognozla ilişkili bulmuştur (109). KPK'sı olan 103 hastanın dahil edildiği bir çalışmada plevral

sıvıda seri olarak MCP-1 ölçümleri yapılmış ve MPE gelişiminde MCP-1'in patobiyolojik rolü olabileceği ifade edilmiştir (110).

MPE oluşumunun engellenmesine yönelik yapılan deneysel çalışmalarda bazı umut verici sonuçlar ortaya konulmuştur. Deneysel fare modelinde MCP-1 blokajı ile MPE oluşumunun azaltılabileceği gösterilmiştir (10). Bir diğer deneysel çalışmada da MCP-1 veya reseptörünün blokajı ile sıvı oluşumunun azaldığı görülmüştür (9). Bu sonuçlar, sıvı oluşumun engellenmesine yönelik tedavilere yön verecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesinde (Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi ve Radyoloji Anabilim Dalı) 30.06.2019-30.01.2021 tarihleri arasında yürütülmüş prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje No: GO 19/638, 11.06.2019 tarih, 2019/17-30 no'lu karar) (Bkz. EK-1). İçinden geçtiğimiz COVID-19 pandemisi nedeniyle araştırmaya hasta alınması aksadığı için ek etik kurul onayı ile çalışma süresi 6 ay uzatılmıştır (Bkz. EK-2). Etik kurul onamı alındıktan sonra, hastaların yazılı aydınlatılmış onamı (Bkz. EK-3) alınarak PS örnekleri ve hastane bilgi sisteminde yer alan hasta bilgileri toplanmıştır. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından desteklenmiştir. PS'de MCP-1 düzeyini ölçen kitler bu destek sayesinde alınmıştır (TTU-2020-18474).

3.1 Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu

Araştırmaya 30.06.2019-30.01.2021 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi ve Radyoloji Anabilim Dallarına başvuran, PE'si olup tanı ve/veya tedavi amaçlı PS örneği alınacak olan ve çalışmaya katılmayı onaylayan hastalar dahil edilmiştir. Hiçbir hastaya araştırmaya örnek sağlamak amaçlı torasentez yapılmamıştır.

3.1.1 Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

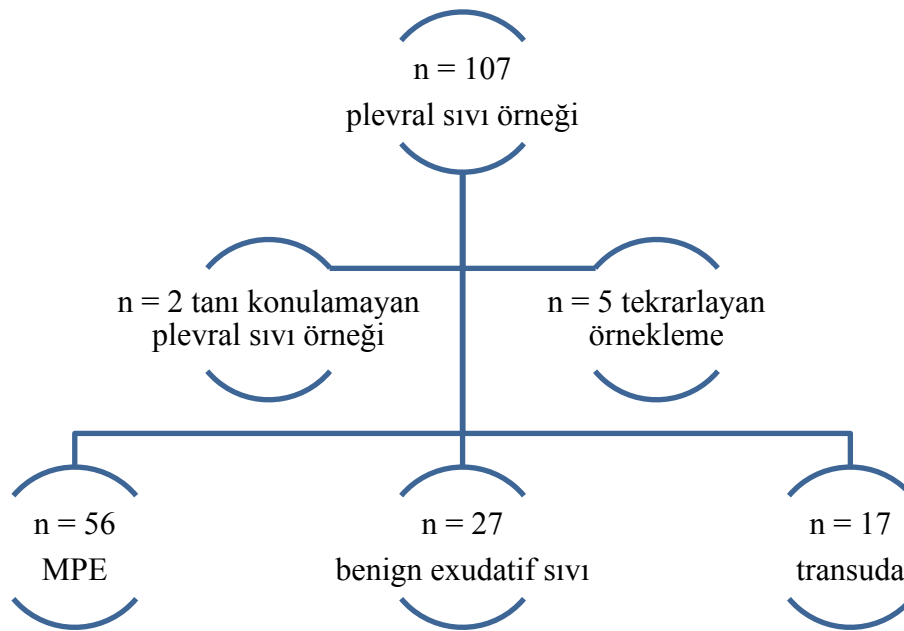
1. 18 yaşından büyük hastalar
2. PE'si olup tanı ve tedavi amaçlı torasentez yapılan hastalar
3. PE'si olup tanı ve tedavi amacıyla videotorakoskopi yapılan hastalar
4. Bilinen MPE'si olup tedavi amaçlı boşaltıcı torasentez yapılan veya plevral kateter takılan hastalar

3.1.2 Araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri:

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
2. 18 yaşından küçük hastalar
3. PE nedeninin kesin tanısı konulamayan hastalar

3.2 Araştırma Yöntemi ve Verilerin Toplanması

Çalışma sürecinde 107 hastadan PS örneği alınmıştır. Tekrarlayan örnekleme yapılan 5 hasta ve ileri incelemelere rağmen tanı konulamayan 2 hasta çalışma dışı bırakılmış, toplamda 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 7). Oluşturulan veri toplama formuna (Bkz. EK-4), hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, tanısı, PS'nin akciğer grafisi bulguları, yapıldı ise toraks BT ve pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT)'deki plevral bulgular, PS'de rutin olarak yapılan biyokimyasal, sitolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemeler, yine rutin olarak bakılan hemogram ve kan biyokimyasındaki bazı parametreler kaydedilmiştir. Bu veriler hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Kayıt altına alınan verilerin tümü PE'si olan hastalarda rutin olarak tanisal amaçlı yapılan incelemelerdir.



Şekil 7. Çalışmaya alınan hastaların sınıflandırılması

Araştırmaya dahil edilen hastalar 3 gruba ayrılmıştır: Grup 1: MPE'si olan hastalar (n=56), Grup 2: Benign eksudatif plevral efüzyonu olan hastalar (n=27), Grup 3: Transudatif plevral efüzyonu olan hastalar (n=17) (Şekil 7).

MPE tanısı, hastaların büyük çoğunluğunda (n=47, %84) sitolojik veya histopatolojik olarak konulurken, 9 hastada (%16) klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara (toraks BT'de plevral kalınlaşma, plevral nodül veya kitle; PET/BT'de SUVmaks'ı yüksek plevral kalınlaşma, nodül veya kitle) dayanılarak konmuştur.

Benign eksudatif PE grubundaki tanılara, hastaların klinik, laboratuvar (PS biyokimyası, PS sitolojisi, mikrobiyolojik incelemeler), radyolojik bulguları, takip radyolojik bulguları ve tedavi yanıtları beraber değerlendirilerek ulaşılmıştır. Transudatif PE tanısı için PS biyokimyasal incelemesi yeterli olmuştur.

PE miktarı belirlenirken radyolojik kriterler kullanılmıştır. PAAG apeksten tabana kadar dört eşit parçaya bölündüğünde; tabandan apekse doğru %0-25'lik dilimde olan veya toraks BT'de sıvı seviyesi <3 cm olan sıvılar az; %25-50 arasındaki dilimde veya toraks BT'de 3-10 cm arası olan sıvılar orta; %50'lik dilimi aşan veya toraks BT'de >10 cm olan sıvılar masif olarak sınıflandırılmıştır.

3.3 Biyokimyasal Analizler

LDH aktivitesi, AU5800 (Beckman Coulter, USA) klinik kimya otoanalizöründe ölçüldü. Laktat ve NAD, LDH aktivitesi ile pürivat ve NADH'a çevrilir. Oluşan NADH, 340 nm'de absorbands verir, 340 nm'de absorbands değişimi LDH aktivitesi ile doğru orantılıdır. Bu yöntem 25-1200 U/L arasında lineerdir. Referans aralığı serum örnekleri için 140-271 U/L'dir.

Total protein düzeyi, AU5800 klinik kimya analizöründe (Beckman Coulter, USA) çalışılmıştır. Bu yöntemde bakır iyonları (Cu⁺²), alkali ortamda proteinlerdeki peptit bağı ile etkileşime girerek viyolete rengi oluşturur. Absorbansın 540/660 nm'de ölçülmesi ile örnekteki total protein konsantrasyonu saptanır. Yöntem, 3-12 g/dL arasında lineer olup, referans aralığı 6,4-8,9 g/dL'dir.

Albümin düzeyinin ölçümü, AU5800 klinik kimya analizöründe (Beckman Coulter, USA) yapılmıştır. Bu yöntemde, pH 4,2'de bromokresol yeşili ile albümin etkileşir ve koyu yeşil bir renk oluşur. Oluşan albümin - bromokresol yeşili kompleksinin 600/800nm.de absorbandsının ölçülmesi ile örnekteki albümin konsantrasyonu saptanır. Yöntem, 1,5-6,0 g/dL arasında lineerdir. Referans aralığı kadınlar için 3,7-5,3 g/dL, erkekler için 4,2-5,5 g/dL'dir.

ADA düzeyi, AU5800 klinik kimya analizöründe (Beckman Coulter, USA) çalışılmıştır. Ölçüm prensibi, adozinin inozine enzimatik deaminasyonuna dayanır. ADA aktivitesi ile oluşan inozin, PNP (pürin nükleotid fosforilaz) ile hipoksantine çevrilir; ortamdaki hipoksantin, ksantin oksidaz ile ürik asit ve hidrojen peroksit (H₂O₂) dönüştürülür. H₂O₂, peroksidaz ile kinon boyasına dönüşür ve 556nm'de

ölçüm yapılır. Plevral sıvılarda ADA için referans aralığı 0-30 U/L olup, 1 ünite ADA aktivitesi 37°C'de 1µmol inozin üreten ADA miktarına eşdeğerdir. Yöntemin linearitesi 0-200U/L'dir.

Glukoz düzeyi, AU5800 (Beckman Coulter, USA) klinik kimya otoanalizöründe enzimatik yöntem ile ölçüldü. Bu yöntemde glukoz önce heksokinaz ve ATP ile Glukoz-6-fosfata fosforillenir; oluşan Glukoz-6-fosfat, G6PD (Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz) ile 6-fosfoglukonata okside olur ve aynı reaksiyonda NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotid), NADH'a redüklenir. Absorbans değişimi 340/380 nm'de ölçülür. Bu yöntem 10-800 mg/dL arasında lineerdir. Serum örnekleri için referans değeri 70-105 mg/dL'dir.

3.3.1 Plevral sıvı örneklerinde MCP-1 düzeyinin analizi

Hastalardan alınan PS örneklerinden, 8-10 ml ayrılarak işlemde sonra en geç 1 saat içinde Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırılmış ve burada 20 dakika/ 2350 devir ile soğuk santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatant -80° C saklanmıştır. Örneklerdeki değerlerin standart eğrinin içinde kalması için 1/50 dilüsyon yapılmıştır.

MCP-1, ELISA (*Enzyme linked immun assay*) kiti (USCN,Wuhan) kullanılarak çalışılmıştır. Bu yöntemde MCP-1 için spesifik olan antikorla kaplı mikropalak kuyucuklarına, sırasıyla standartlar ve örnekler pipetlendi. MCP-1'e özgü biotinle konjuge edilmiş olan ikinci antikorun reaksiyon ortamına eklenmesiyle sandviç kompleks oluşturuldu. Takiben kuyucuklara avidin ile konjuge HRP (*Horseradish Peroxidase*) ve substratı olan TMB eklendi. Enzim-substrat reaksiyonu, inkübasyon sonrası sülfürik asit solüsyonu eklenerek sonlandırıldı. Absorbans, spektrofotometrik olarak 450 nm'de okundu. Standart eğri, 7 farklı konsantrasyondaki standartın (1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62,5 pg/mL, 31,2 pg/mL, 15,6 pg/mL) okunması ile elde edildi. Standart eğri kullanılarak örneklerdeki MCP-1 düzeyi hesaplandı. Bu yöntemin ölçüm aralığı 15,6-1000 pg/mL olup, ölçebileceği minimum düzey <6,4 pg/mL'dir.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında IBM SPSS 25.0 kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası genişlik

(ilk ve üçüncü çeyrek); kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde verilmiştir. Gruplar arası farkın belirlenmesinde normal dağılan ve varyansları homojen olan gruplar için tek yönlü varyans analizi; normal dağılan ve varyansları homojen olmayan gruplar için Welch ANOVA kullanılmıştır. Farklılığı yaratan gruplar Tukey veya Games Howell testi ile belirlenmiştir. Normal dağılmayan değişkenler ise Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmış, farklılığı yaratan grup ise Dunn testi ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon katsayısı ile verilmiştir. Karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ ölçütü kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 61'i erkek (yaş ortalaması: 66,4±12,6 yıl), 39'u kadın (yaş ortalaması: 63,8±16,4 yıl) olmak üzere 100 hasta dahil edildi. Genel yaş ortalaması 65,4±14,2 yıldır. Hastalar PS inceleme sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı: Grup 1: MPE grubu (n=56), Grup 2: Benign eksuda grubu (n=27), Grup 3: Transuda grubu (n=17). **Tablo 4.1**'de çalışma gruplarına göre demografik özellikler, PS'nin bulunduğu taraf, sıvı miktarı ve sıvının makroskopik görünümü gösterilmiştir. Çalışma gruplarının yaşları ve cinsiyet dağılımları benzer bulunmuştur (p=0,45 ve P=0,41). PS miktarı, sıvının bulunduğu taraf ve sıvının makroskopik görünümü gruplar arasında farklı bulunmuştur (p<0,001, p=0,035 ve p=0,018).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve plevral sıvı özellikleri

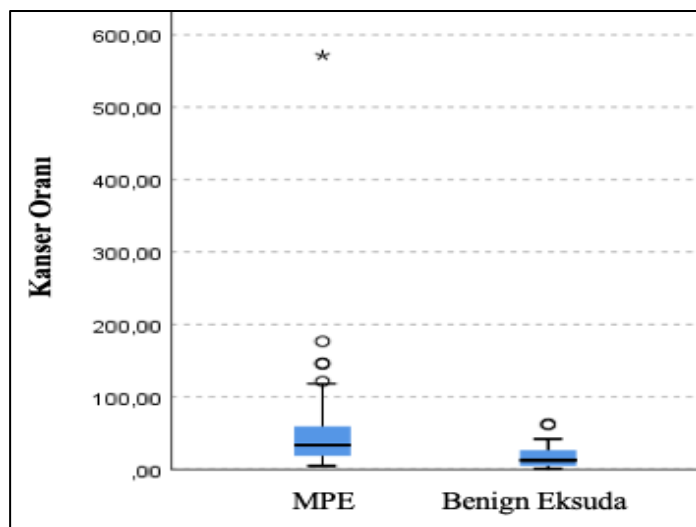
	Grup 1 MPE (n = 56)	Grup 2 Benign Eksuda (n = 27)	Grup 3 Transuda (n = 17)	p değeri
Yaş, Ort± SS (yıl)	66,9±11,9	62,5±15,8	65,3±18,5	0,45
Erkek	65,7±11,7	65,7±14,1	69,7±13,6	
Kadın	68,4±12,2	56,1±17,9	54,80±25,8	
Cinsiyet, n (%)				0,41
Erkek	31 (55,4)	18 (66,7)	12 (70,6)	
Kadın	25 (44,6)	9 (33,3)	5 (29,4)	
Sıvı miktarı, n (%)				<0,001*
Az	3 (5,4)	8 (29,6)	6 (35,3)	
Orta	31 (55,4)	13 (48,1)	11 (64,7)	
Masif	22 (39,3)	6 (22,2)	-	
Sıvı tarafı, n (%)				0,035*
Sağ	21 (37,5)	13 (48,1)	7 (41,2)	
Sol	18 (32,1)	8 (29,6)	-	
Bilateral	17 (30,4)	6 (22,2)	10 (58,8)	
Sıvı görünümü, n (%)				0,018*
Seröz	20 (35,7)	9 (33,3)	9 (52,9)	
Serohemorajik	21 (37,5)	9 (33,3)	7 (41,2)	
Hemorajik	15 (26,8)	5 (18,5)	1 (5,9)	
Püy	-	4 (14,8)	-	

*İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı dağılımları **Tablo 4.2**'de özetlenmiştir. En sık saptanan tanılar MPE grubunda akciğer kanseri (n=25, %44,7), benign eksuda grubunda PPE (n=14, %51,8) ve transuda grubunda KKY (n=10, %70,1) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3'de her üç gruptaki hastaların PS ve serumda bakılan biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri görülmektedir. Beklenildiği üzere eksudatif özellikte sıvılar olan Grup 1 ve Grup 2'de PS'de LDH (p<0,001), protein (p<0,001), albümin düzeyleri (p<0,001) Grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek, PS glukozu ise anlamlı olarak düşük (p<0,001) bulunmuştur. Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında ise iki grup arasında PS'de LDH (p=0,47), protein (p=0,29), albümin (p=0,82) ve glukoz (p=0,063) düzeyleri benzer bulunmuştur. PS'de ADA düzeyleri her 3 grupta farklı bulunmuştur (p<0,001). Grup 1 ve Grup 2'de ADA düzeyleri Grup 3'ten anlamlı olarak yüksek iken (p=0,019 ve p<0,001); Grup 1 hastalarda ADA düzeyi Grup 2'den anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,001).

Serum LDH düzeyinin PS ADA düzeyine oranlanmasıyla bulunan kanser oranı, MPE grubunda (56,17±83,8, min-maks: 5-572), benign eksuda grubuna (19±17,4, min-maks:1-63) kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Kanser oranının MPE ve benign eksuda gruplarındaki dağılımı **Şekil 8**'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Kanser oranının MPE ve benign eksuda grubundaki dağılımı.

Tablo 4.2. Hasta tanılarının çalışma gruplarına göre dağılımı.

	Grup 1 MPE (n = 56)	Grup 2 Benign Eksuda (n = 27)	Grup 3 Transuda (n = 17)
Malignite Tipi, n (%)			
Akciğer	25 (44,7)		
Mezotelyoma	5 (8,9)		
Meme	6 (10,7)		
Genitoüriner	10 (17,8)		
Over	7 (12,5)		
Mesane	2 (3,6)		
Renal hücreli	1 (1,8)		
kanser	9 (16,1)		
Gastrointestinal	3 (5,4)		
Kolon	3 (5,4)		
Kolanjioselüler	2 (3,6)		
Mide	1 (1,8)		
Pankreas	1 (1,8)		
İnce bağırsak	1 (1,8)		
Lenfoma			
Benign Eksuda, n (%)		14 (51,8)	
PPE		6 (22,2)	
Basit PPE		4 (14,8)	
Komplike PPE		4 (14,8)	
Ampiyem		3 (11,1)	
Tüberküloz		3 (11,1)	
Postoperatif sıvı		4 (14,8)	
İlaç ilişkili sıvı		1 (3,7)	
Romatoid artrit		1 (3,7)	
Meigs sendromu		1 (3,7)	
VKSS			
Transuda, n (%)			12 (70,1)
KKY			4 (23,5)
Hepatik hidrotoraks			1 (5,9)
Nefrotik sendrom			

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, VKSS: Vena kava superior sendromu, PPE:

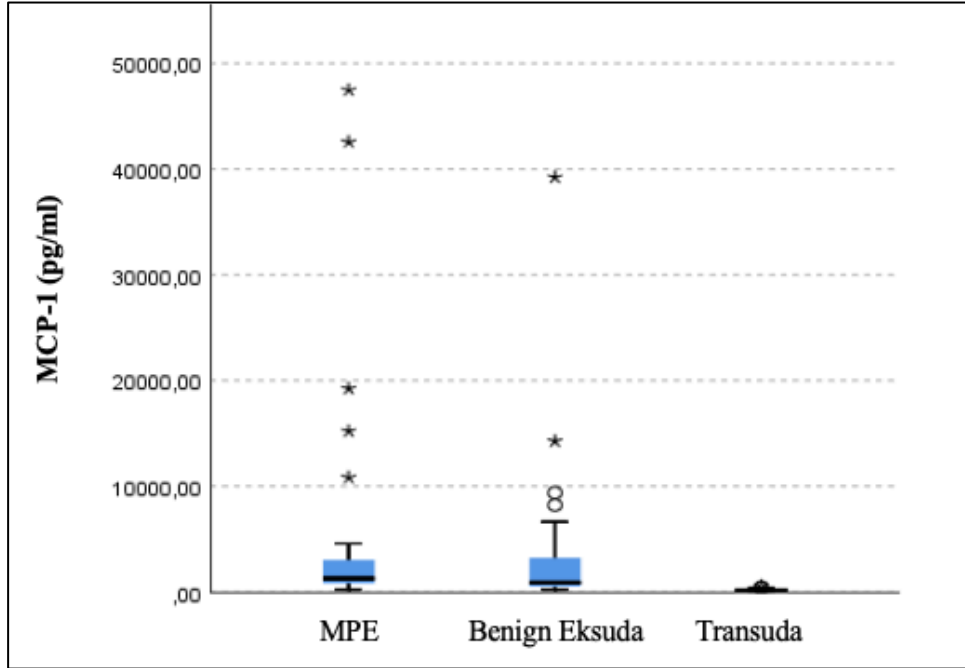
Parapnömonik efüzyon

Tablo 4.3. Plevral sıvı ve serumda biyokimyasal analizler.

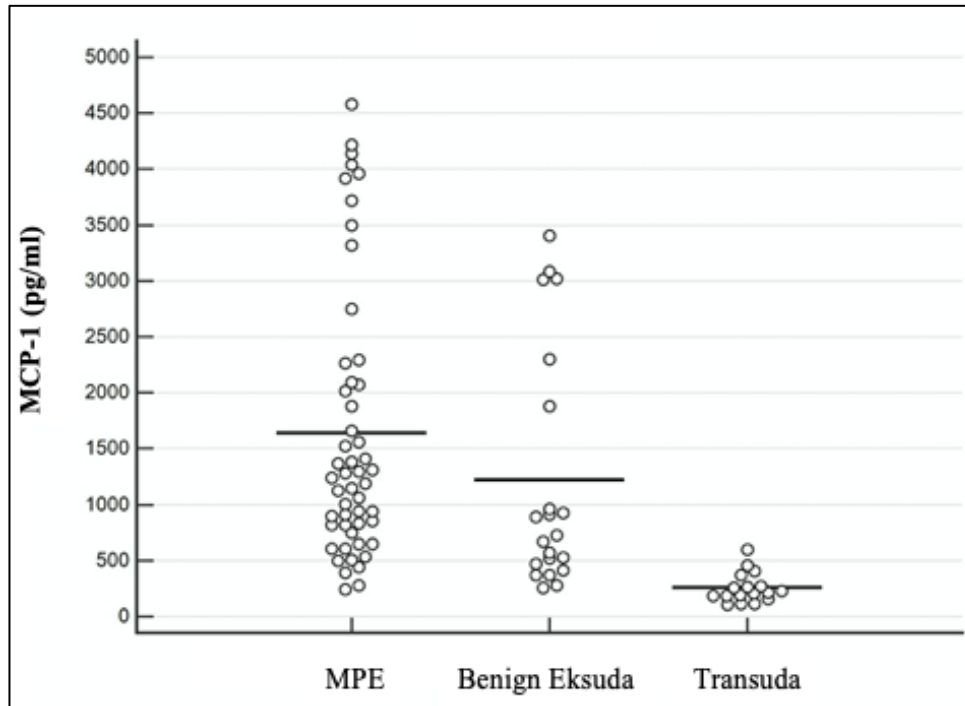
	Grup 1 MPE (n = 56)	Grup 2 Benign Eksuda (n = 27)	Grup 3 Transuda (n = 17)
Plevral LDH (U/L)	480,4±501,3	1858,5±3061,2	95,9±38,4
(min-maks)	(101-2078)	(92-10847)	(28-160)
Plevral protein (g/dl)	3,92±1,17	4,34±0,97	2,45±1,18
(min-maks)	(0,64-7,61)	(2,59-6,04)	(0,35-4,72)
Plevral albümin (g/dl)	2,24±0,74	2,34±0,59	1,34±0,76
(min-maks)	(0,23-5,04)	(1,54-3,43)	(0,14-3,25)
Plevral ADA (U/L)	8,79±5,47	32,45±38,4	5,28±3,52
(min-maks)	(2-25,6)	(4,1-176)	(1,5-13,5)
Plevral glukoz (mg/L)	113,3±53,16	77,3±47,14	151,7±58,39
(min-maks)	(2-256)	(1-142)	(99-306)
Serum LDH (U/L)	364,9±624,4	256,5±110,6	256,2±105,2
(min-maks)	(104-4745)	(129-533)	(139-470)
Serum protein (g/dl)	6,24±1,05	6,77±0,96	5,96±1,06
(min-maks)	(3,63-8,6)	(4,66-9,34)	(4,12-7,49)
Serum albümin (g/dl)	3,23±0,61	3,38±0,66	3,01±0,82
(min-maks)	(1,94-4,42)	(2,11-4,45)	(1,83-4,91)

LDH: Laktat dehidrogenaz, ADA: Adenozin deaminaz

PS'de ortalama MCP-1 düzeyleri MPE grubunda 3909±8678 pg/ml, benign eksuda grubunda 4031±7817 pg/ml ve transuda grubunda 255±133 pg/ml olarak saptanmış olup; 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Bu fark transuda grubu nedeniyle olup, MPE grubu ve benign eksuda grubunda MCP-1 düzeyleri benzer bulunmuştur (p=1,0). **Şekil 9 ve Şekil 10**'da MCP-1 düzeylerinin gruplara göre dağılımı görülmektedir. **Tablo 4.4**'de her üç çalışma grubunda MCP-1'in medyan, minimum ve maksimum değerleri; gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır.



Şekil 9. MCP-1 düzeyinin çalışma gruplarına göre dağılımı (Kutu-çizgi grafiği)



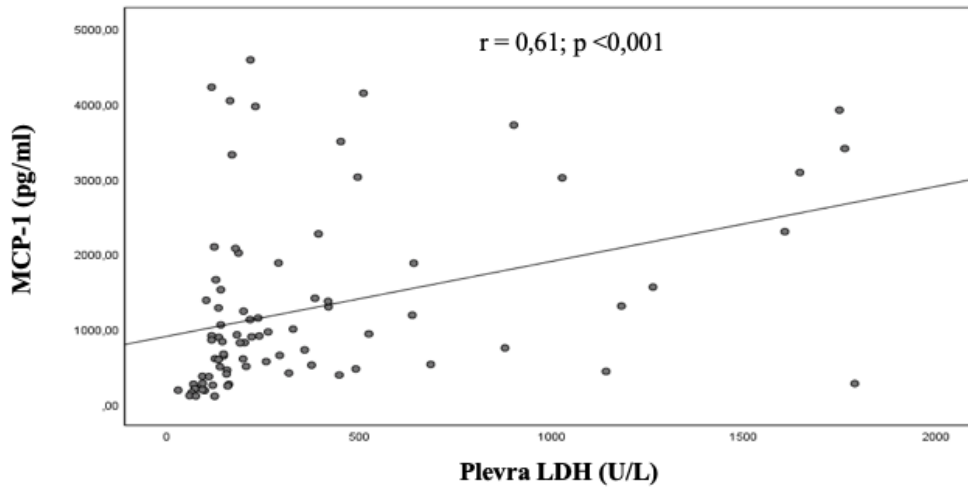
Şekil 10. MCP-1 düzeyinin çalışma gruplarına göre saçılım grafiği (ortadaki çizgi ortalamayı göstermektedir)

Tablo 4.4. MCP-1 düzeyi medyan, en düşük ve en yüksek değerlerinin gruplara göre dağılımı.

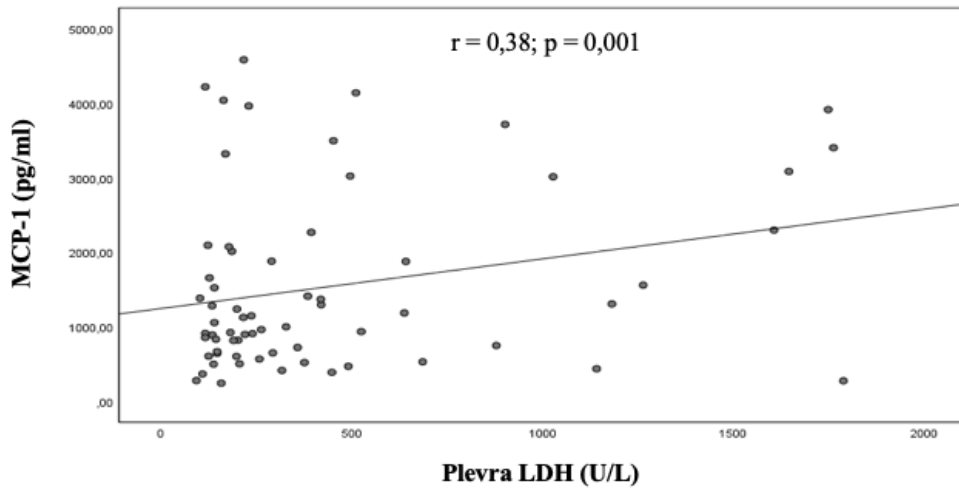
MCP-1 düzeyi pg/ml	Grup 1 MPE (n=56)	Grup 2 Benign Eksuda (n=27)	Grup 3 Transuda (n=17)
Medyan	1303	926	211
Minimum	245	256	109
Maksimum	47478	39235	596
p (Grup 1 ve Grup 2)	1,0		
p (Grup 1 ve Grup 3)	<0,001*		
p (Grup 2 ve Grup 3)	0,001*		

*İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tüm hastalar (Şekil 11) ve Grup 1 ve 2 hastalar bir arada (Şekil 12) değerlendirildiğinde MCP-1 düzeyleri ile PS LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.



Şekil 11. MCP-1 ve plevral LDH düzeyinin tüm hastalardaki dağılımının korelasyon grafiği.

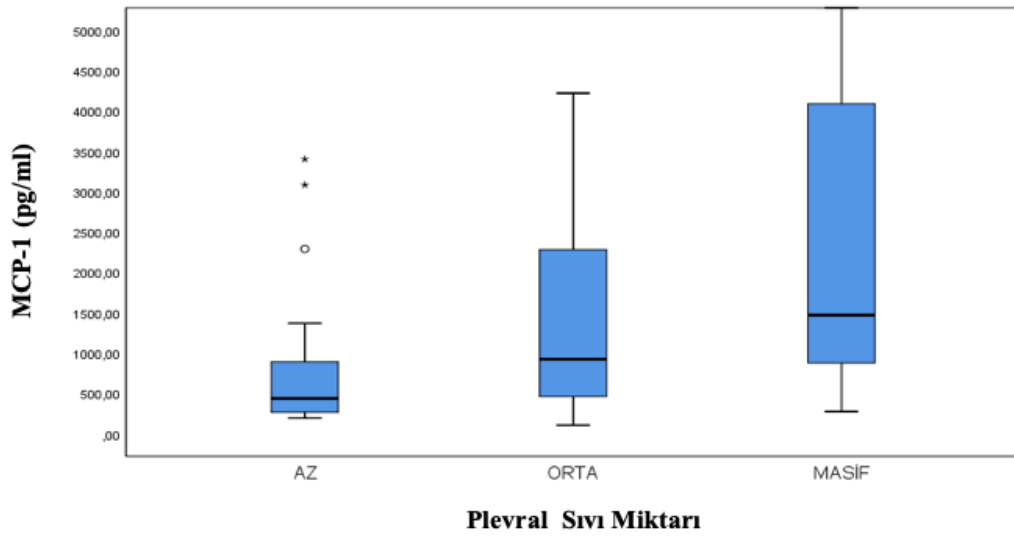


Şekil 12. MCP-1 ve plevral LDH düzeyinin Grup 1 ve Grup 2’deki dağılımının korelasyon grafiği.

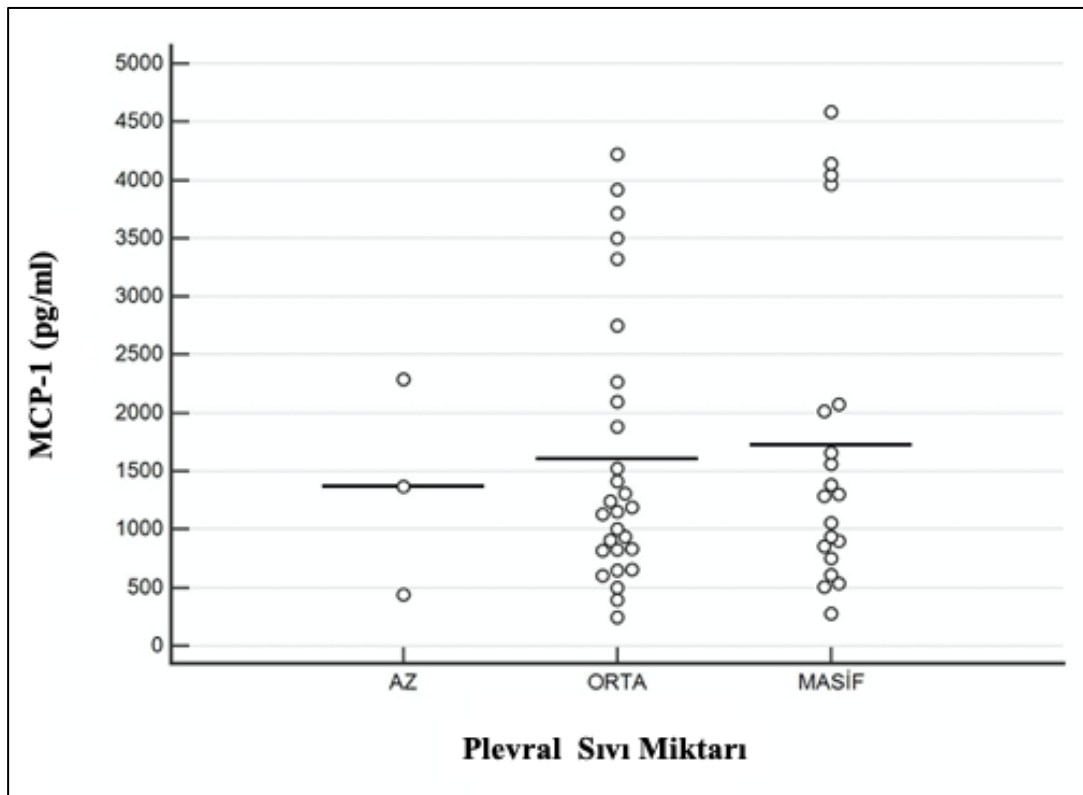
Tablo 4.5’da MPE grubu hastalarda PS miktarına göre MCP-1 düzeyleri görülmektedir. Üç farklı sıvı miktarına sahip hastalarda MCP-1 düzeyleri farklı bulunmamıştır ($p=0,91$). Ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sıvı miktarı arttıkça MCP-1 düzeyinin arttığı görülmektedir. **Şekil 11** ve **Şekil 12’**te MPE grubundaki hastalarda PS miktarlarına göre MCP-1 düzeylerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.5. MPE grubunda yer alan hastaların plevral sıvı miktarına göre MCP-1 düzeyi medyan ile en düşük ve en yüksek değerleri.

PS Miktarı	MCP-1 düzeyi, Medyan, min-maks pg/ml	p değeri
Az (n=3)	438,6 (438,6-2291,3)	0,914
Orta (n=31)	925,1 (245,7-47478)	
Masif (n=22)	1472,5 (276,7-19247)	



Şekil 13. MPE grubunda plevral sıvı miktarına göre MCP-1 düzeyi dağılımı (kutu-çizgi grafiği).

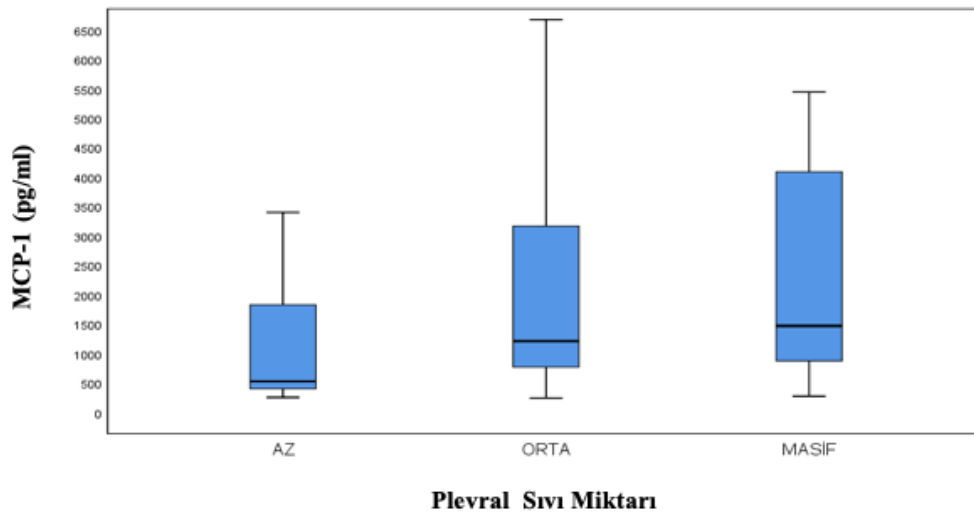


Şekil 14. MPE grubunda plevral sıvı miktarına göre MCP-1 düzeylerinin saçılım grafiği (ortadaki çizgi ortalamayı göstermektedir).

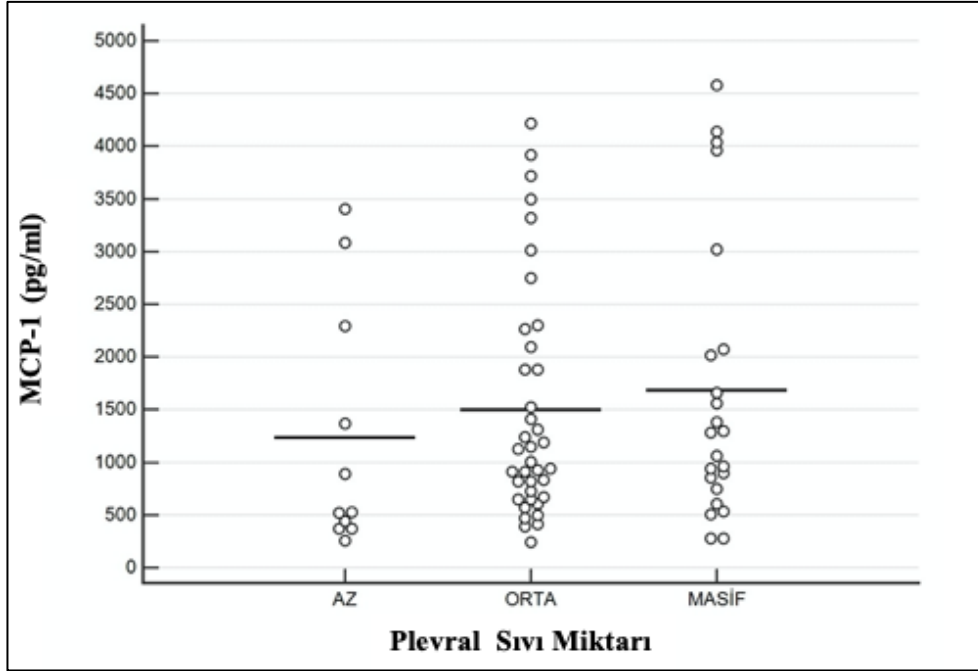
MPE grubu ve benign eksuda grubundaki hastalar (n=83 hasta) birlikte ele alınıp, PS miktarına göre MCP-1 düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007) (**Tablo 4.6**). PS miktarı arttıkça MCP-1 düzeylerinin arttığı görülmüştür. Bu iki gruptaki olguların PS miktarlarına göre MCP-1 düzeylerinin dağılımı **Şekil 13** ve **Şekil 14**'de görülmektedir.

Tablo 4.6. MPE ve benign eksuda grubu birlikte değerlendirildiğinde plevral sıvı miktarına göre MCP-1 düzeyleri.

PS Miktarı	MCP-1 düzeyi, Medyan, min-maks pg/ml	p değeri
Az (n=11)	530,6 (255,67-3403,1)	
Orta (n=44)	1213,85 (245,7-47478)	0,007*
Masif (n=28)	1472,5 (276,7-39235)	



Şekil 15. MPE ve benign eksuda grubundaki hastaların sıvı miktarlarına göre MCP-1 düzeyinin dağılımı (kutu-çizgi grafiği).



Şekil 16. MPE ve benign eksuda grubundaki hastaların sıvı miktarlarına göre MCP-1 düzeyinin saçılım grafiği (ortadaki çizgi ortalamayı göstermektedir)

5. TARTIŞMA

MPE, ileri evre malignitelere eşlik eden, kötü prognozla ilişkili, yaşam süresini kısaltan, yaşam kalitesini bozan ve sık görülen bir klinik durumdur. Uzun yıllardır MPE tedavisi için kullanılan yöntemlerin temeli, plevral boşlukta biriken sıvının drenajına veya iki plevra yaprağının plörodez işlemi ile yapıştırılarak sıvı toplanmasının önlenmesine dayanmaktadır (72). MPE oluşumunu engellemeye yönelik kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. MPE'nin oluşum mekanizmasına yönelik çalışmalar yapılmış olmasına karşın sıvı oluşum mekanizmaları henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (5). Bu çalışmada MPE'de sıvı oluşumunda rol aldığı düşünülen ve tedavide hedef olabilecek bir molekül olan MCP-1'in rolü araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgular, MPE, benign eksuda ve transuda grubu olmak üzere üç grupta incelenmiştir. MCP-1 düzeyleri transuda grubunda düşük, MPE ve benign eksuda grubunda benzer düzeylerde ve anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Hem tüm çalışma hastaları birlikte değerlendirildiğinde, hem de MPE ve benign eksuda grubu birlikte ele alındığında PS'de MCP-1 düzeyleri ile LDH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Olgular PS miktarlarına göre az-orta-masif olarak sınıflandığında, MPE grubunda istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmasa da sıvı miktarı arttıkça MCP-1 düzeyinin arttığı görülmüştür. MPE ve benign eksuda grubu birlikte değerlendirildiğinde ise PS miktarı arttıkça MCP-1 düzeylerinin arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

MCP-1 plevral boşlukta yoğun olarak bulunan mezotelyal, endotelyal ve diğer inflamatuvar hücrelerden salınan; monosit ve makrofajların migrasyonu ve infiltrasyonunda görev alan proinflamatuvar bir sitokindir (6, 7). MCP-1'in inflamasyon oluşumu ve kanser gelişimi ile ilişkisi birçok çalışmada ortaya konmuş (111-113), ayrıca kanserin ilerlemesinde inflamasyonun rol aldığı da çalışmalarla gösterilmiştir (114-116). *Stathopoulos ve arkadaşları* tarafından yapılan akciğer kanserli fare modeli çalışmasında, MCP-1'in malign hücreler tarafından üretildiği; monosit ve makrofaj migrasyonu, vasküler permabilite artışı ve anjiogenezis ile MPE oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (117). Literatürde farklı hasta gruplarındaki PE'lerde MCP-1 düzeylerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. PE'si olan 47 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 19'u MPE olmak üzere eksuda vasfında efüzyonu olan 40 hasta (11 tüberküloz plörezi, 2 basit PPE, 3 komplike PPE, 2 romatoid plörezi, 1

lupus plörezisi, 2 ilaç ilişkili PE), transuda vafında efüzyonu olan 7 hasta ile karşılaştırılmış ve MCP-1 düzeyinin eksuda vafındaki sıvılarda yüksek olduğu saptanmıştır (118). Benzer şekilde bir diğer çalışmada, eksudatif PE'si olan 29 hasta, transudatif PE'si olan 10 hasta ile karşılaştırılmış ve eksudatif PE'de MCP-1 düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (107). *Kotyza ve arkadaşlarının* çalışmasında 116 MPE, 30 inflamatuvar PE ve 18 transudatif PE'de MCP-1 düzeyi de dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin düzeyleri araştırılmıştır. MPE ve inflamatuvar efüzyonlarda MCP-1 düzeylerinin benzer olduğu ve transudatif efüzyonlara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (119). *Antony ve arkadaşlarının* çalışmasında 63 hasta değerlendirilmiş, en yüksek MCP-1 düzeyleri MPE'de saptanmıştır. MPE ve tüberküloz plörezide MCP-1 düzeyleri, PPE, ampiyem ve KKY'ye kıyasla yüksek bulunmuştur (106). Bir başka çalışmada akciğer adenokarsinomuna bağlı MPE'si olan 79 hasta ile tüberküloz plörezisi olan 23 hasta ile karşılaştırılmış, MPE'si olan hastalarda MCP-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur (120). Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada, 46'sı MPE, 35'i tüberküloz plörezi ve 14'ü diğer eksudatif efüzyonlar olmak üzere 95 hastada MCP-1 düzeyleri çalışılmış ve en yüksek değerler tüberküloz plörezide saptanmıştır (121). Görüldüğü üzere eksudatif efüzyonlarda transudalara kıyasla MCP-1 düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Bu durum eksudatif efüzyonlarda inflamatuvar süreçlerin varlığıyla açıklanabilir. Literatürdeki çalışmaların bazılarında MPE'de daha yüksek MCP-1 düzeyleri saptanırken bazı çalışmalarda ise benign eksudatif süreçlerde daha yüksek değerler saptanmıştır. Bunun nedeninin her iki gruba alınan hastaların tanı farklılıklarından ve PS örneklerinin hastalığın farklı dönemlerinde alınmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda MPE grubu ve benign eksuda grubunda MCP-1 düzeyleri benzer düzeyde ve transuda grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Benign eksuda grubundaki hastalarımızın çoğunluğunu hiperinflamatuvar sürece sahip PPE'li hastalar oluşturmuştur. Bunların yanı sıra tüberküloz plörezi, romatoid plörezi, ilaç ilişkili plörezi gibi tanılar da vardır. Çalışmamızda her tanı başına düşen olgu sayısı az olması nedeniyle ayrı ayrı analiz yapılmamıştır. Ancak MPE'li hastalardaki inflamatuvar sürecin en az benign inflamatuvar süreçler kadar olduğu görülmüştür. Tümörün primer tedavisinin yanı sıra, tümör hücrelerinin

tetiklediği inflamasyonun baskılanmasının PS oluşumunu azaltabileceği düşünülmüştür.

MPE, temel olarak vasküler permeabilite artışı ve lenfatik drenajın tümör hücrelerinin infiltrasyonu nedeniyle bozulması sonucu oluşmaktadır (5). Vasküler permeabilite artışının altında tümörün neden olduğu inflamasyonun yattığı düşünülmektedir. *Trzaska-Sobczak ve arkadaşlarının* çalışmasında PS'de MCP-1 düzeylerinin LDH düzeyleri ile korele olduğu ve yüksek MCP-1 düzeylerinin inflamasyonla ilişkili olduğu ortaya koymuştur (107). Bizim çalışmamızda da MCP-1 düzeyleri LDH düzeyleri ile pozitif korele bulunmuştur.

Literatürde, farklı malignite türlerinde MCP-1 düzeylerinin farklı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. *Blanquart ve arkadaşlarının* çalışmasında malign plevral mezotelyoması olan 61 hasta, metastatik adenokanserli 25 hasta ve benign PE'li 15 hastada MCP-1 düzeyleri araştırılmış ve MCP-1 düzeylerinin malign plevral mezotelyomada daha yüksek olduğu görülmüştür (108). KPK'sı olan 103 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, PS'de MCP-1 düzeyi ölçümleri seri olarak yapılmış ve mezotelyomalı hastalarda MCP-1 düzeyinin zamanla yükseldiği görülmüştür (122). Çalışmamızda MPE grubunda yer alan hastaların MCP-1 düzeyleri anlık ölçülmüştür. Bu nedenle MPE grubundaki hastaların PS'lerinin örneklendiği zamanlar kanserin farklı dönemlerine denk gelmiş olabilir. Kimi hastalarda tanı anında hastalık başlangıcında iken kimisinde plevranın daha yoğun tutulmuş olduğu hastalığın ileri döneminde PS örneği alınmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda yer alan MPE grubu hastaları çok farklı tümör tiplerini içeren heterojen bir gruptan oluşmaktadır. MPE grubundaki MCP-1 düzeylerindeki varyasyon bu iki nedene bağlı olabilir. Her tümör tipinde aynı derecede yükselme olmayabilir. Bizim çalışmamızda her tümör tipine düşen hasta sayısı az olması nedeniyle alt analiz yapılmamıştır.

Çalışmamızda kalitatif olarak az-orta ve masif PE olarak sınıfladığımız hastalarda MCP-1 düzeylerinin sıvı miktarı ile korele bir şekilde arttığını saptadık. MPE grubunda bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MPE ve benign eksuda grubu bir arada ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. MPE grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamasının nedeni "az" olarak sınıflanan grupta hasta sayısının yetersiz olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. *Lansley ve*

arkadaşlarının yaptığı fare modeli çalışmasında deneysel oluşturulan PS'de, sıvı miktarı arttıkça MCP-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (9). Bizim çalışmamız MCP-1 düzeyi ile PS miktarı ilişkisini ortaya koyan ilk klinik çalışma niteliğindedir.

Literatürde MCP-1'i hedefleyen antisitokin tedavilerin MPE tedavisinde rolünü araştıran deneysel çalışmalar mevcuttur. *Marazioti ve arkadaşlarının* yaptığı fare modeli çalışmasında, MPE tedavisinde MCP-1 blokajı ile PE'nin gerilediği gösterilmiştir (10). *Lansley ve arkadaşları* tarafından yapılan benzer fare modeli çalışmalarında, MCP-1'in benign PS oluşumuna neden olduğu ve MCP-1 blokajı ile PS oluşumunun azaldığı ortaya konulmuştur (8, 9). Küçük hücreli akciğer kanserli fare modeli çalışmasında MCP-1 blokajı ile primer tümörün büyümesinin ve metastazın durdurulduğu saptanmıştır (123).

Çalışmanın hedeflerinden biri olmasa da serum LDH düzeyinin PS ADA düzeyine oranlanmasıyla bulunan "Kanser Oranı" da değerlendirilmiştir. Kanser oranı, MPE grubundaki hastalarda benign eksuda grubu hastalarına kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Yakın dönemde "Kanser oranı", MPE ve benign eksudatif sıvıların ayırıcı tanısında kullanılmaya başlanmıştır. İkisi 2016, diğeri 2018 yılında yapılan 3 çalışma ile 20 *cut-off* değerinin kullanılmasının eksudatif sıvıların ayırıcı tanısına katkı sağlayacağı gösterilmiştir (124-126).

Çalışmamızın güçlü yönleri öncelikle prospektif olarak planlanıp yürütülmüş olmasıdır. Bu nedenle veri kaybı sorunu yaşanmamış, çalışma için gerekli tüm veriler gerektiği şekilde toplanmıştır. Literatürdeki klinik çalışmalara kıyasla MPE grubunda oldukça çeşitli tümör tipinde, geniş bir hasta serisi içermektedir. Literatürde ilk olarak PS miktarı ile MCP-1 düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir ki bu durum MCP-1'i hedefleyen bir antisitokin tedavinin başarılı sonuç vereceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın olası bir zayıf yönü MPE grubunda farklı tümör tipine düşen hasta sayılarının alt analizlere olanak sağlamaması olabilir. Farklı tümör tiplerine eşlik eden inflamasyon düzeyleri farklı olabilir, bu yönüyle çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MPE'nin oluşum mekanizmaları net olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda MPE grubundaki hastalarla, inflamatuvar süreçlerin yoğun olduğu benign eksuda

grubundaki hastaların MCP-1 düzeylerinin benzer bulunması; plevral sıvıda MCP-1 ve LDH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması, sıvı oluşum mekanizmalarında inflamatuvar süreçlerin varlığını kanıtlar niteliktedir.

MPE tedavisinde amaç iyi palyasyon, minimal invazif işlem, hastanede kısa kalış süresi, yaşam kalitesinde düzelme ve maliyet etkinliğidir. Dolayısıyla yeni geliştirilecek tedavi yöntemlerinde bu faktörlerin dikkate alınması önem arz etmektedir. Çalışmamız MPE'si olan hastalarda MCP-1 düzeyi ile plevral sıvı miktarı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk klinik çalışma olma özelliğine sahiptir. MPE'li hastalarda PS miktarı arttıkça hastalarda semptomların kötüleştiği düşünüldüğünde, MCP-1'i hedefleyen biyolojik tedavilerin geliştirilmesi bu hastalar için yararlı olacaktır. Böylelikle yıllardır kullanılmakta olan drenaj yöntemleri ve plörodez gibi invazif yöntemlerin kullanımı azalacaktır.

MPE tedavisine katkı sağlamak ve MCP-1'in tedavide hedef molekül olabileceğini göstermek için bu alanda daha fazla sayıda hasta ile ileri klinik çalışmaların yapılmasının yanı sıra antisitokin tedavilere yönelik deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC, Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77(4):507-13.
2. Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions. *Respirology.* 2004;9(2):148-56.
3. Kastelik JA. Management of malignant pleural effusion. *Lung.* 2013;191(2):165-75.
4. Davies HE, Lee YC. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(4):374-9.
5. Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(6):487-92.
6. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313-26.
7. Conti I, Rollins BJ. CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) and cancer. *Semin Cancer Biol.* 2004;14(3):149-54.
8. Lansley SM, Cheah HM, Lee YC. Role of MCP-1 in pleural effusion development in a carrageenan-induced murine model of pleurisy. *Respirology.* 2017;22(4):758-63.
9. Lansley SM, Cheah HM, Varano Della Vergiliana JF, Chakera A, Lee YC. Tissue plasminogen activator potently stimulates pleural effusion via a monocyte chemotactic protein-1-dependent mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;53(1):105-12.
10. Marazioti A, Kairi CA, Spella M, Giannou AD, Magkouta S, Giopanou I, et al. Beneficial impact of CCL2 and CCL12 neutralization on experimental malignant pleural effusion. *PLoS One.* 2013;8(8):e71207.
11. Light R. *Pleural disease.* 6th. Ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
12. Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med.* 1998;19(2):229-40.
13. Miserochi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 1997;10(1):219-25.
14. Jantz MA, Antony VB. Pathophysiology of the pleura. *Respiration.* 2008;75(2):121-33.

15. Agostoni E, Zocchi L. Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space. *Clinics in chest medicine*. 1998;19(2):241-60.
16. Negrini D, Ballard ST, Benoit JN. Contribution of lymphatic myogenic activity and respiratory movements to pleural lymph flow. *J Appl Physiol* (1985). 1994;76(6):2267-74.
17. Agostoni E, Zocchi L. Solute-coupled liquid absorption from the pleural space. *Respir Physiol*. 1990;81(1):19-27.
18. Kinasewitz GT, Groome LJ, Marshall RP, Diana JN. Permeability of the canine visceral pleura. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(1 Pt 1):121-30.
19. D'Agostino HP, Edens MA. *Physiology, Pleural Fluid*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

20. RW. L. *Pleural Diseases* 5ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. 8-14 p.
21. Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y, Staub NC. Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64(1):384-90.
22. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002;7(3):171-91.
23. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Stimulation of mesothelial cell proliferation by exudate macrophages enhances serosal wound healing in a murine model. *Am J Pathol*. 2002;160(2):681-92.
24. Warn R, Harvey P, Warn A, Foley-Comer A, Heldin P, Versnel M, et al. HGF/SF induces mesothelial cell migration and proliferation by autocrine and paracrine pathways. *Exp Cell Res*. 2001;267(2):258-66.
25. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician*. 2006;73(7):1211-20.
26. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Dis Mon*. 2013;59(2):29-57.
27. Kırkıl G. Klinik değerlendirme. Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. Ankara: TTD ve TÜSAD Yayını; 2016. 4 p.
28. Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1055-70.

29. Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Cao G, Rubio M, Rivas MC. Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exudates. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(Pt 6):671-5.
30. Villena V, López-Encuentra A, García-Luján R, Echave-Sustaeta J, Martínez CJ. Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. *Chest.* 2004;125(1):156-9.
31. Scheurich JW, Keuer SP, Graham DY. Pleural effusion: comparison of clinical judgment and Light's criteria in determining the cause. *South Med J.* 1989;82(12):1487-91.
32. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med.* 2001;110(9):681-6.
33. Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest.* 2002;122(5):1524-9.
34. Demirci NY. Plevral sıvısı olan hastaya yaklaşım. *Göğüs hastalıkları.* Ankara: TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi-22; 2019. E59-E71 p.
35. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(5):161-5.
36. Demirtaş S, Demir AU. Plevra Hastalıklarının Epidemiyolojisi. *Göğüs Hastalıkları Uzmanları İçin Plevra Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberi.* Ankara: TTD ve TÜSAD Yayını; 2016. 2-4 p.
37. Hasan T, Nagihan İ, Ali D. Plevral Patolojilerinde Radyolojik Görüntüleme. *Journal of Clinical and Analytical Medicine.* 2010;4:11-5.
38. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol.* 1996;3(2):103-9.
39. Moy MP, Levsky JM, Berko NS, Godelman A, Jain VR, Haramati LB. A new, simple method for estimating pleural effusion size on CT scans. *Chest.* 2013;143(4):1054-9.
40. Koşar F. Torasentez ve sonrası. *Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi.* Ankara: TTD ve TÜSAD Yayını; 2016. 5 p.

41. Blok B. Chapter 9: Thoracentesis. In: Roberts and Hedges' Clinical Procedures in Emergency Medicine and Acute Care. 7th edition. Elsevier 2019. 181-95. p.
42. Daniels CE, Ryu JH. Improving the safety of thoracentesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(4):232-6.
43. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):i61-i76.
44. Demirci NY, Koksal D, Bilaceroglu S, Ogan N, Atinkaya C, Ozhan M, et al. Management of bleeding risk before pleural procedures: A consensus statement of Turkish respiratory society–Pleura study group. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2020;22(2):73.
45. Helm EJ, Rahman NM, Talakoub O, Fox DL, Gleeson FV. Course and variation of the intercostal artery by CT scan. *Chest*. 2013;143(3):634-9.
46. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, Smetana GW. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(4):332-9.
47. Light RW, Jenkinson SG, Minh VD, George RB. Observations on pleural fluid pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(5):799-804.
48. Patel PA, Ernst FR, Gunnarsson CL. Ultrasonography guidance reduces complications and costs associated with thoracentesis procedures. *J Clin Ultrasound*. 2012;40(3):135-41.
49. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach. *Am J Crit Care*. 2011;20(2):119-27; quiz 28.
50. Uptodate. Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults: Initial testing 2020, Mar 9 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-a-pleural-effusion-in-adults-initial-testing?search=diagnostic-evaluation-of-a-pleural-effusion-in-adults-ini-%20tial-testing.%20Accessed%20January%201,%202019.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
51. Sahn SA HJ. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Gary Lee YC. *Textbook of Pleural Diseases*. London, England: Arnold; 2003. 191-209 p.

52. Good JT, Jr., Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(5):737-41.
53. Biswas B, Sharma SK, Negi RS, Gupta N, Jaswal VM, Niranjana N. Pleural effusion: Role of pleural fluid cytology, adenosine deaminase level, and pleural biopsy in diagnosis. *J Cytol.* 2016;33(3):159-62.
54. LW G, BS D, HH W. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol*1994. 7(6):665-8 p.
55. Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65(suppl 2):ii4-17.
56. Köksal D, Demirağ F, Bayız H, Koyuncu A, Mutluay N, Berktaş B, et al. The cell block method increases the diagnostic yield in exudative pleural effusions accompanying lung cancer. *Turk Patoloji Derg.* 2013;29(3):165-70.
57. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, Surapaneni R, Jackson-Thompson V, Schultz L, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest.* 2010;137(1):68-73.
58. Abouzgeib W, Bartter T, Dagher H, Pratter M, Klump W. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest.* 2009;135(4):999-1001.
59. Ak G. Tanıda invaziv işlemler. S) BeB, editor. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi-22 Göğüs Hastalıkları: Kare Yayıncılık; 2019. E103-E27. p.
60. Koegelenberg CF, Irusen EM, von Groote-Bidlingmaier F, Bruwer JW, Batubara EM, Diacon AH. The utility of ultrasound-guided thoracentesis and pleural biopsy in undiagnosed pleural exudates. *Thorax.* 2015;70(10):995-7.
61. Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010;137(6):1362-8.
62. Chakrabarti B, Ryland I, Sheard J, Warburton CJ, Earis JE. The role of Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Chest.* 2006;129(6):1549-55.

63. Zhang Y, Tang J, Zhou X, Zhou D, Wang J, Tang Q. Ultrasound-guided pleural cutting needle biopsy: accuracy and factors influencing diagnostic yield. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3244-52.
64. Sheth S, Hamper UM, Stanley DB, Wheeler JH, Smith PA. US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. *Radiology.* 1999;210(3):721-6.
65. Adams RF, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology.* 2001;219(2):510-4.
66. Metintas M, Yildirim H, Kaya T, Ak G, Dundar E, Ozkan R, et al. CT Scan-Guided Abrams' Needle Pleural Biopsy versus Ultrasound-Assisted Cutting Needle Pleural Biopsy for Diagnosis in Patients with Pleural Effusion: A Randomized, Controlled Trial. *Respiration.* 2016;91(2):156-63.
67. Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J.* 2006;28(2):409-22.
68. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med.* 1991;114(4):271-6.
69. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJ, Downer NJ, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65 Suppl 2:ii54-60.
70. Laisaar T, Palmiste V, Vooder T, Umbleja T. Life expectancy of patients with malignant pleural effusion treated with video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006;5(3):307-10.
71. Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF, Blamey RW. Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. *Eur J Surg Oncol.* 1994;20(1):33-6.
72. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2018;52(1).
73. Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, Michel-Cherqui M, Dreyfus JF, Fischler M. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin J Pain.* 2011;27(8):677-81.

74. Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN, Memon A, Lee SK, Nam HS, et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):960-7.
75. Thomas R, Azzopardi M, Muruganandan S, Read C, Murray K, Eastwood P, et al. Protocol of the PLeural Effusion And Symptom Evaluation (PLEASE) study on the pathophysiology of breathlessness in patients with symptomatic pleural effusions. *BMJ Open*. 2016;6(8):e013213.
76. MacEachern P, Tremblay A. Pleural controversy: pleurodesis versus indwelling pleural catheters for malignant effusions. *Respirology*. 2011;16(5):747-54.
77. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):189-98.
78. Feller-Kopman D, Light R. Pleural Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(8):740-51.
79. Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *Clin Chest Med*. 2018;39(1):181-93.
80. Lui MM, Fitzgerald DB, Lee YC. Phenotyping malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(4):350-5.
81. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):839-49.
82. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1987-2001.
83. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014;69(12):1098-104.
84. Thomas R, Jenkins S, Eastwood PR, Lee YC, Singh B. Physiology of breathlessness associated with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(4):338-45.
85. Muruganandan S, Azzopardi M, Thomas R, Fitzgerald DB, Kuok YJ, Cheah HM, et al. The Pleural Effusion And Symptom Evaluation (PLEASE) study of

breathlessness in patients with a symptomatic pleural effusion. *Eur Respir J*. 2020;55(5).

86. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii32-40.

87. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(5):1656-61.

88. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Advanced malignant lung disease: what the specialist can offer. *Respiration*. 2011;82(2):111-23.

89. Bethune N. Pleural poudrage: new technique for the deliberate production of pleural adhesion as preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg*. 1935;4:251-61.

90. Bhatnagar R, Piotrowska HEG, Laskawiec-Szkonter M, Kahan BC, Luengo-Fernandez R, Pepperell JCT, et al. Effect of Thoracoscopic Talc Poudrage vs Talc Slurry via Chest Tube on Pleurodesis Failure Rate Among Patients With Malignant Pleural Effusions: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;323(1):60-9.

91. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005;127(3):909-15.

92. Froudarakis ME, Klimathianaki M, Pougounias M. Systemic inflammatory reaction after thoracoscopic talc poudrage. *Chest*. 2006;129(2):356-61.

93. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, Baeza B, Crespo M, Garcia-Valero J. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(3):348-55.

94. Lee YG, Fysh ET. Indwelling pleural catheter: changing the paradigm of malignant effusion management. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(4):655-7.

95. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. 2006;129(2):362-8.

96. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011;26(1):70-6.

97. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, Kahan BC, Stanton AE, Haris M, et al. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1313-22.
98. Morel A, Mishra E, Medley L, Rahman NM, Wrightson J, Talbot D, et al. Chemotherapy should not be withheld from patients with an indwelling pleural catheter for malignant pleural effusion. *Thorax*. 2011;66(5):448-9.
99. Mercer RM, Corcoran JP, Rahman NM. Modern Management of Malignant Pleural Effusions. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2016;23(6):265-72.
100. Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, Mishra EK, Slade M, Garske L, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest*. 2013;144(5):1597-602.
101. Lansley SM, Cheah HM, Lee YG. Role of MCP-1 in pleural effusion development in a carrageenan-induced murine model of pleurisy. *Respirology*. 2017;22(4):758-63.
102. Stathopoulos GT, Psallidas I, Moustaki A, Moschos C, Kollintza A, Karabela S, et al. A central role for tumor-derived monocyte chemoattractant protein-1 in malignant pleural effusion. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(20):1464-76.
103. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research*. 2009;29(6):313-26.
104. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(13):5134-8.
105. Kruszynski M, Stowell N, Das A, Seideman J, Tsui P, Brigham-Burke M, et al. Synthesis and biological characterization of human monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and its analogs. *J Pept Sci*. 2006;12(1):25-32.
106. Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, Hott JW, Hartman DL, Burdick MD, et al. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemotactic peptide-1 in human pleural fluids. *J Immunol*. 1993;151(12):7216-23.

107. Trzaska-Sobczak M, Pierzchała W, Brozek G, Farnik M. [Role of C-C chemokines in the determination of pleural effusion etiology]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008;76(6):415-20.
108. Gueugnon F, Leclercq S, Blanquart C, Sagan C, Cellerin L, Padieu M, et al. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Pathol.* 2011;178(3):1033-42.
109. Qian Q, Sun W-K, Zhan P, Zhang Y, Song Y, Yu L-K. Role of monocyte chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in the control of malignant pleural effusion and survival in patients with primary lung adenocarcinoma. *The International journal of biological markers.* 2012;27(2):118-24.
110. Thomas R, Cheah HM, Creaney J, Turlach BA, Lee YG. Longitudinal measurement of pleural fluid biochemistry and cytokines in malignant pleural effusions. *Chest.* 2016;149(6):1494-500.
111. Antony VB. Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur Respir J.* 2003;21(3):539-44.
112. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(7):540-50.
113. Melgarejo E, Medina MA, Sánchez-Jiménez F, Urdiales JL. Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(5):998-1001.
114. Balkwill F, Coussens LM. Cancer: an inflammatory link. *Nature.* 2004;431(7007):405-6.
115. Karin M. Inflammation and cancer: the long reach of Ras. *Nat Med.* 2005;11(1):20-1.
116. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3(11):991-8.
117. Stathopoulos GT, Psallidas I, Moustaki A, Moschos C, Kollintza A, Karabela S, et al. A central role for tumor-derived monocyte chemoattractant protein-1 in malignant pleural effusion. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(20):1464-76.
118. Yokoyama A, Kohno N, Ito M, Abe M, Hiwada K, Yamada H, et al. Eotaxin levels in pleural effusions: comparison with monocyte chemoattractant protein-1 and IL-8. *Intern Med.* 2000;39(7):547-52.

119. Kotyza J, Havel D, Vrzalová J, Kulda V, Pesek M. Diagnostic and prognostic significance of inflammatory markers in lung cancer-associated pleural effusions. *Int J Biol Markers*. 2010;25(1):12-20.
120. Qian Q, Sun WK, Zhan P, Zhang Y, Song Y, Yu LK. Role of monocyte chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the control of malignant pleural effusion and survival in patients with primary lung adenocarcinoma. *Int J Biol Markers*. 2012;27(2):e118-24.
121. Shu CC, Wang JY, Hsu CL, Keng LT, Tsui K, Lin JF, et al. Diagnostic role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines and effector molecules of cytotoxic T lymphocytes in tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2015;20(1):147-54.
122. Thomas R, Cheah HM, Creaney J, Turlach BA, Lee YC. Longitudinal Measurement of Pleural Fluid Biochemistry and Cytokines in Malignant Pleural Effusions. *Chest*. 2016;149(6):1494-500.
123. Fridlender ZG, Kapoor V, Buchlis G, Cheng G, Sun J, Wang LC, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 blockade inhibits lung cancer tumor growth by altering macrophage phenotype and activating CD8+ cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(2):230-7.
124. Verma A, Abisheganaden J, Light RW. Identifying Malignant Pleural Effusion by A Cancer Ratio (Serum LDH: Pleural Fluid ADA Ratio). *Lung*. 2016;194(1):147-53.
125. Korczyński P, Mierzejewski M, Krenke R, Safianowska A, Light RW. Cancer ratio and other new parameters for differentiation between malignant and nonmalignant pleural effusions. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(6):354-61.
126. Verma A, Dagaonkar RS, Marshall D, Abisheganaden J, Light RW. Differentiating Malignant from Tubercular Pleural Effusion by Cancer Ratio Plus (Cancer Ratio: Pleural Lymphocyte Count). *Can Respir J*. 2016;2016:7348239.

EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

EK-2: ETİK KURUL PROJE UZATMA ONAYI

EK-3: HASTA ONAM FORMU

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın hasta;

Plevra adını verdiğimiz akciğer zarında sıvı toplanmasının nedenini anlamaya yönelik bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "*Monosit kemoatraktan protein-1'in malign plevral efüzyon gelişimindeki rolü*"dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak belirtmek isteriz ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararnızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Akciğer zarında sıvı toplanması (plevral sıvı) oldukça sık görülen bir durumdur. Plevral sıvılar genel olarak "transuda" ve "eksuda" olmak üzere iki gruba ayrılır. Transuda vasfındaki sıvılar başta kalp yetmezliği olmak üzere daha çok akciğer dışı hastalıklara bağlı gelişirken; eksuda vasfındaki sıvılar, kanserler ve infeksiyonlar gibi akciğer hastalıklarından kaynaklanır. Her iki hastalık grubu da çok fazla miktarda plevral sıvı oluşmasına yol açarak, hastalarda nefes darlığına neden olmaktadır. Bu nefes darlığının giderilmesi için sıklıkla uygulanan tedavi yöntemleri sıvının iğne veya kateter yoluyla boşaltılması veya iki akciğer zarının yapıştırılması gibi girişimsel işlemlerdir. Halbuki sıvı oluşumunun engellenmesine yönelik tedavilerin geliştirilirse, hastalara çeşitli yan etkilere neden olabilecek bu işlemlerin yapılmasına gerek kalmayacaktır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda akciğer zarında sıvı oluşumunun mekanizmaları ayrıntılı olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle, araştırmamızda plevral sıvı oluşum mekanizmasında görev aldığını düşündüğümüz bir biyolojik maddenin (MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1) plevral sıvıdaki düzeyini ölçmeyi amaçlıyoruz. Araştırmamız sonucunda bu maddenin önemli olduğunu gösterebilsek, sıvı oluşumunu engellemeye yönelik tedavilerin geliştirilmesi yolunda tıbbi literatüre katkı sağlamayı hedefliyoruz.

Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları/ Göğüs Cerrahisi/ Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecek olan çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu araştırmayı yapabilmek için size hastalığınız için rutin olarak yapılması gereken tetkik ve tedaviler dışında hiçbir ek işlem yapılmayacaktır. Sizden istediğimiz sadece tanısal ve tedavi amaçlı sizden alınan akciğer zarı sıvısı örneğinin 8-10 ml kadarını bahsettiğimiz "MCP-1" isimli biyolojik maddenin ölçümü için kullanmaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Herhangi bir durumda 7/24 saat ulaşabileceğiniz araştırmacılar Dr. Fatih Tekin (507 6433090) ve Dr. Deniz Köksal (532 4653980) dir.

Katılımcının/Hastanın Beyanı:

Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları/ Göğüs Cerrahisi/ Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecek olan araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-4: ÇALIŞMA FORMU**ÇALIŞMA FORMU**

Hasta no:

Yaş:

Cinsiyet:

Torasentez/ plevral girişim tarihi:

Efüzyon tarafı/ miktarı:

Makroskopik görünüm:

Plevral biyopsi/sitoloji:

Mikrobiyolojik tetkikler:

Toraks BT'de plevral bulgular:

PET/BT'de plevral bulgular:



	Plevra	Kan	Oran
Glukoz			
Albümün			
Protein			
LDH			
ADA			
Kanser oranı	Serum LDH/ Plevra ADA		
MCP-1			
Sedim			
CRP			
Hb			
Lökosit			
Trombosit			
NLR (kan)			

MPE Benign eksuda

Tanısı ve tanı tarihi: