TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PLÖREZİLİ OLGULARIN PLEVRA SIVISINDA VE KANDA YKL-40 DÜZEYİNİN TANISAL ROLÜ

Dr. Yasemin SÖYLER
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Oya KAYACAN

Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 13H3330006 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Yasemin SÖYLER	**Tarih:**
Anabilim/Bilim Dalı	: Göğüs Hastalıkları AD.	01/07/2016
Tez Danışmanı	: Prof Dr. Oya Kayacan	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Plörezili Olguların Plevra Sıvısında ve Kanında YKL-40 Düzeyinin Tanısal Rolü

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☑ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof Dr Saygı Saygı

AÜTF Göğüs Hastalıkları Anabilim/~~Bilim~~ Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof Dr Oya Kayacan

AÜTF Göğüs Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. M. Emin Argay

Başkent ÜTF Göğüs Hast. Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince özveriyle bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan, başta Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sevgi Bartu Saryal'a ve tüm değerli hocalarıma,

Hekimlik mesleğinin icrasında her yönden örnek aldığım, yol göstericiliği ve tecrübesiyle asistanlığım süresince benden desteğini ve yardımını esirgemeyen, sabır ve özveriyle tez danışmanlığımı yapan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Oya Kayacan'a,

Yoğun bakım eğitimimi tamamlamamda büyük emeği olan Sayın Prof. Dr. Akın Kaya'ya,

Eğitim sürecim boyunca her konuda yardımına başvurduğum Sayın Doç. Dr. Aydın Çiledağ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tezimde emeği geçen bronkoskopi ekibi çalışanları olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tezimde kullanılan YKL-40 materyalini çalışan Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Abbas Taner'e,

Tezim için gerekli olan materyali temin etmeleri nedeni ile Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, doğru bir insan olabilmem için bana yol gösteren ve iyi bir hekim olabilmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim, varlığı ile bana güç veren, hem asistanlık ve tez sürecimde, hem de hayatımın her anında büyük desteğim olan sevgili eşime,

Yaşamıma ışık katan, gülen yüzüm, canım kızım Zeynep Duru'ya sonsuz ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasemin SÖYLER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Plevranın Yapı ve İşlevi 2
2.1.1. Plevranın Anatomisi 2
2.1.2. Plevranın Embriyolojisi ve Histolojisi 2
2.1.3. Plevranın Kan Dolaşımı, Lenfatik Drenajı ve İnnervasyonu 3
2.2. Plevra Sıvısı 4
2.3. Plevral Boşlukta Aşırı Sıvı Birikimi 6
2.3.1. Epidemiyoloji 6
2.3.2. Patofizyoloji 6
2.3.3. Etyoloji 7
2.4. Plevra Sıvılı Bir Hastanın Değerlendirilmesi 9
2.4.1. Klinik 9
2.4.2. Görüntüleme 10
2.5. Tanı Yaklaşımı 12
2.5.1. Plevra Sıvısı Analizi 14
2.5.2. Plevra Biopsisi 18
2.6. Malign Plevra Sıvısı 19
2.6.1. Tanı 20
2.6.2. Tedavi 21
2.7. Tüberkülöz Plörezi (Plevra Tüberkülozu) 22
2.7.1. Tanı 22
2.7.2. Tedavi 23
2.8. Parapnömonik Plevra Sıvısı ve Ampiyem 24
2.8.1. Tanı 25

2.8.2. Tedavi 26
2.9. Kitin, Kitinaz ve Kitinaz Benzeri Proteinler 26
2.9.1. Kitin 26
2.9.2. Kitinazlar ve Kinitaz Benzeri Proteinler 27
2.10. YKL-40 33
3. GEREÇ ve YÖNTEM 43
3.1. Hasta Seçimi 43
3.2. İstatistik 45
4. BULGULAR 46
5. TARTIŞMA 65
6. SONUÇLAR 74
ÖZET 76
SUMMARY 78
KAYNAKÇA 80

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	American Collage of Clinical Pharmacy
ADA	Adenozin Deaminaz
AMCase	Acidic mammalian chitinase
ARB	Asido-rezistan Basil
AUC	Area Under Curve
BNP	Brain Natriuretik Peptit
BRP-39	Breast regressing protein 39 Kd
BTT	Bilgisayarlı Toraks Tomografisi
CD 4	Cluster of Differantiation 4
CEA	Karsino Embriyonik Antijen
CHI3L1	Chitinase-3-Like-1
CHIT-1	Chitotriosidase (chitinase 1)
CK	Sitokeratin
CLP	Chitin-Like Protein
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
ELISA	Enzim Bağlayıcı İmmunosorbent Test
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FEV_1	Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volüm
GM-CSF	Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HC gp 39	Human Cartilage Glycoprotein
IFN	İnterferon
IGF-1	Insülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGRAs	Interferon γ Release Assays
K	Lizin
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY	Kronik Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
L	Lösin
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MGP-40	40 kDa mammary gland protein
MPF	Megakaryocyte Potentiating Factor
MPS	Malign Plevra Sıvısı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
m RNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MUC 9	Oviductine
NK	Natural Killer
OGP	Human ovuduct-spesific glycoprotein
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PMNL	Polimorfonükleer Lenfosit
PMS	Paramalign Plevra Sıvısı
PPD	Pürifiye Protein Derivesi
PPS	Parapnömonik Sıvı
PSA	Prostat Spesifik Antijen
SD	Standart Deviasyon
SI-CLP	Stabiline-1 Interacting Chitinase Like Protein
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T h	T helper
TIM	Trioz-Fosfat İzomerazı
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TP	Tüberküloz Plörezi
TTF-1	Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
VATS	Video Assisted Thoroscopic Surgery
Y	Tirozin
YKL-39	Chitinase-3 Like Protein 2, Chondrocyte Protein 39
YKL-40	Chitinase-3 Like Protein 1, Human Cartilage Glycoprotein 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tek taraflı plevra sıvılarında önerilen tanısal yaklaşım 13

Şekil 2.2. Kitinlerin proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerle ilişkisi..... 27

Şekil 2.3. Kitin, kitinaz ve kitinaz benzeri proteinlerin immun ve düzenleyici etkileri..... 30

Şekil 2.4. YKL-40 ve anjiogenez ve hücre proliferasyonundaki düzenleyici yolak..... 35

Şekil 2.5. YKL-40 ve inflamasyon-doku remodeling ilişkisi..... 37

Şekil 2.6. YKL-40 ve T hücre inflamasyonu..... 37

Şekil 2.7. Kitin ve kitinaz benzeri proteinlerinin havayolu inflamasyonunda etki mekanizması..... 38

Şekil 4.1.a Eksüda-transüda gruplarında plevra YKL-40 düzeyleri..... 47

Şekil 4.1.b Eksüda-transüda gruplarında serum YKL-40 düzeyleri..... 48

Şekil 4.1.c Eksüda-transüda gruplarında plevra/serum YKL-40 oranı..... 48

Şekil 4.2.a Tanı gruplarında plevra YKL-40 düzeyinin median değerleri..... 50

Şekil 4.2.b Tanı gruplarında serum YKL-40 düzeyinin median değerleri..... 50

Şekil 4.2.c Tanı gruplarında plevra/serum YKL-40 oranının median değerleri.. 51

Şekil 4.3. Plevra ADA düzeyi ile Plevra/serum YKL-40 ilişkisi..... 58

Şekil 4.4. Eksüda ve transüda grupları arasında ROC analizi-Plevra YKL-40. 58

Şekil 4.5. PMS ve diğer tanı grupların ROC analizi- Plevra YKL-40..... 59

Şekil 4.6. PPS ve diğer tanı grupları arasında ROC analizi- Serum YKL-40... 60

Şekil 4.7. TP ve diğer tanı grupları arasında ROC analizi- Serum YKL-40..... 60

Şekil 4.8. PPS ve TP'li grupların ROC analizi- Serum YKL-40..... 61

Şekil 4.9. PMS ve TP'li grupların ROC analizi- Serum YKL-40..... 62

Şekil 4.10. PPS ve transüda plevra sıvılı grupların ROC analizi- Serum YKL-40..... 62

Şekil 4.11. PPS ve MPS'li grupların ROC analizi- Serum YKL-40..... 63

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Pariyetal plevranın arteryel dolaşımı 3

Tablo 2.2. Pariyetal plevranın innervasyonu 4

Tablo 2.3. Plevra sıvısının özellikleri 5

Tablo 2.4. ABD'de çeşitli nedenlere bağlı plevra sıvısı insidansı 6

Tablo 2.5. Plevra sıvısının sık rastlanan oluşum mekanizmaları 7

Tablo 2.6. Transüda-eksüda nedenleri 8

Tablo 2.7. Plevra sıvısı miktarına göre sınıflama 10

Tablo 2.8. Plevra sıvısı ultrasonografik görünümleri 11

Tablo 2.9. Eksüdatif plevra sıvısı ayırıcı tanısında kullanılan ek tanısal test-işlemler 12

Tablo 2.10. Light kriterleri 15

Tablo 2.11. Plevra sıvısının eksüda ya da transüda olarak ayırıcı tanısının yapılması 15

Tablo 2.12. Differansiyel hücre sayımına göre sık görülen plevra sıvısı nedenleri 17

Tablo 2.13. Malign plevra sıvısı nedenleri 19

Tablo 2.14. Tüberküloz plörezide sıvının özellikleri 23

Tablo 2.15. Değişik pnömonilerde etken bakteriye göre plevra sıvısı oluşma oranları 24

Tablo 2.16. Komplike olmayan parapnömonik sıvı, komplike parapnömonik sıvı ve ampiyemin karakteristik özellikleri 25

Tablo 2.17. Kitinazlar ve akciğer hastalıkları 32

Tablo 2.18. Disregüle YKL-40 ekspresyonu ile ilişkili hastalıklar 39

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre karakteristik özellikleri 46

Tablo 4.2. Cinsiyete göre serum YKL-40, plevra YKL-40 düzeyleri ve plevra/serum YKL-40 oranları 46

Tablo 4.3. Eksüda-Transüda sıvılarda YKL-40 düzeyleri 47

Tablo 4.4. Tanı gruplarının serum YKL-40, plevra YKL-40 düzeyleri ve plevra/serum YKL-40 oranı 49

Tablo 4.5. Tüm olgularının Serum YKL-40-Plevra YKL-40 düzeyleri 51

Tablo 4.6. Malign-malign olmayan grupta serum YKL-40, plevra YKL-40 düzeyleri ve plevra/serum YKL-40 oranı 52
Tablo 4.7. Ek hastalık varlığına göre serum YKL-40, plevra YKL-40 değerleri ve plevra/serum YKL-40 oranı 53
Tablo 4.8. PA akciğer grafisindeki plevra sıvısı miktarına göre YKL-40 düzeyleri 53
Tablo 4.9. Toraks BT'deki görünümlere göre YKL-40 düzeyleri 54
Tablo 4.10. Plevra sıvısı gram boyama ve kültür sonuçları 54
Tablo 4.11. Serum YKL-40, plevra YKL-40 ve plevra/serum YKL-40 oranının korelasyon analizi 55
Tablo 4.12.a Plevra albümin, protein, LDH, glukoz ve ADA düzeyleri 56
Tablo 4.12.b Serum albümin, protein, LDH, glukoz ve ADA düzeyleri 57
Tablo 4.13. ROC analizleri 64

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Plevra sıvıları günlük pratikte sık karşılaşılan, birçok farklı hastalığa bağlı olarak gelişebilen ve tanı sorununun yaşandığı patolojilerdir. Birçok hastalığa bağlı olarak gelişmesine rağmen en sık plevra sıvısı nedenleri konjestif kalp yetmezliği, pnömoniler, maligniteler ve tüberküloz plörezidir.

Plevra sıvısı saptanan olgularda temel tanı basamağı torasentez ile sıvı örneği almaktır. Sıvının laktat dehidrogenaz (LDH), pH, protein, glukoz, sitolojik incelemesi, lökosit sayısı, gram boyama ve kültürü ile plevra sıvısına neden olan spesifik tanıya ulaşılmaya çalışılır. Bu yöntemler dışında plevra sıvılarında tanısal amaçlı çeşitli belirteçler üzerinde durulmaktadır. YKL-40 (kitinaz-3 benzeri protein-1) da bu amaçla kullanılan akciğer hasarı ile ilişkili inflamatuar bir belirteçtir. *True* kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler akciğer hasarında kritik rol oynarlar ve inflamatuar havayolu hastalıkları ve malign akciğer hastalıkları gibi çeşitli akciğer hastalıklarıyla ilişkilidir. Plevra sıvısında ve kanda YKL-40 düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmada tüberküloz plörezide plevra sıvısında YKL-40 düzeyinin arttığı ve tüberküloz plörezinin saptanmasında iyi bir belirteç olabileceği, serum YKL-40 düzeyinin çeşitli akciğer ve plevra hastalıklarında karşılaştırıldığında pnömonide daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada amaç, plevra sıvısı ve serum YKL-40 düzeyinin akciğer ve plevra hastalıklarına bağlı gelişen plevra sıvılarının etyolojik ve ayırıcı tanısındaki ve tedaviyi yönlendirmedeki rolü ve kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevranın Yapı ve İşlevi

2.1.1. Plevranın Anatomisi

Toraks kavitesi arkada vertebra, yanlarda ve üstte kaburgalar, önde sternum ve altta diafragma ile sınırlı bir boşluktur. Bu boşluk içinde akciğerler, kalp ve bu organlarla ilişkili birçok damarsal yapı mevcuttur.

Plevra göğüs duvarı, mediasten, diafram ve akciğerleri kaplayan seröz nitelikte bir zardır. Visseral plevra ve pariyetal plevra olmak üzere 2 parçadan oluşmuştur. Visseral plevra akciğer parankimini dış yüzden örten parça, pariyetal plevra göğüs duvarını, perikardı, mediasteni ve diafragmanın olduğu hemitoraksı iç yüzden örten parçadır. Visseral ve pariyetal plevra yaprakları radix pulmonis çevresinde ve ligamentum pulmonale'de birbirleriyle devam ederler. Bunun dışında her iki yaprak arasında cavitas pleuralis adı verilen potansiyel bir boşluk bulunur (1).

2.1.2. Plevranın Embriyolojisi Ve Histolojisi

Tüm diğer vücut kaviteleri gibi plevral kavite de primitif çölomik kaviteden türemiştir. Plevral, perikardiyal ve peritoneal boşluklar gestasyonel dönemin üçüncü haftasında mezodermden biçimlenmeye başlar. Plevral boşluk akciğerin büyümesinden bağımsız olarak genişler ve dokuzuncu haftada perikardiyal ve peritoneal boşluktan ayrılmış olur (1).

Plevra histolojik olarak iki tabakadan oluşur. Mezotel hücre tabakası (mezotelyum) ve bu tabaka altında bulunan kollajen ve elastin liflerinden zengin gevşek bağ doku (subplevral bağ doku) tabakasıdır. Mezotel hücreleri 6-12 μm çapında, küboidal yapıda, boşluğa bakan yüzeylerinde çok sayıda uzantıları (villi) olan çok fonksiyonlu hücrelerdir. Mikrovillilerin kesin fonksiyonları bilinmemekle birlikte, hücre yüzey alanını ve membranın bazı fonksiyonlarını arttırdığı, en

önemlisi de hiyaluronik asitten zengin "siamucin" adı verilen glikoproteini ürettiği düşünülmektedir. Siamucin'in mezotel hücre yüzeyine negatif yüklü bir karakter kazandırdığı ve plevra yapraklarının kayganlaşmasını sağladığı sanılmaktadır. Mezotel hücreler birbirlerine tight- veya gap- junctionlar ve desmozomlarla bağlanmışlardır. Pariyetal mezotel hücreleri arasındaki bağlantı gevşek iken visseral mezotel hücreleri arasındaki matriks daha sıkıdır. Bu fark iki yaprak arasındaki sızdırma ve gerilmeye karşı farklı yanıt verdiğini düşündürmektedir. Bağ dokusunda kan damarları, kapillerler ve lenfatikler bulunur. Visseral plevra bağ dokusu akciğer parankimine ait interstisyuma karışırken, pariyetal plevra bağ dokusu altında bulunan endotorasik fasya aracılığı ile göğüs duvarına gevşek bir şekilde bağlanır (2,3).

2.1.3. Plevranın Kan Dolaşımı, Lenfatik Drenajı Ve İnnervasyonu

Pariyetal plevra bulunduğu bölgeye göre dört farklı bölüme ayrılır. Pariyetal plevra bölümlerine göre farkı damarlardan beslenir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Pariyetal plevranın arteryal dolaşımı

Pleura costalis	interkostal damarlar ve a.thoracica interna'nın dalları
Pleura diaphragmatica	diafragma thoracoabdominale'yi delen müsküler dallar
Pleura cervicalis	a.subclavia'nın dalları
Pleura mediastinalis	a.bronchialis, a.phrenica superior, a.thoracica interna ve a.mediastinalis'ten gelen dallar

Pariyetal plevranın venöz dolaşımına bakıldığında diafragmatik plevranın drenajı v.phrenica inferior yoluyla v.cava inferior'a ya da v.phrenica superior yoluyla v.cava superior'a dökülürlen, diğer bölümlerdeki venöz drenaj arterleri takip edip v.azygos'a sonra v.cava superior'a dökülür. Visseral plevra ise akciğer parankimini besleyen a.bronchialis tarafından beslenir, venöz dönüşü de bu damarı izleyen v.bronchialis ile sağlanır.

Visseral plevranın lenfatik damarları interlober ve peribronşial bölgede yerleşmiş olan derin pulmoner pleksusa drene olurlar. Pariyetal plevranın lenfatik damarları da

ön tarafta internal torasik lenf düğümlerine, arkada posterior lenf düğümlerine ve ayrıca mediastinal, retrosternal ve coeliac lenf düğümlerine drene olur.

Visseral plevranın innervasyonunu a. ve v. bronchialis çevresinde akciğerlere gelen visseral (otonom) lifler sağlar ve ağrı duyusu bulunmaz (1). Sadece pariyetal plevra duyu sinirleri tarafından innerve edilir. Pariyetal plevranın beslenmesi gibi innervasyonu da bölgesel farklılıklar gösterir (Tablo 2.2). Bu farklılık nedeniyle n.phrenicus tarafından innerve edilen alanların uyarılmasıyla oluşan ağrı C3-C4 dermatomlarına uyacak şekilde boynun alt, omzun üst bölümlerinde hissedilirken, interkostal sinirlerin innerve ettiği alanların uyarıldığı durumlarda ağrı komşu göğüs duvarında hissedilir.

Tablo 2.2. Pariyetal plevranın innervasyonu

N.phrenicus	Mediastinal plevra ve diafragmatik plevranın merkezi bölümleri
İnterkostal sinirler	Kostovertebral plevra ve diafragmatik plevranın periferik bölümleri

2.2. Plevra Sıvısı

Plevral boşluk visseral ve pariyetal plevra yaprakları arasında kalan alandır. Potansiyel bir boşluk özelliği taşımakta olup sağlıklı bir kişide yaklaşık olarak 0,1-0,3 mL/kg civarında plevra sıvısı bulundurmaktadır. Plevra sıvısı serumun ultrafiltratıdır, hipoonkotiktir; seruma göre çok daha az konsantrasyonda protein, makromolekül ve hücre içerir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Plevra sıvı özellikleri

Volüm	0,1-0,3 mL/kg
Hücre	1000-5000
• Mezotelyal hücreler	% 60
• Monositler	% 30
• Lenfositler	% 5
• PMNL	% 5
Protein	1-2 g/dL
LDH	< Plazma düzeyinin % 50'si
Glukoz	Plazma düzeyi ile benzer
pH	≥ Plazma düzeyi

Plevra sıvısının ve plevra boşluğunun çeşitli işlevleri vardır.

- Akciğerin kollabe olma eğilimi ile göğüs duvarının dışa doğru çekilme eğilimi plevral aralıktaki negatif basınç sayesinde dengelenir. Böylece toraks içindeki organların hacimlerinin belirlenmesine katkıda bulunur.
- Negatif basınç akciğer elastik rekoil/geri çekim gücüne karşı koyarak alveollerin sürekli açık kalmasına ve böylece solunum işinin devamlılığına yardımcı olur.
- Solunum esnasında göğüs duvarı ile akciğer arasında kaymayı sağlar.
- Parankime gelen fazla sıvının drenajını sağlar.

Plevral membranlardan geçiş hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki dengeye bağlıdır. Sıvının kaynağını büyük ölçüde pariyetal plevra sağlamaktadır. Pariyetal kapillerler ile plevral boşluk arasındaki net basınç gradienti yüksektir. Bu nedenle pariyetal plevradaki kapillerlerden plevral boşluğa geçiş olur. Ancak visseral plevrada bu gradient sıfıra yakındır. Bu nedenle normal şartlarda visseral plevranın plevra sıvısına katkısı yoktur (2).

Plevra sıvısının drenajı da yine büyük ölçüde pariyetal plevra tarafından sağlanır. Pariyetal plevrada bulunan ve doğrudan lenfatiklere açılan stomalar sayesinde büyük

moleküller emilir, büyük moleküllerle birlikte sıvı da emilir, ayrıca kapillerler ve plevral boşluk arasındaki basınç gradientine göre su ve küçük moleküllerin de geçişi sağlanır. Visseral plevradaki mezotel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantılar ve altındaki bağ dokusunun pariyetal plevranın bağ dokusundan 2-3 misli daha kalın olması nedeniyle sıvı drenajı azdır.

2.3. Plevral Boşlukta Aşırı Sıvı Birikimi

2.3.1. Epidemiyoloji: Altmıştan fazla plevra sıvısı nedeni dokumente edilmiştir. Farklı tip sıvıların insidansları hastaların demografik özelliklerine ve yaşadıkları coğrafik alana göre değişmektedir. Kalp yetmezliği tüm plevra sıvılarının yaklaşık olarak üçte birine neden olmaktadır (Tablo 2.4) (4).

Tablo 2.4. A.B.D.'de çeşitli nedenlere bağlı plevra sıvısı insidansı (4 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Hastalık	Sayı	%	Nonkardiyak sıvıların %
Konjestif Kalp Yetm	**500.000**	**37,4**	
Diğer Nedenler		**62,6**	
Pnömoni	400.000		48.0
Malign hastalıklar	200.000		24.0
Pulmoner emboli	150.000		18.0
Siroz (assit ile)	50.000		6.0
Gastrointestinal hastalıklar	25.000		3.0
Kollajen vasküler hastalıklar	6000		0.7
Tüberküloz	2500		0.3
Asbest plörezi	2000		0.25
Mezotelyoma	1500		0.2
TOPLAM	**1.337.000**	**100.0**	**100.0**

*Light RW,editor; Pleural diseases, ed 4, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2001

2.3.2. Patofizyoloji: İyatrojenik, travmatik ve peritondan transdiafragmatik geçiş nedenleri hariç tutulursa plevra sıvısı toplanmasına yol açan mekanizmaların başlıca iki nedeni hidrostatik basınç artışı ve onkotik basınçta azalmadır. İntraplevral negatif

basınçta azalma, kapiller endotelyal geçirgenlik artışı ve lenfatik drenajda azalma da plevra sıvısı artışına neden olabilir (5). Tüm nedenler göz önüne alındığında plevra sıvısı akciğer, plevra ve lenfatik akımda gelişen patolojilere bağlı olabileceği gibi basınç değişikliklerine sekonder olarak da karşımıza çıkabilir. Plevra sıvılarının oluşum mekanizmaları ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi Tablo 2.5'te kısaca özetlenmiştir (6).

Tablo 2.5. Plevra sıvısının sık rastlanan oluşum mekanizmaları (6 no'lu kaynaktan alınmıştır)

1. Kapiller geçirgenlikte artış	*Pnömoni *Tümör implantları
2. Hidrostatik basınçta artış	Konjestif kalp yetmezliği
3. Onkotik basınçta azalma	Hipoalbüminemi (Siroz, nefrotik send vs)
4. Negatif intraplevral basınçta artma	Atelektazi
5. Lenfatik drenajda azalma	*Tümör ile lenfatik obstrüksiyon *Radyasyona bağlı fibrozis *Yaygın lenfatik metastaz

2.3.3. Etyoloji: Etyolojik yaklaşım açısından plevra sıvıları transüda ve eksüda olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilirler (Tablo 2.6) (7).

Transüda sıvılarda, plevra genellikle normaldir. Hidrostatik basınç artışı ya da plazma onkotik basınç azalması nedeniyle plevra sıvısı oluşur. Bu durumda oluşan sıvı normal fizyolojik plevra sıvısı ile aynı protein ve hücre özelliklerini taşır, serumun ultrafiltratıdır.

Eksüda sıvıların gelişmesinde ise vasküler permeabilitenin artışına ve/veya sıvı rezorpsiyonunda azalmaya neden olan çeşitli plevra patolojileri rol oynar. Eksüda sıvılar normal plevra sıvısına göre daha yüksek konsantrasyonda protein, hücre ve diğer yapıları içerir.

Plevra sıvıları ayrıca ekstraplevral kaynaklar nedeniyle de birikebilir. Peritoneal sıvının transdiafragmatik migrasyonu iyi tanımlanmış bir durumdur. Plevra boşluğu

ile torasik kanal (şilotoraks), özofagus, pankreas, renal sistem (ürinotoraks) ya da dura mater arasındaki anormal bağlantılar plevra sıvısı gelişimine neden olurlar (4).

Tablo 2.6. Transüda-eksüda nedenleri (7 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Transüda yapan nedenler	**Eksüda yapan nedenler**
Konjestif kalp yetmezliği	İnfeksiyonlar
Siroz	Neoplaziler
Nefrotik sendrom	Mezotelyoma
Süperior vena kava obstrüksiyonu	Metastazlar
Ürinotoraks	Lenfoma
Periton dializi	Pulmoner emboli
Glomerülonefrit	Gastrointestinal hastalıklar
Miksödem	Pankreatit
Sarkoidoz	Özefegus perforasyonu
Pulmoner emboli	Subdiyafragmatik abse
	İntrahepatik/splenik abse
	Diyafragma hernileri
	Abdominal cerrahi sonrası
	Kalp hastalıkları
	Dressler sendromu
	Koroner by-pass cerrahisi sonrası
	Perikardial hastalıklar
	Jinekolojik hastalıklar
	Overyan hiperstimulasyon sendromu
	Postpartum plevral efüzyon
	Meig's sendromu
	Kollajen vasküler hastalıklar
	Romatoid artrit
	SLE
	Sjögren sendromu
	Churg-Straus sendromu
	Wegener granülomatozu
	Paraproteinemi
	Multipl miyelom
	Waldenström makroglobulinemisi
	İlaca bağlı
	Radyasyon tedavisi sonrası
	Akciğer transplantasyonu sonrası
	Şilotoraks
	Sarkoidoz
	Üremi
	Amiloidoz
	Elektrik yanığı
	Benign asbestozis

*Light RW, Pleural diseases, Baltimore: Williams&Wilkins, 1995:76

A.B.D.'den alınan verilere göre en sık neden konjestif kalp yetmezliği olarak karşımıza çıkmakta, konjestif kalp yetmezliğine bağlı plevra sıvısı, parapnömonik

plörezi, malign plevra sıvısı ve pulmoner embolinin tüm sıvıların yaklaşık % 90'ınından sorumlu olduğu görülmektedir. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği transüda sıvıların % 90'ından fazlasını, parapnömonik plörezi, malign plevra sıvı ve pulmoner emboli de eksüdatif sıvıların yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalardaki olgu sayıları birleştirilip nedenlerin oranları alındığında plevra sıvısı sıklık nedeni olarak malign plevra sıvısı % 33, tüberküloz plörezi % 20, konjestif kalp yetmezliği % 17 ve parapnömonik plörezi % 16 sırasıyla yer almaktadır (7).

2.4. Plevra Sıvılı Bir Hastanın Değerlendirilmesi

2.4.1. Klinik

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi sıklıkla dispne, göğüs ağrısı, öksürük ya da altta yatan hastalığın semptomlarıyla karşımıza çıkmaktadır. Dispne diafragmatik ve göğüs duvarı mekaniklerinin değişmesi ve akciğer kompresyonunun sonucunda oluşur. Benzer bir mekanizma ile plevra sıvısının baskısı sonucu kollabe olan akciğer segmentlerinden öksürük reflekslerinin uyarılması ile öksürük karşımıza çıkar. Plöretik göğüs ağrısı nefes alıp verme ile artan, batıcı tipte bir ağrıdır ve pariyetal plevranın olaya katıldığını gösterir. Fizik muayene bulguları plevra sıvısının miktarına göre değişir. Sıvı miktarı az olduğunda fizik muayene bulgusu olmayabilir. Fizik muayenede eğer sıvı miktarı 300 cc'den fazla ise hemitoraksın solunuma az katıldığı görülür. Eğer plevra basıncı, sıvı olan tarafta arttıysa, o hemitoraks daha genişleyecek ve interkostal aralıkların konkavitesi kaybolacak, hatta konveksleşecektir. Aksine, eğer sıvı olan hemitoraksta büyük bir bronşun obstrüksiyonu ya da sıkışan akciğer gibi nedenlerle plevra basıncı azalırsa o taraf daha küçülecek ve interkostal aralıkların konkavitesi daha abartılı hale gelecektir. Ayrıca bu durumdaki hastalarda inspiratuar efor ile interkostal aralıkta retraksiyon görülebilir. Göğüsün palpasyonunda hastalıklı tarafta solunuma katılım (ekspansiyon) azalmıştır. Plevra sıvısı tarafında vibrasyon torasik yoktur veya akciğerden yayılan vibrasyonları sıvı absorbe ettiğinden azalmıştır. Perküsyonda matite olması ve dinlemekle aynı tarafta solunum seslerinin azalmış olması beklenir. Plevrada toplanan sıvının akciğeri alttan itmesiyle o bölgedeki alveoller kollabe olur,

ancak daha rijid yapılar olan bronşlar açık kalır. Buna rölaksasyon atelektazisi adı verilir. Böylece plevra sıvısının üst sınırında bronşial ses benzeri bir ses olan plöretik sulf duyulabilir.

2.4.2. Görüntüleme

A. Akciğer Radyografisi : Plevra sıvısı standart radyografilerde radyoopak görünüm verir. Sıvı 200 mL'den fazla olduğunda posteroanterior akciğer grafilerinde, 50 mL'den fazla olduğunda da lateral akciğer grafilerinde görülebilir (Tablo 2.7) .

Tablo 2.7. Plevra sıvısı miktarına göre sınıflama

Az miktarda sıvı	Kostofrenik sinüsü kapatacak düzeyde sıvı
Orta miktarda sıvı	Hilus düzeyine ulaşacak kadar sıvı
Çok miktarda sıvı (masif plevra sıvısı)	Plevra sıvı seviyesi hilusu geçen sıvı

Ayrıca radyografilerde atipik plevra sıvısı bulguları olarak isimlendirilen görünümler de olabilir. Fantom tümörü adı verilen fissürde sıvı toplanması, ankiste sıvıların oluşturduğu D ve ya ters D şeklinde plevra tabanlı büyük kitle görünümü, plevra sıvısı ile birlikte hava da var ise hava sıvı seviyesi görünümü de saptanabilir.

B. Torasik Ultrasonografi (USG) : İngiliz Toraks Cemiyeti'nin 2010 yılında yayınladığı 'Plevral Hastalıklar Rehberi' plevra sıvısı prosedürlerinden önce torasik ultrasonografi kullanımını kuvvetle önermektedir (8). Plevra sıvısını saptama, derinliğini ölçme ve tanımlamada duyarlılığı % 100'e ulaşmaktadır (Tablo 2.8). Mayo Clinic'te yapılan bir çalışmada ultrasonografi uygulanan olgularda torasenteze bağlı komplikasyonlarda dramatik bir düşme (% 8'den % 1'e) saptanmıştır. Ultrasonografi sadece plevra sıvılarında kullanılmayıp çeşitli plevra patolojilerinde de yararlıdır. Örneğin visseral, pariyetal ve diafragmatik plevral yüzeylerde nodülarite ya da kalınlaşma ile açığa çıkan plevra malignitelerini saptamada duyarlılığı yaklaşık % 80' dir (4). Periferik akciğer tümörleri ya da abseleri, parankim konsolidasyonu ve atelektazileri, diafragma paralizileri ve yükselmeleri, perikardiyal

sıvı, kemik ve karaciğer metastazları, supraklaviküler ve servikal lenfadenopatileri tespit edebilir.

Tablo 2.8. Plevra sıvısı ultrasonografik görünümleri (4 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Sonografik görünüm	**Anlamı**
Anekoik	Transüda ya da eksüda sıvı
Septalı (sıvı içinde çok sayıda çizgiler)	Eksüda sıvı; göğüs tüpü takılmasında zorluk olabileceğini ve sıvının yetersiz şekilde boşalacağını düşündürür.
Ekojenik	Eksüda sıvı, ciddi ölçüde ekojenik sıvı kan ya da püy düşündürür.

C. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BTT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) : BTT plevra patolojilerinin ayırıcı tanısında önemli katkılar sağlayabilir. Örneğin plevranın halka şeklinde çepeçevre tümöral-nodüler tutulumu, plevrada kitle ve/veya nodül, plevra kalınlaşmanın 1 cm'den daha fazla olması gibi ek bulgular plevranın malign patolojilerinde görülebilir. İğne biyopsilerine yol göstericiliği yapabilir. MRG plevra patolojilerinde inflamasyonlu alanları, plevra düzensizliklerini ve nodülleri gösterme yeteneği iyi olsa da kullanımı yaygın değildir. Genç hastalarda, seçilmiş vakalarda muhtemelen benign olan plevral anormalliklerin seri görüntülemelerinde kullanılabilir (4).

D. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) : Benign ve malign plevra sıvıların ayrımında yararlı değildir. Fakat diffüz plevral anormallikleri olan hastaların plevra biyopsilerinde yol gösterici olarak kullanılabilir (4).

2.5. Tanı Yaklaşımı

Plevra sıvısının araştırılması tanı koymak ve sonrasında eksiksiz tedavi vermek için yapılacak plevral prosedürleri azaltmayı hedefleyen sistematik bir yaklaşım gerektirir (Şekil 2.1) (4).

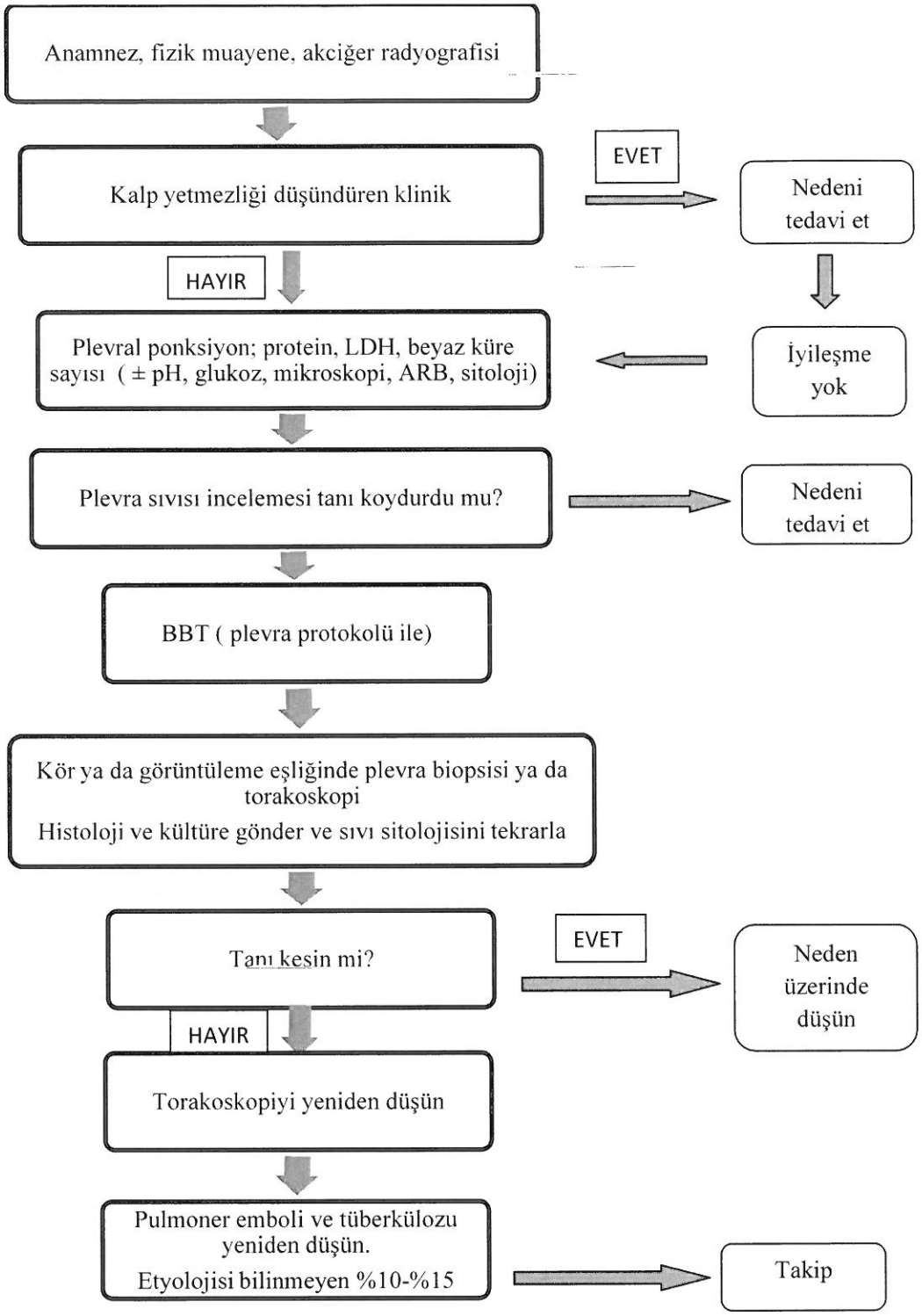
Torasentez; sebebi bilinmeyen plevra sıvılarında ilk yapılacak tanısal işlemdir. Az miktarda sıvı varsa (1 cm'den az) torasentez eş zamanlı görüntüleme yöntemi ile birlikte yapılmalıdır. Genellikle güvenli bir yöntemdir. Komplikasyonları az olmakla birlikte vazovagal senkop (% 0,6), pnömotoraks, enfeksiyon ve kanama olabilir. Fazla miktarda sıvıyı bir defada boşaltmak öksürük, göğüste rahatsızlık hissi ya da akut başlayan dispne ile karşımıza çıkan reekspansiyon pulmoner ödeme neden olabilir.

İlk plevra sıvısı analizi sonuçsuz olursa ileri görüntüleme işlemleri, tekrarlayan torasentezler, torakoskopik ve plevra biyopsilerinin dahil olduğu ek incelemeler yapılmalıdır.

Eksüdatif sıvılarda sıvı nedenini saptamak amacıyla sıklıkla ek tanısal incelemeler yapılmaktadır. Bunlar arasında, basit invaziv işlemler, ileri mikrobiyolojik yöntemler, pahalı nükleer tıp çalışmaları ve ileri invaziv işlemler bulunur (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. Eksüdatif plevra sıvısı ayırıcı tanısında kullanılan ek tanısal test-işlemler

1. Sıvı görünümü	**6.** İmmünolojik incelemeler
2. Glukoz düzeyi	**7.** Tümör belirteçleri
3. Amilaz düzeyi	**8.** Genetik analizler
4. Adenozin Deaminaz (ADA) düzeyi	**9.** Mikrobiyolojik tetkikler
5. Hücre içeriği	**10.** Sitolojik analiz



Şekil 2.1. Tek taraflı plevra sıvılarında önerilen tanısal yaklaşım (4 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir)

2.5.1. Plevra Sıvı Analizi

Plevra sıvısı analizi tanı koymada veya ileri tetkiklere yönlendirmede yardım eder. Geçmiş yıllardan günümüze kadar birçok test ve belirteçte artış olmasına karşın bunların çoğunun tanı algoritmasındaki yeri hala tanımlanmamıştır. Klinisyenler endikasyonlarını ve sınırlamalarını bilip bu testleri yararlarına ve maliyet-yarar ilişkisine göre kullanmalıdır.

A. Sıvı Görünümü: Plevra sıvısı görünümüne göre dört gruba ayrılır.

- Seröz: Berrak, çok açık sarı ve saydam
- Serosanginöz: Saydam ancak hafif sarıya kaçan renkte
- Hemorajik: Kanlı görünümde
- Bulanık: Saydam olmayan, mat-koyu görünümde

Sıvının görünümü tanı için yönlendirici olabilir. Örneğin püy varlığı ampiyemi teyit eder, içinde gıda parçacıklarının olması özofagus perforasyonunu, şiloz sıvı şilotoraks veya psödoşilotoraksı akla getirir. Süte benzer bir görünüm varsa santrifüj edilmelidir. Santrifüj sonrası ampiyemde üstte temiz süpernatant görülürken şilotoraks veya psödoşilotoraksta sıvıda bulanık görünüm devam eder. Amonyak kokusu ürinotoraks varlığı için önemli bir ipucudur. Ampiyemde de kötü bir koku vardır.

B. Eksüda ve Transüda Sıvıların Ayrımı: Eksüda sıvılar çoğunlukla Light Kriterleri ile tanımlanabilirler (Tablo 2.10). Serum ve plevra sıvısında protein ve LDH düzeyinin ölçülmesi ve oranlanması esasına dayanan Light kriterlerinin duyarlılığı % 100'e yakındır. Birçok test ve kriter tanımlanmasına rağmen hiç birinin üstünlüğü saptanmamıştır. Bu kategorizasyonun da bazı sınırlamaları olmasına rağmen eksüda sıvıları transüda sıvılardan ayırarak, ayırıcı tanıları azaltır ve ileri incelemeleri kolaylaştırır.

Tablo 2.10. Light kriterleri

Plevra sıvısı/serum protein	> 0,5
Plevra sıvısı/serum LDH	> 0,6
Plevra sıvısı LHD düzeyi	Laboratuarın üst sınırının 2/3'ünü geçiyor ise (genellikle bu değer 200 IU)

Bu değerlerden bir veya fazlası varsa sıvı eksüda nitelikte, hiçbiri yoksa transüda niteliktedir (Tablo 2.11).

Diüretik tedavi alan kardiyak yetmezlikli hastalarda plevra sıvısı-serum protein oranı 0,5'ten büyük hesaplanabilir. Bu gibi durumlarda klinik karar önemlidir ve N-terminal proBNP düzeyi, serum-plevra sıvısı albümin farkı (transüda sıvılarda > 1,2) veya serum proteini-plevra sıvısı proteini farkı (transüda sıvılarda > 3) ölçümü yardımcı olabilir.

Tablo 2.11. Plevra sıvısının eksüda ya da transüda olarak ayırıcı tanısının yapılması

	Normal plevra sıvısı	**Transüda**	**Eksüda**
Protein (plevra/serum)	0,1-0,3	< 0,5	> 0,5
LDH (plevra/serum)	< 0.5	< 0,6	> 0,6-0,7
Albümin (gr/dL)	0,5-0,7	< 0,7	> 0,7
pH	> 7,6	> 7,2	< 7,2
Hücre (/mm³)	< 1000	< 5000	> 10000
Glukoz (mg/dL)	Plazma ile aynı	Plazma ile aynı	< 40

C. pH ve Glukoz: Plevra sıvısının pH değeri yaklaşık olarak 7,6, glukoz seviyesi serum seviyesinin 2/3'ü olmalıdır. Düşük glukoz seviyesi düşük pH'ya neden olan benzer hastalıklarla ilişkilidir (4). Sıvı pH'sının düşmesi lökositlerin, bakterilerin veya tümör hücrelerinin metabolizmasındaki artışa bağlıdır.

D. Plevra Sıvısı Hücre İçeriği: Fizyolojik plevra sıvısında predominant olarak makrofajlar ve monositler bulunur. Hastalık durumlarında ise differansiyel hücre sayımı sıvının nedenini saptamada yardımcı olabilir (Tablo 2.12) (4). Plevra sıvısında sayılan hücrelerin % 70'inden fazlası polimorfonükleer lökosit ise akut patoloji, % 50'den fazlası lenfosit ise kronik seyirli bir patolojiyi düşündürmelidir. Tüberküloz plörezilerde de % 10'dan az olmakla birlikte nötrofilik sıvı saptanabilineceği de unutulmamalıdır.

E. Plevra Sıvısı Adenozin Deaminaz (ADA) Düzeyi: Tüberküloz plörezi tanısı koymada ADA aktivitesi çok iyi bir parametredir. Özgüllüğü ve duyarlılığı çok yüksektir (9). Plevra sıvısı ADA düzeyinin 70 U/L'nin üzerinde olması yüksek olasılıkla tüberküloz plöreziyi düşündürürken 40 U/L'nin altında olmasının neredeyse ekarte ettiği bildirilmektedir. Bununla birlikte düşük ADA düzeyi tüberküloz plörezi tanısını kesinlikle ekarte etmemektedir. Özellikle hastalığın başlangıç döneminde alınan sıvıda ADA düşük düzeyde saptanırken tekrarlayan torasentezlerde düzeyin arttığı görülmüştür (10). Tanıda ADA'nın değeri ülke koşullarına ve tüberküloz prevelansına göre değişir. ADA'nın negatif veya pozitif prediktif değeri hastalık prevalansına bağlıdır (11). Testin spesifitesi ADA ile birlikte sıvıda lenfosit/nötrofil oranının ölçümü ile artabilmektedir. ADA'nın 50 U/L'den yüksek olması ile plevra sıvısında lenfosit/nötrofil oranının % 0.75'ten büyük olmasının birlikte alınması halinde spesifitenin arttığı saptanmıştır (11,12).

Tüberküloz plörezi tanısında tek başına plevra sıvısı ADA düzeyi ölçümüne ek olarak plevra/serum ADA oranının ölçülmesinin testin tanısal değerini artırabileceği düşünülmektedir (11). Plevra sıvısında ADA düzeyi, tüberküloz plörezi dışında lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intrasellüler infeksiyonlarda da artmaktadır (11,13). Tüberküloz plörezi prevalansının yüksek olduğu bölgelerde 35 yaşın altında, malignite kuşkusu olmayan, klinik olarak tüberküloz düşünülen ve ampiyemin ekarte edildiği hastalarda plevra sıvısında yüksek ADA düzeyinin (>47 U/L) antitüberküloz tedavisi başlanması için yeterli olduğu ve plevra biyopsisine gerek kalmayabileceği bildirilmektedir (14).

Tablo 2.12. Differansiyel hücre sayımına göre sık görülen plevra sıvısı nedenleri (4 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir.)

Lenfositik sıvılar (> % 85)	Tüberküloz Malignite (lenfoma da dahil) Romatoid sıvı Sarkoidoz Sarı tırnak sendromu Şilotoraks
Eosinofilik sıvılar (> % 10)	Pnömotoraks Hemotoraks İlaca bağlı plöritis Enfeksiyon (tüberküloz/mantar/parazitik) Asbest temasına bağlı benign plevra sıvısı Churg-Strauss sendromu Malignite Koroner arter bypass grefti sonrası (erken dönem)
Nötrofilik sıvılar	Akut plevra hasarı/inflamasyonu Parapnömonik Pulmoner emboli

F. Hastalığa Özel Testler: Malign sıvı tanısı koyabilmek için plevra sıvısında ya da dokuda malign hücrelerin histo-sitopatolojik incelemede gösterilmesi gerekir. Şüphelenilen olgularda ilk yapılacak inceleme sitolojik incelemedir. Duyarlılığı tümör tipine, hastalığın yayılımına ve sitolojistin tecrübesine bağlı olmakla birlikte % 60'a yükselmektedir (4). Benign ve malign sıvıların ayrımında immünositokimyasal incelemeler paha biçilmez role sahiptir.

Uygun durumlarda gram boyama ve plevra sıvısı kültürü yapılmalıdır. Püy bulunan olgularda ampiyem tanısı güvenle koyulabilirken, gram boyama ve kültür etken organizma ya da organizmaları tanımlamada ve tedaviye rehberlik etmede yardımcı olur.

Tüberküloza yönelik testler klinik olarak endike ise, özellikle sıvı lenfositten zengin ise yapılmalıdır. Direk smear ve aspirat kültürlerinin duyarlılığı düşüktür çünkü tüberküloz plörezi genellikle tip 4 hipersensivite reaksiyonuna bağlı geliştiği için plevra boşluğunda mikobakteriyel yük azdır. Kapalı ya da açık torakoskopik biyopsi ile kazeifiye granülomların gösterilmesi tüberküloz tanısını koydurur. Daha önce ayrıntılı olarak bahsedilen ADA dışında, interferon (IFN) γ, IGRAs (interferon γ release assays) ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) teknikleri de tüberküloz plörezi tanısı koymak için kullanılabilir (4).

Amilaz düzeylerinde artış (plevra sıvısı/serum oranı >1) üç patolojiyi düşündürür: özofagus perforasyonu, pankreatit ve malign plevra sıvısı (genellikle adenokarsinoma) (4).

Şilotorakstan şüphelenilen olgularda lipoprotein elektroforezi yapılabilir. Trigliserit düzeyi > 110 mg/dL ise şilotoraks tanısı doğrulanır. Kolesterol düzeyinin > 200 mg/dL olması ise psödoşilotoraks tanısını koydurur (4,12).

Plevra sıvısında romatoid faktör düzeyi, antinükleer antikor düzeyi ve kompleman düzeyi ölçümü de gerekli hallerde kullanılabilir.

β_2-transferrin serebrospinal sıvıda bulunur, plevra sıvısında saptanırsa duroplevral fistül olduğunu gösterir (4). Ürinotoraksın patognomonik özelliği de plevra-serum kreatinin oranının birin üstünde olmasıdır (15).

2.5.2. Plevra Biopsisi

A. Perkütan Biyopsi: Torakoskopik uygulamalar uygun olmadığında, özellikle granülomatöz plöritisin olduğu tüberküloz veya romatoid artrit gibi yaygın plevra tutulumu olan olgularda yapılabilir.

B. Torakoskopi: Torasentez sonrası tanı koyulamayan eksüda sıvılarda endikedir. Torakoskopi lokal anestezi altında ya da genel anestezi altında VATS (video-assisted thoroscopic surgery) ile yapılabilir.

C. Torakotomi: Önemli morbiditesi olan invaziv bir işlem olduğu için çok nadir yapılmaktadır.

2.6. Malign Plevra Sıvıları (MPS)

Malign bir hastalığın doğrudan ya da dolaylı olarak plevrayı ya da plevra sıvısı döngüsünü etkilemesi sonucu oluşan plevra sıvılarına verilen addır. Plevra sıvısı tümörün doğrudan tutulumu ya da etkisi ile oluşmuşsa malign plevra sıvısı, tümörün ikincil etkileri ile oluşmuşsa ve sıvıya neden olabilecek başka neden saptanmamışsa paramalign plevra sıvısı (PMS) adı verilmektedir. Tablo 2.13' te en sık MPS nedenleri görülmektedir.

Tablo 2.13. Malign plevra sıvısı nedenleri

TÜMÖR	YÜZDE (%)
Akciğer	36
Meme	25
Lenfoma	10
Over	5
Mide	2
Primeri bilinmeyen	7
Diğer	14

Malign bir patolojide plevra sıvısı oluşma mekanizmaları şöyledir:

- Plevranın doğrudan tutulumu; böylece kan damarlarının tümöral etkilenimi ile geçirgenliklerin artışı.
- Plevrayı tutan tümör dokusunun salgısı.
- Plevra yüzeyinin tutulumu ya da lenfatik drenaj alanının tutulumu ile lenfatik drenajın engellenmesi-zorlanması.
- Şilotoraks

- Bronşiyal yayılım ve tıkanma ya da visseral plevranın yaygın tutulumu nedeni ile akciğerin kollabe olması, böylece artan intraplevral negatiflik sonucu plevra boşluğunda sıvı birikmesi (transüda)
- Perikardiyal tutulum veya vena kava süperior tutulumu sonucu geriye doğru artan damar içi hidrostatik basınç nedeni ile plevraya gelen sıvının artması (transüda)
- Paramalign sıvı oluşması

Paramalign sıvı oluşumu pulmoner emboli, pnömoni, sekonder atelektazi, perikardial tümör tutulumu, hipoproteinemi, kemoterapi veya radyoterapiye bağlı inflamasyon nedeniyle oluşabilir. Küratif rezeksiyonun tartışıldığı hastalarda önemli olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalar paramalign sıvılı hastalar ile malign sıvılı hastaların prognozunun benzer olduğunu göstermektedir.

2.6.1. Tanı

A. Klinik: Malign plevra sıvılı hastaların öykü ve muayeneleri nonspesifiktir. Olguların yaklaşık % 25'i ilk değerlendirmede asemptomatiktir. Semptomatik olgularda solunum sistemi ile ilgili en sık yakınma nefes darlığı ve göğüste rahatsızlık-dolgunluk hissidir. Hastalığın kendine ait belirti ve bulguların yanısıra sıvı olan hemitoraksta matite, solunum seslerinde azalma ve diafragma hareketlerinde kısıtlılık gibi plevra sıvısı muayene bulgularını saptanır.

B. Görüntüleme: Öncelikle standart akciğer radyografisi çekilmelidir. Plevra sıvısı ile uyumlu görünüm saptandığında malignite şüphesi olan her hastada bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT) mutlaka çekilmelidir. BTT malign-benign olarak kesin tanıyı koydurmaz ama ayrım açısından özgün bulgular gösterebilir. Plevra sıvıları ve kalınlaşmalarının benign-malign ayrımında kalınlaşmanın yaygınlığı ve ağırlığı dikkate alınır. Plevra kalınlaşmasının yaygın, çepeçevre olması ve mediastinal plevrayı da etkilemesi maligniteyi destekler. Plevranın düzensiz, nodüler ve ileri derecede (> 1 cm) kalınlaşması da malignite lehine bir bulgudur (16). Ayrıca BTT invaziv işlemlerin endikasyonunu ve yönlendirmesini yapabilir, hastalığın yaygınlığı

hakkında bilgi verir, evrelemeye fırsat verir ve doku örneği temini için lezyonlara nasıl ulaşılacağını gösterebilir (17).

C. Plevra Sıvısı Laboratuarı: Malign sıvılar çoğunlukla eksüda özellikte olurlar. Olguların yaklaşık yarısı hemorajik görünümdedir. Yaymada lenfosit hakimiyeti ve bol mezotel hücreleri gözlenir. Yüksek oranda olmamakla beraber sıvıda glukoz düzeyi ve pH düşük, amilaz düzeyi hafif yüksek olabilir.

D. Histopatoloji: Malign plevra sıvısı tanısı için histositolojik doğrulama gereklidir. Plevra sıvısı sitolojik çalışmaları yaklaşık olarak % 60 olguda maligniteyi saptar. Eğer bulgular negatif ise bir sonraki basamak kör ya da BTT eşliğinde plevra biyopsisi ve torakoskopidir (4).

Malign plevra sıvılardaki tümör belirteçlerinin rolü ile ilgili az sayıda yayın vardır. Mevcut bilgi birikimine göre tümör belirteçleri, malign sıvılarda benignlere göre daha yüksek seviyelerde saptanmaktadır. Ancak tanı veya ayırıcı tanı sürecinde, yüksek duyarlılık ve özgüllük verecek ayrım değerleri belirlenebilmiş değildir. Henüz sıvı nedenine özgün belirteçler de tanımlanamamıştır. Bu belirleyicilerden tipik olarak akciğer adenokarsinomlarında pozitif olanlar arasında glikoprotein belirleyicileri olan CEA (carsinoembrionic antigen), BER-EP4, MOC-31, Leu-M1 ve B 72.3 ile CD 15, Bg 8 ve TTF-1 bulunmaktadır. Mezotelyomayı destekleyen immünhistokimyasal belirleyiciler arasında ise kalretinin, sitokeratin (CK) 5/6, vimentin ve WT-1 yer almaktadır. D2-40 ve podoplanin de yeni tanımlanan mezoltelyomayı destekleyen belirleyiciler arasındadır (18,19).

2.6.2. Tedavi

Az miktarda kemoterapi-duyarlı tümörler (örn. lenfoma) hariç eğer plevraya metastaz olmuşsa altta yatan malignitenin kür olması genellikle mümkün değildir. Bu nedenle tedavi, semptomları kontrol etmeye ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olmalıdır. Çeşitli tedavi seçenekleri olmakla beraber en uygun müdahale hastanın semptomlarına, performans statusuna ve beklenen yaşam süresine bağlıdır.

Plevra sıvılı bir hastada tedavi seçenekleri; altta yatan hastalığın tedavisi, semptomların kontrolü ve yeniden sıvı oluşumunun önlenmesi (plörodezis) şeklinde üçe ayrılmaktadır (4).

2.7. Tüberkülöz Plörezi (Plevra Tüberkülozu) (TP)

Plevranın tüberkülozu primer enfeksiyonun komplikasyonu ya da reaktivasyon tüberkülozu olarak karşımıza çıkabilir. Mikobakteriyel invazyondan çok akciğer parankimindeki subplevral yerleşimli kazeöz odağın rüptürü ile tüberküloz antijenlerinin plevral boşluğa ulaşması ve bunu takiben duyarlı CD 4 T lenfositler tarafından yönetilen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişir. Plevral aralıktaki organizma yükü genellikle azdır.

2.7.1. Tanı

Plöretik göğüs ağrısı ve yüksek ateş gibi akut klinik nadirken 1-2 haftaya yayılan silik bir klinik tablo vardır. Halsizlik, iştahsızlık, terleme, orta derecede yükselen ateş, nadiren nefes darlığı olabilir.

Standart akciğer grafilerinde plevra sıvısı ile birlikte parankim infiltrasyonu olabilir ya da olmayabilir.

Sıvı eksüdadır, genel özellikleri Tablo 2.14'te verilmiştir. % 90'dan fazla olguda plevra sıvısında lenfosit hakimdir. Glukoz ve pH düzeyi düşüktür. Tanısal değeri düşük olmasına rağmen örnekler ARB (asido-rezistan basil) ve tüberküloz kültürü açısından incelenmelidir (4). Kültür ve histoloji için plevra dokusu da yararlıdır. Plevra tutulumu tüberkülozda yaygın olduğu için alınan plevra biyopsilerinin tanı şansı yüksektir (20). Kazeifikasyon gösteren granülomatöz inflamasyon saptanması kültür negatif olsa bile tanı koydurur (4,13).

Tablo 2.14. Tüberküloz plörezide sıvının özellikleri

Görünüm	Serösanginöz, saman sarısı
Protein	> 5 g/dL
Hücre	Erken dönemde PMNL, geç dönemde lenfosit hakimiyeti
Beyaz küre sayısı	1000-2500mm^3
ADA düzeyi	> 40 U/L
Glukoz düzeyi	< 40 mg/dL
pH düzeyi	< 7,3

ADA düzeyi yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir. Tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde rutin olarak kullanılmaktadır. Düşük ADA düzeyi (< 40 U/L) tüberkülozu neredeyse ekarte ettirirken, yüksek ADA düzeyi ise (> 45U/L) tüberküloz plörezi, ampiyem ve kollajen doku hastalıklarında bulunabilir. Fakat tüberküloz prevelansının sık olduğu toplumlarda, genç bir hastada klinik ve sıvı laboratuarı uygunsa, PPD pozitif ise, ADA plevra sıvısı düzeyi 47 U/L'nin üstünde ise ve sıvı ampiyeme uymuyorsa tüberküloz plörezi kabul ederek tedaviye başlayabiliriz (17).

*Tüberküloz Ampiyemi: Tüberküloz kavitesinin plevraya açılması ya da göğüs duvarında veya kostada tüberküloz tutulumu ile olabilen nadir bir komplikasyondur. Püy basilden çok zengin olduğu için mikroskopi ve kültür genellikle pozitiftir (13). Tedavide tüberküloz ilaçlarına ek olarak tüp drenajı gerekebilir.

2.7.2. Tedavi

Tüberküloz plörezide tedavi verilmese bile sıklıkla spontan rezolusyona gider. Ancak antitüberkülo tedavi verilmeyen yaklaşık % 60-65 olguda 5 yıl içinde akciğer tüberkülozu geliştiği belirlenmiştir (4,17). Tedavide standart tüberküloz ilaç tedavisi 6 ay süreyle verilir (13). Kortikosteroidlerin yararsız olduğu yapılan karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmiştir (21,22).

2.8. Parapnömonik Plevra Sıvısı (PPS) ve Ampiyem

Parapnömonik sıvı tüberküloz dışı her türlü akciğer infeksiyonuna (pnömoni, enfekte bronşektazi ve akciğer absesi) sekonder gelişen sıvılara verilen addır. PPS, pnömoninin en iyi bilinen komplikasyonlarından birisidir. Oran, sorumlu etkene bağlı olmakla birlikte (Tablo 2.15), bakteriyel pnömonilerin % 40'ında gelişir. Birçok ülkede eksüdatif sıvıların en sık nedeni olan PPS tüm plevra sıvılarının da yaklaşık üçte birini oluşturur (4,21,23).

Tablo 2.15. Değişik pnömonilerde etken bakteriye göre plevra sıvısı oluşma oranları

Etken	Plevra sıvısı oranları (%)
S.Pneumonia	40-60
Pseudomonas	50
Legionella spp	30-50
H.influenzae	45
E.coli	40
S.aureus	40
Anaeroblar	35
K. pneumoniae	10

Ampiyem, plevra boşluğunda püy bulunmasıdır (4,24). PPS tüm ampiyemlerin yaklaşık % 60'ından sorumlu iken, hastaların yaklaşık % 20'sinde neden göğüs cerrahisi, geri kalan % 20'sinde de torasik travma, özofagus perforasyonu, torasentez ve subdiyafragmatik infeksiyondur (24-26). Parapnömonik sıvılar, parankimal inflamasyonun visseral plevraya ulaşması ve plevral kapillerlerde endotel inflamasyonuna ve permeabilite artışına yol açması ile ortaya çıkar. Komplike olmayan parapnömonik sıvı, komplike parapnömonik sıvı ve ampiyemin karakteristik özellikleri Tablo 2.16'da gösterilmiştir (4).

Tablo 2.16. Komplike olmayan parapnömonik sıvı, komplike parapnömonik sıvı ve ampiyemin karakteristik özellikleri (4 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir.)

Özellik	Komplike olmayan PPS (Eksüdatif Dönem)	Komplike olan PPS (Fibropürülan Dönem)	Ampiyem
Görünüm	Berrak/hafif bulanık	Sıklıkla bulanık	Püy
pH	≥ 7,20	< 7,20	ölçülemeyebilir
Glukoz	≥ 40 mg/dL	< 40 mg/dL	ölçülemeyebilir
LDH	≤ 1000 U/L	> 1000 U/L	ölçülemeyebilir
Gram boyama ya da kültürde bakteri varlığı	Bulunmaz	~ % 25	~ % 70

Parapnömonik sıvı, pnömoninin klinik tablosunu çok fazla değiştirmez. Ateş, öksürük ve balgam önemli klinik bulgulardır. Pnömoni tablosuna plevra sıvısı bulguları eklenebilir (17).

2.8.1. Tanı

Standart grafilerde parankim infiltrasyonu varsa tipik klinik bulgularla kolayca akla gelebilir. Ancak parankimin gözlenemediği olgularda tek bulgu plevra sıvısı görünümüdür. Başlangıç döneminde serösanginöz bir görünümdeyken ilerleyen dönemde sıvı görünümü bulanıklaşır. Sıvının LDH, pH, protein, glukoz, sitolojik incelemesi, lökosit sayısı, gram boyaması, aerobik ve anaerobik kültürü gereklidir. Plevra sıvısı eksüda niteliğindedir. Parapnömonik sıvı seyri boyunca pH ve glukoz düzeyi düşerken, LDH düzeyi progresif olarak yükselir (26). Plevra sıvısı kültürü, temel tanısal işlemlerden birisidir ancak sıvı kültürünün yatak başında ve hemokültür şişesine yapılması önemlidir. Etken üretme şansı sorumlu etkene göre değişir, ancak genel olarak düşüktür (17). Gram boyama ve sıvı kültürü antibiyotik seçiminde yol gösterici olmakla birlikte sadece % 50 ile % 60 hastada pozitif bulunur (4).

2.8.2. Tedavi

Tedavinin temelini antibiyotikler oluşturmaktadır. Ayrıca diğer tedavi seçenekleri destek tedavisi, terapötik torasentez, intraplevral fibrinolitik tedavi, tüp torakostomi, dekortikasyon ya da açık drenajdır (26). Çoğu kez bu seçenekler bir arada birbirini tamamlayacak şekilde uygulanır.

2.9. Kitin, Kitinaz ve Kitinaz Benzeri Proteinler

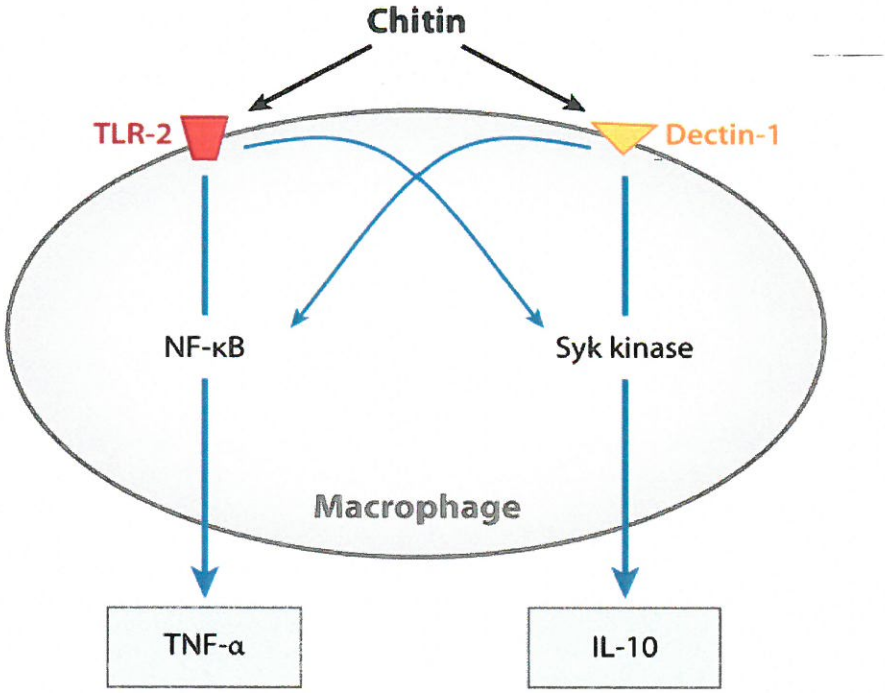
2.9.1. Kitin

Kitin, tekrarlayan β-*(1-4)-poly-N-acetyl-*^{D}*-glukosamine* ünitelerinden oluşan bir polimerdir (27). Doğada sellülozdan sonra ikinci sıklıkta bulunan polisakkarittir (27-29). Mantarların ve bakterilerin hücre duvarında, kabukluların ve böceklerin dış iskeletinde, parazitik nematodların mikrofilaryal kılıflarında ve bazı böceklerin sindirim sistemi duvarında yapısal eleman olarak bulunur. Ağır çevre koşullarından korunmada ve konak antiparazit/patojen immün cevabında görevlidir (27,28).

Kitin nontoksik, nonallerjik, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyo-uyumludur*(biocompatible)*. Sonuç olarak kontakt lensler, protezler, cerrahi dikişler gibi tıbbı cihazlarda kullanılabilir (27).

Bir grup Japon araştırmacı kitin ve kitin derivelerinin nonspesifik immün stimülatör olduğunu, makrofajların H_2O_2 üretmesini stimüle ettiğini, bakteri ve virüs enfeksiyonlarına karşı konak direncini arttırdığını ve antitümör aktivitesi olduğunu göstermiştir (27). İntravenöz fraksiyone kitin partikülleri alveolar makrofajların IL-12, TNF-α, IL-18 üretimini, *natural killer* (NK) hücrelerin IFN-γ üretimini indükler. İntranazal kitin mikropartiküllerinin uygulanmasında allerjik semptomlar geriler. Shiba ve ark.'nın yaptığı bir çalışma kitinlerin Ig E üretimi ve akciğer eosinofilisinin de dahil olduğu T helper tip 2 (Th 2) immünitesini inhibe ettiğini göstermiştir (27). Yapılan çalışmaların analizine bakıldığında kitinin makrofajların proinflamatuar [Tümör nekrotize edici faktör (TNF)-α] ve antiinflamatuar [İnterlökin (IL) 10] sitokin üretimindeki etkisinin boyut bağımlı olduğunu ortaya koymuştur. Büyük

boyutlu kitinler (> 70 μm) inert iken, orta boyutlu kitinler (40-70 μm) TNF için güçlü stimülatördür. Küçük boyutlu kitinler (< 40 μm, genellikle 2-10 μm) IL-10 üretimi için güçlü stimülatördür (Şekil 2.2) (27).



Şekil 2.2. Kitinler ile proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin ilişkisi (30 no'lu kaynaktan alınmıştır)

2.9.2. Kitinazlar ve Kinitaz Benzeri Proteinler

Kitinazlar (β-1,4-poly-N-acetylglucosaminidase) ve kitinaz benzeri proteinler 18 glikozil hidrolaz ailesine aittir (27,29-31). Prokaryotlardan ökaryotlara kadar geniş bir yelpazedeki organizmada bulunurlar. Bakteriler, bitkiler, mantarlar, böcekler, virüsler, protozoan parazitler ve daha sonra da memelilerde tanımlanmıştır (29). Örneğin meyve sineklerinde ve arılarda çeşitli kitinazlar ve bu kitinazların ayrı ayrı görevleri tanımlanmıştır fakat çoğunun ya da hepsinin yaşamsal önemi vardır (32). Alt yaşam formlarında kitinazların kitin içeren organizmalara karşı konağı koruyucu

görevi vardır (29). Kitin içeren mantar ve parazitlerin yaşam döngüsünde önemli olmasına rağmen bu organizmalara karşı gelişen doğal immün yanıtta anahtar rol oynarlar (33). Memelilerde kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler bulunmasına rağmen kitin ve kitin sentezi saptanmamıştır (27,28). Memelideki kitinazların substratları; yapısal benzerlikleri nedeniyle heparan sülfat ve hyaluronik asit gibi endojen karbonhidratlardır (27). Ayrıca memelilerin diyetinde kitin bulunduğundan sindirim sisteminde de görevi olabileceğini düşünülmektedir (34). Kitinazlar kitinin hidrolizini katalize eder ve ayrıca bu enzimlerin aktivasyonu trans-glikolizasyonla sonuçlanır. İnsanda kitinazların görevi tam olarak bilinmemekle birlikte kitini parçaladığı için kitin içeren patojenlere karşı koruyucu rol oynayabilir (35). İnsanda kitinazların başlıca kaynakları makrofajlar, nötrofiller, epitelyal hücreler, kondrositler, sinoviyal hücreler ve kanser hücreleridir (36).

Kitinazlarla ilgili olarak son 2 dekatta akciğer patolojilerinin de dahil olduğu pek çok hastalığın prognoz ve patogenezini araştıran birçok çalışma vardır (37). İlk olarak 1994 yılında Hollack ve ark. Gaucher hastalığı olanların plazmasında kitinaz (*Chitotriosidase*-kitotriosidaz) aktivitesinde artış saptamıştır.

Günümüze kadar sekiz farklı kitinaz ve kitinaz benzeri protein keşfedilmiştir (28).

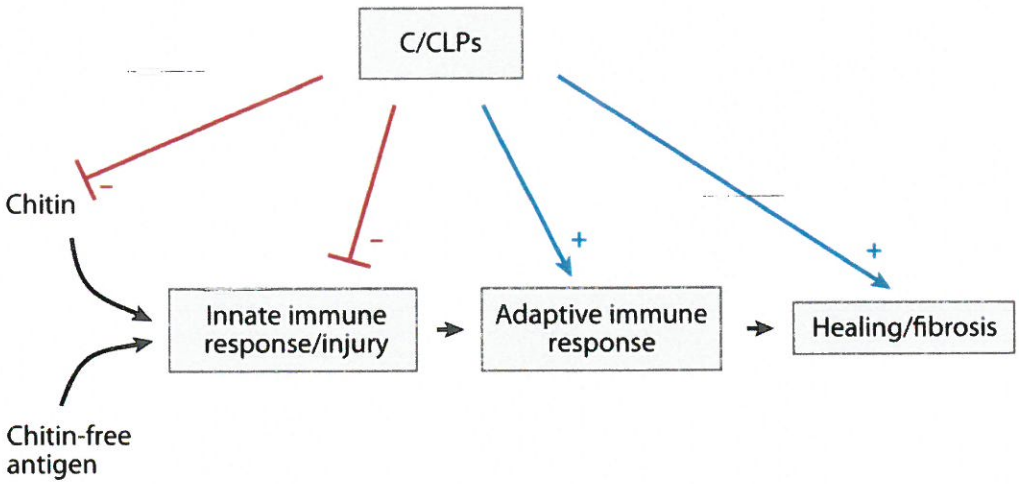
**Chitotriosidase(chitinase 1, CHIT-1)*
**Acidic mammalian chitinase (AMCase)*
**Di-N-acetly chitobiase*
*YKL-40 *(chitinase-3 like protein 1, human cartilage glycoprotein 39)*
*YKL-39 (*chitinase-3 like protein 2, chondrocyte protein 39)*
**Oviductine (mucin 9, oviduct-spesific glycoprotein)*
*LOC 149620
*SI-CLP *(Stabiline-1 interacting chitinase like protein)*
**YM1 ve YM2 ise kemirgenlerde saptanmıştır.

İnsan genomunda kitinazları kodlayan genlerin yedi tanesi 1. kromozomda bulunmaktadır (kitotriosidaz: 1q32.1, *AMCase:* 1p 13.2, YKL-40: 1q32.1, YKL-39: 1q13.2, *Ovuductine*: 1p13.2, *di-N-acetly chitobiase*: 1p22, LOC 149620: 1p13.2). Bir tanesi ise 11. kromozomdadır (SI-CLP: 11p15.5) (28).

Glikozil hidrolaz 18 ailesi enzimatik olarak aktif kitinazlar ve enzimatik olarak inaktif olan kitinolektinler ya da kitinaz benzeri proteinler olarak ikiye ayrılabilir (38-40). Kitinazlar ile kitinaz benzeri proteinler homologtur fakat kitinaz benzeri proteinlerde kitini parçalama yeteneği yoktur (41). Moleküler filogenetik analizler aktif kitinazların erken gen duplikasyonundan kaynaklandığını, ardından ilave olan duplikasyon olayları ile ortaya çıkan mutasyonlar sonucu kitinaz aktivitesinin kaybolarak kitinolektinlerin oluştuğunu düşündürmektedir (34). Fakat hepsinin oligosakkarit bağlama özelliği vardır (28). T h 2 tarafından uyarılan durumlarda *up-regule* edilirler (41). İnsan ve hayvanlardaki kanıtlar kitinazların ve kitinaz benzeri proteinlerin kitinlerle etkileşime girerek doğal immün yanıtı arttırdığını ya da azalttığını düşündürmektedir (42). Şekil 2.3'te kitin, kitinaz ve kitinaz benzeri proteinlerin immün ve düzenleyici etkileri şematize edilmiştir. Kitin doğal ve kazanılmış immün yanıtta ve daha sonra gelişen doku hasarında güçlü stimülatördür. Kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler kitin tarafından indüklenen immün ve hasar yanıtını inhibe eder (27).

2011 yılında Lee ve ark.'nın yaptığı derlemede AMCase ve kitotriosidazın *true* kitinaz olduğu belirtilirken, 2013 yılında Duru ve ark.'nın yaptığı derlemede *Di-N-acetly chitobiase, AMCase* ve kitotriosidazın gerçek kitinaz aktivitesi olduğu belirtilmiştir (27,28).

True kitinazların kitin bağlayıcı domainleri vardır ve enzimatik olarak karbonhidratların β $(1 \rightarrow 4)$ glikosidik bağların hidrolizini katalize eden aktif domaini vardır. True kitinazların memelilerde endojen substratı olmamasına rağmen yapılan çalışmalar insan hastalıklarının patogenezinde, inflamasyonda ve doku hasarına yanıtta önemli rolü olduğunu göstermiştir (27). *AMCase* ve kitotriosidazın benzer enzimatik aktiviteleri vardır, ikisi de kitini değişik boyutlardaki oligosakkaritler polimerlerine böler (endokitinaz aktivite) ve kitinin sonundaki polimerden glukozamin monosakkaritleri ayırır (ekzokitinaz aktivite) (42).



Şekil 2.3. Kitin, kitinaz ve kitinaz benzeri proteinlerin immün ve düzenleyici etkiler (30 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

*Kitotriosidaz: Klinik ve biyolojik olarak en iyi tanımlanan *true* kitinaz kitotriosidazdır. Klinik önemi ilk olarak Gaucher Hastalığı ve fukosidozis, galaktozis gibi diğer lizozomal depo hastalıklarında bildirilmiştir (43). Hollak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 32 semptomatik tip 1 Gaucher Hastalığı olan bireyin 30'unda kitotriosidaz aktivitesi kontrol grubuna göre 600 kat fazla raporlanmıştır (44). Kitotriosidaz artık Gaucher Hastalığı tanısında ve tedavinin izleminde bir belirteç olarak kullanılmaktadır (29,40,45). 39k-Da, 40k-Da ve 59k-Da olarak 3 izoformu vardır. 39 k-Da ve 50 k-Da olan iki izoform enzimatik olarak aktiftir. En fazla aktivitesini pH 4,0-5,0 iken gösterir (42). Sağlıklı bir insanda kitotriosidaz mRNA'sı lenf nodlarında, akciğerde ve kemik iliğinde bulunmuştur (29). Olgun monosit-derive makrofajlardan, Gaucher hücrelerinden ve alveoler makrofajlardan salınır. Kitotriosidaz salınımını proinflamatuar sitokinler [örn. granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF-α] ve lipopolisakkaritler stimule ederken, IFN-γ ve IL-4 inhibe eder (27).

*AMCase: 39 k-Da N-terminal katalitik domaini ve kitin bağlayan C-terminal domaini olmak üzere 50 k-Da olarak sentez edilir (46). Akciğer ve mide dokusundan salınır (47). Sağlıklı akciğerlerde astım hastalarının akciğerlerinde salındığı kadar yüksek oranda salınmaz (35). Aeroallerjen astım modellerinde T h 2 spesifik,

interlökin 13 (IL 13) yolağı aracılığıyla epitel hücreleri ve makrofajlardan *AMCase* salınımı uyarılır (48). Astım, rinit ve konjonktivit gibi allerjik inflamatuar hastalıklarda kan düzeyi artar (28). 'Asidik' olarak adlandırılır çünkü kitinaz aktivitesini en fazla pH ~ 2.0 iken gösterir (35)(42).

Di-N-acetly chitobiase: Kitooligosakkaritlerden redükte edici GlcNAc ucunu ayırır (49). Kitin ve aspargin ile bağlı glikoproteinlerin lizozomal destruksiyonuna aracılık eder (28).

Kitinaz benzeri proteinlerin, memelilerin evriminden önceki süreçteki önemli artışı memelilerin gelişiminde, biyolojisinde ve fizyolojisinde önemli olduğunu, gliko- ve protein biyolojisinde interfaz olduğunu düşündürmektedir. Gelişim sürecindeki rolleri yakın geçmişte ortaya konmuştur (50).

Kitinaz benzeri proteinlerin enzimatik aktiviteleri olmamasına rağmen yapılan çalışmalar bu proteinlerin lektin özelliğine sahip olduğunu göstermektedir (51). Oligosakkaritlerin uzunluklarına bağlı olarak yapısal değişiklikleri indükleyerek kitinlere bağlanabilirler. Aktif domainlerindeki mutasyonlardan dolayı kitinolitik enzim aktiviteleri yoktur (27).

*YKL-39 *(Human cartilage chitinase 3-like protein 2)* : Başta kondrositler olmak üzere sinovositler, akciğer ve kalpten salınır. Osteoartrit ve romatoid artritli hastaların sinovial sıvılarında düzeyleri artar (52). Yakın zamanda yapılan çalışmalar osteoartrit ve romatoid artrit gibi eklem hastalıklarında YKL-39'a karşı otoimmünite geliştiğini göstermiştir (53). Osteoartrit ile ilişkisi raporlanmasına rağmen bu proteinlerin patolojik ve fizyolojik rolü hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır (54). YKL-39'un iki biyolojik aktivitesi hastalığın gidişatına katkıda bulunmuş olabilir. Birincisi otoimmün yanıtın indüklenmesi, ikincisi doku remodelingine katılması olabilir (55).

**Oviductine* (MUC 9): Oviduktal epitelyumdan salınır (56). En yüksek düzeye ovulasyon döneminde ulaşması fertilizasyonda düzenleyici olabileceğini düşündürmektedir (29). Luteinizan hormon ve östradiol oviduktin mRNA'sı üzerine stimülatör etki gösterirken, progesteron inhibitör etki gösterir (57).

*SI-CLP: Glikozil hidrolaz 18 ailesinin diğer proteinlere en az benzerlik gösteren üyesidir (58). Makrofaj ve nötrofillerden bol miktarda salınır. T h 2 sitokini IL-4 ve glukosteroidler tarafından *up-regule* edilir. Bu durum SI-CLP'nin glukosteroid tedavisinin yan etkisini izlemede bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (51). Glukokortikoidler tarafından düzenlenen tek kitinaz benzeri proteindir (58).

Kitinazlar, kitinaz benzeri protein çeşitli durumlar ve hastalıklarla ilişkilidir. Akciğer hastalıkları ile ilişkisi Tablo 2.17'de gösterilmiştir (28).

Tablo 2.17. Kitinazlar ve akciğer hastalıkları (31 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir)

	Genetik kod	**Salındığı hücre**	**Akciğer hastalığındaki etkileri**	**Akciğer hastalığı**
Kitotriosidaz	1q32.1	*Makrofajlar *Sağlıklı kişide PMNL	İnflamasyon	Sarkoidoz
AMCase	1p13.2	*Makrofajlar *Distal havayolundaki epitel hücreleri	İnflamasyon	*Astım *Nazal polip
YKL-40	1q32.q	*Makrofajlar *Sarkoidozdaki dev hücreler *Aterosklerotik plaklar *Mikroglia *Fibroblast benzeri sinovial hücreler *Kondrositler *Vasküler düz kas hücreleri	*Enfeksiyon *Kronik inflamasyon ve granülom formasyonu *Kanser yayılımı	*Pnömoni (S. pneumonia) *Sarkoidoz *Akciğer kanseri (adenokarsinoma, küçük hücreli akciğer kanseri)
YKL-39	1Q13.2	*Mikroglia *Fibroblast benzeri sinovial hücreler *Kondrositler	İnflamasyon (eklem hastalıkları)	
SI-CLP	11p15.5	* Makrofajlar *Jurcat T hücreler *Periferik kandaki CD3+ T lenfositler *Raji B lenfositler *Malign hücreler	İnflamasyon	Sarkoidoz
Ovuduktin	1p13.2	Ovuduktal epitel hücreleri	Fertilizasyon	

2.10. YKL-40

Başlangıçta farelerin meme kanserli hücrelerinde keşfedilip, 'Breast regressing protein 39 Kd (BRP-39) adı verilmiştir, daha sonra araştırmacılar değişik isimlerle homologlarını tanımlamıştır (27,42). 1989 yılında yeni kemik proteinlerin araştırıldığı bir çalışmada insan osteosarkom hücrelerinde yüksek miktarda salgılanan bir glikoprotein, YKL40 saptanmıştır (59). Günümüze kadar insanda, şempanzede, domuzda, inekte, keçide, koyunda, kobay farelerde, sıçanda ve farede tanımlanmıştır (60).

1997 yılında YKL-40'ın insanda gen şifresi izole edilmiştir. 10 ekson ve 8 kilobazlık genomik DNA içerip kromozom 1q31-q32'ye yerleşmiştir. 383 aminoasitlik tek polipeptit zincir içerir (59,60). N-terminal uçtaki 3 aminoasit olan tirozin (Y), lizin (K), lösin (L) ve moleküler ağırlığının 40 k-Da olması nedeniyle YKL-40 adı verilmiştir (29,37,59). Bunun dışında 'Human cartilage glycoprotein (HC gp 39)', 'Breast regressing protein 39 Kd (BRP-39)', '38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp 38k)', 'Chitinase-3-like-1 (CHI3L1)', '40 kDa mammary gland protein (MGP-40), 'bovine 39-kDa whey protein', 'Drosophila imaginal dics growth factors ' adlarıyla da anılmaktadır (27,59).

YKL-40 glikozil hidrolaz 18 ailesinin bir üyesidir. Bu ailede enzimler, proteinler ve değişik türlerden (memeli, bakteri, mantar, böcek ve bitkiler) kitinazlar bulunur. İnsan YKL-40'ı bakteri kitinazları ve yedi memeli kitinaz benzeri protein ile aminoasit sekanslarında önemli benzerlik gösterir. Benzerlik gösterdiği diğer memeli kitinaz benzeri proteinler şunlardır.

**Human ovuduct-spesific glycoprotein* (OGP) (% 42 sekans benzerliği vardır)
**Human chitotriosidase* (% 52 sekans benzerliği vardır)
**Human YKL-39* (% 51 sekans benzerliği vardır)
**Human AMCase* (% 51 sekans benzerliği vardır)
**Mouse YM1* (% 46 sekans benzerliği vardır)
**Mouse chitinase like protein 2* (% 45 sekans benzerliği vardır)
**Mouse protein MGC58999* (% 43 sekans benzerliği vardır)

İnsan YKL-40'ının kristollografik üç boyutlu yapısı glikozil hidrolaz 18 ailesinin tipik yapısını sergilemektedir. Yapısı 2 globüler domaine ayrılır. Büyük olan domain trioz-fosfat izomerazı (TIM) içeren (β/α) 8 iken, küçük domain 5 adet anti-paralel β yaprağı ve bir adet α heliksi içerir. Küçük domain TIM-*barrel*'ine yerleşerek YKL-40'a *groove-like character*'ini verir.

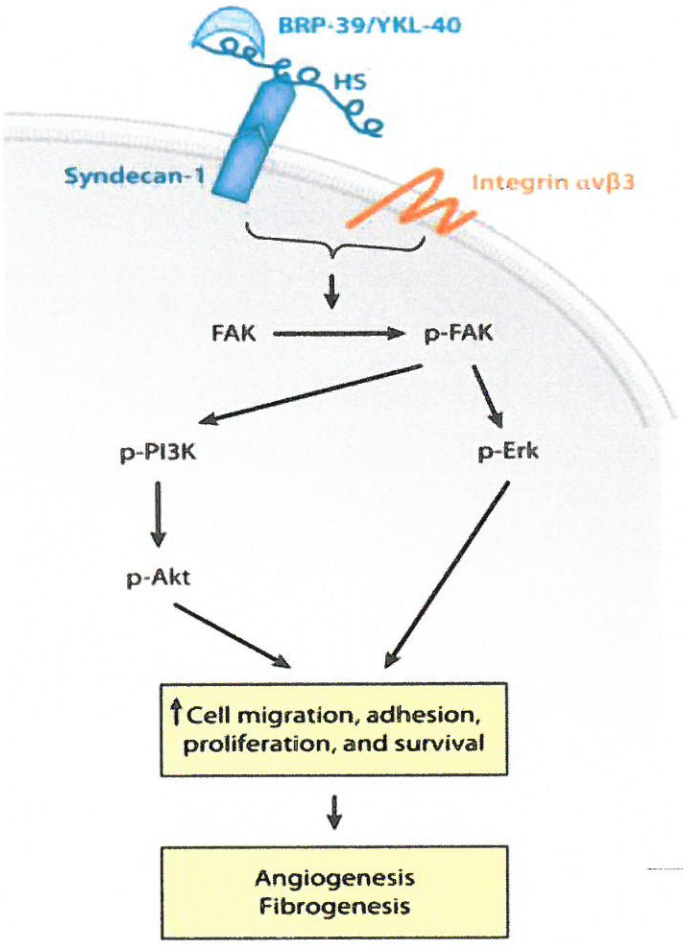
İnsan YKL-40 yapısında katalitik glutamik asitin lösine, aspartik asitin alanine mutasyonu vardır. Bu iki mutasyon YKL-40'ın hidrolaz aktivitesini engellemektedir (59). Ayrıca lösinin glutamik asitin yerine geçmesiyle katalitik olarak aktif alan kitin bağlayıcı alana dönüşmektedir (29,38).

Özel koşullar sağlandığında YKL-40 mRNA ve proteini in vivo ve in vitro olarak ektoderm, mezoderm ve endodermden köken alan farklı hücre tiplerinden salınabilir. Makrofajlar, monositler, nötrofil granülositleri, kondrositler, fibroblast benzeri sinoviyal hücreler (sinovositler), kemik hücreleri, damar düz kas hücreleri, karaciğer hücreleri, kolon ve havayolu epitel hücreleri YKL-40'ın kaynağını oluşturur (50,59,60).

Malign hücrelerden ve tümör ilişkili makrofajlar, mast hücrelerinden, lökositlerden de YKL-40 ekspresyonu olur. Kanser hastalığında YKL-40'ın kesin fonksiyonu bilinmemekle birlikte kanser hücrelerinin proliferasyonunda, invazyonunda, tümör etrafındaki inflamatuar süreçte, anjiogenezde ve ekstrasellüler matriksin remodelinginde rol oynayabilir (61-63). Apoptozise karşı koruyucudur (62). Anjiogenez ve hücre proliferasyonundaki düzenleyici yolak Şekil 2.4'te gösterilmiştir (27).

YKL-40 organ ya da tümör spesifik değildir. Fakat retrospektif klinik çalışmalar farklı solid organ tümörlerinde serum YKL-40 düzeyinin belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli adenokarsiomalar, küçük hücreli akciğer kanseri, glioblastoma ve melonomada YKL-40 düzeyleri yükselir. Özellikle bazı karsinomalarda (meme, kolon, akciğer, over, prostat, uterus, osteosarkom, oligodendroglioma, glioblastom ve germ hücreli tümörler) yüksek düzeyde YKL-40 ekspresse edilmektedir (64,65). Gen ekspresyonunun mikro array analizleri papiller

tiroid karsinoma, glioblastoma multiforme ve ekstrasellüler miksoid kondrosarkomda YKL-40'ın en differansiye genlerden biri olduğunu göstermiştir (65).



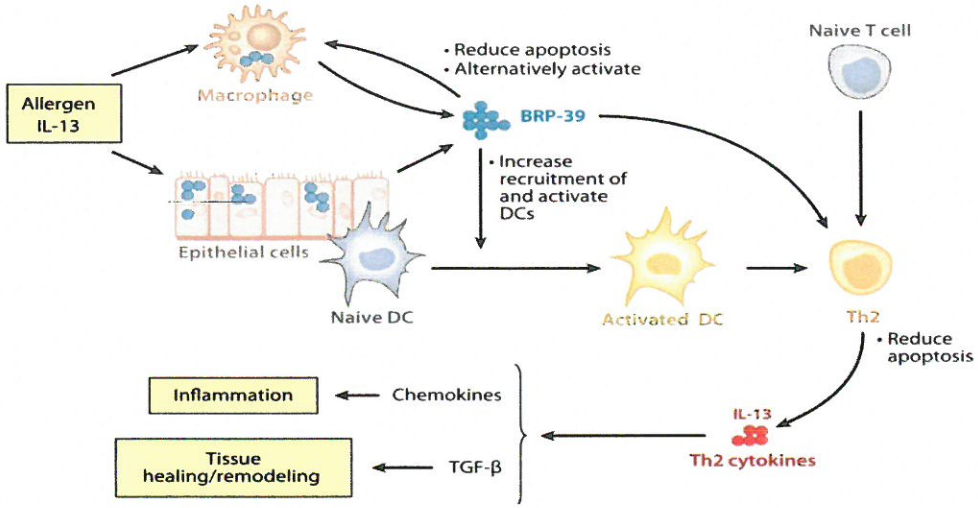
Şekil 2.4. YKL-40 ve anjiogenez ve hücre proliferasyonundaki düzenleyici yolak (30 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

YKL-40 diğer prognostik belirteçler ile [karsinoembriyonik antijen (CEA), CA 15-3, prostat spesifik antijen (PSA), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2)] korelasyon göstermez. YKL-40 düzeyindeki artış, kanser hastalarının sağkalımlarının azalmasında bağımsız prognostik bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı

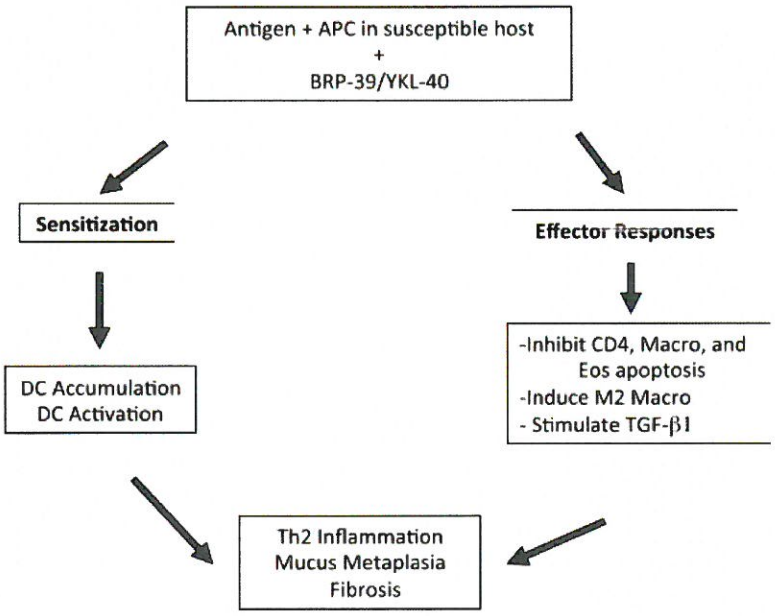
gönüllülerde kısa ve uzun dönemde düzeyi stabil kalmaktadır, bu nedenle kanser sırasında ve tedavi sonrası izlemde kullanışlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (62).

YKL-40 heparin ve kitin bağlayan bir lektindir (64,65). Aminoasit sekans analizleri YKL-40'ın yüzeyinde heparin-bağlayıcı motif olduğunu göstermiştir. Heparini fibronektinden daha güçlü bir afinite ile bağlar. Kitini de güçlü şekilde bağlar fakat kitinaz aktivitesi bulunmaz (59). YKL-40'ın kitin bağlama özelliği oligosakkaritlerin uzunluğuna bağlıdır. Oligosakkaritlere aktif kitinazlar gibi bağlanır fakat aktif kitinazlardan farklı olarak oluşan bağ büyük yapısal değişikliğe neden olur. Bu değişikliğin de mantar ve nematodlara karşı konak savunmasında önemli bir düzenleyici olduğunu düşündürmektedir (29). Hyalurana bağlanıp bağlanmadığı bilinmemekle birlikte dış yüzeyinde iki tane güçlü hyaluran-bağlayıcı alan bulunur. Diğer bir biyolojik aktivitesi de büyüme faktörü olarak görev yapmasıdır. Osteoartritik sinoviyum, erişkinde deri ve fetal akciğerden kaynaklanan fibroblast hücrelerinin büyüme hızını arttırır. Fibroblast büyümesinin stimülasyonunda IGF-1 ile sinerjistik olarak çalışır. Doku remodelingi ve yıkımında ekstrasellüler matriksi korumak için antikatabolik etki yaratır. Umblikal ven endotel hücreleri için kemoatraktan olarak çalışır ve bu hücrelerin migrasyonunu stimüle eder. Vasküler düz kas hücrelerinin bağlanmasını, yayılmasını ve migrasyonunu arttırır. Ayrıca monositlerin makrofaja, mezotelyal hücrelerin ve kondrositlerin fibroblast benzeri hücrelere farklılaşmasında YKL-40'ın farklılaşma belirteci olabileceği düşünülmektedir (59).

YKL-40 inflamasyonda önemli görevleri olan bir kitinaz benzeri proteindir. Şekil 2.5 ve Şekil 2.6'da inflamasyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Şekil 2.5'te; allerjen tarafından başlatılan inflamasyonda IL-13 makrofaj ve epitel hücrelerden YKL-40'ın salınımını stimüle eder Bu aşamada YKL-40, makrofajların apoptozisini önler, makrofaj aktivasyonu ve dentritik hücrelerin farklılaşması sağlar. Makrofajlar gibi Th 2 hücrelerinin de apoptazisi inhibe eder. T h 2 hücrelerden salınan sitokinler de inflamasyon ve doku iyileşmesi/remodelingi sağlayan TGF-β ve kemokinleri uyarır (27).



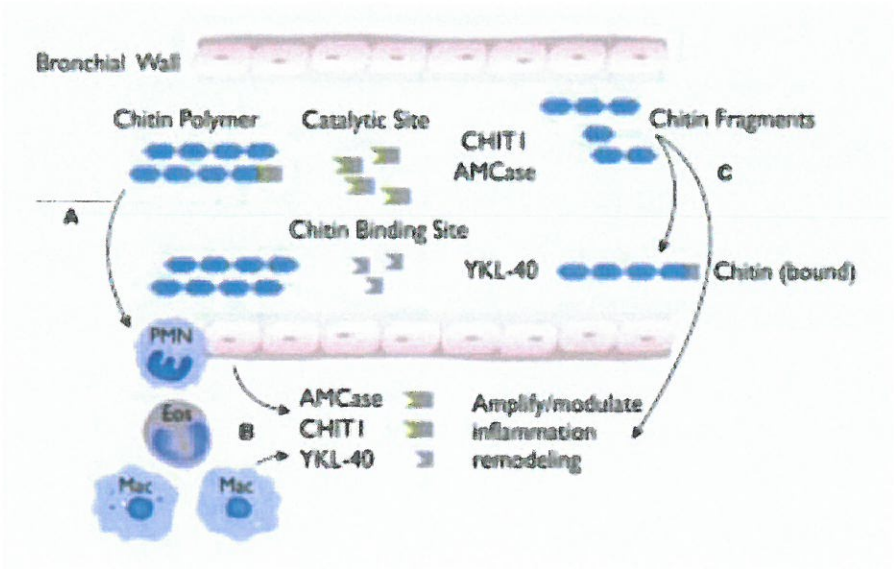
Şekil 2.5. YKL-40 ve inflamasyon-doku remodeling ilişkisi (30 no'lu kaynaktan alınmıştır)



Şekil 2.6. YKL-40 ve T hücre inflamasyonu (53 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Şekil 2.6'da antijenler antijen sunan hücrelerle ilişkiye girerek YKL-40 oluşumuna neden olur. YKL-40, T hücre inflamasyonuna sensitizasyonu arttırarak ve effektör yanıtı indükleyerek katkıda bulunur. Bu süreçte dendritik hücrelerin çoğalması ve aktivasyonu diğer yandan da CD4 hücreler, makrofaj ve eosinofillerin inhibisyonu, makrofaj farklılaşması ve TGF-β1 stimülasyonu bulunur. Sonuç olarak T h 2 inflamasyonu, mukus metaplazisi ve fibrozis karşımıza çıkar (50).

YKL-40-inflamasyon ilişkisi havayolunda da gösterilmiştir. Bir örnek olarak Ober ve ark.'nın hazırladığı derlemede YKL-40 ve kitinaz, kitinaz benzeri proteinlerin hava yoluna gelen kitinler ile ilişkisi Şekil 2.7'de gösterilmiştir. İnhale edilen mite ve diğer organizmalarla gelen kitin polimerleri, bronş duvarında doğal immün yanıtı başlatır ve daha sonra sitokinler, kitinazlar ve kitinaz benzeri proteinlerin (YKL-40) nötrofil, makrofaj ve eosinofillerden salınımını stimüle eder. Sitokinler havayolunda inflamasyonu ve remodellingi başlatır. Kitin polimerleri, kitinazlar tarafından daha küçük parçalara ayırırken, YKL-40 gibi kitinaz benzeri proteinler tarafından da bağlanarak immün yanıtta biyolojik etkiyi değiştirirler (42).



Şekil 2.7. Kitin ve kitinaz benzeri proteinlerinin havayolu inflamasyonunda etki mekanizması (45 no'lu kaynaktan alınmıştır)

YKL-40'ın malignite dışında inflamasyon, ekstrasellüler matriks remodelingi ve fibrosiz gelişimi görülen çeşitli hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır (59) (Tablo 2.18) (27).

Tablo 2.18. Disregüle YKL-40 ekspresyonu ile ilişkili hastalıklar (28 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Akut inflamasyon	*Pürülan menenjit *Pnömoni
Kronik inflamasyon	*Astım/Allerji *Ateroskleroz *Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes mellitus *Romatoid artrit/Osteoartrit *İnflamatuar bağırsak hastalığı *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) *Sarkoidoz
Kanserler (primer ve metastatik)	*Osteosarkoma *Glioblastoma *Meme *Kolon/Rektum *Over *Akciğer *Prostat *Böbrek *Malign melonoma
Diğer	*Alkolik karaciğer sirozu *Karaciğer fibrozisi *Şizofreni *Dev hücreli arteritis

Menenjit ve pnömonide lokal olarak aktive olan makrofajlar ve nötrofillerden salınmaktadır ve inflamasyonlu dokuda granülosit ve makrofajların serolojik olarak aktivasyon belirteci olabileceği düşünülmektedir (29). S.pneumoniae pnömonisi/bakteriyemisinde YKL-40 düzeyi yüksek saptanırken antibiyotik tedavisi ile düzeyinde azalma izlenir. Bakteriyemide YKL-40 düzeyi hastalığın ağırlığı ve prognozu ile bağlantılıdır (59).

Astımda allerjen maruziyetinden sonra T h 2 lenfositler, makrofajlar, eosinofiller ve mast hücreler akciğerde inflamasyon alanlarında birikir. Astım hastalarının bronş biopsilerinde bronş düz kas hücrelerinde YKL-40 ekspresyonu gösterilmiştir (28). Astım hastalarında yapılan çalışmalar YKL-40 düzeyinin kontrol gruplarına göre arttığı saptanmıştır. Ayrıca ağır hastalık ve havayolu remodelingi olan astımlılarda daha yüksek bulunmuştur. YKL-40'ın astım hastalığının gelişiminde, prognozunda önemli rolü olduğu ve bu nedenle astım ağırlığının belirlenmesinde belirteç ve tedavi hedefi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (27). KOAH'ta sigara içen hastaların bronkoalveolar lavajında kitinaz aktivitesi artmıştır. Havayolu obstrüksiyonunda artan makrofaj ve nötrofil sayısı ile orantılı olarak YKL-40 düzeyi de balgam örneklerinde yüksek bulunmuştur. Bu durum YKL-40'ın KOAH'ta pulmoner inflamasyon ve amfizematöz değişikliklerde görevi olduğunu düşündürmektedir (28). Bir çalışmada, KOAH'ta YKL-40'ın median plazma düzeyi yüksek saptanmış olup sağ kalımda bağımsız prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir (66).

Pulmoner sarkoid granülomlarında mononükleer hücreler/makrofajlar ve dev hücreler YKL-40 ekspresse ederler. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında YKL-40 düzeyleri sarkoidoz hastalarında yüksek bulunur ve serum YKL-40 ile serum ACE düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (67).

Tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitusta YKL-40 düzeyleri yüksek saptanmış olup insülin resiztansı ile pozitif korelasyon bulunmuştur (27,29).

Aterosklerozdaki patolojik lezyon kan damarlarının duvarlarında monosit infiltrasyonu ve daha sonra makrofaj aktivasyonu ve lipid birikimi ile karakterizedir. Aterosklerotik plaklardaki makrofajlarda YKL-40 ve kitotriosidaz birikimi vardır. Benzer şekilde dev hücreli arteritis ve diğer vasküler hastalıklarda CD68 (+) dev

hücreler ve dolaşımdaki mononükleer hücrelerde YKL-40 ekspresyonu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar YKL-40'ın makrofaj/monosit birikimi ve aktivasyonu gösteren vasküler hastalıkların gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (27,68).

Normal eklem kıkırdağındaki kondrositlerde YKL-40 mRNA'sı saptanmazken romatoid artrit ve osteoartrit durumunda yüksek bulunmaktadır (29,59). Romatoid artritde YKL-40 bir otoantijendir. Serumda yüksek bulunan YKL-40 düzeyi sinoviyal inflamasyon ve eklem destruksiyonunun derecesini yansıtır (29). Romatoid artrit ve osteoartritte serum ve sinoviyal sıvıda YKL-40'ın yüksek saptanması inflamasyon, doku remodelingi ve destruksiyonda belirteç olabileceğini düşündürmektedir (69).

Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı gibi inflamatuar barsak hastalıklarında mononükleer hücre/nötrofil infiltrasyonu ve ekstrasellüler matriks remodelingi ile ilerleyen mukozal ülserasyon mevcuttur. İnflamasyonun olduğu barsak alanlarındaki nötrofil ve makrofajlarda YKL-40 ekspresyonu saptanmıştır (59,68,70).

Kreatinin ile YKL-40 düzeyi ile korelasyon bulunmazken, hemodializ ya da periton dializi gerektiren ağır böbrek hastalıklarında serum YKL-40 düzeyi sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur (59).

Hepatositler YKL-40 ekspresyonu yapmaz ve normal karaciğer dokusunda YKL-40 ekspresyonu bulunmaz. Farklı karaciğer hastalıkları olan olgulardan alınan karaciğer biopsilerinde ise YKL-40 ekspresyonu saptanmıştır (59). Johansen ve ark.'nın yaptığı çalışmada YKL-40 düzeyi en yüksek alkolik sirozda saptanmıştır, normal olgularla karşılaştırıldığında alkolik siroz, post-hepatik siroz ve nonsirotik fibroziste serum YKL-40 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca YKL-40'ın karaciğer fibrozisi derecesi ile ilişkisi gösterilmiştir (71).

Bojesen ve ark.'nın 3130 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada median YKL-40 düzeyi 40 µg/L bulunmuştur (72). Sağlıklı bireylerin serumlarında YKL-40 düzeyi karşılaştırıldığında cinsiyet farkı saptanmazken yaş ile ilişki bulunmuştur. Yaşlı bireylerde YKL-40 düzeyi yüksek saptanmıştır. İleri yaşta düşük düzeyde inflamasyon bulunduğu için YKL-40 yüksekliği de bu duruma bağlanmıştır (59).

Daha önce de belirtildiği gibi plevra sıvısı saptanan olgularda temel tanı basamağı torasentez ile sıvı örneği almaktır. Sıvının LDH, protein, albümin, glukoz düzeyi, sitolojik incelemesi, pH-, lökosit sayısı, asidorezistan basil (ARB), adenozin deaminaz (ADA), tüberküloz kültürü, gram boyama ve adi kültür ile plevra sıvısına neden olan spesifik tanıya ulaşılmaya çalışılır. Bu yöntemler dışında plevra sıvılarında tanısal amaçlı çeşitli belirteçler üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle çalışmadaki amacımız YKL-40'ın plevra sıvılarında tanısal değerini tanımlamak, akciğer/plevra hastalıklarında düzeyini ve çeşitli akciğer hastalıklarında belirteç olarak rolünü değerlendirmektir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan alınan etik kurul onayı ile 01/09/2013-01/01/2014 tarihleri arasında plevra sıvısı etyolojisi araştırılmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı poliklinik ve kliniğine başvuran 131 hasta alındı.

Çalışmaya akciğer radyografisinde ve/veya toraks bilgisayarlı tomografisinde plevra sıvısı saptanan olgular alındı. Çalışmaya diğer dahil edilme kriterleri; hastanın bilgilendirilmiş gönüllü onam verecek durumunda olması ve plevra sıvısı bulunan hastalarda rutin olarak yapılan torasentez işlemi için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması idi. Dahil edilmeme kriterleri ise hastanın torasentez işlemini kabul etmemesi, torasentez için kontrendikasyon varlığı (kanama diyetezi yaratacak ilaç kullanımı veya hastalık durumu) olarak alındı. Hastaların kanama diyatezi yaratan bir hastalığın olmamasına dikkat edilerek işlem öncesi rutinde yapıldığı şekilde eğer hasta kullanıyorsa aspirin ve aspirin benzeri ilaçlar, klopidogrel ve benzeri ilaçlar, warfarin benzeri antikoagülan ilaçlar kesildi. Çalışmaya alınan hastalardan detaylı anamnez alınarak sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Rutin laboratuar tetkikleri yapıldı ve sonuçları kaydedildi. Olguların akciğer grafisindeki ve varsa Toraks BT'sindeki radyolojik bulgular kaydedildi. Hastalardan rutinde yapıldığı şekilde tedavi öncesi kan alındı ve torasentez işlemi uygulandı. İşlem sırasında ve sonrasında hastalar komplikasyon gelişimi açısından yakın takip edildi. Hastaların tedavisi kendi klinik doktorları tarafından yürütüldü, uygulanan tedavi ile tedaviye yanıt takip edilerek sonuçlar kaydedildi.

Alınan sıvı ve kan örneğine rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeler yapıldı. Venöz kan ve plevra sıvısından çalışma için ayrılan 5 ml'lik örnekler 60 dakika içinde oda ısısında 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üstteki süpernatan kısmı alınarak ölçüm yapılıncaya kadar -80 °C'de bekletildi.

Plevra sıvılarında, Light kriterlerine (plevra sıvısı LDH > 200 U/L, plevra sıvısı/serum LDH > 0.6, plevra sıvısı/serum protein > 0.5) göre transüda-eksüda ayırımı yapıldı. Kan ve sıvıda adenozin deaminaz (ADA) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca alınan plevra sıvısında adi kültür, gram boyama, asido-rezistan basil (ARB), tüberküloz kültürü ve sitolojik inceleme yapıldı.

Serum ve plevra sıvısında rutin biyokimyasal ve sitolojik incelemeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvarları'nda, YKL-40 düzeyi ölçümleri Özel Koru Hastaneleri Klinik Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum ve plevra sıvısı YKL-40 düzeyi enzim bağlayıcı immünosorbent test (ELISA) yöntemi ile spesifik bir kit (MICROVUE YKL-40 EAI Kit, Quidel, San Diego, USA) kullanılarak ölçüldü.

Hastalar transüda, malign plevra sıvısı (MPS), parapnömonik plevra sıvısı (PPS), tüberküloz plörezi (TP) ve paramalign plevra sıvısı (PMS) gruplarına ayrıldı. MPS tanısı; plevra sıvı sitolojisi ve/veya plevra biyopsisinde malign hücrelerin görülmesi, PMS hastanın malignite tanısı olsa da plevra sıvısında malign hücre görülmediğinde, sıvı tümörün ikincil etkileri ile oluşmuşsa ve sıvıya neden olabilecek başka neden saptanmamışsa, PPS tanısı; Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda ve Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporları kullanılarak tanı koyulan pnömoni ve beraberinde plevra sıvısı bulunması, sıvı gram boyamasında mikroorganizma ve/veya kültürde üreme saptanması, TP tanısı ise plevra sıvısı ve/veya biyopsisinde asido-rezistan basil görülmesi, plevra biyopsi örneğinde kazeifikasyon nekrozu gösteren granülomatöz inflamasyon saptanması ve anti tüberküloz tedaviye yanıt alınması halinde konuldu. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) tanısı anamnez, fizik muayene, göğüs radyografisi, diüretik tedaviye yanıt alınması gibi dekompanse kalp yetmezliğinin tipik bulgularının varlığında ekokardiyografide sol ventriküler sistolik disfonksiyonu, ciddi kapak hastalığı veya sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun tespiti ile kanıtlandı. Siroza bağlı plevra sıvısı tanısı, önceden bilinen ve siroz tanısının klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak konduğu olgularda, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, karında asit varlığı ve plevra sıvısını açıklayacak ilave patolojinin olmaması olarak kabul edildi.

Plevra sıvısı radyolojik olarak az miktarda sıvılar, kostofrenik sinüste kapanma veya plevra kalınlaşması şeklinde görüntü veren olgular; orta miktardaki sıvılar, hilus

civarına kadar olan komşu yapıların kenarını silen homojen radyoopasite olan olgular ve çok miktarda sıvılar, tüm hemitoraksı kapatan radyoopasite olgular olarak ayrıldı.

Bir ampiyemli olgunun plevra sıvısında pü olması, bir MPS'lı hastanın plevra sıvısında pıhtı olması nedeni ile plevra sıvıları çalışmaya alınmazken, bu olguların serumları çalışıldı. Transüda grupta bir, MPS grubunda iki, PPS grubunda bir ve diğer nedenlere bağlı grup içinde KKY tanısı ile izlenip furosemid kullanımına bağlı eksüda sıvısı olan iki olgunun serumu olmadığı için çalışılmadı, bu olguların plevra sıvıları çalışmaya dahil edildi.

3.2. İstatistik

Verilerin istatiksel analizleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü'nde yapıldı. Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. Serum YKL-40, plevra YKL-40, plevra/serum YKL-40 değişkenlerinin transüda, MPS, PPS, TP, PMS tanı gruplarının ayırıcı özellik taşıyıp taşımadığı ROC curve analizine göre test edildi. Ayırıcı özellik taşıyan değişkenler için Youden Index'e göre eşik değeri hesaplandı (yani duyarlılık ve seçiciliğin en yüksek olduğu noktadaki değer eşik değer olarak belirlendi). Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar median ± SD (minimum-maksimum) olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 131 olgu (85 E: 46 K) alındı. Bunların 23'ü transüda, 108'i eksüda (48 MPS, 27 PPS, 17 PMS, 6 TP, 10 diğer) sıvılı olgulardı. Yaş ortalaması 68,08 ± 13,32 idi. Tablo 4.1'de gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı verildi. Tanı grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Serum, plevra ve plevra/serum YKL-40 düzeylerinin cinsiyete göre median değerleri Tablo 4.2'de verildi. Bu değerler açısından cinsiyetler arasında fark bulunmadı.

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre karakteristik özellikleri

Tanı	n	Yaş (yıl)	Cinsiyet (E/K)
TRANSÜDA	23	70,65 ± 10.94	16/7
MPS	48	66,23 ± 13,31	27/21
PPS	27	67,67 ± 14,32	18/9
PMS	17	68,53 ± 13,31	12/5
TP	6	59,8 3± 20,47	5/1
DİĞER	10	76,3 ± 10,9	7/3
TOPLAM	131	68,08 ± 13,32	85/46

Tablo 4.2. Cinsiyete göre serum YKL-40, plevra YKL-40 düzeyleri ve plevra/serum YKL-40 oranları

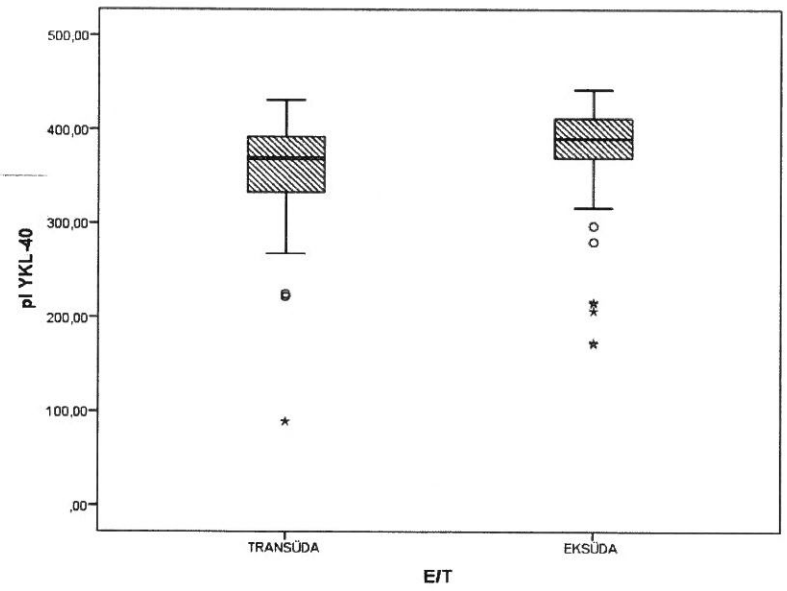
CİNSİYET		Serum YKL-40 (ng/mL)	Plevra YKL-40 (ng/mL)	Plevra/Serum YKL-40
ERKEK	n	83	84	82
	Median ± SD	256,9 ± 114,4	387,3 ± 62,6	1,46 ± 2,27
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 435,8)	(89,4 - 441,2)	(0,3 - 19,8)
KADIN	n	42	45	41
	Median ± SD	301,7 ± 116,2	385,8 ± 62,6	1,25 ± 2,15
	(Minimum-Maksimum)	(31,6 - 427,1)	(173,4 - 442,3)	(0,6 - 12,4)
TOPLAM	n	125	129	123
	Median ± SD	280,5 ± 114,8	387,1 ± 62,5	1,38 ± 2,23
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 435,3)	(89,3 - 442,3)	(0,3 - 19,8)

Eksüda ve transüda sıvılı olgularda serum ve plevra sıvısında YKL-40 bakıldı ve plevra/serum YKL-40 oranı hesaplandı. Plevra YKL-40'ın eksüda sıvılarda yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,01), ancak serum YKL-40 ve plevra/serum YKL-40 oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.3 ve Şekil 4.1.a, 4.1.b, 4.1.c).

Tablo 4.3. Eksüda-Transüda sıvılarda YKL-40 düzeyleri

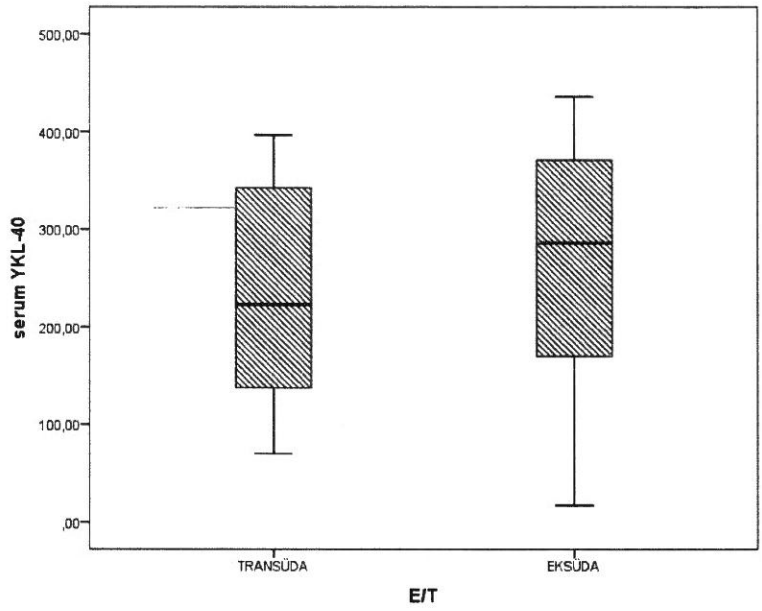
Tanı		Serum YKL-40 (ng/mL)	Plevra YKL-40 (ng/mL)	Plevra/Serum YKL-40
TRANSÜDA	n	22	23	22
	Median ± SD	223 ± 112,2	369,5 ± 79,3	1,38 ± 1,22
	(Minimum-Maksimum)	(70,1 - 396,8)	(89,35-431,39)	(0,3 - 4,5)
EKSÜDA	n	92	96	91
	Median ± SD	286 ± 114,4	**390,3 ± 53,1***	1,38 ± 2,43
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 435,8)	(172,1 - 442,3)	(0,6 - 19,8)
TOPLAM	n	114	119	113
	Median ± SD	282,1 ± 114,2	387,5 ± 60,25	1,38 ± 2,25
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 435,8)	(89,3 - 442,3)	(0,3 - 19,8)

***p=0,01**



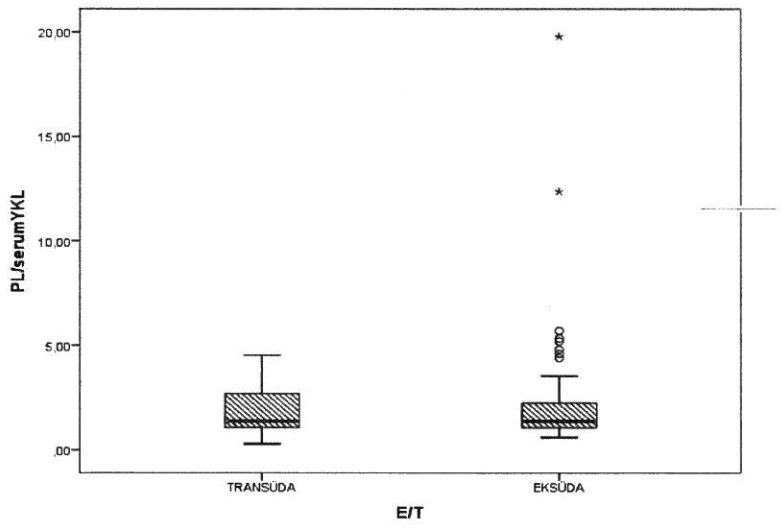
*** Transüda ve eksüda arasında p=0,01**

Şekil 4.1.a. Eksüda-transüda gruplarında plevra YKL-40 düzeyleri



*** Transüda ve eksüda arasında p>0,05**

Şekil 4.1.b. Eksüda-transüda gruplarında serum YKL-40 düzeyleri



*** Transüda ve eksüda arasında p>0,05**

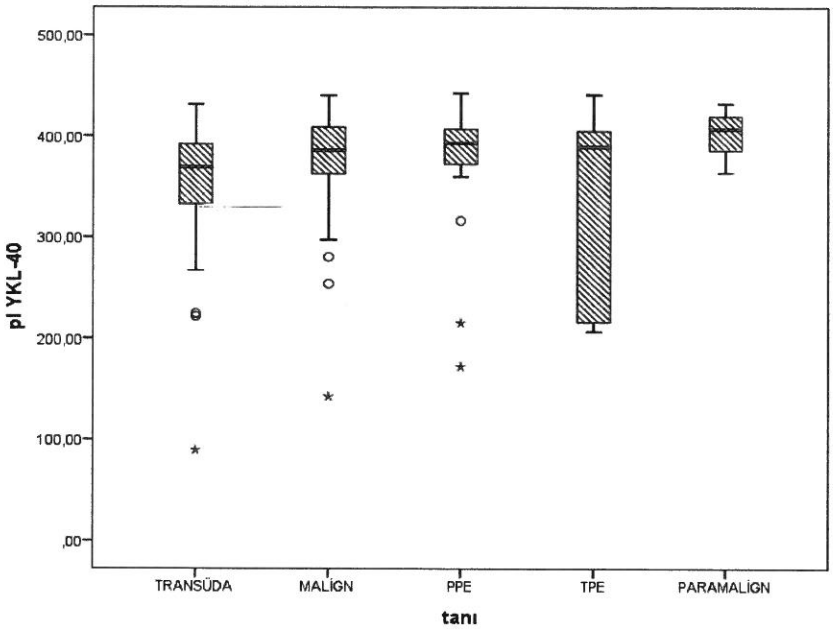
Şekil 4.1.c. Eksüda-transüda gruplarında plevra/serum YKL-40 oranı

Tüm olgular transüda, MPS, PPS, PMS ve TP olarak gruplandırıldığında serum YKL-40, plevra YKL-40 ve plevra/serum YKL-40'ın median değerleri Tablo 4.4'te gösterildi. Diğer grubunu oluşturan 10 olguda plevra sıvısı eksüda nitelikli olmakla beraber 7'si kalp yetmezliği tanısı ile izlenip furosemid kullanımı öyküsü olan, 1'i şilotoraks, 1'i ilaca bağlı plevra sıvısı gelişen, 1'i de bağ dokusu hastalığı gibi çeşitli klinik tanılara sahipti. Bu nedenle tabloda bu gruba yer verilmedi.

Tablo 4.4. Tanı gruplarının serum YKL-40, plevra YKL-40 düzeyleri ve plevra/serum YKL-40 oranı

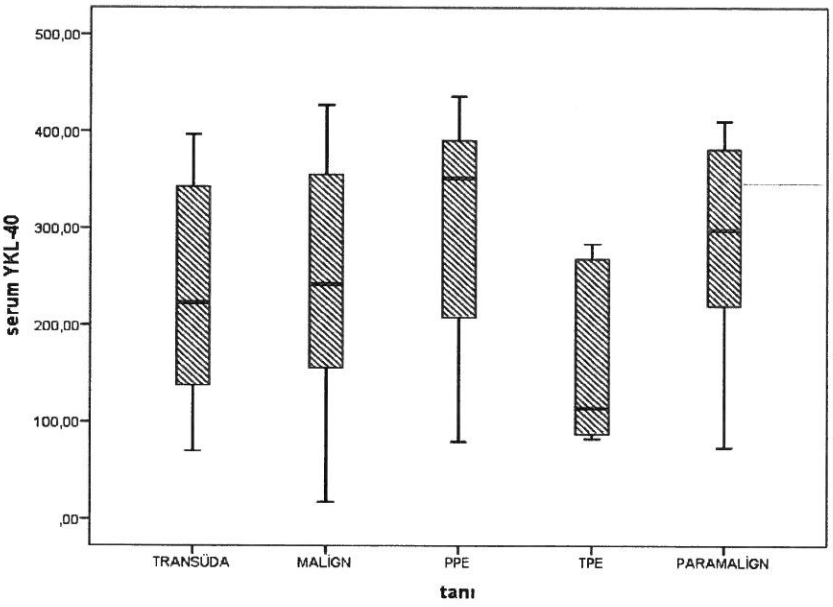
Tanı		Serum YKL-40 (ng/mL)	Plevra YKL-40 (ng/mL)	Plevra/Serum YKL-40
TRANSÜDA	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	22 223 ± 112,2 (70,1 - 396,8)	23 **369,5 ± 79,3** (89,35-431,39)	22 1,38 ± 1,22 (0,3 - 4,5)
MPS	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	46 241,9 ± 116 (17,1 - 427,1)	47 386 ± 52,7 (142,5 - 440,3)	45 1,6 ± 3,3 (0,5 - 19,8)
PPS	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	26 **351,4 ± 110,1** (79,4 - 435,8)	26 393 ± 60,7 (172,1 - 442,3)	25 1,08 ± 1,15 (0,6 - 4,8)
PMS	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	17 297,7 ± 111,4 (73,6 - 410,5)	17 **407,1 ± 22,5** (364 - 432,1)	17 1,42 ± 1,20 (0,9 - 5,2)
TP	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	6 **114,2 ± 93,48** (82,7 - 284)	6 389,63 ± 102,50 (206,8 - 441,2)	6 2,59 ± 1,76 (0,8 - 5,3)
TOPLAM	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	117 280,5 ± 115,7 (17,1 - 435,8)	119 387,5 ± 62,3 (89,4 - 442,3)	115 1,4 ± 2,29 (0,3 - 19,8)

Plevra YKL-40'ın en düşük değer transüda sıvılarda, en yüksek değer PMS'de bulundu (p=0,02). Serum YKL-40'ın ise en düşük değeri TP'de, en yüksek değeri PPS'ye aitti (p=0,01). Tanı grupları arasında plevra/serum YKL-40 oranı için anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.2.a, 4.2.b ve 4.2.c).



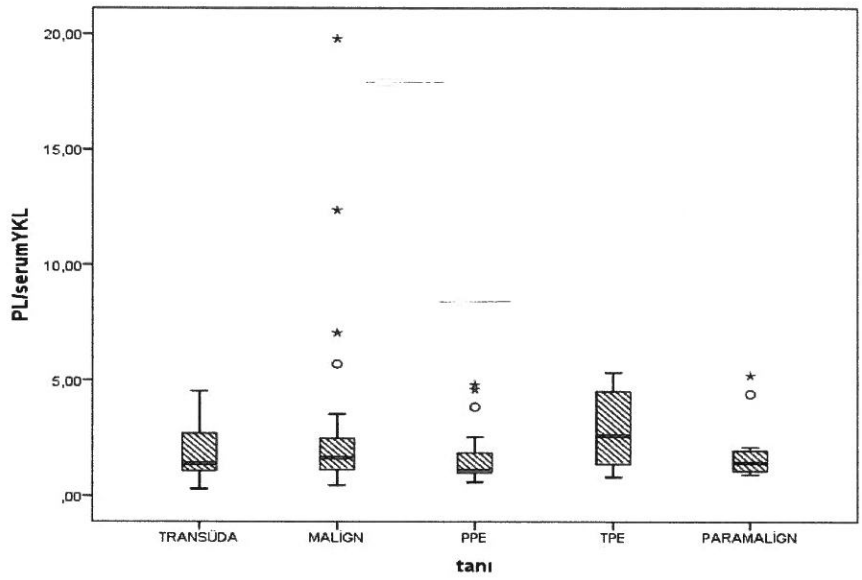
*** Transüda ve PMS arasında p=0,02**

Şekil 4.2.a.Tanı gruplarında plevra YKL-40 düzeyinin median değerleri



*** PPS ve TP arasında p=0,01**

Şekil 4.2.b. Tanı gruplarında serum YKL-40 düzeyinin median değerleri



* p > 0,05

Şekil 4.2.c Tanı gruplarında plevra/serum YKL-40 oranının median değerleri

Çalışmaya dahil edilen 131 olgunun serum YKL-40 ve plevra YKL-40 değerlendirilmesi Tablo 4.5'te gösterildi. Serum YKL-40'ın median değeri 280,5 ng/mL, plevra YKL-40'ın median değeri 387,1 ng/mL idi. Etyolojiler fark etmeksizin plevra YKL-40 ve serum YKL-40 değerleri karşılaştırıldığında plevra YKL-40 serum YKL-40'tan 1,38 kat daha yüksek bulundu (p=0,00). Serum YKL-40 ve plevra YKL-40 arasında aynı yönlü zayıf ancak anlamlı bir ilişki saptandı (r=0,3 p=0,01).

Tablo 4.5. Tüm olguların Serum YKL-40-Plevra YKL-40 düzeyleri

	n	MEDİAN±SD (ng/mL)	MİNİMUM (ng/mL)	MAKSİMUM (ng/mL)
Serum YKL-40	125	280,5 ± 114,8	17,1	435,8
Plevra YKL-40	129	387,1 ± 62,5	89,4	442,3

Malign [küçük hücreli dışı akciğer kanseri (n=30), meme kanseri (n=10), lenfoma (n=5), küçük hücreli akciğer kanseri (n=4), mezotelyoma (n=4) ve diğer kanserler

(n=10)] ve malign olmayan plevra sıvıları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Malign ve malign olmayan olguların serum ve plevra YKL-40 düzeyleri, plevra/serum YKL-40 oranı arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Malign-malign olmayan grupta serum YKL-40, plevra YKL-40 düzeyleri ve plevra/serum YKL-40 oranı

Tanı		Serum YKL-40 (ng/mL)	Plevra YKL-40 (ng/mL)	Plevra/Serum YKL-40
MALİGN	n	48	49	47
	Median ± SD	241,9 ± 113,9	385 ± 52,59	1,64 ± 3,22
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 427,1)	(142,5 - 440,28)	(0,46 - 19,79)
MALİGN OLMAYAN	n	77	80	76
	Median ± SD	284,7 ± 115,2	387,5 ± 68,1	1,35 ± 1,22
	(Minimum-Maksimum)	(70,1 - 435,8)	(89,4 - 442,3)	(0,3 - 5,3)
TOPLAM	n	125	129	123
	Median ± SD	280,5 ± 114,8	387,1 ± 62,5	1,38 ± 2,23
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 435,8)	(89,4 - 442,3)	(0,3 - 19,8)

* **p > 0,05**

Olgularda ek hastalık olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, konjestif kalp yetmezliği (KKY), nörolojik hastalık, diabetes mellitus (DM), hipertansyion (HT), kronik böbrek yetmezliği (KBY), malign hastalık varlığına bakıldı. Olguların ek hastalıkları olup olmamasına göre değerlendirildiğinde plevra YKL-40 düzeyinde fark saptanmazken serum YKL-40'ın median değeri ek hastalığı olanlarda (297,9 ng/mL ± 103,7), olmayanlara (121,2 ng/mL ± 118,3) göre anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0,00). Buna paralel olarak plevra/serum YKL-40 oranının median değeri ek hastalığı olanlarda (1.22), olmayanlara (2.8) oranla anlamlı derecede düşüktü (p=0,00) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Ek hastalık varlığına göre serum YKL-40, plevra YKL-40 değerleri ve plevra/serum YKL-40 oranı

Ek Hastalık		Serum YKL-40 (ng/mL)	Plevra YKL-40 (ng/mL)	Plevra/Serum YKL-40
VAR	n	100	104	100
	Median ± SD	**297,9 ± 103,7***	387,1 ± 82,4	**1,22 ± 1,45***
	(Minimum-Maksimum)	(31,6 - 435,8)	(89,4 - 442,3)	(0,3 - 12,4)
YOK	n	24	25	24
	Median ± SD	121,2 ± 118,3	390 ± 54,7	2,8 ± 3,8
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 427,1)	(206,8 - 435,8)	(1 - 19,8)

* **p = 0,00**

Olguları, akciğer grafilerindeki plevra sıvısının miktarına göre az, orta ve masif olarak ayırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Az miktardaki sıvılarda serum YKL-40 ve plevra YKL-40 daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlam saptanmadı (Tablo 4.8). Toraks BT çekilmiş olgular arasında serbest, loküle ve multiloküle olmasına göre serum YKL-40, plevra YKL-40 ve plevra/serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. PA akciğer grafisindeki plevra sıvısı miktarına göre YKL-40 düzeyleri

PA AC grafisi		Serum YKL-40 (ng/mL)	Plevra YKL-40 (ng/mL)	Plevra/Serum YKL-40
AZ	n	38	39	38
	Median ± SD	196,9 ± 121,7	369,4 ± 77	1,9 ± 3,1
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 416)	(89,4 - 441,2)	(0,3 - 19,8)
ORTA	n	64	67	62
	Median ± SD	308 ± 110,7	392,9 ± 48,1	1,3 ± 1,8
	(Minimum-Maksimum)	(31,6 - 427,1)	(142,5 - 442,3)	(0,5 - 12,4)
MASİF	n	19	19	19
	Median ± SD	298,2 ± 104,3	382,5 ± 63,4	1,2 ± 1,4
	(Minimum-Maksimum)	(36 - 435,8)	(172,1 - 434)	(0,7 - 7)
TOPLAM	n	121	125	119
	Median ± SD	283,8 ± 115,5	387,5 ± 61,8	1,38 ± 2,26
	(Minimum-Maksimum)	(17,1 - 435,8)	(89,4 - 442,3)	(0,3 - 19,8)

* **p > 0,05**

Tablo 4.9. Toraks BT'deki görünümlere göre YKL-40 düzeyleri

TORAKS BT		Serum YKL-40 (ng/mL)	Plevra YKL-40 (ng/mL)	Plevra/Serum YKL-40
SERBEST	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	86 285,4 ± 113,2 (31,6 - 435,8)	91 387,5 ± 74,9 (89,4 - 440,3)	86 1,03 ± 1,62 (0,3 - 12,4)
LOKÜLE	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	8 359,2 ± 95,3 (93,6 - 376,8)	8 385,6 ± 142,9 (359,9- 442,3)	8 1,08 ± 1,04 (1,04 - 3,84)
MULTİ-LOKÜLE	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	1 396,8 ± . (396,8 - 396,8)	1 372,5 ± . (372,5 - 372,5)	1 0,9 ± . (0,9 - 0,9)
TOPLAM	n Median ± SD (Minimum-Maksimum)	95 297,7 ± 112,5 (31,6 - 435,8)	100 387,3 ± 81,1 (89,4 - 442,3	95 1,26 ± 1,6 (0,3 - 12,4)

* **p > 0,05**

Plevra sıvısı gram boyamasında mikroorganizma saptanan ve plevra kültünde üreme olan 4 olgu vardı. Tablo 4.10'da bu olgular görülmektedir. Bu olgular, üreme olmayan olgulara göre daha yüksek serum ve plevra YKL-40 değerlerine, daha düşük plevra/serum YKL-40 oranına sahipti. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüberküloz kültüründe üreme olan 1 olgumuz olduğu için istatistiksel olarak yorum yapılamadı.

Tablo 4.10. Plevra sıvısı gram boyama ve kültür sonuçları

Olgu	Gram boyama	Plevra sıvı kültürü	Mikroorganizma adı
1	Gr (+) diplokok	+	Streptococcus spp.
2	Gr (-) basil, Lökosit içi gr (-) basil	+	Stenotrophomonas maltophilia
3	Gr (-) basil, Lökosit içi gr (-) basil, Gr (+) zincirkok	+	Katı besiyeri:üreme olmadı Sıvı besiyeri: Koagülaz negatif streptokok
4	Gr (+) kok, Gr (-) basil	+	E.Coli, Enterococcus faecium, S.Haemolyticus (metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok)

Serum YKL-40, plevra YKL-40 ve plevra/serum YKL-40 oranının çeşitli parametrelerle ilişkisi incelendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Serum YKL-40, plevra YKL-40 ve plevra/serum YKL-40 oranının çeşitli parametrelerle korelasyon analizi

		Serum YKL-40	Plevra YKL-40	Plevra/serum YKL-40
Yaş	n	125	129	123
	r	0,5	0,03	-0,5
	p	**0,00**	0,704	**0,00**
Beyaz küre sayısı (/mm^3)	n	121	127	121
	r	0,1	-0,02	-0,1
	p	0,30	0,79	0,34
Nötrofil (/mm^3)	n	121	127	121
	r	0,1	-0	-0,1
	p	0,18	0,94	0,23
ESH (mm/h)	n	95	100	94
	r	0,3	0,05	-0,3
	p	**0,01**	0,65	**0,01**
Serum CRP (g/dL)	n	104	109	103
	r	0,2	0,09	-0,2
	p	**0,02**	0,33	**0,02**
Serum albümin (g/dL)	n	120	124	118
	r	-0,5	-0,07	0,5
	p	**0,00**	0,4	**0,00**
Serum protein (g/dL)	n	125	129	123
	r	-0,2	-0,0	0,2
	p	**0,01**	0,77	**0,03**
Serum LDH (U/L)	n	120	124	118
	r	0,05	-0,1	-0,2
	p	0,54	0,12	0,8
Serum glukoz (mg/dL)	n	112	115	110
	r	0,08	-0,02	-0,1
	p	0,37	0,8	0,13
Serum ADA (U/L)	n	75	77	74
	r	0,125	-0,07	0,2
	p	0,28	0,5	0,13
Plevra albümin (g/dL)	n	112	118	112
	r	-0,3	0,1	0,4
	p	**0,00**	0,08	**0,00**
Plevra protein (g/dL)	n	125	129	123
	r	-0,04	0,3	0,1
	p	0,61	**0,01**	0,09
Plevra LDH (U/L)	n	112	117	111
	r	0,1	0,2	0,01
	p	0,12	**0,01**	0,9
Plevra glukoz (mg/dL)	n	112	116	111
	r	-0,03	0,03	0,01
	p	0,74	0,74	0,88
Plevra ADA (U/L)	n	81	83	80
	r	0,01	-0,06	-0,04
	p	0,9	0,57	0,71

Yaş ile plevra YKL-40 arasında ilişki bulunmazken, serum YKL-40 ile pozitif yönlü ilişkili (r=0,5 p=0,00), plevra/serum YKL-40 oranı ile ters yönlü ilişki bulundu (r= -0,5 p=0,00). Cinsiyet ile plevra YKL-40, serum YKL-40 düzeylerinde ve plevra/serum YKL-40 oranında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Aynı 3 değişkeni serum beyaz küre ve nötrofil sayısı ile karşılaştırdığımızda ilişki saptanmadı.

Serum YKL-40 düzeyi ile serum sedimentasyon hızı (ESH) (r=0,3 p=0,01) ve serum C-reaktif Protein (CRP) (r=0,2 p=0,02) arasında aynı yönde, plevra/serum YKL-40 oranında ise ESH ve CRP ile ters yönlü ilişki saptandı (sırasıyla r= -0,3 p=0,01 ve r= -0,2 p=0,02).

Tanı grupları ayrı ayrı incelendiğinde plevraYKL-40 düzeyi serum CRP düzeyi ile PPS'li olgularda aynı yönlü (r=0,5 p=0,03), MPS'li olgularda ise ters yönlü (r= - 0,3 p=0,036) korelasyon gösterdi. Serum CRP düzeyi beklendiği gibi eksüda sıvılı olgularda transüda sıvılara göre daha yüksek saptandı (p=0,003).

Eksüda-transüda ayrımı için plevra sıvısında ve serumda albümin, protein, LDH, glukoz ve ADA seviyeleri ölçüldü (Tablo 4.12.a ve 4.12.b) ve bu değerlerle serum ve plevra YKL-40 değerleri ve plevra/serum YKL-40 oranı arasında korelasyonlar çalışıldı.

Tablo 4.12.a. Plevra albümin, protein, LDH, glukoz ve ADA düzeyleri

TANI	ALBÜMİN (g/dL)	PROTEİN (g/dL)	LDH (U/L)	GLUKOZ (mg/dL)	ADA (U/L)
TRANSÜDA	1,50 ± 0,58	2,3 ± 1	90 ± 42,15	121 ± 40,96	6 ± 3,68
MPS	2,3 ± 3,17	3,85 ± 1,40	256 ± 522,9	98 ± 43,51	8 ± 3,31
PPS	1,65 ± 0,47	3,9 ± 1,59	443 ± 8485,39	83,5 ± 93,05	10 ± 16,58
PMS	2,3 ± 0,61	4,1 ± 1,47	160 ± 178,59	119 ± 29,46	9 ± 8,51
TP	2,5 ± 0,30	3,65 ± 2,27	231 ± 183,93	125,5 ± 21,42	16 ± 14,95
TOPLAM	2 ± 2,08	3,7 ± 1,5	197 ± 4291,78	108 ± 57,44	8 ± 10,46

Tablo 4.12.b. Serum albümin, protein, LDH, glukoz ve ADA düzeyleri

TANI	ALBÜMİN (g/dL)	PROTEİN (g/dL)	LDH (U/L)	GLUKOZ (mg/dL)	ADA (U/L)
TRANSÜDA	3,4 ± 0,73	6,53 ± 0,98	200 ± 123,49	120 ± 53,33	17 ± 7,94
MPS	3,05 ± 0,64	6,37 ± 1,71	198 ± 558,44	110 ± 46,35	12 ± 9,15
PPS	2,60 ± 0,5	6,3 ± 1,42	189,5 ± 124,61	104 ± 77,85	10,5 ± 8,07
PMS	3,1 ± 0,72	6,4 ± 1,75	193,5 ± 617,21	107 ± 23,38	13 ± 6,4
TP	3,55 ± 0,71	6,25 ± 1,01	150 ± 43,48	139,5 ± 26,44	13 ± 4,03
TOPLAM	2 ± 2,08	6,4 ± 1,51	191 ± 424,66	111 ± 52,99	13 ± 8,24

Serum YKL-40 düzeyi serum albümin ve protein düzeyi ile ters korelasyon gösterdi (sırasıyla r= -0,5 p=0,00 ve r= -0,2 p=0,013), serum LDH ve glukoz düzeyleri arasında ilişki yoktu. Plevra YKL-40 düzeyi plevra proteini ve LDH düzeyi ile aynı yönde ilişkiliydi (sırasıyla r=0,3 p=0,003 ve r=0,2 p=0,01), plevra albümin ve glukoz düzeyi ile ilişki saptanmadı.

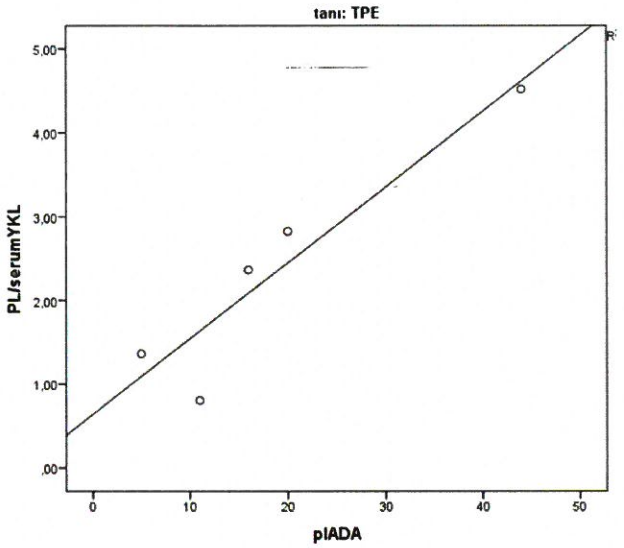
Plevra/serum YKL-40 oranı serum albümin ve proteini ile aynı yönde ilişkiliydi (sırasıyla r=0,5 p=0,00 ve r=0,2 p=0,032), serum glukoz ve LDH düzeyi ile ilişki saptanmadı. Plevra albümini ile aynı yönlü ilişki bulundu (r=0,4 p=0,00), plevra protein, LDH ve glukoz düzeyi ile anlamlı ilişki yoktu.

Plevra ve serum ADA düzeyleri ile serum, plevra ve plevra/serum YKL-40 arasında ilişki bulunmadı. Ancak TP grubu ayrıca incelendiğinde plevra/serum YKL-40 oranı, plevra ADA ile aynı yönde çok kuvvetli bir ilişki gösterdi (r=1 p=0,04) (Şekil 4.3).

ROC analizi ile incelendiğinde plevra YKL-40 düzeyi eksüda ve transüda sıvıların ayrımında (eğri altında kalan alan-AUC=0,66, p=0,02) değerli bulundu. Eşik değeri 378 ng/mL olarak belirlendiğinde % 70 duyarlılık, % 64 özgüllük ile düşük değerler transüda, yüksek değerler eksüda diyebilmemizi sağladı (Şekil 4.4).

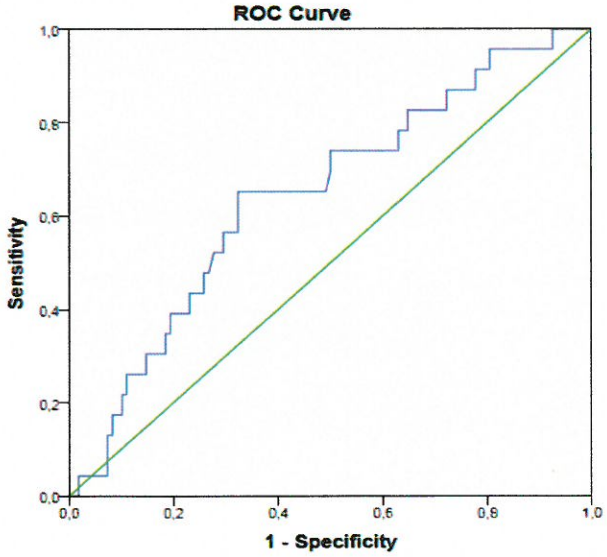
Tanı grupları için ayrı ayrı ROC analizi yapıldığında plevra YKL-40 PMS ve diğer tanı gruplarının ayrımı açısından anlamlı bulundu (AUC=0,68 p=0,02). Eşik

değeri 396 ng/mL alındığında, bunun üzerindeki değerler % 65 duyarlılık, % 68 özgüllük ile PMS'ya işaret ediyordu (Şekil 4.5).



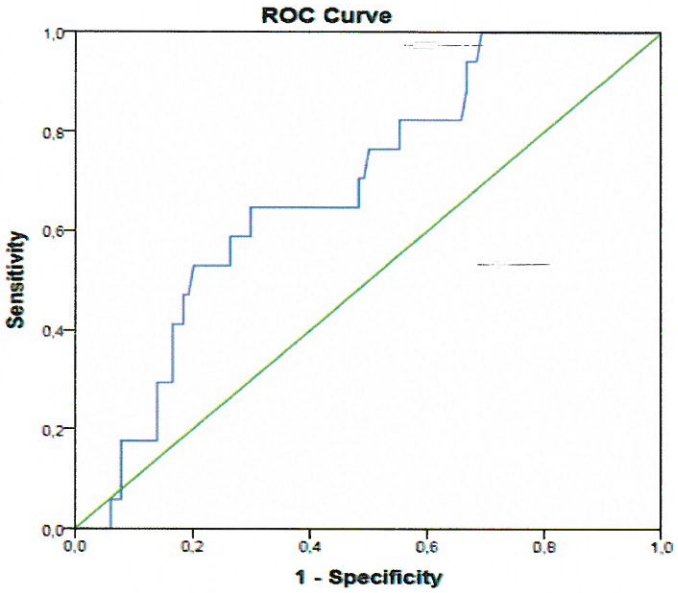
* p = 0,04

Şekil 4.3. Plevra ADA düzeyi ile Plevra/serum YKL-40 ilişkisi



* p = 0,02

Şekil 4.4. Eksüda ve transüda grupları arasında ROC analizi-Plevra YKL-40



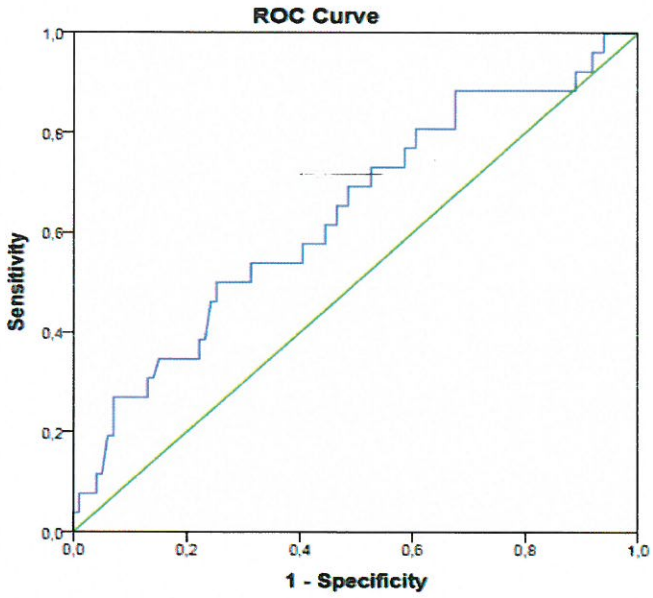
* p = 0,02

Şekil 4.5. PMS ve diğer tanı grupları arasında ROC analizi- Plevra YKL-40

Plevra YKL-40 düzeyi PPS, MPS ve TP'li olguları diğerlerinden ayırmada ROC analizine göre anlamlılık bulunmadı.

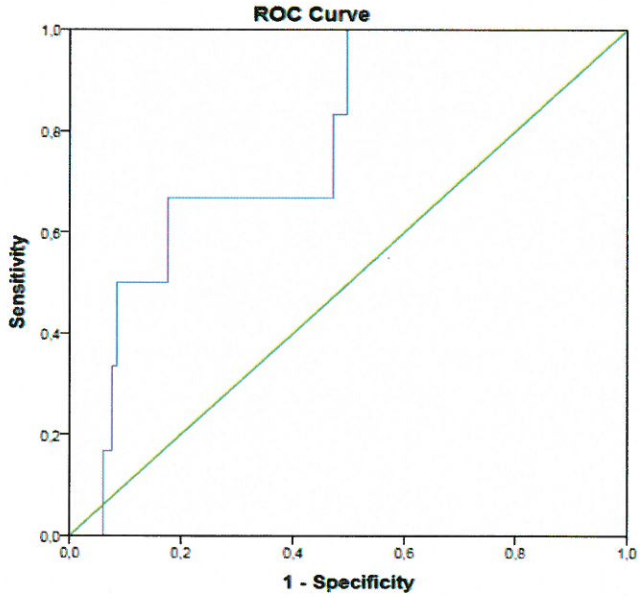
Serum YKL-40 düzeyi transüda-eksüda sıvıların ayrımında anlamlı değilken, PPS ve diğer olguların ayrımı açısından anlamlı bulundu (AUC=0,64 p=0,03). Serum YKL-40'ın eşik değeri 356 ng/mL alındığında bunun üzerindeki değerlerde % 50 duyarlılık, % 75 özgüllük ile PPS lehine bulundu (Şekil 4.6).

TP ve diğer olguların ayrımında serum YKL-40 eşik değeri 284 ng/mL alındığında duyarlılık % 100, özgüllük % 50 olarak düşük değerleri için anlamlıydı (AUC=0,77 p=0,02) (Şekil 4.7). Bu sonuç serum YKL-40 düzeyi < 284 ng/mL olduğunda % 100 duyarlılık ve % 50 özgüllük ile TP tanısı konulabilmesini sağladı.



* p = 0,03

Şekil 4.6. PPS ve diğer tanı grupları arasında ROC analizi- Serum YKL-40

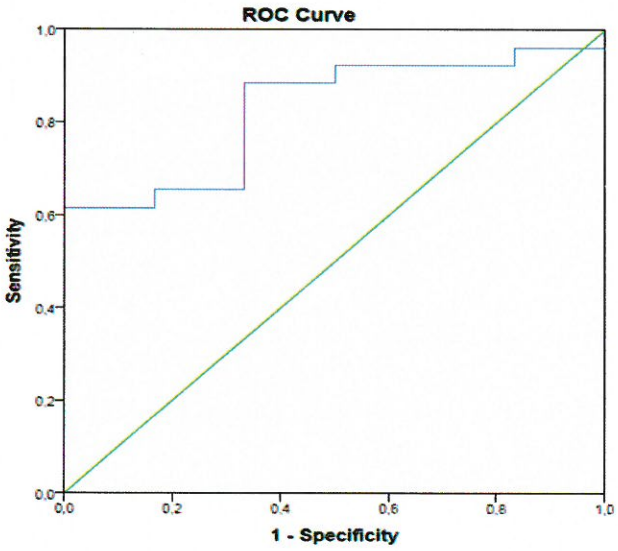


* p = 0,02

Şekil 4.7. TP ve diğer tanı grupları arasında ROC analizi- Serum YKL-40

Serum YKL-40 MPS ve PMS'li olguları diğerlerinden ayırmada ROC analizine göre anlamlı bulunmadı.

Tanı grupları arasında yapılan ROC analizinde PPS ve TP grupları arasında serum YKL-40'ın yüksek düzeyleri PPS için ayırıcı özellik göstermekteydi (AUC=0,83 p=0,01). Eşik değer 284 ng/mL alındığında bu değerin üzerinde kalan olgular % 61 duyarlılıkla PPS'li, altında kalan değerler ise % 100 özgüllük ile TP'li olguları gösteriyordu (Şekil 4.8).

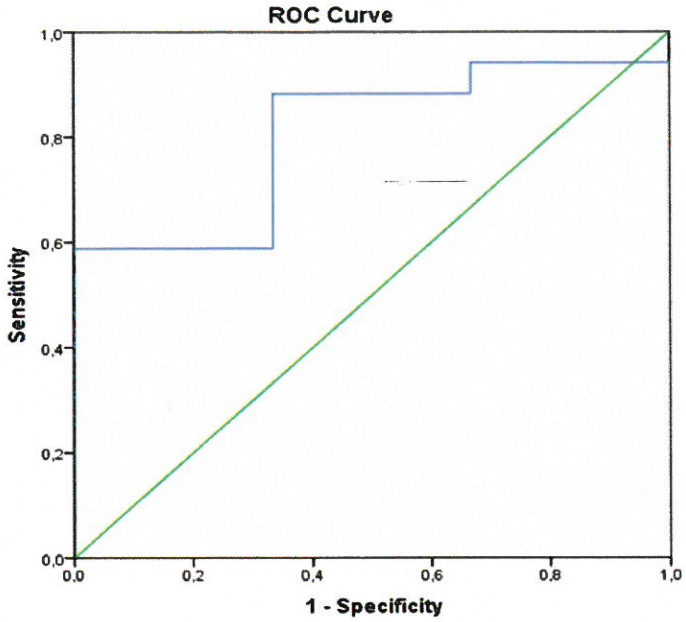


* p = 0,01

Şekil 4.8. PPS ve TP'li grupların ROC analizi- Serum YKL-40

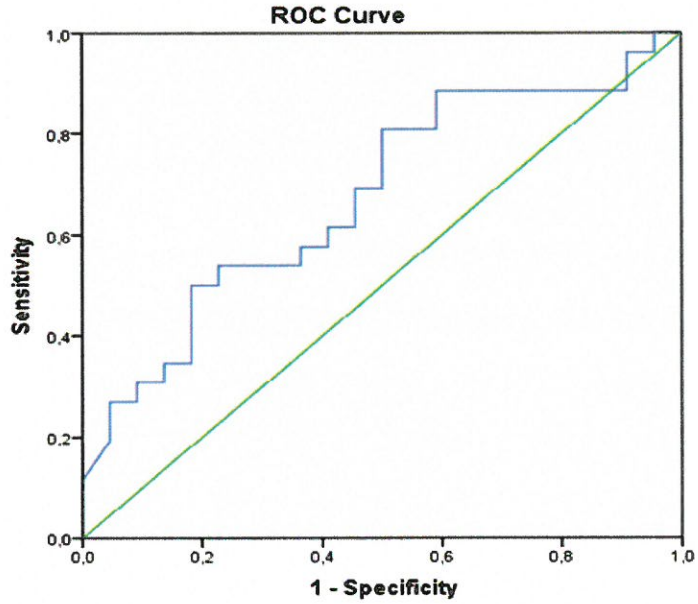
TP ve PMS grupları arasında serum YKL-40'ın yüksek düzeyleri PMS için ayırıcı özellik göstermekteydi (AUC=0,804 p=0,03). Eşik değer 286 ng/mL alındığında bu değerin üzerinde kalan olgular % 58 duyarlılıkla PMS, altında kalan değerler ise % 100 özgüllük ile TP olguları gösteriyordu (Şekil 4.9).

PPS ve transüda plevra olgular arasında serum YKL-40'ın yüksek düzeyleri PPS için ayırıcı özellik göstermekteydi (AUC:0,68 p=0,04). Eşik değer 356 ng/mL alındığında duyarlılık % 50, özgüllük % 81 idi (Şekil 4.10).



* p = 0,03

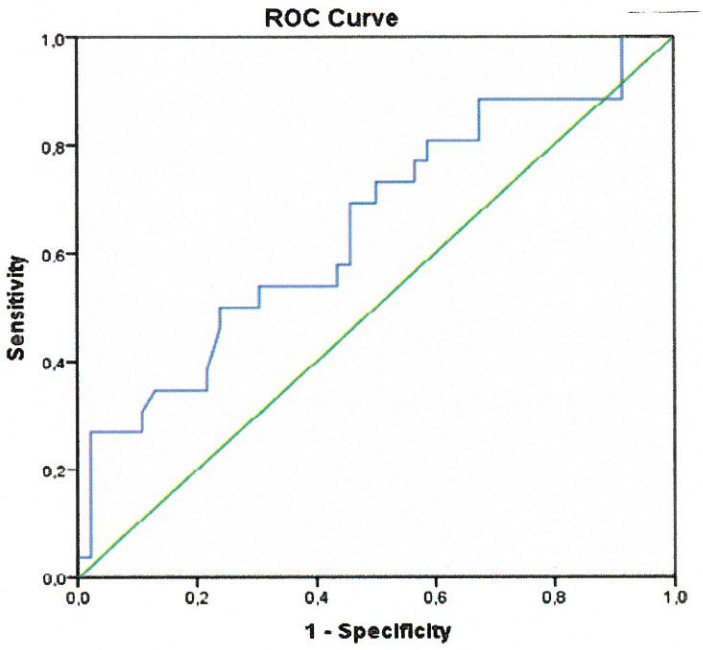
Şekil 4.9. PMS ve TP'li grupların ROC analizi- Serum YKL-40



* p = 0,04

Şekil 4.10. PPS ve transüda plevra sıvılı grupların ROC analizi- Serum YKL-40

PPS ve MPS grupları arasında serum YKL-40'ın yüksek düzeyleri PPS için ayırıcı özellik göstermekteydi (AUC:0,65 p=0,04). Eşik değer 356 ng/mL alındığında duyarlılık % 50, özgüllük % 76 idi (Şekil 4.11).



* p = 0,04

Şekil 4.11. PPS ve MPS'li grupların ROC analizi- Serum YKL-40

Plevra/serum YKL-40 oranı ayrı ayrı tanı grupları için ya da tanı grupları arasında ayırıcı özellik göstermedi.

Çalışmamızda yapılan ROC analizleri Tablo 4.13'te gösterildi.

Tablo 4.13. ROC analizleri

PARAMETRE	GRUPLAR	EŞİK DEĞER (ng/mL)	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)	AUC	P
Plevra YKL-40	Eksüda-transüda	378	70	64	0,66	0,01
	PMS-diğer olgular	396	65	68	0,68	0,02
Serum YKL-40	PPS- diğer olgular	356	50	75	0,64	0,03
	TP- diğer olgular	284	100	50	0,77	0,02
	PPS-TP	284	61	100	0,83	0,01
	PMS-TP	286	58	100	0,804	0,03
	PPS-transüda	356	50	81	0,68	0,04
	PPS-MPS	356	50	76	0,66	0,04

5. TARTIŞMA

Plevra sıvıları klinikte sık olarak karşılaştığımız, bazı durumlarda tanı koymada zorlandığımız patolojilerdir. Torasentez ile alınan örnekler makroskopik olarak değerlendirildikten sonra Light kriterlerinin çalışılması, adi kültür, ARB bakılması ve tüberküloz kültürü ile sitolojik incelemeler rutin pratikte yapılmaktadır. Bazı olgularda tüm incelemelere karşın tanı konamayabilir. Bu nedenle bazı plevra sıvılı hastalar yanlış tanı almakta, bu nedenle gereksiz tedavi uygulanmakta ve asıl hastalığın tanısının konulması gecikebilmektedir. Bu nedenle son yıllarda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, hızlı sonuç veren testler araştırılmaktadır.

Glikozil hidrolaz 18 ailesinin bir üyesi olan YKL-40 1990 yılında insandaki gen şifresi izole edildiğinden bu yana birçok çalışmaya konu olmuştur. YKL-40 inflamasyonda önemli görevleri olan bir kitinaz benzeri proteindir. Diğer bir biyolojik aktivitesi de büyüme faktörü olarak görev yapmasıdır. Doku remodelingi ve yıkımında ekstrasellüler matriksi korumak için antikatabolik etki yaratır. Ayrıca monositlerin makrofaja, mezotelyal hücrelerin ve kondrositlerin fibroblast benzeri hücrelere farklılaşmasında YKL-40'ın farklılaşma belirteci olabileceği düşünülmektedir (59).

YKL-40'ın malignite, makrofaj/monosit birikimi ve aktivasyonu ile karakterli vasküler hastalıklarla, inflamasyon, ekstrasellüler matriks remodelingi ve fibrosiz gelişimi ile karakterli çeşitli hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır (27,59,68).

Çalışmamızda çeşitli etyolojik nedenli ve farklı biyokimyasal özelliği olan plevra sıvılı olgularda serum YKL-40 ve plevra YKL-40 düzeyi ile plevra/serum YKL-40 oranını değerlendirdik. Bu ölçümleri plevra sıvılarının ayırıcı tanısında günümüzde kullanılan çeşitli değerlerle karşılaştırdık.

Bojesen ve ark. genel populasyondan yaşları 20 ile 80 arasında değişen, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 1837 kadın ve 1293 erkek olmak üzere toplam 3130 katılımcının plazma YKL-40 düzeyini ölçmüşlerdir. Sağlıklı bireylerde yapılan bu ölçümlerde YKL-40 yaş ile artış göstermekteydi. Ayrıca bu çalışmada YKL-40 düzeyinin sigara içimi, alkol kullanımı, vücut kitle indeksi ve plazma CRP düzeyi ile

doğrusal ilişkili olduğu bulunmuş, cinsiyet ile ilişkili saptanmamıştır (72). Bir başka çalışmada yaşları 18 ile 79 arasında değişen 245 sağlıklı bireyin alındığı bir çalışmada YKL-40'ın yaş ile artış gösterdiği, cinsiyet ile ilişkili olmadığı belirtilmiş olup yaşlılarda düşük düzeyde inflamasyon bulunduğu için YKL-40'nin yükselmiş olabileceğini öne sürmüşlerdir (62,73). Bizim olgularımızda da yaş ile serum YKL-40 zayıf ancak anlamlı korelasyon gösterirken bununla uyumlu olarak plevra/serum YKL-40 oranı ters yönde ilişkili bulundu. Bu çalışmalara benzer şekilde cinsiyet ile anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca plevra YKL-40 ile yaş arasında ilişki saptamadık.

Adamidi ve ark. 49 eksüda (10 tüberküloz, 13 akciğer kanseri, 15 akciğer dışı metastatik kanser ve 11 parapnömonik plevra sıvılı) ve 11 transüda plevra sıvılı toplam 60 olguda serum ve plevrada YKL-40 çalışmış, serum YKL-40 eksüda-transüda ayrımında anlamlı bulunmamıştır (74). Attia ve ark.'nın 88 olguluk (22 transüda, 24 PPS, 8 TP, 34 MPS olgu) çalışmasında eksüda plevra sıvısı yapan durumlarda serum YKL-40 düzeyini yüksek bulmuştur (75). Türkiye'de yapılan Kayhan ve ark.'nın 23 PPS, 22 MPS, 12 TP ve 23 kalp yetmezliğine bağlı plevra sıvılı olgu olmak üzere 80 olguluk çalışmasında da serum YKL-40 eksüda plevra sıvısı yapan durumlarda yüksek bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda ise serum YKL-40 eksüda ve transüda yapan sıvılarda farklı bulunmadı. Çeşitli çalışmalarda kronik kalp yetmezliği (KKY) olan olgularda YKL-40 düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu çalışmalardan birinde 717 KKY tanılı olgu ve 3130 sağlıklı kontrol ve bir diğerinde 194 KKY tanılı olgu ile 117 kontrol olgusu incelenmiştir. Bu olgulardaki serum YKL-40 yüksekliği, kalp yetmezliğinde düşük düzeyde inflamasyon olması ile ilişkilendirilmiştir (76,77). Çalışmamıza aldığımız transüda plevra sıvılı olgular KKY tanılı olgulardı. Biz de literatür ile uyumlu şekilde, ek hastalık olması durumunda serum YKL-40'ın anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Bu nedenle serum YKL-40 düzeyi çalışmamızda eksüda transüda ayrımında anlamlı bulunmamış olabilir.

Kim ve ark.'nın çalışmasında 460 olgu (263 plevra sıvısı olmayan kontrol olgu ve 197 plevra sıvılı olgu) alınmıştır. Serum YKL-40 kanser, pnömoni, tüberküloz, kalp yetmezliği, astım, KOAH ve kontrol grubunda çalışılırken, plevra YKL-40 kanser, pnömoni, tüberküloz ve kalp yetmezliğine bağlı gelişen sıvılı olgularda çalışılmıştır.

Serum YKL-40 median değeri en yüksek pnömoni grubunda, ardından tüberküloz, KOAH, kanser, astım ve kontrol grubunda saptanmıştır. Kanser, tüberküloz ve KOAH grupları arasında anlamlı fark bulunmayıp pnömoni grubundaki YKL-40 düzeyi kontrol grubuna göre 15 kat yüksek bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde en yüksek serum YKL-40 düzeyi PPS'li grupta saptandı. PPS grubunu sırasıyla PMS, MPS, transüda ve TP takip etmekteydi.

Serum YKL-40 kronik inflamasyonda yükseldiği gibi pürülan menenjit, pnömoni ve E. colinin toksiniyle gelişen endotoksemiler gibi patojen tarafından indüklenen inflamasyonda da yükselmektedir. Pnömonide YKL-40 lokalize olarak aktive olan makrofajlar ve nötrofillerden salınmaktadır (29). Özellikle streptokkal pnömonilerde YKL-40'ın daha yüksek olabileceği, antibiyotik tedavisi ile düzeyinde azalma izlendiği ve bakteriyemide YKL-40 düzeyinin hastalığın ağırlığı ve prognozu ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (28,59). Nordanbaek ve ark.'nın çalışmasına pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan 90 hasta (45 E: 45 K, yaş aralığı 20-95) alınmıştır. Tüm hastaların yatışlarında kanları alınmış, ayrıca 64 hastaya seri ölçümler yapılmış. Antibiyotik tedavisi başlanmış. Bu hastaların 22'si S.pneumoniae ile 5'i H.influenza, 1'i K.pneumoniae ile enfekte olup 4 olgu da atipik pnömoni imiş. Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında S.pneumoniae pnömonisinde serum YKL-40 düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve antibiyotik tedavisi ile gerilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca nötrofillerden salınan granüllerle YKL-40 ilişkisi de değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda aktive nötrofillerin akut bakteriyel pnömonilerde YKL-40'daki artışın ana kaynağı olduğunu düşünmüşlerdir (79). Kronborg ve ark. yaş ortalaması 64 olan 89 (41 E: 48K) S.pneumoniae bakteriyemili olguları incelemişlerdir. Olguların % 63'ünde altta yatan hastalık da bulunuyormuş. Serum YKL-40 düzeyinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu, enfeksiyonun ağırlığı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır. S.pneumoniae bakteriyemisinin sağ kalımında bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da PPS'li olgularda YKL-40 anlamlı dercede yüksek bulunmuştur. Ancak tedavi sonrası kontrol yapmadığımız için takip kriteri olarak YKL-40'ın önemi hakkında önerimiz yoktur.

Çalışmamızda serum YKL-40 düzeyine göre PPS'lı olguların ardından sırasıyla PMS'lı olgular, MPS'lı olgular, transüda sıvılı olgular ve en son TP'li olgular geliyordu. Türkiye'de yapılan Kayhan ve ark.'nın çalışmasında da en düşük serum YKL-40 düzeyi TP'li olgularda saptanmıştır. Adamidi ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum YKL-40 benzer şekilde tüberküloz grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kayhan ve ark. bu durumu tüberkülozun daha çok genç hastalarda görülmesine bağlarken Adamidi ve ark. yaşa göre düzeltme yaptıktan sonra da TP'de serum YKL-40'ı düşük bulmuşlardır (37,74). Çalışmamızdaki tanı grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen serum YKL-40'ı en düşük TP'de bulduk. Ayrıca serum YKL-40'ın düşük düzeyleri TP ile PPS ve PMS olgularının ayırt etmede orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllük değeri ile anlamlı bulundu. Bu durum bize özellikle TP, PPS ve PMS'lı olguların ayırıcı tanısında serum YKL-40'ın daha geniş olgu serilerinde çalışıldığında ayırt edici bir parametre olarak günlük hekimlik pratiğimize katkı sağlayabileceğini düşündürdü.

YKL-40 organ ya da tümör spesifik değildir. Fakat retrospektif klinik çalışmalar farklı solid organ tümörlerinde serum YKL-40 düzeyinin belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Özellikle meme, kolon, akciğer, over, prostat, uterus, osteosarkom, oligodendroglioma, glioblastom ve germ hücreli tümörler gibi bazı malignitelerde yüksek düzeyde YKL-40 ekspresse edilmektedir (64,65). Almanya ve Danimarka merkezli bir çalışmada 189 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgunun tedavi öncesi YKL-40 düzeyleri ölçülmüş, median YKL-40 değeri 209 ng/mL bulunmuştur. Bu değerden yüksek YKL-40 düzeyi ölçülen hastaların sağ kalım süresinin diğer hastalara göre daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek YKL-40 değerleri sağ kalımın kısalmasında bağımsız prognostik bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde kısa ve uzun dönemde YKL-40 düzeyi stabil kalmaktadır, bu nedenle kanser sırasında ve tedavi sonrası izlemde kullanışlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (62). YKL-40'ın kanserdeki biyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmese de kanser hücrelerinin proliferasyonunda ve farklılaşmasında rolü olduğu, angiogenezi stimule ettiği, kanser hücrelerini apopitozisten koruduğu düşünülmektedir (61). Küçük hücreli akciğer kanserli 131 ve 260 sağlıklı kontrol olgusunun alındığı çalışmada tanı anında ölçülen serum YKL-40 değerinin yüksek olması durumunda kanserin daha agresif seyrettiği ve bu hastaların

sağ kalımının daha kısa olduğu gösterilmiştir (65). Attia ve ark.'nın çalışmasında serum YKL-40 MPS'li olgularda yüksek bulunmuştur (75). Çalışmamızda malign sıvılı olguları diğerleriyle karşılaştırdığımızda serum YKL-40 düzeyini malign olmayan grupta daha yüksek bulmamıza karşın fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun nedeninin malign olmayan grupta inflamasyonun ön planda olduğu PPS, PMS ve transüdaların bulunması olduğunu düşündük.

YKL-40 düzey ile astım ilişkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. 38 olgu kontrol, 24 hafif, 29 orta ve 44 ağır olarak sınıflandırılan toplam 97 astımlı olgunun alındığı 3 merkezli çalışmada YKL-40 düzeyine hem serumda hem de bronkoskopi ile alınan akciğer biopsisinde bakılmış. Serum ve akciğer dokusunda YKL-40'ın kontrol grubuna göre astımlı olgularda yüksek bulunduğu ve yüksek YKL-40 düzeylerinin astım ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş (39). KOAH'da astımda olduğu gibi kronik hava yolu inflamasyonu vardır. 2013 yılında yayınlanan Holmgard ve ark.'nın çalışmasına 493 KOAH'lı olgu alınmış, YKL-40 değerinin sağlıklı bireylere göre KOAH'lı hastalarda arttığı ve bunun da mortalite artışına işaret ettiği gösterilmiştir (66). Türkiye'den yapılan Gümüş ve ark.'nın çalışmasında da 52 KOAH'lı, 26 kontrol olmak üzere 78 olgu bulunuyordu. Onlar da önceki çalışmaya benzer şekilde KOAH'lı hastalarda YKL-40 düzeyini yüksek bulmuşlar, ayrıca serum YKL-40 ile FEV1 ve PaO2 değerini anlamlı olarak ilişkili bulmuşlardır (81). Rathcke ve ark.'nın yaptığı 87 tip 2 DM ve 158 rastgele seçilen normal YKL-40 düzeyi olan olgunun karşılaştırıldığı ve 149 tip 1 DM ile 55 sağlıklı olgunun karşılaştırıldığı 2 ayrı çalışmada YKL-40 düzeyi hem tip 1 hem de tip 2 DM'da yüksek ve DM komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur (82,83). Bu çalışmaların ortak sonucu olarak inflamasyonla seyreden hastalıklarda serum YKL-40 düzeyi artmaktadır. Biz de çalışma olgularımızda ek olarak KOAH, astım, KKY, nörolojik hastalık, DM, hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği (KBY), malign hastalık varlığını değerlendirdik. Ek hastalığı olan olgularda serum YKL-40'ı anlamlı olarak yüksek saptadık. Bu sonuç bize YKL-40'ın sistemik inflamasyonu gösterdiğini düşündürdü.

Kayhan ve ark. serum YKL-40 ile serum albümin ve serum protein düzeyini ters yönde ilişkili saptamışlardır (37). Bizim sonuçlarımız da bu çalışmayla uyumluydu.

Bu durum bize inflamasyonla giden patolojilerde akut faz reaktanı olan albüminin azaldığını, serum YKL-40'ın da inflamasyonu gösteren bir belirteç olarak arttığını düşündürmektedir. Yine inflamasyonu işaret eden serum CRP ve ESH ile aynı yönlü ilişkili olması da bu düşünceyi desteklemektedir.

Adamidi ve ark. yaptıkları ROC analizinde serum YKL-40'ın tüberkülozu diğer nedenlerden ayırmada iyi bir belirteç olabileceği vurgulamışlardır. Eşik değeri sırasıyla 122,8 ng/mL, 118,9 ng/mL ve 113,2 ng/mL olarak aldıklarında düşük değerler için % 91 duyarlılık, % 100 özgüllük ile tüberküloz plevra sıvısını akciğer kanseri, metastatik kanser ve parapnömonik sıvılardan ayırmada kullanılabileceğini belirtmişlerdir (74). Kayhan ve ark.'nın çalışmasında serum YKL-40 düzeyi PPS ve MPS'ları diğer olgulardan ayırmada anlamlı bulunmamıştır (37). Çalışmamızda yaptığımız ROC analizlerinde ise serum YKL-40'ın yüksek değerleri PPS'ları diğer tüm olgulardan, transüdalardan, MPS ve TP'den ayırmada anlamı bulduk. Ayrıca serum YKL-40'ın düşük düzeyleri TP'leri diğer tüm olgular, PPS ve PMS ayrımında yüksek özgüllük ve duyarlılık göstermekteydi.

Günümüze dek plevra YKL-40'ın incelendiği ancak 4 adet çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamız bu konuda öncü araştırmalardan birisidir. Plevra YKL-40 düzeyinin ilk olarak değerlendirildiği Kim ve ark.'nın çalışmasında plevra sıvısının etyolojisinden bağımsız olarak YKL-40 düzeyleri karşılaştırıldığında plevra YKL-40 serumdakine göre anlamlı şekilde yüksek (2,5 kat) saptanmıştır. TP grubunda bu oran 8,2 iken diğer plevra sıvısı nedenlerinde bu oran 2,5'un altında bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da plevra YKL-40 tüm olgularda 1.38 kat yüksek saptandı. TP grubunda diğer tanı gruplarına göre plevra/serum YKL-40 oranı yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. YKL-40 makrofajlar, nötrofiller, havayolu epitel hücreleri ve fibroblastik mezotelyal hücrelerden salınmaktadır. Bu hücreler TP, PPS ve MPS etyolojisinde rol oynamaktadır. Bu nedenle mekanizma tam olarak bilinmese de bu 4 hücre tipinin ya da kombinasyonlarının eksüda sıvılarda YKL-40'ın kaynağı olduğunu düşündürmektedir (78). Literatür verileri ve bizim sonuçlarımız plevra YKL-40'ın hem serumdan sızarak plevrada toplandığını hem de inflame plevra aralığındaki mikroçevrede yapıldığını düşündürmektedir.

Plevra YKL-40'ın araştırıldığı çalışmalardan biri haricinde hepsinde plevra YKL-40 düzeyi transüda gruplarında düşük bulunmuştur (37,75,78). Adamidi ve ark.'nın çalışmasında ise plevra YKL-40 düzeyleri için tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır, onlar bu durumu çalışmaya aldıkları transüda sıvılı olguların birçok komorbiditesi bulunması ve buna bağlı serum YKL-40 düzeyinin yüksek bulunmasına bağlamışlardır (74). Çeşitli parametrelerle korelasyon analizi yaptığımızda plevra YKL-40 ile plevra protein ve plevra LDH düzeyi anlamlı düzeyde ve aynı yönde ilişki saptadık. Bu sonuçlar Kayhan ve ark. ve Attia ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçlarıyla uyumluydu (37,75). LDH ve YKL-40'ın plevra sıvısındaki yüksekliğinin nedeni lokal üretimde artış ve hücresel yıkım, lokal invazyon ya da lokal doku irritasyonuna sekonder olabilir (75).

Kayhan ve ark.'nın çalışmasında plevra YKL-40'ın eksüda sıvıları ayırmadaki tanısal değeri ROC analizi ile gösterilmiş, eşik değer 215 ng/mL alındığında duyarlılık % 73, özgüllük % 73 bulunmuştur (AUC:0,770) (37). Attia ve ark. da eksüda transüda ayrımında % 74,3 duyarlılık, % 75,7 özgüllük ile plevra YKL-40 eşik değerini 212 ng/mL saptamıştır (75). Bizim araştırmamızda ise plevra YKL-40'ın eşik değeri 378 ng/mL olarak alındığında orta derecede duyarlılık ve özgüllük ile düşük değerler için transüda, yüksek değerler için eksüda diyebilmemizi sağladı. Literatürdeki ve çalışmamızdaki sonuçlar plevra YKL-40'ın daha geniş olgu serilerinde araştırıldıktan sonra eksüda-transüda ayrımında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda plevra YKL-40 median düzeyi en yüksek PMS'lı olgularda bulundu, ardından sırasıyla PPS, TP, MPS ve transüdalar geliyordu. Kim ve ark.'nın (78) çalışmasında en yüksek plevra YKL-40 değeri TP'de, Attia ve ark.'nın (75) çalışmasında MPS'da iken Adamidi ve ark.'nın (74) çalışmasında tanı grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Plevra sıvısı YKL-40 eşik değerini 396 ng/mL aldığımızda PMS'lı olgularda diğer olguları orta derecede duyarlılık ve özgüllük ile ayırt edebildiğimizi gördük. Fakat daha önceki çalışmaların hiç birinde paramalign plevra sıvılı grup olmadığı için sonuçlarımızı bu açıdan karşılaştıramadık. Bu nedenle çalışmamız bu anlamda bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Plevra YKL-40 ile ilgili yapılan son çalışma 2015 yılında yayınlanan Attia ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. Çalışmada MPS grubu plevra sıvı sitolojisi veya plevra biopsisinde malign hücreler görülen olgular ve malignitesi olup mevcut eksüda sıvının başka bir açıklaması olmayan olgulardan oluşuyordu. YKL-40 düzeyi hem plevra hem de serumda MPS'lı grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada plevra YKL-40'ın MPS ve diğer olguları ayırt edebileceği, eşik değer 256 ng/mL alındığında % 85 duyarlılık, % 91 özgüllük ile MPS ayrımının ön görülebileceği belirtilmektedir. Onlar bu durumu neoplastik hücreler tarafından YKL-40'ın lokal üretim artışına bağlamışlardır (75). Kayhan ve ark.'nın çalışmasında plevra YKL-40 için malign ve malign olmayan olgular arasında ayırıcı özellik bulunmamıştır (37). Bizim çalışmamızda ise plevra YKL-40 düzeyi malign olgularda diğerlerine göre düşük bulundu ancak bu fark anlamlı değildi. Hem Attia ve ark.'nın çalışmasında hem de bizim çalışmamızda MPS'lı olguların alt grup analizinde primer akciğer kanseri ve metastatik plevra sıvıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Histopatolojik tümör tipine bakılmaksızın metastazların lokal irritasyon ya da hücresel harabiyete sebep olarak YKL-40 üretimini arttırdığı düşünülmüştür (75). Bu çalışmalardaki uyumsuzlukları plevra sıvısı sitolojisi ile plevra YKL-40 değerlerinin beraberce incelendiği araştırmalarla açıklığa kavuşabileceği kanısındayız.

PPS'lar ilk 48-72. saatte sterildir, bakteri varlığı gram boyamada ya da kültürde gösterilemez. Tedavi edilmeyen ya da uygun şekilde tedavi verilmeyen olgularda bakteriler plevra boşluğunda çoğalmaya başlar ve kültürde üretilebilir (84). Bazı mikroorganizmaların kültürde üretme zorluğu ya da uygun koşullarda kültür alınmaması, sağlık hizmetlerine ulaşım imkanının artması ve antibiyotiklerin etkin olması gibi sebeplerle plevra sıvısı kültüründe üreme olasılığı yüksek değildir. Bizim çalışmamızda da 27 PPS'lı olgunun 4'ünde üreme vardı. Plevra YKL-40 düzeyi ile gram boyama ve kültürde üreme ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olarak biz bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık fakat bu konu ile ilgili daha fazla sayıda olgu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Serum YKL-40'da en yüksek değer PPS'da, ikinci en yüksek değer ise PMS'da, buna karşın plevra YKL-40'da en yüksek değer PMS'da, ikinci en yüksek değer

PPS'da bulundu. Bu iki patolojide hem serum hem de plevra YKL-40 değerleri at başı gitmekteydi.

Bouzas ve ark.'nın 12 TP, 26 tüberküloza bağlı olmayan lenfositik plevra sıvısı ve 25 nötrofilik plevra sıvısı olan 63 olguluk çalışmada plevra ADA aktivitesi ile kitotriosidaz arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (85). Ancak Kayhan ve ark. ile Attia ve ark. böyle bir ilişki saptamamışlardır (37,75). Biz de çalışmamızda plevra ve serum ADA düzeyleri ile serum, plevra YKL-40 düzeyleri ve plevra/serum YKL-40 oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Ancak sadece TP'li olgular alındığında plevra/serum YKL-40 oranının plevra ADA ile çok kuvvetli bir korelasyon gösterdiğini saptadık. Bu sonuca dayanarak TP'de serum ve plevra YKL-40 ile plevra ADA seviyesi ölçülerek güvenilir bir tanıya ulaşılabileceğini düşündük. Bu sonuç çalışmamızın önemli bulgularındandır.

Biz plevra/serum YKL-40 oranını en yüksek TP'de, sonrasında sırayla MPS, PMS, transüda ve PPS'li olgularda saptadık. Fakat bu fark anlamı değildi. Kayhan ve ark.'nın çalışmasında plevra/serum YKL-40 oranı TP ve diğer olgular arasında ayırıcı özellik gösteriyordu (eşik değer > 1,5 duyarlılık % 75, özgüllük % 73 AUC:0,835) (37). Adamidi ve ark. da plevra/serum YKL-40 oranını tüberküloz grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardı (74). Attia ve ark.'nın çalışmasında ise plevra/serum YKL-40 oranı > 1,6 olduğunda TP tanısı koymada duyarlılık % 71, özgüllük % 73 idi (AUC:0,785) (75). Bu çalışmalarda plevra/serum YKL-40 oranının TP'li olguları TP'li olmayan olguların ayrımında kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda da TP grubunda plevra/serum YKL-40 yüksek saptanmasına rağmen böyle bir ayırt edicilik bulamamamız muhtemelen TP grubundaki olgu sayısının azlığına bağlıdır (37,74,75).

Çalışmamızın sonucunda plevra sıvısı gelişen olgularda; YKL-40 düzeyinin hem serum hem plevra sıvısında anlamlı olduğunu ve ölçülmesi gerektiğine düşünüyoruz. Çalışmamız plevra YKL-40'ı araştıran öncü çalışmalardan biri olup daha geniş vaka serilerinde bu konu ile ilgili daha ayrıntılı bilgi edinileceğine ve gelecek çalışmalara ışık tutacak ve tanı ve tedavi stratejileri geliştirmekte yararlı olacağına inanıyoruz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı poliklinik ve kliniğine başvurup plevra sıvısı saptanan 131 hastanın verileri değerlendirildi. Çeşitli etyolojik nedenli ve biyokimyasal özelliği olan plevra sıvılı olgularda serum YKL-40 ve plevra YKL-40 düzeyi ile plevra/serum YKL-40 oranını değerlendirdik. Bu ölçümleri plevra sıvılarının ayırıcı tanısında günümüzde kullanılan çeşitli değerlerle karşılaştırdık.

1. Plevra YKL-40 eksüda sıvılarda transüdalara göre anlamlı yüksek bulundu.
2. Plevra YKL-40 tanı gruplarına göre ayrıldığında en düşük transüda, en yüksek PMS'de bulundu.
3. Serum YKL-40 en düşük TP'de en yüksek PPS'da bulundu.
4. Tüm olgular alındığında plevra YKL-40 düzeyi serum YKL-40 düzeyine göre 1.38 kat yüksek bulundu. Bu iki parametre arasında zayıf ancak anlamlı bir korelasyon saptandı.
5. Ek hastalığı olan olgularda serum YKL-40 olmayanlara göre daha yüksekti. Buna paralel olarak plevra/serum YKL-40 oranı ek hastalığı olanlarda daha düşük bulundu.
6. Korelasyon analizinde serum YKL-40'ın yaşla aynı yönde, buna uygun olarak plevra/serum oranıyla ters yönde ilişkili olduğu saptandı. Yani yaş ilerledikçe serum YKL-40 artıyordu.
7. Serum YKL-40'ın ESH, serum CRP ile aynı yönde ve plevra/serum YKL-40 da bunlarla uyumlu olarak ters yönde ilişkili bulundu.
8. Serum YKL-40 serum albümin ve protein ile ters yönde korele olduğu görüldü.
9. Plevra YKL-40 plevra protein ve LDH'sı ile aynı yönde ilişkili bulundu.
10. Plevra/serum YKL-40 serum albümini, serum proteini ve plevra albümini ile aynı yönde ilişkili bulundu.
11. Tanı grupları ayrı ayrı incelendiğinde plevra YKL-40 düzeyi serum CRP düzeyi ile PPS'lı olgularda aynı yönde ve MPS'lı olgularda aksi yönde korelasyon gösterdi.

12. TP grubunda plevra/serum YKL-40 oranı plevra ADA düzeyi ile çok kuvvetli korelasyon gösterdi.
13. Plevra YKL-40 eşik değeri 378 ng/mL alındığında % 70 duyarlılık ve % 64 özgüllükle yüksek değerler eksüda, düşük değerler transüda nitelikli sıvı olduğunu gösterdi.
14. Plevra YKL-40 eşik değeri 396 ng/mL alındığında % 65 duyarlılık, % 68 özgüllükle yüksek değerler PMS'ları diğerlerinden ayırıyordu.
15. Serum YKL-40 eşik değeri 356 ng/mL alındığında % 50 duyarlılık, % 75 özgüllükle yüksek değerler PPS'ya işaret ediyordu.
16. Serum YKL-40 eşik değeri 284 ng/mL alındığında % 100 duyarlılık, % 50 özgüllükle düşük değerler TP'ye işaret ediyordu.
17. Serum YKL-40 eşik değeri 284 ng/mL alındığında yüksek değerler PPS'yı, düşük değerler TP'yi % 61 duyarlılık, % 100 özgüllükle gösterdi.
18. Serum YKL-40 eşik değeri 286 ng/mL alındığında yüksek değerler PMS'yı, düşük değerler TP'yi % 58 duyarlılıkla ve % 100 özgüllük gösteriyordu.
19. Serum YKL-40 eşik değeri 356 ng/mL alındığında yüksek değerler % 50 duyarlılık, % 81 özgüllükle PPS'ları transüdalardan ayırt ediyordu.
20. Serum YKL-40 eşik değeri 356 ng/mL alındığında yüksek değerler PPS'ları MPS'lardan % 50 duyarlılık % 76 özgüllükle ayırt ediyordu.

ÖZET

Plörezili Olguların Plevra Sıvısında ve Kanda YKL-40 Düzeyinin Tanısal Rolü

AMAÇ: Plevra sıvıları sık karşılaşılan, birçok farklı hastalığa bağlı olarak gelişebilen, bazen tanı sorununun yaşandığı patolojilerdir. Plevra sıvılarında tanısal amaçlı çeşitli belirteçler üzerinde durulmaktadır. YKL-40 (kitinaz-3 benzeri protein-1, insan kartilaj glikoprotein) da bu amaçla kullanılan akciğer hasarı ile ilişkili inflamatuar bir belirteçtir. YKL-40, 18 glikozil hidrolaz ailesinin bir üyesi olup biyolojik olarak fonksiyonları tam olarak bilinmese de salgılanma paterni inflamasyonda, doku yeniden yapılanmasında ve fibrozisde rol oynadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızdaki amaç, plevra sıvısı ve serum YKL-40 düzeyinin akciğer ve plevra hastalıklarına bağlı gelişen plevra sıvılarının etyolojik ve ayırıcı tanısındaki rolü ve kullanılabilirliğini araştırmaktır.

METOD: 23 transüda, 48 malign plevra sıvılı (MPS), 27 parapnömonik plevra sıvılı (PPS), 17 paramalign plevra sıvılı (PMS), 6 tüberküloz plörezili (TP) ve 10 diğer nedenlere bağlı plevra sıvısı gelişen 131 olgunun plevra ve serum YKL-40 düzeyleri ölçüldü, plevra/serum YKL-40 düzeyleri hesaplandı. Çeşitli plevra ve serum parametreleri ile ilişkileri değerlendirildi.

SONUÇLAR: Median plevra YKL-40 düzeyi eksüda sıvılarda transüda sıvılardan yüksek bulundu (p=0,01). Plevra YKL-40 eşik değeri 378 ng/mL alındığında % 70 duyarlılık ve % 64 özgüllükle yüksek değerler eksüda, düşük değerler transüda nitelikli sıvı olduğunu gösterdi (p=0,01). Tanı grupları arasında plevra YKL-40'ın median değeri en yüksek PMS'da, en düşük transüda grubunda (p=0,02), serum YKL-40'ın median değeri en yüksek PPS'da, en düşük TP'de bulundu (p=0,01). PPS ve TP grupları arasında yapılan ROC analizinde serum YKL-40'ın yüksek değerleri için ayırıcı özellik gösterdiği, eşik değer 284 ng/mL belirlendiğinde duyarlılığın % 62, özgüllüğün % 100 olduğu saptandı (p=0,01). Sadece TP'li olgular alındığında plevra/serum YKL-40 oranının plevra ADA ile çok kuvvetli bir korelasyon göstermekteydi (r=1 p=0,04).

TARTIŞMA: Yüksek plevra YKL-40 düzeyleri eksüda sıvıları transüda sıvılardan ayırmada kullanılabilir. Serum YKL-40'ın yüksek düzeyleri PPS ayrımında yararlı olabilir. Ayrıca TP'de serum ve plevra YKL-40 ile plevra ADA seviyesi ölçülerek güvenilir bir tanıya ulaşılabilinir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: eksüda, kitinaz benzeri protein, plevra sıvısı, transüda, YKL-40

SUMMARY

Levels of YKL-40 In Pleural Effusion and Blood From Patients With Pleuritis

BACKGROUND AND OBJECTİVE: Pleural effusion is a common pathology. In recent years, there have been a significant increase in the tests and biomarkers available for pleural fluid analysis. YKL-40 (Chitinase 3-like 1 protein, also named human cartilage glycoprotein) is one of the inflammatory biomarkers that is used for this purpose. YKL-40 is a member of family 18 glycosyl hydrolases. Although the precise biological function of YKL-40 is unknown, the pattern of its expression suggests a role in inflammation, tissue remodeling and ongoing fibrosis. The aim of our study is to assess the levels and diagnostic values of YKL-40 in patients with different types of pleural effusions.

METHODS: The concentration of serum and pleural YKL-40 and were measured in 131 patients with pleural effusion, including 23 transudes, 27 parapneumonic (PPEs), 48 malignant (MPEs), 17 paramalignant (PMEs), 6 tuberculosis (TPEs) and 10 caused by other reasons.

RESULTS: Median pleura YKL-40 levels were higher in exudates than in transudates. In receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to discriminate between transudates and exudates, high pleural YKL-40 levels, with a cut off value of >378 ng/mL, yielded a 70 % sensivity, 64% specificity (p=0,01). Median pleural YKL-40 levels were the highest in PMEs and the lowest in transudates (p=0,02). Median of serum YKL-40 was highest in PPEs and the lowest in TPEs (p=0,01). When ROC analyses between PPEs and TPEs was done, high serum YKL-40 levels, with a cut-off value of >284 ng/mL, yielded a 62 % sensivity, % 100 spesificity (p=0,01). In TPEs pleural/serum YKL-40 ratios are strongly related with pleural ADA (r=1 p=0,04).

DISCUSSION: High pleural concentration of pleural YKL-40 level may help to differentiate exudates from transudates. High serum YKL-40 levels may be helpful

in seperating PPEs. Additionaly, measuring serum and pleural YKL-40 and pleural ADA may be a reliable way to diagnose TPEs.

KEY WORDS: Exudate, chitinase-like protein, pleural effusion, transudate, YKL-40

KAYNAKÇA

1. Dikensoy Ö. Plevranın Yapı ve İşlevi. In: Özlü T, Metintaş M, Mehmet K, Kaya A, editors. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010. p. 1921–4.

2. Light RW. Pleural Diseases. 5th ed. Lippingott, Williams&Wilkins; 2005.

3. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J. 1997 Feb 1;10(2):476–81.

4. Wrightson JM, Davies HE, Lee YCG. Pleural Effusion, Empyema, and Pneumothorax. In: Spiro SG, Silvestri GA, Agusti A, editors. Clinical Respiratory Medicine. 4th ed. 2012. p. 818–36.

5. Elbek O, Börekçi Ş, Uysal N, Dikensoy Ö. Plevra Hastalıkları. In: Çöplü L, Kaya A, editors. Solunum Hastalıkları. 2007. p. 279–87.

6. Batırel HF, Yüksel M. Plevral Efüzyona Yaklaşım : Cerrahi Perspektif. Toraks Derg. 2002;3:10–6.

7. Metintaş M. Plevral Aralıkta Sıvı Birikimi. In: Özlü T, Metintaş M, Mehmet K, Kaya A, editors. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010. p. 1947–50.

8. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010 Aug;65:ii61–76.

9. Ocana I, Matinez-Vazquez JM, Segura RM, Fernandez-De Sevilla T, Capdevila JA. Deaminase in Pleural Fluids * Pleural Effusion Test for Diagnosis. Chest. 1983;1:51–3.

10. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn S a. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. Chest. 2007 Mar;131(3):880–9.

11. Çelik G, Çiledağ A. Tüberküloz Plevral Efüzyonlarda Tanısal Belirteçler. TTD Plevra Bülteni. 2008;2(3):70–80.

12. Metintaş M. Plevral Sıvılı Bir Hastada Tanı Yaklaşımı. In: Özlü T, Metintaş M, Mehmet K, Kaya A, editors. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010. p. 1959–62.

13. Akdağ R, editor. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara; 2011. p. 63–70.

14. Valdes L, Alvarez D, Jose ES, Juanatey JRG, Pose A, Valle JM, et al. Original articles Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. Thorax. 1995;50:600–3.

15. Ferreira PG, Furriel F, Ferreira AJ. Urinothorax as an unusual type of pleural effusion – Case report and review. Rev Port Pneumol (English Ed. Sociedade Portuguesa de Pneumologia; 2013 Mar;19(2):80–3.

16. Leung a N, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. AJR Am J Roentgenol. 1990 Mar;154(3):487–92.

17. Metintaş M. Plevranın Sık Görülen Patolojileri. In: Özlü T, Metintaş M, Mehmet K, Kaya A, editors. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010. p. 1963–78.

18. Dündar E. Plevral Patolojilerin Sitopatolojik ve Histopatolojik Tanı Çalışmaları. In: Özlü T, Metintaş M, Mehmet K, Kaya A, editors. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010. p. 1941–6.

19. Beasley MB. Immunohistochemistry of Pulmonary and Pleural Neoplasia. Arch Pathol Lab Med. 2008 Jul;132(7):1062–72.

20. Metintaş M. Bilgisayarli tomografi rehberliğinde plevra iğne biopsisi. TTD Plevra Bülteni. 2010;4:25–7.

21. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, Schalkwyk EM Van, Wal BW. Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy * Study. Chest. 1996;110(2):333–8.

22. Lee C-H, Wang W-J, Lan R-S, Tsai Y-H, Chiang Y-C. Corticosteroids in the Treatment Tuberculous Pleurisy *. Chest. 1998;64(6):1256–9.

23. Keyf İA. TTD 12.Yıllık Kongresi. Malign Plevral Sıvılar ve Mezotelyoma. 2009.

24. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. Eur Respir J. 1997 May 1;10(5):1150–6.

25. Dev D, Basran GS. Pleural Effusion: A Clinical Review. Chest. 1994;49:25–35.

26. Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema. Proc Am Thorac Soc. 2006 Jan;3(1):75–80.

27. Lee CG, Silva CA Da, Cruz CS Dela, Ahangari F, Ma B, Kang J, et al. Role of Chitin and Chitinase/Chitinase-Like Proteins in Inflammation, Tissue Remodelind, and Injury. Annu Rev Physiol. 2011;73:1–28.

28. Duru S, Yüceege M, Ardiç S. Chitinases and lung diseases. Tuberk Toraks. 2013 Mar 29;61(1):71–5.

29. Kzhyshkowska J, Gratchev A, Goerdt S. Human Chitinases and Chitinase-Like Proteins as Indicators for Inflammation and Cancer. Biomark Insights. 2007 Jan;2:128–46.

30. Guan S-P, Mok Y-K, Koo K-N, Chu K-L, Wong WSF. Chitinases: Biomarkers for Human Diseases. Protein Pept Lett. 16(5):490–8.

31. Zhu Q, Arakane Y, Beeman RW, Kramer KJ, Muthukrishnan S. Functional specialization among insect chitinase family genes revealed by RNA interference. PNAS. 2008;105(18):6650–5.

32. Beeman R. Characterization of recombinant chitinase-like proteins of drosophilia melanogaster and Tribolium castaneum. Res Kernels. 2007;0–1.

33. Hong JH, Hong JY, Park B, Lee S-I, Seo JT, Kim K-E, et al. Chitinase Activates Protease-Activated Receptor-2 in Human Airway Epithelial Cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2008 Nov;39(5):530–5.

34. Bussink AP, Speijer D, Aerts JMFG, Boot RG. Evolution of mammalian chitinase(-like) members of family 18 glycosyl hydrolases. Genetics. 2007 Oct;177(2):959–70.

35. Bierbaum S, Nickel R, Koch A, Lau S, Deichmann K a, Wahn U, et al. Polymorphisms and haplotypes of acid mammalian chitinase are associated with bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Dec 15;172(12):1505–9.

36. Pan Y, Lü P, Wang Y, Yin L, Ma H, Ma G, et al. In silico Identification of Novel Chitinase-Like Proteins in the Silkworm , Bombyx mori , Genome. J Insect Sci. 2012;12(150):1–14.

37. Kayhan S, Gumus A, Cinarka H, Murat N, Yilmaz A, Bedir R, et al. The clinical utility of pleural YKL-40 levels in diagnosing pleural effusions. J Thorac Dis. 2013 Oct;5(5):634–40.

38. Huang Q-S, Xie X-L, Liang G, Gong F, Wang Y, Wei X-Q, et al. The GH18 family of chitinases: their domain architectures, functions and evolutions. Glycobiology. 2012 Jan;22(1):23–34.

39. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2016–27.

40. Vega K, Kalkum M. Chitin, Chitinase Responses, and Invasive Fungal Infections. Int J Microbiol. 2012 Jan;2012:920459.

41. Sutherland TE, Maizels RM, Allen JE. Chitinases and chitinase-like proteins:potential therapeutic targets for the treatment of T-helper type 2 allergies. Clin Allergy. 2009;39:943–55.

42. Ober C, Chupp G.L The Chitinase and Chitinase-Like Proteins: A Review of Genetic and Functinal Studies in Asthma and Immune-Mediated Diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9:401–8.

43. Cakır G, Gumus S, Ucar E, Kaya H, Tozkoparan E, Akgul EO, et al. Serum Chitotriosidase Activity in Pulmonary Tuberculosis: Response to Treatment and Correlations with Clinical Parameters. Ann Lab Med. 2012 May;32(3):184–9.

44. Hollak CEM, Weely S van, Oers MHJ, Aerts JMFG. Marked Elevation of Plasma Chitotriosidase Activity. Investig Am Soc Clin. 1994;93:1288–92.

45. Aerts J, van Breemen M, Bussink A, Ghauharali K, Sprenger R, Boot R, et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2008;97(457):7–14.

46. Boot RG, Blommaart EF, Swart E, Ghauharali-van der Vlugt K, Bijl N, Moe C, et al. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. J Biol Chem. 2001 Mar 2;276(9):6770–8.

47. Chou Y-T, Yao S, Czerwinski R, Fleming M, Krykbaev R, Xuan D, et al. Kinetic Characterization of Recombinant Human Acidic Mammalian Chitinase. Biochemistry. 2006;45:4444–54.

48. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim YK, Chen NY, Cohn L, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. Science (80-). 2004;304:1678–82.

49. Aronson, Jr. NN, Halloran B a. Optimum Substrate Size and Specific Anomer Requirements for the Reducing-End Glycoside Hydrolase Di-N-Acetylchitobiase. Biosci Biotechnol Biochem. 2006;70(6):1537–41.

50. Lee CG, Dela Cruz CS, Ma B, Ahangari F, Zhou Y, Halaban R, et al. Chitinase-like proteins in lung injury, repair, and metastasis. Proc Am Thorac Soc. 2012 May;9(2):57–61.

51. Meng G, Zhao Y, Bai X, Liu Y, Green TJ, Luo M, et al. Structure of human stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) reveals a saccharide-binding cleft with lower sugar-binding selectivity. J Biol Chem. 2010 Dec 17;285(51):39898–904.

52. Areshkov PA, Kavsan VM. Chitinase 3-like protein 2 (CHI3L2, YKL-39) activates phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases ERK1/ERK2 in human embryonic kidney (HEK293) and human glioblastoma (U87 MG) cells. Cytol Genet. 2010;44(1):1–6.

53. Knorr T, Obermayr F, Bartnik E, Zien A, Aigner T. YKL-39 (chitinase 3-like protein 2), but not YKL-40 (chitinase 3-like protein 1), is up regulated in osteoarthritic chondrocytes. Ann Rheum Dis. 2003;39:995–9.

54. Schimpl M, Rush CL, Betou M, Eggleston IM, Recklies AD, van Aalten DMF. Human YKL-39 is a pseudo-chitinase with retained chito oligosaccharide-binding properties. Biochem J. 2012 Aug 15;446(1):149–57.

55. Gratchev A, Schmuttermaier C, Mamidi S, Gooi L, Goerdt S, Kzhyshkowska J. Expression of Osteoarthritis Marker YKL-39 is Stimulated by Transforming Growth Factor Beta (TGF-beta) and IL-4 in Differentiating Macrophages. Biomark Insights. 2008 Jan;3:39–44.

56. Lok IH, Briton-Jones CM, Yuen PM, Haines CJ. Variable expression of oviductin mRNA at different stages of human reproductive cycle. J Assist Reprod Genet. 2002 Dec;19(12):569–76.

57. Briton-Jones C, Lok IH, Yuen PM, Chiu TTY, Cheung LP, Haines C. Regulation of human oviductin mRNA expression in vivo. Fertil Steril. 2001;75(5):942–6.

58. Kzhyshkowska J, Mamidi S, Gratchev A, Kremmer E, Schmuttermaier C, Krusell L, et al. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway. Blood. 2006 Apr 15;107(8):3221–8.

59. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. Dan Med Bull. 2006 May;53(2):172–209.

60. Schultz N a, Johansen JS. YKL-40-A Protein in the Field of Translational Medicine: A Role as a Biomarker in Cancer Patients? Cancers (Basel). 2010 Jan;2(3):1453–91.

61. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price P a. Serum YKL-40, A New Prognostic Biomarker in Cancer Patients? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Feb;15(2):194–202.

62. Thöm I, Andritzky B, Schuch G, Burkholder I, Edler L, Johansen JS, et al. Elevated Pretreatment Serum Concentration of YKL-40-An Independent Prognostic Biomarker for Poor Survival in Patients with Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer. Cancer. 2010 Sep 1;116(17):4114–21.

63. Özdemir E, Çiçek T, Kaya MO. Association of Serum YKL-40 Level with Tumor Burden and Metastatic Stage of Prostate Cancer. Urol J. 2012 Jan;9(3):568–73.

64. Jensen BV, Johansen JS, Price PA. High Levels of Serum HER-2 / neu and YKL-40 Independently Reflect Aggressiveness of Metastatic Breast Cancer. Clin Canser Res. 2003;9:4423–34.

65. Johansen JS, Drivsholm L, Price P a, Christensen IJ. High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death. Lung Cancer. 2004 Dec;46(3):333–40.

66. Holmgaard DB, Mygind LH, Titlestad IL, Madsen H, Pedersen SS, Johansen JS, et al. Plasma YKL-40 and all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2013 Jan;13:77.

67. Johansen JS, Milman N, Hansen M, Garbarsch C, Price P a, Graudal N. Increased serum YKL-40 in patients with pulmonary sarcoidosis--a potential marker of disease activity? Respir Med. 2005 Apr;99(4):396–402.

68. Vind I, Johansen JS, Price P.A, Munkholm P. Serum YKL-40, a Potential New Marker of Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Scand J Gastroenterol. 2003 Jan;38(6):599–605.

69. Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: correlations between clinical and laborarory parameters. Clin Exp Rheumatol. 19(6):655–60.

70. Koutroubakis I, Petinati E, Dimoulious P, Vardas E, Roussomoustakaki M, Maniatis A, et al. Increased serum levels of YKL-40 in patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2003;18(3):254–9.

71. Johansen JS, Christoffersen P, Muller S, Price P, Henriksen J, Garbarsch C, et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. J Hepatol. 2000;32(6):911–20.

72. Bojesen S, Johansen JS, Nordestgaard B. Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. Clin Chim Acta. 2011;412(9-10):709–12.

73. Johansen JS, Hvolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 Levels In Healthy Children and Adults . Comparison With Serum

and Synovial Fluid Levels of YKL-40 In Patients With Osteoarthritis or Trauma Of The Knee Joint. Br J Rheumatol. 1996;35:553–9.

74. Adamidi T, Soulitzis N, Neofytou E, Georgiou A, Benidis K, Papadopoulos A, et al. Expression of YKL-40 and MIP-1a proteins in exudates and transudates : biomarkers for differential diagnosis of pleural effusions ? A pilot study. BMC Pulm Med [Internet]. BMC Pulmonary Medicine; 2014;44:1–9.

75. Attia A. Evaluation of pleural fluid YKL-40 as a marker of malignant pleural effusion. Egypt J Chest Dis Tuberc. The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis; 2015;64(2):489–95.

76. Harutyunyan M, Christiansen M, Johansen JS, Køber L, Torp-petersen C, Kastrup J. The inflammatory biomarker YKL-40 as a new prognostic marker for all-cause mortality in patients with heart failure. Immunobiology. Elsevier GmbH.; 2012;217(6):652–6.

77. Rathcke CN, Kistorp C, Raymond I, Hildebrandt P, Gustafsson F, Lip GYH, et al. Plasma YKL-40 levels are elevated in patients with chronic heart failure. Scand Cardiovasc J. 2010;44(2):92–9.

78. Kim H-R, Jun C-D, Lee K-S, Cho J-H, Jeong E-T, Yang S-H, et al. Levels of YKL-40 in pleural effusions and blood from patients with pulmonary or pleural disease. Cytokine. Elsevier Ltd; 2012 Jun;58(3):336–43.

79. Nordenbaek C, Johansen JS, Junker P, Borregaard N, Sørensen O, Price P a. YKL-40, a matrix protein of specific granules in neutrophils, is elevated in serum of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. J Infect Dis. 1999;180(5):1722–6.

80. Kronborg G, Ostergaard C, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, et al. Serum level of YKL-40 is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteremia and is associated with the outcome of the disease. Scand J Infect Dis. 2002;34(November 2015):323–6.

81. Gumus A, Kayhan S, Cinarka H, Kirbas A, Bulmus N, Yavuz A, et al. High Serum YKL-40 Level in Patients with COPD Is Related to Hypoxemia and Disease Severity. Tohoku J Exp Med. 2013;229:163–70.

82. Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40 , a biomarker of infl ammation , is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. Infllammation Res. 2006;55:53–9.

83. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40 , a Marker of Inflammation and Endothelial Dysfunction , Is Elevated in Patients With Type 1 Diabetes and Increases With Levels of Albuminuria. Diabetes Care. 2009;32(2):323–8.

84. Uçan ES. Parapnömonik Plevral Efüzyon ve Ampiyem. Plevra Hastalıkları. 2003. p. 139–46.

85. Bouzas L, San Jose E, Tutor JC. Chitotriosidase Activity In Pleural Effusions. Clin Lab. 2007;53(7-8):449–52.