

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ  
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Oktay İmecik  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

132393

T.C. YUNUSREKİTİM KÜLTÜR  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

PLEVRA SIVISI PGE<sub>2</sub> DÜZEYİNİN  
AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TANISAL DEĞERİ  
VE  
TRANSÜDA-EKSUDA AYIRIMINDAKİ YERİ

132393

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Aydemir

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Mehmet Gök

KONYA-2003

# İÇİNDEKİLER

## 1.GİRİŞ

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.PLEVRA

2.1.1.Anatomi ve Histolojisi

2.1.2.Plevra Sıvısı Fizyolojisi

2.1.3.Plevral Effüzyon oluşum mekanizması

2.1.4.Plevral Effüzyonlarda Tanı ve Etyoloji

2.1.5.Malign Plevral Effüzyonlar

2.1.6.Tümör Belirleyicileri

### 2.2.PROSTAGLANDİNLER

2.2.1.Biyosentezi

2.2.2.Salınım, Metabolizma, Yıkım ve İtrafı

2.2.3.İnhibisyonu

2.2.4.Etki Mekanizması

2.2.5.Biyolojik etkileri

### 2.3.KULLANILAN PARAMETRELER

## 3.MATERYAL VE METOD

## 4.BULGULAR

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

## 6.ÖZET

## 7.SUMMARY

## 8.KAYNAKLAR

## KISALTMALAR

PG: Prostaglandin

PGEM: Prostaglandin E Metaboliti

COX: Siklooksigenaz

TxA<sub>2</sub>: Tromboksan A<sub>2</sub>

NK: Naturel Killer

LAK: Lenfosit Aktivated Killer

IL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

NSAI: Non Steroid Anti İnflamatuar

LDH: Laktikdehidrogenaz

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

ROC: Receiver Operating Charectaristics

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NPD: Negatif Prediktif Değer

TV: Tanısal Verim

# 1.GİRİŞ

Plörezi, plevranın primer hastalıkları, pulmoner, ekstrapulmoner veya sistemik hastalıklar sonucu, plevral aralıkta anormal sıvı birikimi olarak tanımlanan ve sık karşılaşılan bir klinik tablodur.

Plörezilerin etyolojik tanısında sıvının biyokimyasal, mikrobiyolojik, immunolojik ve sitolojik değerlendirilmesinin yanında, plevra biopsisi, bronkoskopi, torakoskopi gibi invaziv girişimlere de ihtiyaç duyulabilir.

Prostaglandinler, vücudun hemen her yerinden sentez edilebilen ve salgılanabilen, lokal hormon benzeri etkiler gösteren yağ asitleridir. Prostaglandinlerin vücutta majör üretim ve yıkım yeri akciğerlerdir. Çok çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarda rol oynarlar. Özellikle immun sistem üzerinde ve inflamasyon oluşumunda belirgin etkileri vardır . Prostaglandinlerin tümör oluşumu, büyümesi ve yayılımına etkileri olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda farklı etyolojik nedenlerle oluşan plörezilerde, plevral sıvı ve plazma PGE<sub>2</sub> düzeyinin tesbit edilmesi ve ayırıcı tanıdaki tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.PLEVRA

Plevra ince bir bağ doku tabakası, bunu örten tek katlı mezotel hücre tabakası, damarlar ve lenfatiklerden oluşan; akciğer parankimini, diafragmayı, mediasteni ve göğüs duvarı iç yüzeyini saran, mezoderm kökenli seröz bir zarıdır. Akciğer parankimini örten kısmı visseral plevra olarak adlandırılır. Visseral plevra aynı zamanda interlober fissürleri de oluşturur. Toraks boşluğunun iç yüzeyini tamamen kaplayan kısmı ise pariyetal plevradır. Visseral ve pariyetal plevra hiluslarda birleşirler (1,2,3,4,5).

Visseral ve pariyetal plevra yaprakları arasında 10-20 mikron genişliğinde, plevral aralık olarak adlandırılan potansiyel bir boşluk vardır. Plevral aralıkta 0.1-0.2ml/kg kadar ya da 7-14ml plazma ultrafiltratından oluşan berrak bir sıvı bulunur. Bu sıvı tabakası solunum hareketleri sırasında plevra yaprakları arasında kayganlığı sağlar (2,3,6).

Plevra yüzeyinde tek tabaka halinde bulunan mezotel hücrelerinin yüzeyi mikrovilluslarla kaplıdır. Mikrovilluslar, plevra yüzey alanını genişleterek sıvı transportunu artırır ve yüzeylerindeki hyalüronik asitten zengin glikoproteinler ile kayganlığı sağlarlar (2,3,4,7).

Ayrıca endotel hücreleri çeşitli sitomüluslara cevap verebilen aktif hücrelerdir. Bazı durumlarda sitokinler, koagülasyon ve fibrinolitik faktörler, nötrofil kemotaktik faktör, kollagen, elastin, fibronektin, laminin, growth faktör gibi immunolojik ve biyolojik maddeler salgırlar (1,2,3).

Mezotel hücreleri arasında stomata denen açıklıklar bulunur. Stomatalar plevra lenfatiklerinin özel başlangıç kısmı olan lacunalarla bağlantılıdır. Stomatalar ve lacunalar aracılığıyla plevra aralığına açılan pariyetal plevra

lenfatikleri, plevral aralıktan sıvı ve partiküllü maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Visseral plevrada stomata bulunmaz (1,3,6).

Plevral aralığın lenf drenajı stomatalar yoluyla parietal plevra drenajına yönelir. Parietal plevranın lenfatik drenajı; önde sternal, arkada posterior mediastinal, diafragmatik yüzde ise karın içi lenfatiklere olmaktadır. Visseral plevra lenfetik drenajı ise peribronşial ve hiler lenf nodlarıdır (1,2,3,4,6,8).

Parietal plevra sistemik dolaşımdan, visseral plevra ise bronşial arterlerden kanlanır. Venöz dönüş parital plevrada azigos, hemiazigos, internal mammarian, visseral plevrada ise pulmoner venlerle olmaktadır (1,2,3,4,6).

### 2.1.2.PLEVRA SIVISI FİZYOLOJİSİ

Normalde plevral aralıkta 0.1-0.2ml/kg hacminde, az miktarda plevral sıvı bulunur. Bu sıvı akciğerin interstisyel aralığı, plevra kapillerleri, intratorasik lenfatikler ve periton boşluğundan kaynaklanır. Sabit hacimde olmasına rağmen durağan değildir ve bir denge halinde sıvı giriş-çıkışı olmaktadır (2,3,6,7).

Tablo 1 normal plevral sıvı içeriğini göstermektedir.

**Tablo:1** Normal Plevral Sıvı İçeriği

Volüm	0.1-0.2ml/kg
Hücre/mm <sup>3</sup>	1000-5000
Mezotelyal hücre	%3-70
Monositler	%30-75
Lenfositler	%2-30
Granülositler	%10
Eritrositler	yok
Protein	1-2gr/dl
Albumin	%50-70
Glukoz	plazma düzeyine yakın
LDH	<%50 plazma düzeyi
pH	≥ plazma düzeyi

Parietal plevradan plevra aralığına sıvı geçişi, Starling kanunları esasına dayalı olarak, transkapiller değişim mekanizmasıyla gerçekleşmektedir (2,6,9).

Starling kanunlarına göre, sıvının geçiş yönü hidrostatik basınçlar toplamı ile onkotik basınçlar arasındaki farka göre belirlenir. Buna göre, parietal plevranın hidrostatik basıncı  $30\text{mmH}_2\text{O}$ , plevral aralığın hidrostatik basıncı  $-5\text{mmH}_2\text{O}$ , toplam hidrostatik basınç ise  $35\text{mmH}_2\text{O}$ 'dur. Bu, sıvının parietal plevradan plevral aralığa akışı yönünde etki eden basınçtır. Plevra kapillerlerinin  $34\text{mmH}_2\text{O}$  olan onkotik basıncından, plevra sıvısının  $5\text{mmH}_2\text{O}$  olan onkotik basıncının çıkarılmasından elde edilen  $29\text{mmH}_2\text{O}$ 'luk net onkotik basınç ise plevral sıvının damar içine geri alınması yönünde etki etmektedir. Hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki  $6\text{cmH}_2\text{O}$  basınç farkı ile parietal plevra kapillerlerinden, plevral aralığa sıvı geçişi gerçekleşir.

Visseral plevra kapillerleri daha düşük basınçlı olan pulmoner venlere döküldüğünden dolayı, visseral plevra hidrostatik basıncı  $24\text{cmH}_2\text{O}$  dur.  $-5\text{cmH}_2\text{O}$  olan plevral aralık hidrostatik basıncı çıkarıldığında, elde edilen  $29\text{cmH}_2\text{O}$  net hidrostatik basınç,  $29\text{cmH}_2\text{O}$  olan net onkotik basınca eşit olduğundan dolayı visseral plevranın plevral aralığa sıvı geçişinde ve emilmesinde bir rolü yoktur (2,3).

Plevral aralıktaki sıvının uzaklaştırılması ise yine parietal plevradaki stomalar vasıtasıyla plevra lenfatikleri ile olmaktadır.

### **2.1.3.PLEVRAL EFFÜZYON OLUŞUM MEKANİZMASI**

Plevrada klinik olarak saptanabilecek düzeyde sıvı birikimi anormaldir. Plevral sıvının yapım ve emilimi arasındaki dengesizlik sonucu oluşan bu aşırı sıvı birikimi, plevral effüzyon yada plörezi olarak adlandırılır. Mikrodolaşımdaki hidrostatik basınç artışı, onkotik basınç azalışı ve permeabilite artışına sebep olabilen birçok durumda plörezi görülebilir (2,3,6,7).

**Tablo:2 Plörezilerin genel nedenleri**

---

- 1-Hidrostatik basınç artışı (konjestif kalp yetmezliği)
  - 2-Onkotik basınç azalışı (hipoproteinemi, siroz, nefrotik sendrom)
  - 3-Permeabilite artışı (inflamatuvar hastalıklar)
  - 4-Plevral aralığın lenfatik drenajının bozulması (tümör, fibrozis)
  - 5-Plevral aralıkta negatif basınç artışı (atelektazi)
  - 6-Peritoneal boşluktan transdiafragmatik yolla sıvı geçişi (assit)
- 

**2.1.4.PLEVRAL EFFÜZYONLARDA TANI VE ETYOLOJİ**

Fizik muayene ve radyolojik inceleme ile plevral effüzyon tesbit edildiğinde ilk yapılacak işlem, torasentez ile alınan sıvının transüda-eksuda ayırımının yapılmasıdır. Bu ayırım, etyolojik nedenlerin sınırlandırılmasını ve tanısal yaklaşımda izlenecek yolu belirler. Sıvı transüda ise ayrıntılı incelemeye gerek duyulmadan genellikle klinik bulgular ile farklı transüda nedenleri arasında doğru tanı konulabilir. Etiyolojik nedenlerin daha fazla olması ve klinik bulguların ayırım yapılabilecek düzeyde farklılık göstermemesi nedeniyle eksudalarda tanı zordur ve ayrıntılı inceleme gerektirir. Tablo 3’de plörezilerin etyolojik nedenleri gösterilmiştir.(8)

Transüda tabiatındaki sıvıların; görünümü berrak, açık sarı renkte, dansitesi 1016’nın, protein miktarı ise genelde 2.5 gr\dl’nin altındadır. Eksudatif sıvılar ise hafif bulanık, saman sarısı renkte, dansitesi 1016’nın protein miktarı 3gr\dl’üzerindedir. Rivalta reaksiyonu, transüdalarda protein içeriği düşük olduğundan negatif, exudalarda ise pozitiftir (2,5,8,10).

Tablo:3 Plörezilerin Etyolojik Nedenleri

**EKSUDATİF EFFÜZYONLAR:**

**1-)Malign Hastalıklar:**

Akciğer kanseri  
Matastatik kanserler  
Mezotelyoma  
Lenfoma

**2-)Enfeksiyon Hastalıkları**

Pnömoniler  
Tüberküloz

**3-)Pulmoner Embolizm**

**4-)Gastrointestinal Hastalıklar**

Özefagus Perforasyonu  
Pankreatik Hastalıklar  
İntra abdominal abseler  
Abdominal Cerrahi Sonrası

**5-)Kollejen Vasküler Hastalıklar**

Romatoid Artrit  
SLE  
Sjögren Sendromu  
Wegener Granülomatozisi  
Churg-Straus Sendromu

**6-)İlaçlara Bağlı Oluşan Effüzyonlar**

Amiodoran  
Bromokriptin  
Dantrolen  
Metiserjid  
Metotreksat  
Nitrofurantoin  
Prokarbazin

**7-)Diğer Nedenler**

Radyasyon  
Asbestozis  
Üremi  
Sarkoidozis  
Dressler Sendromu  
Meigs Sendromu  
Over Hipersitümülasyon  
Sendromu  
Amiloidozis

**TRANSÜDATİF EFFÜZYONLAR:**

KKY  
Kostrüktif Perikardit  
Nefrotik Sendrom  
Periton Diyalizi  
Miksödem

Pulmoner Embolizm  
Sarkoidoz  
Vena Cava Superior Sendromu  
Siroz

Transüda-Eksuda ayırımı için günümüzde kullanılan ve halen en güvenilir kriterler Ligt kriterleridir. Serum ve plevra sıvısının protein ve LDH içeriğinin, eş zamanlı ölçümü esasına dayanan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bu kriterler;

- 1) plevra protein\serum protein oranının 0.5'den büyük olması

2) plevra LDH\serum LDH oranının 0.6'dan büyük olması

3) plevra LDH'nin normal serum üst sınırının 2\3'ünden fazla olması

yukarıdaki kriterlerden en az birisinin varlığında plevral sıvı eksuda olarak değerlendirilir (1,2,5,8,10,11,12).

### 2.1.5.MALİGN PLEVRAL EFFÜZYONLAR

Maligniteler exudatif plevral effüzyonların sık nedenlerinden biridir. Özellikle 60 yaşın üzerinde exuda tabiatlı sıvıların en sık nedeni malignitelerdir. Kanselerde plevral effüzyon ilk bulgu olabileceği gibi , nefes darlığına sebep olarak hastanın ilk başvuru şikayeti de olabilir. Erkeklerde sıklık sırasına göre akciğer kanseri, lenfoma ve gastrointestinal sistem kanserleri, kadınlarda ise akciğer, meme, over kanserleri ile lenfomalar en sık plörezi yapan nedenlerdir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 50'sine plörezi eşlik eder. Akciğer kanserleri arasında, periferik yerleşimli bir tümör olması ve komşuluk yoluyla yayılıma eğilim göstermesi nedeniyle en sık adenokanser plöreziye neden olur (1,2,3,8,13).

Malignitelerde plevral effüzyon gelişiminde başlıca mekanizma; tümörün direkt plevraya yayılımı ya da plevraya metastaz sonucu, plevradaki lenfatik sistem obstrüksiyonu ve plevra kapillerlerindeki permeabilite artışıdır. Bunun dışında bronş obstrüksiyonuna bağlı pnömoni ve atelektazi, artmış pıhtılaşma eğilimiyle birlikte görülebilen pulmoner emboli, tedavide kullanılan kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle de plörezi gelişebilir. Malign plörezi gelişim mekanizmaları tablo 4'de verilmiştir (1,2,3,8).

**Tablo:4** Malign Plörezi Gelişim Mekanizmaları

DİREKT YOLLA	İNDİREKT YOLLA
1- plevra metastazı	1- hipoproteinemi
2- lenfatik obstrüksiyon	2- obstüktif pnömoni
3- obstüktif pnömoni	3- pulmoner emboli
4- atelektazi	4- radyoterapi sonrası
	5- ilaç yan etkileri

Malignitelerde genellikle tek taraflı sıvı birikimi olur. İki taraflı mediastinal lenfatik sistem tutulumu, karşı akciğerde parankimal invazyon ya da karaciğer metastazı olan vakalarda iki taraflı sıvı birikimi de görülebilir (3,14,15,16,17,18).

Kanserli vakalardaki plörezilerin % 5-10 kadarı transüda vasfındadır. Lenfatik obstrüksiyonun erken dönemi, bronşial obstrüksiyona bağlı atelektazi, maligniteye ilaveten bulunan KKY gibi durumlarda sıvı transüda vasıflı olabilmektedir (8,19).

Malign sıvıların görünümü seröz, seröhemorajik veya hemorajik olabilir. Seröz sıvılar genellikle lenfatik obstrüksiyona veya atelektaziye, kanlı sıvılar ise tümörün plevral tutulumuna bağlı olarak görülmektedir. Şilöz sıvılar duktus thorasikusun tıkanmasına bağlı lenfomalarda görülür. Malign plevral effüzyonların % 10 kadarında neden lenfomadır. Hodgkin lenfomada sıvı toplanması mediastinal lenfadenopatiye bağlıdır ve sıvı sitolojisi sadece % 25 oranında pozitifdir. NonHodgkin lenfomada ise malign hücrelerin plevraya invazyonu ile sıvı gelişir ve sitoloji % 75 sonuç verir (3,13).

Tanısal yaklaşımda sıvının sitolojik incelemesi başta gelir. Ancak en iyi şartlarda kanserli hastaların % 65-70'inde sitoloji pozitif bulunur. Sitolojik tanı, araştırılan tümörün hücre tipine de bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokanserde elde edilirken, küçük hücreli kanser, lenfoma ve mezotelyomada sıvı sitolojisi daha az duyarlıdır. Kapalı plevra biopsisinin ise tanı değeri ortalama % 46 ile daha düşüktür. Tekrarlayan sıvı sitolojisi ve beraberinde plevra biopsisi ile dahi %30-67 arasında yanlış negatif sonuç alma oranı bildirilmektedir (8,20,21,22).

Tanı konulamayan vakalarda bronkoskopi ve diğer invaziv girişimler düşünülmelidir. Torakoskopi % 80-97 oranında tanı değerine sahiptir (3,13,15,20,21,22).

## 2.1.6. TÜRÖR BELİRLEYİCİLERİ

Exuda tabiatlı sıvıların ayırıcı tanısında karşılaşılan zorluklar, malign effüzyonların bir kısmına sitoloji ve plevra biopsisi ile tanı konulamaması, plevra sıvısında çeşitli tümör belirleyicilerin araştırılmasını gerektirmiştir.

Tümör belirleyiciler, normal hücreler tarafından sentezlenmeyen veya çok az sentezlenmesine karşın; kanserli hastaların serumunda ya da vücut sıvılarında saptanan enzimler, hormonlar, antijen ve proteinlerdir (23,24,25).

Tümör belirleyiciler, tümör hücrelerinden ve tümörle invaze olmuş normal hücrelerden salınarak dolaşıma katılabilirler (26,27).

Tümör belirleyicileri başlangıçta kanserin tanısında kullanılmak için araştırılmıştır. Ancak çeşitli benign durumlarda da orta derecede yükselmeleri, çoğunun klinik sensitivite ve spesifitesinin düşük olması, tanıdan çok, tedavinin ve relapsların değerlendirilmesi ile prognoz tayininde kullanımlarını gerektirmiştir. Halen çalışılan tümör belirleyiciler tek başına ya da grup halinde akciğer kanserinin erken tanısında güvenilir bulunmamıştır (23,26,27,28,29).

İdeal bir tümör belirleyicisinin serum düzeyi malignite varlığında artmalı, malignite yokluğunda düşük olmalı, tümör kitlesi ve metastazların değerlendirilmesinde fikir vermeli, evrelemede değer taşınmalı, kolay ve ucuz bir yöntemle belirlenmelidir. Henüz herhangi bir kanser türü için, sensitifitesi ve spesifitesi çok yüksek ideal bir tümör belirleyicisi gösterilememiştir.

Plevra sıvılarında tümör belirleyicisi olarak CEA, CA-19.9, CA-15.3,  $\beta$ -HCG,  $\beta$ 2 Mikroglobulin,  $\alpha$ 2 Mikroglobulin,  $\alpha$ -FP, ADA, Doku Polipeptit Antijeni, Ferritin, Seruloplazmin, Sialik asit , IGF I-II gibi birçok biyolojik molekül çalışılmıştır (23,28,29,33,34,35,36,37,38,39).

Halen exudatif plörezilerde benign-malign ayırımında ve malign effüzyonların ayırıcı tanısında kullanılmak üzere yeni ve ideal tümör belirleyicilerin bulunmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

## 2.2.PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinler(PG), bir siklopentan halkasına bağlı iki alifatik yan zincir ve bir terminal karboxil grup taşıyan, 20 karbon atomlu doymamış yağ asitleridir.

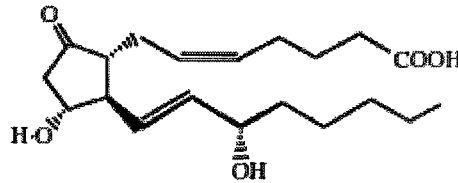
PG'ler hemen hemen tüm organ ve dokularda bulunur ve vücudun hemen her yerinden sentez edilerek çok çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarda rol oynarlar. Organizmada sentez edildiklerinde depolanmaksızın salıverilirler ve birçok farklı dokuda farklı etki gösterirler (40,41,42,43, 48).

İlk defa 1930 yılında prostat salgısının kan basıncını düşürdüğü ve uterusda kasılma oluşturduğu saptanmış, ardından yapılan çalışmalarla, Von Euler 1935 yılında prostat bezi tarafından salgılanan bu aktif maddeye prostaglandin adını vermiştir (44,48).

Günümüzde 20'den fazla tabii prostaglandin, yapısı tarif edilerek dokularda ve vücut sıvılarında gösterilmiştir

Prostanoik asit türevi olarak kabul edilen PG'ler birbirlerinden çift bağların ve hidroxil grupların sayısı, keto gruplarının bulunup bulunmaması ile ayrılırlar.

A'dan I'ya kadar büyük harflerle ve yan zincirlerde ihtiva ettikleri çift bağa göre 1,2,3, diye isimlendirilirler.Siklopentan halkasına bağlanan hidroksi veya keto grubu E ve F adları taşımalarına neden olmuştur. (şekil 1)



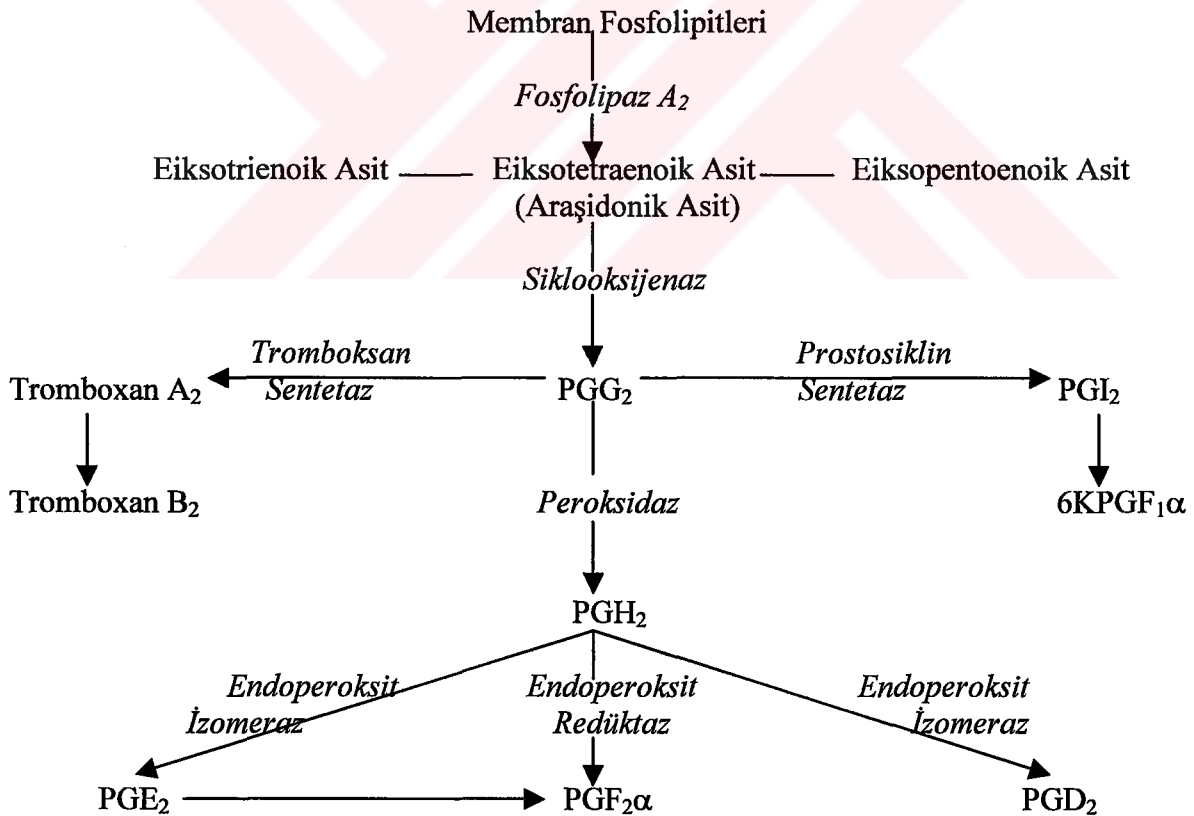
Şekil 1. PGE<sub>2</sub>

Vücutta en fazla E ve F grubu PG'ler bulunur.Bunlara primer PG'ler denir.Diğer PG'ler bu iki temel PG'den türemektedir. Bunlara da sekonder PG'ler adı verilir. Sekonder PG'lerin biyolojik önemi azdır (40,41,42,45).

### 2.2.1. BİYOSENTEZİ

Hücre membran fosfolipitleri, kolesterol esterleri veya triaçilgliserollerden ; fosfolipaz A kolesterol esteraz ve lipaz enzimleri aracılığıyla serbestleştirilen araşidonik asit (eikosatetraenoik asit), eikosatrienoik asit ve eikosapentaenoik asit PG'lerin öncü maddeleridir. PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub>α membran fosfolipitlerinden Fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimiyle serbestleşen araşidonik asitten sentezlenmektedir. Birçok dokuda en fazla araşidonik asit bulunduğundan, PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub>α en fazla rastlanan primer PG'lerdir. Bu PG'ler Araşidonik asidden COX-1 ve COX-2 isimli iki enzim tarafından sentezlenir. COX-1 tüm dokularda bulunurken, COX-2 inflamatuvar hücrelerde ve tümör dokularında bulunur (40,41,42,45,75).

PG'lerin sentezi şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil:2 Prostaglandin Biyosentezi

## 2.2.2. SALINIM, METABOLİZMA, YIKIM VE İTRAHI

Çok çeşitli sinirsel ve elektriksel uyarılar, Noradrenalin, Asetilkolin, Bradikinin, Klonidin, Anjiotensin II, III, alkol, mekanik hasar, düşük oksijen basıncı, inflamasyon, stres, travma, PG sentezini uyarmakta ve salınımlarını artırmakta etkili olmaktadır.

PG'ler sentez edildikleri dokuda depolanmaksızın salıverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması salıverilmenin artmasına neden olur, sentezin inhibisyonu ise salıverilmeyi azaltır.

Sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri, PG üretimini artırır. IL-1, TNF $\alpha$  (Transforme büyüme faktörü), EGF (Epidermal büyüme faktörü), TGF $\beta$  (Transforming büyüme faktörü), Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, Fibroblast büyüme faktörü, Ultraviyole B, Benzopyren, Androgen, Bradikinin ve Trombin PG sentezini artırır.

Oysa İnterferon A, K<sub>2</sub> vitamini ve IL-4 PG sentez inhibitörüdür.

PG'ler sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşım esnasında akciğerden, karaciğerden, ya da renal korteksten geçerken, bu organlarda bulunan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. İnaktivasyonda en önemli organ akciğerlerdir. Akciğerlerden ilk geçiş sırasında % 95'e kadar inaktive olurlar. Yalnız PGI<sub>2</sub> akciğerden inaktive olmadan geçerek hem lokal hem de genel hormonal etki yaparken, diğer PG'ler sadece lokal hormon olarak salıverildikleri yerde etki yaparlar. Bu nedenle lokal etkili oldukları alanda kandakinden daha yüksek miktarlarda bulunurlar.

PG'lerin itrahi büyük ölçüde böbreklerden, az oranda ise safra yoluyla olmaktadır (40,41,42,43,45,46,47).

### 2.2.3.İNHİBİSYONU

PG sentezini inhibe eden kimyasal ajanlar bu etkilerini sentez basamağındaki enzimler üzerinden gerçekleştirirler.

1-Fosfolipaz enzimi inhibisyonu: Bu enzim mepakrin tarafından inhibe edilir. Bradikinin ise bu enzimi aktive ederek, bazı dokularda PG sentezini artırır. Kortikosteroidler, Fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini inhibe eden lipokortin adlı spesifik bir proteinin şekillenmesini indükleyerek, PG metabolizması üzerine inhibitör etkiye sahiptirler.

2-Siklooksijenaz enzimi inhibisyonu: Bu enzimi inhibe eden ajanlar, aspirin, indometazin ve NSAİ olarak bilinen benzeri ilaçlardır. Diğer inhibitör ajanlar ise Cu, Zn ve antioksidanlardır.

3-Endoperoksit İzomeraz ve Redüktaz enzimlerinin inhibisyonu: Bu enzimleri bloke eden ajanlar da PG sentezini inhibe eder. Örneğin TxA<sub>2</sub>'nin sentezi imidazol, benzidamin gibi bazı ilaçlar tarafından inhibe edilir (41,42,47).

### 2.2.4.ETKİ MEKANİZMASI

PG'lerin etki mekanizmaları ve etkileri birçok hormonla benzerlik göstermelerine rağmen, PGLer klasik hormon tanımına uymamaktadır. Özelleşmiş bezlerde değil de hemen hemen bütün dokularda sentezlenmeleri, dokularda depolanmamaları ve sentezlendikleri yerde lokal etki yapmaları onları klasik hormonlardan ayıran özelliklerdir. Bu nedenle PG ler hücreyel metabolizmanın lokal düzenleyicisi olarak kabul edilirler

PG'lerin etkisi hedef hücrelerin membranlarında bulunan özel reseptörlerle olmaktadır. Etkilerinin çeşitliliği ve bazen de zıt yönde oluşu birden fazla reseptör türünün bulunduğunu göstermektedir. Farmakolojik etkileri, farklı hücrelerde bu reseptörlerin dağılımına ve sayısına bağlıdır. Radyoaktif ligand

tekniki ile 5 ana tipte reseptör bulunmuş ve PGLere olan afinite güçlerine göre adlandırılmıştır.

PG'lerin etkileri moleküler düzeyde cAMP, cGMP konsantrasyonundaki değişikliklerle ilgilidir. PGE<sub>2</sub> birçok dokuda adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP düzeyini artırarak etki gösterir. PG'ler ayrıca hücre zarı kalsiyum kanallarını etkileyerek kalsiyum geçirgenliğini değiştirir ve depolarizasyonu etkilerler (40,41,42,45,46,48).

İmmun sistem üzerine etkilerinin ise NK hücrelerinin aktivasyonunu inhibe etmek, IL2 salgılanmasını azaltmak, T lenfositlerin proliferasyonuna engel olmak, B lenfositlerin antikor oluşturan plazma hücrelerine farklılaşmasını inhibe etmek suretiyle olduğu gösterilmiştir (43,49,58,63).

## **2.2.5. BİYOLOJİK ETKİLERİ**

### **KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

E ve A serisi PG'ler güçlü vazodilatör etkiye sahiptir. Hemen hemen bütün damarlarda dilatasyon yaparlar. Özellikle PGE<sub>2</sub> plazma kininlerine yakın derecede bir vazodilatasyon gücüne sahiptir. Total periferik damar direncinde azalma ve kan akımında artış sonucu hipotansiyon ve taşikardiye neden olurlar. Vazodilatör etkileri esas olarak arterioller ve prekapiller sfinkterleri genişletmelerine bağlıdır. Ayrıca adrenarjik sinir uçlarından noradrenalin salınmasını da inhibe ederek vazodilatasyonu güçlendirirler. PGE<sub>2</sub> vasküler sistemin çoğunda vazodilatasyon yapmasına karşılık pulmoner vasküler yatakta vazokonstriktör etki göstermektedir. PGF serisi ise vazokonstriksiyona yol açar.

PG'ler kalbin kasılma gücünde, atım hacminde ve koroner kan akımında artışa sebep olurlar. PGE<sub>2</sub> kapiller permeabilityyi artırır. Bu özelliklerle PG'lerin lokal kan akımı düzenleyicisi görevini üstlendiği ileri sürülmüştür (41,42,46,50).

## SİNDİRİM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

PG'ler gastrointestinal traktüste hem motor fonksiyonlara hem de salgı fonksiyonları üzerine etkilidirler. E tipi PG'ler IV ve sc verildiğinde mide sıvısı volümünü, asit konsantrasyonunu ve pepsin salgılanmasını doza bağımlı olarak inhibe eder. Bu etkilerini parietal hücrelerde cAMP oluşumunu inhibe ederek ve G hücrelerinden gastrin salınımını suprese ederek gerçekleştirirler.

F serisi PG'ler midenin longitudinal ve sirküler kaslarında kasılma yaparken E serisi PG'ler longitudinal kaslarda kasılma, sirkular kaslarda ise gevşeme yaparlar.

PG'ler barsak motilitesi ve mukus sekresyonunu artırırılar. Barsak mukozasında sodyum ve su absorpsiyonunu inhibe, klor sekresyonunu sitümüle etmeleri sonucu diareye yol açarlar. Ayrıca E ve I serisi PG'lerin mide üzerine sitoprotektif etkileri gösterilmiştir (41,42,43,51).

## ÜRİNER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

PG'ler renal kortex ve medullada sentezlenip salınırlar ve böbrek kan akımı, renin salınımı, su ve tuz tutulumu üzerine güçlü etkileri vardır. Hayvan ve insan çalışmalarında PGE ve PGI infüzyonlarından sonra renal kan akımı, idrar volümü ve sodyum atılımının arttığı saptanmıştır. Renal PG'lerin antidiüretik hormona renal cevabın düzenlenmesinde de önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> böbrekte güçlü vazodilatör etki yapar. Kanama, şok, travma gibi durumlarda artmış vazokonstrüktör maddeleri dengelemek ve renal kan akımını normal düzeyde tutmak için renal PG üretiminin arttığı tespit edilmiştir (41,42,52).

## ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

PG'lerin, endojen uterus stimülasyonunda, gebelikte, travay başlamasında, folikül gelişmesinde, ovulasyonda, dismenorede ve ovumun implantasyonunda önemli rol oynadığı belirlenmiştir.

PGF<sub>2</sub>α uterus düz kasını kasarak spontan düşüğe neden olur. Gebelik sonunda verilmeleri ise doğum eyleminin başlamasını sağlar. PGE<sub>2</sub>'nin serviksi yumuşattığı ve servikal olgunluğa yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca PG'ler gebelik döneminde uteroplesental kan akımını regüle edebilirler. PG'lerin bu etkilerinden gebelik ürünlerinin dışarı atılması ve gebeliğin sonlandırılmasında yararlanır. PGE ve PGF oranlarındaki değişikliklerin, endometriozis ve infertilite ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (41,42,46).

## METABOLİK ETKİLERİ

Dışarıdan PG verildiğinde, tiroid, paratiroid, pankreas, adrenal korteks, overler gibi endokrin bezlerin hormon sekresyonunda artış gerçekleşir. E serisi PG'ler, paratiroid hormondan bağımsız olarak, kemikten kalsiyum mobilizasyonunu ve böylece kemik rezorpsiyonunu artırır. Bu etki, cAMP yoluyla osteoklast stimülasyonu ve osteoklast benzeri hücrelerin oluşumunun indüklenmesi yoluyla olmaktadır. Osteosarkom, osteoblastom, fibröz displazi gibi osteoblastlardan zengin tümörlerin, destrüktif tümörlere göre daha az PG sentez ettiği ileri sürülmüştür (41,42,46,53,54).

## HEMOPOİETİK SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

PGE<sub>2</sub> ve TxA<sub>2</sub> trombosit agregasyonunu güçlü bir şekilde stimüle eder. Trombositlerin PGE<sub>2</sub> ve TxA<sub>2</sub> içerdikleri gösterilmiştir. Trombositlerin parçalanmasıyla bu maddeler salıverilir ve trombüs oluşumu kolaylaşır. PGI<sub>2</sub>'nin ise antitrombotik ve fibrinolitik etkisi vardır.

E serisi PG'ler direkt etkiyle hematopoezisi artırır (41,42,43).

## SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Pirojen maddelerin  $PGE_2$  sentez ve salınımını uyardığı gösterilmiştir. Deneysel olarak E serisi PG'lerin serebral ventriküle enjeksiyonu vücut ısısının artmasıyla sonuçlanır. Bu etki aspirin ve diğer NSAİ ilaçlarla inhibe edilebilmektedir. Ayrıca PG'lerin uyku ve sedasyon üzerine de etkileri vardır. PG'ler ağrı reseptörlerinin eşiğini düşürerek kimyasal ya da mekanik uyarılara karşı afferent sinir uçlarını duyarlı kılarlar. İntradermal verildiğinde ağrı oluştururlar (41).

## SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

PG'lerin vücuttaki majör üretim, sekresyon ve yıkım yeri akciğerlerdir. Akciğerlerde fagosit, monosit, makrofaj, eozinofil, epitelyal hücreler, parankimal mast hücreleri, bronşial düz kas hücreleri, büyük miktarlarda PG üretir (55,56).

$PGF_2\alpha$  ve  $PGD_2$  bronş düz kasını kasar ve sekresyon miktarını artırırken,  $PGE_2$  bronşu gevşetir ve sekresyonları inhibe eder.  $PGF_2\alpha$  mucus salınımını stimüle eder ve balgam ekspektorasyonunu artırır (41,42,57).

$PGE_2$  inhalasyonu normal insanlarda bronkodilatasyon yapar, sitokin ve mediatör salınımının düzenlenmesinde rol oynar. Güçlü bronkokonstrüktör etkiye sahip lökotrien ve  $TXA_2$  salınımını inhibe eder, mast hücrelerinin antijenle indüklenmiş degranülasyonunu baskılar. Normal ve astmatik hastalarda allerjen provakasyonuyla  $PGE_2$  nin bronkoprotektif etkileri gösterilmiştir (57,58).

$PGE_2$  nin makrofaj sitotoksitesi ve T helper agregasyonu inhibisyonu üzerine olan etkileri ile sarkoidozda anjerji ve granülom formasyonunda, tüberkülozda immün sistemin baskılanmasında etkili olduğu bildirilmiştir (55,59).

## İMMUN SİSTEM VE TÜRÖR OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİ

Birçok çalışmada, doğal ya da deneysel oluşturulmuş kanserlerde, COX enzim ekspresyonunun arttığı ve büyük miktarlarda PG sentez edildiği *invivo* ve *invitro* olarak gösterilmiştir (43,48,49,60,69,70,72,73,74,76,82,95,100,101).

Yüksek miktarlarda PGE<sub>2</sub> üretimi tümör doku örneklerinde (60,70,72,73), kanda (60,69,72,73,85), BAL (49), plevra sıvısı (48,76,102) ve vücut sıvılarında gösterilmiştir. PG seviyelerindeki bu artış ve düzenli PG inhibitörü (NSAI) kullanan populasyonlarda malignite insidansındaki anlamlı azalma, tümör oluşumu, büyümesi ve yayılmasında PG'lerin çok önemli etkileri olduğunu desteklemektedir.

**Tümör oluşumuna etkileri:** PG'lerin mitojenle indüklenmiş lenfosit proliferasyonunu (61), lenfokin oluşumunu (62), aktive lenfositlerin direkt sitolizini (63,64), makrofaj ve NK hücrelerin malign hücrelere karşı sitotoksik etkisini (60), hemolitik plak formasyonunu (65) ve antikor üretimini inhibe edici etkileri, tümör oluşumunda rol oynamaktadır. Tcell mitojenlerine karşı normal kan hücrelerinin proliferatif yanıtı, PGE<sub>2</sub>'nin kontrolü altındadır (66). *İnvitro* çalışmalarda, indometazinin PGE<sub>2</sub> ile suprese olmuş lenfositlerin sitolitik etkilerini artırdığı gösterilmiştir (68). PG sentez inhibitörlerinin verilmesi, humoral ve hücrel immunitenin artması ile sonuçlanır (41,43,67,68). COX-2 enzimi birçok neoplazide yüksek oranda ekspresse olur ve tümör hücresinin bölünmesini sitümüle ederken, programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) inhibe eder (47,82).

**Tümör büyümesine etkileri:** Tümör büyümesi için gerekli olan neovaskülarite ve angiogenezis esnasında PG'lerin önemli etkileri vardır (73,75). Tümör dokusunda yeni damar oluşumunda COX-2 enziminin yüksek miktarlarda ekspresse olduğu tespit edilmiştir. Normal dokuda ve fizyolojik angiogenezisde ise sadece COX-1 enzimi ekspresse olmaktadır. COX-2

inhibitörlerinin antiangiogenetik etkileri hayvan deneylerinde gösterilmiştir (75,82).

**Tümör yayılımına etkileri:** PGE<sub>2</sub>'yi de içeren çeşitli humoral faktörler tümör hücrelerinin motilitesini artırmaktadır. İn vitro çalışmalarda metastatik tümör klonlarında PGE<sub>2</sub> üretiminin ve migrasyon yeteneğinin daha fazla olduğu, ortama PGE<sub>2</sub> ilavesinin tümör hücrelerinin migrasyon kapasitesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir (81).

Trombositler üzerine olan etkileri ile tümör hücresi, stroma ve neovaskülarite arasındaki ilişkide PG'lerin önemli rolü vardır (69,75). Akciğer ve karaciğer deneysel metastazlarında, kanla yayılan tümör hücrelerinin ekstravazasyonu ve/veya erken postekstravazasyon fazı esnasında, NK hücreleri metastaz formasyonunu inhibe etmede önemli rol oynamaktadır. Böylece NK hücrelerini inhibe eden PG'lerin lokal kanda artmış olması, hedef organlarda metastaz formasyonunun yerleşmesini kolaylaştırmaktadır (70). İndometazin tedavisinden sonra insanlarda, NK ve LAK hücrelerinin sitolitik aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir (71). Hayvan deneylerinde PG inhibitörlerinin doza bağımlı olarak metastazların sayısında ve boyutlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (75).

PG'ler bu etkileriyle, tümör dokusunun oluşmasını, büyümesini ve yayılmasını kolaylaştırabilir (43,66,70,71,75,80,95,96,97).

Tümörlü dokularda artmış PG'lerin kaynağının monosit, makrofaj gibi tümör ile ilişkili hücreler olduğu tahmin edilmektedir (77). Sitümüle edilmiş alveolar makrofajların artmış miktarda PGE<sub>2</sub> ürettiği invitro olarak gösterilmiştir (78).

PG seviyeleri ile tümör boyutu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (70,73,85).

Tümörün cerrahi rezeksiyonundan sonra artmış PGE<sub>2</sub> seviyelerinin normal düzeylere düştüğü belirlenmiştir (49,69,70).

İnsan meme, kolorektal ve kütanöz tümör ekstraktlarında artmış PG üretiminin agresif büyüme paterni ile ilişkili olduğu ve böylece yüksek neoplastik potansiyelin bir belirteci olabileceği ortaya atılmıştır (70,80,81).

Bazı insan ve hayvan deneylerinde PG sentezi inhibisyonunun tümör büyümesinde yavaşlama, metastazlarında azalma ve survide uzama ile sonuçlandığı gösterilmiştir (70,75,82,85,88,89,90,91,92,94).

Ayrıca hayvan deneylerinde ve invitro çalışmalarda NSAI ile, akciğer ve kolon kanserlerinde tümörögenезis inhibisyonu ve tümör eradikasyonu bildirilmiştir (75,86,88,89,90,91,92,93,94).

PG'lerin metastaz ile ilişkisi de araştırılmış, özellikle kolorektal kanserlerde akciğer ve karaciğer metastazlarında lokal ve periferel kanda PGE<sub>2</sub> seviyelerinin arttığı bulunmuş ve kolorektal kanserlerde PGE<sub>2</sub>'nin metastazların tespit edilmesinde kullanılabileceği iddia edilmiştir (70,95). Başka bir çalışmada meme kanseri ile kemik metastazları arasında bir ilişki bulunmuş, PGE<sub>2</sub> seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda, kemik metastazlarının daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (80,89). Hayvan deneylerinde PG sentez inhibitörleri metastaz gelişimini inhibe etmiştir (75,96).

Artmış COX-2 ekspresyonu ve PG seviyelerinin, evre I akciğer adenokarsinomlarında, mezotelyomada ve meme kanserlerinde prognostik anlamı olduğu rapor edilmiştir (85,100,101).

PG sentez inhibitörleri kanser tedavisinde çok geniş populasyonlarda kullanılmış, düzenli NSAI kullanımının özefagial, gastrik, kolorektal, mesane ve meme kanseri insidansını azalttığı bildirilmiştir (74,82,83,84,85,86,87,98,99).

Bu çalışmalar sonucunda PG'lerin tümör belirleyicisi olarak kullanılabileceğini (49,79), metastazların tesbit edilmesinde (80) ve survi değerlendirmesinde (79,100,101) yararlı olduğunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak:

- 1-Tümör dokusunda yüksek miktarlarda PGE<sub>2</sub> üretimi ve sekresyonu, tümörlü doku örneklerinde, periferal kanda, ve çeşitli biyolojik sıvılarda gösterilmiştir.
- 2-Tümör dokularında moleküler düzeyde COX-2 enziminin ekspresyonunun arttığı bulunmuştur.
- 3-Artmış COX-2 ekspresyonunun, tümör hücrelerinin bölünme, migrasyon, angiogenesis ve invazyon kapasitesinde artma, programlanmış hücre ölümünde azalma ve konak immunitesinin baskılanması ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.
- 4-Yüksek miktarlarda PGE<sub>2</sub> üretiminin agresif büyüme ve yüksek neoplastik potansiyel ile ilişkisi gösterilmiştir.
- 5-Çeşitli tümörlerin akciğer metastazlarında PGE<sub>2</sub> seviyelerinin arttığı bulunmuştur.
- 6-Başarılı tümör rezeksiyonu ile artmış PGE<sub>2</sub> seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir.
- 7-Yüksek PGE<sub>2</sub> seviyelerinin olduğu tümörlerde metastazların daha fazla olduğu gösterilmiştir.
- 8-Düzenli NSAI ilaç kullanan insanlarda çeşitli tümörlerin görülme sıklığının azaldığı meta analizlerle belirlenmiştir.
- 9-Deneysel olarak NSAI ilaçlarla tümör büyümesi, tümörogenesis inhibisyonu ve tümör eradikasyonu sağlandığı öne sürülmüştür.
- 10-Bazı çalışmalarda PGE<sub>2</sub>'nin tümör belirleyicisi olarak kullanabileceği iddia edilmiştir.

### 2.3. KULLANILAN PARAMETRELER

Çalışmamızda, sonuçlarımızı yorumlamak için hesaplanan temel istatistiksel parametreler aşağıda tanımlanmış ve formüle edilmiştir.

**Sensitivite:** Hasta olan grupta, testin doğru olarak tesbit ettiği olguların tüm hastalara oranıdır. % olarak ifade edilir. Testin hastaları doğru olarak saptayabilme yeteneği olarak tanımlanır. Hesaplanmasında:

Sensitivite = doğru (+) sonuçlar / doğru (+) sonuçlar + yanlış (-) sonuçlar x 100 formülü kullanılır.

**Spesifite:** Sağlıklı grupta testin doğru olarak sağlıklı bulduğu olguların tüm sağlıklı olgulara oranıdır. % olarak ifade edilir. Hastalıklı kişilerle, hasta olmayanları ayırdedebilme yeteneği olarak tarif edilebilir. Hesaplanmasında:

Spesifite = doğru (-) sonuçlar / doğru (-) sonuçlar + yanlış (+) sonuçlar x 100 formülü kullanılır.

**Pozitif Prediktif Değer (PPD):** Test sonucu müsbet çıkan bir hastanın gerçekte hasta olma olasılığıdır. Diğer bir tanımla, olumlu sonuç veren bir testin, hastalığın gerçekte varolduğunu gösterebilme yeteneği ya da ihtimalidir. % olarak ifade edilir. Hesaplanmasında:

PPD = doğru (+) sonuçlar / doğru (+) sonuçlar + yanlış (+) sonuçlar x 100 formülü kullanılır.

**Negatif Prediktif Değer (NPD):** Test sonucu menfi çıkan bir hastanın hasta olmama olasılığıdır. Başka bir deyişle, menfi sonuç veren bir testin hastanın gerçekte sağlam olduğunu isbat edebilme yeteneği olarak tanımlanabilir. % olarak ifade edilir. Hesaplanmasında:

NPD = gerçek (-) sonuçlar / gerçek (-) sonuçlar + yalancı (-) sonuçlar x 100 formülü kullanılır.

**Tanısal Verim:** Testin sonucuna göre, belli bir patoloji yönünden hasta ya da sağlam diye doğru olarak sınıflandırılabilen vakaların, tüm test edilen vakalara olan oranıdır. Nisbeten genel bir ölçüttür. Şu formülle hesaplanır:

TV = doğru (+) sonuçlar + doğru (-) sonuçlar / tüm sonuçlar x 100

### 3. MATERYAL METOD

2001-2002 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde yatırılarak tetkik edilen 100 plörezi olgusu ve kontrol grubu olarak seçilen 22 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Fizik muayene ve radyolojik değerlendirme ile plörezi saptanan olguların hepsine plevra ponksiyonu yapılarak alınan plevra sıvısında rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik çalışmalar yapıldı. Gerekli vakalarda kesin tanı için daha ileri tanı yöntemleri uygulandı.

Etyolojik tanı için aşağıdaki kriterler arandı.

**Malign plörezi:** Plevra sıvısı, plevra biopsisi ve/veya akciğer parankimindeki lezyondan alınan örneklerde malign hücrelerin görülmesi.

**Tüberküloz plörezi:** Plevra sıvısı ve/veya plevra biopsisi örneklerinde tüberküloz ile uyumlu kazeifiye granülomların varlığı veya tüberküloz kültür pozitifliği

**Parapnömonik plörezi:** Pnömoni ile uyumlu anamnez, akut ateş, pürülan balgam, uygun fizik muayene bulguları ile antibiyotik tedavisine yanıt veren akciğer grafisindeki infiltrasyonların varlığı

**KKY:** Uygun anamnez, fizik muayene ve radyolojik görünüm yanında diüretik tedavi ile düzelen plevral effüzyon, kardiomegali, dolgun venler ve pretibial ödem varlığı, ayrıca diğer plörezi nedenlerinin ekarte edilmesi

**KBY:** Serum üre ve kreatin değerlerinin yüksek olması yanında periferik ödem, proteinüri, hipoalbuminemi varlığı ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi

**Karaciğer sirozu:** Biopsi ile isbatlanmış karaciğer parankim hasarı, hipoalbuminemi, portal hipertansiyon ve ascites varlığı,

Yukarıdaki kriterlere uymayan veya birden çok olası plörezi nedeni düşünülen hastalar ile torasentez işleminden an az 4 gün önce NSAİ ilaç kullanımını olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan olgular malign-benign, transüda-eksuda ve spesifik tanı grubu grubu olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Malign grupta; akciğer kanseri, mezotelyoma ve metastatik kanserler, benign grupta; tüberküloz, parapnömonik, KKY, KBY, hipoproteinemi ve siroz tanıları almış olgular yer aldı. KKY, KBY, hipoproteinemi ve siroz nedeniyle oluşmuş sıvılar transüda grubu olarak, bunların dışında kalan olgular ise eksuda grubu olarak belirlendi. Spesifik tanı grubunda ise akciğer kanseri, mezotelyoma, metastatik akciğer kanseri, tüberküloz plörezi, parapnömonik plörezi ve transüda olguları değerlendirildi. Olguların plörezi nedenleri tablo 5’de, olguların ve kontrol grubunun genel özellikleri ise tablo 6 ve 7’de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan olgulardan eş zamanlı plevra sıvısı ve periferik venöz kan örnekleri alındı. Hemoliz ve pıhtılaşma görülen numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Numuneler; tüp içerisinde spontan enzimatik reaksiyonun devam etmemesi için 25µg indometazin ve koagülasyonu engellemek için 5mg EDTA bulunan polipropilen test tüplerine konuldu. 5000 devir/dk’da 10 dk. santrifüj edildikten sonra süpernatantlar alınarak çalışma gününe kadar –80 °C’de saklandı.

Ölçümler, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD laboratuvarında PGE<sub>2</sub> High Sensitivity Enzyme Immunoassay Kit (Assay Designs, Inc.) marka ticari kit kullanılarak topluca yapıldı. 100 µl numune, PGE<sub>2</sub> konjugatı ve monoclonal PGE<sub>2</sub> antikoru mikrolitre plaklarında 4°C’de 24 saat inkube edildi. İnkubasyon sonrası plaklar yıkandı. p-nitrophenyl phosphate solusyonu ilave edilerek 37 °C’de 1 saat daha inkube edildi ve EL<sub>x</sub>800 Universal Mikroplate Reader (Biotec Instruments Inc.) kullanılarak PGE<sub>2</sub> düzeyleri 405 nm de kolorimetrik olarak belirlendi. Elde edilen değerler standartlardan oluşturulan eğri kullanılarak logaritmik yöntemle pg/ml birimine çevirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak değerlendirildi. Bağımsız iki

grubun karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi, çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Vallis varyans analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  olduğu durumlarda Post-Hoc olarak Bonferonni düzeltmeli Mann –Whitney U testi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. PGE<sub>2</sub> değerlerinin tanısal değeri, sensitivite ve spesifite ile belirlendi. Bu amaçla en uygun cut-off noktasının tesbitinde Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analizi kullanıldı.



**Tablo:5** Olguların Plörezi Nedenleri

TANI	OLGU SAYISI
<b>A- MALİGN EFFÜZYONLAR</b>	<b>55</b>
1- AKCİĞER CA	24
EPİDERMOİD CA	14
ADENO CA	7
KÜÇÜK HÜCRELİ CA	3
2- METASTATİK AKCİĞER CA	18
MEME CA	8
LENFOMA	3
BÖBREK CA	2
MİDE CA	1
PROSTAT CA	1
RABDOMYOSARKOM	1
PRİMERİ BİLİNMEYEN	2
3- MEZOTELYOMA	13
<b>B-BENİGN EFFÜZYONLAR</b>	<b>45</b>
1- TÜBERKÜLOZ	18
2- PARAPNÖMONİK	12
3- TRANSÜDA	15
KKY	7
KBY	3
HİPOPROTEİNEMİ	3
SİROZ	2
<b>TOPLAM</b>	<b>100</b>
<b>1-) EKSUDA GRUBU</b>	<b>85</b>
1- MALİGN EFFÜZYONLAR	55
2- TÜBERKÜLOZ	18
3- PARAPNÖMONİK	12
<b>2-) TRANSÜDA GRUBU</b>	<b>15</b>
1- KKY	7
2- KBY	3
3- HİPOPROTEİNEMİ	3
4- SİROZ	2
<b>TOPLAM</b>	<b>100</b>

**Tablo:6** Vaka Grubunun Genel Özellikleri ve PGE<sub>2</sub> Seviyeleri

NO	AD	YAŞ	Cinsiyet	Sigara	TANI	Plevra sıvısı PGE <sub>2</sub> (pg/ml)	Plazma PGE <sub>2</sub> (pg/ml)
1	G.A	34	K	-	Metastatik (Meme Ca)	183,60	229,75
2	M.A.B	73	E	-	Akciğer Ca (Epidermoid)	108,15	166,05
3	H.S	40	K	-	Parapnömonik	272,60	81,95
4	Ş.İ	26	E	+	KBY	108,15	217,50
5	S.G	49	K	-	Metastatik (Meme Ca)	23,65	99,40
6	N.E	49	K	-	Metastatik (Meme Ca)	56,10	90,60
7	Y.A	66	E	-	Metastatik (Mide Ca)	143,00	129,50
8	S.A	48	E	+	Metastatik ( primer?)	90,00	117,55
9	S.Ç	18	K	-	Parapnömonik	120,50	123,60
10	K.K	77	K	-	Metastatik ( primer?)	124,50	101,05
11	M.K	66	K	-	Mezotelyoma	61,30	65,20
12	K.K	58	K	+	KBY	52,70	62,20
13	Ş.B	41	E	+	Siroz	57,55	61,45
14	F.K	75	K	-	Parapnömonik	21,85	86,35
15	N.Ç	61	E	+	Akciğer Ca (Epidermoid)	441,85	294,90
16	M.A	47	E	+	Mezotelyoma	56,35	85,65
17	P.D	63	K	-	Metastatik (Meme Ca)	36,80	70,80
18	C.S	62	E	-	Akciğer Ca (Epidermoid)	232,10	213,00
19	M.D	84	E	-	Mezotelyoma	78,35	103,55
20	M.K	59	E	+	Akciğer Ca (Epidermoid)	272,60	82,60
21	H.A	73	E	+	Akciğer Ca (Epidermoid)	420,85	205,15
22	H.H	21	E	+	Tüberküloz Plörezi	27,40	67,95
23	S.A.K	52	E	+	Parapnömonik	50,90	85,65
24	H.B	66	E	-	Akciğer Ca (Epidermoid)	523,15	871,90
25	G.A	73	K	-	KKY	22,05	62,30
26	Z.S	36	K	-	Tüberküloz Plörezi	290,25	86,35
27	M.D	72	E	-	KKY	93,20	101,45
28	İ.A	53	E	-	Akciğer Ca (Adeno Ca)	1000,0	60,20
29	Ş.Y	18	E	+	Tüberküloz Plörezi	441,85	213,05
30	F.K	42	K	-	Metastatik(Rabdomyosarkom)	161,50	155,70
31	H.A	60	K	-	Tüberküloz Plörezi	268,65	279,80
32	S.T	72	K	-	Akciğer Ca (Adeno Ca)	252,35	155,70
33	H.K	70	E	-	Akciğer Ca (Adeno Ca)	117,25	155,00
34	M.Ö	73	E	-	Metastatik (Prostat Ca)	126,00	158,50
35	A.A	67	K	-	Hipoproteinemi	95,05	259,50

36	M.U	46	E	+	Akciğer Ca (Küçük hücreli)	95,70	197,90
37	H.İ	70	K	-	Metastatik (Meme Ca)	47,95	33,55
38	K.T	36	E	+	Tüberküloz Plörezi	401,25	77,40
39	A.D	70	E	-	Akciğer Ca (Epidermoid)	210,30	76,95
40	H.K	73	K	-	Akciğer Ca (Epidermoid)	86,15	105,75
41	V.Y	54	K	-	Hipoproteinemi	69,45	95,00
42	M.O	72	E	+	Parapnömonik	60,00	58,60
43	S.A.	24	E	-	Tüberküloz Plörezi	108,15	23,90
44	S.K	76	K	-	Mezotelyoma	43,50	67,55
45	H.N	57	K	-	Akciğer Ca (Adeno Ca)	217,85	99,75
46	H.A.K	81	E	-	Parapnömonik	97,50	39,40
47	C.B	69	K	-	Tüberküloz Plörezi	40,35	36,60
48	Z.A	44	K	-	Metastatik (Meme Ca)	43,50	76,45
49	H.I	50	K	-	Siroz	102,65	62,85
50	H.A	53	E	+	Akciğer Ca (Epidermoid)	608,15	64,05
51	E.D	20	K	-	Tüberküloz Plörezi	76,55	108,50
52	E.Ş	65	K	-	Parapnömonik	84,10	52,50
53	R.K	66	K	-	Metastatik (Lenfoma)	58,75	63,70
54	Ş.A	73	E	-	Mezotelyoma	172,05	112,50
55	A.U	35	K	-	Metastatik (Lenfoma)	295,35	34,45
56	N.O	73	K	-	Metastatik (Meme Ca)	90,45	48,70
57	M.Z	72	E	-	KKY	60,00	35,60
58	M.B	31	E	-	Tüberküloz Plörezi	303,70	212,45
59	E.V	50	K	-	Akciğer Ca (Küçük hücreli)	307,75	154,75
60	E.A	62	E	+	Parapnömonik	183,60	103,15
61	M.M	47	K	-	Hipoproteinemi	57,50	27,80
62	G.K	32	K	-	Tüberküloz Plörezi	899,00	29,85
63	K.S	38	K	-	Metastatik (Meme Ca)	45,25	51,30
64	D.C	63	K	-	Mezotelyoma	53,45	106,60
65	M.S	20	E	-	Parapnömonik	295,35	45,85
66	D.K	72	E	+	Akciğer Ca (Epidermoid)	644,75	199,40
67	İ.D	66	E	+	Mezotelyoma	298,20	54,10
68	İ.Ö	59	E	+	Tüberküloz Plörezi	108,15	20,15
69	G.Y	73	K	-	KKY	78,70	38,50
70	H.K	47	K	-	Mezotelyoma	123,10	76,35
71	H.K	39	K	-	KKY	72,25	55,45
72	A.P	75	E	-	Tüberküloz Plörezi	148,85	157,25
73	İ.A	52	E	+	Akciğer Ca (Epidermoid)	300,90	87,75
74	N.Ş	43	K	-	Parapnömonik	287,15	57,15
75	K.Ç	75	E	-	Metastatik (Böbrek Ca)	157,10	53,45
76	H.A.K	64	E	-	Metastatik (Böbrek Ca)	122,05	73,75
77	H.Ö	41	E	-	Tüberküloz Plörezi	701,85	64,15

78	F.A	60	E	-	Akciğer Ca (Epidermoid)	139,35	60,50
79	M.Ş	47	E	+	Tüberküloz Plörezi	691,40	649,75
80	M.Ç	71	E	-	Mezotelyoma	71,40	68,45
81	H.A	67	K	-	Akciğer Ca (Adeno Ca)	224,70	77,40
82	A.K	24	K	-	Tüberküloz Plörezi	431,75	41,40
83	A.A	19	E	-	Metastatik (Lenfoma)	97,40	76,35
84	M.Ü	49	E	+	Mezotelyoma	190,05	113,80
85	A.Y	61	K	-	KKY	209,65	99,00
86	N.M	50	K	+	KBY	145,00	100,45
87	D.E	63	E	-	Akciğer Ca (Epidermoid)	103,10	37,65
88	G.S	65	K	-	Parapnömonik	246,05	229,90
89	G.C	42	K	-	Tüberküloz Plörezi	132,85	33,35
90	F.C	73	K	-	Mezotelyoma	347,35	102,40
91	D.Ş	65	E	+	Akciğer Ca (Küçük hücreli)	236,30	77,30
92	H.H.C	56	E	-	Akciğer Ca (Adeno a)	145,55	91,90
93	M.A	37	E	-	Tüberküloz Plörezi	210,60	87,05
94	A.S	67	E	-	Mezotelyoma	91,00	84,55
95	F..B	68	K	-	Tüberküloz Plörezi	269,45	79,10
96	T.A	61	K	-	Mezotelyoma	151,55	74,75
97	F.Y	46	K	-	KKY	175,75	109,40
98	S.S	68	E	-	Parapnömonik	146,85	58,60
99	M.G	72	E	+	Akciğer Ca (Adeno ca)	540,95	160,75
100	A.B	58	E	-	Akciğer Ca (Epidermoid)	500,70	217,50

**Tablo:7 Kontrol Grubunun Genel Özellikleri ve Plazma PGE<sub>2</sub> Seviyeleri**

NO	AD	YAŞ	Cinsiyet	Sigara	PLAZMA PGE <sub>2</sub> (pg/ml)
1	M.D	38	erkek	+	68,50
2	O.E	37	kadın	-	98,00
3	R.A	46	erkek	+	113,70
4	H.A	47	kadın	-	73,80
5	A.B	42	erkek	+	105,20
6	İ.Ü	36	erkek	+	61,40
7	B.K	44	erkek	+	86,00
8	A.D	39	erkek	+	83,50
9	A.R.A	49	erkek	+	112,00
10	M.Ö	45	erkek	+	102,10
11	S.Ş	46	kadın	-	99,40
12	M.T	53	kadın	-	84,80
13	N.K	75	kadın	-	96,70
14	N.H	65	kadın	-	62,30
15	K.G	70	kadın	-	75,50
16	N.G	47	kadın	-	52,20
17	A.T	37	kadın	-	102,40
18	A.Y	62	kadın	-	61,50
19	F.B	75	erkek	-	101,00
20	A.B	74	erkek	-	107,20
21	S.Ö	51	erkek	-	56,00
22	İ.C	69	erkek	-	88,40

## 4.BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 18-84 arasında değişen 55 erkek, yaşları 18-89 arası değişen 45 kadın olgu dahil edildi. Kontrol grubu olarak da yaşları 35-75 arası değişen 12 erkek, 10 kadın alındı. Olguların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ile cinsiyet ve sigara dağılımları tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo:8** Yaş ortalamaları, cinsiyet ve sigara dağılımları

	Cinsiyet	No	Yaş ortalaması	Sigara	
				içen %	içmeyen%
OLGU GRUBU	erkek	55	55.5±17,7	43.6	56.4
	kadın	45	57.0±16,1	2.2	97.8
	toplam	100	56.1±16,9	25	75
KONTROL GRUBU	erkek	12	50.7±14,0	66.7	33.3
	kadın	10	53.9±13.4	0	100
	toplam	22	52.1±13,5	36.3	63.6

Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet ve sigara dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Olguların plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyleri ortalama 201,9 pg/ml, olguların plazma PGE<sub>2</sub> düzeyleri ortalama 113,7 pg/ml, kontrol grubunun plazma PGE<sub>2</sub> düzeyleri ortalama 86.0 pg/ml olarak bulundu. Olguların plevra sıvısı ve plazma PGE<sub>2</sub> düzeyleri Tablo 6'da, kontrol grubunun plazma PGE<sub>2</sub> düzeyleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Malign grupta plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyleri ortalama 206.75±188 pg/ml, benign grupta plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyleri ortalama 195.66±190 pg/ml idi ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu.(p>0.05)

Olguların transüda grubunda plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyleri ortalama 93,3±50 pg/ml, eksuda grubunda ise 221,0±197 pg/ml idi ve istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı.(p=0.005)

Eksuda grubundaki effüzyonları, transüdalardan ayırmada plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyinin tanısal değerinin belirlenmesi için, ROC Curve metodu ile farklı sınır değerlerde sensitivite, spesifite ve tanısal verim hesaplandı. Sensitivite, spesifite ve tanısal verimin en yüksek olduğu değer sınır değer olarak belirlendi. Belirlenen sınır değere göre sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanısal verim tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** Transüda-eksuda Ayırımında Plevra Sıvısı PGE<sub>2</sub> Düzeyinin Tanısal Değeri

sınır değer pg/ml	Sensitivite %	Spesifite %	PPD %	NPD %	Tanısal Verim %
112.7	63.5	80	94.7	27.9	66

Olguların plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyi en yüksek akciğer kanseri grubunda (322,1 pg/ml) bulundu. Daha sonra sırasıyla tüberküloz tabiatlı plörezi (308,4 pg/ml), parapnömonik (155,5 pg/ml), mezotelyoma (133,7 pg/ml), metastatik akciğer kanseri (105,7 pg/ml) ve transüda (93,3 pg/ml) grubu gelmekteydi. Olgu gruplarının ortalama plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Ortalama Plevra Sıvısı PGE<sub>2</sub> Düzeyleri

	PGE <sub>2</sub> pg/ml	Sayı
Akciğer Kanseri	322,1± 223,9	24
Tüberküloz	308,4± 248,0	13
Parapnömonik	155,5± 98,7	18
Mezotelyoma	133,7± 96,8	12
Metastatik Akciğer Kanseri	105,7± 67,6	18
Transüda	93,3± 49,9	15
TOPLAM	201,9 ±188,4	100

Akciğer kanseri grubu ile, parapnömonik ( $p=0.02$ ), mezotelyoma ( $p=0.002$ ), metastatik akciğer kanseri ( $p<0.001$ ), transüda ( $p<0.001$ ) grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı. Akciğer kanseri grubu ile tüberküloz plörezi grubu arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.5$ ).

Akciğer Kanseri tanısında plevra sıvısı  $PGE_2$  düzeyinin tanısal değerinin belirlenmesi için ROC Curve metodu kullanıldı. Sensitivite ve spesifitenin birbirine en yakın olduğu değer ve tanısal verimin en yüksek olduğu değer sınır değer olarak belirlendi. Bu iki sınır değere göre sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanısal verim tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Akciğer Kanseri Tanısında Plevra Sıvısı  $PGE_2$  Düzeyinin Tanısal Değeri

sınır değer pg/ml	Sensitivite %	Spesifite %	PPD %	NPD %	Tanısal Verim %
210	70.8	76.3	48.5	89.2	75
300	41.6	89.5	55.6	82.9	78

Olguların ortalama plazma  $PGE_2$  düzeyleri, malign grupta  $121,7\pm 117$  pg/ml, benign grupta  $104,0\pm 105$  pg/ml, kontrol grubunda  $86,0\pm 19$  pg/ml olarak bulundu ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Olguların eksuda grubunda plazma  $PGE_2$  düzeyi ortalama  $117,5 \pm 118$  pg/ml, transüda grubunda  $92,6\pm 65$  pg/ml, kontrol grubunda ise  $86,0 \pm 19$  pg/ml idi ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p>0.05$ )

Plazma  $PGE_2$  düzeyi en yüksek Akciğer kanseri grubunda ( $163,1$  pg/ml) bulundu. Daha sonra sırasıyla tüberküloz tabiatlı plörezi ( $126,0$  pg/ml), transüda ( $92,6$  pg/ml), metastatik akciğer kanseri ( $92,5$  pg/ml), mezotelyoma ( $85,8$  pg/ml) ve parapnömonik ( $85,2$  pg/ml) grubu gelmekteydi. Akciğer kanseri grubu ile, transüda ( $p<0.05$ ), metastatik akciğer kanseri ( $p<0.05$ ), mezotelyoma ( $p=0.05$ ), parapnömonik ( $p<0.05$ ) grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı.

Akciğer kanseri grubu ile tüberküloz plörezi grubu arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ortalama plazma PGE<sub>2</sub> düzeyleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12: Ortalama Plazma PGE<sub>2</sub> Düzeyleri**

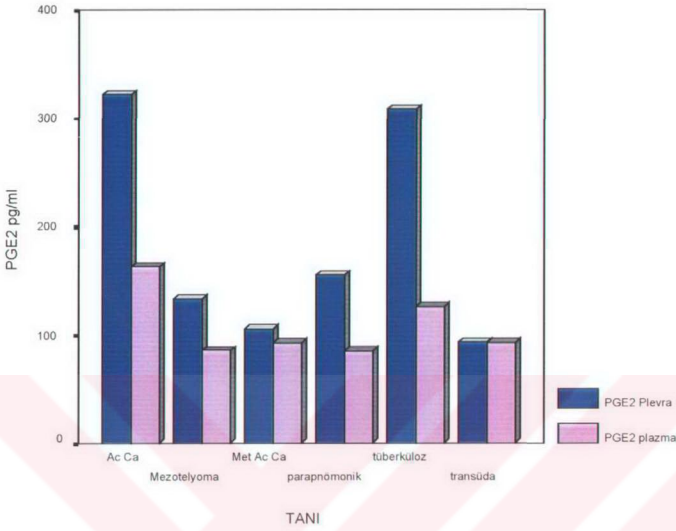
	PGE <sub>2</sub> pg/ml	Sayı
Akciğer Kanseri	163,1 ± 164.6	24
Tüberküloz	126,0 ± 150,2	13
Metastatik Akciğer Kanseri	92,5 ± 50.6	18
Mezotelyoma	85,8 ± 20,0	12
Parapnömonik	85,2 ± 51,9	18
Transüda	92,6 ± 65,1	15
Kontrol	86,0 ± 19,3	22
TOPLAM	108,7 ± 102,1	122

Çalışmada Plevral sıvı ve plazma PGE<sub>2</sub> düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.

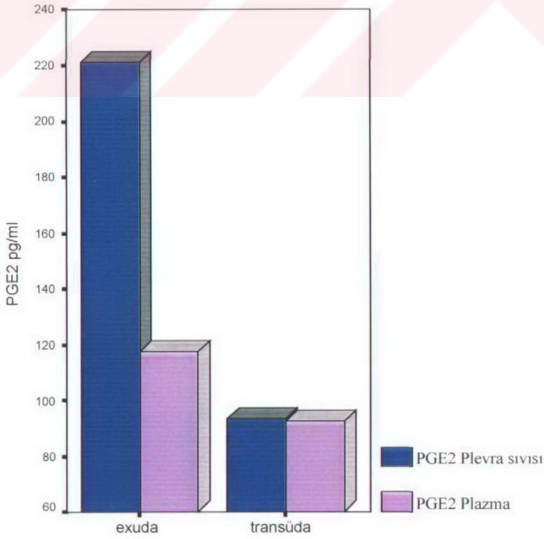
Plevral sıvı/plazma PGE<sub>2</sub> oranları eksuda grubunda 2,76±4, transüda grubunda 1,24±1 olarak bulundu. Plevral sıvı/plazma PGE<sub>2</sub> oranları en yüksek tüberküloz plörezi grubunda, en düşük transüda grubunda bulundu. Transüda-eksuda, malign-benign gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Olgu grupları arasında ise sadece akciğer kanseri ile metastatik akciğer kanseri ( $p<0.01$ ) ve transüda ( $p<0.01$ ) grupları arasında fark vardı. Olgu gruplarına göre plevral sıvı/plazma PGE<sub>2</sub> oranları Tablo 13’de gösterilmiştir.

**Tablo 13: Plevral sıvı/ plazma PGE<sub>2</sub> Oranları**

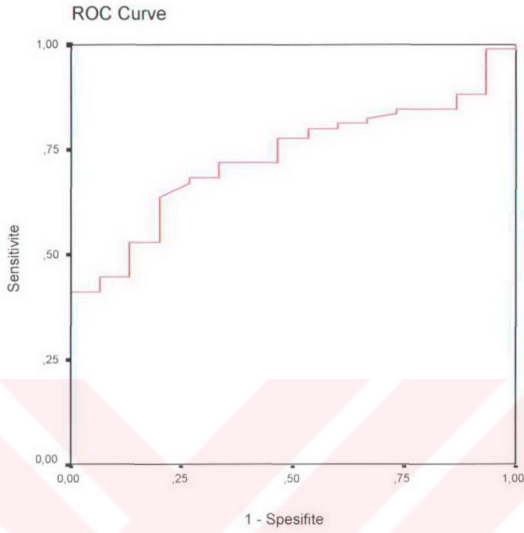
	PGE <sub>2</sub> pg/ml	Sayı
Tüberküloz	4,91±7,0	24
Akciğer Kanseri	2,95±3.42	13
Parapnömonik	2,26±1,87	18
Mezotelyoma	1,64±1,40	12
Metastatik Akciğer Kanseri	1,51±1.87	18
Transüda	1,24±0,61	15
TOPLAM	2,53±3,75	100



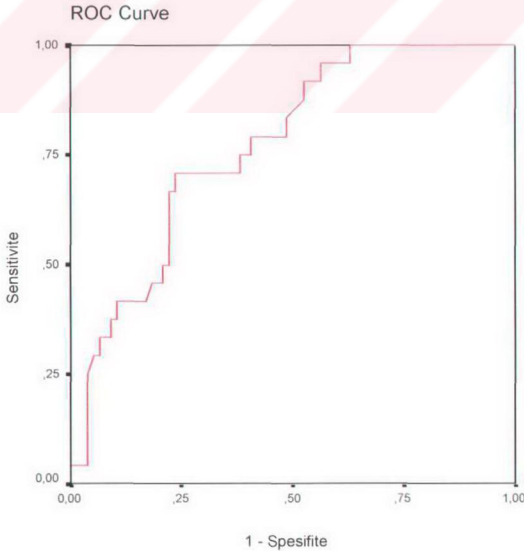
Şekil:3 Olgu gruplarının ortalama plevra sıvısı ve plazma PGE<sub>2</sub> seviyeleri



Şekil:4 Transüda ve eksuda grubunun ortalama plevra sıvısı ve plazma PGE<sub>2</sub> seviyeleri



Şekil :5 Eksuda transüda ayrımında plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyinin tanısal değeri



Şekil:6 Akciğer kanserinde plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyinin tanısal değeri

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Plöreziler, akciğerle ilgili veya akciğer dışı çok çeşitli hastalıklarda ortaya çıkabilen ve sık karşılaşılan bir klinik durumdur. Plörezilerin etyolojik tanısı için birçok invaziv ve noninvaziv tanı yöntemi kullanılmasına rağmen, gerçek etyolojiyi belirlemek her zaman mümkün olmamaktadır (8,20,21,22).

Etyolojik tanı için ilk adım transüda-eksuda ayırımının yapılmasıdır. Bu ayırım için günümüzde standart yöntem olarak Light kriterleri kabul edilmektedir (2,5,10,11,12).

Transüdatif effüzyonlar etyolojik tanı açısından genellikle problem oluşturmazken, eksudatif sıvıların tanısı için halen çeşitli biyolojik ve immunolojik maddeler araştırılmaktadır.

Özellikle malign effüzyonlarda erken tanı, doğru evrelendirme, tedaviye cevabın izlenmesi ve erken nükslerin saptanmasında sağlayacağı büyük katkılardan dolayı, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir tümör belirleyiciye ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda akciğer kanserinin erken tanısında güvenilir bir tümör belirleyicisi bulunamamıştır (23,26,27,29).

PG'ler hemen hemen tüm organ ve dokularda bulunan ve vücudun hemen her yerinden sentez edilebilen hücresel metabolizmanın lokal düzenleyicisidirler (41,42,43,47,48).

PG'ler proinflamatuvar, immün sistemi baskılayıcı, çeşitli hücrelerin sitolitik ve sitotoksik etkilerini inhibe edici etkileri nedeniyle malign hastalıklarda yoğun olarak araştırılmaktadır (43,61,62,63,64).

McLemore ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (72), diagnostik torakotomi ile 42 akciğer kanserli hastanın normal ve tümörlü akciğer dokusunda PGE<sub>2</sub> seviyeleri araştırılmış; tümör dokularının normal dokuya göre yüksek miktarlarda PGE<sub>2</sub> içerdiği tesbit edilmiştir. Akciğerin metastatik tümörlerinde PGE<sub>2</sub> miktarının, primer akciğer tümörlerine göre düşük, normal dokudaki PGE<sub>2</sub> seviyeleri ile benzer olduğu bulunmuştur.

Chiabranda ve ark.'larının yaptığı çalışmada (73), farelerde deneysel oluşturulmuş akciğer karsinomlarında, PGE<sub>2</sub> seviyelerinin normal dokuya göre yüksek olduğu ve tümör büyümesi esnasında PGE<sub>2</sub> üretiminin arttığı tesbit edilmiştir.

Bennet ve ark.'ları (77) da benzer şekilde insan akciğer kanserli dokularda normal dokulara göre PGE<sub>2</sub> aktivitesinin arttığını göstermişlerdir.

Lau ve ark.'ları (60), kültüre edilmiş akciğer kanseri dokularında E serisi PG'lerin salınma ve sentezlenmesinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

Hendrick ve ark.'larının (69), 29 akciğer kanserli ve 18 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, plazma PGEM seviyelerini, malign grupta (133.3 pg/ml), kontrol grubuna göre (99.4 pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Narisawa ve ark.'ları (70), 44 kolorektal kanserli hastada, periferik kanda PGE<sub>2</sub> seviyesini, akciğer metastazı olan grupta (115.3 pg/ml), metastaz olmayan gruba göre (42 pg/ml) anlamlı yüksek bulmuşlardır.

Funahashi ve ark.'ları (49), 73 primer akciğer kanserli, 11 akciğer dışı organ karsinomlu ve çeşitli benign hastalığı olan 24 hastanın BAL sıvısında PGE<sub>2</sub> içeriğini ölçmüşler ve PGE<sub>2</sub> seviyesini, akciğer kanserli grupta (283.7 pg/ml) ve akciğer metastazı olan grupta (278.3 pg/ml), akciğer metastazı olmayan (22.6 pg/ml) ve benign akciğer hastalığı olan (27.2 pg/ml) gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Literatürde plevral sıvıda PGE<sub>2</sub> seviyesini değerlendiren 3 çalışma vardı. Bunlardan Valone (102) çalışmasında, plevral veya peritoneal effüzyonlu 25 hastada malign ve nonmalign grup arasında anlamlı fark yoktu. Ancak bu çalışmada malign grup içinde sadece 2 akciğer kanserli olgu yer almaktaydı.

Ikuta ve ark.'ları (76), 23 malign, 14 tüberküloz ve 6 transüda vasıflı plevral sıvıda PGE<sub>2</sub> seviyelerini ölçmüş, malign grupta ortalama 570.4 pg/ml, tüberküloz grubunda 345.0 pg/ml, transüda grubunda 211.2 pg/ml olarak tesbit etmişler ve malign grupta tüberküloz ve transüda grubuna göre PGE<sub>2</sub> düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Jenkinson ve ark.'larının yaptığı (48), 26 hastalık bir çalışmada plevral sıvı PGE düzeyinin eksuda grubunda (279.6 pg/ml ), transüda grubuna göre (27.3 pg/ml) anlamlı ölçüde arttığı bulunmuş, akciğer kanserli grup (336 pg/ml) ile tüberküloz grubu (372 pg/ml) arasında fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada ortalama plazma PGE konsantrasyonları malign grupta 170 pg/ml, kontrol grubunda 140 pg/ml olarak tesbit edilmiş ve her iki grup arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmada plevral sıvı ve plazma PGE seviyeleri arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ortalama plevral sıvı PGE<sub>2</sub> seviyeleri eksuda grubunda 221.0 pg/ml, transüda grubunda 93.3 pg/ml olarak bulundu ve aralarındaki fark anlamlı idi.

Plevral sıvı PGE<sub>2</sub> düzeyleri akciğer kanserli grupta 322.1 pg/ml tüberküloz grubunda 308.4 pg/ml olarak tesbit edildi. Akciğer kanseri grubu diğer tüm gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek olmasına rağmen, tüberküloz grubu ile arasında fark yoktu.

Çalışmamızda plazma PGE<sub>2</sub> konsantrasyonu, malign grupta 121.7 pg/ml, benign grupta 104.0 pg/ml idi ve aralarında fark yoktu. Transüda-eksuda grupları arasında da plazma PGE<sub>2</sub> konsantrasyonu açısından fark bulunamadı.

Çalışmamız, transüda-eksuda arasındaki anlamlı fark yönünden Ikuta (76) ve Jenkinson (48) çalışmasına, akciğer kanseri ve tüberküloz grubundaki yüksek seviyeler bakımından Jenkinson (48) çalışmasına, metastatik kanser grubunda anlamlı fark olmaması yönünden Valone (102) ve McLemore (72) çalışmasına, plazma PGE<sub>2</sub> konsantrasyonunun malign ve benign grup arasında fark olmaması yönünden Jenkinson (48) çalışmasına, akciğer kanseri ve kontrol grubu plazma PGE<sub>2</sub> seviyeleri açısından Hendrick (69) çalışmasına benzerlik göstermekteydi.

PG'lerin majör üretim ve sekresyon yeri akciğerlerdir. Monosit, makrofaj, akciğer fagositleri, akciğer epitelyal hücreleri, parankimal mast hücreleri ve bronşial düz kas hücreleri büyük miktarlarda PG üretir (55,56,58).

Akciğer kanserlerinde yüksek PGE<sub>2</sub> seviyeleri artmış COX enzim ekspresyonuna (47), seçici enzim indüksiyonuna (60,73), sitümüle olmuş hücrelerden özellikle de alveolar makrofajlardan fazla miktarlarda sentezlenmesine (48,49) veya direkt tümör dokusu tarafından sentezlenip salgılanmasına (48,49,60,70,72,73) bağlı olabilir.

Periferel kandaki PG'lerin % 90'dan fazlası akciğerlerden ilk geçişte elimine olur. Bu nedenle plazma konsantrasyonu genellikle hedef dokuda üretilen PG miktarını yansıtmaz (48). Plevral sıvıdaki PG'lerin lokal olarak oluştuğu mantıklı görünmektedir. Çalışmamızda eş zamanlı pleural sıvı ve plazma PGE<sub>2</sub> konsantrasyonlarının korelasyon göstermemesi bu görüşle açıklanabilir.

Metastatik kanserlerde PGE<sub>2</sub> seviyelerinin düşük olması çeşitli tümör tiplerinin, akciğer tümöral hücreleri kadar PG sentez ve salınım kapasitesine sahip olmaması ile açıklanabilir.

Tüberkülozda PGE<sub>2</sub> seviyelerinin yüksek bulunması; tüberkülozda hakim hücre grubu olan lenfositler ve aktive makrofajlardan PG salınmasıyla, basil polisakkaritlerinin mononükleer hücre PGE<sub>2</sub> üretimini artırmasıyla açıklanabilir. Ayrıca Myc. Tuberculosis organizması direkt olarak ya da pleural hücreleri uyarak PG üretilmesini sağlayabilir (48,103). Tüberkülozda artmış PG üretiminin konak immunitésinin baskılanmasında rolü olduğu düşünülmektedir (59).

Transüdalarda düşük miktarlar primer pleural hastalığın olmadığını göstermektedir.

Literatürler incelendiğinde, PGE<sub>2</sub>'nin akciğer kanserindeki doku konsantrasyonu, hemen hemen tüm çalışmalarda yüksek olarak tesbit edilmesine rağmen, periferel kan ve pleural sıvıda çelişkili sonuçlar bildirilmiş ve bizim çalışmamız da dahil olmak üzere istenilen tanı değeri elde edilememiştir. Bunun nedenleri olarak; PGE<sub>2</sub>'nin kimyasal olarak instabil olması, yarı ömrünün kısa olması, hızla metabolitlerine dönüşmesi, örneklerin toplanması veya hazırlanması esnasında uzamış saklama süresi, derinin travmatizasyonu,

pıhtılaşma, kan elemanlarının mekanik parçalanması gibi birçok faktörden etkilenmesi sayılabilir (104,105).

Sonuç olarak, transüda-eksuda ayırımında PGE<sub>2</sub> kullanılması uygun değildir. Çünkü hem kompleks, ölçümü zaman alıcı ve pahalı, hem de Light kriterleri kadar sensitif ve spesifik değildir.

PGE<sub>2</sub>'nin malign-benign ayırımında da kullanımı uygun değildir. Çünkü hem tüberkülozda da yüksek olabilmekte hem de metastatik kanserler ve mezotelyomada düşük bulunabilmektedir.

Çalışmamızda, plevral sıvı PGE<sub>2</sub> düzeyinin, akciğer kanserinin tanısında sensitivitesi % 70.8, spesifitesi % 76.3 olarak tesbit edildi. PGE<sub>2</sub> konsantrasyonlarının tüberküloz grubunda da yüksek bulunması tanı değerini azaltan en önemli faktördür. Tüberküloz grubu çıkarıldığında 210 pg/ml sınır değerinde, spesifite % 88'e, tanısal verimlilik % 82.9'a çıkmaktadır.

İdeal bir tümör belirleyicisini klinik kullanımda güvenilir ve faydalı kabul edebilmek için sensitivitenin % 50 ve üzerinde, spesifisitenin % 95 ve üzerinde olması uygun görülmüştür (24). Buna göre, plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyinin akciğer kanseri tanısında tümör belirleyicisi olarak kullanımının uygun olmadığı, ancak şüpheli durumlarda ayırıcı tanıda yararlı olabileceği kanaatine varıldı.

## 6 . ÖZET

Bu çalışmaya 2001-2002 yılları arasında, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde yatırılarak tetkik edilen 100 plörezi olgusu ve kontrol grubu olarak seçilen 22 sağlıklı birey dahil edildi.

Plevra sıvıları, tanılarına göre transüda-eksuda, malign-benign ve spesifik tanı grupları olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve olgular bu üç grupta incelendi.

Olguların plevra sıvısı ve plazma PGE<sub>2</sub> düzeyleri eş zamanlı olarak EIA yöntemi ile belirlendi.

Transüda-eksuda grupları arasında plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> seviyeleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulundu (p=0.005). Eksudatif sıvıların ayırt edilmesinde sınır değer 112.7 pg/ml olarak alındığında, plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyinin tanısal değeri, sensitivitesi % 63.5, spesifitesi % 80 olarak belirlendi.

Benign-malign grup arasında plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> seviyeleri açısından fark bulunamadı.

Akciğer kanseri grubu ile tüberküloz grubu hariç, diğer tüm gruplar arasında plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> seviyeleri açısından anlamlı fark bulundu. Akciğer kanseri tanısında plevra sıvısı PGE<sub>2</sub> düzeyinin tanısal değeri, sınır değer 210 pg/ml olarak alındığında sensitivitesi % 70.8, spesifitesi % 76.3 olarak saptandı.

Plazma PGE<sub>2</sub> konsantrasyonları karşılaştırıldığında transüda-eksuda ve benign-malign gruplar arasında fark bulunamadı.

Sonuç olarak plevra sıvısında PGE<sub>2</sub> düzeyinin transüda-eksuda ayırımında ve malign-benign ayırımında kullanılmasının uygun olmadığı, akciğer kanseri tanısında ise şüphede kalınan durumlarda yararlı olabileceği kanaatine varıldı.

## 7. SUMMARY

The study included 100 patients with the pleural effusions, who were examined in The Chest Diseases and Tuberculosis department of Meram Medical School of Medicine in Selcuk University between 2001 and 2002 years and 22 healthy individuals as a control group.

The patients were assessed in 3 groups, which were transudates-exudates according to the diagnosis, malignant-benign effusions and specific diagnosis group (lung cancer, mesothelioma, metastatic lung cancer, tuberculosis, parapneumonic effusion and transudates)

The pleural fluid and synchronous plasma PGE<sub>2</sub> levels were determined by EIA method.

A statistically significant difference was found between transudates and exudates in terms of pleural fluid PGE<sub>2</sub> level ( $p=0.005$ ). In the differentiation of exudative fluids, the sensitivity of the pleural fluid PGE<sub>2</sub> level was 63.5 % and the specificity was 80 % with a cut-off value of 112.7 pg/ml.

The pleural fluid PGE<sub>2</sub> level was not significantly different in malignant and benign effusions.

The pleural fluid PGE<sub>2</sub> levels in the patients with lung cancer differed significantly from the other causes of pleural fluid except the tuberculous fluid. The sensitivity and the specificity of the pleural fluid PGE<sub>2</sub> level in the diagnosis of lung cancer was 70.8 % and 76.3 %, respectively with a cut-off value of 210 pg/ml.

The plazma PGE<sub>2</sub> level was not significantly different in malignant-benign and transudates-exudates groups.

As a conclusion, we have considered that the determination of PGE<sub>2</sub> level in the pleural fluids is not suitable in the separation of transudative and exudative effusions and also malignant and benign effusions due to the low diagnostic efficiency, and it may be helpful in the discrimination of pleural effusions associated with lung cancer in suspicious conditions.

## 8.KAYNAKLAR

- 1-Murray J.F.,Nadel J.A.(ed) Textbook of Respiratory Medicine. 2nd. ed. WB Saunders Company 1994;2145-2192
- 2-Light RW. Pleural Diseases. 3rd ed. Baltimore Williams Wilkins 1995:1-17
- 3-Sahn SA. The Pleura Am Rev Respir Dis 1998;138:184-234
- 4-Kinasevitz GT. Pleural Fluids Dynamics and Effusions in:Fishman AP.(ed) Pulmoner Diseases and Disorders. New York Mc Graw-Hill Book Company. 1998;1389-1409
- 5-Akkaynak S. Solunum Hastalıkları. Ankara Taş Kitabevleri 1980;325-340
- 6-Miserocchi G. Physiology and Pathophysiology of Pleural Fluid Turnover. Eur Respir Journal 1997;10:219-225
- 7-Pistolesi M., Miniati M., Giuntini C. Pleural Liquid and Solute Exchange. Am Rev Respir Dis 1989;140:825-847
- 8-Numanoğlu N.(ed) Solunum Sistemi Hastalıkları. Ankara Antıp A.Ş. Yayınları 1997;632-648
- 9-Brewis RAL. Respiratory Medicine. 2nd ed. W B Saunders 1995:198
- 10-Light RW., McGregor MI., Lungsinger PC., Ball C.W. Pleural Effusions:The Diagnostic Separation of Transudates and Exudates. Ann Intern Med 1972;77:507-513
- 11-Light RW. Diagnostic Principles in pleural Disease. Eur Respir J 1997;10:476-481
- 12-Gazquez I., Porcel JM., Vives M., Vera MCD. Comparative Analysis of Light's Criteria and Other Biochemical Parameters for Distinguishing Transudates from Exudates. Respiratory Medicine 1998;92:762-765
- 13-Sahn SA. Pleural Effusion in Lung Cancer. Clin Chest Med 1993;14:189-200
- 14-Peterman TA., Speicher CE. Evaluating Pleural Effusions. JAMA 1984;252:1051-1053
- 15-Berkman N., Kramer MR. Diagnostic Test in Pleural Effusion an update. Postgrad Med J. 1993;69:12-18
- 16-Chernow B., Sahn SA. Carcinomatous Involvement of the Pleura. JAMA 1977;63:695-702
- 17-Bariş İ. Plevra Hastalıklarının Tanısında Yenilikler. Yeni Tıp Dergisi 1990;7:189-194
- 18-Özdemir N. Malign Plevral Sıvı Özellikleri. Patogenez Solunum Dergisi 1998;21:85-87
- 19-Assi Z., Caruso JC., Herndon J. Cytologically Proved Malignant Pleural Effusions. Chest 1998;113:1302-1304
- 20-Decker AD., Dines ED., Payne WS. The Sygnificance of a Cytologically Negative Pleural Effusion in Bronchogenic Carcinoma. Chest 1978;74:640-642
- 21-Johnson WD. The Sytological Diagnosis of Cancer in Serous Effusions. Acta Cytologica 1966;10:161-172

- 22-Martensson G., Pettersson K, Thiringer G. Differentiation Between Malignant and Nonmalignant Pleural Effusion. *Eur J Respir Dis* 1985;67:326-334
- 23-Ferrigno D., Buccheri G., Biggi A. Serum Tumour Markers in Lung Cancer: History, Biology and Clinical Applications. *Eur Respir J* 1994;7:186-197
- 24- Moghadam AF, Stieber P. *Sensible Use of Tumor Markers*. Roche, 1993
- 25-Wallop W., Chresten M., Colmon NC. The Use of Biomarkers in the Production of Survival in Patients with Pulmonary Carcinoma. *Cancer* 1990;65:2033-2046
- 26-Coombes RC., Powels TJ. Tumour Markers in the Management of Human Cancer in: Deeley TJ. (ed) *Topical Rewiews in Radiotherapy and Oncology*. Bristol Wright PGS 1982:39
- 27-Erdem F., Alper D. Akciğer Kanserlerinde Tümör Belirleyicileri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1995;15:418-421
- 28-Marel M., Stastry B., Melinova L. Diagnosis of Pleural Effusions. *Chest* 1995;107:1598-1603
- 29-Niuxa Y., Kishimoto H., Shimotaka K. Carcinomatous and Tuberculois Pleural Effusions. *Chest* 1985;87:351-355
- 30-Kadayıfçı A., Benekli M., Savaş C. Tümör Belirleyicileri. *Türkiye Tıp Dergisi* 1994;1:273-284
- 31-Tolunay Ö. Malign Hastalıkların Tanısında Markerler. *Ankara Tıp Bülteni* 1983;5:243-256
- 32-Johnson BE., Johnson DH. *Lung Cancer*. New York –Wiley USS 1995:15-40
- 33-Martinez A., Gotell JM., Segura F. Diagnostic Value of Tumoral Markers in Serious Effusions. *Cancer* 1982;50:1763-1788
- 34-Garcia PE., Podilla NI., Dosta D. Elevated Level of CEA in Nonmalignant Pleural Effusions. *Chest* 1997;111:643-647
- 35-Çelik P., Yorgancıoğlu A., Yiğidoğlu R. Malign Plevral Effüzyonlarda CA15-3, CA19-9, CA125, CEA ve  $\alpha$ FP Düzeyinin Tanısal Değeri. *Solunum Hastalıkları* 1998;9:43-53
- 36-Canbatan SM., Atıkcın Ş., Çapan N., Erdoğan Y., Başer Y. Plevral Sıvıların Tanısında Carcinoembriyonik Antijen, Carbonhydrate Antijen 159-9 ve Adenozin Deaminaz Ölçümünün Tanısal Değeri. *Solunum Hastalıkları* 1992;3:133-144
- 37-İmecik O., Özer F., Diagnostic Value of Sialic Acid in Malignant Pleural Effusions. *Chest* 1992;102:1819-1822
- 38-Tamura S., Nishigaki T., Moriwaki Y., Fujioka H., Nakano T., Fujii J., Yamamoto T., Nabeshima K., Hada T., Higashino K. Tumour Markers in Pleural Effusion Diagnosis. *Cancer* 1998;(15)61:298-302
- 39-Özer F., Gök M., İmecik O. Plevra Sıvısı SIL-2R Düzeyinin Plörezilerin Ayırıcı Tanısındaki Yeri. *S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1993;9:503-508
- 40- Mycek MJ., Harvey RA., Champe PC. *Pharmacology*. 2nd ed. JB Lippincott Raven Publishers 1997;401-402

- 41-Dökmeci İ. Farmakoloji. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1992;587-611
- 42-Kayaalp O. Prostaglandinler ve Diğer Prostanoidler. Farmakoloji Ders Kitabı Cilt 2 5.Baskı 1990:2587-2673
- 43-Goodwin JS., Husby G., Williams RC. Prostaglandin E and Cancer Growth. *Cancer Immunol Immunother* 1980;8:3-7
- 44-Von Euler US. Prostaglandins. *Clin Pharmacol Ther.* 1968;9:228-239
- 45-Lands WEM. The Biosynthesis and Metabolism of Prostaglandins. *Annu Rev Physiol* 1979;41:633-652
- 46-Kadowitz PJ. Physiological and Pharmacological Roles of Prostaglandin. *Annu Rev Pharmacol.* 1975;15:285-306.
- 47-Fosslien E. Molecular Pathology of Cyclooxygenase-2 in Neoplasia. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2000;30(1):3-21
- 48-Jenkinson SG., Banschbah MW. Radioimmunoassay Determinations of Prostaglandin E in Pleural Effusions of Varying Causes. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:21-24
- 49-Funahashi A., Harland RW., Le Fever A. Association of Increased Prostaglandin E<sub>2</sub> Content in Bronchoalveolar Lavage Fluid and Intrathoracic Malignancy. *Chest* 1994;106:166-172
- 50-Goodwin JS. Prostaglandins and Host Defense in Cancer. *Med Clin North Am* 1981;65(4):829-844
- 51-Bennet A. Flesher B. Prostaglandins and the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterology* 1970;59(5):790-800
- 52-Ogihara T., Gotoh S., Tabuchi Y., Kumahara Y. Involvement of Endogenous Prostaglandins in Salt Induced Hypertension. *Acta Endocrinologica* 1985;108:114-118
- 53-Millier CS., Marks CS. Effect of Prostaglandins on the Skeleton. *Bone Repair and Regeneration* 1994;21(3):393-400
- 54-Gebhardt CM., Lipiello L., Bringham RF., Mankin HJ. Prostaglandin E<sub>2</sub> Synthesis by Human Primary and Metastatic Bone Tumours in Culture. *Clin Orthop.* 1985 Jun;(196):300-305.
- 55-Baughman RP., Gallon LS., Borcell U. Prostaglandins and Thromboxanes in the Bronchoalveolar Lavage Fluid: Possible Immunregulation in Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:933-936
- 56-Vigano T., Habib A., Hernandez A., Barazzi A., Boraschi D., Leuret M., Cassina E., Maclouf J., Sala A., Folco G. Cyclooxygenase 2 and Synthesis of PGE<sub>2</sub> in Human Bronchial Smooth Muscle Cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:864-868
- 57-Rich B., Peatfield AC., Williams IP., Richardson PS. Effects of Prostaglandin E<sub>1</sub>.E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>α on Mucin Secretion from Human Brochi in vitro. *Thorax* 1984;39:420-423
- 58-Schafer D., Lindenthal U., Wagner M., Bölskei PL., Baenker HW. Effect of Prostaglandin E<sub>2</sub> on Eicsonaoid Release by Human Bronchial Biopsy Specimens from Normal and Inflamed Mucosa. *Thorax* 1996;51:919-923

- 59-Zeis MB. Effects of Antituberculosis Drugs on the Production of Prostaglandin E<sub>2</sub> and on Mononuclear Leucocyte Transformation. *Chemotherapy* 1987;33:204-210
- 60-Lau SS., McMahon JB., McMennamin MG., Schuller HM., Boyd MR. Metabolism of Arachidonic Acid in Human Lung Cancer Cell Lines. *Cancer Res* 1987;47:3757-3762
- 61-Smith JW., Steiner AL., Parker CW Human Lymphocyte Metabolism: Effect of Cyclic and Noncyclic Nucleotides on Stimulation by Phytohemagglutinin. *J Clin Invest* 1971;50(2):442-448
- 62-Gordon D., Bray MA., Morley J. Control of Lymphocyte Secretion by Prostaglandins. *Nature* 1976;29(262):401-402
- 63-Lamnitzer R., Rabson AR., Koornhof HJ. The Effects of Cyclic AMP on Leucocyte Inhibitory Factor Production and on the Inhibition Leucocyte Migration. *Clin Exp Immunol* 1976;24(1):42-48
- 64-Henney CS., Bourne HR., Lichtenstein LM. The Role of Cyclic 3'5' adenosine monophosphate in the Specific Cytolytic Activity of Lymphocytes. *J Immunol* 1972;108(6):1526-1534
- 65-Melmon KL., Bourne HR., Weinstein Y., Shearer GM., Kram J., Bauminger J. Hemolytic Plaque Formation by Leucocytes in vitro. *J Clin Invest* 1974;53(1):13-21
- 66-Goodwin JS., Bankhurst AD., Messner RP. Suppression of Human Tcell Mitogenesis by Prostaglandin. Existence of a Prostaglandin Producing Suppressor Cell. *J Exp Med* 1977;146(6):1719-1734
- 67-Goodwin JS., Messner RP., Peake GT. Prostaglandin Suppression of Mitogen Stimulated Lymphocytes in vitro. Changes with Mitogen Dose and Preincubation. *J Clin Invest* 1978;62(4):753-760
- 68-Goodwin JS., Ceuppens J. Regulation of the Immune response by Prostaglandins. *J Clin Immunol* 1983;3(4):295-315
- 69-Hendrick AM., Mitchell MD., Harris AL. Plasma Prostaglandins in Lung Cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(6):1069-1071
- 70-Narisawa T., Kusaka H., Yamazaki Y., Tokahoshi M., Koyama H., Koyama K., Fukaura Y., Wakizara A. Relationship Between Blood Plasma Prostaglandin E<sub>2</sub> and Liver and Lung Metastases in Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1990;33:840-845
- 71- Koyama H, Narisawa T, Kodama M, Ishikawa K, Kusaka H, Yamazaki Y, Koyama K. Potent Effects of Prostaglandin Synthesis Inhibitor Indomethacin on Cellular Immune Response in Gastrointestinal Cancer Patients. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1989;24(5):1027-1033
- 72-Mc Limore TL., Hubbard WC., Litterst CL., Liu MC., Miller S., McMahon N.A., Eggleston J.C., Boyd M.R. Profiles of Prostaglandin Biosynthesis in Normal Lung and Tumor Tissue from Lung Cancer Patients. *Cancer Res* 1998;48:3140-3147

- 73-Chiabrando C., Brogginini M., Castagnoli MN., Donelli MG., Nosedo A., Visintainer M., Garattini S., Fanelli R. Prostaglandin and Thromboxane Synthesis by Lewis Lung Carcinoma During Growth. *Cancer Res* 1985;45:3605-3608
- 74-Vainio H. Cyclooxygenase 2 and Breast Cancer Prevention. *BMJ* 1998;317:828-
- 75-Masferrer JL., Leahy KM., Koki AT., Zweifel BS., Settle S.L., Woerner B.M., Edwards D.A., Flickinger A.G., Moore R.J., Seibert K. Antiangiogenic and Antitumour Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Cancer Res* 2000;60:1306-1311
- 76-Ikuta N., Sugiyama S., Takagi K., Hoyowaka T., Ozawa T Laser High Performance Liquid Chromatography Determination of Prostaglandins in Pleural Effusions. *Biochem and Molecular Biology int* 1995;36:521-527
- 77-Bennet MA., Carroll M.A., Stamford F., Whimster WF., Williams F. Prostaglandins and Human Lung Carcinoma. *Br. J Cancer* 1982;46:888-893
- 78- Monick M, Glazier J, Hunninghake GW. Human Alveolar Macrophages Suppress Interleukin 1 Activity via Secretion of Prostaglandin E<sub>2</sub>. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(1):72-77
- 79-Khan O., Hensby CN., Williams G. Prostacyclin in Prostatic Cancer: a Better Marker Than Bone Scan or Serum Acid Phosphatase? *Br J Urol* 1982;54(1):26-31
- 80-Rolland PH., Martin PM., Jacquennier J., Rolland AM., Toga M. Prostaglandin in Human Breast Cancer: Evidence Suggesting that an Elevated Prostaglandin Production is a Marker of High Metastatic Potential for Neoplastic Cells. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1061-1070
- 81-Young MRI., Okada F., Tada M., Hosokawa M., Kobayashi H. Association of Increased Tumor Cell Responsiveness to Prostaglandin E<sub>2</sub> with More Aggressive Tumor Behavior. *Invasion Metastasis* 1991;11:48-57
- 82-Taketo MM. Cyclooxygenase 2 Inhibitors in Tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1609-1620
- 83-Castelao JE., Yuan JM., Gago-Dominguez M., Yu MC., Ross RK. Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs and Bladder Cancer Prevention. *British Journal of Cancer* 2000;82(7):1364-1369
- 84- Khuder SA., Mutgi AB. NSAID Use and Breast Cancer. *British Journal of Cancer* 2001;84(9):1188-1192
- 85-Bennet A., Stamford IF., Berstock DA., Dische F., Singh L. Breast Cancer, Prostaglandins and Patient Survival. *Br J Cancer* 1989;59:268-275
- 86-Sheng H., Shao J., Kirkland SC., Isakson P., Coffey RJ. Inhibition of Human Colon Cancer Cell Growth by Selective Inhibition of Cyclooxygenase 2. *J Clin Invest* 1997;99:2254-2259
- 87-Williams CS., Smalley W., DuBois RN. Aspirin Use and Potential Mechanisms for Colorectal Cancer Prevention. *J Clin Invest* 1997;100:1325-1329

- 88-Castonguay A., Rioux N. Inhibition of Lung Tumorigenesis by Sulindac: Comparison of two Experimental Protocols. *Carcinogenesis* 1997;18:491-496
- 89-Lala PK., Parhar RS. Eradication of Spontaneous and Experimental Adenocarcinoma Metastases with Chronic Indomethacin and Intermittent IL-2 Therapy. *Int J Cancer* 1993;54:677-684
- 90-Reddy BS., Hirose Y., Lubet R., Steele V., Kelloff G. Chemoprevention of Colon Cancer by Specific Cyclooxygenase 2 Inhibitor, Celecoxib. Administered During Different Stages of Carcinogenesis. *Cancer Res* 2000;60:293-297
- 91-Moody TW., Leyton J., Zokowicz A., Hido T. Indomethacin Reduces Lung Adenoma Number in A/J Mice. *Anticancer Res* 2001;21(3B):1749-1755
- 92-Tsubauchi Y., Mukai S., Kawahito Y., Yamada R. Meloxicam Inhibits the Growth of Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2000;20(5A):2867-2872
- 93-Hong SH., Avis I., Vos MD., Martinez A., Trestan AM., Mulshine JL. Relationship of Arachidonic Acid Metabolizing Enzyme Expression in Epithelial Cancer Cell Lines to the Growth Effect of Selective Biochemical Inhibitors. *Cancer Res* 1999;59:2223-2228
- 94-Maca RD. Inhibition of the Growth of Lewis Lung Carcinoma by Indomethacin in Conventional, Nude and Beige Mice. *J Biol Res Modifiers* 1988;7:568-580
- 95-Tsujii M., Kawana S., DuBois RN. Cyclooxygenase 2 Expression in Human Colon Cancer Cells. Increases Metastatic Potential. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:3336-3340
- 96-Gasic G., Gasic T., Murphy S. Aspirin: A Possible Antimetastatic Agent and its Effects on Tumor Spread in Mice. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1973;14:87
- 97-Dohadowala M., Luo J., Zhu L., Lin Y., Dougherty GJ., Sharma S., Huang M., Pöld M., Batra R.K., Dubinett S.M. Non-small Cell Lung Cancer Cyclooxygenase 2 Dependent Invasion is Mediated CD44. *The Journal of Biological Chemistry* 2001;276:20809-20812
- 98-Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, Stanford JL, Risch HA, Gammon MD, Chow WH, Dubrow R, Ahsan H, Mayne ST, Schoenberg JB, West AB, Rotterdam H, Fraumeni JF Jr, Blot WJ.. Use of Aspirin and Other Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Esophageal and Gastric Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(2):97-102
- 99-Egan KM., Stampfer MJ., Giovannucci E., Rosner BA., Colditz GA. Prospective Study of Regular Aspirin Use and the Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(14):988-993
- 100-Achiwa H., Yatabe Y., Hida T., Kuroishi T., Kozaki K., Nakamura S., Ogawa M., Sugiura T., Mitsudomi T., Takahashi T. Prognostic

- Significance of Elevated Cyclooxygenase 2 Expression in Primary, Resected Lung Adenocarcinomas. *Clin Can Res* 1999;5:1001-1005
- 101-Edwards J. G., Faux S. P., Plummer S.M., Abrams K. R., Walker R.A., Waller D.A. and O'Byrne K.J. Cyclooxygenase-2 Expression Is a Novel Prognostic Factor in Malignant Mesothelioma. *Clin Can Res* 2002;8:1857-1862
- 102-Valone F.H. Quantitation of Arachidonic Acid Lipoxygenase Products in Malignant and Nonmalignant Effusions. *Cancer Res* 1983;43:5695-5698
- 103-Cadranel J., Philippe C., Perez J., Milleron B., Akoun G., Ardaillou R., Baud L. In vitro Production of Tumour Necrosis Factor and Prostaglandin E<sub>2</sub> by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Tuberculosis Patients. *Clin Exp Immunol* 1990;81:319-324
- 104-Metz S.A., Rice M.G., Robertson R.P. Applications and Limitations of Measurement of 15-Keto,13,14-Dihydro Prostaglandin E<sub>2</sub> in Human Blood by Radioimmunoassay. *Prostaglandins* 1979;17(6):839-861
- 105-Demers M.L., Brennecke S.P., Mountford L.A., Brunt J.D., Turnbull A.C. Development and Validation of a Radioimmunoassay for Prostaglandin E<sub>2</sub> Metabolite Levels in Plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(1):101-106

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım, Prof. Dr. Oktay İmecik, Prof. Dr. Mecit Süerdem, Prof. Dr. Faruk Özer, Prof. Dr. Adil Zamani, Doç. Dr. Mehmet Gök ve Yrd. Doç. Dr. Fikret Kanat'a şükranlarımı sunar, tez çalışmamda emeği geçen sayın Prof. Dr. Oktay İmecik, Yrd. Doç. Dr. Fikret Kanat, Prof. Dr. Duygu Fındık, Prof. Dr. Sait Bodur'a, tüm çalışma arkadaşlarıma ve sevgili eşim Dr. Özlem Aydemir'e teşekkür ederim.*

*Dr. Yusuf AYDEMİR*

**YÜREK KÜLTÜR VE İNŞAAT MÜHÜR  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**