

# Malign ve Nonmalign Plevra Sıvılarında Serbest Oksijen Radikallerinin Tanısal Değeri

Bülent Özbay\*, Haluk Dülger\*\*, Mehmet Gencer\*, Kürşat Uzun\*, Mehmet Tarakçıoğlu\*\*

**Özet :** Bu çalışmada 75 plörezili olgunun plevra sıvısı ve serumunda reaktif oksijen metabolitleri (ROM) ile kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı 21 kişinin serum ROM düzeyleri araştırılarak malign-nonmalign plevra sıvılarında tanısal değeri araştırıldı. Olgularımızın 25'inde plörezinin malignite kaynaklı olduğu 50'sinde ise malignite dışı hastalıklara bağlı olduğu saptandı. Ortalama serum ROM düzeyi maligniteli grupta  $423 \pm 180$  IU/L olup malignite dışı olgularda  $531 \pm 240$  IU/L ve kontrol grubunda  $247 \pm 89$  IU/L idi. Buna göre her iki hastalık grubunda ROM değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek olmasına rağmen kendi aralarında istatistiksel anlamlılık yoktu. Çalışmamızda elde edilen ortalama plevra sıvısı ROM düzeyi ise maligniteli olgularda  $358 \pm 127$ , malignite dışı olgularda  $497 \pm 234$  olup aralarında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Bu bulgular plörezili hastalarda serum ROM düzeylerinin kontrollere göre oldukça artmış olduğunu ve bunun tedavide dikkate alınması gerektiğini, ancak plevra sıvısı ROM düzeylerinin malignite ve malignite dışı sebebli plörezinin ayırıcı tanısında faydalı olamayacağını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Plevra efüzyonu, reaktif oksijen metabolitleri (ROM)

Plevral efüzyon göğüs hastalıklarında sık karşılaşılan bir durumdur. Genellikle intra torasik hastalıklara bağlı ortaya çıkmasına karşın toraks dışı ve sistemik hastalıklarla da gelişebilir. Plevral efüzyonların etyolojik tanısı için yapılan incelemelerde ilk işlem plevra aralığından alınan sıvının transuda veya eksuda olup olmadığını saptamaktır (1,2).

Eksüdatif plevral efüzyonlarda kesin tanı sıvının biyokimyasal, bakteriyolojik ve sitolojik incelemeleri yanında plevra biopsisi ile mümkündür (3,4). Plevral efüzyonların en sık sebeplerinden biri malignitelerdir (5). Plevral efüzyonların sitolojik incelemesi malign tümörlerin saptanması için yüksek spesifiteye sahip olmasına rağmen % 30-50 yanlış negativiteye sahip olduğu bildirilmiştir. Tanı zorluğu ile karşılaşılan malign efüzyonların ayırıcı tanısında çeşitli tümör markerleri ve biyokimyasal parametrelerin yardımcı olabilecekleri düşünülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda malign plevra sıvılarında karsinoembriyonik antijen, beta-2 mikroglobulin, sialik asit ve TPA'nın yüksek bulunduğu bildirilmektedir (1,4,6).

Serbest radikallerin kanser, inflamasyon, radyasyon injurisi, yaşlanma ve kimyasal toksisi-

te gibi olayların gelişmesinde rol aldığı bilinmektedir (7). Ortaklanmamış bir elektrona sahip olan serbest oksijen radikalleri oldukça reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^\cdot$ ) (8,9,10).

Serbest radikaller çok güçlü olduklarından dolayı yağ asitleri, proteinler, DNA ve karbonhidratlar ile etkileşime girerler (9,11,12,13). Son yıllarda serbest oksijen radikalleri konusunda artan çalışmaları gözönüne alarak malign ve benign plevral efüzyonlu hastaların plevra sıvılarında ROM tayinin tanıya yardımcı olup olmadığını araştırmayı düşündük. Bu çalışmada plevral efüzyonlu hastaların serum ve plevra sıvılarında ROM düzeyini ölçerek maligniteli ve malignite dışı hastalar arasındaki ilişki araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya plörezili 75 olgu ile kontrol grubu olarak seçilen 21 sağlıklı birey alındı. Yaş ortalaması  $46 \pm 18$  olan olguların 55'i erkek ve 20'si kadındı. Olguların %56'sı sigara içenlerden %44'ü sigara içmeyenlerden oluşuyordu. Kontrol grubu ise yaş ortalamaları  $38 \pm 11$  olan 16 erkek ve 5 kadından oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise 21 kişinin %47.6'sı sigara içenlerden oluşmaktaydı.

Olguların 25'inde plörezinin malign olduğu 50'sinde ise malignite dışı hastalıklara bağlı olduğu saptandı. Olgularımızdaki plörezi nedenleri tablo 1 de gösterilmiştir.

\*Y.Y.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları ve \*\*Biyokimya Anabilim Dalı, VAN

**Yazışma Adresi:** Yrd.Doç.Dr. Kürşat Uzun,  
Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D., VAN

Çalışmaya alınan hastalardan kliniğimize yatışlarını takiben eş zamanlı olarak kan ve plevra sıvısı, kontrol grubunda ise yalnızca kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra 20 dk süreyle oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldı. Daha sonra 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Plevra sıvıları da alındıktan hemen sonra aynı şekilde santrifüj edilerek elde edilen serum ve plevra sıvısı örnekleri topluca ROM çalışılmak üzere derin dondurucuda saklandı.

ROM Diacron (Grosseto, İtalya) marka ticari kit kullanılarak Technicon RA-XT marka otoanalizör'de çalışıldı. Çalışmanın istatistiksel hesaplamaları Microsoft Excel hazır programı kullanılarak student-t testi ile yapıldı.

### Bulgular

Olgularımızda elde edilen ortalama ROM değerleri topluca tablo 2'de gösterilmiştir. Bu değerler göstermektedir ki çalışmamızdaki her iki hasta grubunun serum ROM ortalama düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrol grubundan yüksektir ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Elde edilen değerlerden, maligniteli hastalardaki ortalama serum ROM düzeyi ile malignite dışı hastalıklarda bulunan ortalama serum ROM düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Sigara içen maligniteli hastaların serum ve plevra sıvısı ROM düzeyi ile sigara içmeyenlerin ROM düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p\geq 0.05$ ).

Çalışmamızda plevra sıvılarında elde edilen ortalama ROM düzeyine göre malign plevra sıvılarında ortalama ROM düzeyi ile malignite dışı sebeplere bağlı sıvılardaki ortalama plevra sıvısı ROM düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda plevra sıvısı ROM değeri serum değerine oranlanmış olup (tablo 2), her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcut değildi ( $p\geq 0.05$ ).

### Tartışma

Serbest radikallerin endojen kaynakları, bir çok enzimler ile subsellüler membranlarda hücre sitoplazmasında, plazma ve kan hücre elemanlarında lokalize olmuş nonenzimatik sistemlerdir. Normal durumlarda serbest radikaller süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerle temizlenir (7). Çeşitli plevra hastalıklarında serbest radikal türlerinin rolü henüz tam bilinmemektedir (14).

Son yıllarda oksidatif stresin malign ve inflamatuvar hastalıklarda yüksek bulunduğu

bildirilmiştir (15,16,17). Özkan ve arkadaşları (18) primer akciğer kanserli hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olan serum malondialdehid düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu, sigara içen hastaların serum malondialdehid düzeyinin içmeyen hastalara göre artmış olduğunu bildirdiler.

Tablo 1. Olgularımızdaki plörezilerin etyolojik sebepleri

|                  |    |
|------------------|----|
| Malign           | 25 |
| Epidermoid ca    | 10 |
| Küçük hücreli ca | 5  |
| Adeno ca         | 5  |
| Lenfoma          | 5  |
| Malignite Dışı   | 50 |
| Tüberküloz       | 20 |
| KKY              | 20 |
| Pnömoni          | 10 |
| Toplam           | 75 |

Çalışmamızda direkt olarak serum ve plevra sıvısında reaktif oksijen metabolitleri çalışılmış olup, çoğunluğunu akciğer kanserinin teşkil ettiği maligniteli hastalar ile malignite dışı hastaların ROM düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Fakat her iki hastalık grupları arasında anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamız Özkan ve arkadaşlarının (18) çalışmasına metodolojik olarak benzememekle beraber, malign olgularda oksidatif stresin artması yönünden benzerlik göstermektedir. Ancak daha önceki çalışmalarda bildirilen oksidatif stresin maligniteli hastalarda diğer hastalara göre yüksek bulunması, bizim çalışmamızda gerçekleşmemiştir. Bizim çalışmamızda sigara içen malign hastalar ile sigara içmeyen malign hastalar arasında ROM yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca Özkan ve arkadaşları akciğer kanserli hastaların serum ROM düzeyleri ile kontrol grubunu karşılaştırırken, bizim çalışmada çoğunluğunu akciğer kanserlilerin oluşturduğu malign grubun plevra sıvısı ROM düzeyleri benign hastalıklar ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Plevral effüzyonlar önemli ve yaygın bir bulgu olmakla beraber klinik ve laboratuvar değerlendirmelere rağmen tanı koymada bir problem oluşturmaktadır (4). Plevral effüzyonların en sık sebeplerinden biri malignitelere dir. Plevral effüzyonların sitolojik incelemesi malign tümörlerin saptanması için yüksek spesifiteye sahip olmasına rağmen %30-

50 yanlış negativiteye sahip olduğu bildirilmiştir

(6). Plevra sıvılarında tanıya yönelik olarak

Tablo 2. Serum ve Plevra Sıvısı Ortalama ROM Değerleri

|                | Plevra<br>IU/L | Serum<br>IU/L | P/S*      |
|----------------|----------------|---------------|-----------|
| Malign         | 358±127        | 423±180       | 0.96±0.62 |
| Malignite Dışı | 497±234        | 531±240       | 0.95±0.30 |
| Kontrol        |                | 247±89        |           |

\*P/S:Plevra/Serum

serbest radikalleri araştıran bir çalışmaya rastlıyamadık.

Litaretürde yalnızca Hammouda ve arkadaşlarının (19) yapmış olduğu çalışmada transuda ve eksuda ayırımı için plevra sıvısında malondialdehid araştırılmış ve eksuda sebebi sızılarda transuda sebebi sızılara oranla belirgin bir şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak plevra sıvılarında etyolojik tanı açısından yapılmış bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda malignite kaynaklı plevra sıvılarında ortalama ROM düzeyi ile malignite dışı hastalardaki ortalama ROM düzeyi arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Çalışmamızda her bir olgunun plevra sıvısı ROM değeri serum ROM değerine oranlanmıştır. Fakat aralarında herhangi bir farklılık saptanamamıştır.

Literatürde malignite dışı hastalarda oksidatif stresin arttığına dair çalışmalar mevcuttur. Aktif akciğer tüberkülozlu, KOAH'lı hastalarda, asbeste maruz kalan ve sigara içen işçilerde oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir (15,16,20).

Çalışmamızda malign dışı hastalarda serum ve plevra sıvı ROM değerleri malignite grubundan yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. Plevra sıvısındaki ROM'nin iki kaynağı olabilir. Bunlardan biri plevradan kapillerler yol ile plevra aralığına artmış oranda plazma ve plazma proteinlerinin geçmesi; ikincisi ise plevra aralığında lokal olarak inflamatuvar hücrelerinde ve malign hücrelerinde artmış serbest oksijen radikallerinin bulunmasından olabilir (19).

ROM'nın sigara içimiyle etkilendiği ve sigara içenlerde serum ROM düzeyinin sigara içmeyenlere göre yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda sigara içen hastalar ile içmeyenler arasında serum ROM düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Sigara içenlerde ROM'nin artması sigaranın oksidanların kaynağı olmasıyla açıklanmaktadır (21,22). Sonuç olarak, çalışmamızda malignite saptanan olgularda serum

ROM düzeyinin, kontrol grubundan anlamlı derecede arttığı gösterilmiş, fakat malign dışı hastalar ile aralarında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir. Plevra sıvısı ROM değerlerine göre de her iki hastalık grubu arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgular ile ROM'nın tümör markeri olarak nedeni bilinmeyen plevra sıvılarının ayırıcı tanısında bir inceleme yöntemi olamayacağı kanısı ortaya çıkmaktadır. Ancak bu hastaların yoğun olarak serbest radikal baskısına maruz kaldıkları anlaşılmaktadır. Serbest radikallerin çok çeşitli zararlı etkileri bulunduğundan bunun tedavide alınması gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca malignitelerin ayırıcı tanısında konjüge dien gibi daha spesifik radikal ürünlerinin araştırılması faydalı olabilir.

### Diagnostic Value of Reactive Oxygen Metabolites (Rom) in Malignant and Nonmalignant Pleural Effusions

**Abstract:** In this study, we have measured reactive oxygen metabolites (ROM) in serum and pleural fluids of 75 hospitalized patients with pleural effusions and 21 healthy individuals chosen as control group. The etiology of pleural effusions was malignancy in 25 and nonmalignant diseases in 50 cases. The mean serum ROM levels of the malignant, nonmalignant, and control groups were 423±180 IU/L, 531±240 IU/L, and 247±89 IU/L, respectively. The levels of serum ROM in the patient groups were higher than that of control group. But, there was not significantly difference between each patient groups. The mean pleural fluid ROM levels of malignant and nonmalignant effusions were 358±127 IU/L and 497±234 IU/L, respectively. In the malignant cases, ROM level of pleural fluid was not significantly higher than that of other group. These findings indicate patients with pleural effusions are under high influence of free radicals. These points should be considered during treatment. Also, ROM level in pleural fluids seems to have no diagnostic value in malignant pleural effusions.

**Key Words:** Pleural effusions, reactive oxygen metabolites (ROM)

### Teşekkür

Bu çalışmanın yapılmasında maddi imkanları ile bu projeye desteklediklerinden dolayı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu Başkanlığına teşekkürlerimizi sunarız.  
Yrd.Doç.Dr.Bülent Özbay  
Yrd. Doç.Dr Kürşat Uzun

### Kaynaklar

1. İmecik O, Özer F. Diagnostik value of sialic acid in malignant pleural effusions. *Chest* 102: 1819-1822, 1992
2. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JF: Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 107:1604-09, 1995.
3. Banales L, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio M, Selman M, Lezama MS: Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 99:355-57, 1991.
4. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H, Nakano T, Fujii J, Yamamoto T, Nebeshima K, Hada T, Higashino K: Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 61: 298-302, 1988.
5. Light RW. *Pleural Diseases*. Philadelphia: Lea & Febiger, 77-89, 1983.
6. Pavesi F, Lotzniker M, Cremaschi P, Marbello L, Acquistapace L, Moratti R: Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 24: 1003-1011, 1988.
7. Singal PK, Petkau A, Gerrard JM, Hrushovetz S, Foerster J: Free radicals in health and disease. *Mol Cell Biochem* 84: 121-122, 1988.
8. Terada LS, Repine JE: Oxygen radicals and lung disease. in: Fishman AP. editors. *Update: Pulmonary Diseases and Disorders*, Philadelphia: Mc Graw-Hill; 159-175, 1992.
9. Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 49(3):481-493, 1993.
10. Derby C, Pincemail J. Oxygen toxicity, free radicals, and defense mechanisms. in: Fünfgeld EW. Rökan (Ginkgo Biloba). *Recent result in pharmacology and clinic*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Neww York, 56-70, 1988.
11. Lunec F, Blake D. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. in: Cohen RD, Lewis B. editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*. London: Balliere Tindall, 189-212, 1990.
12. Meeting Report; Oxy radicals and antioxidative Responses in cancer: 12<sup>th</sup> Sapparo Cancer Seminar<sup>1</sup>. *Cancer Res*, 53: 3207-3210, 1993.
13. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR: Free radicals in inflammation. *Br Med Bull* 49(3): 507-521, 1993.
14. Kinnula VL, Everitt JJ, Mangum JB, Chang LY, Crapo JD: Antioxidant defense mechanisms in cultured pleural mesothelial cells. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol*. 7: 95-103, 1992.
15. Kamal AM, Gomaa A, Khafif ME, Hammad AS: Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dusts. *Environ Res* 49: 173-180, 1989.
16. Jack CIA, Jackson MJ, Hind CRK: Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease* 75: 132-137, 1994.
17. Çolak Ö, Alataş Ö, Akyüz F, Kanbak G, İnal M: Antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. *Tr J of Medical Sciences* 24: 305-307, 1995.
18. Özkan Y, Torun M, Şimşek B: Serum malondialdehyde (ROM) levels in lung cancer. *International Congress on Free Radicals in Health and Disease*. İstanbul p18, 1995.
19. Hammouda RMA, Khalil MMM, Salem A: Lipid peroxidation products in pleural fluid for separation of transudates and exudates. *Clin Chem* 41: 1314-1315, 1995.
20. Kamal AM, Khafif M, Koraah S, Massoud A, Caillard JF: Blood superoxide dismutase and plasma malondialdehyde among workers exposed to asbestos. *Am J Ind Med* 21: 353-361, 1992.
21. Petruzzelli S, Hietanen E, Bartsch H, Camus AM, Mussi A, Angeletti CA, Saracci R, Giuntini C: Lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest* 98: 930-935, 1990.
22. Janoff A, Carp H, Laurent P, Raju L: The role of oxidative processes in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 127: S31-S38, 1983.