

Tüberküloz Plörezilerde Plevra Sıvısı Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Tanısal Değeri

Erkan Ceylan¹, Haluk Dülger², Kürşat Uzun³

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Şanlıurfa

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Van

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Van

ÖZET

Tüberküloz plörezi tanı, plevra sıvısında aside dirençli basil (ARB) aranması, kültür ve plevra biyopsisi yöntemleriyle konulmaktadır. Plevra hastalıklarında serbest radikallerin rolü tam olarak bilinmemektedir. Serbest radikaller normal metabolizmanın yan ürünü olarak oluşabildiği gibi infeksiyon, inflamasyon, karsinogenezis, ilaç ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisiyle de oluşabilmektedir. Bu çalışmada tüberküloz plözizli olgularda reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) ayırıcı tanıdaki yeri araştırıldı.

Serum ROM düzeyleri değerlendirildiğinde, tüberküloz plözizlerde elde edilen değerler malign plörezi, parapnömonik plörezi ve sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubunun serum ROM değerlerinden yüksek olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p<0.0001$, $p<0.05$, $p<0.0001$).

Plevra sıvısı ROM düzeyleri değerlendirildiğinde, tüberküloz plevra sıvısı ROM değerleri ile malign, parapnömonik plözizli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.0001$, $p<0.0001$).

Sonuç olarak, tüberküloz plözizli olguların plevra sıvılarında oksidatif stresin varlığını gösteren serbest oksijen radikallerinin, diğer plörezi nedenlerine göre daha fazla arttığı gözlenmiştir. Buna göre tüberküloz plörezi ayırıcı tanısında ROM'un tanısal değeri olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: tüberküloz plörezi, reaktif oksijen metabolitleri

Toraks Dergisi, 2003;4(1):33-37

ABSTRACT

Diagnostic Value of Reactive Oxygen Metabolites of Pleural Fluid in the Tuberculous Pleurisy

Diagnosis of tuberculous pleurisy is made by pleural biopsy, acid-fast staining and culture of pleural fluid. The role of free radicals in the pleural diseases has not yet been clarified. However, besides being a byproduct of normal metabolism, free radicals may be generated by infections, inflammations, carcinogenesis, medication, and other harmful chemicals. This study investigated the distinctive role of reactive oxygen methabolites (ROM) in the diagnosis of tuberculous pleurisy.

Serum ROM levels in patients with tuberculous pleurisy were higher than the values in malignant pleurisy, parapneumonic pleurisy and the healthy individuals, and there is a statistically significant difference between tuberculous pleurisy and in other groups ($p<0.0001$, $p<0.05$, $p<0.0001$).

There is a statistically significant difference between the pleural ROM levels of tuberculous group and malign, parapneumonic pleurisy groups ($p<0.0001$, $p<0.0001$).

As a conclusion, it was observed that the free oxygen radicals, that indicate the presence of oxidative stress, increased more in pleural fluid of tuberculous group than other pleurisy reasons. So, it is concluded that the ROM levels of pleural fluid may have a distinctive role in the diagnosis of tuberculous pleurisy.

Key words: tuberculous pleurisy, reactive oxygen methabolites

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Erkan Ceylan
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD 63000, Şanlıurfa
Tel: (0414) 314 11 70 / 2223
Faks: (0414) 315 11 81
e-posta: drerkanceylan@yahoo.com

GİRİŞ

Plevra efüzyonu toraks içi hastalıklarda görülmekle birlikte, toraks dışı ve sistemik hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir. Plevral efüzyon ayırıcı tanısında ilk olarak transüda-eksü-

Tablo I. Olguların etiyojilerine göre dağılımı (n=75)

Eksüda	Transüda	
Malign	25	Kalp yetmezliği 20
Epidermoid karsinom	10	
Küçük hücreli karsinom	5	
Adenokarsinom	5	
Lenfoma	5	
Tüberküloz	20	
Parapnömonik	10	
Toplam	55	20

da ayırımı yapılmalıdır. Plevra efüzyonlarında kesin tanı, sıvının biyokimyasal, bakteriyolojik ve sitolojik incelemesi ve plevra biyopsisiyle mümkün olmaktadır [1-3].

Normal durumlarda akciğerde sitozol, endoplazmik retikulum, nükleer membran, plazma membranı, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller, çeşitli uyarılarla duyarlı hale gelerek süperoksit dismutaz, hidrojen peroksit, hidroksil radikali gibi reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi nedeniyle bazal bir oksidan strese maruz kalır. Bu da hücre sel bütünlüğün kaybolup hücrenin ölümüne yol açabilir [1].

Oksidan oluşumu ile antioksidan savunma mekanizmalarının işleyişi arasında bir denge vardır. Bu denge oksidanlar yönünde bozulursa, akut veya kronik akciğer harabiyeti meydana gelebilir [4-6].

Nötrofillerin hücre membranındaki NADPH bağımlı oksidaz sistemi, süperoksit oluşturan önemli bir kaynaktır. Bakteri, mitojen, opsonize partiküller, immün kompleksler, lektinler, araşidonik asit metabolizma ürünleri (eicosanodler) gibi etkenlerle bu enzim aktive olur, oksijeni hidrojen peroksit radikale katalizler. Tüberküloz basili ile karşılaşan makrofajların büyüklük ve aktivasyonu ile birlikte, makrofajlarda mitokondri, lizozom sayısı ve süperoksit üretimi artar. Bu artan reaktif oksijen metabolitleri, makrofajların basilleri yok edebilme gücünü de ileri derecede artırır [3,5].

Tüberkülozda ve solunum hastalıklarında serbest radikallerle ilgili pek çok çalışma bulunmakla birlikte, plevra sıvılarında tanı amaçlı serbest oksijen radikalleriyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda plevra sıvısı ve serumda ROM düzeyi ölçülerek tüberküloz plörezideki tanıs al değeri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 75 plevra efüzyonlu olgu ile kontrol grubu olarak seçilen 21 sağlıklı birey alındı. Plevra efüzyonlu olguların yaş ortalaması 46±18 (55 E, 20 K), kontrol grubunun 38±11 (16 E, 15 K) idi.

Çalışmaya alınan olguların hastaneye kabulünde, rutin fizik muayene, radyoloji, kan biyokimyası, tam kan incelemelerinin ardından torasentez uygulandı. Alınan plevra sıvısı

Tablo II. Olguların etiyojilerine göre ortalama ROM değerleri

ROM		
Tüberküloz	P	992±344
	S	968±460
	P/S	1.52±1.20
Malign	P	358±127
	S	423±180
	P/S	0.96±0.62
Kalp yetmezliği	P	309±265
	S	320±132
	P/S	0.67±0.33
Parapnömonik	P	192±93
	S	306±129
	P/S	0.67±0.58
Kontrol	S	247±89

nın rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeleri yapıldı. Light ölçütleri kullanılarak plevra sıvılı tüm olguların transüda–eksüda ayırımı yapıldı. Buna göre olguların 55'i eksüda, 20'si transüda idi. Parapnömonik efüzyonlar dışında, eksüda özelliğindeki plevra sıvılı olguların tümüne plevra biyopsisi uygulandı. Buna göre olguların hastalık nedenlerine göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan olgulardan, servise yatırılmalarından sonra eşzamanlı olarak 10-20 cc venöz kan ve plevra sıvısı, kontrol grubundan ise yalnızca kan örnekleri alındı. Plevra sıvısı ve kan örnekleri alındıktan sonra 30-60 dakika süreyle oda ısısında bekletilip 3000-5000 devirde 10-15 dakika santirifüje edilerek otomatik pipetle serum ve plevra sıvısı, şekilli elemanlarından ayrıldı. Elde edilen serum ve plevra sıvısı örnekleri daha sonra topluca ROM (Reaktif Oksijen Metabolitleri) çalışılmak üzere -35°C'da derin dondurucuda saklandı. Reaktif oksijen radikallerini (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri) içeren ve oksidan stresin total ölçümünü sağlayan ROM kiti (Diacron; Grosseto, İtalya) ticari bir kit olup Technicon RA-XT marka otoanalizörle çalışıldı.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi p<0.05 değeri anlamlı kabul edilerek "Student t testi" ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmada elde edilen ROM değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Bu değerlere göre tüberküloz plörezisi olgu grubunun serum ROM düzeyleri, malign, parapnömonik plörezisi ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin serum ROM değerlerinden yüksek olup, tüberküloz grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu (p<0.0001, p<0.05, p<0.0001).

Plevra sıvısı ROM değerleri incelendiğinde, tüberküloz

Tablo III. Transüda ve eksüdalı olguların ortalama ROM değerleri (IU/L)

	N	Plevra sıvısı	Serum	P/S*
Eksüda	55	719±346	561±275	1.41±0.75
Transüda	20	309±265	320±132	0.67±0.34
Kontrol	21		247±89	

*P/S: Plevra sıvısı/serum oranı

Tablo IV. Olgularda ortalama ROM değerlerine göre hesaplanan tanısal değerler

	Sınır Değer	Özgüllük %	Duyarlılık %	PPD*	NPD**
Plevra	800	94	47	97	34
Serum	800	100	45	100	40
P/S	1	89	55	97	25

*PPD: Pozitif tahmin değeri, **NPD: Negatif tahmin değeri

plörezi ortalama ROM değerleri ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p<0.0001$, $p<0.0001$).

Olgular plevra/serum ROM değerlerine göre değerlendirildiğinde, tüberküloz plörezili olgu grubunun plevra/serum ROM değerleri ile malign ve parapnömonik plörezi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$, $p>0.05$).

Olgularımızı transüda-eksüda özelliğine göre değerlendirdiğimizde elde edilen veriler Tablo III'te gösterilmiştir. Buna göre eksüdalı olguların ortalama serum ROM değerleri, transüdalı olgular ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$, $p<0.0001$). Transüdalı olguların ortalama serum ROM değerleri, kontrol grubu sağlıklı bireylerin ortalama serum ROM değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Eksüdalı olguların plevra sıvısı ROM değerleri, transüdalı olguların plevra sıvısı ROM değerlerinden daha yüksek olup, her iki olgu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Plevra sıvısı ROM değerlerini, serum ROM değerlerine oranladığımızda, eksüdalı olguların ortalama P/S ROM oranı, transüdalı olguların P/S oranından anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.01$). Sınır değeri, plevra sıvısı ve serum ROM değeri için 800 IU/L ve plevra sıvısı/serum oranı için 1.00 kabul edildiğinde, ROM için hesaplanan tanısal değerler Tablo IV'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Tüberküloz plörezi, belirli bir akciğer hastalığı saptanamayan olgularda görülen plörezilerin en sık nedenlerindedir. Yapılan çalışmalarda tüm plörezili olguların %3'ünü tüberküloz plörezili olguların oluşturduğu, tüm tüberkülozlu olguların ise yaklaşık 1/30'unu plörezili olguların oluşturduğu saptanmıştır [7,8]. Ülkemizde saptanan plörezilerin %25-50'sinin tüberküloza bağlı olduğu, tüberkülozlu olguların ise %9'unu plörezili olguların oluşturduğu bildirilmiştir [9,10]. Plevra sıvısında basilin gösterilmesi ve plevra biyopsisi, kesin tanı için değerli iki tanı yöntemidir. Ancak yayma ve/veya kültürle tanı olasılığı oldukça düşüktür (%50). Daha hızlı ve daha yüksek olasılıkla tanı konulabilmesine karşın, PCR ile bile olguların ancak %60-80'ine tanı konulabilmektedir. İnvazif bir işlem olan plevra biyopsisi ile tanı oranı %70'lere ulaşmaktadır

[11]. Bu nedenlerle, tüberküloz plörezilerde basit ve kesin sonuç veren bir testin varlığı büyük avantajlar sağlayacaktır. Bu amaçla son yıllarda çok sayıda parametrenin tüberküloz tanısındaki değeri araştırılmıştır.

Literatürde tüberküloz plörezilerin ayırıcı tanısında önemli yer kazanmış olan ADA, CA-125, γ -IFN, TNF- α , IL-2 ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır [12-14]. Literatürde tüberküloz ve serbest radikallerle ilgili çok geniş çalışmalar yapılmasına rağmen, tüberküloz plörezilerde ROM'un tanısal değerine ilişkin çok az yayın vardır. Bazı çalışmalarda süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil iyonu, nitrik oksit (NO) gibi serbest oksijen radikalleri, bazısında serbest oksijen radikallerinin hücre membranındaki lipidlere etkisi sonucu meydana gelen lipid peroksidasyonu son ürünü ve oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid (MDA), bir kısmında da antioksidan ürünleri incelenmiştir [5,15-17]. Bizim çalışmamızda ise tüberküloz plörezili olgularda oksidatif stresin artışı, ROM düzeylerinin artışıyla gösterilmiştir. Bu konuda yeterli çalışma olmadığından, tüberküloz başta olmak üzere, diğer solunum hastalıklarında oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar dikkate alınmıştır.

Aktif akciğer tüberkülozlu, akciğer dışı tüberkülozlu, sekel akciğer tüberkülozlu olgularda serum total ROM değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, aktif akciğer tüberkülozlu olgulardaki serum ROM değerlerinin, sekel akciğer tüberkülozlu olgulara göre belirgin derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Ortalama serum ROM değerleri aktif akciğer tüberkülozlu olgularda 905±320 U/L, sekel akciğer tüberkülozlu olgularda 607±262 U/L, akciğer dışı tüberkülozlu olgularda 847±558 U/L ve kontrol grubunda 246±89 U/L olarak saptanmıştır. Bu verilere göre serumdaki total ROM değerlerinin, tüberküloz tanısında diğer tanı ölçütlerine destek olabileceği ve aktif akciğer tüberkülozu ile sekel akciğer tüberkülozu ayırımında diğer parametrelerle birlikte aktivite ölçütü olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır [18].

Nitrik oksit, hemostatik olaylarda ve konakçı savunma mekanizmasında rol alan önemli bir medyatördür. Deneysel çalışmalarda plevral mezotel hücrelerinin, sitokin ve lipopolisakkarid indüksiyonuyla NO sentezini arttırdıkları gösterilmiştir [19]. Plevra sıvısında NO ölçümünün plörezili olgularda tanısal değerinin olabileceğini gösteren az sayıda çalışma

bulunmaktadır. Regnault ve arkadaşları, inflamatuvar reaksiyonla oluşan eksüda özelliğindeki plevra sıvılarında nitrik oksit üretiminin normalden yüksek olduğunu bildirmiştir [20]. Qureshi ve arkadaşlarının çalışmasında, tüberküloz menenjitli olgularda beyin omurilik sıvısında NO değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [21]. Sakhno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tüberkülozlu olgularda NO seviyesinin arttığı ve bu hastaların tedaviye daha az yanıt verdiği ve bu olgularda sıklıkla tüberkülin anejrisi geliştiği gözlenmiştir. Sonuç olarak tüberkülin anejrisinde NO'nun doğrudan etkili olduğunu göstermişlerdir [22].

Durak ve arkadaşları akciğer kanseri, tüberküloz ve kalp yetmezliği olgularında plevra sıvısı ve serum süperoksit dismutaz (SOD) değerlerini araştırmışlar ve tüberküloz grubunda en yüksek olmak üzere, tüm hasta gruplarının plevra sıvısı ve serum SOD değerlerini, kontrol grubu değerlerinden yüksek bulmuşlardır. Sonuçta bu enzim aktivitesinin, hücrel ve mitokondrial doku harabiyetinin saptanmasında özgül olmayan prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [23].

Umeki ve arkadaşları akciğer kanserli, pnömonili, KO-AH'lı ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda süperoksit anyonu (SOA) ve SOD konsantrasyonunu ölçmüşler, SOA değerlerini pnömonili hastalarda kanserli hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır [24].

Jack ve arkadaşları tarafından 17 aktif akciğer tüberkülozlu, 3 lenf nodu ve 4 sekel akciğer tüberkülozlu olgunun serumunda MDA'nın ölçüldüğü çalışmada aktif akciğer tüberkülozlu olgularda 9,11 linoleik asit miktarının ve 9,11 linoleik asit/9,12 linoleik asit % molar oranının, inaktif tüberkülozlu ve lenf nodu tüberkülozlu olgulara göre belirgin derecede yüksek olduğu, malondialdehid ve desferoksaminin ise her 3 grupta da yüksek olduğu saptanmış ve bu çalışmada aktif akciğer tüberkülozunda serbest radikal aktivitesinin yüksek olduğu ve bunun fibrozis gelişiminde bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır [25].

Safarian ve Karapetian'ın 77 primer tüberkülozlu ve 20 sağlıklı bireyin serumu üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastalığın evresiyle ilişkili olarak nodüler tüberkülozlu olgularda SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığı, infiltratif ve miliyer tüberkülozdan dağılma evresinde SOD aktifliğinin belirgin olarak azaldığı ve dağılma olmadığında SOD aktifliğinin biraz arttığı gözlenmiştir [26].

Deshpande ve arkadaşlarının *M. tuberculosis*'te SOD aktivitesini incelediği 16 olgulu bir çalışmada, *M. tuberculosis* zincirlerinin SOD açısından zengin olduğu ve SOD sekresyonunun *M. tuberculosis* patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır [27].

Bizim çalışmamızda da plevra sıvısı ve serumda doğrudan serbest oksijen radikalleri incelenmiş, eksüda özelliğindeki

plevra sıvısına neden olan tüberküloz, malignite ve pnömoni gibi durumlarda, transüdalı olgulara göre oksidatif stresin daha fazla arttığı, ayrıca tüberkülozlu olgularda, malign ve parapnömonik plözili olgulara göre ROM'un daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Hammouda ve arkadaşları, plevra sıvılarında transüda-eksüda ayırımında serbest oksijen radikal aktivitesinin bir göstergesi olan MDA üzerinde çalışmış ve MDA değerlerini eksüda özelliğindeki plevra sıvılarında, transüda özelliğindeki plevra sıvılarında olduğundan yüksek bulmuşlardır. Elde edilen değerlere göre, MDA'nın transüda-eksüda ayırımında kullanılabilir yararlı bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir [28].

Fırat ve arkadaşları plevra ve P/S MDA oranlarına göre MDA'nın transüda-eksüda ayırımındaki yerini araştırmışlardır. Transüda-eksüda ayırımında MDA düzeyine göre özgülüğü %100, duyarlılığı %100 ve P/S oranına göre duyarlılığı %95, özgülüğü %100 olarak bulmuşlardır [29].

Yukarıdaki çalışmalarda lipid peroksidasyon son ürünü ve oksidatif stres göstergesi olan MDA üzerinde çalışılmıştır. Organizmadaki serbest oksijen radikallerinin aktivitesi ve yoğunluğu ile oksidatif stresin son ürünlerinden olan MDA arasında doğrudan bağlantı bulunmaktadır. Biz, doğrudan oksidatif hasarlanmaya neden serbest oksijen radikallerini inceledik. Çalışmamızda da eksüdalı olgularda reaktif oksijen türleri transüdalı olgulara ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda MDA'nın eksüdalı ve/veya aktif tüberkülozlu olgularda transüdalı ve/veya diğer solunum hastalığı bulunan olgulara göre fazla olması, bizim çalışmamızda ise ROM değerlerinin yüksekliği oksidatif stresin göstergesi olarak ele alınmıştır. Çalışmamızda elde edilen plevra sıvısı ve serum ROM değerleri açısından bakıldığında, transüda-eksüda ayırımında tüberküloz başta olmak üzere eksüdalı olgularda ROM'un kontrol grubu ve transüdalı olgulara göre yüksek olduğu gözlemlendi.

Son yıllarda solunum hastalıklarında yoğun bir şekilde serbest oksijen radikallerine bakılmış olup, tüberkülozlu olgularda serbest oksijen radikallerinin diğer hastalıklara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu artışın doğrudan serbest oksijen radikallerinin aşırı artışından mı, yoksa antioksidan enzimlerin azlığı nedeniyle oksijen radikallerindeki artıştan mı kaynaklandığı tam bilinmemektedir. Sonuçta, yapılan çalışmalarda oksidatif stresin artışı serbest oksijen radikallerinin artışı ile gösterilmiştir. Bu da, ya topluca artışın (çalışmamızda olduğu gibi) ya da tek tek artışın gösterilmesiyle mümkündür.

Sonuç olarak, çalışmamızda oksidatif strete rol oynayan serbest oksijen radikallerinin tüberküloz plözili olgularda, malign ve parapnömonik plözili olgulara göre daha fazla arttığı gözlenmiş olup, tüberküloz plözezi ile diğer eksüda ne-

denli plevra sıvıları arasında ayırıcı tanıda kullanılabileceği, oksidatif stresin eksüdalı olgularda artmış olmasına bağlı olarak da transüda-eksüda ayırımında serbest oksijen radikallerinin ölçümünün tanısal yeri olabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Light RW. Pleural disease. Third edition, Williams & Wilkins. Baltimore, 1995; 1-16.
2. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Annals of Internal Medicine*.1972;77:507-13.
3. Burgess L, Maritz F, Taljaard F. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995; 107:1604-9.
4. Slater TF: Free radical mechanism in tissue injury. *Biochem. J*.1984;222:1-15.
5. Singal P.K, Petkau A, Gerrard M et al. Free radicals in heart and disease. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1988;84:121-12.
6. Kinnula VL, Everitt JI, Mangum JB et al. Antioxidant defense mechanisms in cultured pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992;7:95-103.
7. Sclossberg D. Tuberculosis. Second Edit. Springer-verlag, New York Inc 1988;67.
8. Light RW. Pleural disease. Third edition, Williams & Wilkins. Baltimore, 1995; 154-466.
9. Özemesi M. Plevra tüberkülozu. Ed.:Kocabaş A. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. 1. Basım, Adana 1991, Çukurova Üniv.Basımevi: 151-4.
10. Bahar B, Demir R, Özemesi M ve ark. Kayseri Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde yatan son 8 yıllık vakaların analizi. *Tüberküloz ve Toraks* 1989;37:59-64
11. Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 1999; 5:245-9.
12. Karalezli A, Gündoğdu C, Samurkaşoğlu B ve ark. Tüberküloz plörezi tanısında gamma interferonun rolü "Adenozin deaminaz ile karşılaştırılması". *Solunum Hastalıkları*. 1994; 5: 233-41.
13. Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungtham K, et al. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusion. *Thorax* 1999; 54: 921-4.
14. Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, et al. A comparison study of IFN-gamma, ADA and CA 125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir Med*. 1994; 88:139-43
15. Uzun K, Özer F, Çağlayan O ve ark. Plevra sıvılarının transüda-eksüda ayırımında glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin tanısal yeri. *Genel Tıp Dergisi*. 1997; 7:63-6.
16. Tereda LS, Repine JE. Oxygen radicals and lung disease. İn: Fishman AP. Editors. Update: Pulmonary disease and Disorders, Philadelphia: Mc Graw-Hill;1992;159-75.
17. Uzun K. Malign Plevra efüzyonlarda malondialdehid(MDA) düzeyi ve süperoksid dismutaz(SOD), katalaz enzim aktiviteleri (Uzmanlık Tezi). Konya: S.Ü.Tıp Fakültesi,1996.
18. Gülsün A. Tüberküloz tanısında ve aktivitesinin tayininde oksidatif stresin rolü(Uzmanlık Tezi).VAN:YYÜ.Tıp Fakültesi, 1998.
19. Cuzzocrea S, Mazzone E, Calabro G, et al. Inducible, nitric oxide synthase-knockout mice exhibit to pleurisy and lung injury caused by carrageenan. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1859-66.
20. Regnault C, Roch A.M, Florentin I et al. Kinetic evaluation of nitric oxide production in pleural exudate after induction of two inflammatory reactions in the rat. *Inflammation*. 1996; 20: 613-22.
21. Qureshi GA, Baig SM, Bernard I et al. The neurochemical markers in cerebrospinal fluid to differentiate between aseptic and tuberculous meningitis. *Neurochem Int* 1998;32:197-23.
22. Sakhno LV, Khonina NA, Norkina OV et al. Involvement of nitric oxide in the development of tuberculin anergy in patients with pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk* 2001:42-6.
23. Durak I, Canpolat O, Kavutçu M ve ark. Activites of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase in sera and pleural fluids from patients with lung cancer 1996; 10: 17-20.
24. Umeki S, Sumi M, Niki Y, Soejima R. Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infections and "compromised immune systems. *Clin Chem* 1987;33:2230-3.
25. Jack CIA, Jackson MJ, Hind CRK. Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*,1994,75:132-7.
26. Safarian MD, Karapetian ET. Dynamics of the activity of antioxidant enzymes in the blood of patients with pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk*. 1990;(8):60-1.
27. Deshpande RG, Khan MB, Bhat DA, Navalkar RG. Superoxide dismutase activity of Mycobacterium tuberculosis isolated from tuberculosis patients and the immunoreactivity of superoxide dismutase from M. tuberculosis H37Rv. *Tuber Lung Dis*. 1993, 74:388-394.
28. Hammouda RMA, Khalil MMM, Salem A. Lipid peroxidation product for separation of pleural exudates. *Clin Chem* 1995; 41:1314-5.
29. Fırat H, Köktürk O, Fırat S ve ark. Lipid peroxidation products for separation of pleural exudates from transudates. *ERS Annual congress Berlin, Germany, September 20-24, 1997*.