

Transüdatif ve Eksüdatif Plevral Sıvıların Ayırımında Plevral Sıvı ve Serum NT-ProBNP Düzeylerinin Değeri

Value of Pleural Fluid and Serum NT-ProBNP Levels in Differentiation of Transudative and Exudative Pleural Effusions

Dr. Figen ÖZTÜRK ERGÜR,^a
Dr. Gaye ULUBAY,^a
Dr. Şerife SAVAŞ BOZBAŞ,^a
Dr. Nilüfer BAYRAKTAR,^b
Canan YAZICI^c

^aGöğüs Hastalıkları AD,

^bBiyokimya AD,

^cBiyostatistik AD,

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.12.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Şerife SAVAŞ BOZBAŞ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Göğüs Hastalıkları AD, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

serifesb@gmail.com

ÖZET Amaç: Günümüzde transüdatif ve eksüdatif plevral sıvıları ayırt etmek için en sık Light kriterleri kullanılmaktadır. Ancak kalp yetersizliği ve böbrek yetersizliği gibi durumlarda Light kriterleri yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışma, plevral sıvı ve serum NT-proBNP düzeyinin çeşitli nedenlere bağlı plevral sıvıların ayırıcı tanısındaki rolünü araştırmak amacıyla yapıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 91 hasta alındı. Hastalar 3 gruba ayrıldı; 23 kalp yetersizliğine bağlı plevral sıvılı hasta (grup 1), 25 kardiyak olmayan transüdatif plevral sıvılı hasta (grup 2), 43 diğer nedenlere bağlı eksüdatif plevral sıvılı hasta (grup 3). Tüm hastalarda plevral sıvı ve serum NT-proBNP düzeyi ile Light kriterleri çalışıldı. **Bulgular:** Grup 1 hastalarda plevral sıvı ve serum NT-proBNP düzeyleri (pg/mL) (grup 1: 17260;15149) diğer iki gruba göre (grup 2: 9852;6323), (grup 3: 5305;3703) istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti ($p < 0.001$). Serum ve plevral sıvı NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0.05$). **Sonuç:** Bulgularımız plevral sıvı ve serum NT-proBNP düzeylerinin kalp yetersizliği bulunan hastalarda diğer nedenlere bağlı plevral efüzyonlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Klinik olarak kalp yetersizliğine bağlı plevral sıvı düşünülen hastalarda serum NT-proBNP ölçümünün daha az girişimsel işlem olması nedeni ile plevral sıvı NT-proBNP düzeyine tercih edilebileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği; beyin öncesi natriüretik peptid (1-76); plevral efüzyon

ABSTRACT Objective: Light criteria's are used to differentiate transudative and exudative pleural effusions. However, Light criteria's could fail in heart failure and renal failure patients. This study was performed to identify the role of the pleural fluid and serum NT-proBNP levels in the differential diagnosis of pleural effusions due to different etiologies. **Material and Methods:** Ninety-one patients were included in this study. Patients were divided into three groups; 23 patients with pleural effusion secondary to heart failure (group 1), 25 patients with noncardiac transudative effusion (group 2) and 43 patients with exudative pleural effusion due to other problems (group 3). Pleural fluid and serum NT-proBNP levels were determined in all patients as well as Light's criteria's. **Results:** Levels of NT-proBNP in serum and pleural fluid were significantly higher in group 1 (17260 and 15149 pg/mL) than that in group 2 (9852 and 6323 pg/mL) and 3 (5305 and 3703 pg/mL). Pleural fluid and serum NT-proBNP levels were increased ($p < 0.001$) in group 1 patients when compared to group 2 and 3. Significant correlation was found between serum and pleural fluid NT-proBNP levels ($p < 0.05$). **Conclusion:** Our findings indicate that serum and pleural fluid NT-proBNP levels are higher in patient with heart failure than those in other pleural effusions from other caueses. We thought that serum NT-proBNP assay could be more preferable to pleural fluid NT-proBNP assay because it is a less invasive procedure.

Key Words: Heart failure; pro-brain natriuretic peptide (1-76); pleural effusion

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2011;12(2):39-47

Plevral sıvılar, sistemik ve lokal hastalıkların komplikasyonu olarak sık görülür. İç hastalıkları kliniğine başvuran hastaların %4'ünü patolojik plevral sıvılar oluşturur.^{1,2} Az sayıdaki araştırma sonuçlarına

göre ülkemizde en sık plevral sıvı nedenleri konjestif kalp yetersizliğine, malignitelere bağlı plevral sıvılar, parapnömonik plevral sıvılar ve tüberküloz plöreziler olarak bildirilmiştir.^{3,4}

Plevral sıvıya neden olan hastalıkların ayırıcı tanısında ilk basamak sıvının transüda ya da eksüda niteliğinde olduğunun belirlenmesidir. Bu amaçla en yaygın kullanılan parametreler Light kriterleridir ve yaklaşık %99 olguda transüda-eksüda ayırımı yapılabilmesine yardımcıdır.^{2,5,6}

Transüda niteliğindeki plevral sıvılarda neden sıklıkla sistemik bir hastalıktır ve genellikle ek tanı çabasına gerek yoktur. Ancak eksüdatif sıvıların tespitinde çok yüksek özgülüğe sahip olan bu kriterlerin transüdatif sıvıların dışlanmasında değeri düşüktür (%20-30).⁷ Kalp yetersizliğine bağlı plevral sıvıların, özellikle diüretik tedavi alan hastalarda anlamlı derecede yanlış olarak eksüda saptandığını bildiren çalışmalar vardır (%93.7 duyarlılık, %72.7 seçicilik, %88.2 doğruluk).^{5,6,8,9} Bu hastalarda eksüdatif sıvının saptanması genellikle ileri düzeyde gereksiz invaziv ve pahalı tanısal yaklaşımların uygulanmasına neden olabilir. Transüda-eksüda ayırımının gereksiz tekrarlayan torasentezlerden ve/veya ileri tanısal girişimlerden kaçınılması sağlayacak yeni belirleyicilere ihtiyaç vardır.

B-tipi natriüretik peptid (BNP), 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP, vazodilatör ve kalp ventrikül duvarları gerginliğinde artış sonucu salgılanmaktadır. NT-proBNP (N terminal BNP) ise fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP'nin inaktif metabolitidir.^{10,11} Kardiyak disfonksiyonun tespitinde hassas bir belirteç olup akut ve kronik gelişen sistolik ve diyastolik sol ventrikül yetmezliği tanısında faydalı bir belirteç olduğu gösterilmiştir.¹²⁻¹⁴ NT-pro-BNP'nin kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvıların tanısındaki rolünü araştıran az sayıda araştırma vardır.^{15,16} NT-pro-BNP'nin kalp yetersizlikli ve diğer hasta gruplarında değerlendirilmesine yönelik olarak geniş serilerde ve farklı hasta gruplarında yapılacak çalışmalar gereklidir.

Bu çalışma, transüda-eksüda ayırımında güçlük yaşanan hasta gruplarında transüda-eksüda ayırı-

mında NT-proBNP'nin tanısal değerinin belirlenmesi amacı ile yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Üniversitemiz Araştırma Kurulu etik kurul onayı alınarak, KA08/199 no'lu araştırma projesi kapsamında yürütüldü. Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalara onam formu okutuldu, yapılacak işlemler detaylı olarak anlatıldı ve onam formu imzalandı. Prospektif olarak Aralık 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında poliklinik, acil ve yataklı serviste tanısal veya terapötik torasentez yapılması amacıyla değerlendirilen hastalar çalışmaya alındı.

HASTA GRUPLARI

Kalp yetersizliği tanısı, anamnez, fizik muayene, göğüs radyografisi, diüretik tedaviye yanıt alınması gibi dekompanse kalp yetersizliğinin tipik bulgularının varlığında ekokardiyografide sol ventriküler sistolik disfonksiyonu (EF \leq %40 olması) saptanması ile kanıtlandı.

Malign sıvılara, plevral sıvı sitolojik incelemesi, akciğer veya plevra biyopsisi ile malign hücrelerin gösterilmesi ile ve diğer plevral efüzyon yapan nedenlerin olmaması ile tanı konuldu. Parapnömonik sıvılar, klinik ve radyolojik olarak akut pnömoni bulgularının varlığı veya plevral sıvı kültüründe bakteri üretilmesi ile tanı aldı. Pulmoner emboli tanısı, klinik bulgularla şüphelenilen hastalarda çok detektörlü toraks BT anjiyografi veya akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi çekilerek doğrulandı. Tüberküloz plörezi tanısı, plevra biyopsisinde granümatöz iltihabın gösterilmesi veya plevral sıvı ADA testi ile konuldu. Üremiye bağlı plevral sıvı tanısı, ek kardiyovasküler hastalığı olmayan, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $<$ %10'unun altında olan kronik böbrek yetersizliği (KBY) gelişmiş hastalarda klinik ve radyolojik olarak konuldu. Hepatik hidrotoraks, öyküsünde kronik karaciğer yetersizliği olan hastaların klinik ve radyolojik bulgularına göre tanı aldı. Diğer nadir görülen eksüdatif ve transüdatif sıvı yapan hastalıkların tanısı ise belirgin klinik bulgularına veya belirtilmiş tanısal kriterlerine göre konuldu.

HASTA DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. Daha önce torasentez yapılmış olgular.
2. Torasentez ile püye aspire edilen, klinik ve laboratuvar testler ile ampiyem tanısı alan hastalar.
3. Plevral sıvıya neden olabilecek birden fazla hastalığın bir arada bulunduğu hastalar.

VENÖZ KAN ÖRNEKLEMESİ

NT-proBNP, EDTA'lı tam kanda, oda sıcaklığında en az 6 saat stabil kaldığı için 6 saat içinde analiz edildi. Aynı hastadan alınan ardışık kan örneklerinde hasta hep aynı pozisyonda iken ve gün içi farklılıklar düşünülerek, takip hastalarında kan örnekleri günün aynı saatlerinde alındı. Hastalarımızdan NT-proBNP ve diğer biyokimyasal parametrelerin analizi için 15 dakika süreyle sırtüstü ve istirahat pozisyonunda antekübital venden kan alınarak 6 saat içinde biyokimyasal analiz yapıldı.

NT-proBNP ÖLÇÜMÜ

Serum ve plevral sıvı NT-proBNP düzeyi "Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)" yöntemiyle Elecsys 2010 analizatör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak belirlendi.^{17,18}

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Grup varyasyonlarının homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Bazı parametreler bakımından parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği görüldü. Bu parametreler bakımından grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Diğer parametrelerin değerlendirilmesinde Student's

t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Fisher Exact test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler Spearman rho korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Sonuçlar n ve % olarak ifade edildi. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler için sınır değer belirlemek amacıyla ROC analizi uygulandı. Veri setinin analizinde SPSS programı (SPSS version 16.0; SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

BULGULAR

Hastanemiz poliklinik, servis ve acil servisine Aralık 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında başvuran ve plevral sıvı tespit edilen ardışık 97 hastaya tanısal torasentez uygulandı. Ampiyem tanısı alan 6 (%6) hasta çalışma dışı bırakıldı ve kalan 91 hastanın verileri değerlendirildi. Hastalar kalp yetersizliğine bağlı nedenler (grup 1), kalp yetersizliği dışındaki transüdatif nedenler (grup 2) ve eksüdatif nedenler (grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş bakımından anlamlı farklılık yoktu. Kalp yetersizliği erkeklerde, eksüdatif nedenler ve özellikle de malign nedenler kadınlarda daha sıktı. Kalp yetersizliği olan hastalarda EKO bulgusu olarak EF değeri daha düşüktü, diüretik kullanımı ve diyabet birlikteliği daha fazlaydı. Kardiyak ve nonkardiyak nedenler arasında bilateral sıvı görülme sıklığında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1).

Hastaların transüda eksüda ayırımı sonuçları ve tanılarına göre gruplandırılması Tablo 2'de görülmektedir.

TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri.

	Kalp yetersizliği (Grup 1)	Non-kardiyak Transüdatif (Grup 2)	Eksüdatif Nedenler (Grup 3)	P
Hasta, n (%)	23 (25.3)	25 (27.5)	43 (47.3)	
Yaş (yıl)	74 (\pm 11.7)	69 (\pm 13.5)	61 (\pm 16.9)	0.619
Cinsiyet (K/E)	8/15	13/12	31/12	0.012
Bilateral plevral tutulum, n (%)	8 (32)	9 (36)	8 (32)	0.095
Diyabet varlığı, n (%)	12 (42.9)	9 (32.1)	7 (25)	0.009
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) (%)	40 (\pm 11.2)	53 (\pm 4.5)	53 (\pm 6.7)	0.002
Diüretik kullanımı, n (%)	18 (51.4)	9 (25.7)	8 (22.9)	< 0.001

TABLO 2: Hastaların tanılarına göre dağılımı.

	Sıvı Tipi	
	Transüda (n) (%)	Eksüda (n) (%)
Kalp yetersizliği	22 (47.8)	1 (2.2)
KBY	5 (10.9)	2 (4.4)
Kronik KC yetersizliği	5 (10.9)	0 (0)
Parapnömonik sıvı	0 (0)	7 (15.6)
Malign sıvı	1 (2.2)	15 (33.3)
Atelektazi	7 (15.2)	1 (2.2)
İlaça bağlı sıvı	0 (0)	3 (6.7)
Kardiyak cerrahi sonrası	0 (0)	5 (11.2)
Batin içi enfeksiyona bağlı	0 (0)	6 (13.3)
Pulmoner emboli	1 (2.2)	1 (2.2)
Tüberküloz	0 (0)	1 (2.2)
Pankreatit	0 (0)	1 (2.2)
Transfüzyona bağlı	1 (2.2)	0 (0)
Postpartum	0 (0)	1 (2.2)
Kist hidatik	0 (0)	1 (2.2)
Amiloidoz	1 (2.2)	0 (0)
Meig's sendromu	3 (6.5)	0 (0)

KBY: Kronik böbrek yetersizliği, KC: Karaciğer.

Hastaların Light kriterlerine göre transüda eksüda ayırımı yönünden değerlendirme sonuçları ve aldığı tanılara bakıldığında; kalp yetersizliği tanısı alan 23 hastanın sıvısının 22'si transüda, 1'i eksüdaydı. Eksüda olan bu sıvının albumin gradiyenti de (0.76) eksüda ile uyumluydu. KBY'ye bağlı 7 hastanın plevrallı sıvısının 5'i transüda, 2'si eksüdaydı. Eksüda olan sıvıların albumin gradiyenti ise transüda ile uyumluydu. On altı malign sıvılı hastanın 1'inin sıvısı transüda ile uyumluydu. Bu hastanın EF değeri düşüktü ancak hemorajik vasıfta olan plevrallı sıvının sitolojisinde malign hücreler görülmüştü (Tablo 2). Transüdatif özellikte olması beklenen kalp yetersizlikli 1, KBY'li 2 hastanın plevrallı sıvısı eksüda olarak değerlendirildi, eksüda olması beklenen malignite tanısı alan 1 hastanın sıvısı ise transüda özelliğinde idi. Bu nedenle hasta grubunda 46 hastanın plevrallı sıvısı transüda, 45 hastanın ise eksüda ile uyumlu bulundu.

Transüda niteliğinde sıvı saptanan hastaların plevrallı sıvı protein, LDH ve albumin seviyesi ile protein, LDH ve albumin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$). Albumin ve

protein gradiyenti ile sıvı ve serum proBNP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 3).

Kalp yetersizliğine bağlı plevrallı sıvılı hastaların (grup 1) plevrallı sıvı ve serum NT-proBNP değeri, diğer transüda niteliğinde sıvısı olan hastalardan ve eksüdatif sıvısı olan hastalardan (grup 2 ve 3) yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo 4).

Kalp yetersizliği dışındaki transüdatif nedenlerin plevrallı sıvı ve serum NT-proBNP değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. KBY'ye bağlı plevrallı sıvı proBNP değeri, diğer transüdatif sıvı nedeni olan hastalıklarda saptanan plevrallı sıvı proBNP değerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı ve yüksek saptandı ($p < 0.001$).

Kalp yetersizliği olan hastalarda plevrallı sıvı ve serum NT-proBNP düzeyi diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı ve anlamlı düzeyde yüksekti (Şekil 1).

Tüm hastaların plevrallı sıvı ve serum NT-proBNP seviyeleri için Spearman'ın sıralama korelasyonu 0.892 olarak alındığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0.01$) (Şekil 2).

Grup 1'in ROC eğrisi analizine göre, eğri altı alan (EAA), sıvı değeri için; 0.78, serum değeri için 0.81 alındığında plevrallı sıvı ve serum NT-proBNP değerleri yüksek tanısallık doğruluk gösterdi. ROC eğrisi analizinden plevrallı sıvı ve serum proBNP değerleri için, bazı sınır değerlerinde duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değerleri (NPD) ve pozitif prediktif değerleri (PPD) ve doğruluk değerleri tanımlandı. Plevrallı sıvı NT-proBNP optimal sınır değeri olarak hesaplanan 2184 ng/L için duyarlılık %91, özgüllük %62; serum NT-proBNP optimal sınır değeri olarak hesaplanan 2325 ng/L için duyarlılık %87, özgüllük %66; sıvı için 3503 sınır belirlendiğinde duyarlılık %87, özgüllük %70, serum için 3234 alındığında duyarlılık %83, özgüllük %72 bulundu (Tablo 6).

Grup 1 hastaların albumin ve protein gradiyenti değerleri ROC eğrisi analizine göre hesaplandığında EAA 0.69 saptandı. Albumin gradiyenti için sınır değer 1.63 alındığında duyarlılık %82.6,

TABLO 3: Biyokimyasal sonuçların transüda eksüda ayırımına göre karşılaştırılması.

Biyokimyasal veriler	Transüda yapan nedenler (n= 46)	Eksüda yapan nedenler (n= 45)	P
Sıvı protein (g/dL)	2.1 ± 1.03 (1.98)	3.8 ± 0.8 (3.91)	< 0.001
Serum protein (g/dL)	6.2 ± 1.06 (6.26)	6.3 ± 0.97 (6.3)	0.778
Sıvı protein/ Serum protein	0.33 ± 0.14 (0.3)	0.61 ± 0.13 (0.63)	< 0.001
Sıvı LDH (U/L)	102 ± 43.5 (99.5)	1.058 ± 1.894 (293)	< 0.001
Serum LDH (U/L)	330 ± 155 (309.5)	330 ± 186 (293)	0.557
Sıvı/ serum LDH	1.23 ± 5.99 (0.35)	3.21 ± 5.31 (1.16)	< 0.001
Sıvı albumin (g/dL)	1.15 ± 0.65 (1.01)	2.21 ± 0.81 (2.21)	< 0.001
Serum albumin (g/dL)	3.21 ± 0.74 (3.26)	3.38 ± 0.75 (3.27)	0.302
Sıvı albumin/ Serum albumin	0.34 ± 0.15 (0.32)	0.66 ± 0.18 (0.65)	< 0.001
Albumin gradiyenti (g/dL)	1.96 ± 0.63 (2.02)	1.25 ± 0.78 (1.07)	< 0.001
Protein gradiyenti (g/dL)	4.09 ± 1.05 (4.16)	2.43 ± 1.11 (2.21)	< 0.001
Sıvı NT-proBNP (pg/mL)	13.151 ± 17.409 (6.056)	5.922 ± 16.294 (625.2)	< 0.001
Serum NT-proBNP (pg/mL)	10.917 ± 15.027 (5.366)	3.634 ± 8.202 (780.6)	< 0.001

Değerler ortalama ± SS ve ortanca değer olarak verilmiştir.

LDH: Laktat dehidrogenaz, BNP: Beyin natriüretik peptid.

TABLO 4: Sıvı ve serum proBNP değerlerinin gruplara göre dağılımı.

NT-proBNP	Kalp yetersizliği	Non-kardiyak transüdalar	Eksüda yapan nedenler	P
	Grup 1 (n= 23)	Grup 2 (n= 25)	Grup 3 (n= 43)	
Plevral sıvı (pg/mL)	17260 ± 20706 (6209)	9852 ± 12580 (3995)	5305 ± 1282 (603)	< 0.001
Serum (pg/mL)	15149 ± 18.301 (6012)	6323 ± 8447 (2923)	3703 ± 8797 (720)	< 0.001

Değerler ortalama ± SS ve ortanca değer olarak verilmiştir.

BNP: Beyin natriüretik peptid.

özgüllük %62; protein gradiyenti için 2.95 sınır alındığında, duyarlılık %82.6, özgüllük %65 saptandı. Grup 2 için, sıvı ve serum proBNP değerlerine ROC eğrisi analizi yapıldığında EAA değerleri sırasıyla 0.564 ve 0.530 saptandı; ancak sonuçlar

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 3 için, sıvı ve serum proBNP değerlerine ROC eğrisi analizi yapıldığında EAA değerleri sırasıyla 0.230 ve 0.241 saptandı; ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TABLO 5: Grup 2 hastaların sıvı ve serum proBNP değerleri ve grup 1 ile karşılaştırılması.

	Kalp yetersizliği (n= 23)	KBY (n= 7)	Kronik karaciğer yetersizliği (n= 5)	Diğer nedenler (n= 11)	p
Sıvı proBNP (ng/L)	17260 ± 20706 (6209)	20091 ± 14450 (19919)	8031 ± 17648 (135)	3572 ± 3492 (3088)	< 0.001
Serum proBNP (ng/L)	15149 ± 18301 (6012)	12629 ± 12092 (7734)	462 ± 666 (119)	2680 ± 2271 (3048)	

Değerler ortalama ± SS ve ortanca değer olarak verilmiştir.

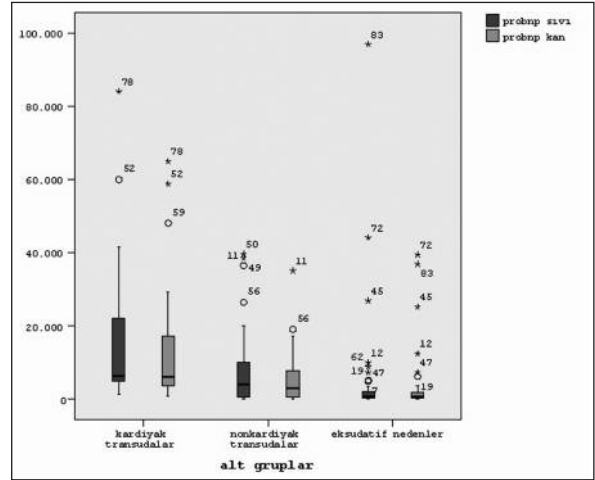
BNP: Beyin natriüretik peptid, KBY: Kronik böbrek yetersizliği.

TARTIŞMA

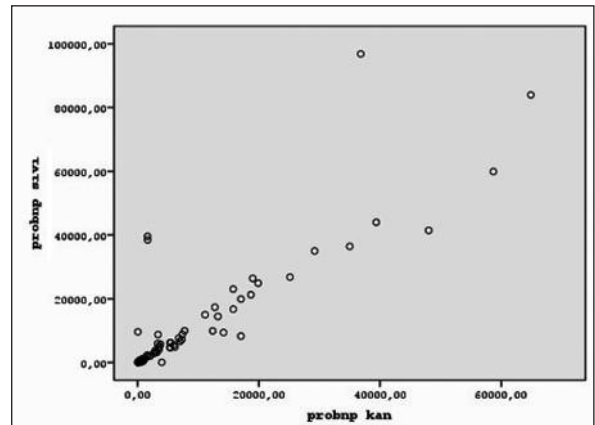
Kalp yetersizliğine bağlı plevral sıvının tanısı transüda vasfında plevral sıvının gösterilmesiyle klinik olarak konular ve genellikle ileri tetkik yapılmasına gerek yoktur. Günümüzde, Light kriterleri transüda-eksüda ayırımında en kullanışlı yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak özellikle diüretik tedavi alan hastalarda plevral sıvıda LDH ile protein konsantrasyonu artmakta ve bu kriterler yanlış eksüda tanısına neden olabilmektedir.^{9,19}

Transüda-eksüda ayırımındaki eksikliklerin giderilmesi amacı ile farklı parametreler araştırılmıştır. Serum ile plevral sıvı arasındaki protein veya albumin gradiyentinin en düşük maliyetli yöntem olduğu bildirilmektedir. Ancak serum plevral sıvı albumin ve protein gradiyentinin de tek başına kullanımı ile eksüdatif sıvıların bazılarını transüda olarak değerlendirdiği gösterilmiştir.⁷ Sonuçta günümüze kadar kullanılan laboratuvar ve klinik değerlendirme yöntemleri transüdatif sıvıların eksüdatif sıvılardan ayırmada standart Light kriterlerinden üstün değildir.^{9,20,21}

Literatürde BNP ve NT-proBNP'nin kalp yetersizliğinin saptanmasında yüksek tanı oranına sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Acil servise akut nefes darlığı ile başvuran 1586 hastanın incelendiği çok-merkezli bir çalışmada; BNP'nin kalp yetersizliğini, pulmoner nedenlerden yüksek doğruluk oranında ayırdığı ve yüksek NPD'ye sahip olduğu gösterilmiştir.²² 3051 hastanın incelendiği çok-merkezli bir çalışmada, NT-proBNP'nin kalp yetersizliği tanısında %75 duyarlılık ve %99 NPD'ye sahip olduğu saptanmış ve NT-proBNP'nin kalp yetersizliğinin dışlanmasında önemli rolünün olduğu belirtilmiştir.¹¹



ŞEKİL 1: Plevral sıvı ve serum proBNP düzeylerinin hasta gruplarına göre Box-plot görüntülemesi.



ŞEKİL 2: Sıvı ve serum NT-proBNP düzeylerinin korelasyonu.

İlk kez Porcel ve ark. tarafından 117 hastanın incelendiği bir çalışmada kalp yetersizliğine bağlı plevral sıvı hastaların plevral sıvı NT-proBNP seviyeleri kalp yetersizliği dışında bir sebeple gelişmiş plevral sıvı gruba göre anlamlı derecede

TABLO 6: Grup 1 için sıvı ve serum NT-proBNP sınır değerlerine göre duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif kestirim değerleri (PPD, NPD).

	Sınır değer	Duyarlılık %	Özgüllük %	NPD %	PPD %	Doğruluk %
Sıvı proBNP (pg/mL)	2184	91	62	95	45	70
	3503	87	70	94	49	74
Serum proBNP (pg/mL)	2325	87	66	94	47	71
	3234	83	72	92	50	75

BNP: Beyin natriüretik peptid, PPD: Pozitif kestirim değerleri, NPD: Negatif kestirim değerleri.

yüksek bulunmuştur.¹² Aynı çalışmada plevra sıvı NT-proBNP'nin optimal sınır değeri 1.500 pg/mL olarak hesaplanmış ve duyarlılık, özgüllük ve PPD sırasıyla %91, %93 ve 13 olarak hesaplanmıştır. Tomcsányi ve ark., 28 kalp yetersizlikli hastada yaptıkları çalışmada plevral sıvı NT-proBNP değerlerinin kalp yetersizliğine bağlı plevral sıvılı hastaları saptamada 599 pg/mL ile 1.457 pg/mL arasındaki tüm değerlerde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük bildirmişlerdir.¹³ Bizim çalışmamızda ROC analizine göre plevral sıvı için sınır değer 2.184 pg/mL alındığında duyarlılık %91, özgüllük %62; 3503 sınır değer alındığında duyarlılık %87, özgüllük %70 bulunmuştur. Bu farklı sonuçların Tomcsányi ve ark.nın çalışmaya sadece kalp yetersizliği hastalarını dâhil etmesine ve hasta sayılarının daha az olmasına bağlı olduğu düşüncesindeyiz.

Kolditz ve ark. çalışmalarında kalp yetersizliğine bağlı sıvının kardiyak nedenli olmayan sıvılardan ayırımında duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları plevral sıvı için sırasıyla %92, %93, %82, %97 ve %92, serum için sırasıyla %88, %93, %81, %95 ve %91 bulunmuştur.¹⁶ Bu çalışmada kalp yetersizliğine bağlı plevral efüzyon gelişen hastaların tanısında plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerleri yüksek bulunmuştur (EAA her ikisi içinde 0.98). Optimal sınır değeri olarak hem serum hem de plevral sıvı için 4.000 pg/mL bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise plevral sıvı için sınır değer 2.184 pg/mL alındığında duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla %91, %62, %45, %95, %70; serum için 2325 pg/mL sınır değer alındığında %87, %66, %47, %94, %71 bulundu. Plevral sıvı için 3.503 pg/mL sınır değer alındığında duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla %87, %70, %49, %94, %74;

serum için ise 3.234 pg/mL sınır alındığında %83, %72, %50, %92, %75 bulundu. Bu sonuçların, Kolditz ve ark. plevral sıvı ve serum için önerdikleri 4.000 pg/mL sınır değerinin gerek bizim çalışmamız gerekse Porcel ve ark. ile Tomcsányi ve ark. saptadıkları sınır değerden yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülür.

Gegenhuber ve ark. plevral sıvı BNP değerlerinin, kalp yetersizliğine bağlı sıvıların nonkardiyak sıvılardan başarı ile ayırdığını saptamışlardır (EAA: 0.97).²³ Çalışmamızda benzer olarak, ROC analizine göre bulduğumuz plevral sıvı ve serum proBNP değeri, kalp yetersizliği için diğer gruplara göre yüksek ve anlamlı bulundu (EAA plevral sıvı: 0.79; EAA serum: 0.81).

Liao ve ark.nın kalp yetersizliği, malignite, pulmoner emboli ve koroner cerrahi sonrası gelişen sıvı olarak dört gruba ayrılmış 40 hasta ile yaptıkları çalışmada, kalp yetersizliği için plevral sıvı proBNP değeri 5.390 pg/mL bulunmuş ve diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.²⁴ ROC analizine göre plevral sıvı için tespit edilen 2.220 pg/mL sınır değer olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %96.7 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kalp yetersizliği için plevral sıvı proBNP değerimiz 6.209 pg/mL olup diğer gruplarla karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı bulundu.

Seyhan ve ark. 115 hasta ile yaptığı çalışmada NT-proBNP plevral sıvı için sınır değer 1.092 pg/mL olarak kabul edildiğinde duyarlılık %92, özgüllük %95; serum için sınır değer 1.150 pg/mL alındığında duyarlılık %90, özgüllük %95 hesaplanmıştır.²⁵ Çalışmamızda plevral sıvı NT-proBNP için sınır değer 2.184 pg/mL alındığında duyarlılık %91, özgüllük

%62; serum için 2.325 pg/mL sınır değeri alındığına sırasıyla %87 ve %66 bulunmuştur. Plevral sıvı için 3.503 pg/ml sınır değeri alındığında duyarlılık %87, özgüllük %70; serum için ise 3.234 pg/ml sınır alındığında sırasıyla %83 ve %72 saptanmıştır. Bu sonuçlarla karşılaştırdığımızda, çalışmamızdaki eşik değeri daha yüksek olmasına rağmen plevral sıvı için duyarlılık değerleri benzer ancak özgüllük değerleri daha düşüktü. Bu farklı sonuçlar; 1. Çalışmamızdaki kalp yetersizliği tanısı alan hasta sayımızın diğer nonkardiyak ve eksüdatif nedenlere göre daha az olması, 2. Belirli bir hasta grubu üzerinde çalışmamız, 3. Hasta guplandırmasını tanı konduktan sonra yapmış olmamız ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın önemli bir sonucu; plevral sıvı ile serum NT-proBNP seviyelerinin korele ve kalp yetersizliğine bağlı sıvıların tanımlanmasında tanı değerlerinin yüksek bulunmasıdır. Bu sonuç, Tomcsányi ve ark. ile Kolditz ve ark.nın sonuçları ile uyumludur.^{13,16} Plevral sıvı ile serum NT-proBNP seviyelerinin yakın korele bulunması plevral sıvıdaki NT-proBNP'nin serumdan köken almış olabileceği ve düşük molekül boyutu nedeniyle plevral boşluğa kolaylıkla geçtiği görüşünü desteklemektedir.²⁶

Bu sonuçlar ışığı altında, NT-proBNP düzeyinin plevral ya da serum çalışmasının kalp yetersizliğine bağlı plevral sıvıları tanımlamada benzer değere sahip olduğu ve bu nedenle torasenteze göre daha az girişimsel bir yöntem olan serum düzeyi ölçümünün rutin kullanımda tercih edilebileceği söylenebilir.

Albumin gradiyentine göre değerlendirme sonuçlarına baktığımızda; Porcel ve ark.nın çalışmasında kalp yetersizliğine bağlı plevral sıvısı olan 35 hastanın 10'u Light kriterlerine göre eksüda olarak sınıflandırılmıştır.¹² Bu 10 hastanın tümünde plevra NT-proBNP değerleri 1.500 pg/mL'nin üzerinde saptanmışlardır. Kolditz ve ark.nın çalışmasında ise, 25 kalp yetersizliğine bağlı sıvısı olan hastadan Light kriterlerince yanlış olarak eksüda saptanan 9'unda hem plevral sıvı hem de serum NT-proBNP değerleri sınır değeri üzerinde bulunmuştur.¹⁶ Çalışmamızda ise, 23 kalp yetersizliği tanısı alan hastalardan birinin sıvı sonucu Light kriterlerine ve albumin gradiyentine göre eksüda olarak sınıflanmıştır. Bu hastaların plevral sıvı NT-proBNP değeri (6.209

pg/mL) sınır değeri olan 2.184 pg/mL'den ve serum NT-proBNP değerinin (5.341 pg/mL) sınır değeri olan 2.325 pg/mL'den yüksek bulunması, bu grup hastalarda daha invaziv girişimlerden önce serum veya plevral sıvı NT-proBNP'nin ölçümünün faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, maliyet göz önünde bulundurulduğunda daha az maliyeti olan biyokimyasal parametrelere yönelmenin daha doğru bir yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

Porcel ve ark. başka bir çalışmasında 40 kalp yetersizliğine bağlı sıvısı olan hastanın 8'ini Light kriterlerine göre albumin gradiyenti ile karşılaştırdıklarında yanlış olarak eksüda saptadıklarını belirtmişlerdir.¹⁵ Bu hastaların 6'sının albumin gradiyentinin >1.2 g/dL (bu hastalardan birinin NT-proBNP değerleri sınır değeri altında) ve yine 6'sının plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerinin sınır değeri üzerinde (bu hastalardan birinin albumin gradiyenti <1.2 g/dL) saptandığı belirtilmiştir. Serum ve plevral sıvı NT-proBNP ölçümünün serum-plevra albumin gradiyentine üstün olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerlerinin kalp yetersizliği tanısına katkısı, Light kriterleri parametrelerinden olan serum protein, albumin ve LDH düzeylerine göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Serum NT-proBNP değeri EAA (0.81), serum plevral sıvı albumin gradiyentinden (0.69) istatistiksel olarak yüksek bulunmasına rağmen serum ve plevral sıvı NT-proBNP değerleri serum plevral sıvı protein gradiyentinden üstün bulunmadı. Bu sonuçlara dayanarak özellikle kalp yetersizliğine bağlı olduğu düşünülen ancak plevral sıvı analiz sonuçlarının transüdatı desteklemediği ya da çelişkili olduğu hastalarda, serum ya da plevral sıvı NT-proBNP ölçümünün kullanılabilirliği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, diğer nedenlere bağlı 23 transüdatif sıvılı hastanın plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerleri kalp yetersizliğine bağlı sıvılara göre belirgin olarak düşüktü. Tek başına KBY'ye bağlı 7 plevral sıvılı hastanın NT-proBNP değeri ise yüksek (19.919 pg/mL) bulundu. Çalışma grubumuzdaki KBY'li hasta sayısının az olması KBY'yi ayrı bir grup olarak değerlendirmemize olanak vermemiştir. Ancak bu sonuç, plevral sıvı proBNP ölç-

çümünün kalp yetersizliği olmayan KBY'li hastalarda plevralsıvı ayırıcı tanısında yol gösterici olabileceğini düşündürmüştür.

KBY'ye bağlı plevralsıvılı hastaların plevralsıvı NT-proBNP değeri, kalp yetersizliğine bağlı plevralsıvı düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda plevralsıvı NT-proBNP ölçümü, KBY'ye bağlı plevralsıvıların ayırıcı tanısında, KBY'ye ek olarak kalp yetersizliği olmayan hastalarda yol gösterici olabilir.

Kalp yetersizliği tanısı alan hastalarda plevralsıvı ile serum NT-proBNP seviyeleri korele bulun-

muştur. NT-proBNP düzeyinin plevralsıvı ya da serum çalışmasının kalp yetersizliğine bağlı plevralsıvıların tanımlamada aynı değere sahip olduğu düşüncesi ve torasenteze göre daha az girişimsel olan bir tetkik olması nedeniyle serum NT-proBNP düzeyi ölçümü rutin kullanımda tercih edilebilir.

Kalp yetersizliğine bağlı plevralsıvı ve serum NT-proBNP düzeyleri diğer kardiyak olmayan ve ekksüdatif nedenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak, duyarlılık ve özgüllük dik-kate alındığında sonuçlar daha düşük saptanmıştır. Bu konuyu aydınlatacak daha geniş hasta sayılarının olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Fraser and Pare's Diagnosis of the Diseases Chest. 4th ed. Philadelphia: Saunders Company; 1999. p. 2739-68.
- Light RW, Broaddus VC. Pleural effusion. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Company; 2000. p.2013-41.
- Kanat F, Çelenk MK, Kaya A, Gönüllü U. 3The value of CEA, B-hCG, CA-19-9 and CA15-3 as tumor markers in the differentiation of malignant and benign pleural effusions. Tuberk Toraks 1999;47(1):13-21.
- Kaçar N, Tuksavul F, Aktoğu S. 3Comparison of the biochemical parameters and Light Criteria for evaluation of pleural effusion. Tuberk Toraks 1998;46(3):212-6.
- Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. Am Fam Physician 2006;73(7):1211-20.
- Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med 2002;346(25):1971-7.
- Romero S, Candela A, Martin C, Hernandez L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. Chest 1993;104(2):399-404.
- Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates from exudates. Chest 1995;107(6): 1604-9.
- Vives M, Porcel JM, Vicente de Vera M, Ribelles E, Rubio M. A study of light's criteria and possible modifications for distinguishing exudative from transudative pleural effusions. Chest 1996;109(6):1503-7.
- Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of NT-pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. BMJ 2002;324(7352):1498-502.
- McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NTproBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur J Heart Fail 2004;6(3):269-73.
- Porcel JM, Vives M, Cao G, Esquerda A, Rubio M, Rivas MC. Measurement of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusion due to heart failure. Am J Med 2004;116(6):417-20.
- Tomcsanyi J, Nagy E, Somloi M, Moldvay J, Bezzegh A, Bózsik B, et al. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. Eur J Heart Fail 2004;6(6):753-6.
- Can M, Uğurbaş E, Demirtaş S. 3A biochemical marker in determination of heart failure: B type natriuretic peptide (BNP). Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2008;20(1):17-22.
- Porcel JM, Chorda J, Cao G, Esquerda A, Ruiz-González A, Vives M. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria. Respirology 2007;12(5):654-9.
- Kolditz M, Halank M, Schiemann CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. Eur Respir J 2006;28(1): 144-50.
- Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long term mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106(23):2913-8.
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 2004;44(10):1988-95.
- Romero-Candeira S, Fernandez C, Martin C, Sanchez-Paya J, Hernandez L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. Am J Med 2001; 110(9):681-6.
- Kırkıl G. [Transudative pleural effusions]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(32):73-9.
- Gazquez I, Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Rubio M, Rivas MC. Comparative analysis of Light's criteria and other biochemical parameters for distinguishing transudates from exudates. Respir Med 1998;92(5):762-5.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347(3):161-7.
- Gegenhuber A, Mueller T, Dieplinger B, Lenz K, Poelz W, Haltmayer M. Plasma B-type natriuretic peptide in patients with pleural effusions: preliminary observations. Chest 2005; 128(2):1003-9.
- Liao H, Na MJ, Dikensoy O, Lane KB, Randal B, Light RW. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. Respirology 2008;13(1):53-7.
- Seyhan EC, Altın S, Cetinkaya E, Sokucu S, Gunluoglu MZ, Demir A, et al. The importance of pleural fluid and serum NT-proBNP levels in differentiating pleural effusion due to heart failure from other causes of effusion. Intern Med 2009;48(5):287-93.
- Zemans RL, Chatterjee K, Matthay A. Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in patients with acute dyspnea or pleural effusion. Am J Med 2004;116(6):424-6.