

# Plevral Efüzyonların Tanısında ve Transuda-Eksuda Ayırımında Kullanılan Yeni Biyobelirteçler

## The New Biomarkers for Diagnosis of Pleural Effusions and Differentiation Transudate-Exudate

Dr. Turgut TEKE

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Konya

### ÖZET

Plevral efüzyonların etiyolojik tanısı bazen çok kolay bazen de çok zor bir mücadele olabilmektedir. Plevral efüzyonu olan hastaların çoğunda semptomlar, bulgular ve laboratuvar verileri etiyolojik tanı için patognomonik değildir. Tanısı konulmamış plevral efüzyonlu bir hastada ilk sorunun cevabı, sıvının transuda veya eksuda olup olmadığıdır. Bu, genellikle Light kriterleri ile belirlenir. Diüretik tedavi alan hastalarda Light kriterleri transudaları yanlış bir şekilde eksuda olarak sınıflandırabilmektedir, ancak plevral sıvı NT-pro-BNP düzeyleri genellikle kalp yetmezliği ile ilişkili plevra sıvılarında 1500 pg/mL üzerindedir. Eksudalar içerisinde olan tüberküloz plörezinin tanısında, plevral sıvı ADA enzim aktivitesi ve INF- $\gamma$  seviyesi yüksek tanı doğruluğu göstermektedirler. Ancak bu biyobelirteçlerin sonuçları her zaman klinik ve mikrobiyolojik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır. Çünkü hiçbir biyobelirteç kültür ve ilaç direnci hakkında bilgi sağlayamamaktadır Nötrofil hakimiyeti olan bir plevral sıvıda CRP değerinin >45 mg/L olması kuvvetli bir şekilde komplike parapnömonik efüzyonu düşündürür. Ancak yeni biyobelirteçlerden hiçbiri erkenden göğüs tüpü drenajı uygulamasına karar vermede klasik kriterlere (pH, glukoz ve laktat dehidrojenaz (LDH)) üstünlük sağlayamamıştır. Malign plevral efüzyonların tanısında gold standart sitolojik incelemelerdir. Malignite şüphesi olduğunda sitolojik incelemenin tümör belirteçleri, mezotelin, fibulin-3, VEGF ve immünohistokimyasal boyamalar ile birleştirilmesi tanı oranlarını artırır. Bu derlemede plevral efüzyonların tanısında biyobelirteçlerin klinik kullanımıyla ilgili güncel gelişmeler gözden geçirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Plevral efüzyon, yeni biyobelirteçler, ADA, NT-pro-BNP

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Turgut TEKE  
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya  
e-posta: turgutteke@hotmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2015.065

**SUMMARY**

*Etiological diagnosis of pleural effusion is sometimes easy and sometimes very difficult challenge. In most of patients with pleural effusion, the symptoms, signs and laboratory data are not pathognomonic for etiologic diagnosis. In a patient with an undiagnosed pleural effusion, the first question to answer is whether the fluid is a transudate or an exudate. This is usually determined by means of Light's criteria. In patients under diuretic treatment, Light's criteria misclassify transudates as exudates, but the pleural fluid NT-pro-BNP levels usually is above 1500 pg/mL in pleural effusions associated with heart failure. To diagnose tuberculous pleuritis among exudates, pleural fluid ADA activity and level exhibit high diagnostic accuracy. However, the results of these biomarkers should be interpreted conjunction with clinical and microbiological findings. None of the biomarker have not provided information about the culture and drug resistance. CRP >45 mg/L in pleural fluid with predominance of neutrophil is considered strongly complicated parapneumonic effusion. However, none of the new biomarkers in early decisions regarding chest tube drainage on the classic criteria (pH, glucose and lactate dehydrogenase (LDH)) failed to achieve superiority. In the diagnosis of malign pleural effusions, gold standard is cytologic examination. When malignancy is suspected the addition of tumour markers, mesothelin, fibulin-3, VEGF and immunocytochemical staining the results of cytologic analysis increases the rate of detection. This article reviews recent developments in the clinical use of biomarkers in the diagnosis of pleural effusions.*

**Keywords:** Pleural effusion, new biomarkers, ADA, NT-pro-BNP

**GİRİŞ**

Eksudaların transudalardan ayırımında kullanılmak üzere Light ve arkadaşları<sup>(1)</sup> tarafından sunulan ve Light kriterleri olarak bilinen kriterler, tanımlanmasının üzerinden 40 yıldan daha uzun bir süre geçmiş olmasına rağmen, günümüzde halen yaygın olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır. Light kriterleri plevral efüzyon (PE)'lerin tanısına yönelik ilk adım olarak kabul edilmiş olmasına rağmen; bu yaklaşımın faydası konusundaki endişeler kriterlerin ortaya konulmasıyla birlikte hep varolagelmıştır<sup>(2-5)</sup>. Bu endişelerin odaklandığı birkaç temel nokta şu şekilde sıralanabilir:

1- Light ve arkadaşları<sup>(1)</sup> orjinal çalışmalarında tanımladıkları kriterlerin eksudaları belirlemedeki duyarlılığını %99, özgüllüğünü %98 olarak rapor etmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise Light kriterlerinin yüksek duyarlılık oranları desteklenmiş ancak özgüllük oranlarının belirtilenden daha düşük olduğu (%65-%86) vurgulanmıştır<sup>(2, 3)</sup>. Light kriterlerinin üstün ayırt edici gücüne rağmen kalp yetmezliği ve siroza bağlı transudatif PE'lerin yaklaşık %20-30'unun Light kriterleri ile yanlış bir şekilde eksuda olarak sınıflandırıldığı bilinmektedir<sup>(6)</sup>. Yalancı eksuda tanısı konulan vakaların çoğunluğunun diüretik tedavisi alan hastalar olduğu ve diüretik tedavisinin serum ve PE biyokimyasal parametrelerini değiştirdiği gösterilmiştir<sup>(7)</sup>. Transudatif ve eksudatif PE'leri ayırt etmek için biyokimyasal parametreler kullanmak yeterli ve anlamlı mıdır? Klinik öngörünün biyokimyasal tanı yöntemleri ile çeliştiği durumlarda öncelikli yaklaşım şekli nasıl olmalıdır<sup>(8)</sup>?

2- Bazı etiyolojik faktörler hem transudatif hem de eksudatif PE'lere neden olabilirler. Hatta bazen aynı

hastada iki farklı bozukluk eş zamanlı olarak da etkili olabilir. Bu tür vakalarda transuda-eksuda ayırımında öncelikli olarak klinik kararların, biyokimyasal yaklaşımların yerini alması gerektiği vurgulanmaktadır<sup>(9)</sup>.

3- Nadiren de olsa, malignitesi olan hastalarda transuda vasfında PE gelişmesi veya değişik patolojilere bağlı olarak kanlı transudatif PE oluşması gibi durumlar ihtimal dahilindedir. Eritrositlerin içerdiği yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri (LDH-1 izoenzimini içerirler) nedeniyle kanlı transudatif PE'lerde LDH seviyesini daha da arttırması beklenmekte böylece sıvı (eksuda kriterlerini karşılayarak) yanlış bir şekilde eksuda olarak sınıflandırılabilir<sup>(10)</sup>. Ancak eritrosit sayısının 100.000/mm<sup>3</sup>'ten daha fazla olduğu kanlı PE'si olan 23 hastanın alındığı bir çalışmada beklenen aksine PE LDH-1 seviyesinde yalnızca hafif bir artış olduğu gösterilmiştir<sup>(11)</sup>.

4- Bir test için seçilecek eşik sınır seviyesi testin duyarlılığını ve özgüllüğünü etkilemektedir. Bir testin duyarlılığını bilerek arttırmaya çalışmak, özgüllüğünü azaltacak, daha fazla kişide yalancı pozitiflik vermeye başlayacaktır. Herhangi bir testin duyarlılığı ve özgüllüğü dolayısıyla da yanlış pozitif ve yanlış negatif sayıları eksudatif PE'leri belirlemek için seçilen kesme değere bağlıdır. Eğer kesme değeri yüksek seçilirse tüm transudalar doğru olarak belirlenecektir ancak düşük seçilirse bu kez de tüm eksudalar doğru olarak belirlenecektir. Bu yaklaşımı kullanarak, Heffner ve arkadaşları<sup>(12)</sup> sekiz çalışmadaki toplam 1448 hastanın verilerini analiz etmişler ve en iyi kesme değerlerinin sırasıyla; protein oranı için 0,5, PE LDH seviyesi için serum normal üst sınır değerinin %45'i ve LDH oranı için 0,45 olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Aynı zamanda bu

metaanalizde yazarlar, yalnızca iki veya üç plevral sıvı parametresinin kombinasyonunun (örneğin PE LDH ve PE kolesterol kombinasyonu veya PE LDH, PE kolesterol ve PE protein kombinasyonu) kan örneklerine ihtiyaç duyulmadan ve maliyeti daha da düşürerek Light kriterleri ile benzer tanı oranlarına sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.

5- PE'lerin ayırımı veya tanısında kullanılan testler maliyet-etkin olmalıdır. Bu amaçla birçok çalışma tanı doğruluğunu azaltmadan Light kriterlerini daha maliyet-etkin yapmaya odaklanmıştır. Konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, tek başına PE kolesterol seviyesinin ölçümünün maliyet-etkin test olarak transuda-eksuda ayırımında Light kriterlerine alternatif olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür<sup>(13)</sup>. Ancak bu veriler daha sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır<sup>(2, 14)</sup>. Bununla birlikte PE kolesterol seviyesinin ölçümü ile ilgili çalışmalar günümüze kadar süregelmemekte, ancak yapılan çalışmaların sonuçları birbirleri ile tutarlılık göstermemektedir. Hamel ve ark.<sup>(15)</sup> yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında PE kolesterol seviyesi kesme değerinin  $>45$  mg/dL alındığında transuda-eksuda ayırımında duyarlılığının %97,7, özgüllüğünün %100 olduğunu rapor etmişlerdir. Çok kısa bir süre önce yayınlanmış bir sistematik derlemede ise eksuda tanısı için en spesifik bulguların; PE kolesterol seviyesi  $>55$  mg/dL, PE/serum kolesterol oranı  $>0,3$  ve PE LDH seviyesi  $>200$  U/L olması olarak belirtilmiştir<sup>(16)</sup>.

6- Transuda-eksuda ayırımı yapıldıktan sonra eksudatif PE'lerin kendi içerisindeki ayırıcı tanısında (malign, tüberküloz, parapnömonik plörezi gibi) kullanılabilir; daha sonra yapılacak tanısal (plevra biyopsisi, torakoskopi gibi) veya terapötik (tekrarlayan torasentezler, göğüs tüpü yerleştirme gibi) prosedürlere yol gösterebilecek; malign PE'lerde etiyolojik nedeni (malign mezotelyoma, akciğer kanseri metastazı veya ekstrapulmoner malignitelerden metastaz) ortaya çıkarabilecek; pürülan olmayan parapnömonik PE'lerin komplike olup olmadığını erkenden ortaya koyabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tartışmalı konular doğrultusunda makalenin bundan sonraki kısmında, Light kriterlerine katkı veya alternatif olarak sunulan ve eksudatif PE'lerin tanısında önerilen yeni biyobelirteçlerden bahsedilecektir. PE'lerle ilgili çalışmalarda kullanılmış onlarca yeni biyobelirteç olmasına rağmen maalesef bunların çok azı klinik olarak kullanılabilir ideal biyobelirteç kriterlerine uymaktadır ve bu yazıda ağırlıklı olarak bu biyobelirteçler tartışılacaktır. İdeal bir biyobelirteç; kolayca ölçülebilen, makul maliyette, karar vermede yardımcı olan, tekrarlanabilir ve her tekrarlandığında da benzer sonuçları verebilir<sup>(17)</sup>.

## TRANSUDA-EKSUDA AYIRIMINDA KULLANILAN YENİ BİYOBELİRTEÇLER

Light kriterleri, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmakla birlikte kalp yetmezliği nedeniyle diüretik tedavi kullanan hastalarda gelişen transuda vasfında özellikle de kanlı olan PE'lerin %25'inden daha fazlasını yanlış bir biçimde eksuda olarak sınıflandırmaktadır<sup>(18)</sup>. Albumin ve protein gradiyent hesaplamaları kullanılmaya başlandıktan sonra diüretik tedavi kullanan hastalarda transudatif PE'lerin yanlış sınıflandırılması azalmıştır. Eğer albumin gradiyenti (serum-PE albumin farkı)  $>1,2$  g/dL veya protein gradiyenti (serum-PE protein farkı)  $>3,1$  g/dL ise PE transuda olarak sınıflandırılır. Ancak bu gradiyent hesaplamaları düşük duyarlılıkları nedeniyle başlangıç parametresi olarak kullanılmamalıdır. Klinik durum transudayı desteklemesine rağmen Light kriterleriyle yanlış eksuda olarak sınıflandırılmış PE'lerde albumin veya protein gradiyentlerinin hesaplanması tavsiye edilmektedir<sup>(2, 19, 20)</sup>. Bielsa ve arkadaşları<sup>(6)</sup> albumin gradiyentinin protein gradiyentine göre daha fazla PE'yi doğru olarak sınıflandırdığını (yanlış sınıflandırılanların %83'üne karşı %55'ini) rapor etmişlerdir. Ancak klinik uygulamada, protein seviyesi Light kriterleri amacıyla başlangıçta ölçüldüğü için öncelikle protein gradiyentinin hesaplanması, eğer sonuç alınmaz ise albumin gradiyentinin hesaplanması veya N-terminal pro-B-type natriüretik peptide (NT-pro-BNP) seviyesi ölçülmesi önerilmektedir<sup>(10)</sup>.

## Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler (ANP, proANP, BNP, NT-pro-BNP) artmış basınç veya volüm yüküne bağlı olarak miyokard miyositlerinden salınan ve kalp yetmezliğinin tanısında yardımcı olarak kullanılan nörohormonlardır<sup>(21)</sup>. Klinik pratikte serum BNP seviyesinin 100 pg/mL'den veya NT-pro-BNP seviyesinin 300 pg/mL'den daha aşağı olması kalp yetmezliği tanısından uzaklaştırırken, BNP seviyesinin 500 pg/mL'den veya NT-pro-BNP seviyesinin 450-1800 pg/mL'den (eşik değer yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği gibi durumlara göre değişmekte olup yaşla birlikte atmaktadır) daha yüksek olması kalp yetmezliği tanısını desteklemektedir<sup>(22)</sup>.

Kalp yetmezliğine bağlı PE'lerde NT-pro-BNP seviyesinin yükselmiş olduğu ilk defa 2004 yılında Porcel ve arkadaşları<sup>(23)</sup> tarafından gösterilmiştir. Daha sonra yapılan birçok çalışmada kalp yetmezliğine bağlı gelişen PE'leri belirlemede PE NT-pro-BNP seviyesinin kullanılabilirliğini desteklemektedir<sup>(24-26)</sup>. Porcel ve arkadaşları<sup>(21)</sup> yapmış oldukları 3 farklı çalışmada toplam 150 kalp yetmezliğine bağlı PE'ler ve 158 kalp yetmezliği dışındaki sebeplere bağlı (58 malign, 31 parapnömonik, 28 tüberküloz, 18 hepatik, 13 pulmoner emboli, 5 diğer sebeplere bağlı transuda ve 5 diğer se-

beplere bağlı eksuda) PE'lerde NT-pro-BNP seviyelerini ölçmüşlerdir. Ortanca NT-pro-BNP seviyesinin kalp yetmezliğine bağlı PE'lerde (6203 pg/mL) diğer sebeplere bağlı PE'lerden (342 pg/mL) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Kalp yetmezliğine bağlı PE'lerin tanısı için en iyi kesme değeri istatistiksel ROC analizi ile 1300 pg/mL belirlenmiş ve bu kesme değeri için duyarlılık %93,3, özgüllük %89,9, ROC eğrisi altında kalan alan 0,96 olarak hesaplanmıştır. Kesme değeri 1500 pg/mL alınırsa testin duyarlılığı (%91) ve özgüllüğü (%93) kalp yetmezliği için daha da tanısaldır. Liao ve arkadaşları<sup>(27)</sup> kalp yetmezliği, pulmoner tromboembolizm, koroner arter baypas cerrahisi ve maligniteye bağlı onar tane PE hastasında NT-pro-BNP seviyelerini karşılaştırmışlar ve PE NT-pro-BNP seviyesinin kalp yetmezliğine bağlı PE'lerin hepsinde 1500 pg/mL'nin üzerinde olduğunu, diğer sebeplere bağlı PE'lerin hepsinde ise bu seviyenin altında olduğunu rapor etmişlerdir. Ülkemizden Seyhan ve arkadaşları<sup>(28)</sup> ile Bayram ve arkadaşlarının<sup>(29)</sup> çalışmalarının da dahil edildiği 10 çalışmadan elde edilen toplam 1120 PE'nin (429'u kalp yetmezliğine sekonder gelişmiş ve 691'i kalp yetmezliği dışındaki sebeplerle gelişmiş) verilerinin meta-analizinde Janda ve Swiston, NT-pro-BNP'nin duyarlılığını %94 (%95 GA: 90-97), özgüllüğünü %94 (%95 GA: 89-97) ve ROC eğrisi altında kalan alanı 0.98 (%95 GA: 0,96-0,99) hesaplamışlardır. Yazarlar bu meta-analizin sonucunda PE NT-pro-BNP için en iyi tanı eşik değerinin  $\geq 1500$  pg/mL olduğunu belirtmişlerdir<sup>(30)</sup>. Bu eşik değeri günümüzde de yaygın olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır.

Cincin ve arkadaşlarının<sup>(26)</sup> çalışmasında 21 kalp yetmezliğine bağlı PE'nin 8 tanesi (%38,1) Light kriterleri ile yanlışlıkla eksuda olarak sınıflandırılmıştır. Bunlardan 5 tanesinin torasentez öncesi diüretik tedavi kullanan hastalar olduğu belirlenmiştir. PE NT-pro-BNP seviyesi yanlışlıkla eksuda olarak sınıflandırılanlarda (2024 pg/mL), gerçek eksudalardan (367 pg/mL) anlamlı olarak çok daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir. Porcel ve arkadaşları<sup>(31)</sup> Light kriterleri ile kalp yetmezliğine bağlı 129 PE'nin 31'nin (%24) yanlışlıkla eksuda olarak sınıflandırıldığını, bu 31 PE'nin 27'sinde (%87) NT-pro-BNP seviyesinin tanı doğruluğu sağladığını, protein gradiyentinin tanı doğruluğunun %53, albumin gradiyentinin tanı doğruluğunun ise %79 olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacıların yapmış oldukları başka bir çalışmada<sup>(23)</sup> transudatif PE'ye sebep olan siroz gibi diğer durumlarda NT-pro-BNP seviyesinin (551 pg/mL) kardiyak sebeplerden (6931 pg/mL) anlamlı olarak çok daha düşük ölçülmüş olması, NT-pro-BNP'yi kalp yetmezliğine bağlı PE'lere özgü bir biyobelirteç olarak öne çıkarmaktadır. Serum ve PE NT-pro-BNP seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon ilişkisinin olması NT-pro-BNP'nin kardiyak PE'ler için iyi bir biyobelirteç olma özelliğini daha da pekiştirmektedir. Bayram ve arka-

daşları<sup>(29)</sup> 133 hastada NT-pro-BNP seviyelerini ölçmüşler, serum ve PE arasındaki korelasyon kat sayısını 0,91 olarak hesaplamışlardır. Konu ile ilgili yapılan diğer beş çalışma da benzer şekilde NT-pro-BNP testi için serum ve PE arasındaki güçlü korelasyon ilişkisini desteklemektedir ve bu çalışmalarda korelasyon kat sayısı 0,90 ile 0,95 arasında değişmektedir<sup>(26,31-34)</sup>.

NT-pro-BNP'nin kardiyak PE'ler için ideal bir biyobelirteç olmasını sağlayan diğer bir sebep ise BNP'ye olan üstünlükleridir. Birkaç çalışma PE'lerin ayırıcı tanısında PE BNP'nin tanı değerini araştırmış ve bunu NT-pro-BNP ile kafa kafaya karşılaştırmıştır. Konu ile ilgili yapılan ilk çalışmada kalp yetmezliğine bağlı 90 PE ve diğer sebeplere bağlı 91 PE'de BNP ve NT-pro-BNP seviyeleri ölçülmüştür. Kalp yetmezliğine bağlı PE'leri belirlemede PE BNP seviyesi için kesme değeri  $>115$  pg/mL alındığında duyarlılığın %74 ve özgüllüğün %92 olduğu hesaplanmıştır. Bu değerler PE NT-pro-BNP'ye göre daha düşük değerlerdir. Ayrıca ROC eğrisinin altında kalan alanın BNP'de (AUC: 0,90) NT-pro-BNP'den (AUC: 0,96) çok daha az olduğu ve BNP ile NT-pro-BNP arasındaki korelasyonun güçlü olmadığı ( $r=0,78$ ) bulunmuştur<sup>(35)</sup>. Daha sonra yapılan başka bir çalışma kalp yetmezliğine bağlı gelişen PE'leri belirlemede BNP'nin (AUC=0,70) NT-pro-BNP'den (AUC=0,84) daha zayıf bir test olduğunu ve bu iki test arasında daha zayıf bir pozitif korelasyon ( $r=0,57$ ) olduğunu desteklemiştir<sup>(36)</sup>. Yakın zamanda Marinho ve arkadaşları<sup>(37)</sup> kalp yetmezliğine bağlı 34 PE ve diğer sebeplere bağlı 43 PE üzerinde çalışma yapmışlar, BNP seviyesinin kalp yetmezliğine bağlı gelişen PE'lerde (386 pg/mL) diğer sebeplere bağlı gelişen PE'lerden (43 pg/mL) anlamlı olarak çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kalp yetmezliğine bağlı PE'leri belirlemede PE BNP seviyesi için kesme değeri  $>127$  pg/mL alındığında duyarlılığın %97, özgüllüğün %88 ve AUC'nin 0,98 olduğu rapor edilmiştir. NT-pro-BNP'nin BNP'ye olan bir üstünlüğü de in-vitro stabilizasyon süresidir. Serum veya PE örnek alındıktan sonra in-vitro ortamda NT-pro-BNP (1-2 saat) BNP'ye (20 dakika) daha uzun bir süre stabil kalabilmekte bu durum NT-pro-BNP'ye ölçüm avantajı ve üstünlüğü sağlamaktadır<sup>(35)</sup>.

Natriüretik peptid ailesinin diğer iki üyesi olan midregional proatrial natriüretik peptid (MR-proANP) ve midregional proadrenomedullin (MR-proADM)'nin kalp yetmezliğine bağlı gelişen PE'lerdeki tanı değeri yakın zamanda ilk defa Porcel ve arkadaşları<sup>(38)</sup> tarafından araştırılmıştır. Araştırmacılar 95'i akut dekompanze kalp yetmezliğine bağlı toplam 185 PE'de MR-proANP, MR-proADM ve NT-pro-BNP seviyelerini ölçmüşler ve MR-pro ANP'nin tanı değerinin NT-pro-BNP'ye yakın olduğunu, MR-proADM'nin ise tanı değerinin çok düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Kalp yetmezliğine bağlı PE'lerin tanısında; MR-proADM için en iyi kesme değeri  $>2,5$  nmol/L alındı-

ğında duyarlılık %60, özgüllük %56 ve AUC=0,620 iken, MR-proANP için en iyi kesme değeri >260 pmol/L alındığında duyarlılık %84, özgüllük %83 ve AUC=0,918 ve NT-pro-BNP için en iyi kesme değeri >1700 pg/mL alındığında duyarlılık %92, özgüllük %82 ve AUC=0,935 hesaplanmıştır.

Özetle, natriüretik peptid ailesinin bir üyesi olan NT-pro-BNP, kardiyak kaynaklı PE'leri eksudalardan ve diğer transuda sebeplerinden ayırabilmesi, yanlışlıkla eksuda olarak sınıflandırılmış PE'leri ayırabilmede protein gradiyenti ve albumin gradiyentine üstün olması, testin serum ve PE seviyeleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulunması, BNP'ye göre in-vitro ortamda daha uzun süre kalabilmesinin sağlamış olduğu ölçüm avantajı nedenleriyle klinik olarak kalp yetmezliği düşünülen ancak Light kriterleriyle yanlışlıkla eksuda olarak sınıflandırılan PE'lerin kardiyak sebeplere bağlı olup olmadığını ortaya çıkarmada kullanılabilir ideal bir biyobelirteçtir. PE NT-pro-BNP için günümüzde yaygın olarak kabul gören ve kullanılan en iyi tanı eşik değeri  $\geq 1500$  pg/mL'dir. Ailenin diğer üyeleri olan BNP ve MR-proADM'nin NT-pro-BNP'ye tanı üstünlüğü yoktur. MR-proANP'nin NT-pro-BNP'ye yakın tanı değerinin olması bu testin kardiyak kökenli sıvıları diğer nedenlere bağlı sıvılardan ayırmada NT-pro-BNP'ye gelecekte üstünlük sağlayabileceği hipotezini akla getirmekte olup bu ihtimali doğrulayabilecek veya dışlayabilecek iyi planlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### İskemi Modifiye Albumin

İskemi modifiye albumin (IMA) iskemik kalp hastalıklarının erken tanısında kullanılmak üzere araştırılan ve iskemiye göstermede troponin ve kreatin kinaz MB gibi klasik belirteçlerden daha iyi olduğu gösterilmiş yeni bir biyobelirteçtir. PE'lerde IMA konsantrasyonu ölçümü ile ilgili sadece 2 çalışma mevcut olup bu iki çalışmada ülkemizde yapılmış ve yakın zamanda yayınlanmıştır. Bu çalışmaların her ikisinde de transudatif PE'lerde artmış IMA konsantrasyonu olduğu ve IMA'nın transuda-eksuda ayırımında kullanılabilecek iyi bir biyobelirteç olduğu rapor edilmiştir. İlk çalışma Özsu ve arkadaşları<sup>(39)</sup> tarafından yapılmış ve bu çalışmada 10'u kalp yetmezliğine bağlı, 30'u ise kalp yetmezliği dışındaki sebeplere bağlı (10'u pulmoner tromboemboli, 10'u paraprnömonik, 10'u malign) PE'lerde IMA seviyeleri araştırılmıştır. Araştırmacılar kardiyak nedenli PE'lerde IMA konsantrasyonunun diğer sebeplere bağlı PE'lerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve IMA'nın duyarlılığının %90, özgüllüğünün %80, ROC eğrisi altında kalan alanının 0.927 olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada serum ve PE IMA seviyeleri arasında güçlü korelasyon olmadığı ( $r=0,540$ ) ancak IMA seviyesinin ölçümünün kardiyak nedenli sıvıların ayırımında yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Dikensoy ve arkadaşları<sup>(40)</sup> tarafın-

dan yapılan ikinci çalışmaya çok daha fazla sayıda PE (toplam 116 PE; 50 transuda ve 66 eksuda) dahil edilmiş ve IMA konsantrasyonunun transudalarda (7986 ng/mL) eksudalardan (3376 ng/mL) anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve kesme değeri >4711 ng/mL alındığında transudaları eksudalardan ayırmada duyarlılığının %82, özgüllüğünün %78, ROC eğrisi altında kalan alanın 0,837 olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada kalp yetmezliğine bağlı transudalar ile diğer sebeplere bağlı transudaların IMA seviyeleri arasında fark bulunamamıştır. Serum ve PE IMA seviyeleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Her iki çalışmanın sonuçlarının Light kriterlerine üstünlüğü olmamakla birlikte, sonuçlar IMA'nın iyi bir biyobelirteç olarak aday olabileceğini düşündürmektedir.

### Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor

Kardiyak nedenli PE'leri diğer sebeplere bağlı PE'lerden ayırmada kullanılmak üzere çalışılmış başka bir biyobelirteç soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)'dür. suPAR aslında yeni keşfedilmiş inflamatuvar bir biyobelirteç olup kardiyak PE'lerdeki tanı değeriyle ilgili yayınlanmış tek çalışma Özsu ve arkadaşları<sup>(41)</sup> tarafından yapılmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı gelişmiş 18 PE ve diğer sebeplere bağlı gelişmiş 56 PE'nin dahil edildiği çalışmada suPAR'ın kardiyak nedenli PE'lerde (11,8 (5,4-28,9) ng/mL) diğer sebepli PE'lerden (26,7 (8,2-102,8) ng/mL) anlamlı olarak düşük olduğu ve kalp yetmezliği dışındaki nedenleri ayırmak için suPAR seviyesi kesme değeri  $\geq 17,6$  ng/mL alındığında duyarlılık %88, özgüllük %83 ve AUC 0,878 tespit edilmiştir.

### Diğerleri

Bu biyobelirteçler dışında günümüze kadar alkalin fosfataz<sup>(42,43)</sup>, bilirubin<sup>(43)</sup>, kreatin kinaz<sup>(43)</sup>, ürik asit<sup>(43,44)</sup>, PE protein elektroforezi<sup>(45)</sup>, akut faz proteinleri<sup>(46)</sup>, psödokolinesteraz<sup>(47)</sup>, PE/serum kolinesteraz oranı<sup>(48)</sup>, kolinesteraz<sup>(49)</sup>, sitokinler<sup>(50)</sup>, HDL/LDL oranı<sup>(51)</sup>, trigliserid<sup>(52)</sup>, kolesterol<sup>(53)</sup>, glikozaminoglikanlar<sup>(54)</sup>, kopeptin<sup>(55)</sup>, YKL-40<sup>(56)</sup> ve en son olarak seruloplazmin<sup>(57)</sup> gibi birçok belirteç transuda-eksuda ayırımında çalışılmış ancak bu belirteçlerin Light kriterlerine üstünlükleri gösterilememiş veya tekrarlandıklarında benzer sonuçlar elde edilememiş ya da tanı değerleri sonraki çalışmalarla doğrulanamamıştır.

### PARAPRÖNÖMİK PLEVRAL EFÜZYON TANISINDA KULLANILAN YENİ BİYOBELİRTEÇLER

Pnömoniye sekonder gelişen PE'lere paraprnömonik PE (PPPE) ismi verilmektedir. Bakteriyel pnömonilerin %20-57'sinde klinik seyir esnasında PPPE

gelişebilmekte ve bunların da yaklaşık %40'ı komplike PPPE veya ampiyeme ilerlemektedir<sup>(58)</sup>. O halde PPPE'ler komplike olmayan PPPE'ler, komplike olan PPPE'ler ve ampiyem şeklinde 3 grupta incelenebilirler. PPPE'leri böyle gruplara ayırarak değerlendirmedeki amacın temelini uygulanacak tedavi yaklaşımını belirlemek ve prognozu tahmin edilebilirlik oluşturmaktadır. Komplike olmayan PPPE'ler uygun seçilmiş antibiyotikler ile tedavi edilebilirken, komplike olan PPPE'ler seri terapötik torasentezler, tüp torakoskopi veya cerrahi yaklaşımla tedavi edilebilmektedir. Komplike olan ve ampiyeme ilerlemiş PPPE'lerin prognozu daha kötüdür. Ampiyem plevral aralıkta püy toplanması olup tedavisinin temelini daima püyün plevral aralıktan drenajı oluşturmaktadır. Ampiyem PE'nin makroskopik görünümüyle kolayca anlaşılabilirken ampiyem dışındaki PPPE'lerin komplike olup olmadığını ayırabilmek için mikrobiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal ileri incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır<sup>(59, 60)</sup>. PE kültürleri geç sonuç verdiği (24-72 saat) ve genellikle de kültürde üreme olmadığı için en iyi biyobelirteç pH incelemesidir ve bunu diğer tanısal ve prognostik biyokimyasal parametreler olan PE'nin glukoz ve LDH seviyeleri izlemektedir. Klasik olarak pH'nın 7,20'nin altında olması, PE glukoz seviyesinin 60 mg/dL'nin altında olması ve PE LDH seviyesinin 1000 U/L'nin üzerinde olması PPPE'nin komplike olduğunu düşündürür ve bu durumda plevral drenaj endikasyonu vardır<sup>(61)</sup>.

Son 15 yıl içerisinde PPPE'lerde bu klasik biyobelirteçlere alternatif olarak çok sayıda yeni biyobelirteç araştırılmıştır. Araştırmacıları alternatif biyobelirteçler aramaya yönelten sebepler; komplike olan ve olmayan PPPE'leri daha erken ayırt edilebilmek, PPPE'yi taklit edebilen diğer eksudatif sebeplerden (tüberküloz, konnektif doku hastalıkları, pulmoner tromboembolizm, pankreas ve özefagus hastalıkları, malignite gibi) ayırt etmede klasik belirteçlerin bazen yetersiz kalması endişesi ve tedaviye yanıtı ve prognozu tahmin edilebilmek düşüncesidir.

### C-reaktif protein

Bu yeni biyobelirteçler içerisinde en çok çalışılanlardan bir tanesi inflamasyonun erken döneminde mikroorganizmalara karşı koymak ve doku hasarını sınırlamak üzere karaciğerde yapılan ve akut faz reaktanı olarak bilinen C-reaktif protein (CRP)'dir. Birçok çalışmada CRP seviyesinin PPPE'lerde diğer eksudalardan ve transudatif PE'lerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(62-65)</sup>. Porcel ve arkadaşları<sup>(65)</sup> PE CRP seviyesinin >80 mg/L olmasının PPPE'yi desteklediğini, <20 mg/L olduğunda infeksiyöz nedenleri dışladığını göstermişlerdir. Ampiyem dışındaki 340 tane PPPE ve 1659 tane PPPE dışındaki eksudaların

dahil edildiği yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada ise nötrofil hakimiyeti olan PE'lerde CRP değeri >45 mg/L ise PE'nin kuvvetli bir ihtimalle PPPE olduğu rapor edilmiştir<sup>(66)</sup>. Bununla birlikte PE CRP seviyesinin PPPE'nin komplike olup olmadığını ayırmada klasik kriterlere (pH, LDH ve glukoz) üstünlüğü gösterilememiştir<sup>(65, 67, 68)</sup>. Porcel ve arkadaşlarının<sup>(66)</sup> çalışmasında PE CRP seviyesi >100 mg/L alındığında komplike PPPE'leri ayırmadaki tanı performansının (AUC=0,81) pH ve glukoz ile aynı olduğu rapor edilmiştir<sup>(66)</sup>. Skouras ve arkadaşları<sup>(69)</sup> 23 tanesi komplike PPPE olan toplam 54 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında komplike PPPE'yi ayırt etmede PE CRP seviyesi için kesme değeri >78,5 mg/L alındığında duyarlılığının %84, özgüllüğünün ise %65 olduğunu ve dolayısıyla da klasik kriterlere bir üstünlüğünün olmadığını belirtmişlerdir. Ancak yakın zamanda yapılan iki çalışmada CRP'nin pH veya glukoz ile birlikte kombine bir şekilde değerlendirilmesinin komplike olan ve olmayan PPPE'yi birbirinden ayırmadaki tanı değerini (duyarlılık=%75-80, özgüllük=%97) arttırdığı rapor edilmiştir<sup>(66, 69)</sup>. PE'lerde CRP'nin total nötrofil sayısı ile kombine edilerek değerlendirildiğinde de özgüllüğünün arttığı bildirilmiştir<sup>(70)</sup>.

### Serum Amiloid Alfa

Serum amiloid alfa (SAA), tıpkı CRP gibi inflamasyonun akut faz reaktanı olan bir proteindir. SAA'nın PPPE'lerdeki rolü iyi bilinmemektedir. Okimo ve arkadaşları<sup>(71)</sup> PPPE'li hastalarda SAA'nın rolünün araştırdıkları çalışmalarında, PE SAA'nın ve PE/serum SAA oranının transuda eksuda ayırımında çok iyi bir belirteç olduğu rapor etmişlerdir. Daha sonra Boulta-dakis ve arkadaşları<sup>(72)</sup> tarafından yayınlanan çalışmada ise komplike PPPE'lerde (12,35 mg/dL) komplike olmayanlardan (6,20 mg/dL) anlamlı derecede daha yüksek olduğu dolayısıyla PPPE gelişiminde inflamatuvar süreçte rol oynadığı, ancak 6 aylık takipte plevral kalınlaşmayı ve mortaliteyi tahmin ettirmede başarısız olduğu gösterilmiştir.

### Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) infeksiyonun akut faz hormonu olarak bilinmektedir. PCT üretimi CRP'den farklı olarak sadece bakteriyel infeksiyon varlığında artmakta bakteriyel dışı diğer infeksiyonlarda veya infeksiyon dışı diğer inflamasyonlarda artmamaktadır<sup>(73, 74)</sup>. Sepsis tanısında ve antibiyotik tedavisinin düzenlenmesinde PCT yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir<sup>(75)</sup>. Bakteriyel enfeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi olan bu yeni biyobelirtecin PPPE'lerin tanısındaki rolünü de araştıran birçok çalışma mevcuttur<sup>(76)</sup>. Zou ve arkadaşlarının<sup>(76)</sup> meta-analizinde 6 çalışmadan elde edilen toplam 760 PE'nin verileri

değerlendirilmiş, PCT'nin duyarlılığı %67 (%95 GA: %54-%78), özgüllüğü %70 (%95 GA: %63-%76) ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,71 (%95 GA: 0,67-0,75) hesaplanmıştır. Meta-analize dahil edilen çalışmalarda PE PCT seviyesi için hesaplanan kesme değerler  $\geq 0,09-0,25$  ng/mL arasında değişmektedir. Yazarlar PE PCT seviyesinin PPPE için tanı değerinin (AUC=0,71) sınırlı ve düşük-orta seviyede olduğunu, ayrıca PE CRP ölçümünün tanı değerinden de (AUC=0,83) daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu meta-analizden sonra yayınlanan bir çalışmada PE PCT seviyesinin (kesme değer 0,16 ng/mL alındığında) duyarlılık (%81,5) ve özgüllüğü (%72,1) biraz daha yüksek hesaplanmıştır<sup>(77)</sup>. Yakın zamanda ülkemizden Doğan ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise PE PCT ölçümünün (kesme değer=0,285 ng/mL alındığında) yüksek özgüllük değeriyle (%96,9) PPPE'nin dışlanmasında daha güvenilir olmasına rağmen, düşük duyarlılık değeri nedeniyle (%66,6) PPPE tanısını koymada yeterince etkin olmadığı rapor edilmiştir<sup>(78)</sup>.

Diğer bir akut faz reaktanı biyobelirteç ise lipopolisakarit bağlayıcı protein (LBP)'dir. LBP de PCP gibi bakteriyel infeksiyonlara özgü bir belirteçtir<sup>(79)</sup>. PPPE'nin komplike olup olmadığını ayırmada PE LBP'nin rolünü araştırılan yalnızca bir tane çalışma mevcuttur. Bu çalışmada PE LBP seviyesinin  $\geq 17$  mcg/mL olmasının komplike PPPE'yi ayırmada (AUC=0,84) klasik testlerle (pH, glukoz ve LDH) benzer tanı değeri gösterdiği belirtilmiştir<sup>(65)</sup>.

### Nötrofil Kaynaklı Biyobelirteçler

PPPE'lerde baskın olan hücreler nötrofillerdir. Bazı çalışmalar komplike PPPE'leri erken dönemde belirlemede elastaz ve myeloperoksidaz gibi nötrofil kaynaklı enzimlerin kullanılabilceğini göstermiştir. Aleman ve arkadaşlarının<sup>(80)</sup> çalışmasında 66 tane komplike PPPE'nin 18 tanesinin komplike olduğunu belirlemede klasik kriterlerin (pH veya glukoz) yetersiz kaldığı ve komplike olduğunun geç dönemde pozitif kültür sonuçlarıyla doğrulandığı gösterilmiştir. Bu 18 PPPE'nin 12 tanesinde nötrofil elastaz aktivitesinin  $>3500$  pg/mL olduğu ve sonraki takiplerde bunlardan 11 tanesinde (%91,5'inde) plevral kalınlaşma gelişirken nötrofil elastaz aktivitesi  $<3500$  pg/mL olan 6 tanesinin yalnızca 2 tanesinde (%33,3'ünde) plevral kalınlaşma geliştiği gözlenmiştir. Dolayısıyla bu testin erken dönemde PPPE'nin komplike olup olmadığını ayırmada ve göğüs tüpü yerleştirmeye ihtiyaç olup olmadığını belirlemede kullanılabilceği bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar PE myeloperoksidaz aktivitesinin  $3000$  pg/mL'nin üstünde olmasının komplike olan ve olmayan PPPE'leri birbirinden ayırmada faydalı olduğunu (duyarlılık=%87,5, özgüllük=%81,5 ve AUC=0,912) bulmuşlardır<sup>(81)</sup>.

Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) immunoglobulin reseptörüdür ve inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. sTREM-1 bakteriyel veya fungal maruziyetten sonra aktive olan nötrofil ve makrofajların membranlarından salınmaktadır. Yoğun bakım hastalarındaki sepsis ve inflamasyonda mikrobiyal infeksiyonu belirlemede yüksek doğruluk ve duyarlılıktaki tanı belirteci olarak tanımlanmıştır<sup>(82)</sup>. İlk kez 2007 yılında Liu ve arkadaşları<sup>(83)</sup> bu biyobelirteci PE'lerde araştırmışlar ve PE'nin etiolojisinin belirlenmesinde değerli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Aynı yıl Chan ve arkadaşları<sup>(84)</sup> sTREM-1'in PE seviyesinin nötrofil sayısı ve LDH gibi klasik parametrelere göre daha yüksek tanı doğruluğu gösterdiğini rapor etmişlerdir. Summah ve arkadaşlarının<sup>(85)</sup> PE'lerde sTREM-1 seviyesinin araştırıldığı 7 tane çalışmadaki 733 PE'nin verilerinin değerlendirdikleri meta-analizlerinde sTREM-1'in bakteriyel infeksiyöz PE'leri belirlemedeki duyarlılığını %78 (%95 GA: %72-%83), özgüllüğünü %84 (%95 GA: %80-%87) ve ROC eğrisi altında kalan alanı 0,92 hesaplamışlardır. Meta-analize dahil edilen çalışmalarda PE sTREM-1 seviyesi için hesaplanan kesme değerler  $50-768,1$  pg/mL gibi geniş bir aralıkta değişmektedir. Bu değişkenliğin sebeplerinden birisi çalışmalara dahil edilen ampiyemlerin sayısının farklı olmasıdır. Yazarlar örnek alınması esnasında hastaların kullanmakta olduğu antimikrobiyal tedavinin sTREM-1'in duyarlılık oranlarını azaltabilme ihtimalinin olduğunu vurgulamışlardır. Bu meta-analizde sTREM-1'in bakteriyel PE'leri belirlemede güvenilir ve tanı değeri yüksek bir biyobelirteç olduğu dolayısıyla klinikte kullanılabilceği rapor edilmiştir.

Nötrofil kaynaklı başka bir yeni biyobelirteç de nötrofil gelatinaz-ilişkili lipokalin (NGAL)'dir. NGAL değişik klinik sebeplerin etkisiyle nötrofil granüllerinde sentezlenir, depo edilir ve salınır. NGAL'in fonksiyonu halen kesin bilinmemektedir ancak akut-kronik inflamatuvar hastalıklarda, iskemik durumlarda (inme ve miyokard infarktüsü), metabolik bozukluklarda (Tip 2 DM ve obezite), solid organ tümörlerinde (akciğer, kolon ve meme kanserleri), kalp ve böbrek transplantasyonundan sonra ve akut veya kronik böbrek yetersizliğinde serum NGAL seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Günümüzde klinik pratikte yeni bir biyobelirteç olarak akut böbrek hasarının erken tanısında (miyokard infarktüsündeki troponin gibi) kullanılmaktadır<sup>(86)</sup>. Gümüş ve arkadaşları<sup>(86)</sup> 25 tanesi PPPE ve 75 tanesi diğer sebeplere bağlı (25'i kalp yetmezliğine bağlı transuda, 25'i tüberküloz ve 25'i malign plörezi) PE'li hastalarda serum ve PE'de NGAL seviyelerini araştırmışlardır. PE NGAL seviyesinin PPPE'lerde ( $147$  ng/mL) transudalardan ( $84$  ng/mL), malign plörezilerden ( $74$  ng/mL) ve tüberküloz plörezilerden ( $75$  ng/mL) anlamlı olarak çok daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmada PPPE'yi diğer

PE sebeplerinden ayırt etmede PE NGAL seviyesi için kesme değer  $>104$  ng/mL alındığında duyarlılığının %89, özgüllüğünün %75, AUC'nin 0,790 olduğu ancak kesme değer  $>210$  ng/mL alındığında %100 özgüllük değeri ile PPPE'yi diğer sebeplerden ayırabildiği bildirilmektedir<sup>(86)</sup>.

### Sitokinler

Plevradaki infeksiyöz inflamatuvar cevapta tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-8, IL-17, IL-18 gibi birçok sitokin rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$  proinflamatuvar bir sitokin olup nötrofil kemotaksisini ve IL-8 salınımını artırır. IL-8 ise nötrofil kemotaksisini daha da arttırmaktadır. Klasik biyokimyasal parametrelerle karşılaştırıldığı bir çalışmada TNF- $\alpha$  PE seviyesinin  $>80$  pg/mL olması komplike PPPE tanısı koymada kullanılabilecek en iyi belirteç olduğu rapor edilmiştir<sup>(87)</sup>. Başka bir çalışmada ise 8 tane komplike PPPE'nin hepsinde PE/serum TNF- $\alpha$  oranının 3'ün üzerinde olduğu ancak komplike olmayan 30 tane PPPE'nin hiçbirinde bu oranın üzerine çıkamadığı belirtilmiştir<sup>(88)</sup>. Ancak başka bir çalışmada ise TNF- $\alpha$  PE seviyesinin hem PPPE'nin komplike olup olmadığını ayırt etmede hem de prognozu tahmin etmede faydalı bir belirteç olmadığı gösterilmiştir<sup>(72)</sup>. IL-8 PE seviyesinin ölçümünün komplike olan ve olmayan PPPE'lerin ayırımında oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir. IL-8 PE seviyesi için kesme değer  $\geq 1000$  pg/mL alındığında duyarlılık %84, özgüllük %82 ve AUC 0,87 olarak hesaplanmıştır. IL-8 ölçümü CRP ile birlikte yapıldığında komplike PPPE'leri ayırmadaki duyarlılık ve özgüllüğü daha da artmaktadır<sup>(68)</sup>. Yakın zamanda ve San Jose ve arkadaşları<sup>(89)</sup> tarafından yayınlanan çalışmaya 40 tanesi komplike PPPE olan toplam 559 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların serum ve PE örneklerinde IL-8 ve IL-1 $\beta$  seviyeleri çalışılarak tanı değerleri klasik kriterlerle (PE pH, glukoz ve LDH) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar komplike PPPE'yi ayırt etmede en iyi tanı değerinin PE/serum IL-8 oranı ve PE IL-1 $\beta$  seviyesinin kombinasyonu (AUC=0,906) ile sağlandığını ve bunun klasik kriterlerden (AUC=0,826) anlamlı olarak daha üstün olduğunu rapor etmişlerdir. Kombinasyondaki PE/serum IL-8 oranı için kesme değer  $>5,73$  ve PE IL-1 $\beta$  seviyesi için kesme değer  $>9,14$  pg/mL alındığında duyarlılık %72,7, özgüllük %97,9 hesaplanmış ve bu değerlerin klasik kriterlerin değerlerinden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. IL-1 bir proinflamatuvar sitokin olup temel görevi T-hücre aktivasyonudur. IL-1 ve alt tipi olan IL-1 $\beta$  seviyelerinin ampiyemlerde çok yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(50, 90)</sup>. 34 tanesi komplike olan toplam 60 PPPE'nin dahil edildiği Marchi ve arkadaşlarının<sup>(91)</sup> çalışmasında IL-1 $\beta$  PE seviyelerinin komplike olmayan PPPE'lere (3,9 pg/mL) göre komplike olanlarda (246 pg/mL) anlamlı olarak çok yüksek olduğu ve komplike PPPE'yi ayırt et-

mek için PE IL-1 $\beta$  seviyesi için kesme değer  $>3,9$  pg/mL alındığında %100 duyarlılık, %71 özgüllük ve 0,88 AUC ile çalışılan diğer sitokinlere göre en yüksek tanı değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada PE IL-1 $\beta$  seviyesinin glukoz seviyesi ile kuvvetli negatif korelasyon, LDH seviyesiyle ise kuvvetli pozitif korelasyon ilişkisi gösterdiği hesaplanmıştır<sup>(91)</sup>. Yüksek PE IL-1 seviyeleri PE'nin loküle olması ve eşlik eden plevral fibrozis ile yakından ilişkilidir. Chung ve arkadaşları<sup>(92)</sup> PE etiyojisine bakılmaksızın (malign, tüberküloz, PPPE) loküle olan PE'lerde IL-1 $\beta$  seviyesinin serbest PE'lerden çok daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Boulதாகის ve arkadaşları<sup>(72)</sup> da komplike PPPE'lerde plevral fibrozis gelişmesini ve prognozu tahmin etmede kullanılabilecek oldukça başarılı bir biyobelirteç olduğunu vurgulamışlardır. Bu sitokinlere ilave olarak PPPE'lerde IL-6, IL-10, IL-17A, IL-18 ve vascular endothelial growth factor (VEGF) gibi birçok sitokin seviyeleride çalışılmıştır<sup>(72, 91, 93, 94)</sup>. Neticede hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokin seviyelerinin komplike olmayan PPPE'lerle karşılaştırıldığında komplike PPPE'lerde yükselmiş olduğu ve bunların PE glukoz ve LDH seviyeleriyle anlamlı korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir<sup>(91)</sup>.

### Diğerleri

PPPE'leri diğer eksudalardan ayırt etmede veya PPPE'ler içinde de komplike olanlar ile olmayanları birbirinden ayırt etmede kabul edilebilir tanı performansı gösteren bazı PE biyobelirteçleri de bildirilmiştir. PPPE'leri diğer eksudalardan ayırt etmede çalışılmış olan inflamatuvar cevapta rol oynayan biyobelirteçler; suPAR<sup>(95)</sup> ( $>9,8$  ng /mL; duyarlılık %100, özgüllük %50, AUC 0,94) ve Pentraxin-3<sup>(96)</sup> ( $>12$  ng/mL; duyarlılık %88, özgüllük %73, AUC 0,855)'dir. Komplike PPPE'yi ayırt etmek için araştırılmış olan; kompleman kompleksi SC5b-9<sup>(97)</sup> ( $>2000$  mcg/L; duyarlılık %100, özgüllük %75), oksidatif stres belirteci 8-isoprostane<sup>(98)</sup> ( $>35,1$  pg/mL; duyarlılık %100, özgüllük %58,1, AUC 0,848), matris metalloproteinazlar<sup>(99)</sup> MMP-2 ( $\leq 343$  ng/mL; duyarlılık %82, özgüllük %85, AUC 0,858), MMP-8 ( $>115,8$  ng/mL; duyarlılık %86, özgüllük %73 AUC 0,813), MMP-9 ( $>208,2$  ng/mL; duyarlılık %88, özgüllük %74, AUC 0,854), MMP-2/MMP-9 oranı ( $\leq 1,32$ ; duyarlılık %94,1, özgüllük %77,8, AUC 0,887)'dir. Bu biyobelirteçler dışında PE'nin etiyojik nedeninin PPPE olup olmadığını gösterebilmek veya PPPE'ye neden olan bakteriyel etken hakkında hızlı bilgi sahibi olabilmek (tanıyı hızlandırmak) için tıpkı idrar şeritleri (strips) gibi ticari reaksiyon şeritleri de kullanılmıştır. Bunlardan bir tanesi lökosit esteraz reaksiyon şeriti<sup>(100)</sup>, bir diğeri ise hızlı pnömokokal antijen testi şeritidir<sup>(101)</sup>.

Netice itibarıyla günümüze kadar, PPPE'yi diğer eksudalardan ayırt edecek ve komplike PPPE'yi erkenden



belirleyecek birçok yeni biyobelirteç çalışılmıştır ancak hiçbir PE testi göğüs tüpü drenajı ihtiyacını erkenden tahmin ettirmede klasik kriterlere (PE pH, glukoz ve LDH) üstünlük sağlayamamıştır.

### TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ TANISINDA KULLANILAN YENİ BİYOBELİRTEÇLER

Tüberküloza bağlı plevral efüzyon (TPE), akciğer dışı tüberkülozun yaygın bir şeklidir ve tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde eksudatif vasıfta PE'lerin majör nedenlerinden biridir. TPE tanısı plevra biyopsisi ve plevral sıvı incelemesi ile konulur. Plevra biyopsisi daha invaziv bir işlemdir ve tanı oranları değişkenlik göstermektedir<sup>(102)</sup>. TPE çoğunlukla M. tuberculosis proteinlerine karşı, mezotel hücreleri, nötrofiller, T hepler 1 lenfositler (CD4), monositler ve sitokinlerin [IL-1-6, IL-8, interferon-gama (INF- $\gamma$ ), vasküler endotelial growth faktör (VEGF)] rol oynadığı lokal inflamasyon, vasküler permeabilite artışı ve PE ile sonuçlanan aşırı duyarlılık reaksiyonuyla oluştuğu için çok az sayıda basil içerir<sup>(103)</sup>. Dolayısıyla hem direkt mikroskopik incelemenin (%10'dan az) hem de mikobakteri kültürünün (%30) tanı oranları düşüktür. Ayrıca PE mikobakteri kültürü geç sonuç (2-8 hafta) vermektedir<sup>(104)</sup>. Eğer klinik ve laboratuvar bulguları tipik değilse TPE'yi eksudatif PE'nin diğer bir sık nedeni olan malign plevral efüzyondan (MPE) ayırt etmek çok zordur<sup>(105)</sup>. Bu durum TPE ve MPE'nin ayırt edilmesinde kullanılabilecek hızlı ve doğru tanı verebilen güvenilir yeni biyobelirteçlerin araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir<sup>(106)</sup>.

### Adenozin Deaminaz

Tüberküloza bağlı plevral efüzyonun tanısında ve tedavi kararının verilmesinde en sık araştırılan bu yeni biyobelirteçlerden bir tanesi adenozin deaminaz (ADA) aktivitesidir ve bu amaçla günümüzde TPE prevalansının orta-yüksek olduğu ülkelerde klinik pratikte rutin bir şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>(107)</sup>. ADA purin katabolizmasında adenozini inozine - deoksiadenozini deoksiinozine çeviren, dominant olarak T hücrelerinde bulunan, hücre farklılaşmasında önemli rol oynayan ve immün hücre aktivitesini gösteren bir enzimdir<sup>(108)</sup>. ADA1 ve ADA2 olmak üzere ADA'nın iki izoenzimi vardır. ADA1 izoenzimi birçok hücrede bulunurken ADA2 enzimi sadece monosit/makrofajlarda üretilmektedir ve TPE'de artmış ADA aktivitesinin ana komponentini oluşturmaktadır<sup>(109)</sup>.

Yapılan çalışmalarda ADA aktivitesinin ölçümünün TPE ve MPE'yi ayırt etmede faydalı bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir<sup>(110)</sup>. İlk defa Piras ve arkadaşları<sup>(111)</sup> tarafından 1978 yılında yayınlanan çalışma-

dan sonra günümüze kadar 100'den fazla çalışmada PE'lerde ADA aktivitesi araştırılmıştır. Günümüzde ülkemizden 5 tane çalışmanın da<sup>(112-116)</sup> aralarında olduğu değerlendirmek için uygun olan toplam 86 çalışmanın verileri 5 farklı meta-analizde değerlendirilmiştir<sup>(110, 117-120)</sup>. Bu meta-analizlerin hepsi aynı şekilde PE ADA aktivitesinin yüksek tanı değerinin olduğunu göstermiştir. Bu 5 meta-analizden 63 çalışmayı içeren en geniş olanında, TPE'li 2796 hasta ve tüberküloz dışındaki diğer sebeplere bağlı 5297 hastanın verileri analiz edilmiş ve ADA'nın duyarlılığı %92 (%95 GA; %90-%93), özgüllüğü %90 (%95 GA; %89-%91) ve AUC 0,96 hesaplanmıştır. PE ADA aktivitesi için ayırt edici eşik değeri 40 U/L bulunmuştur<sup>(120)</sup>. Yakın zamanda yayınlanan ve ülkemizden Yıldız ve arkadaşlarının<sup>(116)</sup> çalışmasının da aralarında olduğu yüksek kaliteli 12 çalışmanın meta-analizde ise ayırt edici eşik değerin 50 U/L olduğu, subgroup analizinde TPE tanısı için kesme değer  $\geq 50$  U/L alındığında duyarlılığın %89 (%95 GA; %85-%92), özgüllüğün %87 (%95 GA; %83-%90) ve AUC'nin 0,9421 olduğu rapor edilmiştir<sup>(110)</sup>. Tay ve Tee<sup>(121)</sup> TPE'lerde ADA aktivitesi ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu ( $r = -0,621$ ) ve yaşlı hastalarda (>55 yaş) TPE'nin tanısında daha düşük ADA eşik değerlerinin kullanılması gerektiğini rapor etmişlerdir. Abrano ve arkadaşlarının<sup>(122)</sup> çalışmaları da ( $\geq 45$  yaş) bu görüşü desteklemektedir.

Yüksek TPE prevalansı olan ülkelerde PE ADA aktivitesinin daha yüksek seviyelerde olması TPE ihtimalini güçlendirirken, tekrarlanan torasentezlerle rağmen ADA aktivitesinin düşük seviyelerde sebat etmesi yüksek veya düşük TPE prevalansına bakılmaksızın yüksek negatif prediktif değerleri (%99.9) nedeniyle güvenilir bir şekilde TPE tanısından uzaklaştırır. Bununla birlikte PPPE'lerin %30'unda ampiyemlerin ise %70'inde eşik seviyesinin üzerinde PE ADA aktivitesi olduğu akılda tutulması gerekmektedir. Ancak bu iki durumda klinik özellikleri, sıvı görünümü ve sıvının nötrofil hakimiyeti göstermesi nedenleriyle TPE'den kolayca ayırt edilebilir<sup>(109, 123)</sup>. Aşırı yüksek PE ADA aktivitesi (>250 U/L) TPE'den daha ziyade ampiyem veya lenfomayı düşündürmelidir<sup>(123)</sup>. TPE dışında malignitelere (lenfoma, bronkoalveoler karsinoma, mezotelyoma gibi), infeksiyon hastalıklarında (mycoplasma ve chlamydia pneumonia pnömonisi, psittakozis, paragonimiazis, infeksiyöz mononükleozis, brusella, histoplazma gibi) konnektif doku hastalıklarında (romatoid artrit, SLE gibi) yüksek PE ADA aktivitesi rapor edilmiştir<sup>(102)</sup>. ADA1 izoenzimi ampiyem, malignite ve inflamatuvar hastalıklarda artarken, ADA2 izoenzimi TPE'de artmaktadır<sup>(124)</sup>.

Adenozin deaminaz izoenzimleri ayrıca ADA testinin özgüllüğünü arttırmak için de kullanılmıştır. Bir çalışmada ADA izoenzim ölçümünün ADA'nın özgüllüğünü %91'den %96'ya çıkardığı<sup>(125)</sup>, başka bir çalış-

mada ise %92,1'den %98,6'ya çıkardığı<sup>(126)</sup> rapor edilmiştir. ADA1/total ADA oranı <0,42 olduğunda (total ADA=ADA1 + ADA2) duyarlılık %100, özgüllük %97-%99 hesaplanmıştır<sup>(117)</sup>. Ancak izoenzim ölçümü çok pahalıdır ve rutin klinik pratikte kullanımı önerilmemekte, sınırlı kullanımı tavsiye edilmektedir<sup>(102)</sup>. TPE için tanı değerini arttıranın bir başka yöntemi PE ADA aktivitesinin diğer klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte kombine değerlendirilmesidir. Özgüllük lenfosit hakimiyetinin olduğu eksudalarda artmaktadır. PE lenfosit/nötrofil oranı >0,70 olan 35 yaşın altındaki hastalarda duyarlılık ve özgüllüğün arttığı görülmüştür<sup>(117)</sup>. Tanı değerini arttıran diğer bir kombinasyon yöntemi birden fazla biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesidir. Wu ve arkadaşları<sup>(127)</sup> tarafından 40 tanesi TPE olan toplam 81 PE üzerinde yapılan çalışmada TPE tanısında ADA, IFN- $\gamma$  ve IL-27 seviyeleri araştırılmış ve bu üç biyobelirteç kombine edildiğinde TPE tanısı için duyarlılık ve özgüllüklerinin %100 olduğu rapor edilmiştir. Bu biyobelirteçler tek tek değerlendirildiğinde TPE tanısı için IL-27'nin kesme değeri >900,8 ng/L alındığında %95 duyarlılık ve %97,6 özgüllük ile çalışılan diğer diğer iki belirtece göre en yüksek tanı değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Wang ve arkadaşları da<sup>(128)</sup> ADA veya IFN- $\gamma$  ile "induced protein 10kDa (IP-10)" veya dipeptidil peptidaz-4 ile kombine değerlendirmenin duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığını belirtmişlerdir.

Yüksek tanı performansı yanında ADA'yı TPE için ideal güvenilir bir biyobelirteç yapan diğer bir özellik ise TPE'nin nötrofilik hakimiyetin olduğu erken döneminde bile PE ADA aktivitesinin yüksek olmasıdır<sup>(129)</sup>. HIV virüsü taşıyan TPE'li hastalarda (HIV tüberküloz ve TPE prevalansını arttırmaktadır) düşük CD4 lenfosit sayısına rağmen PE ADA aktivite tanı değerinin yüksek olması (monositler retroviral enfeksiyondan önemli derecede etkilenmediği için) testi daha da ideal hale getirmektedir<sup>(130)</sup>. İdeal bir biyobelirteç olarak tüm bu avantajlarına rağmen ADA, özellikle de tüberküloz ilaçlarına direnç oranlarının yüksek olduğu bölgelerde hayati önem arz eden kültür ve ilaç duyarlılığı hakkında bilgi sağlayamamaktadır. Bu nedenle ilaç direncinin yüksek olduğu ülkelerde PE lenfosit hakimiyeti ve ADA aktivitesi TPE'yi desteklese bile ilaç duyarlılığını değerlendirebilmek için doku biyopsileri ve kültür de yapılmalıdır. Sonuç olarak klinik ve laboratuvar incelemelerinde TPE düşünülen hastalarda ADA, TPE tanısı için ucuz, hızlı, ölçümü basit, tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeniyle ideal bir biyobelirteçtir.

### İnterferon-gama

IFN- $\gamma$  aktive olmuş CD4 T-lenfositlerden salınan makrofajların mikobakterisidal etkisini güçlendiren bir sitokindir. PE'lerde IFN- $\gamma$  iki farklı metodla ara-

tırılabilir. İlki doğrudan IFN- $\gamma$  seviyesinin ölçümü, ikincisi ise PE'deki duyarlanmış T-lenfositlerden M. Tuberculosis için spesifik olan "culture filtrate protein-10" (CFP-10) ve "early secretory antigen-6" (ESAT-6) gibi antijenler ile uyarılarak IFN- $\gamma$  salınımının sağlanması ve bu salınan IFN- $\gamma$  seviyesinin (Quantiferon-TB gold test) veya duyarlanmış T-lenfositlerinin sayısının (T-SPOT.TB test) ölçülmesi metodudur. Bu ikinci test "IFN- $\gamma$  releasing assays" (IGRA'lar) olarak bilinmektedir<sup>(102)</sup>.

Birçok çalışma artmış PE IFN- $\gamma$  seviyesinin TPE'nin tanısı için güvenilir bir belirteç olduğunu göstermiştir. Greco ve arkadaşları<sup>(117)</sup> 13 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde TPE için duyarlılığın %87, özgüllüğün %97 olduğunu bulmuşlardır. Daha sonra yayınlanan ve 22 çalışmadan TPE'li 782 ve TPE dışı sebeplerle oluşmuş PE'li 1319 hastanın verilerinin değerlendirildiği başka bir meta-analizde duyarlılık %89, özgüllük %97 hesaplanmış ve ADA ile IFN- $\gamma$  seviyelerinin birlikte değerlendirilmesi halinde duyarlılık ve özgüllüğün %95 olduğu rapor edilmiştir<sup>(131)</sup>. TPE'lerde direkt olarak ADA aktivitesi ile IFN- $\gamma$  seviyelerini karşılaştıran çalışmalarda IFN- $\gamma$ 'nın tanı değerinin ADA'dan biraz daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(131, 132)</sup>. ADA daha ucuz ve daha basit ölçümü olan bir test olduğu için ve IFN- $\gamma$ 'nın tanı eşik değeri kullanılan ölçme metodu ve birimine göre çok değişken olduğu için (belirlenmiş sabit bir eşik değeri yoktur) klinik pratikte ADA testinin kullanılması tavsiye edilmektedir<sup>(103)</sup>. Ancak romatoid artritli gelişen PE'lerde ADA aktivitesinin TPE'ye benzer şekilde yüksek olduğu fakat IFN- $\gamma$  tespit edilemediği ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır<sup>(133)</sup>.

IFN- $\gamma$  releasing assayler temelde latent tüberkülozu tespit edebilmek için geliştirilmiş kan testleri olsa da günümüzde TPE'nin tanısı için araştırılmaktadır ve sonuçları tartışmalıdır. 7 tane çalışmadaki 213'ü TPE olan toplam 366 PE'nin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada IGRA testlerinin TPE tanısı için duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %82 hesaplanmıştır<sup>(134)</sup>. Bu meta-analizden sonra yayınlanmış olan ülkemizden Ateş ve arkadaşlarının<sup>(135)</sup> çalışmasında daha da düşük duyarlılık (%48,8) ve özgüllük (%79,3) oranları rapor edilmiştir. Tanı değerleri PE IFN- $\gamma$  seviyesinin doğrudan ölçümüne göre daha düşüktür. Ayrıca teknik olarak kompleks ve pahalı testler olduğu için günümüzde TPE'nin tanısında kullanılması tavsiye edilmemektedir<sup>(136)</sup>.

TPE'de bir başka tanısal yaklaşım nükleik asit amplifikasyon (çoğaltma) testleridir. Bu moleküler testlerle PE'de M. tuberculosis basilinin nükleik asiti çoğaltma tekniği ile aranmaktadır. 20 çalışmanın verilerinin incelendiği bir derlemede bu testlerin TPE tanısı için yüksek özgüllük gösterdiği (>%95), ancak duyarlılığının düşük olduğu (yaklaşık %60) gösterilmiştir<sup>(137)</sup>.

Pai ve arkadaşlarının<sup>(138)</sup> 40 çalışmayı dahil ettiği meta-analizleri de bu oranları desteklemektedir. Düşük ve değişkenlik gösteren duyarlılıkları nedeniyle bu testlerin TPE'yi dışlamada kullanılması önerilmemektedir.

Bu belirteçler dışında TPE tanısında kullanılmak üzere birçok potansiyel biyobelirteç çalışılmıştır. Bunlardan bir tanesi TPE'de fibrin oluşumunun sık olmasından hareketle çalışılmış olan bir fibrinolizis belirteci olan D-Dimer düzeyidir. Shen ve arkadaşları<sup>(139)</sup> yakın zamanda yayınlanmış olan çalışmalarında D-Dimer seviyesinin TPE'de (1082,66 mg/L) TPE dışı PE'lerden (319,98 mg/L) anlamlı olarak çok daha yüksek olduğunu, D-Dimerin TPE tanısı için kesme değerinin 622,5 mg/L alındığında duyarlılığın %84,38, özgüllüğün %85,45 ve AUC'nin 0,928 olduğunu rapor etmişlerdir.

### Diğerleri

Ayrıca; neopterin, fibronektin, leptin, lizozim, sitokin ve kemokinler (IL-1 $\beta$ , IL-2, sIL-2, IL-6, IL-8, IL-12p40, IL-16, IL-27, IL-33, TNF- $\alpha$  ve CXCL12), kompleman aktivasyonu, serum antikorları, IP-10, dipeptidil peptidaz, indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO), süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit (NO), YKL-40, MMP-9, ACE/ACE2 oranı da TPE tanısında potansiyel biyobelirteçler olarak çalışılmıştır<sup>(114, 115, 127, 128, 140-151)</sup>. Ancak günümüze kadar çalışılmış bu biyobelirteçlerden hiçbirinin maliyeti, uygulama kolaylığı, standardizasyon, tanımlanmış tanı eşik değeri ve daha önemlisi tanı doğruluğu açısından ADA'ya üstünlüğü gösterilememiştir. ADA ideal biyobelirteç için sıralanan tüm bu özellikleri taşıdığı için günümüzde klinik-pratik kullanımda yer bulmuştur. Ancak tüm bu avantajlarına rağmen ADA'nın ve TPE tanısında faydası gösterilmiş potansiyel diğer tüm biyobelirteçlerin sonuçları her zaman klinik ve mikrobiyolojik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır. Çünkü hiçbir biyobelirteç kültür ve ilaç direnci hakkında bilgi sağlamamaktadır. Özellikle tüberküloz ilaçlarına direncin yüksek olduğu ülkelerde plevra biyopsisi, kültür ve ilaç direnç testlerinin yapılması tanı ve tedavi planlaması açısından önemlidir.

### MALİGN PLEVRAL EFÜZYON TANISINDA KULLANILAN YENİ BİYOBELİRTEÇLER

Malign plevral efüzyon (MPE) tüm PE'lerin %15-35'ini oluşturur ve eksudatif PE'lerin en sık nedenlerinden birisidir. MPE'lerin %75'inden fazlasının sebebi plevra metastazıdır. En sık metastaz akciğer (hastaların 1/3'ünden fazlasında), meme, genitouriner, gastrointestinal kanserler ve lenfomalardan olmaktadır. Eğer hastanın asbest maruziyeti varsa

mezotelyomalar da MPE'nin sık nedenleri arasında yerini almaktadır. MPE'li hastalarda ortalama yaşam süresi 4-12 ay arasında değişmektedir. MPE'nin ana oluşum mekanizması vasküler permeabilite artışı ve lenfatik obstrüksiyondur<sup>(152)</sup>. MPE'nin tanısı PE'de malign hücrelerin gösterilmesi ile konulur. Ancak sitolojik tanı oranları çok düşüktür. Sitoloji MPE'lerin sadece %60'ında tanı verebilmektedir. Epidermoid karsinom ve lenfomada sitolojik tanı oranları adeno karsinomdan daha düşüktür. Mezotelyomaların sadece 1/3'üne sitoloji ile tanı konulabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı hem benign PE'lerden ayırt ederek MPE tanısı koyabilmek hem de MPE'ye sebep olan etiyolojik nedenleri belirleyebilmek için yeni tanı testlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla günümüze kadar birçok biyobelirteç çalışılmıştır.

### Tümör Belirteçleri

Günümüze kadar PE'lerde, karsinoembriyjenik antijen (CEA), alfa-fetoprotein (AFP), p53, karbonhidrat antijeni (CA) 15-3, CA 19-9, CA 72-4, CA 549, sitokeratin 19 fragmanı (CYFRA 21-1), kanser antijeni (CA) 125, nöron spesifik enolaz (NSE), squamöz hücreli karsinoma antijeni (SCC), HER-2/neu, fibronektin, TSA ve telomeraz gibi birçok tümör belirteçlerinin MPE tanısı ve prognoz tahminindeki rollerini araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır<sup>(147,153-156)</sup>. Ülkemizden Alataş ve arkadaşları<sup>(155)</sup> ve Tozkoparan ve arkadaşları<sup>(157)</sup> çalışmalarının da dahil edildiği, 2834 MPE ve 3251 MPE dışındaki sebeplere bağlı PE'yi içeren 45 yayının meta-analizinde, CEA'nın MPE tanısındaki duyarlılığının %54, özgüllüğünün %94 ve AUC'nin 0,86 olduğu rapor edilmiştir<sup>(158)</sup>. CEA MPE tanısında kullanılabilir ancak kullanıldığı durum mezotelyoma ve metastatik akciğer kanserine bağlı MPE'lerin ayırımında kullanılır. CEA'nın PE seviyesinin yüksek olması durumunda mezotelyoma dışlanabilir<sup>(152)</sup>. MPE tanısında plevral sıvı CA 125 seviyesi için 10 çalışmanın (512 MPE'ye karşı 801 MPE dışı sebep) meta-analizinde duyarlılık %48, özgüllük %85 ve AUC 0,88, CA 15-3 seviyesi için 11 çalışmanın (819 MPE'ye karşı 966 MPE dışı sebep) meta-analizinde duyarlılık %51, özgüllük %96 ve AUC 0,73, CA 19-9 seviyesi için 7 çalışmanın (598 MPE'ye karşı 488 MPE dışı sebep) meta-analizinde duyarlılık %25, özgüllük %96 ve AUC 0,78, CYFRA 21-1 seviyesi için 18 çalışmanın (1152 MPE'ye karşı 1122 MPE dışı sebep) meta-analizinde duyarlılık %55, özgüllük %91 ve AUC 0,83 hesaplanmıştır<sup>(159)</sup>. Bu tümör belirteçlerinin de özgüllükleri çok yüksek olmasına rağmen MPE tanısı için duyarlılıkları yetersizdir. Bu belirteçlerin iki veya daha fazlasının kombine edilmesi MPE tanısı için duyarlılığı arttırmaktadır<sup>(152)</sup>. Bir çalışmada mezotelyoma tanısında CYFRA 21-1/CEA oranı kullanıldığında kesme değeri

19,1 olarak alındığında duyarlılığın %84,8 ve özgüllüğün %80,2 olduğu rapor edilmiştir<sup>(160)</sup>. Akciğer adenokanser metastazına bağlı gelişen MPE'lerin benign PE'lerle karşılaştırıldığı bir çalışmada CEA ve CYFRA 21-1'in birlikte kombine değerlendirildiğinde duyarlılık %97,6, özgüllük %91,4 bulunmuştur<sup>(161)</sup>. Başka bir çalışmada ise CEA, IL-17 ile birlikte kombine olarak değerlendirildiğinde duyarlılığın %96,4, özgüllüğün %92,3'e yükseldiği bildirilmiştir<sup>(162)</sup>. Tümör belirteçlerinin MPE'yi ayırt edici olabilmesi için benign PE'lerin tamamında altında kalacağı bir tanı eşik değeri (kesme değeri) kullanılırsa özgüllük %100 olur ancak duyarlılık daha da düşer. MPE tanısı almış 166 hasta, MPE şüphesi olan 77 hasta ve benign PE'si olan 173 hastada (toplam 416 hastada) CEA, CA 15-3, CA 125 ve CYFRA 21-1'in PE seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, %100 özgüllük sağlayan kesme değerleri alındığında (örneğin CEA için >50 ng/mL, CA 15-3 için >75 U/mL, CA 125 için >2800 U/mL ve CYFRA 21-1 için >175 ng/mL) tanı almış MPE'lerin sadece %54'ünün MPE olarak sınıflandırıldığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada 22 lenfoma ve 8 sarkomadan hiçbirinde tümör belirteçlerinin seviyesi bu tanı eşikdeğerini geçemediği gösterilmiştir. Yazarlar çalışmanın sonunda tümör belirteçlerinin MPE tanısından ziyade daha ileri invaziv işlemler için uygun hastaların belirlenmesinde kullanılmasını önermektedirler<sup>(163)</sup>.

Bazı tümör belirteçlerinin PE seviyesinin artması sadece MPE'yi desteklemekle kalmaz aynı zamanda prognoz hakkında da bilgi sağlar. Adenokarsinom veya yassı hücreli karsinom metastazı sonucu oluşmuş 224 MPE'li hastanın plevral sıvı CA 125 seviyesi >1000 U/mL ve CYFRA 21-1 seviyesi >100 ng/mL olanlarının sağkalım süresinin 7 aydan kısa olduğu bulunmuştur<sup>(164)</sup>. Sonuç olarak düşük duyarlılıkları nedeniyle ve maliyet-etkin olmadıkları için tümör belirteçlerinin MPE tanısında kullanımı tavsiye edilmemektedir. Tümör belirteçleri negatif sitolojik bulguların olduğu şüpheli MPE'lerde plevra biyopsisi gibi ileri invaziv işlemlere ihtiyacı belirlemede ve ayrıca MPE'lerde prognozu tahmin etmede kullanılabilir.

### Mezotelin

Mezotelin mezotel hücrelerinin yüzeyine fosfolidilinozitol ile bağlanmış 40 kDa ağırlığında membran bağlı bir proteindir. Mezotelyomada serum ve PE'lerde mezotelin seviyeleri artmaktadır ve günümüze kadar tanındaki değerini araştırılan çok sayıda çalışma yapılmıştır<sup>(165)</sup>. Bir meta-analizde 1026'sı malign mezotelyomalı toplam 4491 hastada mezotelyoma tanısı için serum mezotelin seviyeleri araştırılmış ve tanı eşik değeri 2 nmol/L alındığında duyarlılık %47 ve özgüllük %96 hesaplanmıştır<sup>(166)</sup>. Bu düşük duyarlılık oranları serum mezotelin seviyesinin mezotelyoma tanısında kullanımını sınırlamaktadır. Serum mezo-

telin seviyesi ayrıca tümörün progresyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amaçlarıyla da araştırılmıştır ancak günümüzde bu amaçlarla rutin klinik pratikte kullanılmamaktadır<sup>(167, 168)</sup>. Mezotelyoma tanısında kullanılmak üzere mezotelin seviyesi PE'lerde de araştırılmış ve bununla ilgili birçok makale yayınlanmıştır<sup>(169-178)</sup>. Bu çalışmaların hepsinde de mezotelyomaya bağlı PE'lerde mezotelin seviyesinin istatistiksel anlamlı artışlar gösterdiği gösterilmiş ve mezotelyomayı diğer MPE'ler veya benign PE'lerden ayırt etme duyarlılığının düşük veya orta seviyede (yaklaşık %65), özgüllüğünün (yaklaşık %90) ve tanı değerinin (AUC yaklaşık 0,80) ise yüksek olduğu rapor edilmiştir. Tanı değerini etkileyen faktörler; sarkomatöz tip mezotelyomaların sayısı (çünkü bu tipte mezotelin üretilmez) ve mezotelyoma dışında MPE'ye neden olan tümörün (PE mezotelin seviyesi over ve pankreas kanserlerinde artmaktadır) tipidir. Creaney ve arkadaşları<sup>(170)</sup> 192 PE'li hastada (52 tanesi mezotelyoma, 56 tanesi mezotelyoma dışı MPE ve 84 tanesi benign PE) PE mezotelin seviyesini ölçmüşler ve mezotelyomalı hastalarda PE mezotelin seviyesinin diğer hastalardan çok daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar alt grup analizinde sarkomatöz tip mezotelyomada PE mezotelin seviyesinin benign PE'lerden farklı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Davies ve arkadaşları<sup>(172)</sup> PE mezotelin seviyesinin tanı eşik değeri için optimal kesme değeri olarak 20 nM alındığında 0,878 AUC ile mezotelyomayı diğer MPE'ler ve benign PE'lerden ayırt edebildiğini, bu kesme değerinde duyarlılığın %71 ve özgüllüğün %90 olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada da sarkomatöz tip mezotelyomalarda mezotelin seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir. Sitolojinin negatif olduğu 105 PE'nin dahil edildiği çalışmada PE mezotelin seviyesi 15 mezotelyomanın 9'unda (%60), geriye kalan 90 mezotelyoma dışı PE'nin sadece 3'ünde (%3) 20nM eşik değerinin üzerinde olduğu rapor edilmiştir<sup>(172)</sup>. Genelde PE mezotelin seviyesi 20 nM'den daha büyükse mezotelyoma tanısı kuvvetle muhtemeldir. Yakın zaman yayınlanmış bir çalışmada Franceschini ve arkadaşları<sup>(178)</sup> 120 PE'li hastada (52 tanesi mezotelyoma, 25 tanesi mezotelyoma dışı MPE ve 43 tanesi benign PE) serum ve PE mezotelin seviyesini ölçmüşler ve 52 mezotelyomanın 38'inde (%73,1) mezotelin seviyesi yüksek bulmuşlardır. Yazarlar PE mezotelin seviyelerinin tanı performansının serum seviyelerinden çok daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir<sup>(178)</sup>. Mezotelin mezotelyoma tanısı için iyi bir biyobelirteç gibi görünse de histopatolojik tanı halen altın standarttır.

### Fibulin-3

Fibulin-3 hücreler arası etkileşime aracılık eden ve anjiyogeneziste de rol oynayan ekstraselüler bir glikoproteindir. Tümörün büyümesine ve invazyonuna

yardım etmektedir. Fibulin-3 seviyesi gliomalarda çok yüksek tespit edilmiştir<sup>(179)</sup>. 2012 yılında ilk defa Pass ve arkadaşları<sup>(180)</sup> 167 PE'li hastada (74 tanesi mezotelyoma, 54 tanesi mezotelyoma dışı MPE ve 39 tanesi benign PE) serum ve PE fibulin-3 seviyesini ölçmüşler ve mezotelyomayı diğer sebeplerden ayırt etmede PE için en iyi tanı eşik değerinin 346 ng/mL'nin üzeri olduğunu ve bu kesme değerinde duyarlılığın (%84), özgüllüğün (%92) ve tanı değerinin (AUC=0,93) çok iyi olduğunu rapor etmişlerdir. Plazma fibulin-3 seviyesinin PE seviyesine göre mezotelyoma tanısındaki duyarlılık (%96) ve özgüllüğü (%95) daha da yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada PE fibulin-3'ün sağkalım için bağımsız bir prognostik belirteç olduğu da bildirilmiştir<sup>(180)</sup>. Daha sonra yapılan ve çalışma popülasyonunun bu çalışmadan daha düşük tutulduğu bir çalışmada ise PE fibulin-3 seviyesi için kesme değeri 127,5 ng/mL alındığında duyarlılık %88, özgüllük %78,8 ve AUC 0,909 hesaplanmıştır<sup>(181)</sup>. Bu çalışmada plazma fibulin-3 seviyesinin tanı değeri de ilk çalışmaya göre biraz daha düşük bulunmuştur. Çok yakın zamanda ülkemizden Kaya ve arkadaşlarının<sup>(182)</sup> 43 asbest ile ilişkili mezotelyomalı hasta ve 40 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları ve mezotelyoma tanısında plazma fibulin-3 seviyesini araştırdıkları çalışmada kesme değeri 36,6 ng/mL alındığında ilk çalışmaya benzer şekilde duyarlılık %93, özgüllük %90 ve AUC 0,976 hesaplanmıştır. Bu yüksek tanı performansı mezotelyoma tanısında fibulin-3'ün mezoteline göre daha iyi ve ümit verici bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Ancak Creaney ve arkadaşlarının<sup>(177)</sup> 153 hastada (82 tanesi mezotelyoma, 36 tanesi mezotelyoma dışı MPE ve 35 tanesi benign PE) serumda ve PE'de fibulin-3 ve mezotelin seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada, mezotelyoma tanısında mezotelinin fibulin-3'e göre tanı değerinin hem plazmada (mezotelin AUC=0,822 karşı fibulin-3 AUC=0,671) hem de PE'de (mezotelin AUC=0,815 karşı fibulin-3 AUC=0,588) daha iyi olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışma da PE fibulin-3 düzeyinin sağkalımı gösterme de bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu desteklemektedir. Sonuç itibarıyla fibulin-3'ün PE seviyesi mezotelyomada sağkalımı göstermede önemli bir prognostik faktör olmakla birlikte, plazma fibulin-3'ün tanı performansı PE'ye göre daha iyidir. Fibulin-3 ve mezotelyoma tanısında sıkça kullanılan diğer biyobelirteçleri karşılaştıran iyi planlanmış, çok sayıda hastanın dahil edildiği, prospektif yeni çalışmalarla ihtiyaç vardır.

### Survivin

Survivin kanser gelişmesinde önemli rolü olan apoptozis inhibitörü 16,5 kDa ağırlığında bir proteindir. Survivin birçok tümörün tanısında, prognozunun

ve tedaviye yanıtının belirlenmesinde yeni bir biyobelirteç olarak önemli rol oynamaktadır. Survivin'in aşırı üretimi kanserin prognozunun kötü olacağı ve kemoterapi/radyoterapi direnci olacağını göstergesidir<sup>(183-187)</sup>. Birkaç çalışma survivin'in MPE'lerin tanı ve prognozundaki rolünü araştırmıştır<sup>(188-193)</sup>. Lan ve arkadaşları<sup>(190)</sup> MPE'lerde survivin seviyesinin anlamlı olarak çok yüksek olduğunu ve yüksek survivin seviyesine sahip hastaların prognozunun kötü olduğunu rapor etmişlerdir. Park ve arkadaşları<sup>(191)</sup> akciğer kanseri metastazına bağlı gelişen MPE'lerde survivin seviyesinin tanı değerinin CEA ve CYFRA 21-1'den daha düşük olmakla birlikte benign PE'lere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ancak yüksek PE survivin seviyesinin diğer tümör belirteçlerinden farklı olarak kemoterapiye kötü yanıt ve kötü prognozla yakın ilişkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Wu ve arkadaşları<sup>(194)</sup> PE survivin için kesme değerini 0,0062 ng/mL aldıklarında MPE tanısında duyarlılığın %85 ve özgüllüğün %75 olduğunu rapor etmişlerdir. Li ve arkadaşları<sup>(192)</sup> ise MPE tanısında survivin'in kendisi gibi bir apoptozis inhibitörü olan X'e bağlı apoptozis inhibitörü (XIAP) ile kombine edilmesi halinde duyarlılığın arttığını (%89,3'den %91,1'e) ve özgüllüğün yüksek devam ettiğini (%95,2) rapor etmişlerdir. Wu ve arkadaşlarının<sup>(194)</sup> araştırmasında ilginç olarak çalışmaya dahil edilen 9 tane TPE'nin yanısından fazlasında (5 tanesinde) survivin seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve çalışmadan TPE'ler çıkarıldığında özgüllük %100 hesaplanmıştır. Ülkemizden Görgün ve arkadaşlarının<sup>(193)</sup> yapmış oldukları çalışmada da PE survivin seviyesi MPE'lerde (41,75 pg/mL) TPE'lerden (15,83 pg/mL) daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen bu iki etiyolojiye bağlı PE'leri ayırt etmek için yeterli tanı gücüne sahip olmadığı rapor edilmiştir. MPE'yi diğer sebeplerden ayırt etmek için PE survivin kesme değeri 7,5 pg/mL alındığında duyarlılığın %72, özgüllüğün %44 olduğu, TPE'ler çıkarılarak değerlendirme yapıldığında ise aynı kesme değerinde duyarlılık oranının değişmediği ancak özgüllüğün %78'e çıktığı bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca survivin seviyesinin 20 pg/mL üzerinde olması kötü prognoz göstergesi olduğu, PE survivin seviyesi >20 pg/mL olan hastaların ortalama sağkalım süresinin 75 gün, <20 pg/mL olan hastaların ise ortalama sağkalım süresinin 219 gün olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın neticesinde ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu yerlerde PE survivin seviyesinin MPE tanısında kullanılmaması ancak prognoz tahmininde kullanılabileceği tavsiye edilmiştir.

### Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Malign plevral efüzyonlarda VEGF seviyesinin anlamlı yükseklikler göstermesi nedeniyle MPE tanısın-

da bu biyobelirteçin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar günden güne artış göstermektedir<sup>(195)</sup>. VEGF vasküler geçirgenliği artırıp MPE oluşmasında anahtar rol oynar. Fiorelli ve arkadaşları<sup>(196)</sup> MPE'lerde VEGF seviyesinin benign PE'lerden anlamlı olarak çok daha yüksek olduğunu ve VEGF'nin sitolojik tanı oranının %24 arttırdığını ancak MPE'ye sebep olan maligniteler arasında farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. MPE tanısında plevral sıvı VEGF seviyesi için 10 çalışmanın (514 MPE'ye karşı 511 MPE dışı sebep) meta-analizinde duyarlılık %75, özgüllük %72 ve AUC 0,82 hesaplanmıştır<sup>(197)</sup>. Bu değerler VEGF'nin MPE'yi ayırt etmede tanısız değerinin zayıf olduğunu ortaya koymaktadır. Zhang ve arkadaşları<sup>(198)</sup> VEGF'nin endostatin ve CEA ile birlikte üçlü kombinasyonunun VEGF'yi tek başına değerlendirmeye veya ikili kombinasyona göre MPE'yi ayırt etmede tanı performansını arttırdığını rapor etmişlerdir. VEGF'nin prognostik değerini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Qian ve arkadaşları<sup>(199)</sup> VEGF'nin akciğer adenokarsine bağlı MPE'lerde TPE'lere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, PE VEGF seviyesinin 2760 pg/mL eşik seviyesinin üzerinde olmasının adenokarsine bağlı MPE oluşumunun kontrol edilemediğinin ve hastalığın progrese olduğunun bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Hirayama ve arkadaşları<sup>(200)</sup> ise mezotelyomalı hastalarda yaptıkları çalışmada PE VEGF seviyesinin mezotelyomada diğer MPE'lerden ve benign PE'lerden yüksek olduğunu, mezotelyomanın ileri evrelerinde bu yüksekliğin giderek arttığını ve 2000 pg/mL üzerindeki seviyelerde kötü prognozu gösteren bir biyobelirteç olduğunu rapor etmişlerdir. VEGF haricinde VEGF reseptör 1'in çözünmüş formunun (sVEGFR-1) seviyesinin araştırıldığı bir çalışmada ise MPE tanısı için kesme değeri >852 pg/mL alındığında duyarlılığın %92 ve özgüllüğün %93 olduğu bildirilmiştir<sup>(201)</sup>.

### İmmünotokimyasal Belirteçler

Plevral efüzyonların sitolojik incelemesinde sitomorfolojik özellikleri birbirine benzediği için reaktif mezotel hücrelerini, mezotelyoma hücrelerini ve metastatik adenokarsinom hücrelerini birbirinden ayırabilmek genellikle çok zordur. Hücre blok preparatlarında çeşitli antikorlardan oluşan panellerin uygulanması yoluyla yapılan immünotokimyasal boyamalar bu ayrımları yapabilmeye yardımcı olabilmektedir. Bu yaklaşımın temelinde benign mezotel hücreleri, mezotelyoma hücreleri ve adenokarsin hücrelerinin her birinde kendilerine özgü antijenlerin olması prensibi vardır. Eğer doku örnekleri ve hücre blok preparatları hücre tipine özgü bu antijenler antikorlarla inkübe edilirse bu hücreler pozitif boyanarak ayırt edilebilirler. Ancak günümüzde üzerinde mutabakat sağlanmış ideal antikor kombinasyonu veya

paneli yoktur, fakat yaklaşık %80 duyarlılık gösteren antikorlar panele dahil edilmek üzere tercih edilebilir<sup>(202)</sup>. Çok sayıda farklı antikorun bu üç farklı hücre tipinde karşılaştırılmasını yapan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kullanılan immünotokimyasal belirteçlerin sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir<sup>(107)</sup>.

Günümüzde epitelyal membran antijeni (EMA) ve glukoz transporter-1 (GLUT-1) ise hem mezotelyomada hem de diğer MPE'lerde benign ve malign PE ayırımında kullanılan belirteçlerdir<sup>(203-205)</sup>. Bir çalışmada GLUT-1 (AUC=0,90) ve EMA'nın (AUC=0,82) ayrı ayrı kullanılmaları yerine birlikte kullanılmaları durumunda tanı değerinin arttığı (AUC=0,93) rapor edilmiştir<sup>(204)</sup>. Yine GLUT-1'in karbonik anhidraz IX (CAIX) ile birlikte kombine edilmesi tanı değerini arttırmaktadır<sup>(205)</sup>. Günümüzde adenokarsinom hücreleri ayırt eden en iyi belirteçlerin CEA, MOC-31, B72.3, Ber-EP4, BG8 ve tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) olduğu bildirilmiştir. TTF-1 akciğer karsinomları için çok özgündür<sup>(206)</sup>. TTF-1 akciğer karsinomları için de adenokarsinoma daha fazla özgü bir belirteçtir. Akciğer dışındaki sistemlerin plevral adenokarsinom metastazlarında TTF-1 negatif boyanmakta (boyanmamakta)dır<sup>(207)</sup>. Bir çalışmada TTF-1 boyamasının plevra akciğer adenokarsinom metastazını diğer sistem adenokarsinom metastazları ve mezotelyomadan ayırmada özgüllüğünün %100 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada duyarlılık %73 hesaplanmıştır<sup>(208)</sup>. TTF-1, napsin A boyamasıyla birlikte kullanıldığında tanı değeri daha da artmaktadır<sup>(207)</sup>. Liu ve arkadaşları<sup>(209)</sup> akciğer adenokarsinomuna bağlı 23 MPE'nin 19 tanesinin (%83) TTF-1 ve napsin ile pozitif boyandığını, 1 tanesinin TTF-1 ile pozitif, napsin ile negatif boyandığını, 2 tanesinin ise TTF-1 ile negatif, napsin ile pozitif boyandığını, geriye kalan 1 tanesinin hem TTF-1 hem de napsin ile negatif boyandığını; akciğer dışı sistemlerden olan adenokarsinom (meme, ovarian, özefagus vs) metastazına bağlı 15 MPE'nin ise hepsinde (%100) hem TTF-1 hem de napsin ile negatif boyandığını bildirmişlerdir. Mezotelyomada ise PE'de en sık çalışılan immünotokimyasal belirteçler; EMA, GLUT-1, Ber-EP4, CEA, calretinin, sitokeratin 5/6, podoplanin ve wilms tümör geni-1 (WT-1)'dir<sup>(153, 206)</sup>. Bunlardan Ber-EP4 ve CEA belirteçleri de adenokarsinom hücrelerinde pozitif boyanmaktadır. Mezotelyomada sık çalışılan belirteçlerden olan calretinin ve sitokeratin 5/6 ise benign reaktif mezotel hücrelerinde de pozitif boyanabilmektedir<sup>(210)</sup>. Ayrıca mezotelyomanın sarkomatöz tipinin %10'undan daha azı calretinin ile boyanmaktadır<sup>(211)</sup>. Ordonez ve arkadaşları<sup>(212)</sup> epitelyoid mezotelyoma için en iyi immünotokimyasal belirteçlerin podoplanin ve D2-40 olduğunu rapor etmişlerdir. Hana ve arkadaşları<sup>(213)</sup> 86 PE hücre bloğu preparatlarında yaptıkları çalışmada podoplanin ile; 18 mezotelyomanın 17'sinde

**Tablo 1. Benign ve malign PE'leri ayırmada kullanılan immunositokimyasal belirteçler<sup>a(107)</sup>.**

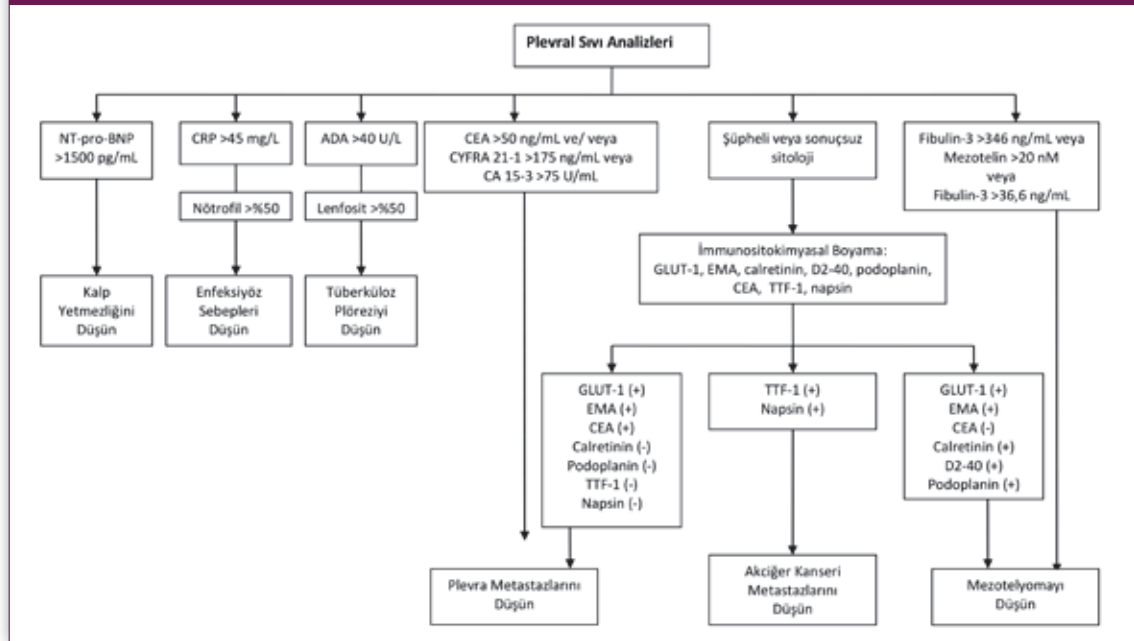
Belirteç	Reaktif Mezotel Hücresi	Mezotelyoma	Adenokarsinoma
<b>Malignite Belirteçleri</b>			
EMA (klon E29)	Negatif	Pozitif	Pozitif
GLUT-1	Negatif	Pozitif	Pozitif
CAIX	Negatif	Pozitif	Pozitif
<b>Mezotel Belirteçleri</b>			
Demisin	Pozitif	Negatif	Negatif
Calretinin	Pozitif CAIX	Pozitif	Negatif
CK 5/6	Pozitif	Pozitif	Negatif
WT-1	Pozitif	Pozitif	Negatif <sup>b</sup>
Mesothelin	Pozitif	Pozitif	Negatif
HBME-1	Pozitif	Pozitif	Negatif
Podoplanin	Pozitif	Pozitif	Negatif
D2-40	Pozitif	Pozitif	Negatif
<b>Karsinoma Belirteçleri</b>			
CEA	Negatif	Negatif	Pozitif
MOC-31	Negatif	Negatif	Pozitif
Ber-EP4	Negatif	Negatif	Pozitif
Leu-M1 (CD15)	Negatif	Negatif	Pozitif
B72.3	Negatif	Negatif	Pozitif
BG8 (Lewis)	Negatif	Negatif	Pozitif
TTF-1	Negatif	Negatif	Pozitif <sup>c</sup>
Napsin A	Negatif	Negatif	Pozitif <sup>d</sup>
Estrogen receptor (ER-1D5)	Negatif	Negatif	Pozitif <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Bunlar beklenen sonuçlardır, ancak olgular arasında sapmalar olabilir.  
<sup>b</sup>Over kanserleri hariç.  
<sup>c</sup>Sadece yassı hücreli dışı akciğer kanseri ve tiroid kanserlerinde.  
<sup>d</sup>Akciğer adenokarsinomlarında ve renal hücreli karsinomlarda.  
<sup>e</sup>Sadece meme ve kadın genital sistem karsinomlarında.  
 EMA: epitelyal membran antijeni; CEA: karsinoembriyjenik antijen; GLUT-1: glukoz transporter-1; CAIX: karbonik anhidraz IX; WT-1: wilms tümör geni-1

(%94), 31 reaktif mezotel proliferasyonunun 30'unda (%97) pozitif boyanma olduğunu, 9 akciğer ve meme adenokarsinom metastazlarının hiçbirinde boyanma olmadığını, 14 over adenokarsinom metastazından sadece 1 tanesinde (%7) pozitif boyanma olduğunu rapor etmişlerdir. Yazarlar bu çalışmada podoplanin immunositokimyasal boyamanın calretinin ile kombine edildiğinde epitelooid mezotelyomayı akciğer, meme ve over adenokarsinom metastazından ayırt etmede sitokeratin 5/6 ve WT-1'den daha spesifik olduğu sonucuna varmışlardır. Epitelooid mezotelyomanın tanısını doğrulamak için adenokarsinomun aksine 2 tane

pozitif mezotelyoma belirteci ile birlikte 2 tane negatif adenokarsinom belirtecinin olması gereklidir<sup>(214)</sup>. Yazarlar başlangıç olarak EMA, calretinin, CEA ve TTF-1'den oluşan küçük panellerin tercih edilmesini tavsiye etmektedirler<sup>(153, 215)</sup>. Bu panellerle kesin sonuç elde edilemezse panel genişletilebilir.

İmmunositokimyasal boyamanın faydalı olduğu bir başka durum ise sitolojinin pozitif olduğu ancak primerinin bilinmediği MPE'lerdir. Örneğin akciğer adenokarsinom metastazlarında TTF-1, üst gastrointestinal sistem ve pankreas-biliyer sistem metas-

**Şekil 1. Plevral efüzyonun etiyojik tanısına biyobelirteç temelli yaklaşım. Klinik veriler eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır<sup>(107)</sup>.**

tazarında sitokeratin 7, kolorektal bölgenin kanser metastazlarında sitokeratin 20, bayan hastalarda meme ve genital sistem kanser metastazlarında östrogen reseptörleri, yine meme kanseri metastazlarında mamogloblin ve yine bayan genital sistem kanser metastazlarında WT-1 pozitif boyanmaktadır<sup>(107)</sup>. Ancak yine de herhangi bir primer kansere %100 özgü bir antikor veya boyama yoktur ve en sık kullanılan antikorların bile yüksek özgünlüğü yoktur<sup>(216)</sup>.

### Diğerleri

Malign plevral efüzyon tanısında veya prognozunu tahmin etmek için çalışılmış diğer yeni biyobelirteçler ise şunlardır: sialik asit<sup>(217-220)</sup>, lipide bağlı sialik asit<sup>(221)</sup>, hyaluronik asid (hyaluronat)<sup>(222-227)</sup>, fibronektin<sup>(156)</sup>, SOD<sup>(228)</sup>, IL-1 $\alpha$ <sup>(229)</sup>, IL-8<sup>(230)</sup>, IL-16<sup>(231)</sup>, IL-17<sup>(162, 232)</sup>, IL-21<sup>(233)</sup>, kemokin-kemokin bağı-2 (CCL2)<sup>(234)</sup>, CRP<sup>(235)</sup>, PCT<sup>(235)</sup>, D-Dimer<sup>(236)</sup>, MMP-9<sup>(201)</sup>, MMP-7<sup>(237)</sup>, MMP-10<sup>(237)</sup>, "soluble sydecan-1"<sup>(238)</sup>, "megakaryocyte potentiating factor"<sup>(176)</sup>, karbonik anhidraz XII (CAXII)<sup>(239)</sup>, apolipoprotein E (ApoE)<sup>(240)</sup>, galectin-1<sup>(234, 241)</sup>, podoplanin<sup>(213)</sup>, calprotectin<sup>(242)</sup>, "human epididymis 4" (HE4)<sup>(243)</sup>, interlectin-1<sup>(244)</sup>. Bu biyobelirteçlerin hepsi de MPE'yi ayırt etmekten daha fazla sitolojinin negatif olduğu eksudatif PE'lerden hangilerine invaziv tanı işlemlerinin yapılacağı konusunda yol göstericidirler. Bunlardan hyaluronik asid (hyaluronat) özellikle mezotelyomalarda prognozu tahmin etmede kullanılabilir bir biyobelirteçtir. PE hyaluronat seviyesinin yüksek olduğu mezotelyomalı hastalarda

ortalama sağkalm 180 ay, düşük olanlarda ise 12,6 ay bulunmuştur<sup>(227)</sup>.

Sonuçta MPE tanısında altın standart sitolojik incelemedir. Hem biyobelirteçler hem de immünotokimyasal boyamalar tanıda sitolojiyi tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Biyobelirteçler ayrıca invaziv işlemler için uygun hastaları belirlemede ve prognozu tahmin etmede de kullanılabilir.

### SONUÇ

Bazen PE'ye neden olan sebebi ortaya çıkarmak rutin yöntemlerle zor olabilmektedir. Light kriterleri plevral efüzyonların tanısına yönelik ilk adım olarak kabul edilmiş olmasına rağmen; bu yaklaşımın faydası konusunda endişeler vardır. Light kriterlerine katkı veya alternatif olarak sunulan ve eksudatif PE'lerin tanısında önerilen yeni biyobelirteçler vardır. İdeal bir biyobelirteç; kolayca ölçülebilen, makul maliyette, karar vermede yardımcı olan, tekrarlanabilir ve her tekrarlandığında da benzer sonuçları verebilir<sup>(17)</sup>. PE'lerle ilgili çalışmalarda kullanılmış onlarca yeni biyobelirteç olmasına rağmen sadece natriüretik bir peptid olan NT-pro-BNP ve bir enzim olan ADA klinik olarak kullanılabilir ideal biyobelirteç kriterlerine uymaktadır. PE incelemesinde önerilebilecek kanıt dayalı ve yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerin yer aldığı tanı algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir. PE NT-pro-BNP seviyesinin 1500 pg/mL üzerinde olması nedenin kalp yetmezliği olduğunu düşündürürken, ADA aktivitesinin yaşa göre değişmekle birlikte



40-50 U/L üzerinde olması güçlü bir şekilde TPE'yi düşündürür. TPE tanısında öne çıkan diğer yeni biyobelirteçler INF- $\gamma$ , sitokinler ve nükleik asit çoğaltma testleridir. Ancak ADA'nın ve TPE tanısında faydası gösterilmiş potansiyel diğer tüm biyobelirteçlerin sonuçları her zaman klinik ve mikrobiyolojik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır. Çünkü hiçbir biyobelirteç kültür ve ilaç direnci hakkında bilgi sağlayamamaktadır. Özellikle tüberküloz ilaçlarına direncin yüksek olduğu ülkelerde plevra biyopsisi, kültür ve ilaç direnç testlerinin yapılması tanı ve tedavi planlaması açısından önemlidir. Nötrofil hakimiyeti olan bir PE'de CRP değerinin >45 mg/L olması kuvvetli bir ihtimalle PPPE'yi düşündürür. Ancak PPPE'yi diğer eksudalardan ayırt etmek ve komplike PPPE'yi erkenden belirlemek için çalışılmış yeni biyobelirteçlerden hiçbiri göğüs tüpü drenajı ihtiyacını erkenden tahmin ettirmede klasik kriterlere (PE pH, glukoz ve LDH) üstünlük sağlayamamıştır. Enfeksiyöz kaynaklı PE'lerin tanısında çalışılan ve öne çıkan diğer biyobelirteçler; prokalsitonin, sitokinler ve STREM-1'dir. MPE tanısında altın standart sitolojik incelemidir. MPE tanısında favori biyobelirteçler tümör belirteçleri, mezotelin, fibulin-3 ve VEGF'dir. MPE'nin etiyolojik sebebini tespit etmek için immünohistokimyasal boyamalardan da faydalanılmaktadır. Hem biyobelirteçler hem de immünohistokimyasal boyamalar tanıda sitolojiyi tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Biyobelirteçler ayrıca invaziv işlemler için uygun hastaları belirlemede ve prognozu tahmin etmede de kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13.
2. Romero S, Candela A, Marti'n C, Hernandez L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104: 399-404.
3. Vives M, Porcel M, Vincent de Vera MC, Ribelles R, Rubio M. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exudative from transudative pleural effusions. *Chest* 1996; 109: 1503-7.
4. Kopicinovic LM, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions a biochemical approach. *Biochemia Medica (Zagreb)* 2014; 24: 123-37.
5. Hassan T, Al-Alawi M, Chotirmall SH, McElvaney NG. Pleural fluid analysis: standstill or a work in progress? *Pulm Med* 2012; 2012: 716235.
6. Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, Mas E, Esquerda A, Light RW. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respirology* 2012; 17: 721-6.
7. 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: 681-6.
8. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 2002; 122: 1524-9.
9. Romero-Candeira S, Hernandez L. The separation of transudates and exudates with particular reference to the protein gradient. *Opin Pulm Med* 2004; 10: 283-7.
10. Light RW. *Pleural Diseases. Sixth edition. Philadelphia-USA: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013: p. 86-127.*
11. Light RW, Ball WC Jr. Lactate dehydrogenase isoenzymes in pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 660-4.
12. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 970-80.
13. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions. *Chest* 1987; 92: 296-302.
14. Burgess LJ, Maritz FJ, Frans Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995; 107: 1604-9.
15. Hamel AB, Yorgi KN, Bam N, Das SK, Karn R. Pleural fluid cholesterol in differentiating exudative and transudative pleural effusion. *Pulm Med* 2013; 2013: 135036.
16. Wilcox ME, Chong CAKY, Stanbrook MB, Tricco AC, Wong C, Straus SE. Does this patient have an exudative pleural effusion? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2014; 311: 2422-31.
17. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol* 2012; 6: 140-6.
18. Porcel JM. Pleural effusions from congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31689-97.
19. Roth BJ, O'Meara TF, Hal Cragun W. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 546-9.
20. Tarn AC, Lapworth R. Biochemical analysis of pleural fluid: what should we measure? *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 311-22.
21. Porcel JM. Utilization of BNP and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 215-9.
22. Mohammed AA, Januzzi JL. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of acute heart failure. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 489-500.

23. 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 effusions due to heart failure. *Am J Med* 2004; 116: 417-20.
24. Zhaou Q, Ye ZJ, Su Y, Zhang JC, Shi HZ. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2010; 95: 1207-11.
25. Yorgancıoğlu A, Alpaydin AO, Yaman N, Taneli F, Bayturan O, Sakar Coşkun A, et al. Serum and pleural fluid N-terminal-pro-B type natriuretic peptide concentrations in the differential diagnosis of pleural effusions. *Tuberk Toraks* 2011; 59: 1-7.
26. Cincin A, Abul Y, Ozben B, Tanrikulu A, Topaloglu N, Ozgul G, et al. Pleural fluid amino-terminal brain natriuretic peptide in patients with pleural effusions. *Respir Care* 2013; 58: 313-9.
27. Liao H, Na MJ, Dikensoy O, Lane KB, Randal B, Light RW. The diagnostic value of pleural fluid NT-pro-BNP levels in patients with cardiovascular diseases. *Respirology* 2008; 13: 53-7.
28. Seyhan EC, Altin 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: 287-93.
29. Bayram M, Ozkan G, Oztekin E, Bakan ND, Acikmese B, Bes S, et al. Role of serum and pleural fluid NT-proBNP levels in identifying pleural effusion due to heart failure. *Multidiscip Respir Medicine* 2009; 4: 175-81.
30. Janda S, Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 58.
31. Porcel JM, Chorda J, Cao G, Esquerda A, Ruiz-Gonzalez 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: 654-9.
32. Tomcsanyi J, Nagy E, Somloi M, et al. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural effusions due to heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 753-6.
33. Kolditz M, Halank M, Schiemanck S, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-pro-BNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J* 2006; 28: 144-50.
34. Han CH, Choi JE, Chung JH. Clinical utility of pleural fluid NT-pro brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in patients with pleural effusions. *Intern Med* 2008; 47: 1669-74.
35. Porcel JM, Martinez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest* 2009; 136: 671-7.
36. Long AC, O'Neal HR, Peng S, Lane KB, Light RW. Comparison of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic-32 peptide levels. *Chest* 2010; 137: 1369-74.
37. Marinho FC, Vargas FS, Fabri J Jr, Acencio MM, Genofre EH, Antonangelo L, et al. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Respirology* 2011; 16: 495-9.
38. Porcel JM, Bielsa S, Morales-Rull JL, Civit C, Cao G, Light RW, et al. Comparison of pleural fluid NT-proBNP, MR-proANP and MR-proADM for the diagnosis of cardiac effusions. *Respirology* 2013; 18: 540-5.
39. Ozsu S, Gulsoy A, Karahan SC, Mentese A, Nuhoglu I, Ozlu T. Diagnostic value of pleural effusion ischaemia-modified albumin in patients with cardiac failure. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 45-50.
40. Dikensoy O, Celik N, Kul S, Gogebakan B, Bayram H, Light RW. Ischemia modified albumin in the differential diagnosis of pleural effusions. *Respir Med* 2011; 105: 1712-7.
41. Ozsu S, Oztuna F, Mentese A, Abul Y, Ozlu T. Diagnostic value of suPAR in differentiating noncardiac pleural effusions from cardiac pleural effusions. *Clin Respir J* 2014.
42. Tahaoglu K, Kizkin O, El R. Alkaline phosphatase distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1994; 105: 1912-3.
43. Metintaş M, Alataş O, Alataş F, Colak O, Ozdemir N, Erginel S. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. *Clin Chim Acta* 1997; 264: 149-62.
44. Uzun K, Vural H, Ozer F, Imecik O. Diagnostic value of uric acid to differentiate transudates and exudates. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 661-5.
45. Chen ML, Lam CW. Protein zone electrophoresis of pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Clin Chem* 1999; 45: 1882-5.
46. Calikoğlu M, Sezer C, Unlü A, Kanik A, Tamer L, Calikoğlu I. Use of acute phase proteins in pleural effusion discrimination. *Tuberk Toraks* 2003; 51: 398-404.
47. Ozer F, Kanat F, Kalem A, Imecik O. Diagnostic efficiency of pseudocholinesterase levels in discrimination of transudates-exudates. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 122-9.
48. Sevim T, Güngör G, Tahaoglu K. Pleural to serum cholinesterase ratio in separation of transudative and exudative pleural effusions. *Chest* 2001; 119: 989-90.
49. Sharma M, Gupta KB, Goyal KM, Nand N. Evaluation of cholinesterase to differentiate pleural exudates and transudates. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 387-90.
50. Akarsu S, Kurt AN, Dogan Y, Yilmaz E, Godekmerdan A, Aygun AD. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions. *Mediators Inflamm* 2005; 1: 2-8.
51. Kokturk O, Ulukavak Ciftci T, Firat H, Firat S. HDL/LDL ratio: a useful parameter for separation of pleural transudates from exudates. *Tuberk Toraks* 2005; 53: 34-9.

52. Valdes L, Son Joe ME, Pose A, Estévez JC, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, et al. Usefulness of triglyceride levels in pleural fluid. *Lung* 2010; 188: 483-9.
53. Shen Y, Zhu H, Wan C, Chen L, Wang T, Yang T, et al. Can cholesterol be used to distinguish pleural exudates from transudates? Evidence from a bivariate meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2014; 15: 14-61.
54. Vavetsi R, Bonovas S, Polizou P, Papanastasopoulou C, Dougekou G, Sitaras NM. The diagnostic role of glyco-saminoglycans in pleural effusions: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 9.
55. Gümüş A, Çınarka H, Karataş M, Kırbaş A, Kayhan S, Şahin Ü. Elevated pleural copeptin levels can distinguish exudates from transudates. *Tuberk Toraks* 2014; 62: 267-72.
56. Kayhan S, Gumus A, Cınarka H, Murat N, Yılmaz A, Bedir R, et al. The clinical utility of pleural YKL-40 levels in diagnosing pleural effusions. *J Thorac Dis* 2013; 5: 634-40.
57. Shanthaveeranna GK, Tykadavil VG, D'souza GA. Use of pleural fluid ceruloplasmin in the differentiation of exudative and transudative pleural effusion. *Lung India* 2015; 32: 11-5.
58. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 592-7.
59. Porcel JM. Pleural fluid tests to identify complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Med* 2010; 16: 357-61.
60. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Recommendations of Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 235-49.
61. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700-8.
62. Yılmaz Turay U, Yildirim Z, Turkoz Y, Biber C, Erdoğan Y, Keyf AI, et al. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med* 2000; 94: 432-5.
63. Garcia-Pachon E, Llorca I. Diagnostic value of C-reactive protein in exudative pleural effusions. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 246-9.
64. Kiriopoulos TS, Kostikas K, Oikonomidi S, Tsilioni I, Nikoulis D, Germanis A, et al. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. *Respir Med* 2007; 101: 910-8.
65. Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-González A, Martínez-Iribarren A, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J* 2009; 34: 1383-9.
66. Porcel JM, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 447-50.
67. Chen SC, Chen W, Hsu WH, Yu YH, Shih CM. Role of pleural fluid C-reactive concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. *Lung* 2006; 184: 141-5.
68. Porcel JM, Galindo C, Esquerda A, Trujillano J, Ruiz-González A, Falguera M, et al. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. *Respirology* 2008; 13: 58-62.
69. Skouras V, Bouldakis E, Nikoulis D, Polychronopoulos V, Daniil Z, Kalomenidis I, et al. Prognostic value of C-reactive protein in parapneumonic effusions. *Respirology* 2012; 17: 308-14.
70. San José ME, Valdés L, Vizcaino LH, Mora T, Pose A, Soeira E, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and cell counts in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions. *J Investig Med* 2010; 58: 971-6.
71. Okino AM, Bürger C, Cardoso JR, Lavado EL, Lotufo PA, Campa A. The acute-phase proteins serum amyloid A and C reactive protein in transudates and exudates. *Mediators Inflamm* 2006; 2006: 47297.
72. Bouladakis V, Skouras V, Makris D, Damianaki A, Nikoulis DJ, Kiriopoulos T, et al. Serum amyloid alpha in parapneumonic effusions. *Mediators Inflamm* 2011; 2011: 237638.
73. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
74. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.
75. Schuetz P, Mueller B. To escalate or to de-escalate-that is the question. *Crit Care Med* 2011; 390: 2590.
76. Zou MX, Zhou RR, Wu WJ, Zhang NJ, Liu WE, Fan XG. The use of pleural fluid procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions: a systemic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1907-14.
77. Lee SH, Lee EJ, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kim JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker in differentiating parapneumonic effusion from tuberculous pleurisy or malignant effusion. *Clin Biochem* 2013; 46: 1484-8.
78. Doğan C, Bilaçeroğlu S, Çirak AK, Özsöz A, Özbek D. Diagnostic value of pleural fluid and serum procalcitonin levels in the diagnosis of parapneumonic pleural effusion. *Tuberk Toraks* 2013; 61: 103-9.
79. Geller DA, Kispert PH, Su GL, Wang SC, Di Silvio M, Tweardy DJ, et al. Induction of hepatocyte lipopolysaccharide binding protein in models of sepsis and the acute-phase response. *Arch Surg* 1993; 128: 22-8.

80. Aleman C, Alegre J, Segura RM, Armadans L, Suriñach JM, Varela E, et al. Polymorphonuclear elastase in the early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions. *Respiration* 2003; 70: 462-7.
81. Alegre J, Jufresa R, Segura R, Ferrer A, Armadans L, Aleman C, et al. Pleural fluid myeloperoxidase in complicated and non-complicated parapneumonic pleural effusions. *Eur Respir J* 2002; 19: 320-5.
82. Gibot S. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia and severe sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 29-33.
83. Liu CL, Hsieh WY, Wu CL, Kuo HT, Lu YT. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: a marker of inflammatory disease. *Respir Med* 2007; 101: 903-9.
84. Chan MC, Chang KM, Chao WC, Lin LY, Kuo BI, Hsu JY, et al. Evaluation of a new inflammatory molecule (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) in the diagnosis of pleural effusion. *Respirology* 2007; 12: 333-8.
85. Summah H, Tao LL, Zhu YG, Jiang HN, Qu JM. Pleural fluid soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of bacterial infection: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 280.
86. Gümüş A, Ozkaya S, Ozyurt S, Cınarka H, Kirbas A, Sahin U, et al. A novel biomarker in the diagnosis of parapneumonic effusion: neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Multidiscip Respir Med* 2014; 9: 49.
87. Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in pleural fluid: a marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest* 2004; 125: 160-4.
88. Odeh M, Sabo E, Oliven A, Srugo I. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the differential diagnosis of parapneumonic effusion. *Int J Infect Dis* 2000; 4: 38-41.
89. San José ME, Ferreiro L, Soneira ME, González-Barcala FJ, Vázquez MC, Golpe A, et al. Utility of measurement of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-8 in the diagnosis of complicated parapneumonic pleural effusions. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 467-73.
90. Silva-Mejias C, Gamboa-Antinolo F, Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Pachón J. Interleukin-1 beta in pleural fluids of different etiologies. Its role as inflammatory mediator in empyema. *Chest* 1995; 108: 942-5.
91. Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, Sigrist RM, Biscaro MD, Antonangelo L, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine levels in complicated and noncomplicated parapneumonic pleural effusions. *Chest* 2012; 141: 183-9.
92. Chung CL, Chen CH, Sheu JR, Chen YC, Chang SC. Pro-inflammatory cytokines, transforming growth factor beta-1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates. *Chest* 2005; 128: 690-7.
93. Kollintza A, Magkouta S, Psallidas I, Moschos C, Stratiki M, Esquerda A, et al. Interleukin-17A is involved in bacteria-related acute pleural inflammation. *Respirology* 2013; 18: 488-94.
94. Rovina N, Dima E, Psallidas I, Moschos C, Kollintza A, Kalomenidis I. Interleukin-18 is up-regulated in infectious pleural effusions. *Cytokine* 2013; 63: 166-71.
95. Bakker OG, Hemmes SN, Backes Y, Determann RM, Schultze MJ. SuPAR in pleural fluid may function as a biological marker for infection in critically ill patients with pleural effusions. *J Infect* 2014; 68: 607-9.
96. Ozsu S, Abul Y, Mentese A, X Bektas H, Uzun A, Ozlu T, et al. Pentraxin-3: A novel biomarker for discriminating parapneumonic from other exudative effusions. *Respirology* 2013; 18: 657-2.
97. Vives M, Porcel JM, Gazquez I, Peraz B, Rubio M. Pleural SC5b-9: a test for identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration* 2000; 67: 433-8.
98. Tsilioni I, Kostikas K, Kalomenidis I, Oikonomidi S, Tsolaki V, Minas M, et al. Diagnostic accuracy of biomarkers of oxidative stress in parapneumonic pleural effusions. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 349-56.
99. Oikonomidi S, Kostikas K, Kalomenidis I, Tsilioni I, Daenas C, Gourgoulis KI, et al. Matrix metalloproteinase levels in the differentiation of parapneumonic pleural effusions. *Respiration* 2010; 80: 285-91.
100. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. A specific point of care screen for infectious effusions using reagent strips. *Eur Respir J* 2011; 37: 1528-30.
101. Porcel JM, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogués A, Galindo C, Carratalá J, et al. Contribution of a pleural antigen assay (Binax NOW) to the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest* 2007; 131: 1442-7.
102. Jeon D. Tuberculous pleurisy: an update. *Tuberc Respir Dis* 2014; 76: 153-9.
103. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusions. Update. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 235-49.
104. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131: 880-9.
105. Wu YB, Ye ZJ, Qin SM, Wu C, Chen YQ, Shi HZ. Combined detections of Interleukin 27, interferon-gamma, and adenosine deaminase in pleural effusion for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3215-21.
106. Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, Murakami K, Kishino D, Chikamori K, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama* 2011; 65: 259-63.
107. Porsel JM. Pleural Fluid Biomarkers. Beyond the Light criteria. *Clin Chest Med* 2013; 34: 27-37.
108. McGrath EE, Warriner D, Anderson PB. The use of non-routine pleural fluid analysis in the diagnosis of pleural effusion. *Respir Med* 2010; 104: 1092-100.
109. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung* 2009; 187: 263-70.

110. Gui X, Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Med* 2014; 7: 3126-35.
111. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2: 1751-2.
112. Gorguner M, Cerci M, Gorguner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology* 2000; 5: 321-4.
113. Poyraz B, Kaya A, Ciledağ A, Oktem A, Gönüllü U. Diagnostic significance of gamma-interferon in tuberculous pleurisy. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 211-7.
114. Tozkoparan E, Deniz O, Cakir E, Yaman H, Ciftci F, Gumus S, et al. The diagnostic values of serum, pleural fluid and urine neopterin measurements in tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1040-5.
115. Celik G, Kaya A, Poyraz B, Ciledag A, Elhan AH, Oktem A, et al. Diagnostic value of leptin in tuberculous pleural effusions. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1437-42.
116. Yildiz PB, Yazar EE, Gorgun D, Secik F, Cakir G. Predictive role of adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculosis and malignant pleural effusion in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 419-23.
117. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 777-86.
118. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 374-81.
119. Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 217-24.
120. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med* 2008; 102: 744-54.
121. Tay TR, Tee A. Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 546.
122. Abrao FC, de Abreu IR, Miyake DH, Busico MA, Younes RN. Role of adenosine deaminase and the influence of age on the diagnosis of pleural tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1363-9.
123. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 419-23.
124. Zemlin AE, Burgess LJ, Carstens ME. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 214-20.
125. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 747-51.
126. Perez-Rodriguez E, Perez Walton IJ, Sanchez Hernandez JJ, Pallarés E, Rubi J, Jimenez Castro D, et al. ADA1/ADA2 ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999; 93: 816-21.
127. Wu YB, Ye ZJ, Qin SM, Wu C, Chen YQ, Shi HZ. Combined detections of interleukin 27, interferon- $\gamma$ , and adenosine deaminase in pleural effusion for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3215-21.
128. Wang H, Yue J, Yang J, Gao R, Liu J. Clinical diagnostic utility of adenosine deaminase, interferon- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ -induced protein of 10 kDa, and dipeptidyl peptidase 4 levels in tuberculous pleural effusions. *Heart Lung* 2012; 41: 70-5.
129. Bielsa S, Palma S, Pardina M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM, et al. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocytic-rich tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 85-9.
130. Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM. Adenosine deaminase activity is a sensitive marker for the diagnosis of tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts. *PLoS One* 2008; 3: ce2788.
131. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Chest* 2007; 131: 1133-41.
132. Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 367-75.
133. Södenblom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Pettersson T. Pleural fluid interferon- $\gamma$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 1652-5.
134. Zhou Q, Chen YQ, Qin SM, Tao XN, Xin JB, Shi HZ. Diagnostic accuracy of T-cell interferon-gamma release assays in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respirology* 2011; 16: 473-80.
135. Ates G, Yildiz T, Ortakoylu MG, Ozekinci T, Erturk B, Akyildiz L, et al. Adapted T cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Respiration* 2011; 82: 351-7.
136. Kang JY, Rhee CK, Kang NH, Kim JS, Yoon HK, Song JS. Clinical utility of two interferon-gamma release assays on pleural fluid for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Tuberc Respir Dis* 2012; 73: 143-50.
137. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-196.
138. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 6.

139. Shen Y, Yang T, Jia L, Wang T, Chen L, Wan C, et al. A potential role for D-dimer in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 201-5.
140. Trajman A, Pai M, Dheda K, van Zyl Smit R, Zwerling AA, Joshi R, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? *Eur Respir J* 2008; 31: 1098-106.
141. Kunter E, Cerrahoglu K, Ilvan A, Isitmangil T, Turken O, Okutan O, et al. The value of pleural fluid anti-A60 IgM in BCG-vaccinated tuberculous pleurisy patients. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 212-20.
142. Kohmo S, Kijima T, Mori M, Minami T, Namba Y, Yano Y, et al. CXCL12 as a biological marker for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Tuberculosis (Edinb)* 2012; 92: 248-52.
143. Kim HR, Jun CD, Lee KS, Cho JH, Jeong ET, Yang SH, et al. Levels of YKL-40 in pleural effusions and blood from patients with pulmonary or pleural disease. *Cytokine* 2012; 58: 336-43.
144. Yang WB, Liang QL, Ye ZJ, Niu CM, Ma WL, Xiong XZ, et al. Cell origins and diagnostic accuracy of interleukin 27 in pleural effusions. *PLoS One* 2012; 7: e40450.
145. Hsieh WY, Kuan TC, Cheng KS, Liao YC, Chen MY, Lin PH, et al. ACE/ACE2 ratio and MMP-9 activity as potential biomarkers in tuberculous pleural effusions. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 1197-205.
146. Ibrahim L, Salah M, Abd El Rahman A, Zeidan A, Ragb M. Crucial role of CD4+CD 25+ FOXP3+ T regulatory cell, interferon- $\gamma$  and interleukin-16 in malignant and tuberculous pleural effusions. *Immunol Invest* 2013; 42: 122-36.
147. Wang XF, Wu YH, Jiao J, Guan CP, Yang XG, Wang MS. Diagnostic value of superoxide dismutase in tuberculous and malignant pleural effusions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 821-4.
148. Elgün S, Kaçmaz B, Durak I. A potential role for nitric oxide pathway in tuberculous pleural effusion. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 339-43.
149. Suzuki Y, Miwa S, Akamatsu T, Suzuki M, Fujie M, Nakamura Y, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase in the pathogenesis of tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 1501-6.
150. Xuan WX, Zhang JC, Zhou Q, Yang WB, Ma LJ. IL-33 levels differentiate tuberculous pleurisy from malignant pleural effusions. *Oncol Lett* 2014; 8: 449-53.
151. Tural Önür S, Sökücü SN, Dalar L, Seyhan EC, Akbaş A, Altın S. Are soluble IL-2 receptor and IL-12p40 levels useful markers for diagnosis of tuberculous pleurisy? *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 150-5.
152. Nam HS. Malignant pleural effusion: medical approaches for diagnosis and management. *Tuberc Respir Dis* 2014; 76: 211-7.
153. van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, Burgers JA, Mol B, Moons K. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review. *Br J Cancer* 2011; 104: 1325-33.
154. Dikmen G, Dikmen E, Kara M, Sahin E, Dogan P, Ozdemir N. Diagnostic implications of telomerase activity in pleural effusions. *Eur Respir J* 2003; 22: 422-6.
155. Alataş F, Alataş O, Metintaş M, Colak O, Harmanci E, Demir S. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer* 2001; 31: 9-16.
156. Emri S, Ustündağ Y, Budak T, Karakoca Y, Ozdemir O. Assessment of the value of fibronectin as a tumour marker in malignant pleural mesothelioma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 335-8.
157. Tozkoparan E, Özkan M, Çiftçi F, Deniz Ö, Yüksekol İ. Plevral Efüzyonların Malignite Açısından Klinik Değerlendirilmesinde Serum ve Plevra Sıvısı Cyfra 21-1, Karsinoembriyonik Antijen ve Nöronspesifik Enolaz Düzeylerinin Rolü. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2004; 5: 194-9.
158. Shi HZ, Liang QL, Jiang J, Qin XJ, Yang HB. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion: A meta-analysis. *Respirology* 2008; 13: 518-27.
159. Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Thorax* 2008; 63: 35-41.
160. Suzuki H, Hirashima T, Kobayashi M, Sasada S, Okamoto N, Uehara N, et al. Cytokeratin 19 fragment/carcinoembryonic antigen ratio in pleural effusion is a useful marker for detecting malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Res* 2010; 30: 4343-6.
161. Huang WW, Tsao SM, Lai CL, Su CC, Tseng CE. Diagnostic value of Her-2/neu, Cyfra 21-1, and carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural effusions of lung adenocarcinoma. *Pathology* 2010; 42: 224-8.
162. Xu CH, Zhan P, Yu LK, Zhang XW. Diagnostic value of pleural interleukin 17 and carcinoembryonic antigen in lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Tumour Biol* 2014; 35: 1599-603.
163. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Perez B, Rodriguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 2004; 126: 1757-63.
164. Bielsa S, Esquerda A, Salud A, Montes A, Arellano E, Rodríguez-Panadero F, et al. High levels of tumor markers in pleural fluid correlate with poor survival in patients with adenocarcinomatous or squamous malignant effusions. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 383-6.
165. Tung A, Bilaceroglu S, Porcel JM, et al. Biomarkers in pleural diseases. *US Respir Dis* 2011; 7: 26-31.
166. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, et al. Serum mesothelin for diag-

- nosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1541-9.
167. Creaney J, Francis RJ, Dick IM, Musk AW, Robinson BW, Byrne MJ, et al. Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1181-9.
  168. Hollevoet K, Nackaerts K, Gosselin R, De Wever W, Bosquée L, De Vuyst P, et al. Soluble mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and osteopontin as markers of patient response and outcome in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1930-7.
  169. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Grégoire M, Copin MC, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1155-60.
  170. Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, Hof M, Segal A, Musk AW, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62: 569-76.
  171. Alemañ C, Porcel JM, Segura RM, Alegre J, Esquerda A, Ruiz E, et al. Pleural fluid mesothelin for the differential diagnosis of exudative pleural effusions. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 449-53.
  172. Davies HE, Sadler RS, Bielsa S, Maskell NA, Rahman NM, Davies RJ, et al. Clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 437-44.
  173. Fujimoto N, Gemba K, Asano M, Wada S, Ono K, Ozaki S, et al. Soluble mesothelin-related protein in pleural effusion from patients with malignant pleural mesothelioma. *Exp Ther Med* 2010; 1: 313-7.
  174. Canessa PA, Franceschini MC, Ferro P, Battolla E, Desanti P, Manta C, et al. Evaluation of soluble mesothelin-related peptide as a diagnostic marker of malignant pleural mesothelioma effusions: its contribution to cytology. *Cancer Invest* 2013; 31: 43-50.
  175. Filiberti R, Parodi S, Libener R, Ivaldi GP, Canessa PA, Ugolini D, et al. Diagnostic value of mesothelin in pleural fluids: comparison with CYFRA 21-1 and CEA. *Med Oncol* 2013; 30: 543.
  176. Creaney J, Sneddon S, Dick IM, Dare H, Boudville N, Musk AW, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of the MSLN gene products, mesothelin and megakaryocyte potentiating factor, as biomarkers for mesothelioma in pleural effusions and serum. *Dis Markers* 2013; 35: 119-27.
  177. Creaney J, Dick IM, Meniawy TM, Leong SL, Leon JS, Demelker Y, et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax* 2014; 69: 895-902.
  178. Franceschini MC, Ferro P, Canessa PA, et al. Mesothelin in Serum and Pleural Effusion in the Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma with Non-positive Cytology. *Anticancer Res* 2014; 34: 7425-9.
  179. Hu B, Thirtamara-Rajamani KK, Sim H, Viapiano MS. Fibulin-3 is uniquely upregulated in malignant gliomas and promotes tumor cell motility and invasion. *Molecular Cancer Research* 2009; 7: 1756-70.
  180. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 2012; 367: 1417-27.
  181. Agha MA, El-Habashy MM, El-Shazly RA. Role of fibulin-3 in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Egyptian J Chest Diseases Tuberculosis* 2014; 63: 99-105.
  182. Kaya H, Demir M, Taylan M, Sezgi C, Tanrikulu AC, Yilmaz S, et al. Fibulin-3 as a diagnostic biomarker in patients with malignant mesothelioma. *Asian Pacific J Cancer Prevent* 2015; 6: 1403-7.
  183. Shinohara ET, Gonzalez A, Massion PP, Chen H, Li M, Freyer AS, et al. Nuclear survivin predicts recurrence and poor survival in patients with resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1685-92.
  184. Church DN, Talbot DC. Survivin in solid tumors: rationale for development of inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 120-8.
  185. Nachmias B, Ashhab Y, Ben-Yehuda D. The inhibitor of apoptosis protein family (IAPs): an emerging therapeutic target in cancer. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 231-43.
  186. Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 46-54.
  187. Warnecke-Eberz U, Baldus SE, Bollschweiler E, Hoelscher AH, Metzger R. Upregulation of survivin mRNA might be a marker for non-invasive detection of non-small cell lung cancer rather than for prognosis. *Anticancer Res* 2008; 28: 1525-9.
  188. Dong DQ, Yang YH, Xue DY, Feng XJ. Expression of survivin mRNA of sputum and pleural effusions in human lung cancer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 31: 848-52.
  189. Kleinberg L, Lie AK, Florenes VA, Nesland JM, Davidson B. Expression of inhibitor-of-apoptosis protein family members in malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2007; 38: 986-94.
  190. Lan CC, Wu YK, Lee CH, Huang YC, Huang CY, Tsai YH, et al. Increased survivin mRNA in malignant pleural effusion is significantly correlated with survival. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 234-40.
  191. Park DS, Hwang KE, Shim H, Kim BR, Choi KH, Park SH, et al. Elevated survivin is associated with a poor response to chemotherapy and reduced survival in lung cancer with malignant pleural effusions. *Clin Exp Metastasis* 2012; 29: 83-9.
  192. Li J, Li ZN, Bao QL, Ge LP, Li XQ, Chen P. Evaluation of pleural fluid survivin and XIAP for the diagnosis of malignant pleural effusion. *Tumour Biol* 2012; 33: 1803-10.
  193. Gorgun D, Secik F, Midilli K, Akkaya V, Yildiz P. Diagnostic and prognostic significance of survivin levels in malignant pleural effusion. *Respir Med* 2013; 107: 1260-5.

194. Wu YK, Chen KT, Kuo YB, Huang YS, Chan EC. Quantitative detection of survivin in malignant pleural effusion for the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Cancer Lett* 2009; 273: 331-5.
195. Bradshaw M, Mansfield A, Peikert T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 207-16.
196. Fiorelli A, Vicidomini G, Di Domenico M, Napolitano F, Messina G, Morgillo F, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant origin and its clinical applications. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 420-4.
197. Shen YC, Liu MQ, Wan C, Chen L, Wang T, Wen FQ. Diagnostic accuracy of vascular endothelial growth factor for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2012; 3: 1072-6.
198. Zhang Y, Yu LK, Xia N. Evaluation of serum and pleural levels of endostatin and vascular epithelial growth factor in lung cancer patients with pleural effusion. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5: 239-42.
199. Qian Q, Zhan P, Sun WK, Zhang Y, Song Y, Yu LK. Vascular endothelial growth factor and soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung adenocarcinoma with malignant pleural effusion: correlations with patient survival and pleural effusion control. *Neoplasma* 2012; 59: 433-9.
200. Hirayama N, Tabata C, Tabata R, Maeda R, Yasumitsu A, Yamada S, et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2011; 105: 137-42.
201. Fiorelli A, Morgillo F, Fasano M, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Di Domenico M, et al. The value of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor receptor 1 pathway in diagnosing indeterminate pleural effusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 263-9.
202. Zeren EH, Demirag F. Benign and malignant mesothelial proliferation. *Surg Pathol* 2010; 3: 83-107.
203. Ikeda K, Tate G, Suzuki T, Kitamura T, Mitsuya T. Diagnostic usefulness of EMA, IMP3, and GLUT-1 for the immunocytochemical distinction of malignant cells from reactive mesothelial cells in effusion cytology using cytopsin preparations. *Diagn Cytopathol* 2011; 39: 395-401.
204. Kuperman M, Florence RR, Pantanowitz L, Visintainer PF, Cibas ES, Otis CN. Distinguishing benign from malignant mesothelial cells in effusions by Glut-1, EMA, and Desmin expression: an evidence-based approach. *Diagn Cytopathol* 2013; 41: 131-40.
205. Liao ND, Chiang TA, Lee WY. Glucose transporter 1 protein detected by enzyme-linked immunosorbent assay and immunocytochemistry: a useful diagnostic tool for malignant pleural effusions. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 695-702.
206. Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol* 2007; 38: 1-16.
207. Kim JH, Choi YD, Lee JS, Lee JH, Nam JH, Choi C. Utility of thyroid transcription factor-1 and CDX-2 in determining the primary site of metastatic adenocarcinomas in serous effusions. *Acta Cytol* 2010; 54: 277-82.
208. Khor A, Byrd-Gloster AL, Nicosia SV. Expression of thyroid transcription factor-1 in malignant pleural effusions. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 263-7.
209. Liu L, Cohen C, Siddiqui MT. Thyroid transcription factor 1 and napsin a double staining in lung adenocarcinoma in pleural fluid. *Acta Cytol* 2012; 56: 425-30.
210. Barberis MC, Faleri M, Veronese S, Casadio C, Viale G. Calretinin. A selective marker of normal and neoplastic mesothelial cells in serous effusions. *Acta Cytol* 1997; 41: 1757-61.
211. Granville LA, Younes M, Churg A, Roggli VL, Henderson DW, Cagle PT. Comparison of monoclonal versus polyclonal calretinin antibodies for immunohistochemical diagnosis of malignant mesothelioma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 75-9.
212. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005; 36: 372-80.
213. Hanna A, Pang Y, Bedrossian CW, Dejmeek A, Michael CW. Podoplanin is a useful marker for identifying mesothelioma in malignant effusions. *Diagn Cytopathol* 2010; 38: 264-9.
214. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al; European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons Task Force. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479-95.
215. Betta PG, Mangani C, Bensi T, Trincerini NF, Orecchia S. Immunocytochemistry and molecular diagnostics of pleural malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 253-61.
216. Longatto Filho A, Alves VA, Kanamura CT, Nonogaki S, Bortolan J, Lombardo V, et al. Identification of the primary site of metastatic adenocarcinoma in serous effusions. Value of an immunocytochemical panel added to the clinical arsenal. *Acta Cytol* 2002; 46: 651-8.
217. Imecik O, Ozer F. Diagnostic value of sialic acid in malignant pleural effusions. *Chest* 1992; 102: 1819-22.
218. Yenisey C, Yenice S, Güner G, Güner S. Evaluation of tumor-associated antigens and total sialic acid levels in effusions of malignant and benign origin. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 301S.
219. Aktoğu S, Erkizan O, Yorgancıoğlu A, Bozkaya G. Serum and pleural fluid levels of alpha-L-fucosidase and sialic acid have no diagnostic value in malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 118-20.
220. Alsayed S, Marzouk S. Sialic acid value in pleural effusion as a diagnostic marker of malignancy. *J Egypt Soc Parasitol* 2013; 43: 689-96.



221. Bektemür G, Ozer F, Kanat F, Imecik O. Diagnostic efficiency of serum lipid-bound sialic acid level in malignant pleural effusions. *Tuberk Toraks* 2003; 51: 265-70.
222. Hillerdal G, Lindqvist U, Engstrom-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991; 67: 2410-4.
223. Pettersson T, Froserh B, Riska H, Klockars M. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest* 1988; 94: 1037-9.
224. Marrensson G, Thylen A, Lindquist U, Hjerpe A. The sensitivity of hyaluronan analysis of pleural fluid from patients with malignant mesothelioma and a comparison of different methods. *Cancer* 1994; 73: 1406-10.
225. Hanagiri T, Shinohara S, Takenaka M, Shigematsu Y, Yasuda M, Shimokawa H, et al. Effects of hyaluronic acid and CD44 interaction on the proliferation and invasiveness of malignant pleural mesothelioma. *Tumour Biol* 2012; 33: 2135-41.
226. Mundt F, Nilsson G, Arslan S, Csürös K, Hillerdal G, Yildirim H, et al. Hyaluronan and N-ERC/mesothelin as key biomarkers in a specific two-step model to predict pleural malignant mesothelioma. *PLoS One* 2013; 8: e72030.
227. Creaney J, Dick IM, Segal A, Musk AW, Robinson BW. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 82: 491-8.
228. Durak I, Canbolat O, Kavutçu M, Oztürk HS, Yurtarslani Z. Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal* 1996; 10: 17-20.
229. Li Y, Lian H, Jia Q, Wan Y. Proteome screening of pleural effusions identifies IL1A as a diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457: 177-82.
230. Cheng D, Kong H, Li Y. Prognostic values of VEGF and IL-8 in malignant pleural effusion in patients with lung cancer. *Biomarkers* 2013; 18: 386-90.
231. Li JJ, Wei W, Shi HZ, Li YX, Mo WN. Cellular sources of interleukin 16 in benign and malignant pleural effusions. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 4160-5.
232. Xu C, Yu L, Zhan P, Zhang Y. Elevated pleural effusion IL-17 is a diagnostic marker and outcome predictor in lung cancer patients. *Eur J Med Res* 2014; 19: 23.
233. Bunjhoo H, Wang ZY, Chen HL, Cheng S, Xiong WN, Xu YJ, et al. Diagnostic value of interleukin 21 and carcino-embryonic antigen levels in malignant pleural effusions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3495-9.
234. Blanquart C, Gueugnon F, Nguyen JM, Roulois D, Cellerin L, Sagan C, et al. CCL2, galectin-3, and SMRP combination improves the diagnosis of mesothelioma in pleural effusions. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 883-9.
235. Botana-Rial M, Casado-Rey P, Leiro-Fernández V, Andrade-Olivie M, Represas-Represas C, Fernández-Villar A. Validity of procalcitonin and C-reactive protein measurement when differentiating between benign and malignant pleural effusion. *Clin Lab* 2011; 57: 373-8.
236. Matveychuk A, Rashid G, Fridman Z, Guber A, Shitrit D. Pleural ELFA D-dimer assay: a surrogate marker for malignant pleural effusion. *Thromb Res* 2012; 129: 648-51.
237. Cheng D, Liang B, Li YH. Application of MMP-7 and MMP-10 in assisting the diagnosis of malignant pleural effusion. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 505-9.
238. Mundt F, Heidari-Hamedani G, Nilsson G, Metintas M, Hjerpe A, Dobra K. Diagnostic and prognostic value of soluble syndecan-1 in pleural malignancies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 419853.
239. Liu YL, Jing LL, Guo QS. Clinical impact and reliability of carbonic anhydrase XII in the differentiation of malignant and tuberculous pleural effusions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 351-4.
240. Wang Y, Chen Z, Chen J, Pan J, Zhang W, Pan Q, et al. The diagnostic value of apolipoprotein E in malignant pleural effusion associated with non-small cell lung cancer. *Clin Chim Acta* 2013; 421: 230-5.
241. Mundt F, Johansson HJ, Forshed J, Arslan S, Metintas M, Dobra K, et al. Proteome screening of pleural effusions identifies galectin 1 as a diagnostic biomarker and highlights several prognostic biomarkers for malignant mesothelioma. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13: 701-15.
242. Sánchez-Otero N, Blanco-Prieto S, Páez de la Cadena M, Vázquez-Iglesias L, Fernández-Villar A, Botana-Rial MI, et al. Calprotectin: a novel biomarker for the diagnosis of pleural effusion. *Br J Cancer* 2012; 107: 1876-82.
243. Elsammak MY, Attia A, Hassan HA, Zaytoun TM, Shorman M, Suleman M. Evaluation of pleural fluid human epididymis 4 (HE4) as a marker of malignant pleural effusion. *Tumour Biol* 2012; 33: 1701-7.
244. Tsuji S, Tsuura Y, Morohoshi T, Shinohara T, Oshita F, Yamada K, et al. Secretion of intelectin-1 from malignant pleural mesothelioma into pleural effusion. *Br J Cancer* 2010; 103: 517-23.