

# Benign ve Malign Plevral Efüzyonların Ayırıcı Tanısında Plevral Efüzyon Ferritin Düzeyinin Önemi

Semra Bilaçeroğlu,<sup>1</sup> Yalçın Koçyiğit,<sup>1</sup> Cengiz Ceylan,<sup>2</sup> Yasemin Baskın,<sup>3</sup> Filiz Güldaval,<sup>1</sup> Kunter Perim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>2</sup>Dahiliye Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>3</sup>Biokimya Bölümü, İzmir Hıfz-ı Sıhha Enstitüsü

## ÖZET

Eksudatif malign ve benign plevral efüzyon ayrımında ferritin (FR) düzeylerinin kullanılabilirliği, 51 ardışık hastada ileriye dönük bir çalışma ile araştırıldı. Plevral FR düzeyleri, eksudatif benign plevral efüzyonlu 36 hastada 1417±939 ng/ml, malign plevral efüzyonlu 15 hastada 1604±884 ng/ml ( $p=0.08$ ), serum düzeyleri ise sırasıyla: 345±326 ve 323±260 ng/ml ( $p=0.11$ ) bulundu. Serum ve plevral protein, albumin, amilaz, kolesterol, glukoz ve laktat dehidrogenaz değerleri içinde serum ve plevral laktat dehidrogenaz değerleri ve ayrıca plevral protein değerleri, malign ve benign olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklilik gösterdi ( $p<0.05$ ). Plevra veya serum FR değerleri, ölçülen diğer hiçbir parametre ile ( $p>0.05$ ,  $r= -0.09 - +0.10$ ) ve ayrıca, hastaların performans durumu ile önemli korelasyon göstermemiştir ( $p>0.05$ ,  $r= -0.07 - +0.12$ ). Plevra FR düzeyi için, 1500 ng/ml sınır değeri alındığında, özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif tahmin değeri sırasıyla: %60, %65, %40 ve %78; 500 ng/ml olarak alındığında ise sırasıyla: %93, %13, %29 ve %100 olarak belirlendi. Plevra/serum FR oranı, malign plevral efüzyonlarda 5/1, benign olanlarda 4/1 olarak saptandı ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak, plevra FR düzeylerinin ve plevra/serum FR oranının eksudatif malign ve benign plevral efüzyonların ayrımında değerli olmadığı ve buna göre, tümör göstergesi olarak kullanılmayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: ferritin, plevral efüzyon, malign

*Toraks Dergisi*, 2001;2(3):35-40

## ABSTRACT

### Significance of Pleural Effusion Ferritin Levels in Differential Diagnosis of Benign and Malignant Pleural Effusions

Utility of ferritin (FR) levels in the differentiation of exudative malignant and benign pleural effusions was investigated in 51 consecutive patients in a prospective study. Pleural FR levels were 1417±939 ng/ml in 36 patients with exudative benign pleural effusion, and 1604±884 ng/ml in 15 patients with malignant effusion ( $p=0.08$ ) while serum FR levels were 345±326 and 323±260 ng/ml ( $p=0.11$ ), respectively. Of the serum and pleural protein, albumin, amylase, cholesterol, glucose and lactate dehydrogenase levels, only serum and pleural lactate dehydrogenase, and pleural protein levels showed significant difference between malignant and benign cases ( $p<0.05$ ). Pleural or serum FR levels were not significantly correlated with any of the other parameters measured ( $p>0.05$ ,  $r= -0.09 - +0.10$ ) or with the performance status of the patients ( $p>0.05$ ,  $r= -0.07 - +0.12$ ). When a cut-off value of 1500 ng/ml was taken for pleural FR level, specificity, sensitivity, positive and negative predictive values were 60, 65, 40 and 78% respectively; while they were 93, 13, 29 and 100% respectively when the cut-off value was taken as 500 ng/ml. Pleural/serum FR ratio was determined as 5/1 in malignant, and 4/1 in benign pleural effusions ( $p>0.05$ ). It was concluded that pleural FR level and pleural/serum FR ratio are not useful in differentiating malignant and benign exudative pleural effusions, and therefore cannot be used as tumor markers.

Key words: ferritin, pleural effusion, malignant

Yazışma adresi: Doç. Dr. Semra Bilaçeroğlu  
İnönü Cad. No: 656/15, 35290 İzmir  
Tel: (0232) 362 17 96  
Faks: (0232) 362 28 31  
e-posta: semrab@superonline.com

Başta akciğer ve meme kanserleri olmak üzere, malign hastalıkların klinik spektrumunda sık görülen ve önemli bir yer tutan plevral efüzyonların malign olup olmadığının belirlenmesi, hastanın tedavi ve prognozunu ciddi ölçüde etkileyecektir. Malign bir efüzyon, genellikle daha yaygın bir hastalığın belirtisi olmakta ve daha kısa bir sağkalıma işaret etmektedir. Öte yandan, malignite bulunan hastalardaki plevral efüzyonların bir bölümü yine maligniteye ikincil, ancak tümöral tutulum dışı nedenlerle gelişen benign efüzyonlar olabilir [1-3].

Plevral efüzyonların benign-malign ayırımında klinisyenin başvurabileceği pek çok destekleyici veya dışlayıcı tanısal yöntem bulunmakla birlikte, kesin sonuç sıklıkla plevral sıvı sitolojisi, kapalı/açık plevra biyopsisi, torakoskopi veya torakotomi gibi yöntemlerle alınabilmektedir. Her ne kadar bu yaklaşımlar malignite tanısında "altın standart" konumunda olsa da, daha invazif ya da masraflıdır. Teknik ve personel açısından daha ileri düzeyde donanım gerekli olabilir ve belirli bir morbidite riski taşır [1,3-7].

Bu nedenlerle günümüz tıbbı, "Daha az invazif ve daha ucuz yöntemlerle plevral efüzyonların niteliği değerlendirilebilir mi?" sorusuna yanıt aramaya başlamıştır. Araştırılanlar içinde, insanlarda gerektiğinde "hem" sentezi için kullanılacak bir demir deposu görevi yapan ferritin (FR) de yer almaktadır. FR'nin plazmadaki başlıca kaynağının, hemoglobini yıkan fagositik hücreler olduğu düşünülmektedir. Plazma FR düzeyleri, vücut demir depoları ile orantılı olarak değişir [8-10].

Serum FR düzeyleri, demir eksikliği anemisinde azalır, karaciğer hastalıkları, hemokromatozis, akut ve kronik infeksiyonlar, çeşitli malign tümörler ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artar [10-18]. Çok sayıda malignitede FR yüksekliğinin saptanmış olması, FR sekresyonunun, tek bir tümör türüne özgü olmadığını ortaya koymuştur. Malignitede yüksek FR konsantrasyonunun nedenleri FR'nin akut faz proteini olarak fagositik hücrelerce yapılabilmesi, kemoterapi ile oluşan doku nekrozu sonucunda sitoplazmik FR'nin seruma geçmesi, karaciğer metastazında FR klirensinde değişmeler ve FR'nin tümör tarafından üretilmesidir [10-17]. Bu çalışma, FR'nin, benign-malign plevral efüzyon ayırımında ve bir tümör göstergesi olarak kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Haziran 1999 ve Haziran 2000 tarihleri arasında İzmir Göğüs Hastalıkları Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne yatırılarak tedavi edilen ve kesin tanısı konabilen, eksudatif plevral sıvılı ardışık bir hasta grubu üzerinde ileriye dönük olarak sürdürüldü. Çalışma için hastane

etik kurulundan onay ve çalışmaya alınan hastalardan yazılı izin alındı.

Çalışmaya katılan tüm hastalarda klinik ve radyolojik olarak (akciğer grafisi ve gerektiğinde ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile) plevral sıvının varlığı önceden saptanarak torasentez uygulandı, gereken hastalarda plevra biyopsisi yapıldı. Sitolojik, biyokimyasal ve bakteriyolojik incelemeler için en az 15'er ml plevra sıvısı daha önce tarif edilen yöntemle alındı [1]. Eksuda ve transuda ayırımında, Light ölçütleri kullanıldı [1].

Plevra sıvıları şu ölçütlere göre tanımlandı [3]:

**Malign sıvı:**Plevra sıvısı sitolojik incelemesinde ve/veya plevra biyopsisinde malign dokunun gösterildiği efüzyon olarak tanımlandı.

**Paramalign sıvı:**Bilinen bir malignitesi olan hastada gelişmiş olmasına karşın, sitolojik inceleme ve plevra biyopsisi ile malign hücrelerin/dokunun gösterilmediği ve oluşumu için başka bir patoloji düşünülmeyen sıvılar, paramalign olarak kabul edildi.

**Ampiyem:**Plevra boşluğunda gelişmiş, pürülan nitelikte, Gram boyama ve/veya standart kültürler ile patojen bakterilerin gösterilebildiği sıvı olarak tanımlandı.

**Tüberküloz sıvısı:**Aşağıdaki ölçütlerin en az birini karşılayan sıvıların tüberküloz kökenli olduğu kabul edildi:

- Plevra biyopsisi örneğinde histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozu gözlenen granülomatöz plörit saptanması,
- Plevral sıvısında eksudatif ve mononükleer (lenfositik) hücre hakimiyeti olan bir hastada balgam yayma ve/veya kültüründe asido-alkolerezistan basil saptanması,
- Plevra sıvısı ve/veya biyopsi örneğinin kültüründe mikobakteriyel üreme.

**Pulmoner emboliye bağlı sıvı:**Kliniği pulmoner embolizm ile uyumlu, ventilasyon – perfüzyon sintigrafisi ile emboli için yüksek olasılık saptanan hastadaki sıvı olarak belirlendi.

**Üremik sıvı:**Kronik böbrek yetersizliği zemininde gelişen, eksudatif nitelikte olan ve kardiyak, infeksiyöz ya da başka bir nedene bağlanamayan sıvı olarak tanımlandı.

Hastalar kesin tanılarına göre, benign ve malign olarak da gruplandırıldı.

## Biyokimyasal yöntem

Çalışmaya dahil edilen olgulardaki plevra sıvısı ve serum laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, protein, kolesterol, amilaz, glukoz, FR düzeyleri, test immulate FR kiti kullanılarak, BİODPC immulate 1 cihazında ölçüldü. İmmulate FR solid faz, iki yönlü kemoluminesan, enzim immünometrik bir yöntemdir; *in vitro* tanısal kullanımına CDC ve CLIA onay vermiştir. Eksi 20°C'de bekletilen serum ve plevra sıvısı örnekleri, 15-28°C'de ölçüldü. Plevra sıvıları

ve okuma aralığından yüksek değerli serumlar FR örnek seyreltici ile 1:5 ve 1:10 oranında seyreltildi. Çalışma aralığı 1-1500 ng/ml, kalite kontrol aralığı 3 noktali, 32-44; 131-175; 260-348 olarak belirlendi. Plevra sıvılarını değerlendiren biyokimyacı hekim, serum ve plevral FR ve yukarıda söz edilen diğer madde düzeylerini bildirene dek, sıvıların kesin tanıları konusunda bilgilendirilmedi.

### İstatistiksel değerlendirme

Hastaların plevra sıvısı ve serum biyokimyasal değerleri normal dağılıma uymaması nedeniyle gruplararası farklar Kruskal-Wallis varyans analizi ile, korelasyonlar ise Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. SPSS 5.0 sürüm paket programı kullanıldı. İstatistiksel olarak, p değeri için <0.05 anlamlı fark olarak kabul edildi.

Duyarlılık, özgüllük, doğruluk, negatif ve pozitif tahmin değerlerinin hesaplanmasında "Decision Matrix" [19] kullanıldı; ilgili formüller aşağıda verilmiştir:

$$\text{Duyarlılık} = \frac{\text{Doğru pozitif}}{\text{Doğru pozitif} + \text{Yalancı negatif}}$$

$$\text{Özgüllük} = \frac{\text{Doğru negatif}}{\text{Doğru negatif} + \text{Yalancı pozitif}}$$

$$\text{Doğruluk} = \frac{\text{Doğru pozitif} + \text{Doğru negatif}}{\text{Doğru pozitif} + \text{Doğru negatif} + \text{Yalancı pozitif} + \text{Yalancı negatif}}$$

$$\text{Pozitif tahmin değeri} = \frac{\text{Doğru pozitif}}{\text{Doğru pozitif} + \text{Yalancı pozitif}}$$

$$\text{Negatif tahmin değeri} = \frac{\text{Doğru negatif}}{\text{Doğru negatif} + \text{Yalancı negatif}}$$

### BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 58 eksudatif plevral sıvılı olgunun 7'si çalışmadan çıkarıldı; çünkü bu olguların 5'inde kesin tanıya gidilemedi, 2'sinin ise kardiyak kökenli, yalancı eksuda özelliğindeki sıvılar oldukları kanıtlandı. Hastaların 34'ü erkek 17'si kadındı. Yaş ortalamaları 50±18 yıl (21-79) idi. Benign ve malign plevra sıvılı hastaların karşılaştırılmasında, hastaların kan hemoglobin, hematokrit, eritrosit düzeyleri ve

yaşlar açısından önemli fark saptanmadı. Sadece, kadın/erkek oranları arasında önemli fark izlendi (Tablo I).

**Tablo I. Hasta özellikleri**

	Malign Plevra Sıvısı	Benign Plevra Sıvısı	P
<b>Kanda:</b>			
Hemoglobin (gr/dl)	9.7±2.0	10.1±1.8	>0.05
Eritrosit (/mm <sup>3</sup> )	3.18x106±125x103	3.32x106±98x103	>0.05
Hematokrit (%)	30.8±2.4	32.6±3.1	>0.05
<b>Kadın/Erkek</b>	2/13 (%15)	15/21 (%71)	<0.05
<b>Yaş (yıl)</b>	58.2±13.5	46.6±19.2	>0.05
Kadın/Erkek oranı dışındaki değerler, ortalama±standart sapma (ort.±ss) olarak verilmiştir.			

Benign plevra sıvılı hastaların, primer hastalıklarına göre dağılımı, Tablo II'de gösterilmiştir.

**Tablo II. Benign plevra sıvılı olguların tanılarına göre ferritin düzeyleri (ort.±SS)**

Tanı	n (%)	Plevra Sıvısı Ferritin Düzeyi (ng/ml)	Serum Ferritin Düzeyi (ng/ml)
Tüberküloz plörezi	22 (61.1)	1103±768	266±203
Pulmoner emboli	3 (8.3)	2433±735	201±28.0
Renal yetersizlik (Üremi)	4 (11.1)	2331±809	438±272
Ampiyem	7 (19.5)	1318±888	588±360
<b>Toplam</b>	<b>36 (100)</b>		

Malign ve benign olguların plevra sıvısı ve serumdaki albumin, FR, glukoz, kolesterol, amilaz, laktat dehidrogenaz ve protein düzeylerinin ortalama değerleri, standart sapmaları ve istatistiksel yönden anlamlılık değerleri Tablo III'te verilmiştir.

Malign ve benign olguların parametreleri karşılaştırıldığında, serum LDH, plevra LDH ve ayrıca plevra protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Malign ve benign gruplar arasında, serum protein değerleri arasındaki fark önemli düzeylere yaklaşmıştır (Tablo III).

FR değerleri açısından incelendiğinde, malign ve benign grubun plevra sıvısındaki ortalama değerleri, sırasıyla, 1604±884 ve 1417±939 ng/ml olarak bulundu (p=0.08); se-

**Tablo III. Malign ve benign olguların serum ve plevra sıvısındaki ferritin ve diğer biyokimyasal parametre düzeyleri (ort.±SS)**

	Plevral Sıvı		Serum	
	Malign	Benign	Malign	Benign
Ferritin (ng/ml)	1604±884	1417±939	323±260	345±326
Albumin (gr/dl)	2.98±0.7	3.29±0.6	3.89±0.5	4.84±0.5
Protein (gr/dl)	4.4±0.7+	5.0±0.7+	6.6±0.7®	7.1±0.9®
Glukoz (mg/dl)	64.1±25.4	69.3±20.0	95.5±28.1	88.1±19.1
Kolesterol (mg/dl)	81.2±19.2	94.6±32.0	194.7±42.6	203.5±38.4
Amilaz (IU/l)	128.0±50.0	133.0±72.0	45.1±26.7	47.4±40.2
LDH (IU/l)	981.0±633.0*	868.0±822.0*	458.0±202.0	362.0±111.0

+p=0.02, ®p=0.057, \*p=0.03, p=0.04

**Tablo IV. Performans statüsüne \* göre serum ve plevra ferritin düzeyleri (ort.±SS)**

	Karnofsky 70-100		Karnofsky 10-60	
	Benign n=22	Malign n=9	Benign n=14	Malign n=6
Ferritin düzeyi (ng/ml)				
Serum	314±298	352±210	386±332	298±192
Plevra sıvısı	1544±758	1574±640	1290±877	1702±896

\*Karnofsky performans statüsü (20)

**Tablo V. Malign plevra efüzyonlu olguların tanılarına göre ferritin düzeyleri**

Tanı	Olgu Sayısı (%)	Ferritin Düzeyi (ng/ml)	
		Plevra Sıvısı	Serum
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	7 (46.6)	1572±733	296±193
Küçük hücreli akciğer kanseri	1 (6.8)	1703	328
Akciğer dışı malignite	7 (46.6)	1694±794	347±234
Toplam	15 (100)	1604±884	323±260

rum FR değerleri de, her iki grup arasında istatistiksel yünden anlamlı fark göstermedi (sırasıyla: 323±260 ve 345±326 ng/ml, p=0.11) (Tablo III).

Ne benign, ne de malign olgularda plevral veya serum FR değerleri, ölçülen diğer hiçbir parametrenin plevral veya serum değerleri ile önemli korelasyon göstermedi (p>0.05, r= -0.09 - +0.10). Benign, malign ya da tüm olgularda, plevral veya serum FR düzeyleri ile hastaların performans durumu arasında da, anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0.05, r= -0.07 - +0.12) (Tablo IV).

Malign plevral sıvılı 15 olguyu küçük hücreli akciğer

kanseri (1), akciğer adenokarsinomu (5), skuamöz hücreli akciğer karsinomu (2), akciğer dışı malignite + plevral metastaz: opere over karsinomu (2), invazif intraduktal meme karsinomu (2), opere larinks karsinomu (2) ve malign timoma (1) oluşturmuştur. Akciğer kanseri ve akciğer dışı kanserlerin serum (sırasıyla: 300±236, 347±234 ng/ml) veya plevra (sırasıyla: 1588±747, 1694±794 ng/ml) ferritin düzeyleri arasında önemli fark saptanmamıştır (p>0.05). Tek bir küçük hücreli akciğer kanseri olgusu bulunması nedeniyle, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri arasında, serum ve plevra ferritin düzeyleri karşılaştırılamamıştır (Tablo V).

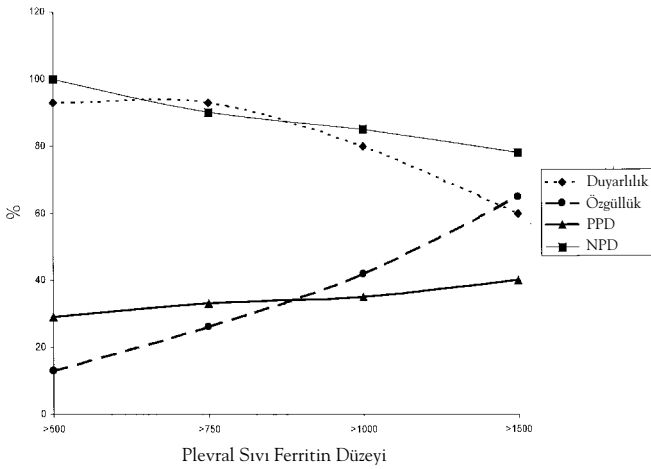
Plevra sıvısındaki FR düzeyinin 1500, 1000, 750, 500 ng/ml düzeylerine göre özgüllük, duyarlılık, pozitif tahmin değeri (PPD) ve negatif tahmin değeri (NPD) değişimleri Şekil 1'de verilmiştir. Sınır ("cut-off") >1500 ng/ml olan değerlerde düşük duyarlılık (%60), özgüllük (%65), PPD (%40) ve NPD (%78) saptanmıştır. Daha düşük değerler alındığında ise, duyarlılık ve NPD'nin %90'ların üzerine yükseldiği, özgüllük ve PPD'nin ise %30'ların altına düştüğu izlenmiştir.

Plevra/serum FR oranı, malign plevral sıvılarda 5/1, benign olanlarda 4/1 olarak saptandı; malign-benign ayırımında bu oranın anlamlı katkısı görülmedi (p>0.05).

## TARTIşMA

Malign plevra sıvılarının benign olanlardan ayırt edilmesinde kullanılmak üzere, çeşitli enzimler, tümör belirleyicileri ve biyokimyasal maddelerin sıvılardaki düzeyleri ölçülmüştür. Bunlar arasında, karsinoembriojenik antijen (CEA), karbonhidrat antijen 19.9 ve 125, doku polipeptit antijeni, alfa-fetoprotein, fibrinonektin, lipidler, silik asit, çinko, selenyum, magnezyum, bakır, demir gibi parametreleri araştıran çalışmaların yanı sıra, immünotolojik ve immünohistokimyasal araştırmalar da vardır [1,3,4,7,21,22]. Oysa, malign plevra sıvılarının ayırıcı tanısında FR'nin kullanılabilirliğini araştıran az sayıda araştırma bulunmaktadır [4,5,7,23-29].

İnflamatuar olmayan transüdatif, malign olmayan ve malign eksudatif plevra ve periton sıvılı toplam 57 hastanın



**Şekil 1.** Farklı plevra sıvısı ferritin düzeylerinin malignite saptanmasındaki duyarlılık, özgülük, pozitif ve negatif tahmin değerleri

incelendiği bir çalışmada, 1) sıvı/serum FR oranının 1.5'in üstünde olmasının, hem transuda-eksuda ayırımında, hem de transuda-malign eksuda ayırımında özgülük (%94) ve PPD'sinin (%96) yüksek olduğu, 2) sıvı FR düzeyinin ve sıvı/serum oranının, çok düşük sınır değerlerinde benign/malign ayırımında yetersiz olmasına rağmen, 3000 ng/ml ve 20:1'in üstündeki değerlerin sadece malign hastalarda görüldüğü bildirilmiştir [23].

FR'nin yanı sıra LDH, sialik asit, IgE, fetalprotein, CEA, beta-human korionik gonadotropin ve diğer gösterge potansiyeli taşıyabilecek bazı maddelerin, malign-benign plevra sıvılarını ayırabilmekteki verimliliğini araştırılan 70 olgular bir diğer çalışmada, FR de dahil adı geçen hiçbir madde, tek başına tümör göstergesi olabilecek duyarlılık, özgülük ve doğruluğa erişememiştir. Ancak CEA ve human korionik gonadotropin birlikte %74 duyarlılık ve %78 özgülük sağlamıştır [24]. FR ve CEA'nin, malign ve tüberküloza bağlı plevra sıvılarını ayırmadaki değerini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada ise, CEA'nin, FR'den daha yüksek özgülük (%90'a karşılık %80) ve PPD ile (%53'e karşılık %37) bu ayrımı yapabildiği ortaya konmuştur [25].

Bizim çalışmamızda da, FR sınır değeri 1500 ng/ml olarak alındığında, malign eksudatif plevra sıvıları için duyarlılık, özgülük, PPD ve NPD'ler düşük bulundu (sırasıyla %60, 65, 40, 78). Ayrıca, serum veya plevra albümin, glukoz, kolesterol, amilaz, LDH, protein düzeyleri ve performans durumu ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Plevra sıvısı/serum ferritin oranları, malign-benign eksudatların ayırımında önemli katkı sağlamadı ve iki grup arasında önemli fark göstermedi. Bu bulgular, ilgili literatürdeki bulgularla uyumlu bulundu [4,5,24-26].

Malign ve benign plevra sıvısı ayırımında, plevra FR dü-

zeyinin hiçbir değeri olmadığını ortaya koyan Milman ve arkadaşları [26], transuda ve eksuda ayırımında da, plevra protein ve albümin değerlerinden daha düşük doğruluk göstermesi nedeniyle, plevra FR'nin, plevra sıvılarının rutin değerlendirilmesinde oldukça sınırlı bir yeri olabileceğini vurgulamışlardır. Tamura ve arkadaşları [27] ise, FR, CEA ve adenosin deaminaz gibi çok sayıda maddenin plevra düzeyinin malign-benign ayırımındaki rolünü araştırdıkları 114 olguda, sadece CEA'yi anlamlı bulmuş, FR ve diğerlerinin bir değeri olmadığını saptamıştır. Yalnızca eksudaları dahil ettiğimiz için, FR'nin eksuda-transuda ayırımındaki rolünü değerlendiremediğimiz çalışmamızda da, malign eksudatların ayırımında plevra LDH veya protein değerleri FR'ye göre anlamlı düzeyde daha değerli bulunmuştur.

FR'nin, malign sıvıların ayırt edilmesinde yararlı olmadığını bildiren ilgili literatürlerde [4,5,7,24-29], FR'nin yeterince özgül olmadığı öne sürülmüştür. Bu düşük özgülükten de, plevra makrofaj, lenfosit ve polimorfonükleer hücrelerin doğal olarak FR üretmeleri sorumlu tutulmuştur [6,30]. Ancak bu çalışmaların bazılarında, çok düşük eşik değerlerinin kullanıldığı ve göz ardı etmemek gerekir. Örneğin, Toumbis ve arkadaşları [4], 300 ng/ml gibi düşük bir seviyeyi seçtiklerinde, FR'nin incelenen göstergeler arasında en düşük özgülüğe sahip olduğunu saptamışlardır. Yine, Pavesi ve arkadaşlarının [24], FR için bildirdikleri %59'luk özgülük 400 ng/ml değerinde saptanmış, fakat düzey 4000 ng/ml'ye çıkarıldığında özgülük %100 olmuştur. Ancak, Alexandrakis ve arkadaşları [5], eşiği 1000 ng/ml seçtiklerinde, özgülüğü yine %100 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise, plevral FR için 1500, 1000, 750 veya 500 ng/ml olarak alındığında, özgülük giderek azalan değerlerde, sırasıyla %65, 42, 26, 13 olarak saptanmıştır.

Demirkazık ve arkadaşları [28] ile Kuralay ve arkadaşlarının [7] sonuçları ile uyumlu olarak, çalışmamızda benign ve malign olgular arasında, plevra eksuda veya serum FR düzeyleri açısından önemli fark izlenmedi. Ancak, serum ve plevral LDH malign olgularda, plevra protein değerleri ise benignlerde anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

Ferritin, organizmada her hücrede bulunabilmesine rağmen, en fazla retiküloendotelial sistem hücrelerinde ve parenkim hücrelerinde bulunur [8]. Sistemik olarak yapılan FR'nin büyük bir molekül olması nedeniyle, plevra boşluğuna yüksek oranda geçmemesi beklenir. Çalışmamızda hem benign, hem de malign olgularda serum FR düzeylerini, plevra sıvısındaki oranla çok daha yüksek bulmamız da bu savı desteklemektedir. FR'nin plevra sıvısında yüksek düzeylere ulaşması, burada lokal olarak sentez edildiğini düşündürmektedir. Fagositoz yapan hücreler, en çok FR sentez edebilen hücreler olduğundan, plevra sıvısındaki FR'nin muhtemelen plevra histiositleri, inflamatuvar yanıt olarak

toplanan lenfositler ve granülositlerden salındığı ileri sürülmektedir [6,9,30].

FR sentezinin en kuvvetli uyarıcısı, demirdir; çok az intraplevral kanamanın bile FR sentezini uyarabileceği bildirilmiştir [6,8,30]. Malign ve diğer eksudatif plevral sıvılarda az miktarda da olsa, intraplevral kanama ender değildir. Malign plevra sıvısında, hem malign hücrelerden, hem de lokal uyarılan makrofajlardan FR salınması söz konusudur. Ancak malign grupla, benign grup arasında plevra FR düzeyi açısından belirgin fark olmayışı, lokal FR yapımında tek başına malign hücrelerden çok, inflamatuvar hücrelerin asıl önemli rolü oynadığını düşündürmektedir [6,30]. Çalışmamızda, FR düzeyini etkileyebilecek faktörlerden eritrosit, hemoglobin, hematokrit ve yaş gibi faktörler açısından, benign ve malign olgular arasında önemli fark saptanmadı; yalnızca kadın/erkek oranı fark gösterdi. Bu nedenle, malign-benign grupların FR açısından karşılaştırılmasında, sözü edilen bu faktörlerin sonuçlarımızı önemli düzeyde etkilemediği kanısındayız. Plevra ponksiyonu ya da biyopsisi sırasında oluşabilecek farklı düzeydeki intraplevral kanamaların da, plevra FR düzeyini etkileyebileceği akla gelebilir. Ancak, çalışmamızdaki hiçbir olguda minimumun üzerinde hemoraji gelişmediği ve her olguda bu düzeyde hemoraji izlendiği için, bu faktörün de plevra ferritin düzeyini fazla etkilemediğini düşünüyoruz.

Bu bulgular ve ilgili literatür bilgileri ışığında, plevra sıvısında FR düzeyinin ve plevra sıvısı/serum FR oranının, malign/benign eksudatif plevra sıvılarının ayırımında önemli bir katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Light RW. Pleural Diseases. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore: Willams & Wilkins; 1995:1719-744.
2. Sahn S. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997;10:1907-13.
3. Marel M, Stastny B, Melinove L, et al. Diagnosis of pleural effusions: Experience with clinical studies 1986-1990. *Chest* 1985;107:1598-603.
4. Toumbis M, Chondros K, Ferderigos AS, et al. Clinical evaluation of four tumor markers in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1992;12:1267-70.
5. Alexandrakis M, Coulocheri S, Kyriakou D, et al. Diagnostic value of ferritin, haptoglobulin, alfa-1 antitripsin, lactate dehydrogenase and complement factors C3 and C+ in pleural effusion differentiation. *Respir Med* 1997; 91:517-23.
6. Klockars M, Weber T, Tanner P, et al. Pleural fluid ferritin concentrations in human disease. *J Clin Pathology* 1985;38:818-24.
7. Kuralay F, Tokgöz Z, Çömlekçi A. Diagnostic usefulness of tumor marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin. *Clin Chim Acta* 2000; 300:43-55.
8. Fairbanks VB, Beutler E. Iron metabolism. In *Hematology*. Williams WS, Ernest B, et al (eds). 4<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 1990:329-39.
9. Summers M, Worwood M, Jacobs A. Ferritin in normal erythrocytes, lymphocytes, polymorphs and monocytes. *Br J Hematology* 1974;28:19-26.
10. Witte DL. Can serum ferritin be effectively interpreted in the presence of the acute-phase response? *Clin Chem* 1991; 37:484-5.
11. Zhou X. D, Detolla L, Custer RP, et al. Iron, ferritin, hepatitis B surface and core antigens in the livers of Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987;59:1430-37.
12. Marcum DM, Zinberg N. Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: Results in normal individuals and patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:791-5.
13. Aubert E, Fromm H. Ferritin in myeloproliferative diseases. *Med Clin* 1990;104:509-12.
14. Bezwoda WE, Derman DP, Bothwel TH, et al. Serum ferritin and Hodgkin's disease. *Scand J Hematol* 1985;35:305-10.
15. Akibo S, Neriishi K, Blot WJ, et al. Serum ferritin and stomach cancer risk among a Japanese population. *Cancer* 1991;67:1707-12.
16. Maxim PE, Veltro RW. Serum ferritin as a tumor marker in patient with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1986;57:305-11.
17. Maxim PE, Prather JR, Veltro RW. Ferritin levels in tissue extracts and serum of patients with carcinoma of the lung. *Fed Proc* 1980;39:413.
18. Esen A, Özen H, Ayhan H, ve ark. Serum ferritin: A tumor marker for renal cell carcinoma *J Urology* 1991; 145:1134-37.
19. Haponik EF. Decision making and patient management. In: Wang KP, ed. *Biopsy techniques in pulmonary disorders*. New York: Raven Press, 1989:162-63.
20. Fishman AP. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill; 1998:1761.
21. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, et al. Tumour-associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41:633-43.
22. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumor markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Respir J* 1994;7:186-97.
23. Yinnon A, Konijn AM, Link G, et al. Diagnostic value of ferritin in malignant pleural and peritoneal effusions. *Cancer* 1988; 62:2564-8.
24. Pavasi F, Lotzniker M, Cremaschi P, et al. Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:1005-11.
25. Loncar R, Ostojic L, Tabakovic-Loncar V, et al. Diagnostic potential of carcinoembriogenic antigen and ferritin in tuberculous and malignant pleural effusion. *Tumori* 1995; 81:440-4.
26. Milman N, Garsdal P, Ravn F. Diagnostic value of ferritin analysis in pleural effusions. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46:403-9.
27. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61:298-302.
28. Demirkazık A, Dinçol D, Hastürk S, et al. Diagnostic value of ferritin in the differential diagnosis of malignant effusions. *Cancer Biochem Biophys* 1998; 16:243-51.
29. Chong IW, Lin MS, Hwang JJ, et al. Diagnostic value of ferritin measurements in patients with pleural effusions. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1989; 5:556-63.
30. Franciulli M, Rosenmund A. Iron and iron-binding proteins in the differential diagnosis of pleural effusion. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119:785-90.