



doi • 10.5578/tt.8690
Tuberk Toraks 2014;62(4):267-272
Geliş Tarihi/Received: 12.06.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 11.12.2014

KLİNİK ÇALIŞMA
RESEARCH ARTICLE

Yüksek plevral copeptin düzeyleri eksüdayı transüdüdan ayırabilir

Aziz GÜMÜŞ¹
Halit ÇINARKA¹
Mevlüt KARATAŞ¹
Aynur KIRBAŞ²
Servet KAYHAN¹
Ünal ŞAHİN¹

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Recep Tayyip Erdogan University, Rize, Turkey
² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
² Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Recep Tayyip Erdogan University, Rize, Turkey

ÖZET

Yüksek plevral copeptin düzeyleri eksüdayı transüdüdan ayırabilir

Giriş: Copeptin, arjinin-vazopressin ile birlikte farklı uyarılar sonucu nörohipofizden eş zamanlı olarak salınır. Fizyolojik fonksiyonu hala net değildir. Copeptinin artmış kan düzeyleri birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkilidir. Plevral sıvı, sık karşılaşılan klinik bir durumdur. En sık nedenleri; kalp yetmezliği, parapnömonik efüzyon, kanser ve pulmoner embolidir. Tüberküloz, gelişmekte olan ülkelerde plevral efüzyonun diğer önemli nedenlerinden birisidir. Çalışmadaki amacımız yeni bir biyobelirteç olan copeptinin plevral efüzyona neden olan farklı hastalıkların ayırımındaki etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya 22 kalp yetmezliği, 18 parapnömonik efüzyon (PPE), 18 kanser ve 18 tüberküloza bağlı plevral sıvısı olan toplam 76 hasta alındı. Bu hastaların plevral sıvısında ELISA yöntemiyle copeptin düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Eksüda özelliğinde plevral sıvı nedenleri olan PPE, tüberküloz ve kanserde copeptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sırasıyla copeptin düzeyleri; 1979 ng/mL (1016-3386), 2019 ng/mL (1129-3204) ve 1769 ng/mL (961-2902). Ancak bu üç gruptaki copeptin düzeyleri, trasüdal plevral efüzyon nedeni plan kalp yetmezliğinden [(1313 pg/mL (891-1814)] anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Eksüdal sıvı nedenleri olan PPE, tüberküloz ve kanserden oluşan toplam 54 hasta tek grup altında birleştirilerek, kalp yetmezliğiyle karşılaştırıldı. Copeptin düzeyinin, eksüdal sıvıda trasüdal sıvıya göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Sırasıyla copeptin düzeyleri; 1936 ng/mL (961-3386) ve 1313 pg/mL (891-1814) ($p < 0.001$). ROC-curve analiziyle copeptin için cut-off değeri 1469 ng/mL kabul edildiğinde, eksüdayı transüdüdan %79.6 sensitivite, %8.8 spesifiteyle ayırabildiği tespit edildi.

Sonuç: Plevral copeptin düzeyi, eksüdayı transüdüdan ayırt etme özelliği taşıyan yeni bir biyobelirteçtir. Ancak bu özelliği plevral sıvı protein ve laktat dehidrogenaz düzeyinden daha düşüktür. Rutin kullanımda önerilmesi mümkün gözükmemektedir. Plevral copeptin düzeyinin sık eksüdal sıvı nedenleri olan PPE, tüberküloz ve kanser ayırımında katkısı yoktur.

Anahtar kelimeler: Copeptin, plevral efüzyon, transüda, eksüda

SUMMARY

Elevated pleural copeptin levels can distinguish to exudate from transudates

Introduction: Copeptin is released simultaneously along with arginine-vasopressine as a result of different stimuli from the neu-

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Aziz GÜMÜŞ
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, RİZE - TURKEY
e-mail: azizgumus@gmail.com

rohypophysis. Physiological function of copeptin is still unclear. Increased blood copeptin levels is associated with poor prognosis in many diseases. Pleural effusion is a common clinical condition. The most common causes of pleural effusions are heart failure, parapneumonic effusion, pulmonary embolism and malignancy. Tuberculosis is one of the other major causes of pleural effusion in developing countries. In this study, we aimed to assess whether pleural copeptin level may be a new discriminative biomarker for exudates and transudates pleural effusions.

Materials and Methods: Research was done at Recep Tayyip Erdogan University School of Medicine in the Department of Chest Diseases. The concentrations of pleural copeptin and typical pleural and serum marker levels were measured in 76 subjects with pleural effusions including 22 transudates caused by congestive heart failure (CHF), and 54 exudates including 18 parapneumonic (PPE), 18 tuberculous pleural effusions (TBPEs), 18 malignant effusions (MPEs).

Results: Median pleural fluid copeptin levels were higher in exudates than in transudates (1936 ng/mL and 1313 pg/mL, p value < 0.001). There was no statistical significancy for pleural fluid copeptin levels with in-group exudates ($n= 54$). Pleural copeptin levels of exudates, with a cut off value of 1469 ng/mL, yielded a 79.6% sensivity, 81.8% specificity, with an are a under the curve of 0.851.

Conclusion: Pleural copeptin level is a new biomarker to separate exudates from transudates. Pleural effusion discriminative effect of copeptin is lower than plasma protein level and plasma lactat dehydrogenase (LDH). Pleural copeptin measurement is not recommended for routine clinical use. Pleural copeptin level is not contribute to different iate exudative pleural fluids from each other like PPE, TBPE and MPE.

Key words: Copeptin, exudate, transudate, pleural effusion

GİRİŞ

Copeptin 39 aminoasitten oluşan bir glikopeptiddir. Arginin-vazopressin (AVP) prekürsörü olan ve 164 aminoasitten oluşan pre-provasopressin molekülünün C-terminal kısmını oluşturur. Copeptin, AVP ile birlikte osmotik ya da hemodinamik uyarı üzerine nörohipofizden eş zamanlı olarak salınır. Copeptin infizyolojik fonksiyonu hala net olarak bilinmemektedir. Ancak AVP'nin olgunlaşma sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (1). Copeptin salınımı ağrı, egzersiz, hipoglisemi, hipoksemi, inme, infeksiyon ve şok gibi birçok fizyolojik ve patolojik uyaran tarafından sağlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, artmış serum copeptin düzeylerinin birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış serum copeptin düzeyi kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmede, toplumdan kazanılmış ve ventilatörle ilişkili pnömonide mortalitenin bağımsız prediktördür (2-4). Sepsis ve septik şoklu hastalarda serum copeptin düzeyi infeksiyon olmayan kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (5). Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek serum copeptin seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir (6). Ayrıca, akut miyokart infarktüsü sonrası gelişen kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite için bağımsız bir prediktördür (7). İnmede copeptin yüksekliğiyle mortalite arasında ilişki tespit edilmiştir (8).

Plevral efüzyon çeşitli patolojiler sonucu ortaya çıkabilir. En sık neden kalp yetmezliğidir. Diğer sık nedenler parapnömonik efüzyon (PPE), kanser ve pulmoner embolidir. Tüberkülozun sık görüldüğü

ülkemizde ve gelişmekte olan benzer ülkelerde tüberküloza bağlı efüzyonla sık karşılaşılmaktadır. Plevral sıvıya neden olan hastalığın tanısını koymak sistematik değerlendirme ve birçok girişimsel işlemle sonra mümkün olmaktadır. Sebebi bilinmeyen plevral efüzyonda ilk önce torasentez yapılarak transüda ve eksüda ayırımına gidilmelidir. Bu amaçla 1972 yılında tanımlanan ve hala güncelliğini koruyan light kriterleri kullanılmaktadır (9,10). Eksüda sıvılarında invaziv işlemler yapmadan etyolojik tanıya götürecek biyobelirteçler araştırılmıştır. Sadece ade-nozindeaminaz (ADA)'ın 70 U/mL'nin üzerinde olması plevral tüberküloz tanısı için yeterli kabul edilmiş ve plevra biyopsisi gibi invaziv bir yöntemin zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır (11).

Yaptığımız literatür taramasında kan dışındaki vücut sıvılarında, özellikle de plevral sıvıda copeptinle ilgili çalışmaya rastlamadık. Bundan dolayı güncel bir inflamasyon belirteci olan copeptinin plevral efüzyona neden olan farklı etyolojik hastalıkların tanısında kullanılabilirliğini ve transüda/eksüda ayırımındaki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Hastaları

Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce yerel klinik etik kurul onayı ve hastaların imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındı. Mart 2013 ile Şubat 2014 tarihleri arasında plevral efüzyon nedeniyle polikliniğe başvuru

ran veya servise yatırılan hastalar çalışmaya kabul edildi. Serum ve plevral sıvıda total protein, albumin ve laktat dehidrogenaz (LDH) ölçüldü ve light kriterlerine göre transüda/eksüda ayırımı yapıldı (9). İleri incelemelerle kalp yetmezliği, PPE, tüberküloz ve kansere bağlı plevral efüzyon tanıları konulan 18 yaş üstü toplam 76 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların kanında ve plevra sıvısında total protein, albumin, LDH, total kolesterol ve hemogram ölçümleri yapıldı. Ayrıca kanlarında C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon incelemeleri yapıldı.

Plevral Copeptin Ölçümü

Torasentezle alınan plevral sıvı örneği santrifüj cihazında 10 dakika santrifüj edildi (3000 devir/dakika hızında). Çöken kısım dışında kalan sıvı ependörf tüpüne konularak -80 derecede derin dondurucuda biriktirildi. Yeterli sayıya ulaşıldığında plevral sıvıda copeptin ölçümleri yapıldı. Uscn Life Science Inc. Wuhan P. R. China marka copeptin antikorları kullanılarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle copeptin ölçümleri kantitatif olarak yapıldı.

Dışlama Kriterleri

Kalp yetmezliği nedeniyle diüretik tedavisi alanlar ve antibiyotik kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS programı (SPSS version 16; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD, kategorik değişkenler ise % olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında parametrik değişkenlerde

ANOVA, nonparametrik değişkenlerde ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon analiziyle incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Plevra sıvısında copeptinin eksüdayı transüdadan ayırmadaki spesifite, sensitivite ve cut-off değerinin belirlenmesi için ROC curve analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

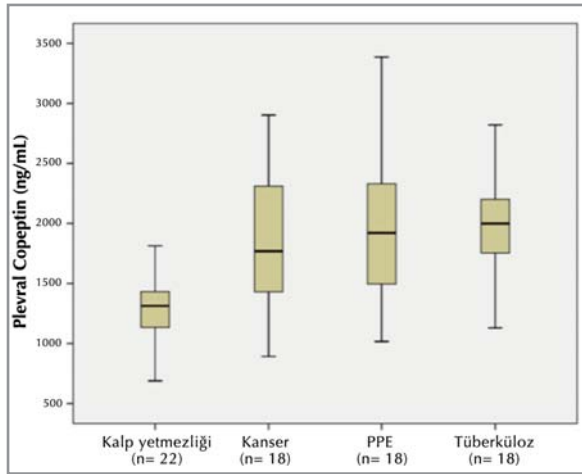
Yirmi iki (%28) kalp yetmezliğine bağlı, 18 (%24) kansere bağlı, 18 parapnömonik (%24) ve 18 (%24) tüberküloza bağlı plevral efüzyonu olan toplam 76 hasta çalışmaya alındı. Toplam 18 kanser olgusunun 15'i akciğer kanseri (12 küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 3 küçük hücreli akciğer kanseri), 2'si meme kanserine bağlı plevra metastazı ve 1'i nonhodgkin lenfomadan oluşmaktaydı. Tüberküloz hasta grubunun yaş ortalaması diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.001$). Tüm gruplarda erkekler kadınlardan daha fazlaydı. Ancak istatistiksel olarak farklılık oluşturmamaktaydı. İnflamasyon belirteçleri olan serum lökosit, sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri PPE grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Etiyolojik farklılıklarına göre gruplara ayrılan hastaların karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Plevral copeptin düzeyiyle lökosit, sedimentasyon hızı ve CRP arasında ilişkiyi göstermek için Spearman's korelasyon analizi yapıldı. Copeptinle CRP arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r: 0.393$, $p < 0.001$). Copeptinle sedimentasyon hızı ($r: 0.163$, $p: 0.161$) ve lökosit arasında ($r: 0.214$, $p: 0.063$) ise anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Tablo 1. Etiyolojiye göre grupların karşılaştırılması

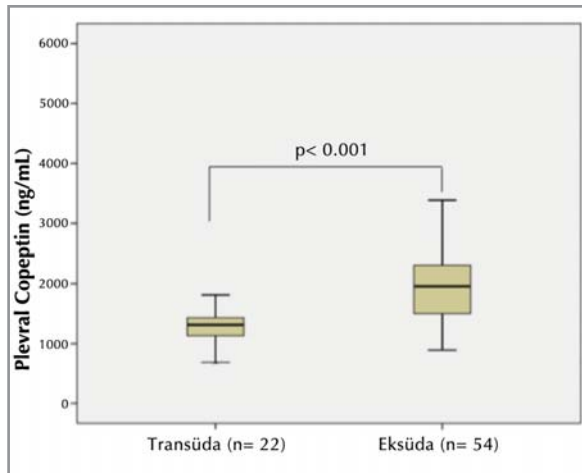
Efüzyon nedenleri (n)	KY (22)	CA (18)	PPE (18)	TBC (18)	p
Yaş	74 \pm 10	71 \pm 12	69 \pm 16	39 \pm 13	< 0.001
Cinsiyet (K/E)	6/16	4/14	5/13	8/10	0.491
Pl. Copeptin (ng/mL)	1313 (891-1814)	1769 (961-2902)	1979 (1016-3386)	2019 (1129-3204)	0.001
Sedimentasyon (mm/saat)	39 \pm 28	53 \pm 27	71 \pm 29	43 \pm 18	0.001
CRP (mg/dL)	3.5 \pm 3.6	6.2 \pm 4.2	14.4 \pm 9.9	8.2 \pm 7.6	< 0.001
Lökosit (/mL)	7851 \pm 2746	10.200 \pm 4898	12.500 \pm 5950	9332 \pm 4647	< 0.001
Protein oranı (Pl/S)	0.31 \pm 0.12	0.58 \pm 0.10	0.64 \pm 0.18	0.69 \pm 0.07	< 0.001
Albumin oranı (Pl/S)	0.36 \pm 0.14	0.65 \pm 0.16	0.69 \pm 0.20	0.76 \pm 0.06	< 0.001
LDH oranı (Pl/S)	0.39 \pm 0.15	1.66 \pm 1.03	3.31 \pm 2.49	2.49 \pm 2.10	< 0.001
Kol. oranı (Pl/S)	0.19 \pm 0.10	0.44 \pm 0.11	0.47 \pm 0.18	0.62 \pm 0.07	< 0.001

n: Hasta sayısı, K: Kadın, E: Erkek, KY: Kalp yetmezliği, CA: Kanser, PPE: Parapnömonik efüzyon, TBC: Tüberküloz, Pl: Plevral efüzyon, S: Serum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Kol: Kolesterol, CRP: C-reaktif protein, ng/mL: nanogram/mililitre.

Plevral sıvı copeptin düzeyleri [ortanca (minimum-maksimum)] kalp yetmezliği grubunda 1313 pg/mL (891-1814), kanserde 1769 ng/mL (961-2902), parapnömonik efüzyonda 1979 ng/mL (1016-3386) ve tüberkülozda 2019 ng/mL (1129-3204) olarak tespit edildi. Tüberküloz, kanser ve PPE grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu üç gruba kalp yetmezliği grubu karşılaştırıldı. Eksüda özelliğinde plevral efüzyon yapan üç grupta copeptin düzeyi, transüda özelliğinde plevral sıvı nedeni olan kalp yetmezliğindeki copeptin düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Dört grubun box plots grafiği karşılaştırılması Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastalar tüberküloz, PPE ve kanserden oluşan eksüda ve kalp yetmezliğinden oluşan transüda olarak iki gruba ayrıldılar. Eksüda grubu 54 hasta, kalp yetmezliği grubu ise 22 hastadan



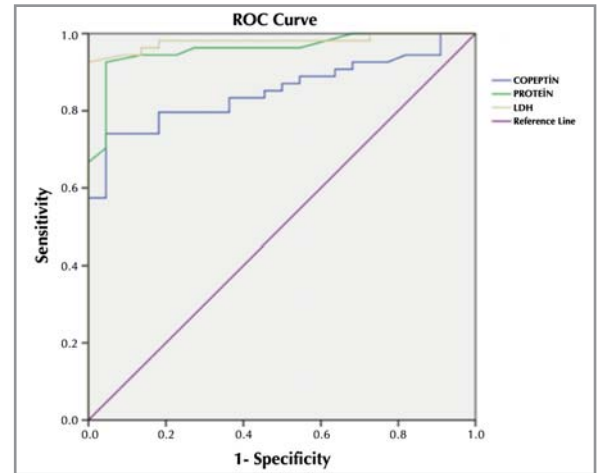
Şekil 1. Box plots grafiği ile dört grubun copeptin düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 2. Eksüda ve transüda gruplarında copeptin düzeylerinin box plots grafiğiyle karşılaştırılması.

oluşmaktaydı. İki grubun copeptin düzeyleri karşılaştırıldı. Copeptin, eksüda grubunda 1936 ng/mL (961-3386) iken, kalp yetmezliği hastalarında 1313 pg/mL (891-1814) bulundu. Plevral copeptin düzeyi eksüda grubunda transüda grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Şekil 2'de karşılaştırma görülmektedir.

Copeptinin eksüda özelliğinde plevral sıvılarda yüksek bulunması nedeniyle eksüda/transüda ayırımındaki gücünü tespit etmek için ROC curve analizi yapıldı. Plevral LDH ve protein miktarıyla birlikte karşılaştırıldı (Şekil 3). LDH ve protein çok yüksek spesifite ve sensitiviteyle eksüdayı transüdüden ayırmaktaydı. Bununla birlikte plevral sıvı copeptin düzeylerinin de eksüda vasfındaki sıvıyı transüdüden ayırmakta yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu görüldü. Copeptin için cut-off değeri 1469 ng/mL alındığında sensitivite: %79.6, spesifite: %81.8 ve eğri altındaki alan (AUC: area under the curve): 0.851 ($p < 0.001$) bulundu. Sonuçlar Tablo 2'de görülmektedir.



Şekil 3. Plevral LDH, protein ve copeptin düzeylerinin eksüdanın ayırımındaki etkisi için ROC eğrisi.

Tablo 2. Plevral copeptin, LDH ve protein değerlerinin ROC curve analizi ile karşılaştırılması

	AUC	p	%95 confidence interval	
			Alt sınır	Üst sınır
Copeptin (PI)	0.851	< 0.001	0.768	0.935
Protein (PI)	0.960	< 0.001	0.918	1.000
LDH (PI)	0.980	< 0.001	0.951	1.000

AUC: Area under the curve, PI: Plevral sıvı.

TARTIŞMA

Plevral efüzyon, göğüs hastalıkları kliniğine başvuruların önemli nedenlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada iç hastalıkları kliniklerine yapılan tüm başvuruların yaklaşık %4'ünü plevral sıvı nedenli klinik sorunlar oluşturduğu gösterilmiştir (12). Yıllık insidansı 4/1000 civarındadır. Plevral sıvıya neden olan primer hastalığın tanısını koymak bazen kolay olmakta, ancak çoğunlukla invaziv yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Yapılması gereken ilk işlem plevral sıvının torasentezle ponksiyonu ve transüda/eksüda ayırımının yapılmasıdır. Transüda özelliğindeki sıvıda ileri inceleme gerekmezken, eksüda özelliğinde ise genellikle invaziv yöntemlere gerek duyulmaktadır. Plevral sıvısına neden olan primer hastalığın tanısını invaziv işlem gerekmezken koyabilmek için birçok biyobelirteç araştırılmıştır. Ancak rutin pratik uygulamaya giren plevral adenozinde aminaz (ADA) dışında biyobelirteç yoktur. ADA'nın 70 U/mL'nin üzerinde olması plevral tüberküloz tanısı için yeterli kabul edilmektedir (11). Tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde 35 yaş altı genç hastalarda ADA'nın 40 U/mL üzerinde olması durumunda tanı için ileri incelemeye gerek duyulmamaktadır (13). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışma bu öneriyi desteklemektedir (14).

Yaptığımız çalışmadaki en önemli amacımız, plevral copeptinin sık görülen efüzyon nedenlerinin ayırımındaki etkinliğini araştırmaktır. Eksüdal sıvı yapan PPE, kanser ve tüberkülozda farklılık bulmadık. Bulunan sonuçlar copeptinin bu amaçla kullanılmayacağını gösterdi. Eksüda yapan her üç gruptaki copeptin düzeyinin kalp yetmezliği hastalarından anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Bunun üzerine PPE, kanser ve tüberküloz hastaları eksüda grup adı altında toplanarak transüda olan kalp yetmezliği hastalarıyla karşılaştırıldı. Copeptin düzeylerinin transüdaya göre eksüdal sıvıda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterildi. Eksüda/transüda ayırımında yaklaşık 40 yılı aşkın süredir light kriterleri kullanılmaktadır (9,10). Light kriterlerine alternatif olabilecek birçok biyokimyasal belirteç eksüda/transüda ayırımı amacıyla araştırılmıştır (15,16). Ancak hiçbirinin plevral sıvı/serum LDH ve protein oranından üstün olduğu gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda plevral copeptin düzeyinin yüksek sensitivite ve spesifiteyle eksüdayı transüda'dan ayırabildiğini gösterdik. Cut-off değeri 1469 ng/mL alındığında, sensitivite: %79.6, spesifite %81.8 olarak saptanmıştır. Ancak bu değerler plevral sıvı LDH ve protein düzeylerinden daha düşüktür. Bu sonuçlar copeptini light kriter-

leri yerine kullanmayı tavsiye etmekten çok uzaktır. Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri copeptin kit'inin sınırlı sayıda olması nedeniyle copeptini serumda çalışmamış olmamızdır. Plevral efüzyon yapan farklı hastalıklarda copeptinin plevra/serum oranları daha anlamlı sonuçlar gösterebilir. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç olarak, tespit edebildiğimiz kadarıyla copeptinin plevral efüzyonda ölçümü yapılan ilk çalışmadır. Bundan dolayı, öncü bir çalışma özelliği taşımaktadır ve orjinaldir. Plevra copeptin düzeyleri eksüdal sıvılarda, transüdal sıvılara göre anlamlı yüksektir. Ancak copeptini rutin pratikte transüda/eksüda ayırımında kullanmak mümkün gözükmemektedir. Hem maliyeti çok yüksektir hem de LDH ve proteinin spesifite ve sensitivitesinden daha düşüktür. Bu konuyla ilgili daha yüksek sayıda hasta üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmada kullanılan copeptin kitlerinin maliyeti, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi bilimsel araştırma projesi fonundan karşılanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin in precursors or constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004;43:8191-203.
2. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:1058-67.
3. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37:145-52.
4. Seligman R, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008;12(1):R11.
5. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28:219-26.
6. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36:771-8.
7. Voors AA, Von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin)

- is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009;30:1187-94.
8. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with is chemic stroke. *Ann Neurol* 2009;66:799-808.
 9. Light RW, Mac Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic seperation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
 10. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476-81.
 11. Metintaş M. Plevral sıvılı hastanın değerlendirilmesi. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (editör). *Solunum Sistemi Hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2010:1951-8.
 12. Light RW. *Pleural Diseases*. 5th Ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
 13. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control- WHO Report 2012*. Geneva, Switzerland.
 14. Mehta AA, Gupta AS, Ahmed S, Rajesh V. Diagnostic utility of adenosine deaminase in exudative pleural effusions. *Lung India* 2014;31:142-4.
 15. 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, creatin ekinase, and uric acid. *Clin Chim Acta* 1997;264:149-62.
 16. Gázquez I, Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Rubio M, Rivas MC. Comparative analysis of Light's criteria and other biochemical parameters for distinguishing transudates from exudates. *Respir Med* 1998;92:762-5.