



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**

**RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**

**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA**

**VÜCUT SIVILARININ HÜCRE SAYIMI VE**

**BİYOKİMYASAL ANALİZİNDE TAM KAN OTOANALİZÖRÜNÜN**

**PERFORMANS VE UYGULAMA POTANSİYELİ**

**Dr. Kübra SÖNMEZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**RİZE-2025**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**

**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA**

**VÜCUT SIVILARININ HÜCRE SAYIMI VE  
BİYOKİMYASAL ANALİZİNDE TAM KAN OTOANALİZÖRÜNÜN  
PERFORMANS VE UYGULAMA POTANSİYELİ**

**Dr. Kübra SÖNMEZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Medeni ARPA**

**RİZE-2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini paylaşan, akademik anlamda her aşamada desteğini hissettiren tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Medeni ARPA' ya,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlanmama olanak sağlayan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Hülya KILIÇ' a,

Asistanlık eğitimim süresince bana kattıkları değerli bilgi ve öğretiler için Prof. Dr. Adnan YILMAZ ve Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAK' a; Anabilim dalımızın saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Yusuf TUTAR ve Doç. Dr. Ayşegül SÜMER' e,

Biyokimya uzmanı olma yolunda mesleki donanımını, akademik bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak her zaman rol model olan Uzm. Dr. Bayram ŞEN' e,

Uzmanlık eğitimimin boyunca birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve desteklerini her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Merve TÜRKER, Dr. Gülşah KÖSE, Dr. Esra YILMAZ, Dr. Kevser GÜMÜŞSOY, Dr. Furkan Eren PINARCIK, Dr. Zülal COŞGUN ve Dr. Ceylan ARSLAN DENİZHAN' a; Klinik ve Araştırma laboratuvar ekibine,

Hayatımın her döneminde sonsuz sevgi, anlayış ve sabırla yanımda olan; üzerimde paha biçilemez emekleri bulunan canım aileme,

Varlığıyla hayatımıza anlam katan, gülüşüyle tüm yorgunluğumu unutturan canım kızım Doğa Lina' ma

Tıp fakültesi eğitimimin ilk gününden bu yana yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle her zaman güç bulduğum, desteğini her zaman hissettiğim hayat arkadaşım, canım eşim Dr. Doğanca SÖNMEZ' e

Sonsuz teşekkürlerimle...

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR-----	III
İÇİNDEKİLER -----	IV
KISALTMALAR -----	VI
TABLO DİZİNİ-----	X
ŞEKİL DİZİNİ -----	XI
ÖZET -----	XII
ABSTRACT -----	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ-----	16
2. GENEL BİLGİLER -----	18
2.1. Seröz Vücut Sıvılarının Sınıflandırılması -----	18
2.2. Vücut Sıvılarının Oluşum Mekanizması-----	19
2.3. Vücut Sıvılarında Transuda- Eksuda Kavramı ve Klinik Önemi-21	
2.4. Vücut Sıvılarının Örneklenmesi, Saklanması ve Transportu -----	23
2.5. Vücut Sıvılarının Değerlendirilmesi-----	26
2.5.1. Vücut Sıvılarının Makroskopik Değerlendirilmesi-----	27
2.5.2. Vücut Sıvılarının Mikroskopik Değerlendirilmesi-----	29
2.5.3. Vücut Sıvılarının Biyokimyasal Değerlendirilmesi-----	31
2.5.4. Vücut Sıvılarının Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi-----	46
2.5.5. Vücut Sıvılarının Sitolojik Değerlendirilmesi -----	47
2.6. Hücre Sayımı Ve Morfolojik Değerlendirme -----	48
2.6.1.Manuel Hücre Sayımı ve Yöntemleri -----	48
2.6.2.Tam Kan Otoanalizörleri -----	51
2.6.2.1. Tam Kan Otoanalizörlerinde Çalışma Prensipli ve Hücre Sayımı-----	51
2.6.2.1.1. Mindray BC-6000 serisi Tam Kan Sayım Otoanalizörü	54
2.6.2.2. Tam Kan Otoanalizörlerinde Çalışılan Parametreler ----	57

2.6.2.3. HF-BF (High Fluorescence- Body Fluid) Analizi -----	58
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM -----</b>	<b>61</b>
3.1. Etik Kurul Onayı -----	61
3.2. Çalışma Örneklemi-----	61
3.3. Örneklerin Hazırlanması-----	62
3.4. Kullanılan Cihaz, Kimyasal ve Kitler-----	64
3.4.1. Cihazlar ve Kimyasallar-----	64
3.4.2. Kitler-----	64
3.5. Biyokimyasal Analizler -----	65
3.5.1. Biyokimyasal Testler ve Çalışma Prensibi -----	65
3.6. İstatistiksel Analiz -----	71
<b>4. BULGULAR-----</b>	<b>73</b>
4.1. Vücut Sıvılarının Transuda-Eksuda Ayrımında Laboratuvar Parametrelerinin Performanslarının Değerlendirilmesi -----	74
4.2. Vücut Sıvılarının Benign- Malign Ayrımında Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi -----	80
4.3. Vücut Sıvısı Hücre Sayımında Tam Kan Analizörünün Performans Değerlendirilmesi -----	91
<b>5. TARTIŞMA-----</b>	<b>100</b>
5.1. Vücut Sıvılarının Transuda-Eksuda Ayrımında Laboratuvar Parametrelerinin Performanslarının Değerlendirilmesi -----	100
5.2. Vücut Sıvılarının Benign- Malign Ayrımında Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi -----	105
5.3. Vücut Sıvısı Hücre Sayımında Tam Kan Analizörünün Performans Değerlendirilmesi -----	111
<b>6. SONUÇ -----</b>	<b>115</b>
<b>7. KAYNAKLAR -----</b>	<b>117</b>
<b>EKLER -----</b>	<b>130</b>

## KISALTMALAR

<b>4-AA</b>	: 4-aminoantipirin
<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>AFP</b>	: Alfa feto protein
<b>ALP</b>	: Alkale fosfataz
<b>AMP</b>	: 2-amino-2-metil-1-propanol
<b>ARB</b>	: Asit rezistan basil
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>AUC</b>	: Area Under the Curve
<b>BCG</b>	: Bromkresol green (Bromkresol yeşili)
<b>BF</b>	: Body fluid (Vücut sıvısı)
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>CA 15-3</b>	: Karbonhidrat antijen 15-3
<b>CA 19-9</b>	: Karbonhidrat antijen 19-9
<b>CA 125</b>	: Karbonhidrat antijen 125
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyonik antijen
<b>CHE</b>	: Kolesterol esteraz
<b>CHO</b>	: Kolesterol oksidaz
<b>CLSI</b>	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DNA/RNA</b>	: Deoksiribonükleik asit / Ribonükleik asit
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit

<b>FL</b>	: Floresan sinyal
<b>FSC</b>	: Forward scatter (İleri saçılım)
<b>G6P-DH</b>	: Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
<b>GA</b>	: Güven Aralığı
<b>GK</b>	: Gliserol kinaz
<b>GPO</b>	: Gliserol fosfat oksidaz
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler karsinom
<b>HDAOS</b>	: N-(2-hidroksietil)-N-(3-sülfopropil)-m-toluidin
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HF-BF</b>	: High Fluorescence Body Fluid (Yüksek Floresanslı Vücut Sıvısı)
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>IFCC</b>	: Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu
<b>K</b>	: Potasyum iyonu
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrojenaz
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LOD</b>	: Düşük tespit sınırı
<b>MADB</b>	: N, N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin disodyum tuzu
<b>Mg<sup>2+</sup></b>	: Magnezyum iyonu
<b>MNL</b>	: Mononükleer lökosit
<b>NAD<sup>+</sup></b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>NADH</b>	: İndirgenmiş NAD <sup>+</sup>
<b>NSE</b>	: Nöron spesifik enolaz
<b>O<sub>2</sub></b>	: Moleküler oksijen

<b>OR</b>	: Odds ratio
<b>PAP</b>	: Peroksidaz–4-aminoantipirin–fenol sistemi
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>pNPP</b>	: p-nitrofenil fosfat
<b>pNP</b>	: p-nitrofenol
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>POD</b>	: Peroksidaz
<b>PS</b>	: Plevra sıvısı
<b>PS/S</b>	: Plevra sıvısı/serum oranı
<b>RBC</b>	: Eritrosit (kırmızı kan hücresi)
<b>RBC-BF</b>	: Vücut sıvısında eritrosit
<b>SAAG</b>	: Serum-asit albümin gradyanı
<b>SBP</b>	: Spontan bakteriyel peritonit
<b>SFL</b>	: Side fluorescence (yan floresan)
<b>SSC</b>	: Side scatter (yan saçılım)
<b>SS</b>	: Standart Sapma
<b>SU</b>	: Sigma units
<b>TBİL</b>	: Total bilirubin
<b>T. Protein</b>	: Total protein
<b>TC-BF / TNC</b>	: Total çekirdekli hücre sayısı
<b>TP</b>	: Total protein
<b>VS</b>	: Vücut sıvısı
<b>VS/S</b>	: Vücut sıvısı/serum oranı

**WBC** : Lökosit

**WBC-BF** : Vücut sıvısında lökosit hücreleri



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Transudatif ve Eksudatif Plevral Efüzyonlarda Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	75
<b>Tablo 2.</b> Vücut Sıvısı ve Serum Biyokimyasal Parametrelerinin Eksuda Tanısındaki Performansına Ait ROC Analizi Sonuçları .....	78
<b>Tablo 3.</b> Biyokimyasal Parametrelerin Plevra/Serum Oranlarının Transuda–Eksuda Ayrımındaki Tanısal Performansı.....	80
<b>Tablo 4.</b> Malign ve Benign Seröz Efüzyonlarda Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	82
<b>Tablo 5.</b> Malign Seröz Efüzyon Tanısında Biyobelirteçlerin Tanısal Performans Metrikleri .....	85
<b>Tablo 6.</b> Malignite ile İlişkili Parametrelerin Regresyon Modeli Sonuçları .....	86
<b>Tablo 7.</b> Malign Efüzyon Öngörüsü için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları .....	87
<b>Tablo 8.</b> Kombine Model ve Diğer Vücut Sıvısı Belirteçlerinin Tanısal Etkinlik Metrikleri .....	889
<b>Tablo 9.</b> Kombine Model AUC’sinin Diğer Belirteçlerin AUC Değerleriyle Karşılaştırılması .....	90

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Torasentez Uygulama Pozisyonu ve Giriş Alanı .....	24
Şekil 2. Parasentez Uygulama Pozisyonu ve Giriş Alanı .....	24
Şekil 3. Geliştirilmiş Neubauer Sayım Odaları ve Sayma Izgarasının Görünümü....	49
Şekil 4. Akım Sitometrisi ve Hücrelerin Işık Saçılımını Gösteren Şematik Diyagram .....	54
Şekil 5. BC-6000 serisi-BF DIFF Dağılım Diyagramı .....	56
Şekil 6. Mindray'in SF Cube Teknolojisine ait 3D Scattergram Görünümü.....	577
Şekil 7. Çalışma Grubu Akış Diyagramı .....	73
Şekil 8. Vücut Sıvısı ve Serum Parametrelerinin Eksuda Tanısındaki Performansını Gösteren ROC Eğrileri .....	76
Şekil 9. VS ADA, PH ve Laktat Parametrelerinin Transuda ve Eksuda Ayrımındaki Tanısal Performansını Gösteren ROC Eğrileri .....	76
Şekil 10. Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Plevra/ Serum Oranlarının Transuda ve Eksuda Ayrımındaki Tanısal Performansını Gösteren ROC Eğrileri .....	79
Şekil 11. Benign ve Malign Seröz Efüzyonların Ayırt Edici Tanısında Vücut Sıvısı ve Serum Biyobelirteçlerinin ROC Eğrisi Analizi.....	84
Şekil 12. Malign Seröz Efüzyon Tanısında Kombine Model ile Vücut Sıvısı Biyobelirteçlerinin ROC Eğrisi Analizi.....	88
Şekil 13. Kombine modele ait Karar Eğrisi Analizi (DCA) grafiği.....	91
Şekil 14. MN-MN_OM ve %MN-%MN_OM Ölçümleri Passing-Bablok Regresyon Analizi .....	92
Şekil 15. MN-MN_OM ve %MN-%MN_OM Ölçümleri Bland-Altman Analizi ....	93
Şekil 16. PMN-PMN_OM ve %PMN-%PMN_OM Ölçümleri Passing-Bablok Regresyon Analizi .....	94
Şekil 17. PMN-PMN_OM ve %PMN-%PMN_OM Ölçümleri Bland-Altman Analizi .....	95
Şekil 18. WBC- Total çekirdekli hücre_OM Ölçümleri Passing-Bablok Regresyon Analizi ve Bland-Altman Analizi .....	96
Şekil 19. TC-BF- Total çekirdekli hücre_OM Ölçümleri Passing-Bablok Regresyon Analizi ve Bland-Altman Analizi .....	98

## ÖZET

### VÜCUT SIVILARININ HÜCRE SAYIMI VE BİYOKİMYASAL ANALİZİNDE TAM KAN OTOANALİZÖRÜNÜN PERFORMANS VE UYGULAMA POTANSİYELİ

**Amaç:** Seröz boşluklarda biriken vücut sıvıları; kardiyovasküler, hepatik, renal, enfeksiyöz ve malign hastalıklar başta olmak üzere çok sayıda sistemik ve lokal patolojinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Plevral ve peritoneal efüzyonlar, altta yatan hastalığın patofizyolojisine ilişkin önemli ipuçları sunmakta ve çoğu zaman klinik bulguların erken yansımalarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle seröz vücut sıvılarının laboratuvar değerlendirilmesi, etiyolojik tanının konulması ve klinik yönetimin yönlendirilmesi açısından temel bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Vücut sıvılarının değerlendirilmesinde seröz efüzyonların transudatif veya eksudatif özellik göstermesi ve malign hücre içerip içermemesi tanısal yaklaşımın en kritik basamaklarını oluşturmaktadır. Ancak transuda–eksuda ayrımında yaygın olarak kullanılan Light kriterlerinin olguların yaklaşık %20–30’unu hatalı sınıflandırabildiği, malign–benign ayrımında temel yöntemlerden biri olan sitolojik değerlendirmenin ise düşük duyarlılığı nedeniyle özellikle malign efüzyonların erken tanısında yetersiz kalabildiği bilinmektedir.

Bu çalışma, güvenilir ve invaziv olmayan bir tanısal yaklaşım geliştirmek amacıyla; kolesterol, LDL, bilirubin, ADA, laktat, CRP, TC-BF ve HF-BF gibi ek biyokimyasal ve hücresel parametrelerin transuda–eksuda ayrımına katkısını; patolojik tanısı bilinen olgularda tümör belirteçleri ile HF-BF’nin malign–benign ayrımındaki performansını; ayrıca manuel optik mikroskopi ile Mindray BC-6000 serisi vücut sıvısı inceleme modunun hücre sayım sonuçları arasındaki uyumu değerlendirmeyi hedeflemektedir. Bu çok yönlü yaklaşım ile seröz efüzyon tanısında daha duyarlı, özgül ve klinik olarak uygulanabilir bir model oluşturulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Ocak–Haziran 2025 döneminde biyokimya laboratuvarına gönderilen 128 seröz vücut sıvısı örneğini (110 plevral, 18 peritoneal) kapsamaktadır. Patolojik incelemesi olan 115 hastanın 30’u malign, 85’i benign; plevral sıvıların ise Light kriterlerine göre 95’i eksuda, 15’i transudadır. Bu örneklerde biyokimyasal parametreler, tümör belirteçleri, HF-BF ve TC-BF analiz edilmiş; hücresel sayımlar hem manuel optik mikroskobik yöntemle hem de otoanalizör BF moduyla yapılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS, MedCalc ve Python programlarıyla yürütülmüş; tanımlayıcı istatistikler standart yöntemlerle raporlanmıştır. Grup karşılaştırmalarında dağılıma göre t-testi veya Mann–Whitney U testi, tanısal değerlendirmelerde ROC analizi kullanılmıştır. Maligniteyi öngören faktörleri belirlemek için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon modelleri uygulanmış,

kombine model ROC ile doğrulanmıştır. Klinik fayda değerlendirmede Karar Eğrisi Analizi kullanılmıştır. Manuel ve otomatik hücre sayımlarının uyumu Passing–Bablok regresyonu ve Bland–Altman analizleriyle değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Transuda–eksuda ayırımında en yüksek tanısal doğruluk VS total protein (AUC=0.939), VS albümin (AUC=0.912), VS kolesterol (AUC=0.856) ve VS LDH (AUC=0.849) ile elde edilmiş; oran bazlı parametrelerde ise VS/S kolesterol (AUC=0.910) ve VS/S LDL (AUC=0.892) en güçlü göstergeler olmuştur. Malign–benign ayırımında VS CEA (AUC=0.839) ve VS CA15-3 (AUC=0.853) en başarılı belirteçlerdir; HF-BF de anlamlı ayırt edicilik göstermiştir (AUC=0.758). Çok değişkenli lojistik regresyonda VS LnCA15-3, VS LnCEA ve LnHF-BF bağımsız malignite belirleyicileri olarak kalmış; bu üç parametreyle oluşturulan kombine model çok yüksek performans (AUC=0.943) ve %100 duyarlılık, %81.2 özgüllük göstermiştir. Karar Eğrisi Analizi’nde optimal kesim değeri olan 0.16 eşliğinde modelin net faydası 0.340 olarak hesaplanmıştır. Hücre sayımında, otoanalizör BF modu ile manuel mikroskopi arasında mutlak ve yüzde MN, PMN ve toplam çekirdekli hücre sayımında güçlü korelasyon ( $\rho=0.80-0.96$ ) saptanmış; Passing–Bablok ve Bland–Altman analizleri sonucunda yöntemler arasında yüksek düzeyde doğrusal uyumun yanı sıra güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışma, seröz efüzyonların tanısında biyokimyasal ve hücresele parametreleri birlikte değerlendirerek üç aşamalı kapsamlı bir yaklaşım ortaya koymuştur. İlk olarak, transuda–eksuda ayırımında kullanılan biyokimyasal ve hücresele belirteçlerin literatürle uyumlu ve güvenilir sonuçlar verdiği gösterilmiştir. İkinci aşamada, malign–benign ayırımında tümör belirteçlerinin yanına HF-BF’nin eklenmesiyle oluşturulan hibrit modelin tanısal doğruluğu belirgin şekilde artmış; özellikle HF-BF, VS CEA ve VS CA15-3 kombinasyonunun malign efüzyonlar için yüksek ayırt edicilik sağladığı görülmüştür. Üçüncü aşamada, manuel optik mikroskopi ile tam kan otoanalizörünün BF modu arasında güçlü uyum saptanmış ve otoanalizörün hızlı, standardize ölçümlerle klinik iş akışını kolaylaştırdığı belirlenmiştir. Genel olarak çalışma, seröz efüzyonların değerlendirilmesinde tek bir parametreye dayanmanın yetersiz kaldığını; biyokimyasal belirteçler, tümör belirteçleri ve HF-BF’nin birlikte kullanılmasının tanısal doğruluğu anlamlı şekilde arttırdığını göstermektedir. Bununla birlikte hibrit modelin daha geniş hasta gruplarında doğrulanması gerektiği vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Plevral efüzyon, peritoneal efüzyon, eksuda, HF-BF, high fluorescence body fluid, hücre sayımı, tümör belirteçleri

# ABSTRACT

## PERFORMANCE AND APPLICATION POTENTIAL OF WHOLE BLOOD AUTOANALYZER IN CELL COUNTING AND BIOCHEMICAL ANALYSIS OF BODY FLUIDS

**Aim:** Serous body fluid accumulation within serous cavities may arise as a consequence of various systemic and local pathological conditions, particularly cardiovascular, hepatic, renal, infectious, and malignant diseases. Pleural and peritoneal effusions provide important insights into the underlying pathophysiology of the disease and often represent one of the earliest clinical manifestations. Therefore, laboratory evaluation of serous body fluids is considered a fundamental component in establishing the etiological diagnosis and guiding clinical management. In the evaluation of body fluids, determining whether serous effusions are transudative or exudative and whether they contain malignant cells constitutes the most critical steps of the diagnostic approach. However, it is well recognized that the widely used Light's criteria may misclassify approximately 20–30% of cases in transudate–exudate differentiation, and that cytological examination, one of the main methods for malignant–benign discrimination, has limited sensitivity and may be insufficient for the early diagnosis of malignant effusions.

This study aims to develop a reliable and minimally invasive diagnostic approach by evaluating the contribution of additional biochemical and cellular parameters—including cholesterol, LDL, bilirubin, adenosine deaminase (ADA), lactate, C-reactive protein (CRP), total nucleated cell count (TC-BF), and high-fluorescence body fluid cells (HF-BF)—to transudate–exudate differentiation; by assessing the diagnostic performance of tumor markers and HF-BF in malignant–benign discrimination in cases with known pathological diagnoses; and by investigating the agreement between manual optical microscopy and the body fluid mode of the Mindray BC-6000 series hematology analyzer for cell count results. Through this comprehensive approach, the study aims to establish a more sensitive, specific, and clinically applicable diagnostic model for the evaluation of serous effusions.

**Materials and Methods:** This study included 128 serous body fluid samples (110 pleural and 18 peritoneal) submitted to the biochemistry laboratory between January and June 2025. Among 115 patients with available pathological evaluation, 30 were malignant and 85 were benign; according to Light's criteria, 95 pleural effusions were classified as exudates and 15 as transudates. In these samples, biochemical parameters, tumor markers, HF-BF, and TC-BF were analyzed, and cellular counts were performed using both manual optical microscopy and the body fluid (BF) mode of an automated analyzer. Statistical analyses were conducted using SPSS, MedCalc, and Python software, and descriptive statistics were reported using standard methods. Depending on data distribution, group comparisons were performed using Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U* test, while diagnostic

evaluations were carried out using receiver operating characteristic (ROC) analysis. Univariate and multivariate logistic regression models were applied to identify predictors of malignancy, and the combined model was validated using ROC analysis. Clinical utility was assessed using Decision Curve Analysis. Agreement between manual and automated cell counts was evaluated using Passing–Bablok regression and Bland–Altman analyses.

**Results:** In the transudate–exudate differentiation, the highest diagnostic accuracy was achieved by VS total protein (AUC=0.939), VS albumin (AUC=0.912), VS cholesterol (AUC=0.856), and VS LDH (AUC=0.849). Among ratio-based parameters, VS/S cholesterol (AUC=0.910) and VS/S LDL (AUC=0.892) showed the strongest performance. For malignant–benign discrimination, VS CEA (AUC=0.839) and VS CA15-3 (AUC=0.853) were the most effective markers, and HF-BF also demonstrated significant discriminative ability (AUC=0.758). In multivariate logistic regression, VS LnCA15-3, VS LnCEA, and LnHF-BF remained independent predictors of malignancy. The combined model constructed with these three parameters exhibited excellent diagnostic performance (AUC=0.943), achieving 100% sensitivity and 81.2% specificity. In Decision Curve Analysis, the net benefit of the model was calculated as 0.340 at the optimal threshold probability of 0.16. In cell counting, a strong correlation ( $\rho = 0.80–0.96$ ) was observed between the analyzer BF mode and manual microscopy for both absolute and percentage MN, PMN, and total nucleated cell counts. Passing–Bablok and Bland–Altman analyses demonstrated a high level of linear agreement and strong concordance between the two methods.

**Conclusion:** This study presents a three-stage, comprehensive diagnostic approach integrating biochemical and cellular parameters in the evaluation of serous effusions. First, biochemical and cellular markers used for transudate–exudate differentiation showed reliable and literature-consistent results. Second, adding HF-BF to tumor markers markedly improved diagnostic accuracy in distinguishing malignant from benign effusions, with the HF-BF + VS CEA + VS CA15-3 combination showing particularly strong discriminative power. Third, strong agreement was observed between the analyzer BF mode and manual optical microscopy, highlighting the analyzer’s potential to streamline laboratory workflow through rapid and standardized measurements. Overall, the findings demonstrate that relying on a single parameter or method is insufficient; incorporating biochemical markers, tumor markers, and HF-BF substantially enhances diagnostic accuracy. Nevertheless, validation of the hybrid model in larger and multi-center cohorts is required before routine clinical implementation.

**Keywords:** Pleural effusion, peritoneal effusion, exudate, HF-BF, high fluorescence body fluid, cell count, tumor markers

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunda plevra ve periton gibi seröz zarlar arasında yer alan boşluklarda, normalde sınırlı miktarda bulunan sıvının patolojik süreçler sonucu artması efüzyon olarak isimlendirilir (1). Bu birikim, bazı hastalarda erken dönemde belirgin semptomlarla kendini gösterirken, bazılarında klinik tablo daha geç dönemde ortaya çıkar. Her iki durumda da gelişen efüzyonun etiolojisinin doğru biçimde belirlenmesi, uygun tedavi yaklaşımının planlanması açısından temel öneme sahiptir.

Plevral efüzyonlar içerdiği sıvının biyokimyasal özelliklerine göre transudatif veya eksudatif olarak sınıflandırılır. Bu ayırım, yalnızca tanısal süreçte bir başlangıç noktası değildir; aynı zamanda izlenecek tedavi protokolünün yönünü belirler ve hastayı gereksiz invaziv işlemlerden korur. Transudatif efüzyonlar genellikle konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom veya karaciğer sirozu gibi sistemik nedenlerle oluşurken; eksudatif efüzyonlar inflamasyon, enfeksiyon veya malignite gibi lokal patofizyolojik süreçlerin bir sonucudur (1). Dolayısıyla ilk değerlendirmede yapılan doğru sınıflandırma hem hastanın doğru yönetimi hem de ileri tanı basamaklarının planlanması açısından kritik öneme sahiptir. Plevral efüzyonların değerlendirilmesinde Light ve arkadaşları tarafından 1972’de tanımlanan kriterler uzun yıllar “altın standart” olarak kabul edilmiştir. Ancak bu kriterlerin yüksek duyarlılıklarına karşın özgüllüklerinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Özellikle diüretik tedavisi alan kalp yetmezliği olgularında, transuda vakalarının yaklaşık %20–30’unun Light kriterleriyle hatalı biçimde eksuda olarak sınıflandırılabilirdiği gösterilmiştir (2). Bu durum, invaziv işlemlerde artışa ve tanı sürecinde gereksiz yönlendirmelere neden olabilmektedir (1, 3). Bu nedenle, transuda–eksuda ayırımının yalnızca klasik biyokimyasal kriterlerle değil, ek parametrelerle desteklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (3).

Öte yandan, plevral ve peritoneal efüzyonların malign kökenli olup olmadığının güvenilir biçimde saptanması klinik pratiğin önemli sorunlarından biridir. Sitolojik inceleme, günümüzde bu ayırımıda kullanılan temel yöntem olmakla birlikte, değerlendirmeyi yapacak deneyimli personel gerektirmesi, değerlendiriciler arasında uygulama farklılıkları ve zaman alıcı olması nedeniyle laboratuvar iş akışını

olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca bu inceleme, yüksek özgülüğe sahip olsa da ilk değerlendirilmede yanlış negatif sonuç oranı %30–50 gibi yüksek düzeylerde bildirilmiştir (4). Bu durum, malign efüzyonların tanısında sitolojik analizlerin sınırlılığını açıkça göstermekte ve daha hızlı, özgül, güvenilir tanısal yaklaşımlara olan ihtiyacı gündeme getirmektedir (1, 3). Tanıda CEA, CA15-3, CA125, CA19-9, AFP vb. tümör belirteçleri de kullanılmakla birlikte tek başlarına yeterli tanısal güce sahip değillerdir. Bu sınırlılık, yeni biyokimyasal ve hücrel belirteçlerin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Tam kan otoanalizörlerinde kullanılan floresan tabanlı hücre sınıflandırma teknolojilerinden elde edilen HF-BF (High Fluorescence Body Fluid) parametresi, malign efüzyonlarda artan nükleer kompleksiteyi yansıtması nedeniyle dikkat çeken yeni bir hücrel biyobelirteçtir (5).

Bu bağlamda çalışmamız, seröz efüzyonların tanısal değerlendirmesini üç aşamalı bütüncül bir yaklaşımla ele almaktadır:

1. Birinci aşama — Transuda–eksuda ayrımında Light kriterlerine ek olarak kolesterol, LDL, ALP, total bilirubin, ADA, pH, laktat, CRP gibi biyokimyasal parametreler ile sıvı/serum oranlarının ve HF-BF ile TC-BF'nin (toplam çekirdekli hücre sayısı) tanısal katkıları değerlendirilmiştir.
2. İkinci aşama — Patolojik tanısı bilinen plevral ve peritoneal efüzyonlarda, tümör belirteçleriyle birlikte HF-BF parametresinin malignite ayırımındaki performansı incelenmiş ve bu belirteçlerin birlikte kullanımının tanısal doğruluğa etkisi analiz edilmiştir.
3. Üçüncü aşama — Mindray BC-6000 serisi hematoloji analizörünün (vücut sıvısı modu) hücrel ölçümlerinin güvenilirliği, manuel optik mikroskopi ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bu üç yönlü tasarım sayesinde çalışma, seröz efüzyonların değerlendirilmesinde biyokimyasal ve hücrel parametreleri bütünleştiren, daha yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip, klinik olarak uygulanabilir bir tanısal modelin geliştirilmesini amaçlamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Akciğerler ve abdominal organlar hem ilgili organları çevreleyen hem de vücut boşluğu duvarlarını döşeyen ince seröz membranlarla sarılmıştır. Bu boşluklar, organ yüzeyini kaplayan visseral tabaka ile vücut duvarını örten paryetal tabaka arasında yer alır. Seröz boşlukları döşeyen bu zarlar, tek katlı mezotelyal hücrelerle çevrili ince bir bağ dokusundan oluşur. Bu doku içerisinde zengin bir kapiller damar ve lenfatik ağ bulunur. Akciğerler plevral boşlukta, abdominal organlar ise peritoneal boşluk içerisinde konumlanmıştır.

Her seröz membran, ilgili organa ve vücut duvarına sıkıca tutunmuş olmakla birlikte, visseral ve paryetal yüzeyler doğrudan temas etmezler. Bu iki tabaka arasında yer alan seröz sıvı, yüzeyler arasındaki sürtünmeyi azaltarak organların fizyolojik hareketliliğini kolaylaştırır. Normal koşullarda plevral ve peritoneal boşluklarda, miktarı sınırlı, müsin açısından zengin ve berrak nitelikte fizyolojik bir sıvı bulunur (6, 7). Ancak çeşitli patolojik durumlarda bu sıvının üretimi ile absorpsiyonu arasındaki denge bozulduğunda boşluklarda sıvı birikimi artar ve efüzyon gelişir.

### 2.1. Seröz Vücut Sıvılarının Sınıflandırılması

Plevral efüzyon, göğüs boşluğunda yer alan ve göğüs duvarını döşeyen paryetal plevra ile akciğerlerin yüzeyini saran visseral plevra arasındaki potansiyel boşlukta normalden fazla sıvı birikimiyle karakterizedir. Fizyolojik koşullarda bu boşlukta yaklaşık 10–20 mL kadar seröz sıvı bulunur. Bu sıvı, plevral yüzeyler arasındaki sürtünmeyi azaltarak akciğerlerin inspirasyon ve ekspirasyon sırasında göğüs kafesi içinde serbest hareketini sağlar. Plevral efüzyon, plevranın kendine özgü primer hastalıklarında veya sistemik hastalıkların sekonder etkisiyle gelişebilir (8).

Peritoneal boşluk, karın organlarını saran visseral periton ile karın duvarını döşeyen paryetal periton zarları arasında yer alır. Normal fizyolojik durumda bu boşlukta 50 mL'nin altında sıvı bulunur (9). Bu sıvı, başta bağırsaklar olmak üzere abdominal organların birbirleriyle ve karın duvarıyla sürtünmeden rahatça hareket etmesine imkân tanır. Ancak çeşitli patolojik durumlarda bu dengeli sıvı hacmi

bozulabilir. Periton zarları arasında sıvı birikimi meydana geldiğinde bu duruma asit denir ve analiz amacıyla elde edilen sıvı asit sıvısı olarak da tanımlanır.

## 2.2. Vücut Sıvılarının Oluşum Mekanizması

Seröz sıvılar, paryetal membran kapillerlerinden gerçekleşen plazma ultrafiltrasyonu ve visseral membran yoluyla sağlanan geri emilim sayesinde fizyolojik koşullarda dinamik bir süreçle dengede tutulur. Seröz boşluklardaki ekstravasküler sıvı, fizyolojik koşullarda plazma hacminin %1'inden daha az olup devamlı olarak sınırlı miktarda üretilip uzaklaştırılır. Sıvı, kapiller duvarlardan filtre edilerek seröz boşluğa geçer; daha sonra lokal rezorpsiyon veya lenfatik drenaj yoluyla sistemik dolaşıma geri taşınır.

Efüzyonun gelişimi, temel olarak sıvı üretimindeki artış ya da sıvı rezorpsiyonundaki azalma sonucunda ortaya çıkar. Bu iki süreç, fizyopatolojik düzeyde başlıca dört mekanizma tarafından belirlenir: artmış hidrostatik basınç, azalmış kolloid ozmotik (onkotik) basınç, artmış kapiller geçirgenlik ve lenfatik drenajın bozulması. Bu mekanizmalar, efüzyon gelişiminin altında yatan esas fizyopatolojik nedenlerdir. Bu dengelerin bozulmasıyla oluşan sıvı birikimi, birçok sistemik ya da lokal patolojinin bir sonucu olabilir. Bu dört ana mekanizma, seröz boşluklarda sıvı birikiminin temelini oluşturur ve hem sıvının miktarını hem de biyokimyasal içeriğini belirleyerek klinik değerlendirmeye yön verir (10).

Plevral efüzyonların yaklaşık %90'ı konjestif kalp yetmezliği, pnömoni, malignite ve pulmoner emboliyle ilişkilidir (11). Sistemik veya pulmoner venöz basınçtaki artış, damar içi hidrostatik basıncı yükselterek, vasküler geçirgenlik normal olsa bile, düşük protein içerikli plevral sıvı birikimine yol açar. Benzer şekilde, plevral boşlukla ilişkili akciğer interstisyumundaki hidrostatik basınç değişiklikleri, sıvı geçişini etkileyen önemli faktörlerdendir. Normal koşullarda lenfatik sistem tarafından uzaklaştırılan sıvı, lenfatik drenaj kapasitesinin yetersiz kaldığı durumlarda peribronkovasküler alanda birikir ve plevral boşluğa hareket ederek efüzyon oluşturur.

Onkotik basıncın azalması da benzer sonuçlara yol açar. Serum albümin düzeyinde düşüşe neden olan ileri derecede yanıklar, nefrotik sendrom ya da

malnütrisyon gibi hipoalbüminemik durumlar, plevral boşluğa sıvı geçişini arttırır. Ayrıca, plevral sıvı emilimini sağlayan lenfatik sistemin işlev bozukluğu da lenfatik drenajı sınırlayarak sıvı birikimine katkı sağlar. Lenfatik damarların tek yönlü valfleri, solunumsal hareketlerle uyumlu ritmik kasılmalar sonucu sıvı akışını sürdürür; bu yapıların bütünlüğü bozulduğunda drenaj yavaşlar.

İntraplevral basıncın belirgin şekilde düştüğü, özellikle atelektazi gibi durumlarda, kapiller hidrostatik basınç da azaldığı için düşük protein içerikli sıvının plevra boşluğuna geçişi kolaylaşır. Kapiller geçirgenlik artışı ise inflamasyon veya enfeksiyon sonucu endotel bütünlüğünün bozulmasıyla oluşur; böylece sıvı ve protein geçişi belirgin şekilde artar. Nadir görülen bir mekanizma da periton boşluğundaki sıvının diyafragmatik yollar aracılığıyla plevraya geçişidir. Bu geçiş, iki boşluk arasındaki basınç farkı nedeniyle genellikle tek yönlüdür; plevral basınç, abdominal basınca kıyasla daha düşük olduğundan, sıvı abdominal yönden toraksa doğru hareket eder (11-13).

Normal fizyolojik koşullarda, peritoneal boşluktaki sıvı hacmi dinamik kan-lenfatik dengeyle korunur (14). Bu sıvı peritoneal zarların kapillerlerinden sıvı geçişi ile oluşur ve lenfatik sistem aracılığıyla düzenli olarak absorbe edilir. Asit oluşumunu açıklayan Starling hipotezi, sıvı hareketini belirleyen iki temel prensibi vurgular: plazma kolloid ozmotik basıncı ve hidrostatik basınç. Portal venöz basınçtaki artış hidrostatik gradyanı yükselterek sıvının damar dışına çıkışını kolaylaştırır. Albümin düşüklüğüne bağlı kolloid ozmotik basınç azalması da bu süreci destekler. Kapiller geçirgenliğin artması ve lenfatik drenaj yetersizliği, peritoneal boşlukta sıvı birikimine katkı sağlar (15, 16).

Siroz gibi kompleks hastalık tablolarında ise asit oluşumu çok daha karmaşık fizyopatolojik süreçlerin sonucunda meydana gelir. Sirozlu bireylerde asit yalnızca portal hipertansiyon sonucu oluşmaz; splanknik arteriyel vazodilatasyon, renal sodyum-su retansiyonu, sekonder hiperaldosteronizm ve hepatik-intestinal lenfatik disfonksiyon da bu sürece eşlik eder (8,9). Bu faktörler arasında özellikle portal hipertansiyon, splanknik vazodilatasyon ve sodyum-su retansiyonu, asit oluşumunda en belirleyici unsurlar olarak kabul edilmektedir (16, 17). Bu fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılması, sadece asit patogenezinin aydınlatılması için değil, aynı

zamanda tedavi stratejilerinin hedeflenmesi açısından da kritik öneme sahiptir. Siroz kaynaklı asit tedavisinde amaç yalnızca sıvının uzaklaştırılması değil, altta yatan patofizyolojik dengenin yeniden sağlanması olmalıdır.

### **2.3. Vücut Sıvılarında Transuda- Eksuda Kavramı ve Klinik Önemi**

Klinik pratikte sık karşılaşılan patolojik vücut sıvısı efüzyonları, tanınal değerleri yüksek ve hastanın klinik yönetimini doğrudan etkileyen bulgulardır. Bu efüzyonlar; konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, enfeksiyon, malignite ya da travma gibi birçok sistemik ve lokal patolojinin yansımasıdır. Sıvının bileşimi, altta yatan hastalığın doğasına bağlı olarak farklılık gösterir. Etiyolojinin doğru biçimde ortaya konulması, klinisyenin hastaya özgü tedavi stratejileri geliştirmesini kolaylaştırır. Zamanında tanı ve erken müdahale yapılmadığında, olguların prognozu belirgin şekilde kötüleşebilir (18). Efüzyonların prevalansı, etiyolojik çeşitliliği, tanınal önemi ve yönetim süreçleri; hasta sağlığı kadar sağlık sistemleri açısından da önemli bir yük oluşturmaktadır ve çoğu zaman klinik laboratuvarların iş yükünün kayda değer bir kısmını oluşturur (19).

Seröz boşluklarda biriken patolojik sıvılar, genellikle transuda veya eksuda olarak sınıflandırılır. Bu ayrım, yalnızca efüzyonun biyokimyasal özelliklerini ortaya koymakla kalmaz; aynı zamanda olası etiyolojinin belirlenmesinde ve gerekli ileri tetkiklerin planlanmasında önemli bir yol gösterici niteliğe sahiptir (20).

Transudatif efüzyon, düşük protein ve düşük hücreli içerikli olup inflamatuvar özellik göstermez. Oluşumunda çoğunlukla kapiller hidrostatik basınç artışı ya da plazma onkotik basınç azalması gibi hemodinamik dengesizlikler rol oynar. Bu mekanizmalar genellikle sistemik hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve nefrotik sendrom, transudatif efüzyonların en sık nedenlerini oluşturur (21). Genellikle bu olgularda altta yatan hastalık klinik olarak belirgin olduğundan, ek tanınal girişimlere nadiren ihtiyaç duyulur.

Buna karşın eksudatif efüzyon, yüksek protein düzeyine sahip olup inflamatuvar süreçler sonucunda gelişir. Kapiller geçirgenlik artışı, lenfatik drenajın bozulması ya

da kapiller endotelin bütünlük kaybı gibi mekanizmalar patogeneizde etkilidir. Enfeksiyonlar, malign tümörler, otoimmün hastalıklar, travmatik olaylar ve diğer inflamatuvar durumlar eksudatif efüzyonların başlıca nedenleridir (6, 7). Eksuda saptandığında, etkenin belirlenmesi için genellikle sitolojik ve mikrobiyolojik incelemelere başvurulur.

Plevral sıvılar, çoğunlukla altta yatan çeşitli hastalıkların komplikasyonu olarak ortaya çıktığından, gerçek insidanslarının kesin olarak belirlenmesi zordur. Plevral efüzyonun insidansı yılda 1 milyon kişide yaklaşık 3000 vaka olarak tahmin edilmektedir (22, 23). Bu oran Türkiye'nin nüfusu dikkate alındığında yılda 200.000'in üzerinde yeni plevral efüzyon vakası anlamına gelmektedir. Gelişmiş ülkelerde plevral efüzyonların %90'ından fazlası konjestif kalp yetmezliği, malignite, pnömoni ve pulmoner emboli gibi dört ana nedene bağlıdır. Buna karşın, tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde etken çoğunlukla tüberkülozdur (20, 24).

Klinik olarak plevral efüzyonlar; dispne, öksürük ve plöretik tipte göğüs ağrısı ile ortaya çıkar. Nadiren, büyük hacimli efüzyonlarda hemodinamik baskı değişiklikleri oluşabilir ve tamponad fizyolojisini taklit edebilir (4, 25). Plevral sıvının transuda–eksuda ayırımında Light kriterleri esas alınır. Transudalar genellikle iki taraflı ve sistemik nedenlerle ilişkiliyken, eksudalar tek taraflı ve sıklıkla vasküler permeabilite artışı veya lenfatik drenaj bozukluğuna bağlıdır (26).

Transudatif plevral efüzyonun en sık nedeni konjestif kalp yetmezliğidir. Ayrıca siroz, pulmoner emboli, nefrotik sendrom, glomerülonefrit, böbrek yetmezliği ve periton diyalizi gibi durumlar da transuda oluşumuna yol açabilir. Daha nadir etkenler arasında ürinotoraks, miksödem, hipoalbuminemi, atelektazi, sarkoidoz ve vena kava superior sendromu yer alır. Meigs sendromu ve konstriktif perikardit de transudatif efüzyon etkenleri arasında sayılmaktadır (21, 27-29).

Eksudatif efüzyonlar ise çok daha geniş bir neden yelpazesine sahiptir. Maligniteler (akciğer, meme, mezotelyoma, lenfoma vb.) ve enfeksiyöz hastalıklar (bakteriyel, tüberküloz, fungal, paraziter) başlıca etkenlerdendir. Kollajen vasküler hastalıklar (romatoid artrit, SLE, Sjögren sendromu, Wegener granülomatozu, Churg–Strauss sendromu), abdominal cerrahi sonrası inflamasyon, pankreatit, abdominal apse, özofagus perforasyonu, post-kardiyak yaralanma sendromu ve bazı ilaçlar

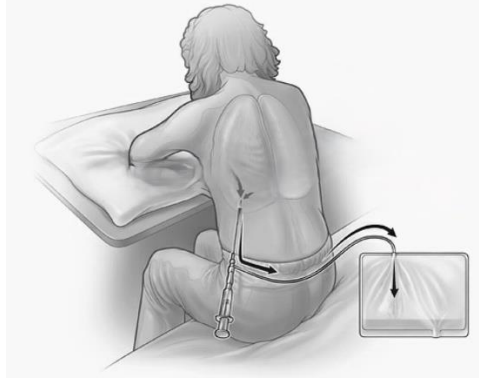
(nitrofurantoin, metotreksat, bleomisin, bromokriptin) de eksudatif efüzyonlara yol açabilir. Kadın hastalıkları ve doğumla ilişkili nedenler arasında over hiperstimülasyon sendromu, postpartum plevral efüzyon ve endometriozis bulunur. Nadiren, asbest maruziyeti, transplantasyon sonrası değişiklikler ve iyatrojenik komplikasyonlar da etken olabilir. Ayrıca hematoraks ve nedeni belirlenemeyen idiyopatik plevral efüzyonlar da eksudatif karakterde değerlendirilmektedir (30-32).

Peritoneal efüzyon (asit) genellikle nonspesifik semptomlarla seyreder. Karın distansiyonu ve künt karın ağrısı en sık yakınmalardır. Distansiyon, bası hissi ve nefes darlığına da yol açabilir. Gelişen peritonit durumunda ateş, karın hassasiyeti ve konfüzyon görülebilir (33). Asit, klinik olarak birçok hastalığın sonucu veya komplikasyonu olarak meydana gelir. Karaciğer sirozu, asit vakalarının %85'ini, maligniteler yaklaşık %10'unu oluşturur. Diğer asit tipleri kardiyojenik, nefrojenik, enfeksiyöz hastalıklar gibi çeşitli nedenlere bağlıdır (34-36).

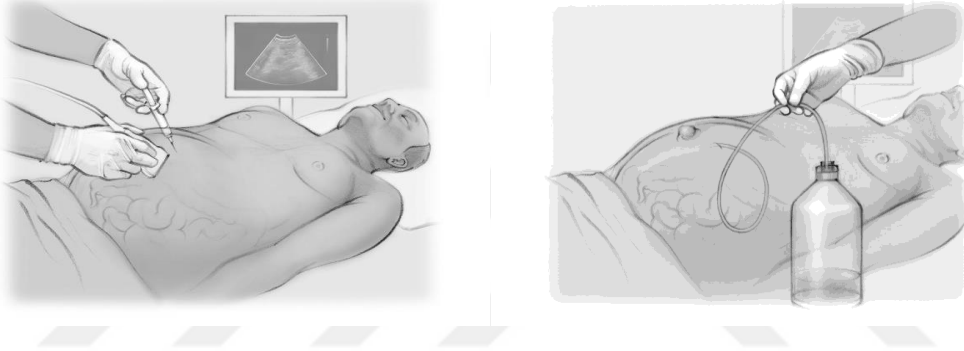
Periton yüzeyinde kapiller geçirgenliğin artması veya inflamasyon sonucu gelişen eksudatif asitler yüksek protein içeriklidir. Buna karşılık, siroz, konjestif kalp yetmezliği veya nefrotik sendrom kaynaklı transudatif asitler düşük protein konsantrasyonuna sahiptir. Serum-asit albümin gradyanı (SAAG), portal hipertansiyonla ilişkili asitlerin ayırımında temel bir parametredir. SAAG  $\geq 1.1$  g/dL olan vakalar yüksek gradyanlı (transudatif), SAAG  $< 1.1$  g/dL olanlar düşük gradyanlı (eksudatif) olarak değerlendirilir. Yüksek SAAG genellikle siroz, alkol ilişkili hepatit, masif hepatik metastazlar, portal ven trombozu, kalp yetmezliği, Budd-Chiari sendromu ve idiyopatik portal fibrozis gibi nedenlerle ilişkilirken; düşük SAAG, peritoneal karsinomatozis, tüberküloz, pankreatit ve nefrotik sendrom gibi durumlarda görülür (34, 37).

#### **2.4. Vücut Sıvılarının Örneklenmesi, Saklanması ve Transportu**

Seröz vücut sıvılarının laboratuvar analizinde kullanılabilmesi için öncelikle bu sıvıların uygun tekniklerle vücut boşluklarından alınması gerekir. Bu işlem genellikle invaziv ince iğne aspirasyon yöntemleri ile gerçekleştirilir. Plevral sıvının alınmasına torasentez (Şekil 1), peritoneal sıvının alınmasına ise parasentez (Şekil 2) adı verilir.



**Şekil 1.** Torasentez Uygulama Pozisyonu ve Giriş Alanı



**Şekil 2.** Parasentez Uygulama Pozisyonu ve Giriş Alanı

### *Torasentez Uygulaması*

Torasentez genellikle hastanın oturur pozisyonda, gerekli durumlarda ise sırtüstü konumda yapılır. İşlem, etkilenen hemitoraksta gerçekleştirilir. Oturur pozisyondaki hastalarda arka skapular orta hat; sırtüstü pozisyondaki hastalarda ise orta aksiller hat tercih edilir. Giriş bölgesi antiseptik solüsyonla temizlenir ve steril koşullar sağlanır. Lokal anestezinin ardından iğne, kosta altındaki damar-sinir demetine zarar vermemek için kosta kenarının üstünden ilerletilmelidir. Negatif basınç uygulanarak sıvının geldiği an belirlenir; ardından kateter toraks boşluğuna ilerletilir. Tanısal torasentez az miktarda örnek alınmasını içerirken, terapötik torasentez daha büyük hacimlerin boşaltılmasını hedefler. Drenaj işlemi yerçekimi veya üç yollu musluk sistemi ile yapılabilir. İşlem sonunda kateter çıkarılır, basınç uygulanarak kanama kontrol edilir (4, 22, 34, 38, 39).

### *Parasentez Uygulaması*

Parasentez için hasta, baş kısmı 45–90° kaldırılmış şekilde yatağa yatırılır. Fazla miktarda asiti olan hastalarda giriş noktası, göbek ile pubik kemik arasında, göbekten 2 cm aşağıda orta hatta veya sol alt kadranda belirlenebilir. Sol alt kadranda tercih edilecekse, hastanın sıvının o bölgeye yönelmesi amacıyla hafifçe sol yanına dönmesi istenir. Giriş yeri, inferior epigastrik arterden uzak seçilmelidir. Cilt antiseptik solüsyonla temizlendikten sonra steril örtüler serilir. Lokal anestezinin ardından iğne, işaretlenen noktaya dik yönde yerleştirilir. Alternatif olarak Z-track tekniği de kullanılarak, iğne hattının kapanması sağlanarak sızıntı riski azaltılabilir. Periton boşluğu geçildiğinde tipik bir “patlama hissi” alınır ve sıvı aspire edilir. İşlem tamamlandığında iğne dikkatlice çıkarılır, bölgeye basınç uygulanarak kanama kontrol edilir ve steril bant ile kapatılır (40, 41).

Genellikle analiz için 100 mL’den fazla sıvı toplanması önerilir. Bu miktar farklı laboratuvar testleri için yeterlidir. Toplanan örnekler, toplandıkları vücut sıvısı türü ve anatomik konum bilgilerini içeren etiketlerle tanımlanmalıdır.

### *Örnek Alma ve Saklama Koşulları*

Efüzyon sıvısı ile hasta serumunun biyokimyasal karşılaştırmasının yapıldığı durumlarda, serum örneği vücut sıvısı örnekleme işlemi öncesinde veya hemen sonrasında alınmalıdır (7). Literatürde örnekleme zamanlaması konusunda kesin bir görüş birliği olmasa da, yapılan çalışmalar örnekler arasında birkaç saatlik farkın sonuçları anlamlı şekilde etkilemediğini göstermektedir (42). Vücut sıvısı örnekleri ideal olarak, karşılaştırılacak kan örneği hangi tüpte toplanıyorsa aynı tip tüpe ve benzer taşıma–işleme koşullarında alınmalıdır.

Hücre sayımı ve diferansiyel analizler için 5–8 mL efüzyon örneği EDTA (etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüplere alınmalıdır. Bu tür örnekler 4 °C’de 24 saate kadar saklanabilir (43). Biyokimyasal testler için 8–10 mL efüzyon örneği plastik tüplere toplanmalıdır (16). Özellikle plevral sıvı pH ölçümü yapılacaksa, örnek hava almayacak şekilde, buz içinde korunarak laboratuvara gönderilmeli; mümkünse örnekleme sonrasındaki 1 saat içinde analiz edilmelidir; bu işlem için heparinli kan gazı enjektörlerine örneğin alınması tercih edilmelidir (6).

Sitolojik incelemelerde minimum 15 mL, ideal olarak 50 mL sıvı önerilir. Steril koşul zorunlu değildir; antikoagülan gerekmez ancak heparinli veya EDTA'lı örnekler de kabul edilebilir. 4 °C'de saklanan örneklerde hücre morfolojisi 24 saat içinde büyük ölçüde korunur (43).

Mikrobiyolojik analizler için steril kaplar kullanılmalıdır. Örnek buzdolabına konmamalıdır. Eğer örnekten virolojik çalışmalar yapılacaksa 4°C de 24 saat, -80°C'nin altında daha uzun süre saklanabilir (44).

### Örneklerin Transportu ve Preanalitik Süreç

Vücut sıvısı örnekleri alındıktan sonra hemen, oda sıcaklığında laboratuvara ulaştırılmalıdır. Pnömotik taşıma sistemleri kullanılmamalıdır; çünkü bu sistemlerdeki sarsıntı ve basınç değişiklikleri hemoliz, hücre yıkımı ve morfolojik bozulmalara yol açabilir (43).

Örnekler analiz öncesinde hafifçe karıştırılmalıdır. Seröz sıvıların yüksek protein içeriği ve viskozitesi, pipetleme, homojenizasyon ve ölçüm aşamalarında hata oluşturabilir. Bu nedenle laboratuvarlar, gerekirse santrifüj, dilüsyon veya filtrasyon gibi ön işlemler uygulayabilir. Ancak bu işlemlerin analit konsantrasyonlarını etkileyebileceği unutulmamalıdır. Sonuçlar, seröz sıvılar için tanımlı referans aralıklar bulunmadığından, her zaman eş zamanlı alınan serum örnekleri ile birlikte ve klinik bağlamda değerlendirilmelidir (6, 43).

## 2.5. Vücut Sıvılarının Değerlendirilmesi

Vücut sıvılarında yapılan mikroskobik, biyokimyasal, sitolojik ve mikrobiyolojik incelemeler; organizmadaki fizyolojik denge veya patolojik süreçler hakkında değerli bilgiler sunar. Bu sıvıların bileşimi, çeşitli hastalıkların tanısında önemli ipuçları sağlayan biyolojik bir yansımadır. Analizler aracılığıyla inflamatuvar, enfeksiyöz, neoplastik ve immünolojik süreçlerin doğası ve kapsamı değerlendirilebilir. Vücut sıvısı incelemeleri yalnızca tanı koyma açısından değil, aynı zamanda hastalığın seyri ve tedavi yanıtının izlenmesi açısından da büyük önem taşır. Böylece bu testler, klinik karar verme sürecinde hem etiyolojik ayırıcı tanı hem de prognozun değerlendirilmesi için güvenilir bir destek sağlar.

### 2.5.1. Vücut Sıvılarının Makroskopik Değerlendirilmesi

Vücut sıvılarının makroskopik değerlendirilmesi, sıvının görünümü, rengi, viskozitesi ve kokusu gibi fiziksel özelliklerin gözlemlenmesiyle yapılır. Bu nitelikler altta yatan patolojik süreç hakkında önemli ipuçları sunar ve klinisyene efüzyonun karakteri hakkında ilk değerlendirmeyi yapma olanağı sağlar.

Genellikle berrak, açık sarı renkte, kokusuz ve düşük viskoziteli olan sıvılar, belirgin inflamatuvar veya malign özellik göstermeyen durumlarla ilişkilidir. Buna karşın bulanıklık, artmış viskozite, pıhtılaşma ya da hemorajik görünüm, enfeksiyöz, neoplastik veya inflamatuvar süreçlere işaret edebilir. Bu tür sıvılar çoğunlukla daha koyu sarı veya saman sarısı tonundadır ve patolojik süreçlerin ciddiyetiyle orantılı olarak görünümde değişiklik gösterebilir.

#### *Plevral Sıvıların Değerlendirilmesi*

Plevral sıvılar, makroskopik görünümüne göre seröz, hemorajik, şilöz, psödoşilöz ve ampiyem olarak sınıflandırılabilir. Transudatif nitelikteki sıvılar genellikle berrak ve açık sarı renktedir. Sıvının bulanık görünümü, genellikle lökosit varlığına ve buna eşlik eden enfeksiyöz veya immünolojik süreçlere (bakteriyel enfeksiyon, tüberküloz, romatoid artrit gibi) işaret eder (21, 45). Bu bulanıklık, yüksek hücre içeriği veya lipid birikiminden de kaynaklanabilir. Santrifüj işleminden sonra sıvının üstte kalan kısmı berrak hale geliyorsa, bulanıklığın nedeni büyük olasılıkla hücreler veya debris olup ampiyemi düşündürür. Ampiyemlerde sıvı püvy benzeri, viskoz ve kötü kokuludur (21, 45). Süt beyazı renkteki sıvılar, şilöz ya da psödoşilöz efüzyonlarla ilişkilidir. Şilöz efüzyon genellikle duktus torasikusun travma sonucu rüptürü ya da tümör nedeniyle tıkanmasına bağlı olarak lenfatik sıvının plevral boşluğa geçmesiyle oluşabilir. Psödoşilöz efüzyonlar ise genellikle kronik inflamasyon sonucu hücresel bileşenlerin parçalanması ile ortaya çıkar (46). Sıvı kırmızı renkteyse hemorajik özellik taşıdığı düşünülür; beklemiş örneklerde kahverengiye dönebilir. Bu tür sıvılar travmaya bağlı hemotoraks, malignite, travma, pulmoner emboli veya torasentez komplikasyonları düşündürür. Mezotelyoma olgularında ise berrak ya da kanlı ve viskoz bir sıvı görülebilir. Sıvının çikolata sosu rengine olması amebiyazis ya da hepatoplevral fistül olasılığı aklı getirmelidir. Normal koşullarda kokusuz olan

plevral sıvı, anaerobik enfeksiyonlarda kötü kokulu, amonyak benzeri koku durumunda ise ürinotoraks şüphesi uyandırır (21, 25, 46-49). Eksudatif nitelikteki plevral sıvılarda viskozite düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (48).

#### *Asit Sıvılarının Değerlendirilmesi*

Asit sıvısının makroskopik özellikleri, altta yatan patolojik sürece ilişkin önemli ipuçları sağlayabilir. Normalde bu sıvı berrak, saman sarısı ya da açık sarı renkte olup, renk değişiklikleri genellikle sıvının içeriğine ve etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişir. Örneğin, ileri derecede sarılığı olan hastalarda asit sıvısı bilirubin artışına bağlı olarak koyu sarı renkte ve "deterjanı andıran" bir görünümde olabilir (50).

Travmaya bağlı ponksiyonlarda elde edilen asit sıvısı çoğunlukla kısa sürede pıhtılaşırken, travmatik olmayan kanlı asit örnekleri homojen kırmızı renkte olup genellikle pıhtılaşma göstermez; bu ayırım, klinik değerlendirme sırasında tanısız olarak önemlidir (50). Travmatik ponksiyondan kaynaklanmayan asit sıvısında kan varlığı genellikle malign hastalıklarla ilişkilendirilir; ancak abdominal travma ve tüberküloz peritoniti gibi enfeksiyöz veya mekanik süreçler de buna neden olabilir (9). Sütü andıran bulanık görünüme sahip, kokusuz, bekletildiğinde üzerinde krema benzeri tabaka oluşan şilöz veya psödoşilöz asit, yüksek yağ içeriği ve lenfatik bileşenlerin varlığına bağlıdır. Santrifüj sonrası şilöz sıvıların üst fazı berrak olmaz, travma ya da lenfatik tıkanıklıklar durumunda meydana gelir (9, 46, 50-52).

Çay renginde ya da kahverengi peritoneal sıvı, sıklıkla pankreatik asitlerde görülür; bu durum eritrositlerin parçalanarak methemoglobin oluşumuna bağlanır. Hemorajik pankreatitlerde sıvı koyu kahverengiye hatta siyaha dönebilir. Nadir durumlarda, malign melanom olgularında da siyah renkli asitler bildirilmiştir. Bağırsak perforasyonu sonucunda asit sıvısı koyu pekmez rengini alabilir. Pürülan ve kötü kokulu asitler, ciddi intraabdominal enfeksiyonları gösterir. Safra pigmentleriyle boyanmış yeşil renkli asit sıvıları ise safra kesesi veya bağırsak perforasyonu, duodenal ülser, kolesistit ya da akut pankreatit olgularında gözlenir (50, 53).

### 2.5.2. Vücut Sıvılarının Mikroskopik Değerlendirilmesi

Vücut sıvılarının mikroskopik incelenmesi, altta yatan patolojilere dair önemli bilgiler sunar. Bu incelemede öncelikle total hücre sayımı hemasitometre ile yapılırken, diferansiyel hücre sayımları sitosantrifüj ile hazırlanan ve Romanowsky tipi boyalarla (May-Grünwald-Giemsa (MGG), Wright, Wright-Giemsa vb.) boyanmış preparatlar üzerinden değerlendirilir. Total hücre sayımında polimorfonükleer (PMNL), mononükleer (MNL) hücreler ile eritrositlerin sayımı yapılır. Diferansiyel incelemede ise görülebilen hücre tipleri nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, lenfositler, plazma hücreleri, olgunlaşmamış granülositler, blastlar, makrofajlar, mezotelyal hücreler ve tümör hücreleri olabilir. Seröz boşluklarda dejeneratif hücresel değişiklikler periferik kana kıyasla daha sık görülür. Ayrıca mikroskopik değerlendirme sırasında bakteriler veya mantarlar gibi mikroorganizmaların da doğrudan gözlemlenmesi mümkündür. Bu incelemeler sonucunda çekirdekli hücre ve eritrosit sayısı mutlaka raporlanmalıdır (43). Total hücre sayımı mutlak değerler olarak, diferansiyel hücre oranları ise yüzde (%) biçiminde bildirilmelidir (7, 43).

#### *Plevral Sıvıların Değerlendirilmesi*

Plevral sıvının hücresel bileşimi, esas olarak kan hücreleri ve mezotelyal hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin mutlak sayısı ve oranları, altta yatan etyolojinin belirlenmesinde klinik açıdan yol göstericidir.

Eksudatif efüzyonlarda genellikle lökosit sayısı  $1000 \times 10^6/L$ 'nin üzerinde saptanırken, transudatif efüzyonlarda bu değer daha düşüktür (54, 55). Plevral sıvılarda baskın hücre grubu monosit/makrofajlardır ve bu hücreler genellikle hücresel içeriğin %60–80'ini oluşturur. Nötrofil baskınlığı genellikle parapnömonik efüzyonlarda gözlenir ve genelde toplam lökosit sayısı  $10.000/mm^3$ 'ün üzerindedir (43). Ancak pulmoner emboli, akut tüberküloz ve benign asbestoz olgularında da nötrofil oranı %50'nin üzerine çıkabilir (56). Lenfosit artışı ise genellikle tüberküloz, maligniteler, viral enfeksiyonlar, bazı otoimmün hastalıklar ve koroner arter bypass cerrahisi gibi ameliyatlara bağlı efüzyonlarda izlenir. Malign ve tüberküloz kökenli plevral efüzyonlarda lökosit sayısı genellikle  $500-2500/mm^3$  arasında olup, lenfosit oranı sıklıkla %90'ın üzerindedir. Lenfositik efüzyonlarda, mezotelyal hücre oranının %5'in altında olması tüberküloz lehine yorumlanır. Mezotelyal hücreler normalde

plevral sıvının çekirdekli hücrelerinin %5'ine kadarını oluşturabilirken, bu oran pnömoni, pulmoner enfarktüs ve malignitelerde artış gösterebilir (43).

Eozinofil artışı (> %10), sıklıkla hemotoraks ve pnömotoraks gibi durumlarda gözlenmesinin yanı sıra asbest maruziyeti, Hodgkin lenfoma, ilaç reaksiyonları, paraziter enfeksiyonlar ve eozinofilik pnömoni gibi durumlarda da ortaya çıkabilir (47, 57). Plevral sıvıda bazofil artışı nadir olup, gözleendiğinde öncelikle hematolojik maligniteler, özellikle de lösemiler düşünülebilir (58, 59). Plazma hücrelerinin belirgin artışı ise çoğunlukla multipl miyelom gibi plazma hücre displazilerini düşündürür (60). Hafif kanlı plevral sıvılarda eritrosit sayısı 5000–10.000/mm<sup>3</sup> arasında sayılırken, hemotoraks gibi durumlarda eritrosit sayısının 100.000/mm<sup>3</sup>'ün üzerine çıkabilir, bu durumda sıvı hematokriti, periferik kan hematokriti ile karşılaştırılarak değerlendirme yapılmalıdır. Plevral sıvıda eritrosit sayısı >10.000 hücre/ µL sıklıkla malignite, pulmoner emboli veya travma akla gelmelidir (61).

#### *Peritoneal Sıvıların Değerlendirilmesi*

Peritoneal sıvının hücre analizi, özellikle enfeksiyonun varlığını saptamada yüksek tanısal değere sahiptir ve her parasentez örneğinde yapılması önerilir. Asit sıvısı için evrensel bir normal hücre sayısı aralığı tanımlanmamakla birlikte, steril asit kavramı peritonit ve diğer intraabdominal patolojilerin ayırımında klinik önem taşır (43).

Komplike olmayan sirotik hastalarda, asit sıvısında toplam lökosit sayısı genellikle <500 hücre/mm<sup>3</sup>, nötrofil sayısı ise <250 hücre/mm<sup>3</sup>'tür. Ancak, diüretik tedavi uygulanan hastalarda lökosit sayısı 1000 hücre/mm<sup>3</sup>'ü aşabilmektedir. Kanla kontamine asit örneklerinde, gerçek lökosit ve nötrofil sayısının değerlendirilmesi için düzeltme yapılması önerilmektedir. Bu amaçla, her 750 eritrosit için 1 lökosit ve her 250 eritrosit için 1 nötrofil değeri toplamdan çıkarılmalıdır (62). Spontan bakteriyel peritonit tanısında esas alınan parametreler, peritoneal sıvıdaki total çekirdekli hücre sayısı ve mutlak nötrofil sayısıdır. Sıvıda nötrofil oranının %50'nin üzerinde olması ve lökosit sayısının > 500/µL bulunması bakteriyel peritoniti destekler. Bununla birlikte, akut pankreatit, subfrenik apse ve bazı transuda örneklerinde (%10'a kadar) nötrofil baskınlığı görülebileceğinden, ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır. Mutlak

nötrofil sayısının > 250 hücre/ $\mu$ L olması ya da toplam lökositlerin %50'sinden fazlasını nötrofillerin oluşturması enfeksiyon lehine yorumlanır (63-65).

Tüberküloz peritonit ve peritoneal karsinomatozis olguları ise genellikle lenfosit baskınlığı gösterir; bu tür vakalarda hücre sayısı sıklıkla > 1000 hücre/ $\mu$ L, lenfosit oranı ise > %50'dir (43). Eritrosit sayısının ayırıcı tanıda sınırlı katkısı olmakla birlikte, sıvının görünümü ile değerlendirildiğinde bazı ipuçları sağlayabilir; pembemsi renkteki asit sıvılarında genellikle en az 10.000/ $\mu$ L eritrosit bulunurken, bu sayı 20.000/ $\mu$ L'nin üzerine çıktığında sıvı makroskopik olarak kırmızı görünüm alır. Bu durumlarda, travmatik ponksiyon veya malignite gibi etiyolojik nedenler düşünülmelidir (43).

### **2.5.3. Vücut Sıvılarının Biyokimyasal Değerlendirilmesi**

Plevral ve peritoneal efüzyonların değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal testler, sıvı birikiminin nedenini ortaya koymada veya ön tanıyı doğrulamada hekim için önemli bir yol gösterici niteliğindedir. Bu testlerin sonuçları, efüzyonun transudatif veya eksudatif özellik taşıyıp taşımadığının belirlenmesine olanak sağlar ve uygun tedavi stratejisinin planlanmasına katkıda bulunur. Hiçbir biyokimyasal test efüzyonun nedenini tek başına kesin olarak tanımlayamaz; bu nedenle sıvının biyokimyasal bileşenlerinin birlikte ve bütüncül olarak değerlendirilmesi gerekir.

Efüzyonlarda sıklıkla değerlendirilen biyokimyasal parametreler arasında toplam protein, albümin, LDH, glukoz, pH, laktat, trigliserit, kolesterol, amilaz, lipaz, kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, adenzin deaminaz (ADA), C-reaktif protein (CRP), pro-BNP ve çeşitli tümör belirteçleri (CEA, CA-125, CA15-3, CA19-9) yer almaktadır. Bu parametreler sayesinde efüzyonun oluşum mekanizması, inflamatuvar aktivite düzeyi, enfeksiyöz veya malign süreçlerin varlığı ve organ-spesifik patolojiler hakkında klinisyene önemli ipuçları sağlanır.

Toplam protein ve albümin düzeyleri, kapiller geçirgenlik ve onkotik basınç değişimlerini yansıtarak transuda–eksuda ayırımında temel belirteç görevi görür. LDH değeri, hücresel yıkım ve inflamasyonun şiddetini gösterir; yüksek bulunması genellikle aktif inflamatuvar veya malign süreçlerle ilişkilidir. Kolesterol ve trigliserit düzeyleri, şilotoraks veya psödoşilöz efüzyon gibi lipid içerikli patolojilerin ayırt

edilmesinde yardımcı olur. Amilaz ve lipaz, pankreatik hastalıklar ya da gastrointestinal perforasyon kaynaklı efüzyonlarda belirgin artış gösterebilir. Kreatinin düzeyi ise üriner sistem perforasyonu veya ürinotoraks gibi durumların tanınmasında değerlidir. Glukoz ve laktat ölçümleri enfeksiyon, malignite veya romatolojik hastalıklarda metabolik aktivite değişimlerini yansıtırken; pH düzeyi efüzyonun enfeksiyöz ya da komplike doğasını ayırt etmede kritik rol oynar. ALP ve bilirubin düzeyleri, hepatobilier sistemle ilişkili efüzyonlarda tanısal açıdan destekleyici parametrelerdir. ADA aktivitesi özellikle tüberküloz ilişkili lenfositik efüzyonlarda yükselerek ayırıcı tanıda belirleyici olur. CRP, sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtarak parapnömonik efüzyonların değerlendirilmesine katkı sunar. Pro-BNP, kardiyak kaynaklı transudatif efüzyonların belirlenmesinde yüksek tanısal değere sahiptir (66, 67).

Malign efüzyon olasılığı değerlendirildiğinde, tümör belirteçleri önemli bir tanısal katkı sağlar. CEA, CA125, CA15-3 AFP ve CA19-9 düzeylerindeki artışlar malign hücrel aktiviteye işaret eder, ancak bu markerlar da tek başına tanı koydurucu değildir; diğer biyokimyasal parametreler ve klinik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.

Sonuç olarak, seröz vücut sıvılarının biyokimyasal parametrelerinin bir arada değerlendirilmesi; daha doğru, kapsamlı ve klinik açıdan anlamlı bir efüzyon etyolojisinin belirlenmesini sağlar. Bu yaklaşım hem tanısal doğruluğu artırır hem de tedavi planlamasının kişisel düzeyde yönlendirilmesine katkı sunar.

#### *Total Protein ve Albümin*

Plevral efüzyonların ayırıcı tanısında total protein (TP) ve albümin ölçümleri uzun süredir araştırmaların odağındadır. TP, seröz vücut sıvılarının protein içeriğini yansıtan temel biyokimyasal parametrelerden biridir ve efüzyonların transudatif veya eksudatif nitelikte olup olmadığını belirlemede kilit rol oynar. Transudatif sıvılar düşük protein içeriğine sahipken, eksudatif sıvılar yüksek protein içeriği ile karakterizedir.

Klasik yaklaşımda, seröz sıvılarda TP  $\geq 3.0$  g/dL ( $\geq 30.0$  g/L) değeri eksuda lehine kabul edilir. Ancak bu eşik değer tek başına kullanıldığında yanlış

sınıflandırmaya yol açabileceği gösterilmiştir (28, 68). Bu kısıtlılığı gidermek adına plevral sıvı/serum protein oranı (PS/S) kullanılmaktadır. PS/S > 0.5 olması eksudatif efüzyonları destekler. Bu oran, kapiller permeabiliteyi yansıtan bir göstergedir; inflamasyon, vasküler geçirgenlik artışı veya lenfatik drenajın bozulması serum proteinlerinin seröz boşluklara geçişini kolaylaştırır ve böylece serum-sıvı protein farkı azalır. Oysa transudatif efüzyonlar, hidrostatik basınç artışı veya onkotik basınç azalması gibi sistemik patolojilere bağlı olduğu için mikrovasküler bariyer bütünlüğü korunur ve fark belirgin kalır (69).

Transuda ve eksuda ayırımında klinik uygulamada Light kriterleri uzun yıllardır altın standart olarak kabul edilmektedir. Buna göre eksudatif efüzyon tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az birinin sağlanması şartı vardır:

1. PS/S Protein oranı > 0.5
2. PS/S LDH oranı > 0.6
3. Plevral LDH  $\geq$  serum LDH üst referans sınırının 2/3'ü

İlk çalışmalarda bu kriterlerin duyarlılığı %99, özgüllüğü %98 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, sonraki çalışmalar özgüllüğün %65–86 arasında değiştiğini ve bazı transudatif efüzyonların yanlış biçimde eksuda olarak sınıflandırıldığını göstermiştir (15, 70-72). Özellikle yoğun diüretik tedavi uygulanan kalp yetmezliği hastalarında, sıvıdaki protein artışı yanlış eksuda değerlendirmelerine neden olabilir (34, 73, 74).

Tanısal doğruluğu arttırmak için serum-plevral sıvı farklarının kullanımı önerilmiştir: Albümin gradyanı (serum albümin – plevral sıvı albümin) ve protein gradyanı (serum TP – plevral TP). Albümin gradyanının > 1.2 g/dL (>12 g/L) veya protein gradyanının > 3.1 g/dL (>31 g/L) olması transudatif efüzyonla uyumludur (3, 71, 75, 76). Serum-plevral albümin farkı, özellikle diüretik tedavileri nedeniyle yoğunlaşmış sıvılarda yanlış sınıflandırma riskini azaltmasına karşın, duyarlılığı sınırlı olduğundan tek başına kullanılması önerilmemektedir (15, 71, 72, 77).

Bazı çalışmalarda Light kriterlerinin maliyet-etkinliğini arttırmak için sadece plevral TP ve LDH ölçümleri yeterli bulunmuştur. Ayrıca plevral sıvı kolesterol

düzeinin > 1.6 mmol/L ( $\approx$  60 mg/dL) olması da eksudatif efüzyon göstergesi olarak önerilmişse de rutin klinik kullanıma girmemiştir (29, 45, 77-80).

Albümin üzerinde yapılan araştırmalarda, serum ile plevral sıvı albümin farkının  $\leq$  1.2 g/dL olmasının eksuda lehine güçlü bir bulgu olduğu, bu eşik değerle %95 duyarlılık ve %100 özgüllük sağlandığı bildirilmiştir (71). Bu nedenle, Light kriterleri yanıtıcı olabildiği durumlarda, özellikle diüretik kullanan hastalarda, total protein ve albümin düzeyleri ayırıcı tanıda kritik öneme sahiptir. Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, transuda– eksuda sınıflandırmasının doğruluğunu anlamlı ölçüde arttırır (71).

Asit sıvısında total protein düzeyinin değerlendirilmesi, efüzyonun etiyolojisini anlamada geleneksel olarak transuda ve eksuda ayırımına temel oluşturmuştur. İnflamatuar süreçler veya maligniteye bağlı gelişen eksudatif sıvılar yüksek protein konsantrasyonuna sahipken; siroz, kalp yetmezliği veya nefrotik sendrom gibi sistemik hastalıklarda oluşun transudatif sıvılar düşük protein içerir (34). Genellikle 2.5–3 g/dL eşiği transuda–eksuda ayırımında kullanılmakla birlikte, bu yaklaşım karma kökenli olgularda yetersiz kalabilir (81). Sağlıklı kadınlarda peritoneal sıvı protein düzeyinin sıklıkla 4 g/dL'nin üzerinde olması da bu eşiklerin yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (15).

Klinik gözlemlerde enfekte sirotik asitlerde total protein düşük, kardiyak asitlerde yüksek düzeydedir (82, 83). Ancak total proteinin tek başına kullanımı sınırlıdır. Sirozlu olgularda asit protein konsantrasyonu portal basınçla ters, serum protein düzeyiyle doğru orantılıdır ve bireysel varyasyon yüksektir (34). Bu nedenle günümüzde total protein yerine Serum–Asit Albümin Gradyanı (SAAG) kullanılmaktadır. Hoefs ve ark. tarafından 1981'de tanımlanan SAAG, serum ve asit albümin konsantrasyonları arasındaki fark olarak hesaplanır:  $SAAG \geq 1.1$  g/dL olması portal hipertansiyon lehine ve  $SAAG < 1.1$  g/dL olması non-portal nedenler lehinedir. Bu ölçümle portal hipertansiyon tanısında yaklaşık %97 doğruluk sağlanmıştır (84, 85). Bu nedenle birçok kılavuzda asit sıvısının değerlendirilmesinde ilk tercih olarak önerilmektedir. Ayrıca yüksek asit total proteini ve yüksek SAAG birlikte görüldüğünde efüzyonun kardiyak kaynaklı olabileceği akla gelmelidir (62, 86, 87). SAAG'ın yorumlanmasında örnekleme zamanı, albümin infüzyonu ve diüretik tedavi

gibi preanalitik faktörler dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır. Yinelene parasentezlerde düşük SAAG değerlerinin normalleşebileceği ve sonuçları etkileyebileceği bildirilmiştir.

Asit total protein ve SAAG parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, TP düzeyinin non-portal asitlerde daha yüksek duyarlılık, SAAG'ın ise portal hipertansiyonlu olgularda daha yüksek özgüllük sağladığı belirlenmiştir. Bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi, asit sıvılarında tanısal doğruluğu artırır (88).

Ayrıca albümin ölçümünde kullanılan yöntemler de sonucu etkileyebilir. Özellikle sirozlu hastalarda serum albümin düzeylerinin <1.1 g/dL olarak tespit edilmesi sık bir durumdur. Ölçüm yöntemlerinin bu düşük konsantrasyonlardaki analitik performanslarına bağlı olarak hatalar meydana gelebilir. Ayrıca, şilöz asitlerde bulunan yüksek lipid fraksiyonları, albümin konsantrasyonunun olduğundan daha yüksek ölçülmesine neden olabilir. Serum ve asit sıvısı örneklerinin alınma zamanları arasındaki farkın SAAG hesaplaması üzerindeki etkisi ise halen netlik kazanmış değildir (70, 85). Albümin; duruş, uzun süreli turnike stazı, diüretik kullanımı gibi çeşitli preanalitik faktörlere de duyarlıdır (89).

Serum ve plazmada albümin ölçümünde yaygın olarak kullanılan boya-bağlama yöntemlerinin, özellikle düşük konsantrasyonlarda albümini olduğundan daha yüksek ölçtüğü bilinmektedir; düşük albümin düzeylerinde bromokrezol yeşili (BCG) yöntemi pH'a bağımlıdır ve özellikle transferrin ve lipoprotein interferansları sonucu hatalı ölçümler ortaya çıkabilir. Bu nedenle düşük düzeylerde immünokimyasal yöntemlerin tercih edilmesi önerilir (15, 90).

#### *LDH (Laktat Dehidrogenaz)*

Plevral sıvı analizinde LDH düzeyi, transuda- eksuda ayrımında en yaygın kullanılan biyokimyasal belirteçlerden biridir. LDH aktivitesi, plevral sıvının hücresel içeriği ile doğrudan ilişkili olduğu için özellikle hemorajik ya da nekrotik hücre içeren efüzyonlarda belirgin şekilde yükselir (91). LDH, plevral inflamasyonun güvenilir bir biyokimyasal göstergesidir (21). Plevral sıvı LDH düzeylerinin zamanla takibi de klinik karar verme sürecinde önemlidir. Tekrarlanan torasentezlerde LDH düzeyinin

artması, plevral inflamasyonun ilerlediğine işaret ederken, azalması ise tedaviye yanıtı düşündürür (21).

LDH, asit sıvısının etiolojisini değerlendirmede de tek başına sınırlı tanınal değere sahip bir parametredir. Komplike olmayan sirotik asitlerde, asit/serum LDH oranı genellikle 0.4–0.5 civarındadır. Ancak spontan bakteriyel peritonit geliştiğinde bu oran belirgin şekilde artar. Bu artışın, polimorfonükleer lökositlerden salınan LDH aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (92). Bu oranın 1'in üzerine çıkması, LDH'nin peritoneal hücrelerden veya sıvı içindeki hücrelerden salındığına işaret eder. LDH düzeylerindeki belirgin artış, özellikle tüberküloz peritoniti veya karma patolojili olgularda en sık gözlenen biyokimyasal bulgulardan biridir (93).

Yüksek LDH aktivitesi genellikle malign efüzyonlar ile ilişkiliyken, düşük düzeyler çoğunlukla benign efüzyonlara eşlik eder. Ancak çeşitli çalışmalar, malign ve benign olgular arasında LDH düzeylerinde önemli ölçüde örtüşme bulunduğunu göstermektedir. Bu durum, sıvı/serum LDH oranının hesaplanmasıyla dahi tamamen ortadan kaldırılamamaktadır (28, 45, 79, 94).

Plevral sıvılarda Light kriterlerine benzer şekilde, transuda ve eksuda ayırımında üç parametreden en az ikisinin saptanması nonhepatik nedenleri destekler: LDH'nin > 400 SU (sigma ünitesi), sıvı/serum LDH oranının > 0.6 ve sıvı/serum protein oranının > 0.5 olması. Buna karşın bu kriterlerin hiçbirinin sağlanmaması komplikasyonsuz karaciğer hastalığı olasılığını düşündürür (64). Sonuç olarak, yüksek LDH düzeyleri genellikle karaciğer dışı inflamatuvar veya neoplastik süreçleri, düşük düzeyler ise benign veya sistemik kaynaklı efüzyonları işaret eder; ancak normal LDH değeri maligniteyi dışlamak için yeterli değildir. Bu nedenle LDH her zaman diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte ve klinik göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

### *Kolesterol ve Trigliserit*

Şilotoraks, torasik kanaldan veya diğer lenf damarlarından sızıntı nedeniyle plevral boşlukta lenf birikiminden kaynaklanır. En sık görülen nedenler malignite ve travmadır. Benzer görünümüne rağmen şilöz efüzyonlar, farklı etiyojileri ve tedavi yaklaşımları nedeniyle psödoşilöz efüzyonlardan ayırt edilmelidir.

Şilöz efüzyonlarda lenfatik sızıntı sonucu biriken sıvı, şilomikrondan zengindir ve bu nedenle trigliserit düzeyi belirgin şekilde yüksektir. Buna karşılık, psödoşilöz efüzyonlar daha çok kronik plevral inflamasyon zemininde gelişir (örneğin tüberküloz veya kronik romatoid plörit) ve kolesterol açısından zengindir. Klinik uygulamada, şilotoraksı dışlamak veya doğrulamak için genellikle plevral sıvı trigliserit ve kolesterol düzeyleri birlikte ölçülür (6).

Şilöz asit, peritoneal boşlukta plazmadakinden daha yüksek trigliserit konsantrasyonuna sahip sıvının bulunmasıyla tanımlanır. Mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmasa da çoğunlukla intestinal lenfatik drenaj sisteminde obstrüksiyon veya hasar sonucunda, şilomikron bakımından zengin lenf sıvısının peritoneal kaviteye geçmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (95). Şilöz asit abdominal cerrahi girişimler, maligniteler, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar ve travmalar sonrasında gelişebilen nadir fakat ciddi bir komplikasyonlar olarak karşımıza çıkabilir (51). Asit sıvısında kolesterol düzeyinin artışı, özellikle malign asitlerin benign efüzyonlardan ayırt edilmesinde tanısal değer taşır. Malign olgularda kolesterol yükselmesi; vasküler permeabilite artışı, neoplastik hücrelerden kolesterol salınımı veya lenfatik tıkanıklığa bağlı lenfatik rüptür mekanizmalarıyla ilişkilendirilmiştir (96).

Gerçek şilöz efüzyonların psödoşilöz efüzyonlardan ayırt edilmesi, klinik yönetim açısından büyük önem taşımaktadır. Tanısal açıdan, sıvıdaki trigliserid düzeyinin  $>1.2$  mmol/L ( $\approx 106$  mg/dL) olması şilöz efüzyon lehine değerlendirilir. Bununla birlikte, bazı olgularda trigliserit düzeyi bu eşğin altında olmasına rağmen, şilomikronların varlığının gösterilmesi de tanıyı destekler. Ancak, lenfatik sıvının trigliserit içeriği bireyin beslenme durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğinden, plevra/asit ve serum trigliserit düzeylerinin eşzamanlı değerlendirilmesi önerilmektedir.

Psödoşilöz efüzyonlarda izlenen sütümsü görünüm, çoğunlukla ampiyem, bakteriyel peritonit veya maligniteye bağlı gelişen hücresel yıkım sonucu ortaya çıkar. Kronik olgularda sıvının kolesterol içeriği artar ve yüzeyinde kolesterol kristallerinin birikimine bağlı parlak yansıma gözlenir. Bu şiliform sıvılar, biyokimyasal olarak toplam kolesterol > 5.2 mmol/L ( $\approx$  200 mg/dL) ve kolesterol/trigliserit oranı > 2.3 ile karakterizedir. Psödoşilöz efüzyonlar çoğunlukla tüberküloz ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir (6, 10, 70, 97-99).

#### *Amilaz- Lipaz*

Plevral sıvıda amilaz düzeylerinin yükselmesi, bazı klinik durumlarda altta yatan ciddi patolojilere işaret edebilir. Yüksek amilaz aktivitesi; serum referans düzeyinin aşılması veya plevral sıvı/serum amilaz oranının >1 olması ile tanımlanır. Bu bulgu, özellikle pankreatik psödokist, pankreatit, özofagus perforasyonu, gastrointestinal sistem kaynaklı maligniteler ve daha nadir olarak karaciğer sirozu gibi durumlarda görülür. Bu nedenle plevral sıvı amilaz aktivitesi, rutin tarama amacıyla değil, klinik şüphe varlığında istenmelidir (100).

Amilaz aktivitesi çoğunlukla pankreas kaynaklı plevral efüzyonların dışlanması amacıyla kullanılmaktadır. Pankreatik amilazın plevral boşlukta nasıl yer aldığı tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; diyafragmatik fistül oluşumu, mediastinal psödokist gelişimi ve mikrovasküler geçirgenlikte artış gibi mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak pankreatik patolojiler, plevral sıvı amilaz yüksekliğinin görece nadir nedenleri arasındadır ve bu durumlar tüm olguların yaklaşık %4.5'ini oluşturmaktadır (15, 101).

Asit sıvısında amilaz-lipaz değerlendirmesi, pankreatit veya pankreasa komşu patolojilerde enzimlerin periton boşluğuna geçişini göstermek açısından tanısal değere sahiptir. Pankreatik asit varlığında amilaz aktivitesinin çoğunlukla 2000 U/L'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, yalnızca pankreatit değil; gastrointestinal perforasyonlar, psödokist rüptürü ve mezenterik damar tıkanıklığı gibi durumlarda da amilaz aktivitesinde belirgin artış görülebilir. Pankreatit kaynaklı asit, çoğu zaman rüptüre pankreatik kanal ya da sızdıran psödokist yoluyla periton boşluğuna salınan enzimlerle karakterizedir. Bu nedenle, bu tür vakalarda amilaz

aktivitesi ölçülmediğinde tanı atlanabilir. Literatürde, pankreatik asitlerdeki amilaz düzeylerinin, gastrointestinal perforasyonlara bağlı artışlardan daha yüksek seyrettiği belirtilmektedir. Öte yandan, bazı pankreas dışı maligniteler de hem serumda hem de asit sıvısında amilaz aktivitesini arttırabileceğinden, pankreatik kökenli efüzyonlarla karışıklık yaratabilir. Komplike olmayan siroz olgularında ise amilaz düzeyleri çoğunlukla normal aralıkta seyretmekte olup, bu değerlerin ortalama olarak serum düzeylerinin yaklaşık yarısı kadar olduğu bildirilmektedir. Amilaz yüksekliği spesifik değildir; bağırsak perforasyonu, iskemi veya mezenterik trombozda da artabilir. Lipaz düzeylerinin değerlendirilmesi ise özellikle pankreatitli olgularda, enzimatik aktivitenin doğrulanmasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir (6, 102, 103).

### *Kreatinin*

Plevral sıvı/serum kreatinin oranının  $>1$  olması ürinotoraks tanısında değerlidir. Bu tür efüzyonlar genellikle transudatif karakterdedir ve keskin idrar kokusu, düşük glukoz ile düşük pH değerleriyle karakterizedir (6, 104). Asit sıvısında üre ve kreatinin düzeylerinin ölçülmesi, özellikle intraabdominal sıvının idrar kökenli olup olmadığının ayırt edilmesinde önemli bir tanı aracıdır. Bu parametreler, eş zamanlı olarak alınan serum örneği ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Eğer asit sıvısında üre ve kreatinin konsantrasyonları belirgin şekilde yüksek, ancak serumda yalnızca üre düzeyi artmış ve kreatinin düzeyi normal sınırlarda ise, bu durum genellikle periton boşluğuna sızmış idrar varlığını düşündürür. Bu tür analizler özellikle mesane rüptürü olasılığı bulunan hastalarda ya da parasentez sırasında mesaneye iatrojenik zarar verilmiş olabileceğinden şüphelenilen durumlarda yapılmalıdır (15).

### *Glukoz*

Normal koşullarda plevral sıvı glukoz düzeyi genellikle 60 mg/dL'nin üzerindedir ve serum glukozunu yansıtır. Ancak glukoz düzeyinin 60 mg/dL'nin altına inmesi, bazı patolojik durumları düşündürmelidir. Bu durumlar arasında tüberküloz, malign efüzyonlar, romatoid artrit bağı plevral efüzyonlar ve komplike parapnömonik efüzyonlar yer alır. Düşük glukoz düzeyinin daha nadir nedenleri arasında ise hemotoraks, Churg-Strauss sendromu, lupus hastalığı ve özofagus rüptürü sayılabilir. Komplike olmayan plevral efüzyonlarda glukoz düzeyi serumla benzerlik

gösterirken, eksudatif efüzyonlarda glukoz düzeyi çoğu zaman düşer ve bu düşüş genellikle pH seviyesindeki azalma ile paralellik gösterir. <3.3 mmol/L'lik (yaklaşık 60 mg/dL) plevral sıvı glukoz düzeyleri, sıklıkla ampiyem, malignite, romatoid artrit ve tüberküloz gibi durumlarla ilişkilidir. Bu düşüşün altında yatan mekanizma, sıvı içindeki hücreler ve mikroorganizmalar tarafından glukozun tüketilmesidir ya da özellikle romatoid efüzyonlarda olduğu gibi, kalınlaşmış plevral membranlar nedeniyle glukozun geçişinin bozulmasıdır. Romatoid artrite bağlı efüzyonlarda <2.2 mmol/L (yaklaşık 40 mg/dL) gibi çok düşük glukoz düzeyleri, özellikle hastalığın uzun süreli seyir gösterdiği olgularda tipiktir (21, 105, 106).

Asit sıvısında glukoz düzeyinin incelenmesi, her zaman belirleyici bir tanısal araç olmasa da bazı özel klinik durumlarda önemli bilgiler sağlayabilir. Fizyolojik koşullarda glukoz, serumdan peritoneal boşluğa hızlıca geçiş gösterdiği için, asit sıvısındaki glukoz düzeyi genellikle serum glukozuna yakın bulunur. Bu nedenle, glukoz düzeyinin tek başına ölçülmesi, çoğu peritoneal efüzyonun etiolojisini aydınlatmada sınırlı yarar sağlar. Özellikle sıvı içerisinde artmış lökosit sayısı veya bakteriyel yükün varlığı gibi bazı patolojik durumlarda glukozun tüketilmesi sonucu sıvı glukoz düzeyinde düşüş gözlemlenebilir. Klinik olarak anlamlı bir glukoz düşüklüğü genellikle <60 mg/dL olarak kabul edilir ve bu değer yorumlanmasında eş zamanlı serum glukoz düzeyiyle karşılaştırma yapılması önerilir. Düşük asit glukoz düzeyleri, başta periton tüberkülozu, peritoneal karsinomatozis ve gastrointestinal sistem perforasyonu gibi enfeksiyöz ya da malign nedenlere bağlı efüzyonlarda daha sık saptanır. Ancak, SBP ve tüberküloz peritoniti gibi bazı enfeksiyöz durumlarda glukoz düzeyleri normal sınırlarda kalabilir. Özellikle gastrointestinal perforasyon sonucu gelişen sekonder bakteriyel peritonit vakalarında, sıvıdaki yüksek bakteri yüküne bağlı olarak glukoz tüketimi artmakta ve asit glukoz düzeyi belirgin şekilde azalmaktadır. Bu özellik, SBP ile sekonder peritonitin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (92, 103). Ayrıca vücut sıvılarının analizinde kullanılan örneğin gecikmeli olarak laboratuvara gönderilmesi ya da gecikmeli işleme alınması, glukoz düzeyinde düşüklüğe neden olabilir. Bu nedenle glikoliz inhibitörü içeren tüplere örnek alınması önerilmektedir.

### *ALP (Alkalen Fosfataz)*

Alkalen fosfataz (ALP) ölçümü, plevral sıvı analizinde Light kriterleri kapsamında yaygın kullanılan LDH veya toplam protein gibi temel parametreler kadar rutin ve güvenilir bir uygulama değildir. Ancak belirli klinik durumlardaki potansiyel değeri mevcuttur. ALP'nin plevral sıvıda yükselmesi, özofagus rüptürü, pankreatit veya gastrointestinal sistemden (özellikle bağırsaklardan) kaynaklanan bir perforasyonun dolaylı göstergesi olabilir (107, 108). ALP, özellikle bağırsak dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir. Literatürdeki çeşitli çalışmalar, peritoneal sıvıdaki ALP düzeylerinin bazı intraabdominal patolojilerin tanısında yardımcı olabileceğini göstermiştir. Özellikle intestinal obstrüksiyon, strangülasyon, bağırsak perforasyonu ve travmatik hemoperiton gibi durumlarda, asit sıvısındaki ALP seviyeleri belirgin şekilde artış gösterirken, serum ALP düzeyleri genellikle normal kalır. Bu ayırıcı durum, peritoneal sıvı analizinde ALP ölçümünü tanısal açıdan değerli kılmaktadır (109). Ayrıca peritoneal karsinomatozis ya da karaciğer hastalıklarının varlığında da ALP düzeylerinin artabileceği gösterilmiştir. Genel olarak, peritoneal sıvıda ALP aktivitesinin yükselmesi, özellikle bağırsak perforasyonlarına özgü tanısal bir göstergedir (110, 111).

### *Laktat- PH*

Plevral sıvıda laktik asit düzeyinin ölçülmesi, özellikle malignite dışlandıktan sonra bakteriyel veya tüberküloz enfeksiyonuna bağlı gelişen inflamatuvar plevral efüzyonları diğer nedenlerden ayırt etmede yararlı bir belirteç olarak önerilmiştir (112). Fagositoz sırasında nötrofillerin enerji gereksiniminin belirgin biçimde arttığını ve bu yoğun metabolik aktivitenin yüksek miktarda laktat üretimine yol açtığını göstermiştir (106). Bu nedenle eksudatif plevral efüzyonlarda artmış laktat düzeyleri, inflamatuvar mikroçevredeki hücrel aktivitenin güçlü bir biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirilebilir. Plevral sıvı pH'ı ise efüzyonun etiolojisini ve klinik şiddetini yansıtan önemli bir biyokimyasal parametredir. Kalp yetmezliği ve siroz gibi transudatif plevral efüzyonlarda pH genellikle 7.40'ın üzerinde olup, serum pH değişiklikleri plevral boşluğa yaklaşık  $\pm 0.04$  birim farkla yansır. Buna karşılık pH değerinin 7.30'un altına düşmesi parapnömonik efüzyon, tüberküloz plevriti veya romatoid plevrit gibi inflamatuvar patolojileri düşündürür. Parapnömonik efüzyonlarda

plevral sıvı pH'sının 7.20'nin altında olması ampiyem gelişimi için uyarıcı olup erken drenaj gereksinimini gösterir (21). Malign plevral efüzyonlarda ise pH hafif asidiktir ancak genellikle 7.30'un altına düşmez; belirgin düşüklük, efüzyonun kronikleştiği olgularda görülür. Ayrıca plevral sıvı pH'sının 6.0 civarında ölçülmesi, özofagus rüptürüne bağlı mide içeriğinin plevral boşluğa geçişi açısından oldukça özgündür. (113). Asit sıvısında da benzer mekanizmalar söz konusudur. Sirotik hastalarda spontan bakteriyel peritonitin tanısında asit sıvısı laktat düzeylerinin belirgin şekilde arttığı ve tanıya yardımcı olabileceği gösterilmiştir (112). Asit sıvılarında da enfekte örneklerde pH anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak, asit sıvısı laktat ve pH ölçümlerinin enfeksiyon saptamada düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu, bu nedenle klinik karar mekanizmasında tek başına belirleyici olmadığı bildirilmiştir (114).

### *Bilirubin*

Bilirubin, molekül ağırlığı 584 dalton olan, serum proteinlerine benzer difüzyon özellikleri gösteren bir bileşiktir. Seröz membranlarda inflamasyon geliştiğinde kapiller geçirgenliğin artması, bilirubinin plevral boşluğa geçişini kolaylaştırır. Bu nedenle, plevral sıvıda bilirubin düzeyinin artması eksudatif karakter lehine bir bulgu olarak değerlendirilebilir (115). Meisel ve arkadaşları, bilirubinin plevral zar geçirgenliğindeki değişimlere duyarlı olması ve serum-protein kompleksleriyle taşınabilmesi nedeniyle, transuda-eksuda ayrımında yararlı bir biyokimyasal belirteç olarak değerlendirilebileceğini önermiştir (116). Asit sıvısındaki bilirubin konsantrasyonu sıvının kahverengi renkte olması ya da travma veya cerrahi sonrası peritoneal boşluğa safra kaçağından şüphelenilmesi durumunda tanısal açıdan değer taşır (53). Peritoneal boşluğa safra kaçağını saptamada en güvenilir belirteç, asit sıvısındaki bilirubin düzeyinin hastadan eşzamanlı olarak alınan serum örneğiyle karşılaştırılmasıdır. Safra, yapısı gereği büyük oranda konjuge bilirubin içerdiğinden, bu tür olgularda toplam bilirubin düzeyinin ölçülmesi tanı koymak için genellikle yeterlidir. Safra içerisinde bilirubin oldukça yüksek konsantrasyonda bulunduğu için, safra kanallarından peritoneal boşluğa sızıntı meydana geldiğinde, asit sıvısındaki bilirubin düzeylerinin serum düzeylerinden birkaç kat daha yüksek olması beklenir (53).

## ADA

Tüberküloz efüzyonları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan önemli klinik tablolar arasında yer alır. Bu nedenle, tanısal süreçte ADA (adenozin deaminaz) düzeyinin değerlendirilmesi, pratikte önemli tanısal değere sahiptir. ADA, adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzim olup, granümatöz lezyonlardaki aktive monosit ve makrofajlardan salındığı düşünülmektedir. Tüberküloz enfeksiyonlarında bu enzimin artışı, aktif hücresel immün yanıtın bir göstergesi olarak yorumlanır (117-119).

Klinik uygulamada plevral sıvı ADA düzeyinin 40 U/L'nin altında olması, tüberküloz olasılığını büyük ölçüde dışlarken; 70 U/L'nin üzerindeki değerler, tüberküloz plörezisi için yüksek olasılıkta tanısal kabul edilir. Bununla birlikte, ADA yüksekliği yalnızca tüberküloza özgül değildir. ADA artışı lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve bazı intraselüler bakteriyel enfeksiyonlarda da gözlenebilir. Bu nedenle ADA sonucu her zaman klinik ve diğer laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (117, 118, 120, 121).

Tüberküloz ilişkili asit sıvılarında da ADA düzeyleri, siroz, malignite veya SBP kaynaklı asitlere kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Yapılan bir meta-analizde, asit sıvısında ADA ölçümünün tüberküloz peritonit tanısında yüksek doğruluğa sahip olduğu gösterilmiş; ADA için tanısal duyarlılık %100, özgüllük %97 olarak bildirilmiş; optimal sınır değeri ise 36–40 IU/L aralığında saptanmıştır (122, 123). Ancak siroz ve portal hipertansiyon gibi eşlik eden durumlar, ADA düzeylerinin düşük bulunmasına yol açarak bu testin tanısal değerini sınırlandıran önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. ADA aktivitesi, hücresel bağışıklık yanıtının dolaylı bir göstergesidir. Sirotik hastalarda, retikuloendotelial sistem fonksiyonu belirgin şekilde bozulmuştur (124). Ayrıca, anormal T lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu nedeniyle hücre aracılı bağışıklık yanıtlarında da düzensizlikler gözlenmektedir (125).

Özetle, ADA aktivitesi, granümatöz inflamasyon ve hücresel bağışıklık aktivitesinin dolaylı bir göstergesi olarak tüberküloz efüzyonlarının tanısında değerli bir biyokimyasal parametredir. Ancak yüksek ADA düzeyleri özgül değildir; bu nedenle klinik tablo, sitolojik inceleme ve diğer biyokimyasal belirteçlerle birlikte yorumlanmalıdır.

### *CRP*

C-reaktif protein (CRP), sistemik inflamatuvar yanıtın temel akut faz belirteçlerinden biridir. Plevral sıvıda CRP düzeylerinin artışının başlıca nedeni, plevral kapiller geçirgenliğin artmasıdır. Eksudatif efüzyonlar, enfeksiyon ya da malignite gibi lokal patolojilere bağlı olarak gelişen bu geçirgenlik artışı sonucunda, serumda yüksek konsantrasyonda bulunan CRP'nin plevral boşluğa geçişi kolaylaşır. Bu durum, plevral sıvıdaki yüksek CRP konsantrasyonunun, sistemik inflamatuvar aktivitenin plevral geçirgenlik artışı yoluyla yansımaları olduğunu göstermektedir. CRP bu açıdan, davranış biçimi itibarıyla albümin gibi plazma kökenli proteinlerle benzerlik gösterir. Bazı çalışmalar plevrada minimal düzeyde lokal CRP üretimi olabileceğini öne sürse de, plevral sıvı CRP seviyeleri her zaman serum CRP seviyelerinin altında kalır ve primer yükseliş sistemik kökenlidir (126-128). Klinik olarak CRP düzeyleri, malignite dışı eksudatif plevral efüzyonlarda genellikle daha yüksek bulunur ve özellikle parapnömonik efüzyonların ayırıcı tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (129, 130).

### *Pro- BNP*

Natriüretik peptidler, kalpteki basınç artışına yanıt olarak kardiyomiyositler tarafından salgılanan nörohormonlardır. Serum veya plazmada B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ölçümü, kalp yetmezliğinin tanısı ve evrelendirilmesinde yardımcı olur. Birçok çalışma, NT-proBNP düzeyinin >1500 pg/mL (> 180 pmol/L) olmasının plevral efüzyonun kardiyak kökenli olduğunu düşündürdüğünü ortaya koymuştur. Bununla birlikte hem serum hem de plevral sıvıda yapılan ölçümler, anlamlı bir korelasyon ve eşdeğer tanısal doğruluk göstermiştir. Bu nedenle, laboratuvarların bu bağlamda plevral sıvıyı alternatif örnek türü olarak doğrulaması gerekli değildir (31, 32, 67). Bununla birlikte, yaşlı bireylerde ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin fizyolojik olarak yüksek seyredebileceği unutulmamalıdır (67, 131).

### *Tümör Belirteçleri*

Tümör belirteçleri, genellikle malign hücreler tarafından sentezlenen ve dolaşıma salınan protein veya glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Serumda yaygın

olarak kullanılan bu biyobelirteçler, son yıllarda plevral ve peritoneal efüzyon gibi çeşitli vücut sıvılarında da tanı ve ayırıcı tanı amacıyla değerlendirilmeye başlanmıştır. Özellikle malignite şüphesi taşıyan ve sitolojik analizlerin tanı koymakta yetersiz kaldığı durumlarda, bu belirteçlerin klinik doğruluk ve karar süreçlerine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. Malign plevral ve peritoneal efüzyonlarda sitoloji hâlen altın standart yöntemdir; ancak negatif sitoloji durumunda tümör belirteçlerinin ek tanısal bilgi sağlayabileceği kabul edilmektedir (132).

Plevral sıvılarda en sık değerlendirilen belirteçler arasında CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CYFRA 21-1 ve nöron-spesifik enolaz (NSE) yer almaktadır. Bu belirteçlerin tek başına duyarlılıkları %38–63 arasında değişirken, özgüllükleri %88–98 gibi yüksek seviyelerde rapor edilmiştir. Kombine kullanımları ise duyarlılığı %89'a kadar arttırabilmektedir (133).

Peritoneal efüzyonlarda, özellikle CEA, CA 19-9 ve AFP gibi belirteçler malign asitlerin tanısında değerlendirilmiş; ancak genel olarak, serumdaki düzeylerine kıyasla bu belirteçlerin vücut sıvılarındaki düzeylerinin klinik değerinin daha düşük olduğu kabul edilmektedir. Buna karşın, tüberküloz peritoniti ile peritoneal karsinomatozis ayırımında, asit sıvısında CEA, CA 15-3 ve CA 19-9 gibi markerların ADA ile birlikte değerlendirilmesi hem duyarlılığı hem de özgüllüğü arttırmaktadır. Bu durum, malign asitlerin benign tüberkülozdan ayırt edilmesinde tümör belirteçlerinin önemli yardımcı araçlar olabileceğini göstermektedir (134).

Tümör belirteçlerinin vücut sıvılarındaki düzeylerinin yorumlanması, özellikle sitolojinin negatif olduğu şüpheli efüzyonlarda tanısal sürece güçlü bir destek sağlar. Ancak, bu belirteçlerin bazı benign durumlarda da artabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, tümör belirteçleri tanı koydurucu değil, yönlendirici niteliktedir. Örneğin CA 125, peritoneal efüzyonlarda sıklıkla yüksek saptanır; ancak bu artış mezotelyal irritasyona bağlı bir fizyolojik yanıt olabilir ve malignite açısından özgül değildir (135). Benzer şekilde, CA 15-3'ün malign mezotelyomada artabileceği, buna karşılık diğer tümör belirteçlerinin ise normal düzeylerde kalabileceği bildirilmiştir (132).

Ayrıca bu belirteçler için seröz sıvılarda referans aralıklarının belirlenmesi güçtür. Çünkü bu sıvılar yalnızca patolojik koşullarda elde edilebilir; dolayısıyla

sağlıklı bireylerden karşılaştırma amacıyla örnek alınması etik ve pratik olarak mümkün değildir.

Tümör belirteçlerinin plevral ve peritoneal sıvılardaki ölçümleri, özellikle sitoloji ile kesin tanı konulamayan olgularda destekleyici bir biyokimyasal yaklaşım sağlar. Bununla birlikte, pozitif bulguların klinik tablo, görüntüleme verileri ve sitolojik analizlerle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Bu şekilde kullanıldığında, tümör belirteçleri malign efüzyonların erken tanısında tamamlayıcı bir araç olarak önemli katkı sunabilmektedir.

#### **2.5.4. Vücut Sıvılarının Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi**

Seröz vücut sıvıları, normal fizyolojik koşullarda mikroorganizma içermediklerinden dolayı steril sıvılar olarak kabul edilir. Ancak bu sıvılarda mikroorganizmaların çoğalması, ciddi klinik tablolara yol açarak yüksek morbidite ve mortalite riski oluşturabilir. Bu nedenle, enfekte vücut sıvılarında etken mikroorganizmaların erken dönemde tespiti ve tanımlanması hem doğru tedavi seçimi hem de hasta yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Bu tür sıvı örneklerinde patojen sayısının genellikle düşük olması ve hastaların çoğunlukla ampirik antibiyotik tedavisi almış olması nedeniyle kültür pozitiflik oranları düşüktür. Bununla birlikte, bu örneklerden elde edilen tek bir mikrobiyal koloni bile klinik olarak anlamlı ve potansiyel olarak patojen kabul edilir (136-139).

Pıhtılı vücut sıvısı örneklerinin santrifüj edilmesi önerilmektedir. Bu işlem, pıhtı içerisinde hapsolmuş olabilecek mikroorganizmaların sıvı faza geçmesini sağlayarak tespit edilebilme olasılığını artırır. Örnekler steril kaplara alınmalı, oda sıcaklığında ve gecikmeden laboratuvara ulaştırılmalıdır. Buzdolabına konulmamalı ve en geç 4 saat içerisinde analiz edilmelidir (44).

Mikrobiyolojik tetkikler genellikle iki aşamalı olarak yürütülmektedir. İlk aşama, direkt mikroskopi ile incelemedir. Bu yöntem, örnek kalitesinin değerlendirilmesi, klinisyene ön bilgi sağlanması ve yayma-preparat bulgularının kültür sonuçlarıyla karşılaştırılmasına imkân tanınması açısından önemlidir. Sıvının gram boyaması yapılarak lökosit varlığı ve olası bakteri morfolojisi

değerlendirilmelidir. Mikobakteri varlığından şüphelenilen durumlarda ise aside dirençli boyama (ARB) uygulanır; ancak bu yöntemle pozitiflik oranı oldukça düşüktür; örneklerin yaklaşık %95'inde negatif sonuç bildirilmiştir. İkinci aşama, kültür yoluyla patojen mikroorganizmaların üretilmesi ve tanımlanmasıdır. Bu kapsamda bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel etkenler araştırılır. Kültür pozitifliğini arttırmak için, laboratuvara gönderilen sıvı örneği önce santrifüj edilmeli, ardından sediment kısmı kültüre alınmalıdır. Aerobik ve anaerobik kültürler için yatak başı kan kültürü şişelerine ekim yapılması önerilmektedir; bu yöntemle kültür pozitifliği anlamlı şekilde artmaktadır. Ayrıca, Mycobacterium tuberculosis gibi zor üreyen patojenlerin tespitinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi klasik kültür yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılık sunar ve erken tanı açısından önemli bir avantaj sağlar (34, 40, 140-143).

Sonuç olarak, seröz vücut sıvılarının mikrobiyolojik değerlendirmesi, kültür temelli klasik yöntemler ile hızlı moleküler yaklaşımların birlikte uygulanmasıyla en yüksek tanısal başarıya ulaşır. Erken ve doğru mikrobiyolojik tanı, gereksiz antibiyotik kullanımını önleyerek hem hasta prognozunu hem de klinik tedavi etkinliğini belirgin şekilde iyileştirir.

### **2.5.5. Vücut Sıvılarının Sitolojik Değerlendirilmesi**

Seröz vücut sıvılarının sitolojik analizi; hızlı, etkili, düşük maliyetli ve minimal invaziv bir tanı yöntemi olarak öne çıkar. Sitolojik inceleme için genellikle 10–200 ml arasında plevral veya peritoneal efüzyon örneği toplanması önerilir. Hücresel tanı duyarlılığını arttırmak amacıyla bu örneklerin konsantre edilmesi, hücre bloğu hazırlanması ve sitosantrifüj yöntemiyle yayma yapılması gereklidir (7).

Sitolojik inceleme; efüzyonların inflamatuvar, benign veya malign nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesinde temel öneme sahiptir. Seröz efüzyonlar, özellikle malignite tanısında yüksek öneme sahip olup, sitopatoloji laboratuvarlarında en sık karşılaşılan örnek tiplerinden birini oluşturur.

Maligniteler, seröz boşluk efüzyonlarının yaklaşık %10–25'inden sorumludur ve bu sıvı birikimi bazı hastalarda bilinmeyen primer tümörün ilk klinik bulgusu

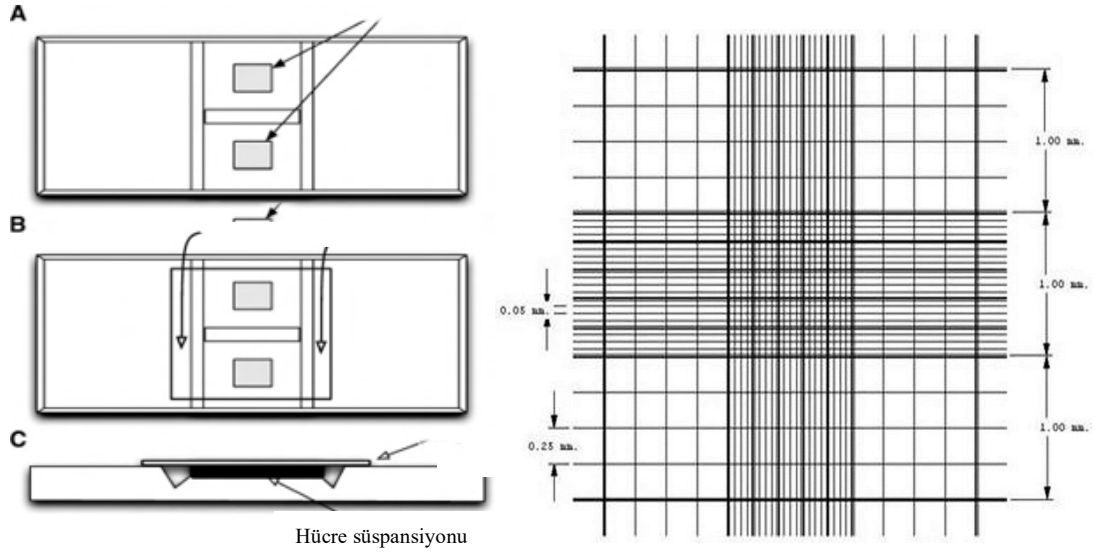
olabilir. Özellikle gastrointestinal ve jinekolojik malignitelerde, seröz efüzyon hastalığın ilk ya da tek semptomu olarak ortaya çıkabilir. Peritoneal metastaz varlığında olguların %50'sinden fazlasında efüzyon, başvuru anındaki tek klinik bulgu olarak gözlenmektedir. Malignite, efüzyon etyolojisinin %10–60'ını oluştururken, en sık akciğer, meme, gastrointestinal sistem ve genital sistem (özellikle over) kaynaklı adenokarsinom metastazlarına bağlı olarak gelişir; ayrıca malign mezotelyoma da seröz efüzyonla prezente olabilir ve bu durum olguların %10–53'ünde rapor edilmiştir (144-149).

Tanısal sitoloji gerek primer gerekse metastatik neoplazilerin ayırıcı tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar. Bununla birlikte, seröz sıvılardan elde edilen hücrelerin doğru yorumlanması deneyim gerektirir. Özellikle reaktif mezotelyal hücreler, malign hücrelerle morfolojik benzerlik gösterebilir ve yanlış pozitif malignite tanılarına yol açabilir (150, 151). Bu nedenle, sitolojik değerlendirme sürecinde hücre morfolojisinin dikkatle analiz edilmesi, ilgili klinik ve biyokimyasal bulgularla entegrasyon sağlanması ve gerekirse immünohistokimyasal yöntemlerin destekleyici olarak kullanılması önerilmektedir.

## **2.6. Hücre Sayımı Ve Morfolojik Değerlendirme**

### **2.6.1. Manuel Hücre Sayımı ve Yöntemleri**

Vücut sıvılarında hücre sayım analizinde altın standart; eğitilmiş ve deneyimli laboratuvar personeli tarafından sayım odası kullanılarak yapılan total hücre sayımı, sitosantrifüj ile hazırlanan preparatların boyanması ve ardından optik mikroskop altında diferansiyel hücre sayımının değerlendirilmesidir (43). Manuel hücre sayımı, klinik biyokimya ve patoloji laboratuvarlarında vücut sıvısı hücre analizlerinin temel referans yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, özel ekipmanlar ve dikkatli uygulama süreçleri gerektirir. Sayımlar için hemositometre (özel sayım lamı) kullanılır; en yaygın kullanılan model Geliştirilmiş Neubauer sayım odacığdır (152). Bu hemositometre 0.1 mm derinliğe sahiptir ve kazınmış yüzeyin toplam yüzey alanı 9 mm<sup>2</sup>'dir. Sayım alanı, dokuz büyük kareye bölünmüştür. Merkezdeki büyük kare, 25 küçük kareye, bunların her biri de 16 küçük kareye daha bölünmüştür (aşağıdaki Şekil 3'e bakınız).



**Şekil 3.** Geliştirilmiş Neubauer sayım odaları ve sayma ızgarasının görünümü

Öncelikle hemasitometre alkol ile temizlenir ve kuru lens temizleme kâğıdı ile silinir ve kurutulur. Lamel, sayım kamarasının üzerine yerleştirilir. Vücut sıvısı örnekleri otomatik bir karıştırıcıda 2–5 dakika veya elle tüpü 10–15 kez ters çevirerek iyice karıştırılmalıdır. Örnekler genellikle seyreltme yapılmadan sayılır ancak hücre yoğunluğu, bulanık ya da kanlı olmasına göre izotonik %0.9 NaCl ya da uygun seyreltici ile seyreltilir. Seyreltmeler otomatik pipetlerle yapılmalıdır ve seyreltme faktörü not alınmalıdır. Örneklerden 10  $\mu$ L, mikropipet kullanılarak sayım kamarasının her iki tarafına yüklenir. Hava kabarcığı oluşmamalı ve sayım kamarasından taşmamalıdır. Sayımdan önce hücrelerin yerleşmesi için birkaç dakika beklenir. Hücreler üst üste gelmemelidir. Hemasitometre mikroskop tablasına yerleştirilir. Önce düşük büyütmede (10X) tarama ve odaklama yapılır, ardından yüksek büyütmede (40X) hücre sayımı yapılır. Hücreler, sayım kamarasının belirli karelerinde sayılır. Tutarlı sınır kuralları uygulanır (43). Karşılıklı sayım odacıklarından elde edilen hücre sayıları karşılaştırılır. Sonuçların laboratuvar tarafından belirlenen kritere- genellikle %20 veya daha az-uygun olması gerekir. Odacıklardan elde edilen sayılar kabul edilemez şekilde farklı ise seyreltmeler ve sayımlar tekrarlanmalıdır (7). Sayılan hücre sayısı, seyreltme faktörü ve sayım yapılan

alanın hacmi kullanılarak hücre konsantrasyonu hesaplanır ( $1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ } \mu\text{L}$ ) (43).

$$\text{Hücre}/\mu\text{L} = \frac{\text{Sayılmış hücre sayısı} \times \text{Seyreltme faktörü}}{\text{Sayım alanı (mm}^2\text{)} \times \text{Odacık derinliği (0.1 mm)}}$$

Manuel sayım yöntemleri zaman alıcı olup ileri teknik beceri gerektirir ve gözlemciler arası farklılık sık görülen bir sınırlılıktır (7, 37). Birden fazla işlem basamağı içermeleri nedeniyle de hatalara açık hale gelmektedir. Sık karşılaşılan hatalar arasında; numunenin yetersiz karıştırılması, hücre kümelenmesi veya pıhtılaşması, sayım odalarının, lamel ve pipetlerin uygunsuz kullanımı, hücrelerin sayım odasında eşit dağılmaması, sayım odalarının aşırı ya da eksik doldurulması, buharlaşma, yanlış seyreltme faktörleri kullanılması, hücrelerin yanlış tanımlanması ve hesaplamalarda yapılan işlem hataları yer alır (152). Bu nedenlerle, analizlerin kalite hedeflerine ulaşabilmesi için; uygun materyallerin kullanılması, işlemlerin iyi eğitilmiş ve teknik yeterliliği olan personel tarafından gerçekleştirilmesi son derece önemlidir.

Klinik olarak plevral ve peritoneal sıvılarda total eritrosit ve lökosit sayımları ayırıcı tanıda sınırlı katkı sağlar; tek başına transuda–eksuda ayırımı için yeterli değildir. Diferansiyel hücre sayımı ise ek bilgi sağlayarak bu değerleri tamamlar. Seröz sıvılarda total hücre sayımıyla birlikte diferansiyel hücre analizi yapılması önerilir. Mikroskopik inceleme ile lökosit tipleri (nötrofiller, lenfositler, monositler, eozinofiller, bazofiller), mezotelyal hücreler, malign hücreler, kristaller ve mikroorganizmalar tanımlanır. Bu analiz için en uygun teknik sitosantrifüj yöntemidir; çünkü bu işlem hücreleri yaklaşık 20 kat yoğunlaştırır, morfolojik bütünlüğü korur ve tek katmanlı hücre yayılması sağlar. Romanowsky tipi boyalar (Wright veya Wright–Giemsa) ile boyanan preparatlar, kandaki hücre morfolojisine benzer net görüntüler sunar (43). Diferansiyel sayım yapılırken mezotelyal ve malign hücreler dahil tüm çekirdekli hücreler sayılmalıdır. Önce 10x objektifle tarama yapılır, ardından 50x veya 100x büyütmede sayım gerçekleştirilir (7, 43).

Sitosantrifüj cihazı, lam üzerine sabitlenen hücrelerin yoğunlaştırılması prensibiyle çalışır. Bu sistem; filtre kartı, cam lam, örnek haznesi ve tutucu klips içerir.

Santrifüj sırasında filtre kartı sıvıyı emer, hücreler lam üzerine sınırlı bir alanda birikir. Santrifüj koşulları hücre morfolojisini etkileyebildiği için 600–800xg kuvvet ve yeterli süre tercih edilmelidir. Hücre morfolojisinde bozulmaları önlemek için taze, fikse edilmemiş örnekler kullanılmalı ve işlem geciktirilmeden gerçekleştirilmelidir. Pıhtılı veya protein içeriği yüksek örneklerde filtre tıkanabilir; bu nedenle lam üzerindeki hücre dağılımı bozulabilir. Hücre yoğunluğu yüksek örnekler izotonik NaCl ile seyreltilmelidir. Aksi halde hücre kümelenmesi artar ve morfolojik değerlendirme güçleşir. Sitosantrifüj sonrası kalan sıvının lam üzerine geri akması engellenmeli, lamlar manuel veya otomatik boyama cihazı ile boyanmalıdır. WBC diferansiyel analizi için ideal olarak 100–300 hücre değerlendirilmelidir (43).

Otomatik analiz sistemlerinin yaygınlaşmasına rağmen, manuel hücre sayımı laboratuvarlarda altın standart olarak önemini korumaktadır (152). Özellikle beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi düşük hücre konsantrasyonuna sahip örneklerde otomatik sistemlerin analitik sınırları yetersiz kalabilir; bu durumda manuel yöntemler daha güvenilir sonuçlar sağlar (43). Bunun yanı sıra manuel sayım, hücre morfolojisinin ayrıntılı incelenmesine olanak tanır. Böylece malign hücreler, atipik lenfositler, mikroorganizmalar veya kristaller doğrudan gözlemlenebilir. Bu detaylı morfolojik bilgiler, otomatik cihazların sağlayamadığı tanısal verileri sunar ve özellikle enfeksiyon, inflamasyon veya malignite ayırıcı tanısında büyük değer taşır. Ek olarak, otomatik cihaz sistemlerinin arızalanması veya bakımı durumunda yedek yöntem olarak kullanılabilir; bu özellik, laboratuvar iş akışında güvenilirlik açısından ek avantaj sağlar (43).

## **2.6.2. Tam Kan Otoanalizörleri**

### **2.6.2.1. Tam Kan Otoanalizörlerinde Çalışma Prensipleri ve Hücre Sayımı**

Tam kan otoanalizörleri, günümüzde vücut sıvılarındaki hücre sayım analizlerinde manuel yöntemlerin yerini büyük ölçüde almıştır. Bunun nedeni, bu sistemlerin hücreleri doğru, hızlı ve tekrarlanabilir şekilde analiz edebilmesi, dolayısıyla birçok patolojik sürecin tanısı, prognoz belirlenmesi ve tedavi takibinde kritik rol oynamasıdır. Otomatik analiz sistemleri; yüksek örnekleme hızı, gelişmiş ölçüm hassasiyeti, kullanıcı bağımlılığının azalması ve maliyet etkinliği gibi

avantajlarıyla klinisyenlere güvenilir tanısal bilgi sağlar. Bu cihazlar, özellikle vücut sıvılarının kompleks yapısının hızlı analizine olanak tanıyarak tanı sürecini kolaylaştırır.

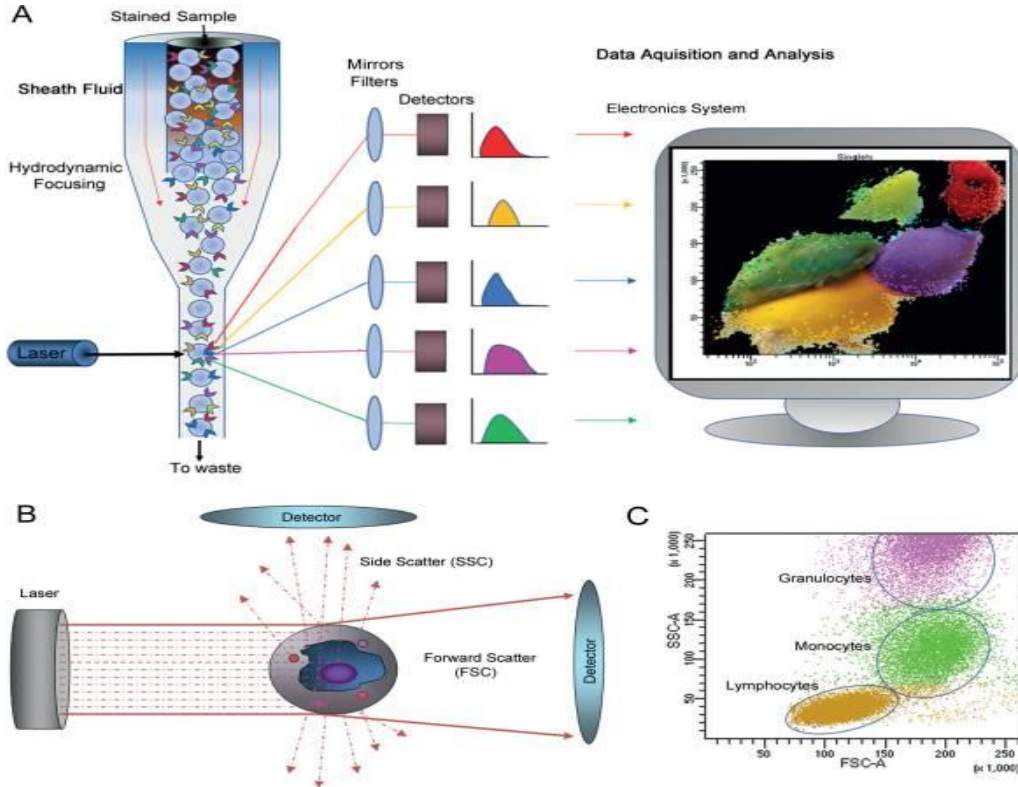
Vücut sıvısı analizörlerinin başlıca avantajları arasında; örnek hazırlığı gerektirmemeleri, sonuç verme süresinin kısa olması, biyolojik riskleri azaltmaları, düşük örnek hacmi gereksinimi, düşük saptama limitlerine (LOD) sahip olmaları, floresan işaretleme ve diferansiyel hücre analizine olanak tanıyan modül sistemleri yer alır. Bu teknik özellikler, vücut sıvısı analizlerinde doğruluk, güvenlik ve klinik fayda açısından önemli iyileşmeler sağlamaktadır (55, 153).

Manuel hücre sayımının tekrarlanabilirlik sorunları, yorumlamada subjektif farklılıklar ve standardizasyon eksiklikleri, bu analizlerin otomatik sistemlere geçmesini zorunlu kılmıştır. Günümüzde farklı teknolojik altyapılar kullanan çok sayıda vücut sıvısı analizörü mevcuttur. Ancak vücut sıvılarının, periferik kandan farklı hücrel kompozisyonlara sahip olması, cihazların özel analiz modları ve protokollerle çalıştırılmasını gerektirir. Bu nedenle standardize edilmiş çalışma protokolleri, örnek hazırlama, cihaz modlarının seçimleri ve ölçüm parametrelerini kapsayacak şekilde tanımlanmalıdır (154). Vücut sıvılarının analizinde hücre sayımının doğruluğu, hücre stabilitesi ve matriks etkileri gibi faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle modern sistemler, bu farklılıkları tolere edebilecek özel teknolojiler geliştirmiştir. Bunların başında, akış sitometrisi temelli ölçüm sistemleri gelir (155).

Gelişmiş kan otoanalizörleri, genellikle floresan akış sitometrisi prensibine göre çalışır ve hücreleri ışık saçılımı ve floresan emisyonları temelinde sınıflandırır. Bu yöntem, hücrelerin boyut, granülarite, DNA ve RNA içerikleri gibi biyofiziksel özelliklerini değerlendirerek detaylı hücrel ayırım yapılmasına olanak tanır (55). Bu teknikte, analiz öncesi örneğe lizis reaktifi eklenerek hücre zarları kontrollü bir şekilde geçirgen hale getirilir; bu işlem sırasında hücre bütünlüğü büyük ölçüde korunur. Ardından hücrelerdeki belirli bileşenler, nükleik asitlere bağlanan floresan boyalar ile işaretlenir. Böylece hücrelerin nükleik asit içeriği ile doğru orantılı bir floresan sinyali elde edilir.

İşaretlenmiş hücreler, akış hücresi (flow cell) adı verilen dar mikrokanallardan lazer ışığına maruz bırakılarak geçirilir. Bu sırada üç ana optik sinyal algılanır: İleri saçılım (FSC) → hücre boyutunu, yan saçılım (SSC) → hücrenin granülaritesini (iç yapısal komplekslik) ve yan floresan (SFL) → nükleik asit içeriği ve hücresel aktiviteyi yansıtır. Toplanan optik sinyaller özel dedektörlerle analiz edilir ve sonuçlar scatter plot grafiklerine aktarılır. Aynı özelliklere sahip hücreler bu diyagramlarda belirli kümelenmeler oluşturur. Cihaz yazılımı, gelişmiş algoritmalar sayesinde bu popülasyonları otomatik olarak ayırabilir. Özellikle yüksek nükleik asit içeriğine sahip immatür hücreler ya da büyük boyutlu mezotel hücreleri gibi yapılar, güçlü floresan sinyalleriyle kolayca tanınabilir ve sayılabilir. Nükleik asit içermeyen eritrositler ve hücresel olmayan partiküller bu floresan boyalarla işaretlenmediğinden, saçılım grafiğinde görünmez; bu da interferans olasılığını azaltarak, özellikle düşük hücre konsantrasyonlarında bile güvenilir, özgül ve tekrarlanabilir ölçüm yapılmasını mümkün kılar (156).

Sonuç olarak, tam kan otoanalizörleri, manuel yöntemlerle kıyaslandığında daha hızlı, güvenli ve hassas sonuçlar sağlamaktadır. Özellikle floresan akış sitometrisi temelli ölçüm sistemleri, vücut sıvılarındaki hücrelerin nükleik asit içeriği, morfolojisi ve granülaritesine göre ayırım yaparak diagnostik doğruluğu önemli ölçüde arttırmıştır. Böylece laboratuvar iş akışının standardizasyonu sağlanmış, operatör bağımlılığı azalmış ve klinisyenler için hızlı, güvenilir ve yüksek tanısal değere sahip sonuçlar elde edilebilir hale gelmiştir.



**Şekil 4.** Akım Sitometrisi ve Hücrelerin Işık Saçılımını Gösteren Şematik Diyagram (157).

A — Boyanmış hücreler içeren sıvı bir örnek akım sitometrisine enjekte edildikten sonra, hücreler hidrodinamik odaklama yoluyla tek sıra halinde akacak şekilde yönlendirilir. Bu tek sıralı akıştaki hücreler, lazer ışınıyla aydınlatıldıkça her bir hücreye ait optik ve floresan sinyaller oluşur ve uygun dedektörler tarafından algılanarak fotonlar elektriksel impulslara dönüştürülür. Elektronik sistem bu elektriksel impulsları ölçer ve sinyalleri dijital bilgiye dönüştürerek bilgisayardaki özel yazılımlar aracılığıyla analiz eder.

B — Bir hücrenin ileri ışık saçılımı (FSC) ve yan ışık saçılımı (SSC)

C — Lökositlerinin, ileri ve yan saçılım özelliklerine göre farklılaşması (157).

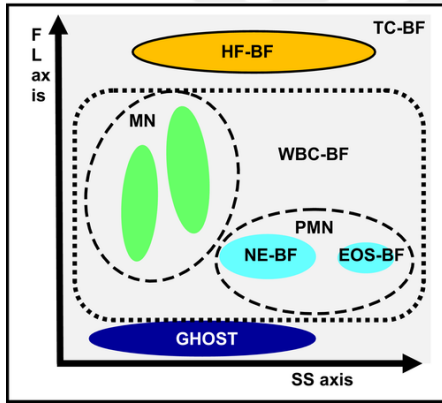
#### 2.6.2.1.1. Mindray BC-6000 serisi Tam Kan Sayım Otoanalizörü

Mindray BC-6000 serisi tam kan otoanalizörleri, vücut sıvısı (Body Fluid- BF) analizini gerçekleştirmek için ileri düzey teknolojiler kullanır. Cihaz, hücrelerin hacimsel özelliklerini, iç yapısını ve nükleik asit içeriklerini değerlendiren çok boyutlu bir analiz teknolojisi olan SF Cube (Scatter, Fluorescence, Cube) prensibi ile

çalışmaktadır. Periferik kan analizlerinde kullanılan temel prensipleri içermekle birlikte, vücut sıvılarındaki düşük hücre yoğunluğu ve heterojen hücre popülasyonları için özel olarak tasarlanmış modlara sahiptir. Mindray BC-6000 serisi BF modu hidrodinamik odaklamalı floresan akış sitometrisi kullanır. Bu sayede plevral, peritoneal, perikardiyal sıvılar gibi çeşitli vücut sıvılarındaki hücrelerin doğru şekilde tespiti ve sayımı mümkün hale gelmektedir (158). Analiz sırasında örnek hazırlığı gerektirmemesi, floresan boyama sistemi ile nükleik asit içeren hücrelerin ayırt edilmesini sağlaması ve özellikle immatür ya da atipik hücrelerin saptanmasına olanak tanınması, cihazın klinik kullanım alanını genişletmektedir. Ayrıca düşük örnek hacmi ile çalışabilmesi, düşük tespit sınırına (LOD) sahip olması ve hızlı sonuç verme gibi avantajları, cihazı vücut sıvısı analizlerinde tercih edilen sistemlerden biri haline getirmiştir. Cihaz, Mindray firmasının geliştirdiği SF Cube (Scatter, Fluorescence, Cube) teknolojisine dayalı olarak çalışmakta ve bu analizleri üç temel fiziksel parametre üzerinden gerçekleştirmektedir: ileri saçılım (FS) hücre boyutunu; yan saçılım (SS) hücre içi kompleksite ve granülariteyi; floresan sinyali (FL) ise hücrelerin DNA/RNA içeriğini yansıtmaktadır. Bu üç boyutlu analiz verisi, gelişmiş algoritmalarla işlenerek hücre tiplerinin net biçimde ayrıştırılmasına olanak tanımaktadır (159). Analiz için alınan örnek (plevral, peritoneal, perikardiyal sıvı vb.), herhangi bir manuel ön işlem gerektirmeden doğrudan cihaza yüklenebilir. Cihaz, örneği otomatik olarak pipetleyerek özel lizis reaktifleri ve floresan boyalarla karıştırır. Bu aşamada eritrositler gibi hedef dışı hücreler parçalanırken, çekirdekli hücreler (örneğin lökositler, mezotelyal ve atipik hücreler) floresanla işaretlenerek analiz için hazır hale getirilir. Mindray BC-6000 serisi, vücut sıvısı analizinde ekstra bir reaktifte ihtiyaç duymadan, standart hematolojik reaktiflerle çalışabilme özelliğine sahiptir. Bu sayede toplam çekirdekli hücreler ve lökosit alt grupları hızlı bir şekilde ayırt edilip sayılabilir.

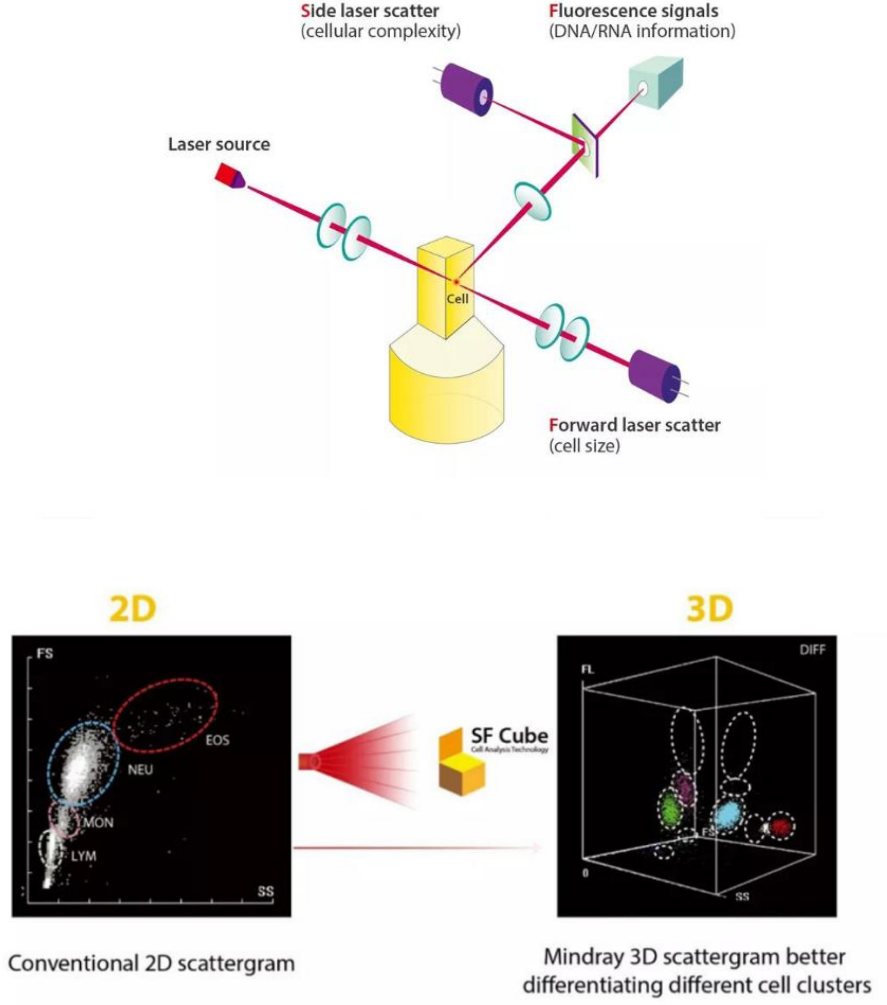
Eritrositler, empedans prensibi ile sayılırken, analiz sırasında yüksek floresan sinyal veren hücreler (HF-BF) de belirlenebilir. Yüksek floresanlı hücreler (HF-BF) malign hücreler veya atipik lenfositleri tespit ederek bu hücreler için flag (uyarı) verip ileri mikroskopik inceleme önerisinde bulunabilir. Cihazın BF modu kapsamında elde edilen veriler, üç eksenli scatter diyagramları ile görselleştirilir. Bu diyagramlarda hücreler; boyut (FS), iç kompleksite (SS) ve nükleik asit içeriği (FL) eksenleri

temelinde kümelenir. Örneğin; mononükleer hücreler yeşil, polimorfonükleer hücreler mavi, yüksek floresanlı hücreler (HF-BF) sarı ve hayalet hücreler ise farklı tonlarda sınıflandırılmış şekilde gösterilir. Bu grafiksel ayırım, hücresel popülasyonların morfolojik olarak daha net şekilde tanımlanmasını mümkün kılar. Cihaz, düşük ya da yüksek hücre konsantrasyonları, örnekteki pıhtılaşma ya da interferans durumlarında analiz tekrarı (rerun) işlemini otomatik olarak gerçekleştirebilir. Ayrıca her analiz sonrasında, örnekler arasında çapraz kontaminasyonu önlemek için otomatik durulama döngüsü ve arka plan kontrolü uygulanmaktadır. Kullanım kolaylığı açısından da avantaj sunan bu otoanalizör, yalnızca çok düşük hacimli örneklerle (yaklaşık 120 µL) manuel ön işleme gerek kalmaksızın çalışabilmektedir (158, 160-163). Sinovyal sıvı dışında, diğer vücut sıvılarında herhangi bir ön işlem gerektirmez ve analiz sonuçları genellikle 1–2 dakika içerisinde elde edilebilmektedir (164).



**Şekil 5.** BC-6000 serisi-BF DIFF dağılım diyagramı (158).

Tüm hücreler, iç karmaşıklıklarına (SS eksen), boyutlarına (FS eksen) ve nükleik asit içeriklerine (FL eksen) göre kümelenmiştir. Yeşil kümeler mononükleer hücreler (MN), mavi kümeler polimorfonükleer hücreler (PMN), sarı küme çekirdekli yüksek floresanlı hücreler (HF-BF) ve mavi küme ghost hücreleridir (hayalet). TC-BF, toplam çekirdekli hücreler; WBC-BF, lökositler; NE-BF, nötrofiller ve EO-BF, eozinofillerdir. HF-BF'ler, çekirdekli yüksek floresanlı hücrelerdir sadece araştırma amaçlıdır) (158).



**Şekil 6.** Mindray'in SF Cube Teknolojisine ait 3D Scattergram Görünümü (159).

### 2.6.2.2. Tam Kan Otoanalizörlerinde Çalışılan Parametreler

Mindray BC-6000 serisi tam kan otoanalizörleri, vücut sıvılarının (Body Fluid – BF) hücrel analizini gerçekleştirmek için geliştirilmiş ileri düzey floresan akış sitometrisi teknolojisini kullanmaktadır. Bu cihaz, hücrelerin hacimsel özelliklerini, iç yapısal karmaşıklıklarını ve nükleik asit içeriklerini çok boyutlu bir yaklaşımla değerlendiren SF Cube (Scatter, Fluorescence, Cube) prensibiyle çalışır. Raporlanan parametreler, ilk tanısal tarama açısından kritik öneme sahiptir. Bu parametreler, vücut sıvılarında enfeksiyon, inflamasyon ve travma gibi durumların değerlendirilmesinde hızlı ve güvenilir bilgi sağlar:

Toplam Çekirdekli Hücre Sayısı (TC-BF ya da TNC): Lökositler, makrofajlar, mezotelyal hücreler ve tümör hücreleri dahil olmak üzere sıvıdaki tüm çekirdekli hücrelerin sayımını sağlar. HF-BF hücreleri toplam çekirdekli hücre (TC-BF) sayımına dahil edilir.

Beyaz Kan Hücresi Sayısı (WBC-BF): Enfeksiyöz veya inflamatuvar efüzyonların saptanmasında önemli olan lökositleri seçici olarak sayar.

Polimorfonükleer Hücreler (PMN): nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerden oluşur. Akut inflamasyon veya bakteriyel enfeksiyonların göstergesi olabilen nötrofiller gibi polimorfonükleer hücrelerin sayımını yapar.

Mononükleer Hücreler (MN): Kronik enflamasyon, viral enfeksiyonlar ve bazı malignitelerle ilişkili olabilecek lenfosit ve monosit gibi mononükleer hücreleri sayar.

HF-BF (High Fluorescence Body Fluid): Yüksek floresan sinyaline sahip çekirdekli hücrelerin sayılması sonucu elde edilir.

Kırmızı Kan Hücresi Sayısı (RBC-BF): Sıvıda mevcut olabilecek kanama veya travma bulgusu olarak kırmızı kan hücrelerini (eritrositler) tespit eder.

Tüm bu parametrelerin değerleri hem mutlak (#) hem de yüzde (%) olarak raporlanır.

### **2.6.2.3. HF-BF (High Fluorescence- Body Fluid) Analizi**

Vücut sıvılarının analizinde kullanılan HF-BF parametresi, yüksek floresan sinyali veren çekirdekli hücrelerin kantitatif ölçümüne dayanır. Bu hücreler, nükleik asit boya ile işaretlenir ve yüksek nükleik asit içerikleri nedeniyle floresan sinyal oluştururlar; böylece akış sitometrisi prensibiyle çalışan tam kan otoanalizörleri tarafından tespit edilebilir hale gelirler. HF-BF hücreleri çoğunlukla immatür, atipik veya malign karakterde olup; otomatik vücut sıvısı analizinde tanısal potansiyel taşıyan bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (165).

HF-BF parametresi, floresan yoğunluğu ve hücresel çekirdek özelliklerine dayalı olarak analiz edilen heterojen bir hücre popülasyonunu temsil eder. Bu popülasyonda en belirgin yeri malign/ tümör hücreleri oluştururken, yüksek nükleik asit içeriğine sahip benign hücreler; özellikle mezotelyal hücreler, fagositik makrofajlar ve bazı plazma hücreleri de HF bölgesinde yer alabilir. Tümör hücreleri,

büyümüş çekirdekleri ve artmış nükleik asit içerikleri nedeniyle otomatik analizörlerde en belirgin HF-BF komponentidir. Ancak, büyük ve aktif çekirdeklere sahip mezotelyal hücrelerin de benzer şekilde yüksek floresan sinyali üretmesi, benign örneklerde de HF-BF sayısının artmasına neden olabilir. Makrofajlar, geniş sitoplazmaları ve yüksek çekirdek-sitoplazma oranları nedeniyle HF bölgesinde tespit edilebilirken, plazma hücreleri özellikle inflamatuvar seröz sıvılarda HF-BF'ye katkı sağlayabilir (158, 162, 165).

HF-BF, esas olarak malignite taramasında klinik önem taşımaktadır. Malign efüzyonlarda, benign örneklere kıyasla anlamlı derecede yüksek HF-BF hücre sayımları gözlenmiştir. Literatürde vücut sıvısı türüne, sayısına ve kullanılan cihazlara göre farklılık gösteren sensitivite ve spesifite göz önüne alınarak hesaplanan çeşitli kesim değerleri (cut off) belirlenmiştir. Net olarak belirlenmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır (166). Bununla birlikte, benign hücrelerin HF bölgesine dahil olabilmesi, bu parametrenin özgüllüğünü sınırlamaktadır ve tanının doğrulanması için sitolojik inceleme gerektirmektedir.

Bu parametrenin tanısal değeri yalnızca malignitelerle sınırlı değildir; inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerde de HF-BF seviyelerinde artış gözlenebilir. Örneğin, plevral efüzyonlarda inflamasyona bağlı olarak mezotelyal hücreler ve makrofajların aktivitesindeki artış HF-BF düzeylerini yükseltebilirken; peritonit gibi enfeksiyöz durumlarda peritoneal sıvıda da benzer şekilde HF-BF artışı bildirilmiştir (167). Bu nedenle, maligniteyi yorumlamadan önce polimorfonükleer (PMNL) veya mononükleer (MNL) hücre dağılımının incelenmesi, inflamasyon varlığı açısından yol gösterici olabilir. Vücut sıvılarında nötrofil baskınlığı akut inflamasyonu, lenfosit baskınlığı ise kronik inflamasyon veya maligniteyi düşündürülebilir (5). Dolayısıyla, manuel ve otomatik yöntemler arasında nötrofil ya da lenfosit baskınlığının değerlendirilmesine yönelik uyumun karşılaştırılması klinik olarak anlamlıdır. Bu yaklaşım, HF-BF parametresinin yalnızca malign hücre varlığına değil, aynı zamanda immün yanıt, enfeksiyon ve kronik inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesine de katkı sağlayabileceğini göstermektedir (168).

HF-BF, vücut sıvılarında malign hücrelerin hızlı ve otomatik taramasında önemli bir parametre olarak tespit edilmiştir. Ancak düşük özgüllük nedeniyle HF-BF

artışının tek başına tanı koydurucu olmadığı, sitolojik inceleme ve klinik bağlamla birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. HF-BF tarama amaçlı kullanıldığında, malignite şüphesi olan örneklerin hızlı bir şekilde tanımlanmasına ve ileri inceleme için seçilmesine yardımcı olarak zaman kazandırıcı ve klinik karar süreçlerine destek sağlayan değerli bir parametre olarak öne çıkmaktadır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.09.2024 tarih ve 2024/242 sayılı kararı ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu Tez İnceleme ve Değerlendirme Kurulu'nun 10.09.2025 tarih ve 18 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Her iki karara ait formlar sırasıyla Ek 1 ve Ek 2'de sunulmuştur.

#### 3.2. Çalışma Örnekleme

Çalışma, prospektif olarak planlanmış olup dizayn aşamasında örneklem büyüklüğü analizi yapılmış olup 0.05 alfa değeri; 0.47 etki büyüklüğü ve %80 güç düzeyinde gerçekleştirilecek analiz için minimum örneklem sayısı 114 olarak hesaplanmıştır.

Ocak 2025–Haziran 2025 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na rutin istemlerle gönderilen vücut sıvısı örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hücrel analizlerin yanı sıra, hastalara ait eş zamanlı venöz kan biyokimya parametreleri ve patoloji sonuçları da değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya, poliklinik veya kliniklerden başvuran 18 yaş ve üzeri kadın ve erkek hastalara ait plevral ve peritoneal sıvılar dahil edilmiştir. Toplamda 128 hasta, bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan elde edilen 110 örnek plevral efüzyon, 18 örnek ise peritoneal efüzyon sıvısıdır.

Transuda–eksuda ayrımı Light kriterlerine göre yapılmıştır:

1. Plevral sıvı/serum total protein oranı > 0.5
2. Plevral sıvı/serum LDH oranı > 0.6
3. Plevral sıvı LDH düzeyi > serum LDH üst referans sınırının 2/3'ü

Bu üç kriterden herhangi biri pozitifse efüzyon eksudatif olarak kabul edilmiştir.

Malign efüzyon tanısı, aşağıdaki göstergelerden en az birinin varlığıyla konulmuştur:

1. Seröz sıvının ekfoliyatif sitolojisinde malign hücrelerin görülmesi,
2. Histopatolojik inceleme ile malignite doğrulanması,
3. Görüntüleme yöntemleri ve klinik takipte malignitenin saptanması.

Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılmış, ardından gönüllü onamları alınmıştır. Rastgele seçim yöntemi ile belirlenen olgular arasından; yeterli hacimde örnek elde edilebilen, teknik olarak uygun olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Travmatik, pıhtılı veya hemolizli örnekler çalışma dışında bırakılmıştır.

Vücut sıvılarının otomatik ve manuel hücresel analizleri, örnek kabulü, preanalitik süreç yönetimi, BF modunda hücre sayımı ve diferansiyel hücre değerlendirmesi, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) H56-A (Body Fluid Analysis for Cellular Composition) kılavuzunda yer alan standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Plevral sıvıların biyokimyasal analizleri (total protein, albümin, LDH, glukoz, pH, trigliserit, kolesterol, bilirubin vb.) ve bu aşamalara ilişkin kalite süreçleri ise CLSI C49-A (Analysis of Body Fluids in Clinical Chemistry) kılavuzu referans alınarak yürütülmüştür.

### **3.3. Örneklerin Hazırlanması**

Vücut sıvısı örnekleri, ilgili klinisyen tarafından girişimsel işlem (torasentez, parasentez) uygulanarak elde edilmiş; bekletilmeksizin, pnömotik taşıma sistemi kullanılmadan, oda sıcaklığı korunarak laboratuvara ulaştırılmıştır.

Hücre sayımı için örnekler, Vacusera® Disera Tıbbi Malzeme Lojistik Sanayi ve Ticaret A.Ş., İzmir, Türkiye (REF 234602) tüplerine alınmış ve antikoagülasyon amacıyla EDTA-K2 (1.5– 2.2 mg/mL) içeren tüpler kullanılmıştır. Görsel olarak hemolizli, pıhtılı veya koagüle örnekler çalışma dışı bırakılmıştır.

EDTA'lı tüplere alınan vücut sıvısı örnekleri, alındıktan sonraki ilk 2 saat içerisinde manuel hücre sayımı için geliştirilmiş Neubauer sayım odası kullanılarak değerlendirilmiş, değerlendirme binoküler mikroskop ile yapılmıştır. Dilüsyon gerektiren örneklerde izotonik %0.9 NaCl kullanılarak uygun oranlarda seyreltilme yapılmıştır. Diferansiyel hücre sayımı değerlendirmesi için vücut sıvısı örnekleri Cytospin cihazında  $350 \times g$  kuvvetinde 5–10 dakika santrifüj edilerek hücrelerin lam üzerine yayılması sağlanmıştır. Elde edilen sitosantrifüj preparatları hematoksilin–eozin (H&E) boyası ile boyanmıştır. Boyanan yaymalar, Olympus BX43 model ışık mikroskopunda, birbirinden bağımsız olarak iki patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirme sırasında öncelikle  $10\times$  büyütmede tüm lam alanları taranmış; ardından  $40\times$  objektif kullanılarak büyük büyütme alanlarında hücresel detaylar incelenmiştir. Bu aşamada malign hücreler, benign epitelyal hücreler (solunum yolu epitel hücreleri, skuamöz epitel hücreleri ve mezotelyal hücreler) ile polimorfonükleer lökositler, eozinofiller, lenfositler ve makrofajlar tek tek sayılmıştır. Diferansiyel hücre sayımı, her preparatta toplam 200 hücre üzerinden gerçekleştirilmiştir. Otomatik analiz ise Mindray BC-6000 otomatik kan sayım cihazının “Body Fluid (BF)- Vücut Sıvısı” modu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Venöz kan örnekleri ve vücut sıvılarının biyokimyasal analizleri için örnekler Vacusera®, Disera Tıbbi Malzeme Lojistik Sanayi ve Ticaret A.Ş., İzmir, Türkiye (REF 235305) jel ayırıcı serum separatör tüplerine alınmış, oda sıcaklığında 20–30 dakika bekletildikten sonra  $1500\times g$  10 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri, Beckman Coulter AU5800 analizöründe değerlendirilmiş; aynı örneklerden tümör belirteçleri ise Siemens ADVIA Centaur XPT cihazında çalışılmıştır.

Vücut sıvısından elde edilen kangazı pH ve laktat heparinli kan gazı tüplerine alınıp Radiometer ABL 800 Series Flex cihazında bekletilmeden hemen çalışılmıştır.

Vücut sıvısı ADA testi için örnekler Vacusera®, Disera Tıbbi Malzeme Lojistik Sanayi ve Ticaret A.Ş., İzmir, Türkiye (REF 235305) jel ayırıcı serum separatör tüplerine alınıp Saturno 300 PLUS biyokimya otoanalizöründe çalışılmıştır.

### **3.4. Kullanılan Cihaz, Kimyasal ve Kitler**

#### **3.4.1. Cihazlar ve Kimyasallar**

1. Beckman AU5800 Biyokimya Otoanalizörü (Beckman Coulter, Brea, CA, A.B.D)
2. Siemens ADVIA Centaur XPT (Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya)
3. Santrifüj cihazı Nüve NF 1200R Çok Amaçlı Masaüstü Santrifüj (Nüve, Ankara, Türkiye)
4. Otomatik pipet Isolab®, Germany
5. Otomatik tam kan sayım cihazı Mindray BC-6000 serisi (Mindray, Shenzhen, Çin)
6. Geliştirilmiş Neubauer hemasitometresi Isolab®, Germany
7. Olympus CX-21 model binoküler mikroskop (Olympus Corporation, Tokyo, Japonya)
8. Thermo Scientific Cytospin 4 santrifüj (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD)
9. Radiometer ABL 800 Series Flex (Copenhagen, Denmark)

#### **3.4.2. Kitler**

1. Total Protein (Lot:2634 Beckman Coulter, ABD)
2. LDH kiti (Lot:2600 Beckman Coulter, ABD)
3. ALP kiti (Lot:2636, Beckman Coulter, ABD)
4. Albümin kiti (Lot:2603, Beckman Coulter, ABD)
5. Total Bilirubin kiti (Lot:2656, Beckman Coulter, ABD)
6. CRP kiti (Lot:2763, Beckman Coulter, ABD)
7. LDL kiti (Lot:2561, Beckman Coulter, ABD)
8. HDL kiti (Lot:M1073N5, Kinetic Diagnostic Injury,)
9. Trigliserit (Lot: 2746, Beckman Coulter, ABD)
10. Glukoz (Lot: 2722, Beckman Coulter, ABD)
11. Kolesterol (Lot:2607, Beckman Coulter, ABD)
12. CEA (Lot: 6917722, Siemens Healthineers, Almanya)
13. CA-125 II (Lot: 0800224, Siemens Healthineers, Almanya)
14. AFP (Lot:42921285, Siemens Healthineers, Almanya)
15. CA-15-3 Lot:25037221, Siemens Healthineers, Almanya)

16. CA-19-9 Lot:09494547, Siemens Healthineers, Almanya)
17. Tam kan otoanalizörü Mindray BC-6000 serisi (Mindray, Çin)
18. ADA (Lot: F017.25A, Crony Instruments S.r.l., İtalya)
19. PH, Laktat (Radiometer, Denmark)

### 3.5. Biyokimyasal Analizler

#### 3.5.1. Biyokimyasal Testler ve Çalışma Prensipleri

Bu çalışmada rutin incelenen testler: Total Protein (TP), Albümin (ALB), Alkalen fosfataz (ALP), Glukoz, Trigliserit (TG), Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol (HDL-KOL), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol (LDL-KOL), Total Kolesterol (KOL), Laktat dehidrogenaz (LDH), Total bilirubin, CRP, CA 125, CA15-3, CA19-9, CEA, AFP, ADA, PH ve Laktat. Hasta numuneleri, hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında kullanılan Beckmann AU5800 (Beckman Coulter, Brea, CA, A.B.D) biyokimya otoanalizöründe çalışıldı. Tümör belirteçleri (CA125, CA15-3, CA19-9, CEA, AFP) ise Siemens ADVIA CENTAUR XPT otoanalizöründe çalışıldı. PH ve laktat Radiometer ABL 800 Series Flex, ADA ise Saturno 300 PLUS biyokimya otoanalizöründe çalışılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan parametreler için cihazların analitik ölçüm aralıkları dikkate alınmış; alt okuma sınırının altında kalan değerler alt sınıra, üst okuma sınırını aşan değerler ise üst sınıra yuvarlanarak kaydedilmiştir. Buna göre; AFP için alt okuma sınırı 1.3 ng/mL, üst okuma sınırı 100 ng/mL olup, 1.3 ng/mL'nin altındaki sonuçlar 1.3, 100 ng/mL'nin üzerindeki sonuçlar ise 100 ng/mL olarak değerlendirilmiştir. CA 15-3 için alt okuma sınırı 0.5 U/mL, üst okuma sınırı 200 U/mL; CA 125 için alt okuma sınırı 0, üst okuma sınırı 600 U/mL; CA 19-9 için alt okuma sınırı 0.5 U/mL, üst okuma sınırı 700 U/mL olarak kabul edilmiştir. CEA için alt okuma sınırı 0.5 ng/mL, üst okuma sınırı 100 ng/mL olarak belirlenmiştir. Biyokimyasal analizlerde ise HDL, LDL ve glukoz için cihazın alt okuma sınırı 10 mg/dL olup, 10 mg/dL'nin altındaki tüm değerler 10 mg/dL olarak raporlanmıştır.

**Total Protein analizi:** Alkalın ortamda bulunan kuprik ( $\text{Cu}^{2+}$ ) iyonları, yapısında en az iki peptid bağı bulunan protein ve polipeptidlerle reaksiyona girerek mavi-mor renkli bir kompleks oluşturur. Bu reaksiyon, özellikle serum ve plazma gibi

biyolojik örneklerde protein tayini amacıyla kullanılır. Oluşan kompleksin 540 ve 660 nm dalga boylarında ölçülen absorbans değeri, örnekteki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Ölçüm birimi g/L'dir.

**Albümin analizi:** Bromkresol yeşili (BCG), pH 4.2 de albümin ile reaksiyona girdiğinde renkli bir kompleks oluşturur. Bu reaksiyon sonucu oluşan albümin-BCG kompleksinin absorbansı, bikromatik yöntemle 600 ve 800 nm dalga boylarında ölçülür. Elde edilen absorbans değeri, örnekteki albümin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu yöntemle yapılan ölçümlerde sonuçlar genellikle gram/litre (g/L) cinsinden ifade edilir.

**LDH (Laktat Dehidrogenaz) analizi:** LDH,  $\text{NAD}^+$ 'nin  $\text{NADH}$ 'ye indirgenmesi ile eş zamanlı olarak laktatın pirüvata oksidasyonunu katalize eder ve oluşan  $\text{NADH}$  artışı 340 nm'de ölçülür ve numunedeki enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır. LDH ölçümü, Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC)' nun önerisi olan bu yöntemle spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Ölçüm birimi U/L'dir.

**ALP (Alkalin Fosfataz) analizi:** Bu yöntem, IFCC önerilerine dayanmaktadır. Alkalin fosfataz (ALP) aktivitesinin ölçümünde, pH 10,4 ortamında fosfat alıcısı olarak magnezyum ve çinko iyonları ile birlikte 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP) ve p-nitro-fenilfosfat (pNPP) ALP tarafından katalizlenir ve enzimatik olarak p-nitrofenol (pNP)'e dönüştürülür. Enzim aktivitesi, pNP'nin oluşumuna bağlı olarak 410 ve 480 nm dalga boylarında gerçekleştirilen bikromatik absorbans ölçümüyle belirlenir. Ölçülen absorbans değişim oranı doğrudan numunedeki ALP aktivitesini yansıtır. Ölçüm birimi U/L'dir.

**Glukoz analizi:** Glukoz, magnezyum iyonları ( $\text{Mg}^{2+}$ ) ve adenzin trifosfat (ATP) varlığında heksokinaz (HK) enzimi aracılığıyla fosforilasyona uğrayarak glukoz-6-fosfata dönüşür ve bu sırada adenzin difosfat (ADP) açığa çıkar. Ardından glukoz-6-fosfat, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH) enzimi tarafından glukonat-6-fosfata okside edilir. Bu reaksiyon sırasında, koenzim olarak görev yapan  $\text{NAD}^+$  molekülü indirgenerek  $\text{NADH}$ 'ye dönüşür. Oluşan  $\text{NADH}$ 'nin 340 nm dalga boyundaki absorbansı ölçülerek glukoz düzeyi belirlenir. Ölçümde elde edilen absorbans artışı, örnekteki glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve sonuçlar miligram/desilitre (mg/dL) cinsinden raporlanır.

**Total Bilirubin Analizi:** Kararlı bir diazonyum tuzu olan 3,5-diklorofenildiazonyum tetrafloroborat (DPD), konjuge bilirubin ile doğrudan, konjuge olmayan bilirubin ile ise bir akseleratör (örneğin kafein ve yüzey aktif maddeler) varlığında reaksiyona girerek azobilirubin oluşturur. Oluşan bu renkli kompleksin 540 nm dalga boyundaki absorpsiyonu, örnekteki toplam bilirubin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Analiz sırasında, serumda bulunabilecek endojen maddelerin girişimini azaltmak amacıyla ayrı bir numune körü hazırlanır. Ölçüm birimi mg/dL'dir.

**Trigliserit Analizi:** Trigliserit tayini, birden fazla basamaktan oluşan birleşik enzimatik reaksiyonlara dayanır. Numunedeki trigliseritler, mikrobiyal kaynaklı bir lipaz enzimi yardımıyla gliserol ve yağ asitlerine hidrolize edilir. Elde edilen gliserol, gliserol kinaz (GK) enzimi ve magnezyum iyonları ( $Mg^{2+}$ ) eşliğinde, adenozin trifosfat (ATP) kullanılarak gliserol-3-fosfata dönüştürülür ve bu sırada ADP oluşur. Daha sonra gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz (GPO) enzimi aracılığıyla moleküler oksijen ( $O_2$ ) varlığında oksitlenerek dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşturur. Açığa çıkan  $H_2O_2$ , peroksidaz (POD) enzimi varlığında, 4-aminofenazon ve N, N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin disodyum tuzu (MADB) ile reaksiyona girerek 660/800 nm dalga boylarında ölçülebilen renkli bir kromofor oluşturur. Bu absorpsiyon artışı, numunedeki trigliserit miktarıyla doğru orantılıdır. Ölçüm birimi mg/dL'dir.

**Kolesterol Analizi:** Kolesterol tayininde, insan serumunda ve plazmasında bulunan kolesterol miktarını belirlemek için enzimatik bir yöntem kullanılır. Bu yöntemde, örnekteki kolesterol esterleri kolesterol esteraz (CHE) enzimi aracılığıyla hidrolize edilerek serbest kolesterol ve yağ asitlerine ayrılır. Elde edilen serbest kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) enzimi ile kolesterol-3-one'ye okside edilir ve bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşur. Ortaya çıkan  $H_2O_2$ , peroksidaz (POD) enzimi eşliğinde 4-aminoantipirin ve fenol ile reaksiyona girerek kırmızı renkli bir kinonimin boyası oluşturur. Bu renkli kompleksin 540/600 nm dalga boylarında ölçülen absorpsiyonu, örnekteki kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Ölçüm sonuçları miligram/desilitre (mg/dL) cinsinden raporlanır.

**HDL-Kolesterol Analizi:** Bu test, insan serumunda veya plazmasında HDL-kolesterolün doğrudan ölçümüne yönelik enzimatik kolorimetrik bir yöntemdir. Testin ilk aşamasında örnek alınarak birinci reaktif (R1) eklenir; bu reaktif sayesinde LDL, VLDL ve şilomikronlar elimine edilerek reaksiyona girmeyen bileşiklere dönüştürülür ve yalnızca HDL-kolesterol için uygun bir reaksiyon ortamı hazırlanır. Ardından ikinci reaktif (R2) eklenerek reaksiyon başlatılır ve sadece HDL-kolesterol, renk oluşturan reaksiyona girer. Bu süreçte, kolesterol esteraz enzimi kolesterol esterlerini su varlığında serbest kolesterol ve yağ asitlerine hidrolize eder. Elde edilen serbest kolesterol, kolesterol oksidaz enzimi ile kolesten-3-on ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) okside edilir. Oluşan  $H_2O_2$  ise peroksidaz enzimi eşliğinde fenol ve 4-aminoantipirin ile reaksiyona girerek renkli bir kinonimin boyası oluşturur; bu renkli kompleksin 570 nm de absorbansı ölçülerek HDL-kolesterol düzeyi belirlenir. Ölçüm sonuçları miligram/desilitre (mg/dL) cinsinden raporlanır.

**LDL Kolesterol Analizi:** Birinci reaktif (R1) içinde bulunan koruyucu ajan, LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan izole ederek korunmasını sağlar. Bu aşamada, LDL dışındaki tüm lipoprotein fraksiyonları (HDL, VLDL ve şilomikronlar), kolesterol esteraz (CHE) ve kolesterol oksidaz (CHO) enzimleri aracılığıyla parçalanır. Bu reaksiyon sonucunda oluşan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), yine R1 içerisinde yer alan katalaz enzimi tarafından hızla parçalanarak ortamdan uzaklaştırılır. Böylece yalnızca LDL korunur ve ölçüm için uygun hâle getirilir. İkinci reaktif (R2) eklendiğinde, koruyucu ajan olan sodyum azid etkisiz hâle gelir ve LDL serbest kalır. Bu aşamada LDL, CHO/PAP (peroksidaz-4-aminoantipirin-fenol) sistemi aracılığıyla reaksiyona girer. Kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleri yardımıyla LDL-kolesterol, kolest-4-en-3-on, yağ asitleri ve hidrojen peroksit dönüşür. Oluşan  $H_2O_2$  ise peroksidaz (POD) varlığında 4-aminoantipirin (4-AA) ve N-(2-hidroksietil)-N-(3-sülfopropil)-m-toluidin (HDAOS) ile reaksiyona girerek mavi renkli bir boya oluşturur (169). 540/660nm'de bikromatik absorbans ölçümü yapılarak tespit edilir. Elde edilen bu renkli kompleksin yoğunluğu, örnekteki LDL-kolesterol miktarıyla doğru orantılıdır. Ölçüm birimi mg/dL'dir.

**CRP analizi:** İmmünotürbidimetrik yöntem kullanılır. Numune, R1 buffer ve R2 latex süspansiyonu ile karıştırıldığında CRP, çözünmeyen agregatlar oluşturacak şekilde özel olarak, latex partiküllerinin üzerini kaplamış anti-insan CRP antikoları ile reaksiyona girer. Oluşan bu çökelti, türbidimetrik ölçüm (ışığın saçılması ile absorbans artışı) yöntemiyle analiz edilir. Bu agregatların absorbansı numunedeki CRP konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuç mg/L veya mg/dL cinsinden raporlanır.

**Tümör Belirteçleri (CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA ve AFP) analizleri:** Siemens ADVIA Centaur XPT otoanalizörü, klinik laboratuvarlarda tümör belirteçlerinin analizi için yaygın olarak kullanılan, tam otomatik bir immünoassay sistemidir. Bu cihazda kullanılan temel metodoloji, kemilüminesans immünoassay (CLIA) teknolojisidir. CLIA, antijen–antikor etkileşimini temel alan bir yöntem olup, oluşan immün kompleksin kimyasal bir reaksiyonla ışık (lüminesans) üretmesi esasına dayanır. Üretilen bu ışık sinyali, analitin (tümör belirteci) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve sistem tarafından kantitatif olarak ölçülür (170, 171).

Analiz süreci, hasta serum ya da plazma örneğinin, hedef tümör belirteciye özgü antikolarla kaplı paramanyetik partiküllerle (katı faz) inkübasyonu ile başlar. Eğer hedef antijen mevcutsa (örneğin CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA, AFP gibi), bu partiküller üzerindeki antikolarla bağlanarak kompleks oluşturur. Takip eden yıkama adımında bağlanmamış bileşenler ortamdan uzaklaştırılır. Ardından, hedef antijenin farklı bir epitopuna bağlanabilen ve genellikle akridinyum ester ile işaretlenmiş ikinci bir antikör olan Lite Reaktif eklenir. Bu yapı, iki bölgeli (two-site) “sandviç” formatını oluşturur. Son aşamada, akridinyum ester ile işaretli kompleks, uygun substrat ile reaksiyona girerek kemilüminesans sinyali üretir. Bu sinyal, cihazın lüminometresi tarafından ölçülerek dijital verilere dönüştürülür (172). Siemens ADVIA Centaur XPT cihazında CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA ve AFP gibi tümör belirteçleri aynı temel prensiple, yani iki bölgeli sandviç kemilüminesans immünoassay yöntemi ile çalışılmakla birlikte; her bir testin kullandığı antikör tipleri, işaretleme sistemleri ve inkübasyon protokolleri bakımından birbirinden teknik olarak ayrılmaktadır. Örneğin CA 19-9 testi, yalnızca 1116-NS-19-9 klonlu tek bir monoklonal antikör kullanılarak yürütülmektedir. Bu antikör hem paramanyetik partiküllere bağlanmış hâlde hem de Lite Reaktif içerisinde akridinyum ester ile işaretlenmiş biçimde yer almakta; böylece tek klon hem yakalama hem de sinyal üretme işlevini üstlenmektedir. Bu yapı,

yöntemin özgüllüğünü sınırlayabilir ancak testin hassasiyetini arttırmaya yönelik optimize edilmiştir. Buna karşılık, CA 125 testi, iki farklı fare kaynaklı monoklonal antikor kullanılarak gerçekleştirilir. Bunlardan biri fluoresin ile işaretlenirken, diğeri anti-fluoresin antikor aracılığıyla paramanyetik partiküllere bağlanır. Bu çift antikor sistemi, antijenin iki farklı epitopuna bağlanarak testin özgüllüğünü ve sinyal ayrımını artırır. Benzer şekilde CA 15-3 testi de iki monoklonal fare antikorunu kullanılarak yürütülür; bunlardan biri Lite Reaktifinde yer alırken, diğeri Konjugat Reaktifinde bulunur. Her iki antikorun da CA 15-3 antijenine bağlanma bölgeleri farklı olup, sinyalin doğruluğunu arttırmaya yöneliktir. CEA ve AFP testlerinde ise monoklonal-poliklonal antikor kombinasyonu kullanılır. Bu testlerde katı faza bağlanan monoklonal antikor, yüksek özgüllük sağlarken; Lite Reaktifinde yer alan tavşan kaynaklı poliklonal antikor, hedef antijenin farklı bölgelerine bağlanarak sinyalin güçlendirilmesini sağlar. Poliklonal antikorların akrinyum ester ile etiketlenmiş olması, kemilüminesans reaksiyonunun verimini doğrudan etkiler.

**PH-Laktat:** PH ölçümü için cihaz potansiyometrik ölçüm ilkesi kullanır. Yani bir pH duyarlı-cam elektrodu ve bir referans elektrot aracılığıyla elektrot zincirindeki potansiyel farkı- hidrojen iyon aktivitesini ölçülür. Laktat ölçümleri için ise cihaz amperometrik ölçüm ilkesi kullanılmaktadır. Bu yöntemde, numunedeki laktat hücreleri elektrot yüzeyinde okside edilir ve bu oksidasyon reaksiyonundan çıkan akım, laktat konsantrasyonuyla orantılıdır.

**ADA:** Adenozin deaminaz, adenozin substratını deamine ederek inosine dönüştürür. Bu reaksiyon, yardımcı enzim sistemleri aracılığıyla NADH'ın NAD<sup>+</sup>'a oksidasyonuna bağlanır. NADH tüketimi sonucu oluşan absorbans değişikliği, ADA aktivitesinin izlenmesini sağlar. Oluşan bu reaksiyonun 340 nm dalga boyundaki NADH absorbansındaki azalma üzerinden ölçülmesi, örnekteki ADA aktivitesi ile doğru orantılıdır. Böylece ADA düzeyi kinetik olarak hesaplanır ve sonuçlar cihaz tarafından U/L biriminde raporlanır.

### 3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows (Sürüm 29.0.2.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD), MedCalc® Statistical Software (Sürüm 20.113, MedCalc Software Ltd., Ostend, Belçika) programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde (%), sürekli sayısal değişkenler için ise dağılım özelliklerine göre uygun şekilde sunulmuştur. Normal dağılım varsayımı, her gruptaki örnek sayısı dikkate alınarak Kolmogorov-Smirnov testi, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) katsayıları ile histogram grafikleri üzerinden değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise medyan (minimum–maksimum) değerleri kullanılmıştır. İki bağımsız grubun (benign–malign, transuda–eksuda) karşılaştırılmasında, normal dağılım varsayımını karşılayan değişkenler için parametrik olan Bağımsız Örneklem t-testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise parametrik olmayan Mann–Whitney U testi uygulanmıştır.

Vücut sıvısı örneklerinde biyokimyasal ve hücrel parametrelerin transudatif–eksudatif efüzyon ayrımındaki tanısal değerleri ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile incelenmiştir.

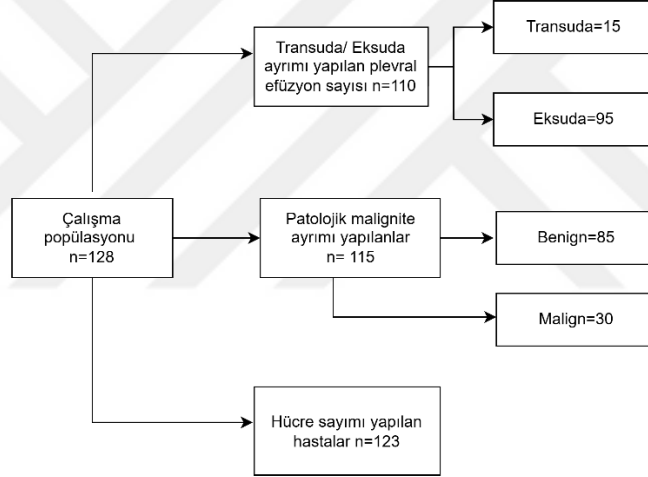
Malign/benign ayrımında tümör belirteçleri ve HF-BF parametrelerinin tanısal performansını değerlendirmek amacıyla ROC eğrisi analizi yapılmış; her bir parametre için AUC (Area Under the Curve), kesim değeri (cut-off), duyarlılık, özgüllük ve Youden indeksi hesaplanmıştır. Vücut sıvısı örneklerinde maligniteyi öngörme potansiyeline sahip parametreleri belirlemek amacıyla Binary lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. İlk olarak, tek değişkenli (univariate) analiz ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler belirlenmiş; ardından bu parametreler çok değişkenli (multivariate) modele dahil edilerek Backward-LR yöntemiyle en uygun regresyon modeli oluşturulmuştur. Analiz sonuçları, %95 güven aralığında Odds Ratio (OR) değerleri ile sunulmuştur. Bu modelden elde edilen regresyon katsayıları kullanılarak Logit denklemi oluşturulmuş ve bu denklem aracılığıyla her birey için malignite olasılığını yansıtan yeni bir değişken tanımlanmıştır. Bu değişken, ROC analizi kapsamında kombine modelin tanısal performansını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Kombine modelin klinik faydasını değerlendirmek amacıyla Karar

Eğrisi Analizi (Decision Curve Analysis, DCA) uygulandı. DCA grafikleri Python 3.9 (NumPy 1.21, Matplotlib 3.5, scikit-learn 1.0) kullanılarak oluşturuldu. Modelin klinik değeri, pozitif net fayda sağladığı eşik olasılık aralığı ve maksimum net fayda değeri üzerinden yorumlandı.

Vücut sıvılarındaki hücre sayımı hem manuel optik mikroskopi yöntemi hem de tam kan otoanalizörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu iki yöntem arasındaki ölçüm uyumu ve olası farklılıklar, Bland–Altman fark analizi ve Passing–Bablok regresyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Analiz kapsamında, ortalama farklar ile regresyon eğrilerinin eğim (slope) ve kesişim (intercept) katsayılarını içeren denklemler oluşturulmuş; bu katsayılara ait %95 güven aralıkları raporlanarak yöntemler arası karşılaştırmalı değerlendirme yapılmıştır. Tüm analizler için  $p < 0.05$  düzeyi istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, toplam 128 hastadan elde edilen seröz vücut sıvısı örnekleri dahil edilmiştir. Örneklerin %86'sını (n=110) plevral sıvılar, %14'ünü (n=18) ise peritoneal sıvılar oluşturmaktadır. Katılımcıların demografik dağılımı 78 erkek (%61) ve 50 kadından (%39) oluşmaktadır. Sitolojik inceleme, 13 hastada vücut sıvısı miktarının yetersiz olması nedeniyle gerçekleştirilememiştir. Patolojik değerlendirme sonucunda, analiz edilen örneklerin %74'ü (n=85) benign, %26'sı (n=30) ise malign olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca plevral efüzyonlu hastaların Light kriterlerine göre yapılan sınıflamasında, 110 plevral efüzyonun 15'i transuda, 95'i ise eksuda olarak değerlendirilmiştir (Şekil7).



Şekil 7. Çalışma Grubu Akış Diyagramı

Bulgular kısmında çalışmamızda elde edilen veriler üç ana başlık altında sunulacaktır. Birinci bölümde transuda–eksuda ayrımında biyokimyasal parametrelerin tanısal performansına, ikinci bölümde malign ve benign efüzyonların ayrımında tümör belirteçleri ile HF-BF parametresinin birlikte değerlendirilmesine, üçüncü bölümde ise manuel mikroskopik hücre sayımı ile tam kan otoanalizörünün karşılaştırılmasına ilişkin bulgular ele alınacaktır.

#### 4.1. Vücut Sıvılarının Transuda-Eksuda Ayrımında Laboratuvar Parametrelerinin Performanslarının Değerlendirilmesi

Çalışmanın bu bölümünde, plevral sıvılarının transuda ve eksuda karakterlerinin belirlenmesinde biyokimyasal parametreler ile tam kan sayımı testlerinin tanılal performansları değerlendirilmiştir. Analizlerde yalnızca plevral sıvı örnekleri dikkate alınmış olup, toplam 110 hastaya ait örnekler incelenmiştir. Bu örneklerin 15'i (%13.6) transuda, 95'i (%86.4) ise eksuda olarak sınıflandırılmıştır.

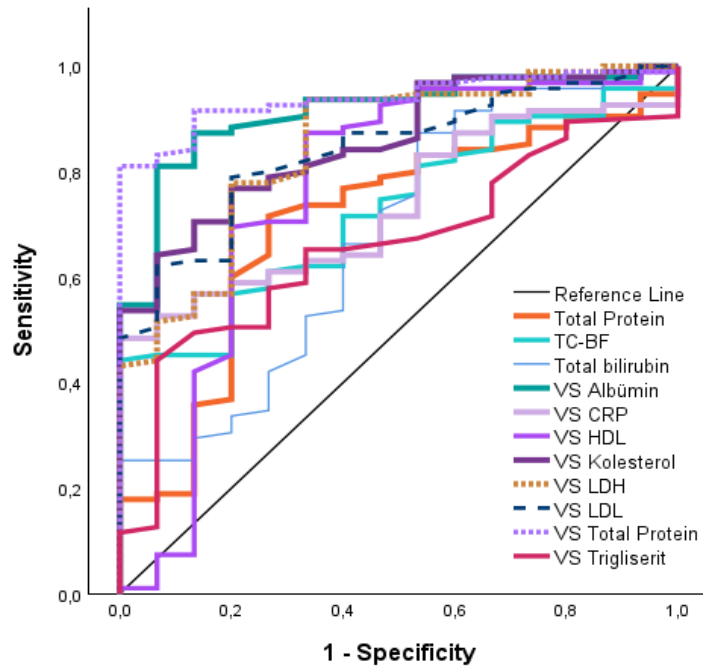
Transudatif ve eksudatif plevral efüzyonlarda vücut sıvısı ve serum biyokimyasal parametrelerine ait veriler Tablo 1'de sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre VS ADA, VS pH, VS laktat, VS total protein, VS albümin, VS LDH, VS trigliserit, VS LDL-k, VS HDL-k, VS CRP, #TC-BF ve VS kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Vücut sıvısı pH düzeyi transuda grubunda daha yüksek tespit edilirken, diğer tüm vücut sıvısı parametreleri eksudatif efüzyon grubunda anlamlı biçimde daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu bulgular, söz konusu parametrelerin Light kriterlerine ek olarak eksuda tanısında yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Öte yandan, VS glukoz, VS ALP ve VS total bilirubin ile serum parametrelerinin büyük çoğunluğu gruplar arasında benzerdi ( $p>0.05$ ). Serum total protein düzeyleri eksudatif grupta anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir ( $p=0.022$ ). Ancak serum total bilirubin düzeyleri eksuda grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p=0.027$ ). Hücre sayımı parametrelerinden #HF-BF açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p=0.079$ ), #TC-BF değeri eksudatif grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.005$ ).

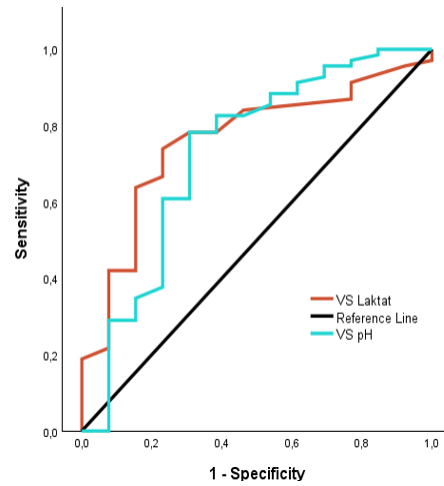
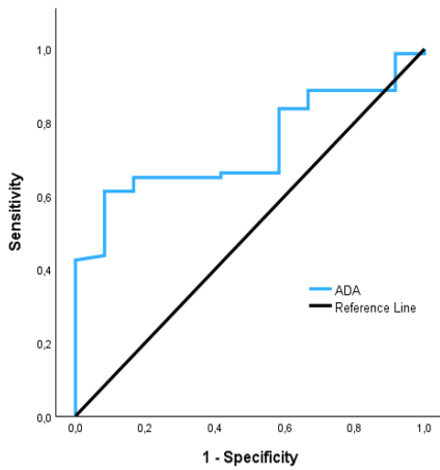
**Tablo 1.** Transudatif ve Eksudatif Plevral Efüzyonlarda Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	TRANSUDA(n=15)	EKSUDA(n=95)	p değeri
	Ortalama ± SS; Medyan (min-maks)	Ortalama ± SS; Medyan (min-maks)	
Yaş (yıl)	73 (56-94)	74 (18-96)	0.270
VS ADA (U/L)	6.99 (1.4-11.6)	10.8 (1-137)	<b>0.009</b>
VS pH	7.43 (2.1-7.6)	7.38 (7.0-7.5)	<b>0.010</b>
VS Laktat (mmol/L)	1.2 (0.9-4.6)	2.2 (0.7-10.6)	<b>0.003</b>
VS Glukoz (mg/dL)	127 (96-313)	111 (9-416)	0.052
VS Total Protein (g/L)	20.9 (10.8-30.6)	40 (9-371)	<b>&lt;0.001</b>
Total Protein (g/L)	57.9 ± 7.3	63.9 ± 9.6	<b>0.022</b>
VS Albümin (g/L)	10.8 (5.8-21.4)	22.7 (6.1-184)	<b>&lt;0.001</b>
Albümin (g/L)	30.2 (21.5-34.8)	32.9 (18-42.4)	0.064
VS LDH (U/L)	84 (45-327)	281 (56-29944)	<b>&lt;0.001</b>
LDH (U/L)	229 (146-750)	240 (88-2148)	0.294
VS Kolesterol (mg/dL)	33.5 ± 18.8	76.2 ± 34.6	<b>&lt;0.001</b>
Kolesterol (mg/dL)	156 (99-262)	164 (49-444)	0.790
VS Trigliserit (mg/dL)	20 (12-45)	27 (7-194)	<b>0.047</b>
Trigliserit (mg/dL)	106 (50-546)	116 (31-375)	0.522
VS LDL-K (mg/dL)	17 (1-54)	54 (3-117)	<b>&lt;0.001</b>
LDL-K (mg/dL)	108 (52-172)	101 (20-361)	0.386
VS HDL-K (mg/dL)	9.9 (5-50)	20.4 (5-123)	<b>0.001</b>
HDL-K (mg/dL)	38.5 (16-52)	41 (1-591)	0.724
VS TBIL (mg/dL)	0.53 (0.24-3.07)	0.61 (0.14-5.73)	0.363
TBIL (mg/dL)	0.76 (0.41-16.32)	0.57 (0.11-9.07)	<b>0.027</b>
VS CRP (mg/L)	12.1 (1.61-22.36)	21.8 (0.23-200.15)	<b>0.003</b>
CRP (mg/L)	39.5 (6.56-254)	68.1 (1.01-352)	0.196
VS ALP (U/L)	18 (6-116)	32 (2-1248)	0.127
ALP (U/L)	89 (42-390)	86 (17-1957)	0.641
#HF-BF (μL)	20 (0-230)	40 (0-7300)	0.079
#TC-BF (μL)	500 (100-1690)	1360 (30-27910)	<b>0.005</b>

Not: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Normal dağılım gösteren parametreler (Total protein ve VS kolesterol) için ortalama ± SS (standart sapma), normal dağılım göstermeyen parametreler için medyan (min-maks) değerleri verilmiştir. VS laktat ve pH için 82, ADA için 92, diğer parametreler için 110 plevral sıvı örneği değerlendirilmeye alınmıştır.



**Şekil 8.** Vücut Sıvısı ve Serum Parametrelerinin Eksuda Tanısındaki Performansını Gösteren ROC Eğrileri



**Şekil 9.** VS ADA, pH ve Laktat Parametrelerinin Transuda ve Eksuda Ayırımındaki Tanısal Performansını Gösteren ROC Eğrileri

Plevral efüzyonların transuda-eksuda ayırımında istatiksels olarak anlamlı bulunan vücut sıvısı ve serum parametrelerinin tanısal performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 8 ve Şekil 9) ve AUC, kesim değeri, duyarlılık, özgüllük ve Youden indeksi değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, en yüksek tanı performansına sahip parametre VS total protein (AUC=0.939;  $p<0.001$ ) olarak bulunmuş ve söz konusu parametrenin %81.1 duyarlılık ve %100 özgüllükle eksudatif efüzyon tanısında mükemmel düzeyde ayırt edici güce sahip görülmüştür. VS albümin, VS kolesterol, VS LDH ve VS LDL-k parametreleri yüksek tanısal performans sergilerken, VS HDL-k, VS CRP ve #TC-BF ise orta düzeyde tanısal performans göstermiştir. Buna karşılık, VS trigliserit düzeyinin eksudatif efüzyon için tanısal gücü düşük olarak tespit edilmiştir.

Transudatif ve eksudatif efüzyonların biyokimyasal ayırımında, VS pH, VS laktat ve VS ADA düzeylerinin tanısal değerleri ROC eğrisi analizi ile incelenmiştir (Şekil 9). ROC analizi sonucunda vücut sıvısı pH için AUC = 0.727 ( $p=0.011$ ) bulunmuştur. Bu değer, pH parametresinin transuda–eksuda ayırımında orta-iyi ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. VS laktat düzeyi, ROC analizinde AUC = 0.760 ( $p<0.001$ ) ile orta–iyi düzeyde ayırt edici güce sahip bulunmuştur. Kesim değeri 1.45 mmol/L, Youden indeksi 0.508 olarak saptanmıştır. VS ADA için ROC analizi sonuçlarına göre AUC = 0.734 ( $p<0.001$ ) bulunmuş, kesim değeri 8.49 U/L ve Youden indeksi 0.529 olarak belirlenmiştir. Bu değer, ADA’nın transuda–eksuda ayırımında orta-iyi düzeyde tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir.

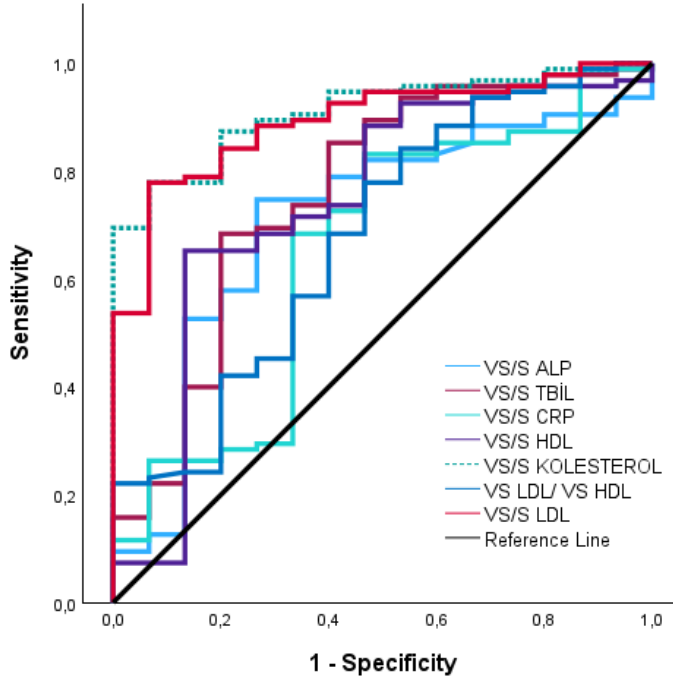
Serum total protein ve serum total bilirubin düzeylerinin transuda–eksuda ayırımındaki tanısal performansı ROC eğrisi analiziyle değerlendirilmiştir. ROC analizi sonuçlarına göre, serum total protein için AUC değeri 0.703 ( $p=0.004$ ; %95 GA: 0.565–0.841) olarak saptanmış olup, bu parametrenin transuda ve eksuda efüzyonları ayırt etmede orta düzeyde tanısal güce sahip olduğu belirlenmiştir. Elde edilen en uygun kesim değeri 59.35 g/L olup, bu noktada Youden indeksi 0.449 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, serum total proteinin transuda–eksuda ayırımında anlamlı ve klinik olarak kullanılabilir bir belirteç olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, serum total bilirubin parametresi için AUC değeri 0.678 ( $p=0.023$ ) olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, bilirubinün efüzyon türleri arasında ayırıcı tanısal gücünün orta düzeyde olduğunu göstermektedir.

**Tablo 2.** Vücut Sıvısı ve Serum Biyokimyasal Parametrelerinin Eksuda Tanısındaki Performansına Ait ROC Analizi Sonuçları

Değişken	AUC	<i>p</i> -değeri	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Youden İndeksi
VS T. Protein	0.939	<0.001	30.75	81.1	100	0.811
VS Albümin	0.912	<0.001	17.5	81.1	93.3	0.744
VS Kolesterol	0.856	<0.001	61	64.2	93.3	0.575
VS LDH	0.849	<0.001	91.5	93.7	66.7	0.604
VS LDL-K	0.840	<0.001	26.5	78.9	80	0.589
VS Laktat	0.760	<0.001	1.45	73.9	76.9	0.508
VS HDL-K	0.759	0.002	12.85	87.4	66.7	0.540
VS CRP	0.738	<0.001	22.46	48.4	100	0.484
#TC-BF	0.727	<0.001	1730	44.2	100	0.442
VS PH	0.727	0.011	7.42	78.3	69.2	0.475
VS ADA	0.734	<0.001	8.49	61.3	91.7	0.529
VS Trigliserit	0.660	0.011	28.5	65.0	72.5	0.375
Total Protein	0.703	0.004	59.35	71.6	73.3	0.449
TBIL	0.678	0.023	0.98	87.4	46.7	0.340

AUC: Eğri altında kalan alan; *p* değeri: anlamlılık düzeyi

Vücut sıvısı/ serum oranlarının transuda–eksuda ayırımındaki tanısal değerleri ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analiziyle değerlendirilmiştir (Şekil 10).



**Şekil 10.** Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Plevra/ Serum Oranlarının Transuda ve Eksuda Ayrımındaki Tanısal Performansını Gösteren ROC Eğrileri

ROC analizi sonuçlarına göre AUC, kesim değeri, duyarlılık, özgüllük ve Youden indeksi değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Biyokimyasal Parametrelerin Plevra/Serum Oranlarının Transuda– Eksuda Ayrımındaki Tanısal Performansı

Değişken	AUC	p-değeri	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Youden İndeksi
VS/S Kolesterol	0.910	<0.001	0.30	77.9	93.3	0.712
VS/S LDL-K	0.892	<0.001	0.33	77.9	93.3	0.712
VS/S TBIL	0.760	<0.001	0.86	68.4	80.0	0.484
VS/S HDL-K	0.740	0.002	0.42	65.3	86.7	0.519
VS/S ALP	0.707	0.005	0.25	74.7	73.3	0.481
VSLDL/VS HDL	0.678	0.023	1.43	77.9	53.3	0.312
VS/S CRP	0.648	0.069	0.19	83.2	53.3	0.365

AUC: Eğri altında kalan alan; p değeri: anlamlılık düzeyi

ROC analizinde, kolesterol oranı (AUC=0.910) ve LDL oranının (AUC=0.892) transuda–eksuda ayrımında yüksek tanısal doğruluk gösterdiği saptanmıştır. Bilirubin oranı (AUC=0.760), ALP oranı (AUC=0.707) ve HDL oranı (AUC=0.740) orta düzeyde ayırt edici özellik gösterirken, VS LDL/ VS HDL oranı (AUC=0.678) istatistiksel olarak anlamlı olsa da ayırıcı gücü düşüktür. CRP oranı (p=0.069) ise anlamlı bulunmamıştır.

#### 4.2. Vücut Sıvılarının Benign- Malign Ayrımında Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Patolojik tanıya göre benign ve malign olarak sınıflandırılan seröz vücut sıvılarında ölçülen biyokimyasal ve sitolojik parametreler Tablo 4’te özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.270).

Tümör belirteçleri incelendiğinde, malign grupta hem vücut sıvısı (VS) hem de serum düzeylerinde CEA, CA125 ve CA15-3 değerlerinin medyan seviyeleri, benign gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (her biri için  $p < 0.001$ ). Özellikle VS CEA düzeyi, malign grupta 71.19 ng/mL iken benign grupta yalnızca 0.86 ng/mL olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, CA125 ve CA15-3 düzeyleri de malign efüzyonlarda belirgin şekilde yüksektir. Buna karşılık, AFP ve CA 19-9 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Biyokimyasal parametrelerden VS laktat düzeyi, malign grupta benign gruba göre anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bu artış, malign hücrelerin artan metabolik aktivitesiyle ilişkili olabilir.

Hücresel parametreler açısından, tam kan otoanalizörü ile ölçülen #HF-BF sayısı, malign grupta benign gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bu parametre, malign hücrelerin nükleer yoğunluk ve granüler yapı gibi floresan özellikleri nedeniyle tanısal değer taşıyabilir. Öte yandan, #TC-BF sayısı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.126$ ).

Sitolojik inceleme sonuçlarına göre, benign efüzyonlarda lenfosit, nötrofil ve eozinofil yüzdeleri, malign efüzyonlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0.007$ ;  $p = 0.005$  ve  $p = 0.016$  sırasıyla). Bu durum, benign efüzyonların daha belirgin inflamatuvar hücre yanıtı içerdiğini göstermektedir. Histiyosit ve mezotel hücre yüzdeleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ), bu hücrelerin maligniteye özgü bir dağılım göstermediğini düşündürmektedir.

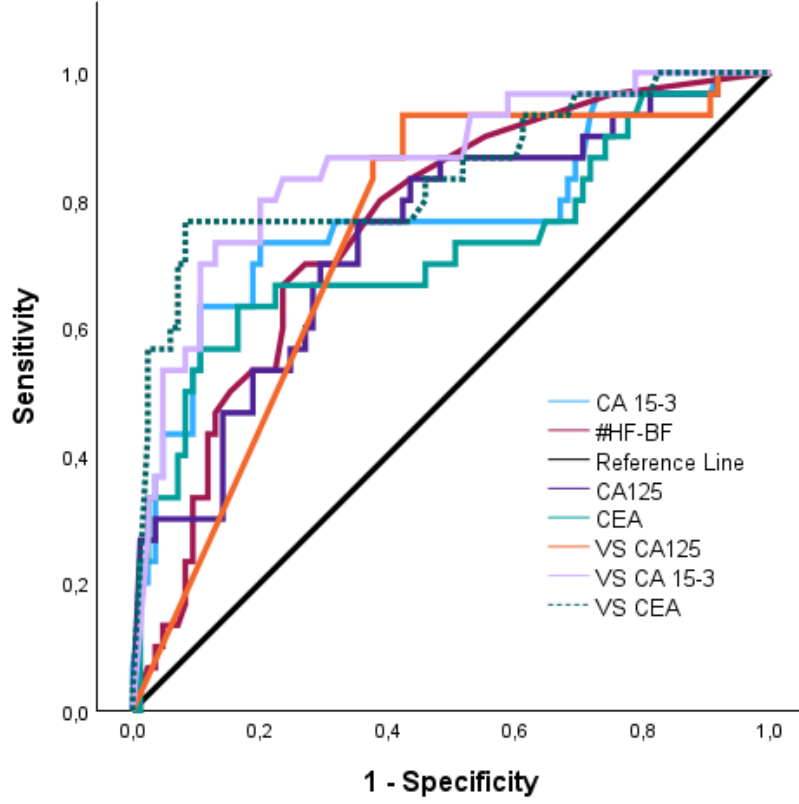
**Tablo 4.** Malign ve Benign Seröz Efüzyonlarda Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	BENİGN (n=85)	MALİGN (n=30)	<i>p</i> değeri
	Ortalama ± SS; Medyan (min-maks)	Ortalama ± SS; Medyan (min-maks)	
Yaş (yıl)	72±15	69±10	0.270
VS Laktat (mmol/L)	1.5 (0.7-10.6)	4.6 (1.3-10.2)	<0.001
VS CEA (ng/ml)	0.86 (0-100)	71.19 (0.15-173)	<0.001
CEA (ng/ml)	1.58 (0-667)	8.04 (0.27-100)	<0.001
VS AFP (ng/ml)	1.3 (0.1-100)	1 (0.1-100)	0.570
AFP (ng/ml)	1.4 (0.1-100)	1.55 (0.1-100)	0.565
VS CA125 (U/ml)	490.5 (0.2-600)	600 (108-600)	<0.001
CA125 (U/ml)	68.9 (12.4-600)	177.8 (21.9-600)	<0.001
VS CA 15-3 (U/ml)	7.5 (0.6-200)	110.1 (3.7-200)	<0.001
CA 15-3 (U/ml)	15.5 (3.1-200)	43.8 (6.8-285)	<0.001
VS CA 19-9 (U/ml)	10.37 (0.02-700)	14.41 (1-700)	0.052
CA19-9 (U/ml)	14.52 (1.03-700)	20.855 (0.5-700)	0.157
#HF-BF (/µL)	20 (0-7300)	165 (0-750)	<0.001
#TC-BF (/µL)	910 (30-27910)	1625 (20-9590)	0.126
Lenfosit%- sitoloji	61.7 (2.2-97.5)	31.7 (2.4-97.5)	0.007
Nötrofil %- sitoloji	5 (0-88.9)	2.1 (0-33)	0.005
Eozinofil%-sitoloji	1.49 (0-30)	0.66 (0-7.5)	0.016
Histiyosit%- sitoloji	1.33 (0-78.05)	0.7 (0-26)	0.244
Mezotel %- sitoloji	8 (0-97.14)	6.73 (0-62.16)	0.244

SS: Standart Sapma; min–maks: Minimum–Maksimum; VS: Vücut Sıvısı; HF-BF: Yüksek Floresanlı Vücut Sıvısı Hücreleri; TC-BF: Toplam Çekirdekli Vücut Sıvısı Hücreleri

Parametrelerin malign- benign ayrımındaki tanısal performansları Şekil 11’de ROC eğrileri ile görselleştirilmiştir. Buna göre vücut sıvısında ölçülen CEA, CA125 ve CA15-3 belirteçlerine ait ROC eğrilerinin AUC değerlerinin, aynı belirteçlerin serum düzeylerine ait eğrilere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu yerleşim, vücut sıvısı belirteçlerinin malign efüzyonların tanısında daha yüksek ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. Parametrelere ait AUC, kesim değeri, duyarlılık, özgüllük ve Youden indeksi verileri Tablo 5’te verilmiştir. Buna göre, incelenen tüm test parametrelerin AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Bu bulgu, her bir parametrenin benign ve malign olgular arasında ayırt edici bir tanısal güce sahip olduğunu göstermektedir. En yüksek ayırt edici güce sahip parametreler, VS CA15-3 (AUC=0.853) ve VS CEA (AUC=0.839) olarak belirlenmiştir. Özellikle VS CEA, belirlenen optimal kesim değeri olan 10.385 ng/mL için %76.7 duyarlılık ve %91.8 özgüllük ile oldukça yüksek bir tanısal performans sergilemiştir (Youden indeksi=0.684). Buna karşın, aynı belirteçlerin serum düzeyleri daha düşük AUC değerleriyle tanımlanmıştır. Bu bulgular, lokal biyobelirteçlerin sistemik (serum) düzeylere kıyasla daha doğrudan ve özgün tanısal bilgi sunduğunu, dolayısıyla seröz efüzyonların değerlendirilmesinde vücut sıvısı temelli analizlerin klinik karar süreçlerinde daha etkin kullanılabileceğini göstermektedir. Yeni bir hücrel parametre olan HF-BF de anlamlı bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermiştir; ancak tümör belirteçlerine kıyasla tanısal katkısı orta düzeyde kalmıştır. Öte yandan, VS CA125 parametresi %93.3 ile en yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, özgüllüğünün %57.6 düzeyinde kalması nedeniyle genel tanısal doğruluğu sınırlı bulunmuştur.

Genel olarak bu bulgular, vücut sıvısında ölçülen tümör belirteçlerinin malign-benign ayrımında serum düzeylerine kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle VS CEA ve VS CA15-3, seröz efüzyonların tanısında güçlü ve güvenilir biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır.



**Şekil 11.** Benign ve Malign Seröz Efüzyonların Ayırt Edici Tanısında Vücut Sıvısı ve Serum Biyobelirteçlerinin ROC Eğrisi Analizi

Şekil 11’de, malign ve benign seröz efüzyonların ayırt edilmesinde kullanılan vücut sıvısı ve serum tümör belirteçleri (CEA, CA125, CA15-3) ile HF-BF parametresinin tanısal performansları ROC eğrileri aracılığıyla karşılaştırılmaktadır. ROC eğrisi, bir testin duyarlılık ve özgüllük değerleri arasındaki ilişkiyi görsel olarak ortaya koyar; eğrinin referans ( $45^\circ$ ) çizgisinden sapma derecesi, testin ayırıcı gücünü ve genel tanısal doğruluğunu yansıtır.

**Tablo 5.** Malign Seröz Efüzyon Tanısında Biyobelirteçlerin Tanısal Performans Metrikleri

Değişken	AUC	<i>p</i> -değeri	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Youden İndeksi
VS CA 15-3	0.853	<0.001	26.25	73.3	87.1	0.604
VS CEA	0.839	<0.001	10.385	76.7	91.8	0.684
CA 15-3	0.771	<0.001	23.8	73.3	80.0	0.533
#HF-BF	0.758	<0.001	70	66.7	76.5	0.431
VS CA125	0.742	<0.001	561.3	93.3	57.6	0.510
CA125	0.741	<0.001	93.7	76.7	64.7	0.414
CEA	0.725	<0.001	4.185	63.3	83.5	0.469

Malignite ile ilişkili bağımsız öngörücüleri belirlemek amacıyla, öncelikle normal dağılıma uymayan parametreler Ln (doğal logaritma) transformasyona tabi tutulmuş sonrasında parametreler, tek değişkenli (univariate) lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli (multivariate) modele dahil edilerek Backward-LR yöntemiyle en uygun regresyon modeli oluşturulmuştur (Tablo 6). Tek değişkenli analizde anlamlı malignite öngörüsünde bulunan parametreler arasında VS LnCEA, LnHF-BF, VS LnCA15-3, VS LnCA125 ve VS LnCA19-9 yer almıştır. Ayrıca, vücut sıvısı/serum oranı (VS/S) olarak hesaplanan belirteçlerden VS/S LnCEA, VS/S LnCA15-3 ve VS/S LnCA19-9 anlamlı malignite öngörüsüne sahip göstergeler olarak tespit edilmiştir. Buna karşılık, VS LnAFP, VS/S LnAFP ve VS/S LnCA125 parametrelerin öngörü düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilen parametreler arasından VS LnCA15-3, VS LnCEA ve LnHF-BF, malignite için bağımsız ve anlamlı öngörücüler olarak saptanmıştır. En güçlü belirteç, malignite riskini 2.37 kat arttıran VS LnCA15-3 olmuştur. Bunu, riski 1.78 kat arttıran VS LnCEA ve 1.43 kat arttıran LnHF-BF takip etmiştir.

**Tablo 6.** Malignite ile İlişkili Parametrelerin Regresyon Modeli Sonuçları

	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	<i>p</i> değeri	OR	%95 Güven Aralığı		<i>p</i> değeri	OR	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
<b>VS LnCEA</b>	<0.001	2.131	1.624	2.796	<b>&lt;0.001</b>	1.780	1.306	2.426
<b>LnHF-BF</b>	0.003	1.418	1.126	1.786	<b>0.016</b>	1.430	1.069	1.914
<b>VS LnCA15-3</b>	<0.001	3.016	2.007	4.533	<b>&lt;0.001</b>	2.366	1.455	3.847
<b>VS LnCA125</b>	0.026	5.644	1.231	25.887				
<b>VS LnCA19-9</b>	0.005	1.430	1.116	1.831				
<b>VS LnAFP</b>	0.699	1.065	0.773	1.469				
<b>VS/S LnCEA</b>	<0.001	2.775	1.656	4.647				
<b>VS/S LnCA125</b>	0.165	0.798	0.580	1.097				
<b>VS/S LnCA153</b>	<0.001	3.605	1.918	6.775				
<b>VS/S LnCA19-9</b>	0.037	1.354	1.019	1.800				
<b>VS/S LnAFP</b>	0.689	0.930	0.652	1.327				

OR: Odds Oranı/ Olasılık Oranı; Ln: Doğal logaritma.

Bu tabloda plevral ve peritoneal sıvılarda ölçülen biyobelirteçlerin malignite ile ilişkisini değerlendiren tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinin sonuçlarını göstermektedir. Bu tabloda yer alan OR değerleri, her bir değişkenin malignite riskine olan katkı düzeyini, %95 güven aralıkları ise bu tahminlerin istatistiksel güvenilirliğini ifade etmektedir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda bağımsız malignite öngörüsüne sahip modeli oluşturan VS LnCA15-3, VS LnCEA ve LnHF-BF parametrelerinin Tablo 7’de gösterilen regresyon verilerine dayalı olarak tanısıl bir **kombine model** geliştirilmiş ve aşağıdaki Logit denklemine göre ifade edilmiştir:

$$\text{LOGIT (P)} = -5.71 + (0.861 \times \text{VS LnCA 15-3}) + (0.576 \times \text{VS LnCEA}) + (0.358 \times \text{LnHF-BF})$$

Modelin genel anlamlılığı, sabit terimin ( $B = -5.71$ ) *p*-değerinin <0.001 olması ve yüksek Wald istatistiği (25.573) ile doğrulanmıştır. Sabit terimin negatif ve anlamlı olması, tüm değişkenler sıfır olduğunda malignite olasılığının oldukça düşük olduğunu göstermektedir. Modeldeki tüm parametrelerin pozitif regresyon katsayıları (*B*:Beta değerleri), bu belirteçlerin düzeylerindeki artışın malignite olasılığını arttırdığını

göstermektedir. En yüksek katsayıya sahip olan VS LnCA15-3 (B=0.861), modelde malignite riskini en güçlü şekilde öngören değişken olarak öne çıkmaktadır.

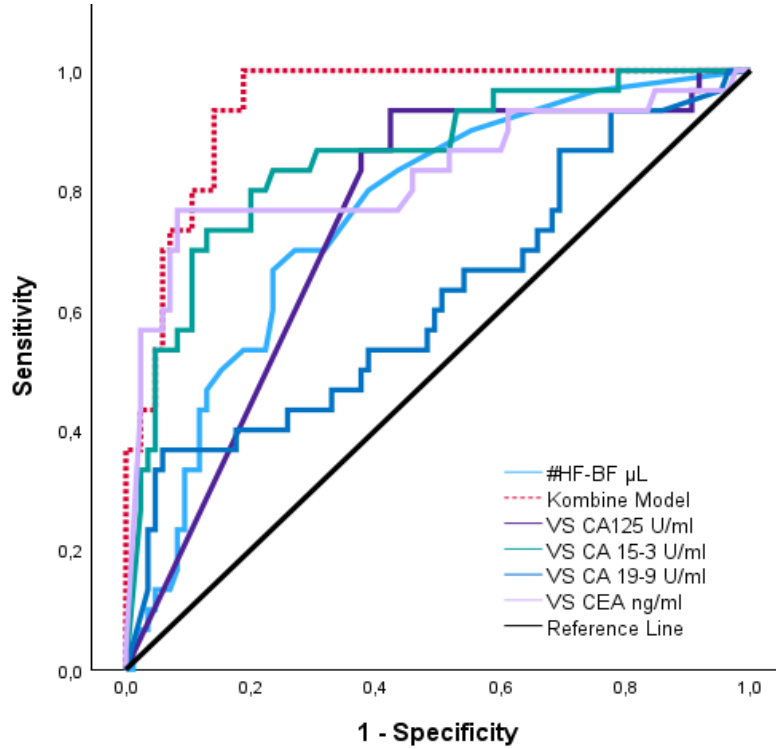
**Tablo 7.** Malign Efüzyon Öngörüsü için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları

Değişken	B	Standart Hata	Wald İstatistiği	p değeri	OR
VS LnCEA	0.576	0.158	13.315	<0.001	1.78
LnHF-BF	0.358	0.149	5.798	0.016	1.43
VS LnCA15-3	0.861	0.248	12.055	<0.001	2.366
Sabit Değer	-5.71	1.129	25.573	<0.001	0.003

B: Regresyon Katsayısı (Beta); S.E.: Standart Hata (Standard Error)

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinden oluşturulan kombine modelin tanı performansının değerlendirilmesi için ROC analizi gerçekleştirildi (Şekil 12). Buna göre kombine modele ait ROC eğrisi, diğer tüm biyobelirteçlere ait eğrilerin üzerinde konumlanmış olması, modelin malignite tanısında yüksek bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, çoklu parametrelerin birlikte değerlendirildiği modelin, malign seröz efüzyonların tanısında tekil belirteçlere göre daha üstün bir yaklaşım sunduğunu ortaya koymaktadır. Kombine model ile diğer tekil belirteçlere ait AUC, kesim değeri, duyarlılık, özgüllük ve Youden İndeksi verileri Tablo 8’de verilmiştir. Buna göre kombine model, analiz sonucunda elde edilen AUC=0.943 değeriyle maligniteyi ayırt etme konusunda mükemmel yakın bir tanısal doğruluk sergilemiştir. Özellikle belirlenen optimal kesim noktası olan cut-off = 0.16 değerinde modelin %100 duyarlılık sağlaması, patolojik olarak malign tanı almış hiçbir olgunun gözden kaçmadığını göstermektedir. Bu, klinik açıdan son derece kritik bir bulgudur. Ayrıca modelin %81.2 özgüllük düzeyine ulaşması, yanlış pozitif oranının düşük tutulduğunu ve tanısal güvenilirliğin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu dengeyi en iyi şekilde yansıtan Youden indeksi (0.812), modelin genel performansını destekleyen güçlü bir göstergedir. Bu veriler birlikte

değerlendirildiğinde, kombine modelin hem duyarlılık hem de özgüllük açısından optimum dengeyi sağladığı ve malign seröz efüzyonların tanısında yüksek düzeyde tanısal doğruluk sunduğu sonucuna varılmaktadır. Klinik uygulamada bu model, tanı koyma sürecinde hem güvenilir hem de etkili bir araç olabilme potansiyeli göstermektedir.



**Şekil 12.** Malign Seröz Efüzyon Tanısında Kombine Model ile Vücut Sıvısı Biyobelirteçlerinin ROC Eğrisi Analizi

Şekil 12’de seröz vücut sıvılarında malignite tanısı için geliştirilen çok değişkenli lojistik regresyon modelinden elde edilen kombine modelin tanısal performansını, diğer biyobelirteçlerin performanslarıyla karşılaştırmaktadır.

Tablo 8, malign seröz efüzyon tanısında, geliştirilen kombine modelin ve vücut sıvısındaki diğer biyobelirteçlerin tanısal etkinliklerini karşılaştırmaktadır.

**Tablo 8.** Kombine Model ve Diğer Vücut Sıvısı Belirteçlerinin Tanısal Etkinlik Metrikleri

Değişken	AUC	<i>p</i> değeri	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Youden indeksi
<b>Kombine model</b>	0.943	<0.001	0.16	100	81.2	0.812
<b>VS CA 15-3</b>	0.853	<0.001	26.25	73.3	87.1	0.604
<b>VS CEA</b>	0.839	<0.001	10.385	76.7	91.8	0.684
<b>#HF-BF</b>	0.758	<0.001	70	66.7	76.5	0.431
<b>VS CA125</b>	0.742	<0.001	561.3	93.3	57.6	0.51
<b>VS CA19-9</b>	0.620	0.057	95.25	36.7	94.1	0.308

AUC: Eğri Altındaki Alan (Area Under the Curve).

Kombine modelin tanı performansının diğer belirteçlerden anlamlı farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmek için AUC değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 9). Analiz sonuçları, kombine modelin, karşılaştırıldığı tüm tekil belirteçlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek AUC değerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, kombine modelin tanısal doğruluk açısından tekil belirteçleri istatistiksel olarak geride bıraktığını ve malignite ayırımında daha güçlü bir performans sunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle en güçlü tekil belirteçler olan VS CEA ve VS CA15-3 ile yapılan karşılaştırmalarda da kombine modelin üstünlüğünü koruduğu görülmektedir. Model, VS CEA'ya karşı 0.114 birimlik AUC farkı ile ( $p=0.016$ ) ve VS CA15-3'e karşı 0.090 birimlik farkla ( $p=0.011$ ) anlamlı düzeyde daha yüksek tanısal performans sergilemiştir. Bu bulgular, çoklu biyobelirteç kombinasyonunun, seröz vücut sıvılarındaki malignite tanısının doğruluğu tekil biyobelirteç kullanımına göre anlamlı biçimde arttırdığını ve klinik karar süreçlerinde daha güvenilir bir yaklaşım sunduğunu istatistiksel olarak kanıtlamaktadır.

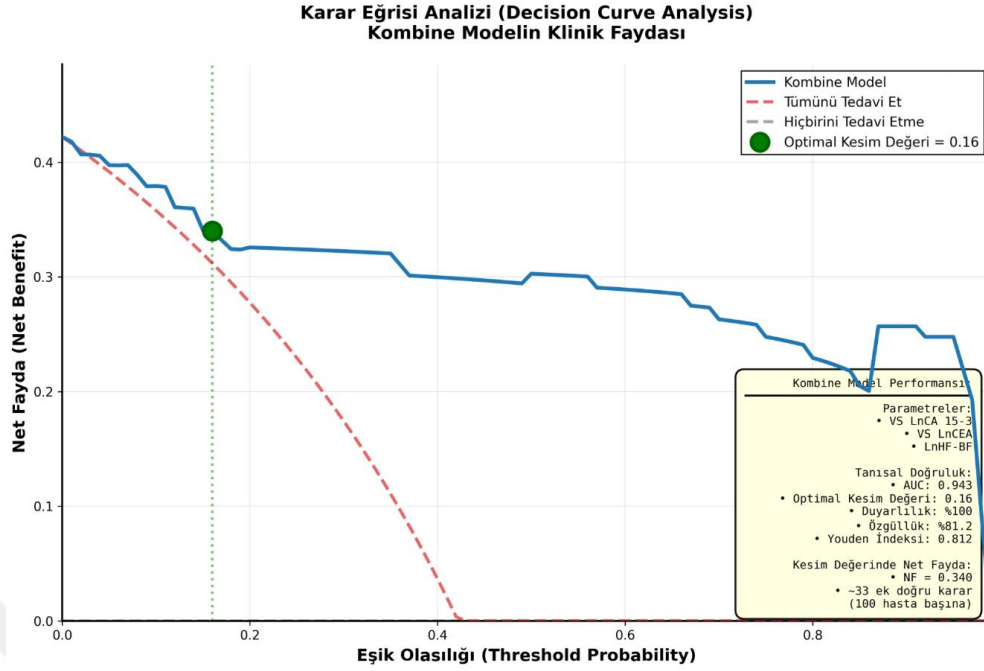
Tablo 9’da kombine modelin tanısal üstünlüğünü istatistiksel olarak doğrulamak amacıyla, tekil biyobelirteçlerle yapılan ROC eğrisi karşılaştırmalarının sonuçları sunulmuştur.

**Tablo 9.** Kombine Model AUC’sinin Diğer Belirteçlerin AUC Değerleriyle Karşılaştırılması

<b>Kombine model vs.</b>	<b>AUC Farkı</b>	<b>Standart Hata</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>p değeri</b>
<b>VS CA15-3</b>	0.090	0.355	0.020 – 0.159	<b>0.011</b>
<b>VS CA19-9</b>	0.323	0.632	0.199 – 0.447	<b>&lt;0.001</b>
<b>VS CA125</b>	0.201	0.404	0.123 – 0.281	<b>&lt;0.001</b>
<b>#HF-BF</b>	0.185	0.494	0.088 – 0.282	<b>&lt;0.001</b>
<b>VS CEA</b>	0.114	0.472	0.022 – 0.206	<b>0.016</b>

AUC: Eğri Altındaki Alan (Area Under the Curve).

Kombine modelin klinik faydasını değerlendirmek için yapılan Karar Eğrisi Analizi’nde geniş bir eşik olasılık aralığında (0.05-0.70) pozitif net fayda sağladığı görülmüştür (Şekil 13). Model, bu aralıkta hem "tüm hastaları tedavi et" hem de "hiçbir hastayı tedavi etme" stratejilerinden belirgin şekilde üstün performans göstermiştir. Optimal kesim değeri olan 0.16 eşğinde modelin net faydası 0.340 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, 100 hastada yaklaşık 34 ek doğru klinik kararın alınabileceği anlamına gelmektedir. Net fayda eğrisi, 0.10-0.40 eşik aralığında maksimum klinik değer üretmiştir. Bu aralık, sitoloji negatif ancak klinik şüphe taşıyan efüzyon olgularında karar verme sürecinde en kritik bölgeyi temsil etmektedir. Eşik olasılık 0.70’in üzerine çıktığında, modelin net faydası sıfıra yaklaşmış, bu da çok yüksek eşik değerlerinde modelin klinik katkısının azaldığını göstermiştir.

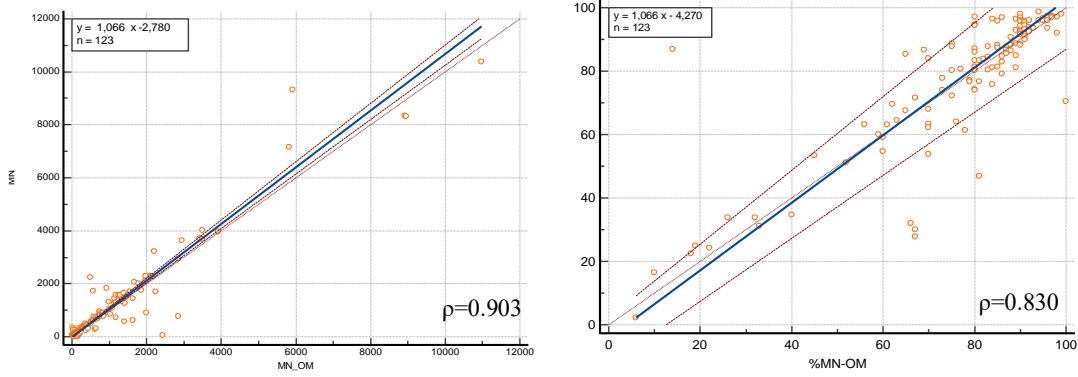


**Şekil 13.** Kombine modele ait Karar Eğrisi Analizi (DCA) grafiği

Bu grafik, kombine modelin klinik faydasını göstermektedir. Mavi çizgi kombine modelin net faydasını, kırmızı kesikli çizgi tüm hastaları malign kabul etme stratejisini, gri kesikli çizgi ise hiçbir hastayı tedavi etmeme stratejisini temsil etmektedir. Yeşil nokta optimal kesim değerini (0.16) işaretlemektedir. Sağ alt köşedeki sarı kutu model performans metriklerini göstermektedir.

### 4.3. Vücut Sıvısı Hücre Sayımında Tam Kan Analizörünün Performans Değerlendirilmesi

Çalışmanın bu bölümünde, vücut sıvıları hücre sayımında altın standart olarak kabul edilen manuel optik mikroskopik sayım (OM) ile tam kan analizörünün “Vücut Sıvısı Modu” kullanılarak elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Toplam 123 hastaya ait vücut sıvısı örnekleri analize dahil edilmiş; pıhtılı ve hemolizli örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm örnekler, ölçüm öncesinde uygun şekilde homojenize edilerek hem manuel optik mikroskopi hem de tam kan analizörünün vücut sıvısı modu ile değerlendirilmiştir.



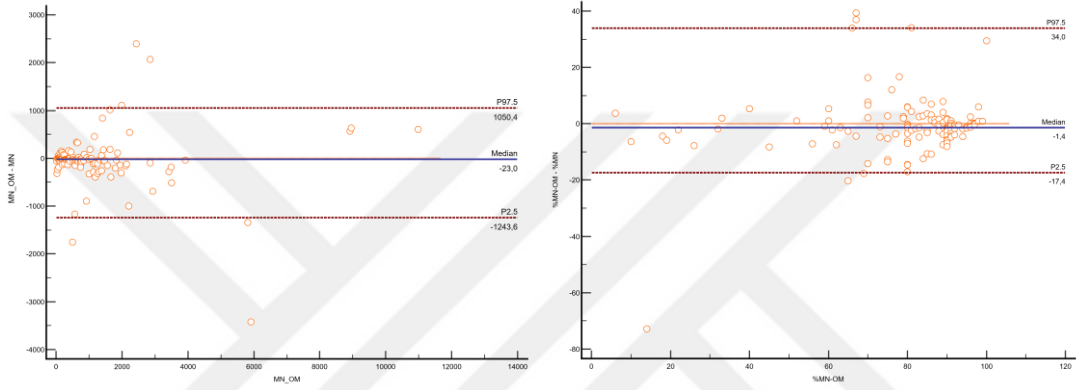
**Şekil 14.** MN-MN\_OM ve %MN-%MN\_OM Ölçümleri Passing–Bablok Regresyon Analizi

Tam kan otoanalizörü ile ölçülen mutlak mononükleer hücre sayısı (MN/ $\mu$ L) ve mononükleer hücre yüzdesi (%MN) ile manuel optik mikroskopi yöntemiyle elde edilen mutlak mononükleer hücre sayısı (MN\_OM/ $\mu$ L) ve mononükleer hücre yüzdesi (%MN\_OM) değerleri arasındaki uyum, Passing–Bablok regresyon analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 14).

MN\_OM ile MN ölçümleri için elde edilen regresyon denklemi  $y = 1.066x - 2.78$ , %MN ile %MN\_OM ölçümleri için ise  $y = 1.066x - 4.27$  olarak hesaplanmıştır. Her iki analizde de eğim (slope: A) katsayısı 1.066 (%95 GA sırasıyla 1.027–1.101 ve 0.990–1.184) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, ölçüm aralığı boyunca iki yöntem arasında oransal bir fark olmadığını, yani ölçümlerin birbirine paralel seyrettiğini göstermektedir. Kesişim (intercept: B) değerleri ise  $-2.78$  (%95 GA:  $-17.12$  ile  $7.87$ ) ve  $-4.27$  (%95 GA:  $-14.83$  ile  $2.54$ ) olup, yöntemler arasında sistematik bir fark (sabit bias) bulunmadığını ortaya koymaktadır.

MN\_OM ile MN ölçümleri için eğim katsayısının güven aralığı 1 değerini içermediği için yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir oransal fark olabileceğini göstermektedir. Buna karşın kesişim katsayısı güven aralığı 0 değerini içermektedir, bu da sistematik bir fark olmadığını gösterir. Öte yandan, %MN\_OM ile %MN ölçümleri için eğim katsayısı ve kesişim katsayısının güven aralıkları sırasıyla 1 ve 0 değerlerini içerdiğinden, bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir oransal veya sistematik fark bulunmamaktadır.

Modelin doğrusal yapısı Cusum testi ile de desteklenmiş; MN\_OM ile MN için  $p=0.980$  ve %MN\_OM ile %MN için ise  $p=0.18$  bulunmuş ve doğrusal modelden anlamlı bir sapma saptanmamıştır. Ayrıca Spearman korelasyon katsayıları yüksek bulunmuştur: MN\_OM ile MN için  $\rho=0.903$  ve %MN\_OM ile %MN için  $\rho=0.830$  (her ikisi için de  $p<0.001$ ).

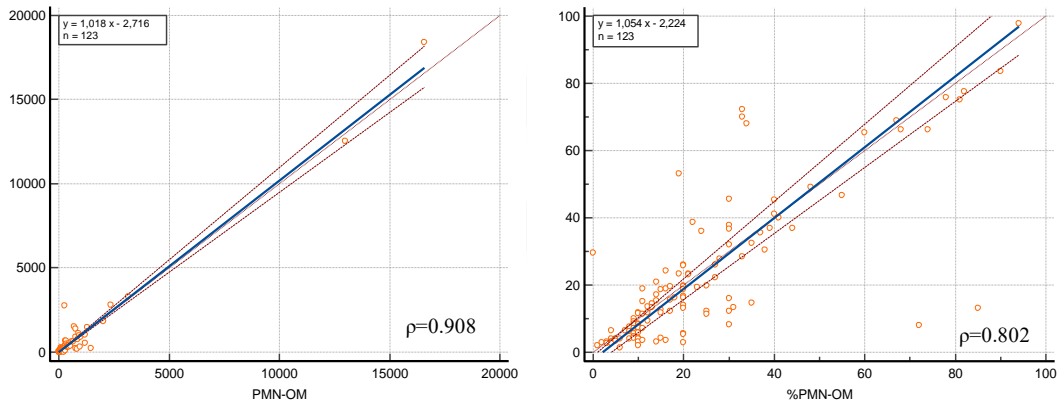


**Şekil 15.** MN-MN\_OM ve %MN-%MN\_OM Ölçümleri Bland–Altman Analizi

Tam kan otoanalizörü ile ölçülen MN/ $\mu$ L ve %MN ile manuel optik mikroskopi yöntemiyle elde edilen MN\_OM/ $\mu$ L ve %MN\_OM değerleri arasındaki ölçüm farkları, Bland–Altman analizleri ile değerlendirilmiştir (Şekil 15). MN\_OM ile MN karşılaştırmasında farkların ortanca değeri  $-23$  hücre/ $\mu$ L (%95 GA:  $-35$  hücre/ $\mu$ L ile  $-11$  hücre/ $\mu$ L) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, otoanalizör ile elde edilen MN değerlerinin, manuel mikroskopi ile elde edilen MN\_OM değerlerine göre  $23$  hücre/ $\mu$ L daha yüksek olduğunu göstermektedir. Farkların dağılımı  $-1244$  hücre/ $\mu$ L ile  $1050$  hücre/ $\mu$ L arasında değişmekte olup, ölçüm aralığı boyunca farkların rastgele dağıldığı ve oransal bir sapma göstermediği belirlenmiştir. Benzer şekilde, %MN\_OM ile %MN karşılaştırmasında farkların ortanca değeri  $-1.4$  (%95 GA:  $-1.98$  ile  $-0.32$ ) olarak hesaplanmıştır. Bu fark, otoanalizörde ölçülen %MN değerlerinin, manuel mikroskopi ile elde edilen %MN\_OM değerlerine göre  $1.4$  daha yüksek olduğunu göstermektedir. Farkların dağılımı  $-17$  ile  $34$  arasında yer almakta olup, sistematik

bir sapma saptanmamıştır. Her iki Bland–Altman analizinin birlikte değerlendirilmesi sonucunda hem mutlak hücre sayımı hem de yüzdesel dağılım açısından iki yöntem arasında yüksek düzeyde benzerlik ve ölçüm uyumu saptanmıştır. Farkların rastgele dağılım göstermesi, bu farklılıkların sistematik bir bias içermediğini ve yöntemlerin karşılaştırılabilir düzeyde güvenilir sonuçlar sunduğunu ortaya koymaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde hem mutlak hem de yüzdesel mononükleer hücre sayımı açısından manuel mikroskopi ile tam kan otoanalizörü arasında yüksek düzeyde doğrusal uyum ve güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, iki yöntemin vücut sıvılarındaki hücre sayımında karşılaştırılabilir düzeyde güvenilir ve tutarlı sonuçlar sunduğunu ortaya koymaktadır.

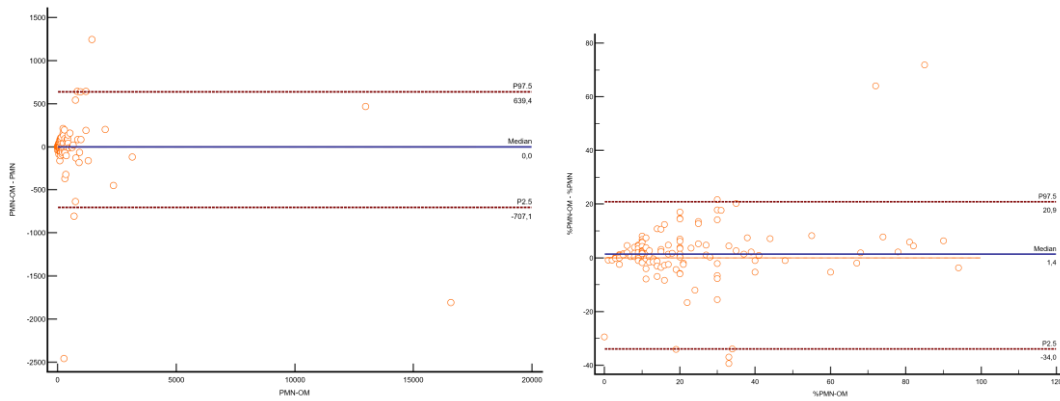


**Şekil 16.** PMN-PMN\_OM ve %PMN-%PMN\_OM Ölçümleri Passing–Bablok Regresyon Analizi

Tam kan otoanalizörü ile ölçülen mutlak polimorfonükleer hücre sayısı (PMN/μL) ve polimorfonükleer hücre yüzdesi (%PMN) ile manuel optik mikroskopi yöntemiyle elde edilen mutlak polimorfonükleer hücre sayısı (PMN\_OM/μL) ve polimorfonükleer hücre yüzdesi (%PMN\_OM) değerleri arasındaki uyum, Passing–Bablok regresyon analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 16).

PMN\_OM ile PMN ölçümleri için elde edilen regresyon denklemi  $y = 1.018x - 2.72$  olarak hesaplanmıştır. Eğim katsayısı  $A = 1.018$  (%95 GA: 0.929–1.110) ve kesişim katsayısı  $B = -2.72$  (%95 GA: -7 ile 1.14) olarak bulunmuştur. Bu değerler,

yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir oransal fark olmadığını ve sabit (sistemik) farkın da bulunmadığını göstermektedir. Çünkü hem eğim katsayısı 1'e, hem de kesişim katsayısı 0'a oldukça yakındır ve güven aralıkları bu referans değerleri kapsamaktadır. Doğrusal modelin geçerliliği Cusum testi ile doğrulanmış ( $p=0.660$ ) ve modelden anlamlı bir sapma saptanmamıştır. Ayrıca Spearman korelasyon katsayısı  $\rho=0.908$  ( $p<0.001$ ) olup, iki yöntem arasında çok güçlü pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, %PMN\_OM ile %PMN ölçümleri için elde edilen regresyon denklemi  $y = 1.054x - 2.22$  olarak hesaplanmıştır. Eğim katsayısı  $A= 1.054$  (%95 GA: 0.982–1.171) olup, bu değer oransal fark olmadığını göstermektedir. Ancak kesişim katsayısı  $B= -2.22$  (%95 GA: -3.99 ile -1.11) olup, bu değer 0 değerini içermediği için istatistiksel olarak anlamlı bir sabit fark (sistemik bias) olduğunu göstermektedir. Yani, otoanalizör yöntemi, manuel mikroskopiye göre sistematik olarak daha düşük sonuç verme eğilimindedir. Cusum testi sonucunda elde edilen  $p=0.370$  değeri, doğrusal modelin geçerliliğini desteklemekte; yani modelden anlamlı bir sapma olmadığını göstermektedir. Ayrıca Spearman korelasyon katsayısı  $\rho=0.802$  ( $p<0.001$ ), optik mikroskopi ile tam kan otoanalizörü arasında güçlü pozitif korelasyon bulunduğunu ortaya koymaktadır.

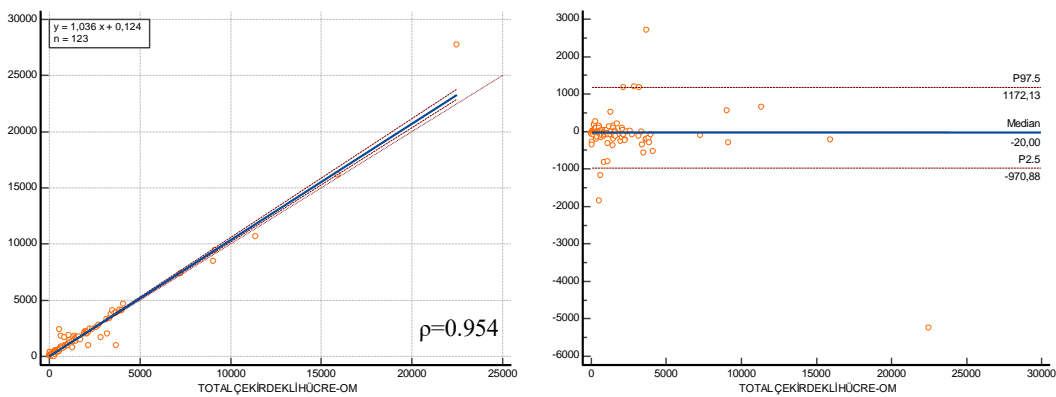


**Şekil 17.** PMN-PMN\_OM ve %PMN-%PMN\_OM Ölçümleri Bland–Altman Analizi

Tam kan otoanalizörü ile ölçülen PMN/ $\mu\text{L}$  ve %PMN ile manuel optik mikroskopi yöntemiyle elde edilen PMN\_OM/ $\mu\text{L}$  ve %PMN\_OM değerleri arasındaki ölçüm farkları, Bland–Altman analizleri ile değerlendirilmiştir (Şekil 17).

PMN\_OM ile PMN ölçümleri arasındaki farklar değerlendirildiğinde farkların ortanca değerinin 0.0 hücre/ $\mu$ L (%95 GA: -4 hücre/ $\mu$ L ile 5 hücre/ $\mu$ L) olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, iki yöntemle elde edilen ölçüm değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğunu göstermektedir. Farkların dağılımı -707 hücre/ $\mu$ L ile 639 hücre/ $\mu$ L arasında değişmekte olup, ölçüm aralığı boyunca farkların rastgele dağıldığı ve hem sistematik hem de oransal bir bias bulunmadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde, %PMN\_OM ile %PMN karşılaştırmasında farkların ortanca değeri %1.4 (%95 GA: 0.42 ile 2.2) olarak bulunmuştur. Uyum sınırları -%34 ile %20.9 arasında yer almakta olup, farkların büyük çoğunluğunun bu sınırlar içinde kaldığı gözlenmiştir. Bu fark, optik mikroskopik yöntemle elde edilen %PMN\_OM değerlerinin, tam kan otoanalizörü ile ölçülen %PMN sonuçlarına göre ortalama olarak %1.4 daha yüksek olduğunu göstermektedir.

PMN ve %PMN parametreleri için yapılan Passing-Bablok ve Bland-Altman analizleri, iki yöntem arasında yüksek düzeyde doğrusal uyum ve güçlü korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular hem mutlak hem de yüzdesel PMN ölçümleri açısından manuel optik mikroskopi ile tam kan otoanalizörünün karşılaştırılabilir düzeyde güvenilir ve tutarlı sonuçlar sunduğunu desteklemektedir.



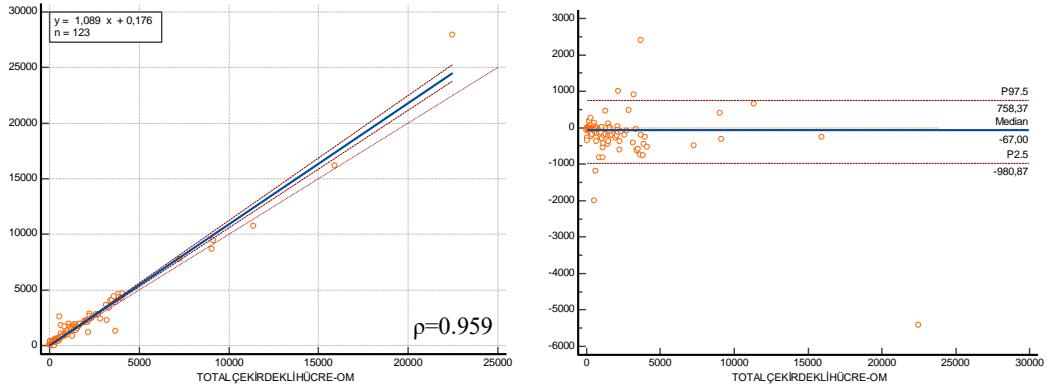
**Şekil 18.** WBC- Total çekirdekli hücre\_OM Ölçümleri Passing-Bablok Regresyon Analizi ve Bland-Altman Analizi

Tam kan otoanalizörü ile ölçülen WBC/ $\mu$ L ile manuel optik mikroskopi yöntemiyle elde edilen Total çekirdekli hücre\_OM/ $\mu$ L değerleri arasındaki uyum, Passing–Bablok regresyon analizi ile aralarındaki ölçüm farkları ise Bland–Altman analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 18).

Total çekirdekli hücre\_OM ile WBC ölçümleri arasındaki ilişki için regresyon denklemi  $y = 1.036x + 0.124$  olarak hesaplanmıştır. Elde edilen eğim katsayısı  $A=1.036$  (%95 GA: 1.016–1.062) ve keşim katsayısı  $B=0.124$  (%95 GA: –10.9 ile 11.22), yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir oransal veya sistematik fark olmadığını göstermektedir. Modelin doğrusal yapısı Cusum testi ile de desteklenmiş olup,  $p=0.980$  değeri doğrusal modelden anlamlı bir sapma olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca Spearman korelasyon katsayısı  $\rho=0.954$  ( $p<0.001$ ) olarak hesaplanmış ve iki yöntem arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, Total çekirdekli hücre\_OM ve WBC yöntemlerinin vücut sıvılarındaki toplam hücre sayımında karşılaştırılabilir düzeyde güvenilir ve tutarlı sonuçlar sunduğunu, ölçüm değerlerinin birbirine paralel seyrettiğini ve sapmaların rastlantısal olduğunu ortaya koymaktadır.

Bland–Altman analizi kapsamında, Total çekirdekli hücre\_OM ile WBC ölçümleri arasındaki farkların ortanca değeri –20 hücre/ $\mu$ L (%95 GA: –40 hücre/ $\mu$ L ile –10 hücre/ $\mu$ L) olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, otoanalizör ile elde edilen WBC değerlerinin, manuel mikroskopi ile elde edilen Total çekirdekli hücre\_OM değerlerine göre 20 hücre/ $\mu$ L daha yüksek olduğunu göstermektedir. Farkların dağılımı –971 hücre/ $\mu$ L ile 1172 hücre/ $\mu$ L arasında bulunmuş olup, ölçüm aralığı boyunca farkların rastgele dağılım gösterdiği belirlenmiştir.

Regresyon analizinde elde edilen eğim katsayısının 1'in üzerinde ve güven aralığının 1'i içermemesi, Total çekirdekli hücre\_OM ile WBC yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir oransal fark olabileceğini göstermektedir. Buna karşın, keşim katsayısının 0'a yakın olması ve güven aralığının 0'ı içermesi, sistematik bir farkın bulunmadığını ortaya koymaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde, bu iki yöntem arasında yüksek düzeyde doğrusal uyum ve güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, vücut sıvılarındaki toplam hücre sayımında her iki yöntemin karşılaştırılabilir düzeyde güvenilir ve tutarlı sonuçlar sunduğunu desteklemektedir.



**Şekil 19.** TC-BF- Total çekirdekli hücre\_OM Ölçümleri Passing–Bablok Regresyon Analizi ve Bland–Altman Analizi

Tam kan otoanalizörü ile ölçülen toplam çekirdekli hücre sayısı (TC-BF/ $\mu$ L) ile manuel optik mikroskopi yöntemiyle elde edilen Total çekirdekli hücre\_OM / $\mu$ L değerleri arasındaki uyum, Passing–Bablok regresyon analizi ile aralarındaki ölçüm farkları ise Bland–Altman analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 19).

Total çekirdekli hücre\_OM ile TC-BF ölçümleri arasındaki ilişki için regresyon denklemi  $y = 1.089x + 0.176$  olarak hesaplanmıştır. Eğim katsayısı  $A=1.089$  (%95 GA: 1.057–1.125), Total çekirdekli hücre\_OM ölçümlerinin TC-BF’ye göre oransal olarak daha yüksek sonuçlar verme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kesişim katsayısı  $B=0.176$  (%95 GA: –12.24 ile 18.19) olup, bu değer 0’ı içerdiği için sistematik (sabit) farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Eğim değerinin 1’in üzerinde ve güven aralığının 1’i içermemesi, Total çekirdekli hücre OM ile TC-BF yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir oransal fark olabileceğini göstermektedir. Buna karşın, kesişim değerinin 0’a yakın olması ve güven aralığının 0’ı içermesi, sistematik bir farkın bulunmadığını ortaya koymaktadır. Modelin doğruluğu Cusum testi ile desteklenmiş olup,  $p= 0.810$  değeri doğrusal modelden anlamlı bir sapma olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca Spearman korelasyon katsayısı  $\rho= 0.959$  ( $p<0.001$ ) olarak bulunmuş ve iki yöntem arasında çok güçlü pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir.

Bland–Altman analizinde, iki yöntem arasındaki farkların ortanca değeri –67 hücre/ $\mu$ L olarak saptanmıştır (%95 GA: –109 hücre/ $\mu$ L ile –35 hücre/ $\mu$ L). Bu fark,

TC-BF ölçümlerinin Total çekirdekli hücre\_OM'ye göre ortalama olarak daha yüksek sonuç verdiğini göstermektedir. Farkların dağılımı -981 hücre/ $\mu$ L ile 758 hücre/ $\mu$ L arasında yer almakta olup, dağılımın rastgele olması ölçüm aralığı boyunca sistematik bir sapma olmadığını desteklemektedir. Bu bulgular, iki yöntem arasında yüksek düzeyde doğrusal uyum ve güçlü korelasyon olduğunu, ancak ölçüm düzeylerinde küçük oransal farklılıklar olabileceğini göstermektedir.



## 5.TARTIŞMA

### 5.1.Vücut Sıvılarının Transuda-Eksuda Ayrımında Laboratuvar Parametrelerinin Performanslarının Değerlendirilmesi

Plevral efüzyonların doğru biçimde transudatif veya eksudatif olarak sınıflandırılması, tanısal yaklaşım ve tedavi planlamasında belirleyici öneme sahiptir. Bu ayırım hastanın gereksiz invaziv işlemlerden (plevra biyopsisi, torakoskopi, torakotomi vb.) korunmasını sağlarken, klinisyene altta yatan patofizyolojik süreci doğru yönlendirme imkânı sunar. Light kriterleri, eksudaların tanısında yüksek özgüllük göstermesine karşın, transudaların yaklaşık %25'ini yanlış sınıflandırabilmektedir (1, 3). Bu yanlış sınıflandırma, özellikle kalp, karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan ve diüretik tedavi almakta olan hastalarda daha sık gözlenmektedir. Light kriterlerinin serum ölçümlerine bağımlı olması, yanlış sınıflandırma olasılığını arttıran önemli bir faktör olarak görülmektedir (1, 3, 27, 173).

Bu çalışmada Light kriterlerine ek olarak çeşitli biyokimyasal parametrelerin (total protein, albümin, LDH, CRP, ADA, bilirubin, kolesterol, ALP, pH, laktat) ve bazı hücrel göstergelerin (#HF-BF, #TC-BF) tanısal katkısı incelenmiş; elde edilen bulgular literatürdeki verilerle karşılaştırılmıştır.

#### ***Glukoz***

Çalışmamızda plevral glukoz düzeyi, eksudatif grupta daha düşük saptanmış ancak fark istatistiksel düzeye ulaşmamıştır. Bu sonuç, literatürdeki eksudatif efüzyonlarda belirgin glukoz düşüklüğü bildiren çalışmalardan sınırlı ölçüde ayrılmaktadır (45, 77, 174). Eksudatif efüzyonlardaki glukoz düşüklüğünün fizyopatolojik temeli, inflamatuvar hücrelerin artan metabolik aktivitesi ve glukozun bu hücreler ile mikroorganizmalar tarafından tüketilmesi, ayrıca artmış kapiller geçirgenlik ve plevral yüzeyde glukoz difüzyonunun bozulması ile açıklanmaktadır (105). Çalışmamızda parapnömonik efüzyon oranının düşük olması ve malign eksudaların görece baskınlığı, glukozun ayırıcı gücünü azaltmış olabilir. Bu nedenle glukoz ölçümü, yüksek inflamatuvar içeriğe sahip efüzyonlarda anlamlı katkı sağlasa da, genel popülasyonda tek başına ayırıcı belirteç olarak sınırlı değere sahiptir. (175).

#### ***CRP***

Plevral CRP düzeylerinin eksudatif grupta anlamlı yüksekliği, çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biridir. Serum CRP'nin anlamlı fark göstermemesi, plevral CRP'nin daha özgül bir lokal inflamasyon göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar, plevral CRP'nin tek başına daha özgül bir belirteç olduğunu göstermektedir ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur (127, 147, 176-178) . Çalışmamızda ayrıca plevra/serum CRP oranının değerlendirilmesi, bu oranın eksuda lehine yardımcı bir gösterge olabileceğini ancak düşük özgüllüğü nedeniyle tek başına güçlü bir ayırt edici olmadığını göstermiştir.

### ***ADA***

ADA düzeyleri çalışmamızda eksudatif efüzyonlarda anlamlı artış göstermiştir. Tüberküloz olgularının çalışmamızda yer almamasına rağmen ADA'nın yüksekliği, parametrenin yalnızca tüberkülozla sınırlı olmadığını, diğer inflamatuvar ve neoplastik süreçlerde de immün hücre aktivasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir (179-184). Dan-Dan Shi'nin 2025 yılında yayımlanan çalışmasında ADA'nın  $\geq 9$  U/L kesim değerleri ile AUC = 0.81 duyarlılık sağladığı ve ADA artışının özellikle makrofaj ve lenfosit aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızda elde edilen 8.49 U/L kesim değerleriyle oldukça uyumludur (185). Dolayısıyla ADA, Light kriterlerine yardımcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir, ancak tek başına yeterli değerildir.

### ***PH ve Laktat***

Çalışmamızda plevral sıvı laktat ve pH düzeylerinin transudatif ve eksudatif plevral efüzyonların ayırımındaki tanısai katkısı değerlendirilmiştir. Eksuda grubunda laktat düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, pH değerlerinin ise belirgin biçimde düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar iki parametrenin de transuda–eksuda ayırımında literatürle uyumlu şekilde orta–iyi düzeyde ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir (174).

Laktat artışı yalnızca hipoksiye değeril, inflamatuvar hücrelerin artmış glikolitik metabolizmasına bağlı olduğu belirtilmektedir. Her iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi, özellikle enfeksiyöz eksudaların ayırıcı tanısında fonksiyonel bir yaklaşım sunmaktadır (105, 106, 186, 187).

PH düzeyine ilişkin olarak, Rodriguez-Panadero ve arkadaşları düşük plevral pH düzeylerinin malign efüzyonlarda prognostik öneme sahip olduğunu ve düşük pH–glukoz düzeylerinin tümör yükü, inflamasyon şiddeti ve sağkalım süresiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (188, 189). Çalışmamızda eksuda grubunda pH düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunması, özellikle enfeksiyöz ve neoplastik süreçlerde pH’ın prognostik bir parametre olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

### ***ALP***

Çalışmamızda, plevra (VS) ALP ve serum ALP düzeylerinin transuda–eksuda ayrımı üzerindeki tanısal değeri değerlendirilmiş ve her iki parametre açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, önceki çalışmalarda bildirilen yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerinden farklıdır. Gupta ve ark. tarafından yapılan çalışmada, plevral sıvı ALP düzeylerinin eksudalarda belirgin biçimde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (190). Yine bazı çalışmalarda eksuda örneklerinde ALP düzeylerinin transudalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (107, 108, 191, 192). Popülasyon farklılıkları, etiyolojik dağılımdaki heterojenlik ve ölçüm yöntemlerindeki teknik varyasyonlar çalışmamızın sonuçlarıyla olan farklılığın olası nedenleridir. Genel olarak ALP’nin transuda–eksuda ayrımında sınırlı katkı sunduğu, ancak belirli enfeksiyöz veya tüberküloz olgularında daha belirgin yükseklik gösterebileceği düşünülmektedir.

### ***Bilirubin***

Seröz membran inflamasyonu sırasında artan kapiller geçirgenlik nedeniyle bilirubin plevral boşluğa geçişi kolaylaşmaktadır; bu nedenle plevral sıvıda bilirubin artışı eksudatif özellik lehine değerlendirilmektedir (115). Çalışmamızda serum bilirubin düzeyleri anlamlı şekilde yüksek iken plevra bilirubin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. VS/S bilirubin oranı ise orta–iyi düzeyde ayırt edici performansa sahip olması, bazı çalışmalarla uyumludur (79, 116). Gaddam ve ark. gerçekleştirdiği güncel bir çalışmada, VS/S bilirubin oranı için oldukça yüksek performans bildirmiş ve özellikle özgüllük açısından Light kriterlerinden daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur (193). Ancak çalışmada tüberküloz, malignite, konjestif kalp yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı gibi bilirubin metabolizmasını etkileyebilen durumların yüksek oranda bulunması, sonuçların

genellenebilirliğini sınırlayabilir. Prabhakaran ve ark. ise plevral bilirubin ve VS/S bilirubin oranının eksuda lehine anlamlı olduğunu ve Light kriterlerine yakın performans gösterdiğini bildirmiştir (194).

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, bilirubin temelli parametrelerin tanısal performansındaki değişkenliğin özellikle hasta popülasyonunun etiyolojik dağılımından kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Tüberküloz prevalansı, malignite oranı, parapnömonik efüzyon sıklığı ve karaciğer hastalığı gibi bilirubin metabolizmasını veya geçirgenliğini etkileyen durumlar, plevral bilirubin düzeyini doğrudan değiştirmekte ve çalışmalar arasında farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır (79, 108, 193, 195). Bu nedenle bilirubin oranı bazı çalışmalarda Light kriterlerine yaklaşırken, bazı serilerde belirgin şekilde daha zayıf performans göstermektedir.

### ***Total Protein- Albümin***

Plevral sıvı albümin konsantrasyonunun hastanın serum albümin düzeyi ve hidrasyon durumundaki değişikliklere karşı yüksek derecede duyarlı olması nedeniyle eksuda tanısında tek başına kullanılması önerilmez ve değerlendirmeler çoğunlukla serum–plevra albümin gradyanı üzerinden yapılır (27). Çalışmamızda plevral total protein, transuda–eksuda ayırımı açısından en güçlü biyobelirteç olarak öne çıkmıştır. Plevra albümin düzeyi de yüksek tanısal performans sergilemiş olmakla birlikte, total proteine kıyasla daha düşük doğruluk göstermiştir. Bu fark, eksudalarda artan kapiller geçirgenliğin yalnızca albümini değil, özellikle globulin fraksiyonlarını da içeren total protein artışına yol açmasıyla uyumlu bir bulgudur. Bu sonuçlar, literatürde plevral albümin için bağımsız mutlak kesim değerlerinin oluşturulamamasını açıklamaktadır.

Plevral sıvıda total protein düzeyi, eksudatif efüzyonların ayırıcı tanısında Light kriterlerinin temel bileşenlerinden biri olup, artan vasküler geçirgenliğe bağlı protein sızıntısını doğrudan yansıtır (1). Literatürdeki çalışmaların büyük kısmında eksudatif efüzyonlarda plevral total protein düzeylerinin transudalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (28, 94, 196). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da plevral sıvı total protein düzeyi eksudatif efüzyonlarda belirgin şekilde yüksek bulunmuş ve 30.75 g/L kesim değeri için %81.1 duyarlılık ve %100 özgüllük ile mükemmel tanısal performans göstererek tüm parametreler arasında en

yüksek ayırt edici güce sahip marker olarak saptanmıştır. Bu eşik değer, literatürde yaygın olarak bildirilen 30–35 g/L aralığıyla uyumludur ve total proteinin güvenilirliğini desteklemektedir (28, 79, 94, 197-199). Elde edilen değerler, Light kriterlerinin temel bileşenlerini doğrulamış ve total proteinin tek başına da pratik bir eksuda belirteci olabileceğini göstermiştir.

### ***LDH***

Laktat dehidrogenaz (LDH), eksudatif plevral efüzyonlarda artmış hücresel yıkım, inflamasyon ve kapiller geçirgenlik artışıyla doğrudan ilişkili olduğu için Light kriterlerinin temel unsurlarından biridir (1). Elde ettiğimiz veriler, literatür ile uyumlu olarak eksudatif efüzyonlarda plevral LDH düzeylerinin transudalara göre belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir (28, 77, 79, 196). Bu sonuç, LDH'nin klasik Light kriterleri içindeki merkezi rolünü desteklemektedir. LDH ve total protein birlikte değerlendirildiğinde, eksuda tanısında yüksek duyarlılık–özgüllük dengesi sağlanmıştır.

### ***Kolesterol, LDL-K ve HDL-K***

Plevral efüzyonların biyokimyasal sınıflandırılmasında lipoprotein fraksiyonlarının değerlendirilmesi, transuda–eksuda ayırımında önemli katkılar sunmaktadır. Plevral kolesterol ve LDL düzeylerinin eksudatif efüzyonlarda belirgin artış göstermesi, çalışmamızın dikkat çekici sonuçlarından biridir. VS/S kolesterol oranı için %93.3 özgüllük elde edilmiştir. Bu oran, Light kriterlerine alternatif olabilecek güçlü bir biyokimyasal belirteç olarak öne çıkmaktadır. LDL artışı kapiller geçirgenlikteki artışı yansıtırken, HDL'nin daha değişken davranması parametrenin sınırlı ayırt edicilik göstermesine neden olmuştur (15, 200).

Çalışmamızda VS/S kolesterol oranı 0.30 için elde edilen yüksek tanısal doğruluk, Burgess ve ark. tarafından bildirilen sonuçlarla da uyumludur. Burgess, plevra/serum kolesterol  $\geq 0.30$  için %89 duyarlılık ve %81 özgüllük bildirmiş ve bu oranın tek başına plevra kolesterol düzeyinden daha iyi ayırıcı güce sahip olduğunu vurgulamıştır. Bu bulgu çalışmamızla da uyumludur; zira bizim çalışmamızda da kolesterol oranı, plevral kolesterol düzeyinden daha yüksek ayırt edicilik göstermiştir (79). Tüm bu bulgular, kolesterol-temelli parametrelerin özellikle düşük maliyetli ve

serum örneği gerektirmeyen uygulamalarda pratik alternatifler olabileceğini göstermektedir.

## **5.2. Vücut Sıvılarının Benign- Malign Ayırımında Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Eksudatif plevral ve peritoneal efüzyonların sık görülen en önemli nedenlerinden biri malignitedir. Malign efüzyonların benign efüzyonlardan hızlı ve doğru biçimde ayırt edilmesi, hastaların tedavi stratejilerinin planlanması, palyatif yaklaşımlar ve enfeksiyon yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

Her ne kadar sitopatolojik inceleme malign efüzyonların tanısında yüksek özgüllüğe sahip olsa da, duyarlılığı sınırlıdır (4). Bu durumun temel nedeni, tümörün plevra veya peritona infiltre olmasına karşın örneklerde hücresele seyreklik bulunması ve dolayısıyla malign hücrelerin saptanmasının güçleşmesidir. Sitolojinin yetersiz kaldığı olgularda, tanının doğrulanması invaziv yöntemlerle mümkün olmaktadır (4, 201). Bu nedenle, sitolojik analizi tamamlayacak daha az invaziv, hızlı ve güvenilir laboratuvar temelli yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda vücut sıvıları tümör belirteç düzeyleri öne çıkmaktadır. Bu doğrultuda çalışmamızın ikinci aşamasında, sitopatolojik olarak malign ya da benign efüzyon tanısı konulan hastalar incelenmiş; klasik tümör belirteçlerinin yanı sıra, HF-BF değerinin malignite ayırımındaki tanısal katkısı araştırılmıştır.

HF-BF parametresi, hücrelerin nükleer kompleksitesini, DNA/RNA yoğunluğunu ve metabolik aktivitesini yansıması bakımından malign hücre varlığını gösterebilecek fonksiyonel bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda bu parametrenin, klasik biyokimyasal belirteçlerle birlikte değerlendirilerek kombine kullanıldığında tanısal gücü arttırabileceği düşünülmüştür. Bu yaklaşım, seröz efüzyonların analizinde biyokimyasal sekresyon profiliyle hücresele aktivitenin birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayan entegre ve yenilikçi bir yöntem sunmaktadır.

### ***CEA***

Malign seröz efüzyonların tanısında en yüksek tanısal performansın genellikle VS CEA düzeyleri ile elde edildiği raporlanmıştır; Fan ve ark. 1230 olguluk geniş

çalışma serilerinde plevral CEA için %74.1 duyarlılık ve %95.5 özgüllük bildirmiştir (202). Benzer şekilde Hackner ve ark., VS/S CEA oranı için %85 duyarlılık ve %92 özgüllük; Tozzoli ve ark. ise plevral CEA için %71 duyarlılık ve %94.7 özgüllük raporlamıştır (203, 204). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde VS CEA'nın %91.8 özgüllükle yüksek tanısal doğruluk göstermiştir. Bu bulgu, CEA'nın lokal sıvılarda malign efüzyon ayırımında tutarlı biçimde üstün bir biyobelirteç olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca VS/S CEA oranının malignite riskini yaklaşık 2.8 kat arttırması, oran temelli değerlendirmelerin literatürde belirtilen yüksek ayırt edicilik gücüyle uyum içindedir.

Sonuçlar, CEA'nın lokal vücut sıvılarında serumdan belirgin biçimde daha yüksek ayırt edicilik göstermesinin, bu belirtecin plevral ve peritoneal boşluklarda lokal sekresyon veya birikim eğiliminde olduğuna işaret ettiğini düşündürmektedir. Bu özellik, CEA'nın malign hücre varlığını sistemik sirkülasyondan bağımsız olarak yansıtabilen güçlü bir belirteç olduğuna dair klinik literatürle de uyum göstermektedir.

### **CA 125**

CA 125 ile ilgili araştırmalar, malign seröz efüzyonların tanısında oldukça değişken sonuçlar bildirmektedir. Volaric ve ark. plevral CA 125, serum CA 125 ve VS/S CA 125 oranının malign ve benign gruplar arasında anlamlı fark göstermediğini raporlamıştır (205). Benzer şekilde Fan ve Khalaf'ın çalışmalarında da CA 125'in düşük özgüllüğü nedeniyle malignite ayırımında sınırlı tanısal katkı sunduğu vurgulanmıştır (202, 206). Bizim çalışmamızda ise hem VS CA 125 hem de serum CA 125 düzeyleri malign ve benign gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir. Buna karşın, VS/S CA 125 oranının istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması dikkat çekicidir. Bu bulgu, CA 125'in mezotelyal irritasyona duyarlı bir belirteç olmasıyla açıklanabilir. Mezotelyal hücrelerin benign süreçlerde (örneğin inflamasyon veya irritasyonla seyreden efüzyonlar) artan uyarımı, plevral veya peritoneal boşlukta CA 125 salgısının yükselmesine yol açabilir. Bu durum, benign olguların bazılarını da yüksek CA 125 düzeyleriyle temsil ederek oran bazlı analizlerin ayırım gücünü azaltmış olabilir (207). Dolayısıyla, CA 125'in lokal efüzyon ortamındaki mezotelyal aktiviteyi yansıtan non-spesifik bir belirteç olduğu; maligniteye özgül tanısal değerinin

ancak diğer tümör belirteçleri ile kombine edildiğinde anlamlı hale geldiği söylenebilir.

### **CA 15-3**

CA 15-3, literatürde genellikle orta düzey duyarlılığa ve yüksek özgüllüğe sahip bir tümör belirteci olarak tanımlanmaktadır. Wu ve arkadaşlarının 2861 olguyu içeren meta-analizinde, VS CA 15-3 için havuzlanmış duyarlılık %58 ve özgüllük %91 olarak bildirilmiştir (208). Çalışmamızda VS CA 15-3'ün yüksek performans göstermesi, bu belirtecin özellikle sitoloji-negatif efüzyonlarda tamamlayıcı tanısal katkı sağlayabileceğini gösteren Gu ve arkadaşlarının bulgularıyla büyük ölçüde uyumludur (209). Bununla birlikte, CA 15-3'ün sınırlı duyarlılığa sahip olması, testin tek başına dışlama amaçlı kullanımının uygun olmadığını göstermektedir

Çalışmamızda elde edilen yüksek özgüllük ve orta düzey duyarlılık, literatürde belirtilen genel eğilimle paralellik gösterse de Zhang'ın peritoneal efüzyonlarda bildirdiği CA 15-3'ün anlamlı olmadığı yönündeki sonucu ile ilgili bulguyla uyumsuzdur. Bu farkın örneklem yapısındaki klinik çeşitlilikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Zhang'ın çalışması büyük oranda hepatoselüler karsinom (HCC) olgularını içermektedir; HCC'de CA 15-3 üretiminin belirgin olmadığı bilinmektedir (210). Buna karşılık, bizim çalışmamız hem plevral hem de peritoneal efüzyonları kapsayan ve farklı tümör etiyojilerini içeren daha heterojen bir hasta grubuna sahiptir. Bu çeşitlilik, CA 15-3'ün genel ayırt edicilik gücünü arttırmış ve istatistiksel olarak anlamlı farkın ortaya çıkmasına katkı sağlamıştır.

### **CA 19-9**

CA 19-9, malign seröz efüzyonların tanısında diğer tümör belirteçlerine kıyasla daha düşük duyarlılık ancak yüksek özgüllük sunan bir parametre olarak tanımlanmaktadır. Fan ve arkadaşlarının çalışmasında plevral CA19-9 için duyarlılık %53.3, özgüllük %92.3 olarak bildirilmiş ve belirtecin serumdan daha yüksek tanısal doğruluk sağladığı gösterilmiştir (202). Benzer şekilde, Khalaf ve ark. çalışmalarında duyarlılık %54, özgüllük %70 olarak saptamış; ancak bu araştırmada serum düzeyleri analiz edilmemiştir (206). Öte yandan, Trapé ve ark. VS/S CA 19-9 oranının peritoneal malignitelere tanısal doğruluğu anlamlı şekilde arttırdığını

bildirmiştir (211). Nitekim çalışmamızda vücut sıvısı ve serum CA 19-9 düzeyleri malign ve benign gruplarda benzer olmakla birlikte, VS/S CA 19-9 oranının malignite riskinde anlamlı artışla ilişkili bulunması bu yaklaşımın klinik değerini ortaya koymaktadır. Özellikle vücut sıvısı ve serum düzeylerinin benzer seyrettiği veya mutlak farkın belirgin olmadığı durumlarda, oran bazlı değerlendirmeler tanısal gücü arttırabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, CA 19-9 düzeyleri tek başına malign efüzyonu saptamada sınırlı duyarlılığa sahip olsa da, yüksek özgüllüğü nedeniyle pozitif sonuçlar klinik açıdan anlamlı kabul edilmelidir. Vücut sıvısı/serum oranlarının eklenmesi, bu belirtecin tanısal performansını arttırarak komplemanter biyokimyasal bir marker olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

### ***AFP***

Alfa-fetoprotein (AFP), özellikle hepatoselüler karsinom (HCC) başta olmak üzere bazı germ hücreli ve hepatobilier kaynaklı malignitelerde artış gösterebilen bir tümör belirtecidir. Ancak AFP'nin tüm malign efüzyonlarda yükselmediği, yalnızca AFP üreten tümör tiplerinde anlamlı bir artış sağladığı bilinmektedir (212). Özellikle Kaleta ve arkadaşlarının çalışmasında HCC alt grubunda anlamlı yüksek AFP düzeyleri bildirilmiştir (212). Farklı şekilde bizim çalışmamızda vücut sıvısı AFP düzeyi, serum AFP düzeyi ve VS/S AFP oranı açısından malign ve benign gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, örneklemimizde AFP sekrete eden tümörlerin oranının oldukça düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla rutin malign-benign efüzyon ayırımında tek başına kullanılmasından ziyade, tümör tipine özgü klinik bilgi ve diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde anlam kazanabilir.

### ***HF-BF***

Çalışmamızda HF-BF düzeylerinin literatürle uyumlu şekilde malign efüzyonlarda benign olgulara göre belirgin biçimde daha yüksek olduğu saptanmış, ancak bu parametrenin tek başına yüksek duyarlılıklı bir tarama testi potansiyeli taşımadığı görülmüştür (166, 210, 213). Benzer şekilde Shashenk ve ark. çalışmasında malign efüzyonlarda yüksek HF-BF düzeyleri tespit edilmiş ve 30 hücre/ $\mu$ L kesim değeri için %67.7 duyarlılık ve %64 özgüllük bildirilmiştir (165). Sun ve ark. çalışmasında da 22 hücre/ $\mu$ L kesim değeri için %85 duyarlılık ve %55 özgüllük

raporlanmıştır (168). Çalışmamızda elde edilen HF-BF tanı performansı, bu çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu olup, duyarlılık ve özgüllük açısından daha dengeli bir performans sunmaktadır. Farklı sonuçlar; cihaz farklılıkları, örneklem büyüklüğü, malign/benign oranı ve efüzyon etyolojisindeki çeşitlilikle açıklanabilir.

Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, HF-BF sayısının malign efüzyonlarda anlamlı düzeyde artış gösterdiği, ancak tek başına yüksek duyarlılıklı bir tanı veya tarama testi olarak kullanılmasının uygun olmadığı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, HF-BF parametresi biyokimyasal belirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde tanısal doğruluğu anlamlı biçimde arttırabilecek tamamlayıcı bir hücrel göstergedir.

### ***Kombine Model***

Çalışmamızda, vücut sıvısında ölçülen VS CEA, VS CA15-3 ve #HF-BF parametrelerinin logaritmik dönüşümleriyle oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modeli (kombine model), malign seröz efüzyonların tanısında tekil belirteçlere kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek tanı performansı göstermiştir. Modelin %100 duyarlılığa ulaşması, hiçbir malign olgunun gözden kaçmadığını ve bu yaklaşımın maligniteyi dışlamada yüksek güvenilirliğe sahip bir araç olabileceğini göstermektedir. Bu nitelikleriyle model, özellikle sitolojinin negatif sonuçlandığı ancak klinik malignite şüphesinin sürdüğü olgularda önemli bir tamamlayıcı test olarak değerlendirilebilir.

Literatürde HF-BF'nin tümör belirteçleriyle birlikte kullanımının tanısal performansa katkı sağladığı gösterilmiştir. Wu ve ark. HF-BF + CEA kombinasyonunun tek başına CEA'ya göre %30 oranında daha yüksek ayırt edicilik sağladığını (AUC = 0.860) bildirmiştir (214). Benzer şekilde Zhang ve ark. bu bulguları doğrulamış ve HF-BF + CEA birleşiminin malign efüzyon ayırımında %88.4 duyarlılık ve %70.7 özgüllük ile güçlü performans gösterdiğini (AUC = 0.868) rapor etmiştir (215). Nuez-Zaragoza ve ark.'nın güncel çalışmasında, serum CA15-3 ile CEA oranına dayalı modelin AUC değeri 0.87 olarak bildirilmiş; modele HF-BF değişkeninin eklenmesiyle AUC'nin 0.91'e yükseldiği, duyarlılığın %69'dan %74'e çıktığı ve %95 özgüllüğün korunduğu gösterilmiştir (216). Bu veriler, HF-BF'nin sınırlı özgüllüğüne rağmen tümör belirteçleriyle birlikte kullanıldığında tanısal gücünü belirgin biçimde arttırdığını göstermektedir.

Tümör belirteçleri arasındaki kombinasyonların etkinliği farklı çalışmalarla da desteklenmiştir. Khalaf ve ark. plevral efüzyonlarda CEA+ CA15-3 kombinasyonunun duyarlılığı %87, özgüllüğü %75 olarak bildirmiş ve bu kombinasyonun tekil belirteçlere göre daha yüksek tanısal doğruluk sağladığını ortaya koymuştur (206). Benzer şekilde Fan ve ark. plevral CEA+CA19-9 kombinasyonu için AUC 0.895, duyarlılık %74.8, özgüllük %95.2 olarak bildirilmiştir (202). Liu ve ark. tarafından yürütülen çalışmada CEA, CA 19-9 ve CA 15-3 üçlü kombinasyonu, malign asitlerde %85 duyarlılık ve %97 özgüllük göstermiştir (217). Bu literatür sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, bizim modelimizin performans göstergeleri benzer hatta daha üstün düzeydedir. Bu durum, biyokimyasal belirteçlerle hücrel bir parametrenin entegrasyonunun tanısal doğruluğu arttırdığını açıkça ortaya koymaktadır. Bu durum, tümör belirteçleri ile hücrel parametrelerin birlikte değerlendirildiği bütüncül yaklaşımın, malign seröz efüzyonların tanısında anlamlı bir avantaj sağladığını düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki üstünlüğün temel nedeni, kombine modelimizin yalnızca biyokimyasal belirteçleri değil, aynı zamanda hücrel bir parametre olan HF-BF'yi de içermesidir. Böylece model, biyokimyasal sekresyon ve hücrel anormallik olmak üzere iki farklı biyolojik düzeyi entegre eden hibrit bir yaklaşım sunmaktadır. Bu hibrit yapı, hem belirteç salgılamayan veya düşük sekresyonlu tümörlerin yakalanmasında duyarlılığı arttırmakta, hem de reaktif efüzyonlarda özgüllüğü korumaktadır. Biyokimyasal belirteçler tümör hücrelerinin “ne salgıladığını” yansıtırken, HF-BF “hangi hücrelerin var olduğunu” göstermektedir. Böylece, biyokimyasal olarak sessiz tümörlerde HF-BF artışı malign hücrel varlığı işaret edebilmekte; tersine, inflamatuvar veya reaktif efüzyonlarda artmış HF-BF'ye rağmen düşük CEA/CA15-3 düzeyleri modelin yanlış pozitiflik üretmesini önlemektedir. Bu biyokimyasal– hücrel dengeleme mekanizması, modelimizin yüksek tanısal performansının temel biyolojik açıklamasını oluşturmaktadır (202, 210, 214, 215, 218). Bu bulgular, sitolojinin negatif olduğu veya malignite şüphesinin devam ettiği durumlarda CEA, CA 15-3 ve HF-BF kombinasyonunun tanısal güvenilirliği arttırabileceğini ve gereksiz invaziv girişimleri azaltabileceğini ortaya koymaktadır. Kombine modelin karar eğrisi analizi ile değerlendirildiğinde, malign-benign efüzyon ayrımında önemli klinik fayda sağlamaktadır. DCA sonuçları, modelin geniş bir eşik olasılık aralığında (0.05-0.70)

alternatif stratejilere göre üstün olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu, modelin yalnızca istatistiksel olarak anlamlı değil, aynı zamanda klinik pratikte de değerli olduğunu göstermektedir.

Sonuçlarımız genel olarak literatürle uyum göstermektedir: plevral ve peritoneal efüzyonlarda CEA ve CA 15-3 en güçlü ayırt edici biyobelirteçlerdir; HF-BF ise hücrel bir tamamlayıcı parametre olarak biyokimyasal göstergelerin tanısallığını arttırmaktadır. Kesim değeri ve duyarlılık/özgüllük farklılıkları, büyük ölçüde örnek tipleri, immünoassay yöntemleri (CLIA, ECLIA, RIA), HF-BF analiz yöntemleri ve lokal hasta popülasyonlarının tümör tiplerine bağlı heterojeniteden kaynaklanabilmektedir.

Sonuç olarak, VS CEA + VS CA 15-3 + HF-BF kombinasyonu, seröz efüzyonlarda malignite belirteçlerinin hücrel analizle entegre edilmesinin güçlü bir örneğini sunmaktadır. Ancak bu yaklaşımın klinik uygulamalara güvenle yansıtılabilmesi, özellikle HF-BF ölçümlerinde standardizasyonun sağlanması ve laboratuvarlar arası metodolojik uyumun güçlendirilmesine bağlıdır. DCA ile değerlendirilen klinik fayda, kombine modelin sitoloji negatif efüzyon olgularında güvenilir bir karar destek aracı olarak kullanılabilmesini desteklemektedir.

### **5.3. Vücut Sıvısı Hücre Sayımında Tam Kan Analizörünün Performans Değerlendirilmesi**

Seröz efüzyon örneklerinde hücre yoğunluğunun genellikle düşük olması, viskoz yapının hücre kümelenmesine yol açabilmesi ve lizis gibi etmenler, otomatik analizörlerin sayım doğruluğunu etkileyebilmektedir. Bu nedenle, tam kan otoanalizörlerinden elde edilen verilerin manuel optik mikroskopi ile karşılaştırılması, cihazların efüzyon örneklerindeki performansının güvenilir biçimde değerlendirilebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu gerekçeler doğrultusunda çalışmamızın son kısmında, kullanılan tam kan otoanalizörünün vücut sıvılarındaki hücre sayım performansı, optik mikroskopiyle yapılan manuel sayım yöntemiyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Vücut sıvılarındaki hücre sayımında manuel optik mikroskopik inceleme, halen altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Hücrelerin morfolojik olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan bu yöntem, özellikle malign hücrelerin doğrudan gözlenebilmesi açısından büyük önem taşır. Bununla birlikte, optik mikroskopi zaman alıcı, gözlemciye bağımlı ve yüksek nitelikli personel gerektiren bir yöntemdir. Hücre boyama protokollerindeki farklılıklar, sitosantrifüj işlemi sırasında yaşanan hücre kayıpları veya morfolojik deformasyonlar yöntemin tekrarlanabilirliğini azaltmakta ve gözlemciler arası değişkenliği arttırmaktadır. Bu nedenle manuel hücre sayımı, özellikle yüksek numune hacmine sahip laboratuvarlarda hem zaman hem de insan gücü açısından sınırlayıcıdır.

Son yıllarda geliştirilen otomatize tam kan analizörleri, vücut sıvılarında hücre sayımında manuel mikroskopinin tamamlayıcısı olarak rutin laboratuvar uygulamalarında yer almaya başlamıştır. Bu cihazlar; ön işleme gerek duymadan çalışabilmeleri, düşük örnek hacmiyle analiz yapabilmeleri, biyolojik riskleri azaltmaları ve yüksek tekrarlanabilirlik sağlamaları açısından önemli avantajlar sunar. Ayrıca analiz süresini kısaltarak laboratuvar iş akışını optimize eder ve düşük hücre sayısına sahip örneklerde dahi güvenilir sayım yapılabilmesine olanak tanır.

Otomatize tam kan analizörlerin vücut sıvısı modunda çalışılan HF-BF sayısı, özellikle seröz efüzyonların değerlendirilmesinde dikkat çeken parametrelerden birisidir. Literatürde, HF-BF düzeyinin malign efüzyonlarda anlamlı biçimde artış gösterdiği ve benign efüzyonlardan ayırt edici nitelikte olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (5, 168, 210). Bu nedenle HF-BF parametresi, sitolojik olarak malignite şüphesi bulunan örneklerde ön tarama veya risk sınıflandırması amacıyla kullanılabilir potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.

Tam kan otoanalizörlerinin vücut sıvısı modlarının manuel optik mikroskopi ile karşılaştırılması, literatürde kapsamlı olarak incelenmiştir. Fuster ve ark. ile Buoro ve ark. tarafından Mindray BC-6800 cihazı ile yapılan çalışmalarda, manuel yöntemle WBC sayımı açısından yüksek düzeyde korelasyon saptanmış ve ikinci çalışmada otoanalizörün optik mikroskopiye kıyasla hücre sayımını daha yüksek ölçme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (158, 219). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da güçlü korelasyon tespit edilmiş ve TC-BF için otoanalizör ortalama 67 hücre/ $\mu$ L, WBC

için ise 20 hücre/ $\mu$ L daha yüksek ölçüm yapmıştır. Bu sonuçlar, literatürdeki pozitif bias eğilimi ile uyumludur.

Sirin ve ark. tarafından başka bir tam kan sayımı otoanalizörünün BFmodu ile yapılan çalışmada, çok güçlü korelasyon tespit edilmiş olup sistematik bir bias saptanmamıştır. Diferansiyel sayımda ise PMN korelasyonu ( $r = 0.903$ ), MN korelasyonundan ( $r = 0.894$ ) daha yüksek bulunmuştur (220). Bu değerler çalışmamızın diferansiyel bulgularıyla çok uyumludur. PMN korelasyonunun MN' ye göre yüksek olması, cihazların granülarite özelliklerine göre PMN hücrelerini daha net sınıflandırabilmesiyle, MN hücreleri (lenfosit, monosit, mezotelyal) arasındaki morfolojik örtüşmenin ise küçük farklılıklara yol açabilmesiyle açıklanabilir.

Bu çalışmanın üstünlüğü, seröz efüzyonların değerlendirilmesinde hem klasik biyokimyasal parametrelerin hem de tümör belirteçlerinin (CEA, CA15-3, CA125, CA19-9, AFP) ve hücrel bir parametre olan HF-BF' nin birlikte analiz edildiği bütüncül bir yaklaşım sunmasıdır. Transuda–eksuda ayırımında Light kriterleri, plevra ve serum parametreleri ve birbirlerine oranlarının çalışmada kapsamlı şekilde değerlendirilmesi; klasik biyokimyasal sınıflamanın güçlü yönlerini doğrularken aynı zamanda eksikliklerini ortaya koymuştur. Serum ve vücut sıvısı tümör belirteçlerinin eş zamanlı ölçülmesi ve logaritmik dönüşümle varyansın azaltılması, istatistiksel model gücünü arttıran önemli bir üstünlük sağlamıştır. Tümör belirteçlerinin benign durumlarda da artış gösterebileceği bilirse de, bu çalışmada biyokimyasal ve hücrel sınıflama yaklaşımlarının bir arada kullanılması tanısal doğruluğu belirgin şekilde arttırmıştır. Ayrıca manuel optik mikroskopi ile tam kan otoanalizörünün karşılaştırılması, cihaz performansını değerlendirme olanağı sunmuştur.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışma örnekleminin sayısının az olması, plevra ve asit sıvılarının sayısındaki dengesiz dağılım, plevral sıvılardaki transuda- eksuda örnek sayısının heterojen olması, malign efüzyon olgu sayısının sınırlı olması, alt grup analizlerinin istatistiksel gücünü kısmen azaltmış olabilir. Plevral ve peritoneal örneklerin aynı model içerisinde değerlendirilmesi, bu iki sıvının farklı fizyopatolojik ve biyokimyasal özellikleri nedeniyle genellenebilirlik kısmında sorun yaratabilir. Çalışma popülasyonunda hastaların altta yatan hastalıkları (konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz, kronik

inflatuar hastalıklar vb.), primer kanser tipi ve kullandıkları ilaçlar (kanseri ilaçları, diüretikler vb.) ayrı bir değerlendirme kriteri olarak analiz edilmediğinden, bu tür klinik ve farmakolojik değişkenlerin transuda–eksuda sınıflamasına olası etkileri tam olarak ortaya konulamamıştır. Paramalign efüzyonlar ve benign durumlarda yükselen serum tümör belirteçlerinin pleural sıvıya geçerek yüksek değerlere yol açabileceği bilinmektedir (221); bu durum malignite ayırımında yanlış pozitiflik riskini arttırabilir. Tümör belirteçlerinin farklı immünoassay platformlarında ölçüm farklılıkları göstermesi kesim değeri standardizasyonunu zorlaştırmaktadır. Öte yandan HF-BF parametresinin yüksek floresan sinyali malignite dışı inflamatuvar süreçlerde de artabildiğinden özgüllüğü sınırlı olabilir. Optik mikroskopik sayımın gözlemciye bağlı olması, lam hazırlama ve boyama kalitesine bağlı değişkenlikler ile manuel ve otomatik sayımlar arasında geçen sürede meydana gelen hücre dejenerasyonu, düşük hücre yoğunluklu örneklerde ölçüm farklarına yol açmış olabilir. Tek merkezli çalışma olması metodolojik tutarlılığı güçlendirse de sonuçların farklı merkezlerle olan genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Sonuç olarak HF-BF#, VS CEA ve VS CA15-3 ile oluşturulan model yüksek doğruluk sunsa da, farklı primer tümör tiplerinde, daha geniş örneklem büyüklüklerinde ve çok merkezli çalışmalarda yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışma, seröz efüzyonların tanısai değerlendirmesinde biyokimyasal ve hücresei belirteçleri entegre ederek, süreci daha kapsamlı ve bütüncül bir yaklaşımla analiz etmiştir. Çalışmanın ilk kısmında plevral efüzyonlarda transuda–eksuda ayırımında kullanılan biyokimyasal ve hücresei parametreler kapsamlı şekilde değerlendirilmiş; çalışmanın transuda–eksuda sınıflamasına ilişkin bulgular literatürle uyumlu bulunmuş ve efüzyonların fizyopatolojik temeline dayanan biyokimyasal modellerin klinik pratikteki geçerliliği gösterilmiştir.

İkinci kısımda gerçekleştirilen malign–benign ayırımında ise yalnızca biyokimyasal tümör belirteçlerine dayanan yaklaşımların sınırlılıklarını aşmak amacıyla HF-BF parametresi ile tümör belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesi özgün ve güçlü bir hibrit model ortaya koymuştur. Elde edilen sonuçlar, özellikle vücut sıvılarındaki HF-BF, CEA ve CA15-3'ün kombinasyonunun malign seröz efüzyonların tanısında yüksek doğruluk sunduğunu göstermiştir. Bu yaklaşım, sitolojik-negatif ancak klinik şüphe yüksek olan olgularda tanısai sürece önemli katkı sağlayabilecek bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca serum ve sıvı örneklerinin eş zamanlı değerlendirilmesi ile oranlarının modellenmesi, biyolojik varyasyonu azaltarak daha güvenilir bir ayırım yapılmasına olanak tanımıştır.

Çalışmanın üçüncü kısmında, manuel optik mikroskobik yöntem ile tam kan otoanalizörünün hücresei sayım performansı karşılaştırılmış ve güçlü korelasyonlar elde edilmiştir. Özellikle toplam çekirdekli hücre sayımı, MNL ve PMN hücre sayım ve oranlarında cihazın yüksek doğrulukla çalıştığı bulunmuştur. Otoanalizörün hızlı, standardize ve bağımsız sonuçları klinik iş akışını belirgin şekilde kolaylaştırabilecek niteliktedir. HF-BF ve TC-BF gibi parametrelerin cihaz tarafından güvenilir şekilde ölçülebilmesi ise efüzyon analizinde modern teknolojilerin önemini göstermektedir.

Genel olarak bu çalışma, seröz efüzyonların değerlendirilmesinde tek bir yöntemin veya tek bir parametrenin yeterli olmadığını; biyokimyasal belirteçler, hücresei analizler ve modern otomatize ölçüm teknolojilerinin birlikte kullanılmasıyla tanısai doğruluğun anlamlı ölçüde artığını ortaya koymuştur. HF-BF ile tümör belirteçlerini aynı modele dahil eden hibrit yaklaşım özellikle malignite ayırımında

umut vadeden sonuçlar üretmiş; otoanalizörün BF modu ise hücresel sayım süreçlerinin hızlandırılmasında ve standardizasyonunda önemli bir potansiyel göstermiştir.

Sonuç olarak, seröz efüzyonların tanısında biyokimyasal parametreler klasik değerini korumasına rağmen, hücresel analizlerin eklenmesiyle daha yüksek doğrulukta, daha güvenilir ve daha hızlı bir değerlendirme mümkün hale gelmektedir. Elde edilen bulgular hem klinik karar destek süreçlerine hem de laboratuvar yönetimi–cihaz seçimi gibi pratik uygulamalara bilimsel temel sağlayacak niteliktedir. Bununla birlikte, hibrit modellerin farklı merkezlerde, daha geniş örneklem büyüklükleri ve farklı primer tümör tipleriyle doğrulanması, yöntemin yaygın klinik kullanımı açısından gereklidir.

## 7. 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(4):507-13.
2. Mohan G, Bhide P, Agrawal A, Kaul V, Chaddha U. A practical approach to pseudoexudative pleural effusions. *Respir Med.* 2023;214:107279.
3. 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(4):721-6.
4. Krishna R, Antoine MH, Alahmadi MH, Rudrappa M. Pleural effusion. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2024.*
5. Cho HE, Kim YJ, Cho SY, Park TS, Park KS. Clinical application of an algorithm to screen for malignant cells in body fluids using an automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(3):483-9.
6. McPherson RA. *Analysis of body fluids in clinical chemistry: approved guideline: CLSI; 2006.*
7. Strasinger SK, Di Lorenzo MS. *Urinalysis and body fluids: FA Davis; 2014.*
8. Guyton AC. *Pulmonary circulation; pulmonary edema: pleural fluid. Textbook of medical physiology. 2000:444-51.*
9. Marshall JB. Finding the cause of ascites. The importance of accurate fluid analysis. *Postgrad Med.* 1988;83(8):189-90, 95-8.
10. Block DR, Algeciras-Schimmich A. Body fluid analysis: clinical utility and applicability of published studies to guide interpretation of today's laboratory testing in serous fluids. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(4-5):107-24.
11. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 2002;20(6):1545-58.
12. Botana Rial M, Pérez Pallarés J, Cases Viedma E, López González FJ, Porcel JM, Rodríguez M, et al. Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Update 2022. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(1):27-35.
13. Beaudoin S, Gonzalez AV. Evaluation of the patient with pleural effusion. *Cmaj.* 2018;190(10):E291-e5.
14. Wimberger P, Gilet H, Gonschior AK, Heiss MM, Moehler M, Oskay-Oezcelik G, et al. Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. *Ann Oncol.* 2012;23(8):1979-85.
15. Tarn AC, Lapworth R. Biochemical analysis of ascitic (peritoneal) fluid: what should we measure? *Ann Clin Biochem.* 2010;47(Pt 5):397-407.
16. Tietz NW, Rinker AD, Shaw LM. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase (orthophosphoric-monoester phosphohydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983;21(11):731-48.
17. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1646-54.
18. Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A. Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(1):1-9.

19. Liou SY, Stephens JM, Tran KT, Botteman MF. A Review of the Economic Burden of Pleural and Pericardial Effusions in Cancer Patients. *Blood*. 2006;108(11):5514-.
20. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1971-7.
21. Light RW, Lee YCG. *Textbook of Pleural Diseases Second Edition*: CRC press; 2008.
22. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):i61-i76.
23. Du Rand I, Maskell N. Introduction and methods: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii1-3.
24. Thomas R, Lee YC. Causes and management of common benign pleural effusions. *Thorac Surg Clin*. 2013;23(1):25-42, v-vi.
25. Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii4-17.
26. Ra M. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods: First South Asia Edition\_e-Book. Elsevier India. 2017;1(23):606.
27. Porcel JM. Pleural effusions from congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(6):689-97.
28. Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Cao G, Rubio M, Rivas MC. Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exudates. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(Pt 6):671-5.
29. Porcel JM, Peña JM, Vicente de Vera C, Esquerda A, Vives M, Light RW. Bayesian analysis using continuous likelihood ratios for identifying pleural exudates. *Respir Med*. 2006;100(11):1960-5.
30. Rampini SK, Bloemberg GV, Keller PM, Büchler AC, Dollenmaier G, Speck RF, et al. Broad-range 16S rRNA gene polymerase chain reaction for diagnosis of culture-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2011;53(12):1245-51.
31. Bintcliffe OJ, Hooper CE, Rider IJ, Finn RS, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Unilateral Pleural Effusions with More Than One Apparent Etiology. A Prospective Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1050-6.
32. Porcel JM. Distinguishing complicated from uncomplicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(4):346-51.
33. Chiejina M, Kudravalli P, Samant H. Ascites. *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing; 2023.
34. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117(3):215-20.
35. Tuzun Y, Celik Y, Bayan K, Yilmaz S, Dursun M, Canoruc F. Correlation of tumour markers in ascitic fluid and serum: are measurements of ascitic tumour markers a futile attempt? *J Int Med Res*. 2009;37(1):79-86.
36. Shimada M, Berjohn C, Tanen DA. Ascites as the initial presentation of gastrointestinal carcinoma. *J Emerg Med*. 2013;44(2):e195-8.
37. Milevoj Kopcinovic L, Culej J, Jokic A, Bozovic M, Kocijan I. Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the

- Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I - Serous fluids. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020;30(1):010502.
38. Feller-Kopman D, Light R. Pleural Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(8):740-51.
  39. Boccatonda A, Baldini C, Rampoldi D, Romani G, Corvino A, Cocco G, et al. Ultrasound-Assisted and Ultrasound-Guided Thoracentesis: An Educational Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(11).
  40. McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, van Zanten SV. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(12):3307-15.
  41. Frankel HL, Kirkpatrick AW, Elbarbary M, Blaivas M, Desai H, Evans D, et al. Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part I: General Ultrasonography. *Crit Care Med*. 2015;43(11):2479-502.
  42. Jenkinson F, Murphy MJ. Biochemical analysis of pleural and ascitic fluid: effect of sample timing on interpretation of results. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 5):471-3.
  43. Wayne P. CLSI Body fluid analysis for cellular composition. Approved guideline. *Clin Lab Stand Inst*. 2006.
  44. Winn WC. *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*: Lippincott williams & wilkins; 2006.
  45. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. *Chest*. 1997;111(4):970-80.
  46. Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(6):743-50.
  47. Sahn SA. The value of pleural fluid analysis. *Am J Med Sci*. 2008;335(1):7-15.
  48. Yetkin O, Tek I, Yetkin F, Numanoglu N. Role of pleural viscosity in the differential diagnosis of exudative pleural effusion. *Respirology*. 2007;12(2):267-71.
  49. Yetkin O, Tek I, Kaya A, Ciledag A, Numanoglu N. A simple laboratory measurement for discrimination of transudative and exudative pleural effusion: pleural viscosity. *Respir Med*. 2006;100(7):1286-90.
  50. McHutchison JG. Differential diagnosis of ascites. *Semin Liver Dis*. 1997;17(3):191-202.
  51. Krige JE, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: portal hypertension-2. Ascites, encephalopathy, and other conditions. *Bmj*. 2001;322(7283):416-8.
  52. Manten H, Barkin JS, Rogers AI. Chylous ascites. *Postgrad Med*. 1982;71(6):79-84.
  53. Runyon BA. Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to choleperitoneum. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(5):543-5.
  54. Sahn SA. Getting the most from pleural fluid analysis. *Respirology*. 2012;17(2):270-7.
  55. Fleming C, Russcher H, Lindemans J, de Jonge R. Clinical relevance and contemporary methods for counting blood cells in body fluids suspected of inflammatory disease. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(11):1689-706.
  56. Light RW, Erozan YS, Ball WC, Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med*. 1973;132(6):854-60.

57. Martínez-García MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ, Hidalgo-Ramírez M, Perpiñá-Tordera M, Sanchis-Moret F, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J*. 2000;15(1):166-9.
58. Pemmaraju N, Chang E, Daver N, Patel K, Jorgensen J, Sabloff B, et al. Extramedullary acute myeloid leukemia: leukemic pleural effusion, case report and review of the literature. *Front Oncol*. 2014;4:130.
59. Gochhait D, Dey P, Verma N. Cytology of plasma cell rich effusion in cases of plasma cell neoplasm. *J Cytol*. 2016;33(3):150-3.
60. Pettersson T, Riska H. Diagnostic value of total and differential leukocyte counts in pleural effusions. *Acta Med Scand*. 1981;210(1-2):129-35.
61. Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1055-70.
62. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1986;91(6):1343-6.
63. Boyer TD, Warnock DG. Use of diuretics in the treatment of cirrhotic ascites. *Gastroenterology*. 1983;84(5 Pt 1):1051-5.
64. Boyer TD, Kahn AM, Reynolds TB. Diagnostic value of ascitic fluid lactic dehydrogenase, protein, and WBC levels. *Arch Intern Med*. 1978;138(7):1103-5.
65. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70(1):9-29.
66. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2006;28(1):144-50.
67. Han ZJ, Wu XD, Cheng JJ, Zhao SD, Gao MZ, Huang HY, et al. Diagnostic Accuracy of Natriuretic Peptides for Heart Failure in Patients with Pleural Effusion: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134376.
68. Carr DT, Power MH. Clinical value of measurements of concentration of protein in pleural fluid. *N Engl J Med*. 1958;259(19):926-7.
69. Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3):825-47.
70. Burgess LJ. Biochemical analysis of pleural, peritoneal and pericardial effusions. *Clin Chim Acta*. 2004;343(1-2):61-84.
71. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 1990;98(3):546-9.
72. Kopcinovic LM, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions - a biochemical approach. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(1):123-37.
73. Pillay VK. TOTAL PROTEINS IN SEROUS FLUIDS IN CARDIAC FAILURE. *S Afr Med J*. 1965;39:142-3.
74. Akriviadis EA, Kapnias D, Hadjigavriel M, Mitsiou A, Goulis J. Serum/ascites albumin gradient: its value as a rational approach to the differential diagnosis of ascites. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(8):814-7.
75. Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*. 2002;122(5):1524-9.
76. Light RW. The Light criteria: the beginning and why they are useful 40 years later. *Clin Chest Med*. 2013;34(1):21-6.

77. Romero S, Candela A, Martín C, Hernández L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest*. 1993;104(2):399-404.
78. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest*. 1987;92(2):296-302.
79. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest*. 1995;107(6):1604-9.
80. Heffner JE, Highland K, Brown LK. A meta-analysis derivation of continuous likelihood ratios for diagnosing pleural fluid exudates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1591-9.
81. Seneff MG, Corwin RW, Gold LH, Irwin RS. Complications associated with thoracentesis. *Chest*. 1986;90(1):97-100.
82. Du L, Zhu S, Lu Z, Xu T, Bai T, Xu D, et al. Ascitic cholesterol is superior to serum-ascites albumin gradient in the detection of non-portal hypertensive ascites and the diagnosis of mixed ascites. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(1):91-8.
83. Korean Association for the Study of the L. KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: ascites and related complications. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2018;24(3):230.
84. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(2):1014-48.
85. Hoefs JC. Globulin correction of the albumin gradient: correlation with measured serum to ascites colloid osmotic pressure gradients. *Hepatology*. 1992;16(2):396-403.
86. Runyon BA. Cardiac ascites: a characterization. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(4):410-2.
87. Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1991;100(2):477-81.
88. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593-619.
89. Balfe A, Barry S, Blake O, Cannon D, Healy M, Kilbane M, et al. The biochemistry of body fluids. ACBI Scientific Committee Guidelines 1st ed The Association of Clinical Biochemists in Ireland. 2009:1-25.
90. Engel H, Bac DJ, Brouwer R, Blijenberg BG, Lindemans J. Diagnostic analysis of total protein, albumin, white cell count and differential in ascitic fluid. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1995;33(4):239-42.
91. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J*. 1997;10(2):476-81.
92. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1985;5(2):257-9.
93. Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med*. 1996;100(2):179-85.

94. Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest*. 1995;108(5):1260-3.
95. Aalami OO, Allen DB, Organ CH, Jr. Chylous ascites: a collective review. *Surgery*. 2000;128(5):761-78.
96. Runyon BA, Akriviadis EA, Keyser AJ. The opacity of portal hypertension-related ascites correlates with the fluid's triglyceride concentration. *Am J Clin Pathol*. 1991;96(1):142-3.
97. Skouras V, Kalomenidis I. Chylothorax: diagnostic approach. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(4):387-93.
98. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UB, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(11):700-4.
99. Hamm H, Pfalzer B, Fabel H. Lipoprotein analysis in a chyloform pleural effusion: implications for pathogenesis and diagnosis. *Respiration*. 1991;58(5-6):294-300.
100. Light RW. The undiagnosed pleural effusion. *Clin Chest Med*. 2006;27(2):309-19.
101. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):801-17, vii.
102. Corlette MB, Dratch M, Sorger K. Amylase elevation attributable to an ovarian neoplasm. *Gastroenterology*. 1978;74(5 Pt 1):907-9.
103. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology*. 1984;4(3):447-50.
104. Salcedo JR. Urinothorax: report of 4 cases and review of the literature. *J Urol*. 1986;135(4):805-8.
105. Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest*. 2016;149(1):252-61.
106. Borregaard N, Herlin T. Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. *J Clin Invest*. 1982;70(3):550-7.
107. Gazquez I, Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Rudio M. Pleural alkaline phosphatase in separation of transudative and exudative pleural effusions. *Chest*. 1997;112(2):569-70.
108. 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(2):149-62.
109. Marx JA, Bar-Or D, Moore EE, Tercier JA. Utility of lavage alkaline phosphatase in detection of isolated small intestinal injury. *Ann Emerg Med*. 1985;14(1):10-4.
110. Rush BF, Jr., Host WR, Fewel J, Hsieh J. Intestinal ischemia and some organic substances in serum and abdominal fluid. *Arch Surg*. 1972;105(2):151-7.
111. Delany HM, Moss CM, Carnevale N. The use of enzyme analysis of peritoneal blood in the clinical assessment of abdominal organ injury. *Surg Gynecol Obstet*. 1976;142(2):167-7.

112. Brook I. Measurement of lactic acid in pleural fluid. *Respiration*. 1980;40(6):344-8.
113. Dye RA, Laforet EG. Esophageal rupture: diagnosis by pleural fluid pH. *Chest*. 1974;66(4):454-6.
114. Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and lactate: insensitive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology*. 1991;13(5):929-35.
115. Agrawal P, Shrestha TM, Prasad PN, Aacharya RP, Gupta P. Pleural Fluid Serum Bilirubin Ratio for Differentiating Exudative and Transudative Effusions. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2018;56(211):662-5.
116. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest*. 1990;98(1):141-4.
117. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung*. 2009;187(5):263-70.
118. Valdés L, San José 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(4):747-51.
119. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 1996;109(2):414-9.
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(5):744-54.
121. Polat G, Coşkun F, Demirağ F, Demirci NY, Şerifoğlu İ, Küpeli E, et al. GÖĞÜS HASTALIKLARI.
122. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):705-10.
123. Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Ruiz I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem*. 1989;22(2):141-8.
124. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*. 1996;24(6):1408-12.
125. Girón-González JA, Alvarez-Mon M, Menéndez-Caro JL, Manzano L, Abreu L, Yebra M, et al. T lymphocytes from alcoholic cirrhotic patients show normal interleukin-2 production but a defective proliferative response to polyclonal mitogens. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(5):767-73.
126. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. 2023;11(4).
127. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1425168.
128. Izhakian S, Wasser WG, Fox BD, Vainshelboim B, Kramer MR. The Diagnostic Value of the Pleural Fluid C-Reactive Protein in Parapneumonic Effusions. *Dis Markers*. 2016;2016:7539780.

129. Kiropoulos 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(5):910-8.
130. Yuksel I, Karaahmet F, Coskun Y, Kilincalp S, Hamamci M, Akinci H, et al. Significance of serum and ascitic fluid C-reactive protein in differential diagnosis of benign and malignant ascites. *Dig Dis Sci.* 2014;59(10):2588-93.
131. McGrath EE, Warriner D, Anderson PB. The use of non-routine pleural fluid analysis in the diagnosis of pleural effusion. *Respir Med.* 2010;104(8):1092-100.
132. Kuralay F, Tokgöz Z, Cömlekci A. Diagnostic usefulness of tumour marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin. *Clin Chim Acta.* 2000;300(1-2):43-55.
133. Radjenovic-Petkovic T, Pejcić T, Nastasijević-Borovac D, Rancic M, Radojkovic D, Radojkovic M, et al. Diagnostic value of CEA in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malign pleural effusion. *Med Arh.* 2009;63(3):141-2.
134. Du L, Wei X, Xiao Z, Wang H, Song Y. Utility of ascitic tumor markers and adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):423.
135. Zeimet AG, Marth C, Offner FA, Obrist P, Uhl-Steidl M, Feichtinger H, et al. Human peritoneal mesothelial cells are more potent than ovarian cancer cells in producing tumor marker CA-125. *Gynecologic oncology.* 1996;62(3):384-9.
136. Daur AV, Klimak F, Jr., Cogo LL, Botão GD, Monteiro CL, Dalla Costa LM. Enrichment methodology to increase the positivity of cultures from body fluids. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(6):372-3.
137. Shrestha LB, Bhattarai NR, Khanal B. Bacteriological Profile and Antimicrobial Susceptibility Pattern among Isolates Obtained From Body Fluids. *J Nepal Health Res Counc.* 2019;17(2):173-7.
138. Akcam FZ, Yayli G, Uskun E, Kaya O, Demir C. Evaluation of the Bactec microbial detection system for culturing miscellaneous sterile body fluids. *Res Microbiol.* 2006;157(5):433-6.
139. Duran AÇ, Atik TK, Özen N, Sig AK, Irmak O. Distribution of clinical isolates obtained from sterile body fluids: a four-year retrospective data. *Journal of Health Sciences and Medicine.* 2021;4(6):907-11.
140. Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology.* 1996;23(4):719-23.
141. Everts RJ, Reller LB. Pleural space infections: microbiology and antimicrobial therapy. *Semin Respir Infect.* 1999;14(1):18-30.
142. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009;49(6):2087-107.
143. ÖZekİNcİ T. Plevral Sıvının Mikrobiyolojik ve İmmünolojik Analizi. *PLEVRA HASTALIKLARI.*316.
144. Pinto D, Chandra A, Crothers BA, Kurtycz DFI, Schmitt F. The international system for reporting serous fluid cytopathology-diagnostic categories and clinical management. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9(6):469-77.
145. Gecmen C, Gecmen GG, Ece D, Kahyaoğlu M, Kalayci A, Karabay CY, et al. Cytopathology of pericardial effusions : Experience from a tertiary center of cardiology. *Herz.* 2018;43(6):543-7.

146. Lee YM, Hwang JY, Son SM, Choi SY, Lee HC, Kim EJ, et al. Comparison of diagnostic accuracy between CellprepPlus® and ThinPrep® liquid-based preparations in effusion cytology. *Diagn Cytopathol.* 2014;42(5):384-90.
147. DeBiasi EM, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, Kookoolis A, Argento AC, et al. Mortality among patients with pleural effusion undergoing thoracentesis. *Eur Respir J.* 2015;46(2):495-502.
148. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1987-2001.
149. Silberstein LB, Rosenthal AN, Coppack SW, Noonan K, Jacobs IJ. Ascites and a raised serum Ca 125--confusing combination. *J R Soc Med.* 2001;94(11):581-2.
150. Dadhich H, Toi PC, Siddaraju N, Sevvanthi K. A comparative analysis of conventional cytopreparatory and liquid based cytological techniques (Sure Path) in evaluation of serous effusion fluids. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(11):874-9.
151. Rana DN, O'Donnell M, Malkin A, Griffin M. A comparative study: conventional preparation and ThinPrep 2000 in respiratory cytology. *Cytopathology.* 2001;12(6):390-8.
152. Zhang M, Gu L, Zheng P, Chen Z, Dou X, Qin Q, et al. Improvement of cell counting method for Neubauer counting chamber. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(1):e23024.
153. Sandhaus LM. Is the Hemocytometer Obsolete for Body Fluid Cell Counting? *Am J Clin Pathol.* 2016;145(3):294-5.
154. Bourner G, De la Salle B, George T, Tabe Y, Baum H, Culp N, et al. ICSH guidelines for the verification and performance of automated cell counters for body fluids. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(6):598-612.
155. Sandhaus LM. Body fluid cell counts by automated methods. *Clin Lab Med.* 2015;35(1):93-103.
156. SE SE. Opsiyonel Vücut Sıvısı uygulaması 'BF': Sysmex; 2025 [Available from: <https://www.sysmex.com.tr/akademi/bilgi-merkezi/teknoloji/vuecut-sivisi-uygulamasi-bf/#:~:text=Sysmex'in%20hematoloji%20analiz%C3%B6rleri%20i%C3%A7in,say%C4%B1mlar%C4%B1n%C4%B1n%20say%C4%B1s%C4%B1n%C4%B1n%20azalmas%C4%B1%20anlam%C4%B1na%20gelir.>]
157. Li W. Flow cytometry in the diagnosis of leukemias. 2022.
158. Buoro S, Mecca T, Azzarà G, Seghezzi M, Candiago E, Gianatti A, et al. Mindray BC-6800 body fluid mode, performance of nucleated cells, and differential count in ascitic and pleural fluids. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):90-101.
159. Mindray. Mindray. SF Cube Technology White Paper. Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. 2019 [Available from: <https://www.mindray.com/en/media-center/blogs/small-cube-big-difference-mindray-new-sf-cube-technology-i>].
160. Kulik K, Kwiecień I, Chełstowska B, Rutkowska E, Rzepecki P. Evaluation and comparison of the new Mindray BC-6200 hematology analyzer with ADVIA 2120i. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(3):395-402.
161. Alcaide Martín MJ, Altimira Queral L, Sahuquillo Frías L, Valiña Amado L, Merino A, García de Gadiana-Romualdo L. Automated cell count in body fluids: a review. *Adv Lab Med.* 2021;2(2):149-77.

162. Buoro S, Seghezzi M, Dominoni P, Moioli V, Manenti B, Previtali G, et al. Lack of harmonization in high fluorescent cell automated counts with body fluids mode in ascitic, pleural, synovial, and cerebrospinal fluids. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):277-86.
163. Lee TH, Kim H, Park M, Hur M, Lee CH. Performance Evaluation of the Mindray BC-6200 Hematology Analyzer; Comparison with Sysmex XE-2100 and Manual Microscopy. *Laboratory Medicine Online*. 2022;12(4):269-77.
164. Buoro S, Seghezzi M, Manenti B, Mecca T, Candiago E, Vidali M, et al. Reliability of automated synovial fluid cell counting with Mindray BC-6800 body fluid mode. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(3):337-46.
165. Mishra S, Parikh BP, Singh J. Diagnostic Utility of High Fluorescence Cells in Detecting Malignant Effusions. *J Cytol*. 2024;41(3):176-80.
166. Boldú L, Laguna J, Casanova A, García S, Molina A, Merino A. Serous body fluid evaluation using the new automated haematology analyser Mindray BC-6800Plus. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(11):1786-95.
167. Zhang Y, Wu J, Cui H, Zhang X, He L, Gu K, et al. Innovative Biomarkers for Diagnosing Malignant Ascites in Liver Cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2025:865-72.
168. Sun D, Mao X, An T, He X, Qiu K, Luo Y, et al. Screening for malignant tumor cells in serous effusions with an automatic hematology analyzer using a novel diagnostic algorithm. *Ann Transl Med*. 2022;10(6):321.
169. Miki Y. A homogeneous assay for the selective measurement of HDL-cholesterol in serum. *Clin Chem*. 1997;43:S256.
170. Wild D. *The immunoassay handbook: theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques*: Newnes; 2013.
171. System ACXI. Siemens Healthineers. (2020a). ADVIA Centaur XP and XPT Systems – Immunoassay Testing 2020 [Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/laboratory-diagnostics/clinical-chemistry-and-immunoassay-systems/advia-centaur-xp>].
172. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008;54(12):e11-79.
173. Taghizadeh N, Fortin M, Tremblay A. US Hospitalizations for Malignant Pleural Effusions: Data From the 2012 National Inpatient Sample. *Chest*. 2017;151(4):845-54.
174. Porta G, Numis FG, Rosato V, Pagano A, Masarone M, Bosso G, et al. Lactate determination in pleural and abdominal effusions: a quick diagnostic marker of exudate-a pilot study. *Intern Emerg Med*. 2018;13(6):901-6.
175. Sharma K, Fultariya L, Reddy Mallimala P, Shah K, Sharma V. Comparison of the Efficacy of Light's Criteria With Serum-Effusion Albumin Gradient and Pleural Effusion Glucose. *Cureus*. 2023;15(8):e43319.
176. Yılmaz Turay U, Yildirim Z, Türköz 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(5):432-5.
177. Kogan Y, Sabo E, Odeh M. Role of C-Reactive Protein in Discrimination between Transudative and Exudative Pleural Effusions. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11).

178. Rismantab O, Moosavi SAJ, Farahnak MR, Dastoorpoor M, Raji H. Role of CRP as a marker for discrimination of exudative and transudative pleural effusion. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;92(4).
179. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J.* 1978;2(6154):1751-2.
180. Maritz FJ, Malan C, Le Roux I. Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J.* 1982;62(16):556-8.
181. Ocaña I, Martinez-Vazquez JM, Segura RM, Fernandez-De-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest.* 1983;84(1):51-3.
182. Valdés L, San José E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest.* 1993;103(2):458-65.
183. San José E, Valdés L, Sarandeses A, Alvarez D, Chomon B. Diagnostic value of adenosine deaminase and lysozyme in tuberculous pleurisy. *Clin Chim Acta.* 1992;209(1-2):73-81.
184. van Keimpema AR, Slaats EH, Wagenaar JP. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis.* 1987;71(1):15-8.
185. Shi DD, Tian J, Ding J. Adenosine deaminase in pleural effusion: Bridging diagnosis and the pathophysiology of inflammation. *World J Clin Cases.* 2025;13(22):106925.
186. Lerverve XM, Mustafa I. Lactate: A key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Crit Care.* 2002;6(4):284-5.
187. Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol.* 2009;587(Pt 23):5591-600.
188. Rodríguez-Panadero F, López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(3):663-7.
189. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest.* 1989;95(2):320-4.
190. Gupta KB, Ghalaut V, Gupta PP, Arora P, Tandon S. Efficacy of pleural fluid alkaline phosphatase and its ratio to serum levels in distinguishing exudates from transudates. *Lung India.* 2004;21(4):46-9.
191. Syabbalo NC. Use of pleural alkaline phosphatase content to diagnose tuberculous effusions. *Chest.* 1991;99(2):522-3.
192. Sarojini BL, Ramakrishnan S. Enzymes in biofluids for diagnosis of diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 1991;6(2):143-8.
193. Gaddam R, Vankayala V, Jonnalagadda M, Musku M, Gurumurthy PB, Murthy MGK, et al. Comparative Study of Pleural Fluid-to-serum Bilirubin Ratio and Light's Criteria in Differentiating Exudative from Transudative Pleural Effusion. *Journal of Applied Sciences and Clinical Practice.* 2025;6(2):70-5.
194. Prabhakaran R, Balan K, Karthikeyan S. "Efficacy of Total Pleural Fluid Bilirubin And Ratio to Serum Levels, Pleural Fluid Cholesterol And Total Protein Level in Diagnosing Pleural Effusion Exudates And Transudates And Its Correlation with light's Criteria". *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2017;16:67-70.

195. Yadav M, Pal A, Bisht A, Thapa J. Pleural Fluid Bilirubin to Serum Bilirubin Ratio, comparison with Light's Criteria. *International Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2021.
196. Valdés L, Pose A, Suárez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest*. 1991;99(5):1097-102.
197. Leers MP, Kleinveld HA, Scharnhorst V. Differentiating transudative from exudative pleural effusion: should we measure effusion cholesterol dehydrogenase? *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(10):1332-8.
198. Huang J, Feng P, Chen Y, Li X, Izevbaye I, Lu W, et al. Performance verification of a biochemical detection system for hydrothorax and ascites and clinical diagnostic accuracy evaluation of exudate and tuberculous effusion. *J Thorac Dis*. 2024;16(5):3350-60.
199. Porcel JM, Light RW. Pleural Fluid Analysis: Are Light's Criteria Still Relevant After Half a Century? *Clin Chest Med*. 2021;42(4):599-609.
200. Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science*. 1976;191(4223):150-4.
201. Motherby H, Nadjari B, Friegel P, Kohaus J, Ramp U, Böcking A. Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn Cytopathol*. 1999;20(6):350-7.
202. Fan X, Liu Y, Liang Z, Wang S, Yang J, Wu A. Diagnostic Value of Six Tumor Markers for Malignant Pleural Effusion in 1,230 Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Pathol Oncol Res*. 2022;28:1610280.
203. Hackner K, Errhalt P, Handzhiev S. Ratio of carcinoembryonic antigen in pleural fluid and serum for the diagnosis of malignant pleural effusion. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919850341.
204. Tozzoli R, Basso SM, D'Aurizio F, Metus P, Lumachi F. Evaluation of predictive value of pleural CEA in patients with pleural effusions and histological findings: A prospective study and literature review. *Clin Biochem*. 2016;49(16-17):1227-31.
205. Volarić D, Flego V, Žauhar G, Bulat-Kardum L. Diagnostic value of tumour markers in pleural effusions. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(1):010706.
206. Fazli Khalaf F, Asadi Gharabaghi M, Balibegloo M, Davari H, Afshar S, Jahanbin B. Pleural CEA, CA-15-3, CYFRA 21-1, CA-19-9, CA-125 discriminating malignant from benign pleural effusions: Diagnostic cancer biomarkers. *Int J Biol Markers*. 2023;38(2):81-8.
207. Bălăceanu LA, Grigore C, Dina I, Gurău CD, Mihai MM, Bălăceanu-Gurău B. CA125 as a Potential Biomarker in Non-Malignant Serous Effusions: Diagnostic and Prognostic Considerations. *J Clin Med*. 2025;14(12).
208. Wu Q, Li M, Zhang S, Chen L, Gu X, Xu F. Clinical diagnostic utility of CA 15-3 for the diagnosis of malignant pleural effusion: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(1):232-8.
209. Gu Y, Zhai K, Shi HZ. Clinical Value of Tumor Markers for Determining Cause of Pleural Effusion. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(3):253-8.
210. Zhang Y, Wu J, Cui H, Zhang X, He L, Gu K, et al. Innovative Biomarkers for Diagnosing Malignant Ascites in Liver Cancer. *Onco Targets Ther*. 2025;18:865-72.

211. Trapé J, Sant F, Montesinos J, Arnau A, Sala M, Figols C, et al. Comparative Assessment of Two Strategies for Interpreting Tumor Markers in Ascitic Effusions. *In Vivo*. 2020;34(2):715-22.
212. Kaleta EJ, Tolan NV, Ness KA, O'Kane D, Algeciras-Schimmich A. CEA, AFP and CA 19-9 analysis in peritoneal fluid to differentiate causes of ascites formation. *Clin Biochem*. 2013;46(9):814-8.
213. Saini A, Sareen R, Gupta GN. High fluorescent cells on automated body fluid analysis as discriminator for malignant cell detection. *South Asian Journal of Cancer*. 2023.
214. Wu W, Zhao C, Shen T, Tong X, Chen W. The diagnostic ability of high-fluorescent cells combined with carcinoembryonic antigen for malignant pleural effusion. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(4):509-12.
215. Zhang N, Mughogho TS, Nothale A, Ndovi DM, Kaseka R, Wang Z, et al. Assessment of diagnostic efficacy: High fluorescent cells combined with CEA, NSE, and Cyfra21-1 in Malignant Pleural Effusion Identification. *Malawi Med J*. 2025;37(1):30-5.
216. Nuez-Zaragoza E, Bhambi-Blanco I, Vidal-Pla M, Aparicio-Calvente I, Escoda-Giralt MR, Gallardo-Campos J, et al. Utility of the combination of high fluorescence cells and tumor markers for the diagnosis of malignant pleural effusions. *Clin Biochem*. 2025;136:110888.
217. Liu F, Kong X, Dou Q, Ye J, Xu D, Shang H, et al. Evaluation of tumor markers for the differential diagnosis of benign and malignant ascites. *Ann Hepatol*. 2014;13(3):357-63.
218. Fazli Khalaf F, Asadi Gharabaghi M, Balibegloo M, Davari H, Afshar S, Jahanbin B. Pleural CEA, CA-15-3, CYFRA 21-1, CA-19-9, CA-125 discriminating malignant from benign pleural effusions: Diagnostic cancer biomarkers. *The International Journal of Biological Markers*. 2023;38(2):81-8.
219. Fuster O, Andino B, Pardo A, Laiz B. Continuous ambulatory peritoneal dialysis, ascitic and pleural body fluids evaluation with the Mindray BC-6800 hematology analyzer. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(2).
220. Lohajaroensub S, Sakoonwatanyoo P, Sakunthaworn S, Pichanun D. Comparison of Body Fluid Cell Counting between Automate Hematology Analyzer Sysmex XT-4000i and Manual Microscopic Method. *Vajira Medical Journal: Journal of Urban Medicine*. 2015;59(1):21-.
221. Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer Á, Rigo-Bonnin R. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(10):1605-20.

## EKLER

### EK 1: RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI



T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-1215  
Konu : Etik Kurul

16.09.2024

Sayın Doç. Dr. Medeni ARPA

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Vücut Sıvılarının Hücre Sayımı ve Biyokimyasal Analizinde Tam Kan Otoanalizörünün Performans ve Uygulama Potansiyeli” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 12.09.2024 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2024/242 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Doç. Dr. Tahsin Gökhan TELATAR  
Başkan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : cc24b15d1321

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>

Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Merkez-RİZE  
Telefon No: (0 464) 223 61 26 Faks No: (0 464) 223 53 76  
e-Posta: İnternet Adresi: [www.erdogan.edu.tr](http://www.erdogan.edu.tr)  
Kep Adresi:

Bilgi için: Burak HANKAYA  
Bilgisayar İşletmeni  
Telefon No:

