

# KALP YETMEZLİĞİNE BAĞLI PLEVRAL EFÜZYONLARIN TANISINDA PLEVRAL SIVI NT-proBNP

## NT-proBNP AT DIAGNOSIS OF PLEURAL EFFUSIONS DUE TO HEART FAILURE

**Dr. Mehmet Bayram**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**e-posta:** drmehmetbayram@yahoo.com

doi:10.5152/pb.2012.10

### Özet

Kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonun tanısı genellikle klinik bulgulara eşlik eden transüda vasfında plevral sıvının gösterilmesiyle konulur. Light kriterleri transüda eksüda ayırımında en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte bazı transüdatif sıvıları eksüda olarak sınıflayabilmektedir. Miyositlerden ventrikül gerilimine cevap olarak salınan NT-proBNP'nin son yıllarda kalp yetmezliğine bağlı efüzyonu diğer efüzyon nedenlerinden ayırımını inceleyen araştırmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalara göre plevral NT-proBNP yüksek tanı değeri ile kardiyak orijinli sıvıları ayırt edebilmektedir. Serum ve plevral sıvı için optimal sınır değeri 1000 ile 1500 ng/ml arasında değişmektedir. Özellikle Light kriterlerince eksüda saptanan kardiyak nedenli efüzyonları NT-proBNP başarı ile tespit etmektedir. Ayrıca serum ile plevral sıvı NT-proBNP değerleri yüksek korelasyon göstermektedir. Mevcut bulgulara göre NT-proBNP, Light kriterleri ile eksüda saptanan ancak klinik olarak kalp yetmezliği düşünülen kalp yetmezliğine bağlı efüzyonlarda kullanım alanı bulabilir. Ayrıca minimal efüzyonu olan, torasentezin riskli olabileceği kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda serum NT-proBNP faydalı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetmezliği natriüretik peptidler, plevral efüzyon

### Abstract

The diagnosis of pleural effusion due to heart failure is usually based on showing transudate fluid accompanied by clinical findings. Although applying Light's criteria is the most common method for discriminating transudate and exudate fluids, it may lead to a misclassification of transudate fluid as exudate in some cases. Recent studies have shown the differentiation of pleural effusions due to heart failure from other causes by NT-proBNP, which is secreted from ventricular myocytes in response to tension in the ventricles. Pleural fluid due to heart failure can be determined with high diagnostic yield by NT-proBNP according to these studies. The optimal cut-off value of serum and pleural fluid ranged from 1000 to 1500 ng/ml. NT-proBNP was successfully detected in pleural fluids due to heart failure which were misclassified by Light's criteria as exudate. In addition, serum and pleural fluid NT-proBNP levels show a high correlation. According to the present findings, NT-proBNP can be a useful tool to diagnose pleural effusions due to clinically suspicious heart failure in patients diagnosed by Light's criteria as exudate. Serum NT-proBNP can also prevent risky thoracentesis in patients with suspected heart failure with minimal effusion.

**Key words:** Heart failure, natriuretic peptides, pleural effusion

### Giriş

Birçok sistemik ve lokal hastalığın komplikasyonu olan plevral efüzyon sık görülmektedir. İç hastalıkları kliniklerine başvuran hastaların %4'ünü plevral efüzyon oluşturmaktadır (1, 2). Bir seride, iç hastalıkları kliniklerinde değerlendirilmesi gereken hastalığı bulu-

nanların %10'unda plevral efüzyon geliştiği, bunların da %30-40'ında nedenin kalp yetersizliği olduğu belirtilmektedir (3, 4). Kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonun tanısı genellikle klinik bulgulara eşlik eden transüda vasfında plevral sıvının gösterilmesiyle konulur. Light kriterlerinin transüda-eksüda ayırımında halen

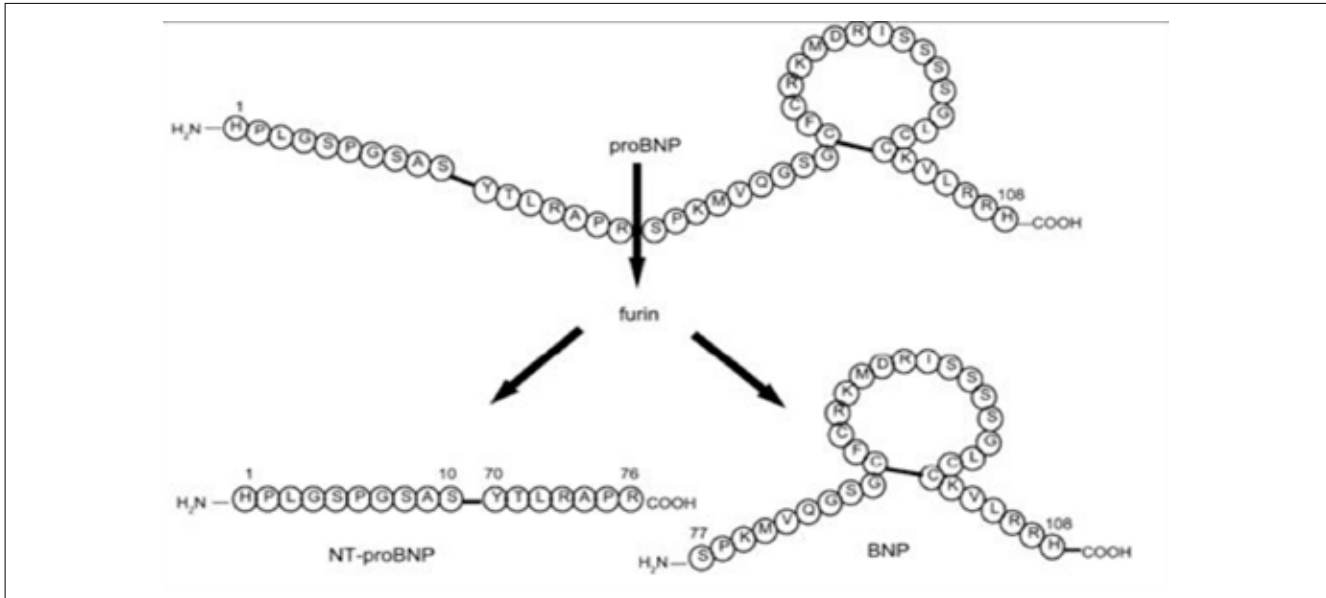
referans yöntem olduğu görüşü kabul edilmekte ise de, özellikle diüretik tedavi almakta olan hastalarda plevral sıvıda laktat dehidrogenaz (LDH) ve protein konsantrasyonunun arttığı bilinmektedir (5, 6). Eksüdatif sıvıların tespitinde çok yüksek sensitiviteye sahip olan bu kriterlerin transüdatif efüzyonların dışlanmasındaki gücü daha düşüktür (7, 8). Diüretik tedavi alan hastalarda anlamlı derecede yanlış olarak eksüda tespit edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (9, 10). Bu hastalarda eksüdatif efüzyonun tespit edilmesi genellikle düzeyde gereksiz invaziv ve pahalı tanısal prosedürlerin uygulanmasına neden olmaktadır. Ayrıca torasentezin de komplikasyon riski vardır ve hasta için rahatsızlık verici bir işlemdir. Bu nedenle kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonların belki de gereksiz olabilecek torasentezlerden ve/veya daha ileri tanısal prosedürlerden kaçınarak tanımlanması stratejisi oldukça cazip ve düşük maliyetli bir yaklaşım olarak görülmektedir.

### Natriüretik Peptidler

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüphesi yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (11). Elektron mikroskobu atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (12). 1988 yılında Sudoh, atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyininde varlığını göstererek beyin natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir (13). Takip eden araştırmalarda BNP'in kardiyak miyositlerce sentezlendiği ve ANP ile

aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (14). Kalbin ventrikül duvarlarının gerginliğinde artış ile miyosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Prekürsör molekülü olan pro-BNP, inaktif N-terminal-pro-BNP(NT-proBNP) ve biyolojik aktif olan BNP'ye bölünür (Şekil 1) (15).

Natriüretik peptid (NP) ailesinden BNP; basınç artışına cevap olarak ventriküllerden salınması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklarda uzun zamandır çeşitli kullanım alanları bulmuştur (16-21): (1) BNP ölçümü için şu anda başlıca endikasyon olan kardiyak dispne tanısında; (2) yüksek riskli popülasyonda asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunu tespit etmede; (3) kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini izlemeye; (4) kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığında prognozu belirlemeye kullanılmaktadır (22). Literatürde BNP ve NT-proBNP'nin kalp yetmezliğinin tespitinde yüksek tanı oranına sahip olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (23, 24). Akut nefes darlığı şikâyeti olan 1586 hastanın incelendiği çok uluslu bir çalışmada; BNP'nin kalp yetmezliğini, pulmoner nedenlerden yüksek doğruluk oranında ayırdığı (ROC eğri altı alan 0,91) ve aynı zamanda yüksek negatif prediktif değere (NPD) sahip olduğu gösterilmiştir (25). Üç bin elli bir hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada NT-proBNP'nin kalp yetmezliği tanısında %75 duyarlılık ve %99 negatif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır (23). New England Journal of Medicine'da yayınlanan bir çalışmada acil servise akut nefes darlığı nedeniyle başvuran hastalarda hızlı BNP ölçümünü içeren stratejinin



Şekil 1. proBNP' nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NT-proBNP' ye enzimatik dönüşümü (kaynak 15'ten alınmıştır)

hastaneye ve yoğun bakıma yatış ihtiyacını %10, hastanede kalış süresini 3 gün ve toplam maliyeti 1800 \$ azalttığı gösterilmiştir (24). Son yıllarda kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonların nonkardiyak plevral efüzyonlardan ayırımında natriüretik peptidlerin tanıya katkısı olabileceği fikri ortaya atılmıştır (26).

### NT-proBNP ve Plevral Efüzyon

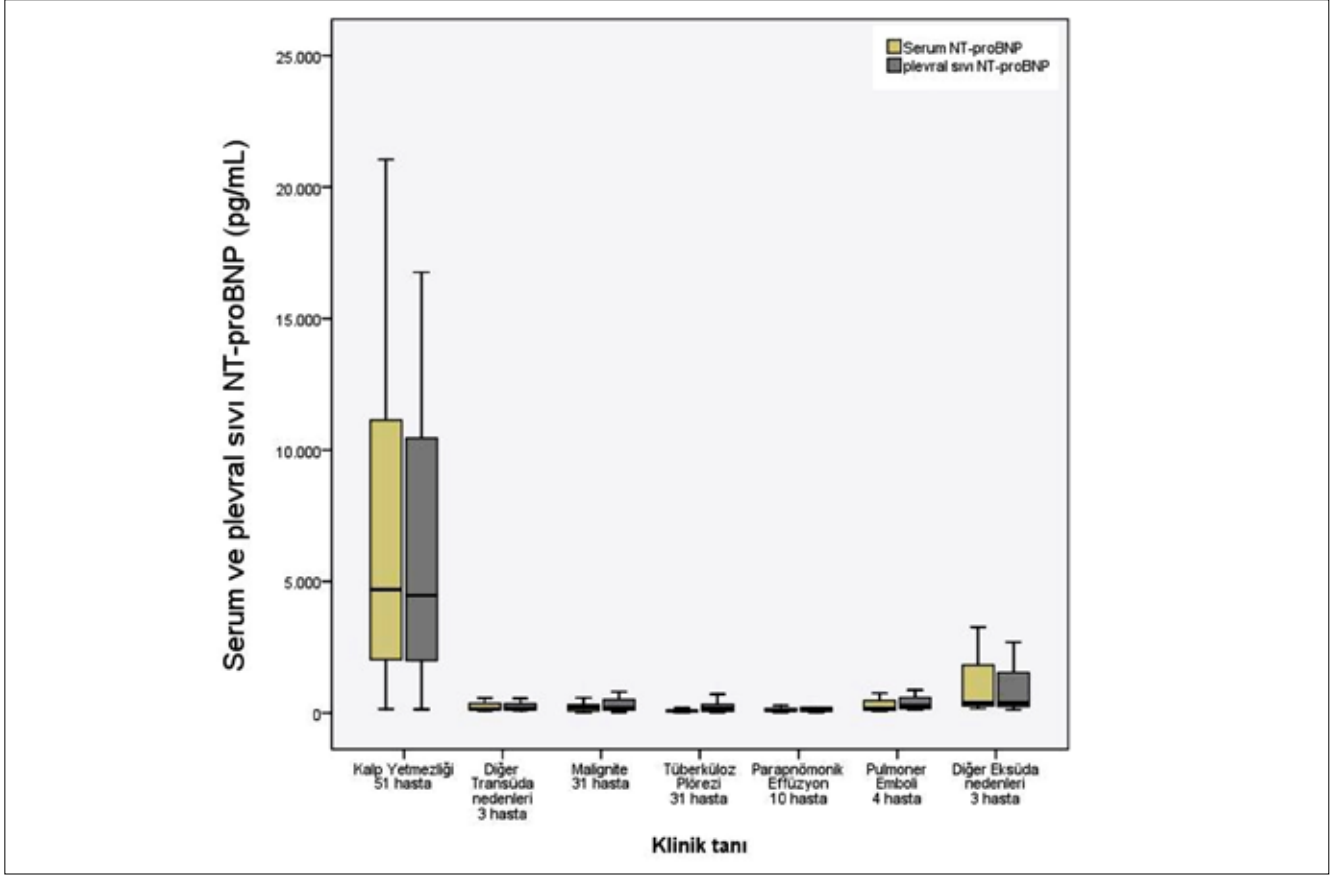
İlk kez 2004 yılında Porcel ve ark. (26) tarafından 117 hastanın incelendiği araştırmada kalp yetmezliğine bağlı plörezili hastaların plevral sıvı NT-proBNP seviyeleri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (medyan değeri: 6931'e karşı 292 ng/L) ROC eğri altı alan 0.97 hesaplanmıştır). Bayram ve ark. (27) tarafından yapılan 129 hastanın (51 kalp yetmezliği ve 78 kalp yetmezliği dışı plörezisi olan) incelendiği çalışmada, kalp yetmezliği olan hastaların plevral sıvı ve serum NT-proBNP medyan değerleri sırasıyla 4468 ve 4687 pg/mL, kalp yetmezliği dışı plörezisi olan hastaların plevral sıvı ve serum NT-proBNP medyan değerleri sırasıyla 187 ve 119 pg/mL olarak saptanmıştır.

ROC eğri altı alan serum ve pleral sıvı NT-proBNP ölçümleri için sırasıyla 0.98 ve 0.97 olarak belirlenmiştir. Plevral efüzyonun nedenini belirlemek amacıyla plevral sıvı NT-proBNP ile yapılmış çalışmaların ayrıntılı sonuçları Tablo 1'de verilmiştir (26-35). Bu tabloda Kolditz ve ark.'nın (29) hem plevral sıvı hem de serum için sınır değerini 4000pg/mL olarak vermiş olması dikkati çekmektedir. Bu değer diğer tüm çalışmalarda bulunanlardan oldukça yüksektir. Kolditz ve ark.'nın çalışmasında, nonkardiyak efüzyonlu hastalarda NT-proBNP medyan değeri plevral sıvı için 947 ng/L, serum için 989 ng/L olarak saptanmış olup, ekokardi-yografi sadece kalp yetmezliği şüphesi olan hastalara uygulanmış ve ek hastalığı olan hasta sayısı belirtilmemiştir. Buna ek olarak nonkardiyak efüzyonlu hastaların ileri yaşta olması, bu çalışmada nonkardiyak efüzyonlu hastaların bir kısmında eşlik eden kalp yetmezliğinin olduğunu düşündürmektedir. Yakın zaman önce Yorgancıoğlu ve ark. (36) yayınladıkları çalışmada kalp yetmezliğine bağlı efüzyonu olan hastaların plevral sıvı ve serum NT-proBNP medyan değerlerini sırasıyla

**Tablo 1.** Kardiyak ve nonkardiyak hastalarda plevral sıvı NT-proBNP düzeyini karşılaştıran çalışmaların saptadığı sınır değeri, duyarlılık ve özgüllük değerleri

Yazar (Yıl)	n Kardiyak/ Nonkardiyak	Optimal sınır değeri (ng/mL)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Yanlış Sınıflama		
					Light kriterleri	NT-proBNP	
Porcel ve ark. (2004) (26)	44/73	PF*	1500	91	93	10/35	2/10
		S**	1500	91	93	-	-
Tomscanyi ve ark. (2004) (28)	14/14	PF	599-1457 aralığı	100	100	1/14	0/1
		S	-	-	-	-	-
Kolditz ve ark. (2006) (29)	25/68	PF	4000	92	93	9/25	0/9
		S	4000	88	93	-	-
Porcel ve ark. (2007) (30)	53/40	PF	1500	92	87	8/53	2/8
		S	1500	92	85	-	-
Han ve ark. (2008) (31)	98/142	PF	1714	99	99	28/82	1/28
		S	-	-	-	-	-
Liao ve ark. (2008) (32)	10/30	PF	2220	96	95	VY***	VY
		S	-	-	-	-	-
Bayram ve ark. (2009) (27)	51/78	PF	925	94	95	19/51	0/19
		S	1040	94	98	19/51	1/19
Seyhan ve ark. (2009) (33)	51/64	PF	1092	92	95	17/51	VY
		S	1150	90	95	VY	VY
Porcel ve ark. (2009) (34)	90/91	PF	1300	96	88	20/90	4/20
		S	-	-	-	-	-
Long ve ark. (2010) (35)	20/60	-	2000	80	73	VY	VY

\*PS: Plevral sıvı, \*\*S: Serum, \*\*\*VY: veri yok

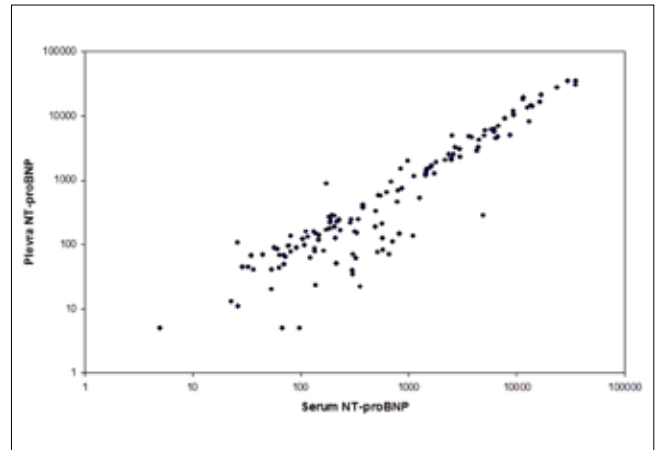


**Şekil 2.** Serum ve plevral sıvı NT-proBNP seviyelerinin klinik tanılarına göre box-plots grafiği (Kaynak 27'den alınmıştır)

4827 ng/mL ve 4747 ng/mL, kardiyak dışı nedenli efüzyonu olanların plevral sıvı ve serum NT-proBNP median değerlerini sırasıyla 245 ng/mL ve 183ng/mL olarak saptamışlardır. Şekil 2'de hastalıkların kesin tanılarına göre plevral sıvı ve serum NT-proBNP median değerleri ve çeyrek aralıklarını gösteren box-plot grafiği görülmektedir.

Literatürde kalp yetmezliğinin tanısında serum BNP ile NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda tanı değerleri benzer bulunmuştur (37, 38). Gegenhuber ve ark. (39) plevral sıvı BNP değerlerinin, kalp yetmezliğine bağlı efüzyonları non kardiyak efüzyonlardan başarı ile ayırdığını tespit etmişlerdir (ROC eğri altı alan: 0.97). Porcel ve ark. (34) 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında NT-proBNP'nin kardiyak nedenli efüzyonları saptamada BNP'ye üstün olduğunu belirtmişlerdir. Long ve ark. (35) kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonun tanısında plevral sıvı BNP ile NT-proBNP düzeylerinin yüksek korelasyon gösterdiğini (korelasyon katsayısı: 0.572,  $p < 0.001$ ) ve NT-proBNP'nin tanıda daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (ROC eğri altı alan 0.83'e karşı 0.70).

Bir başka nokta ise plevral sıvı ile serum NT-proBNP seviyelerinin yakın korelasyonu (Şekil 3) ve kalp yet-



**Şekil 3.** Serum ve plevral sıvı NT-proBNP değerlerinin korelasyonu.  $R^2:0.91$ ,  $p < 0.001$  (kaynak 27'den alınmıştır)

mezliğine bağlı efüzyonlarının tanımlanmasında tanı değerlerinin neredeyse eşit olmasıdır. Yapılan çalışmalarda çalışmalarda serum ile plevral sıvı NT-proBNP korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) sırasıyla: 0.89 ile 1.0 arasında bulunmuştur (27-29, 33, 36). Plevral efüzyondaki NT-proBNP'nin serumdaki köken aldığı ve düşük molekül boyutu nedeniyle plevral boşluğa kolaylıkla geçtiği

öne sürülse de halen kaynağı belli değildir (40).

Porcel ve arkadaşlarının (26) ilk çalışmasında kalp yetmezliğine bağlı efüzyonu olan 35 hastanın 10'u Light kriterlerine göre eksüda olarak sınıflandırılmıştır. Bu 10 hastanın hepsinin de plevra NT-proBNP değerleri 1500 ng/L'nin üzerinde saptanmıştır. Kolditz ve arkadaşlarının (29) çalışmasında kalp yetmezliğine bağlı efüzyonu olan 25 hastanın Light kriterlerince yanlış olarak eksüda saptanan 9'unda hem plevral sıvı hem de serum NT-proBNP değerleri sınır değer üzerinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Light kriterlerine göre eksüda olarak sınıflanan 19 kalp yetmezliğine bağlı efüzyonun 18'inin serum NT-proBNP değerinin sınır değer olan 1040 ng/L'den ve tümünün plevral NT-proBNP değerlerinin sınır değer olan 925 ng/L'den yüksek tespit edilmesi bu grup hastalarda daha invaziv girişimlerden önce serum veya plevral sıvı NT-proBNP'nin ölçümünün faydalı olabileceğini göstermektedir (27).

Porcel ve ark. ikinci çalışmasında kalp yetmezliğine bağlı efüzyonu olan 40 hastanın 8'i Light kriterlerince yanlış olarak eksüda saptanmıştır. Bu hastaların 6'sının albümin gradiyenti >1.2 g/dl (bu hastalardan birinin NT-proBNP değerleri sınır değer altında) ve yine 6'sının plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerleri sınır değer üzerinde (bu hastalardan birinin albümin gradiyenti <1.2 g/dl) saptanmıştır. Serum ve plevral sıvı NT-proBNP ölçümünün serum-plevra albümin gradiyentine üstün olmadığını belirtmişlerdir (30). Bayram ve ark. (27) yaptığı çalışmada Light kriterlerine göre yanlış eksüda olarak sınıflanan kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonu olan 19 hastanın 4'ünde serum plevral sıvı albümin gradiyenti <1.2 g/dl, 3'ünde serum plevral sıvı protein gradiyenti <3.1g/dl saptanırken bu hastaların sadece 1'inin serum NT-proBNP değeri sınır değer olan 1040 ng/L'den düşük saptanmıştır.

NT-proBNP ölçümünün kalp yetmezliğine bağlı efüzyonların diğer transüdatif efüzyonlardan ayırımındaki rolü için literatürde sınırlı veri bulunmaktadır. Han ve ark. (31) çalışmalarında kalp yetmezliğe bağlı 82 hastanın plevral sıvı ve serum medyan değerlerini sırasıyla 3,310 ve 3308 pg/mL, hepatik nedenli transüdatif efüzyonlu 16 hastanın medyan değerlerini sırasıyla 531 ve 498 pg/ml olarak bildirmişlerdir. Bayram ve ark. yaptığı (27) çalışmada diğer nedenlere bağlı transüdatif efüzyonlu 3 hastanın plevral sıvı ve serum NT-proBNP değerleri kalp yetmezliğine bağlı efüzyonlu hastalara göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. Porcel ve ark. (30) çalışmasında 10 hepatik nedenli plevral efüzyonlu hastanın plevral NT-proBNP değerlerinin medyan değeri 551 ng/L hesaplanmıştır. Ancak kalp yetmezliği-

ne bağlı efüzyonların diğer transüdatif efüzyonlardan ayırımında NT-proBNP'nin tanı değeri için daha çok sayıda hasta grubunun incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Sonuç olarak, kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonun tanısında hem plevral NT-proBNP'nin hem de serum NT-proBNP'nin yüksek tanı değerine sahip olduğu tespit gösterilmiştir. Ayrıca plevral sıvı ile serum NT-proBNP değerleri arasında oldukça yüksek korelasyon mevcuttur. Bu bilgiler ışığında klinik olarak kalp yetmezliğine bağlı efüzyonu olduğu düşünülen hastalarda serum NT-proBNP ölçümü torasentezden önce uygulanabilir. Torasentez uygulanan ve Light kriterlerine göre eksüda saptanmış hastalarda kalp yetmezliğini tespit etmedeki tanı değeri oldukça yüksektir. Özellikle bu grup hastalarda klinikte kullanım alanı mevcuttur. Ancak albümin ve protein gradiyenti hesaplanması halen düşük maliyetli yöntemler olduğu için Light kriterlerine göre eksüdatif sıvı tespit edilen hastalarda NT-proBNP ile albümin ve protein gradiyentinin tanı ve maliyet hesaplarının karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Fraser and Pare's Diagnosis of the Diseases of the Chest 4th ed. Philadelphia; Saunders Compan 1999;2739-68.
2. Light RW, Broaddus VC. Pleural effusion. In Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook of Respiratory Medicine 3rd ed. Philadelphia: WB Company 2000;2013-41.
3. Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med 2002;346:1971-7.
4. Romero S, Candela A, Martin C, et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. Chest 1993;104:399-404. [CrossRef]
5. Romero-Candeira S, Fernandez C, et al. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. Am J Med 2001;110:681-6. [CrossRef]
6. Vives M, Porcel JM, Vicente de, et al. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exudative from transudative pleural effusions. Chest 1996;109:1503-7. [CrossRef]
7. Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry. Chest 1989;95:798-802. [CrossRef]
8. Gotsman I, Fridlender Z, Meirowitz A, et al. The evaluation of pleural effusions in patients with heart failure. Am J Med 2001;111:375-8. [CrossRef]
9. Heffner JE, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. Chest 2002;121:1916-20. [CrossRef]
10. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol 2005;95:948-54. [CrossRef]
11. Mohr HJ, Helmreich E. Morphological effects of embryonic heart extract (corhormon). Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol 1952;216:327-30.

12. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964;23:151-72. [\[CrossRef\]](#)
13. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81. [\[CrossRef\]](#)
14. Magga J, Marttila M, Mäntymaa P, et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994;134:2505-15. [\[CrossRef\]](#)
15. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60. [\[CrossRef\]](#)
16. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88. [\[CrossRef\]](#)
17. Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure. Good to go in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:740-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone. *Chest* 2004;125:652-68. [\[CrossRef\]](#)
19. Omland T, Richards AM, Wergeland R, et al. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95:24-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Spevack DM, Schwartzbard A. B-type natriuretic peptide measurement in heart failure. *Clin Cardiol* 2004;27:489-94. [\[CrossRef\]](#)
21. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978-84. [\[CrossRef\]](#)
22. Berkowitz R. B-type natriuretic peptide and the diagnosis of acute heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:S3-16.
23. McDonough TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73. [\[CrossRef\]](#)
24. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54. [\[CrossRef\]](#)
25. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7. [\[CrossRef\]](#)
26. Porcel JM, Vives M, Cao G, et al. Measurement of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Am J Med* 2004;116:417-20. [\[CrossRef\]](#)
27. Bayram M, Ozkan G, Oztekin E, et al. Role of serum and pleural fluid NT-proBNP levels in identifying pleural effusion due to heart failure. *Multidis Res Med* 2009;4:175-81.
28. Tomcsanyi J, Nagy E, Somloi M, et al. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. *Eur J Heart Fail* 2004;6:753-6. [\[CrossRef\]](#)
29. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, et al. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J* 2006;28:144-50. [\[CrossRef\]](#)
30. Porcel JM, Chorda J, Cao G, et al. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria. *Respirology* 2007;12:654-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Han CH, Choi JE, Chung JH. Clinical utility of pleural fluid NT-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with pleural effusions. *Intern Med* 2008;47:1669-74. [\[CrossRef\]](#)
32. Liao H, Na MJ, Dikensoy O, et al. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. *Respirology* 2008;13:53-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Seyhan EC, Altin S, Cetinkaya E, et al. The importance of pleural fluid and serum NT-proBNP levels in differentiating pleural effusion due to heart failure from other causes of effusion. *Intern Med* 2009;48:287-93. [\[CrossRef\]](#)
34. Porcel JM, Martinez-Alonso M, Cao G, et al. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest* 2009;136:671-77. [\[CrossRef\]](#)
35. Long AC, O'Neal HR Jr, Peng S, et al. Comparison of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic-32 peptide levels. *Chest* 2010;137:1369-74. [\[CrossRef\]](#)
36. Yorgancıoğlu A, Ozgen Alpaydın A, Yaman N, et al. Serum and pleural fluid N-Terminal-Pro-B-Type natriuretic peptide concentrations in the differential diagnosis of pleural effusions. *Tuberk Toraks* 2011;59:1-7. [\[CrossRef\]](#)
37. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606-12. [\[CrossRef\]](#)
38. Masson S, Vago T, Baldi G, et al. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:761-3. [\[CrossRef\]](#)
39. Gegenhuber A, Mueller T, Dieplinger B, et al. Plasma B-type natriuretic peptide in patients with pleural effusions: preliminary observations. *Chest* 2005;128:1003-9. [\[CrossRef\]](#)
40. Zemans RL, Chatterjee K, Matthay A. Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in patients with acute dyspnea or pleural effusions. *Am J Med* 2004;116:424-6. [\[CrossRef\]](#)