



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRALE EFÜZYONLARDA HIZLI PLÖREDEZİN
BAŞARISININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali BİRAK
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRALE EFÜZYONLARDA HIZLI PLÖREDEZİN
BAŞARISININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali BİRAC
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Serdar ONAT

DİYARBAKIR-2018

TEŞEKKÜR

Yetişmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, verdikleri destek ile her zaman yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Refik Ülkü, Doç.Dr.Serdar Onat, Doç. Dr. Fatih Meteroğlu, Yrd. Doç. Dr. Menduh Oruç'a, beraber çalışmaktan büyük gurur duyduğum asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma ve aileme sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Ali BİRAK



ÖZET

Giriş ve Amaç: İleri evre maligniteleri olan hastalarda malign plevral efüzyonlar önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık süreci içinde malign plevral efüzyon meydana gelmektedir. Malign plevral efüzyonlu olgularda uygulanan terapötik torasentez ve tekrarlayan plevral effüzyon gelişimini önlemeye yönelik lokal sklerozan tedaviler en sık uygulanan palyatif tedavi yöntemleridir. Biz çalışmamızda, malign plevral efüzyonlarda sklerozan ajan olarak talk pudra kullandık. Günümüzde, plöredez amacıyla en sık kullanılan sklerozan ajanlar talk, iodopovidon, tetrasiklin, doksisisiklin ve bleomisindir. Çalışmamızda hızlı plöredez tekniğinin ve talk pudra etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında Ocak 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasında malign plevral efüzyon nedeniyle ince çaplı kateter yoluyla steril talk pudra kullanılarak plöredezis veya hızlı plöredezis yapılan 53'ü erkek 43'ü kadın olmak üzere toplam 96 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Taburcu edilen hastalara nefes darlığı veya göğüs ağrısının tekrar başlaması durumunda tekrar kliniğimize başvurmaları, şikayetlerinin olmaması durumunda ise 1. ayın sonunda kontrole gelmeleri söylendi.

Bulgular: Malign plevral efüzyon saptanan ve ince çaplı katater yoluyla plöredezis yapılan 96 hasta incelendi. Bu olgulardan 53'üne ince çaplı kateterden 4 gr steril talk pudra uygulanarak plöredezis yapıldı (Grup-I), 43'üne ince çaplı kateterden 4 gr steril talk pudra uygulanarak hızlı plöredezis uygulandı(Grup-II). Olgularımızın yaş ortalaması 59,48 (23 - 104) idi. Plöredez (grup-I) grubu olguların 28'i erkek, 25'i kadın, hızlı plöredez (grup-II) grubu olguların 25'i erkek, 18'i kadındı.

Grup I de 30 (% 56,6) hastada tam cevap, 12 (% 22,6) hastada parsiyel yanıt olmak üzere toplam 42 (% 79,2) hastada başarı sağlanırken, 11 hasta (% 20,8) başarısız kabul edildi. Grup II de ise olguların 18'inde (% 41,9) tam cevap, 14 (% 32,6) hastada parsiyel cevap olmak üzere toplam 32 (% 74,4) hastada başarı sağlanırken 11 hasta (% 25,6) başarısız kabul edildi (Tablo 8). İstatiksel olarak Grup-I ve Grup-II olguların başarı oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Plöredezin küçük çaplı kateter kullanılarak hızlı plöredez tekniği ile yapılması, işlemin etkinliğini değiştirmemekte, hatta hastaların hastanede kalış sürelerini kısaltarak yaşam kalitelerini artırmakta ve maliyeti azaltmaktadır. Küçük çaplı kateter kullanılarak steril talk pudra ile yapılan hızlı plöredez güvenilir ve etkili bir yöntemdir.



ABSTRACT

Introduction and objectives: Malignant pleural effusions are an important problem in patients with advanced stage malignancies. Approximately 50% of these patients develop malignant pleural effusion in the disease process. Therapeutic thoracentesis and local sclerosing treatments to prevent recurrent pleural effusion are the most commonly used palliative treatment methods for malignant pleural effusions. In our study, we used talcum powder as a sclerosing agent in malignant pleural effusions. At present, the most commonly used sclerosing agents for pleurodesis are talc, iodopovidone, tetracycline, doxycycline and bleomycin. We aimed to evaluate the rapid pleurodesis technique and talcum powder activity in our study.

Materials and Methods: Study A total of 96 patients, 43 male and 53 female, who underwent pleurodesis or rapid pleurodesis using sterile talc powder through thin-film catheter due to malignant pleural effusion between January 2010 and December 2016, were enrolled retrospectively in Department of Thoracic Surgery of Dicle University Faculty of Medicine. Patients were referred to our clinic if they had a shortness of breath or chest pain, and if they had not complained, they were told to check in at the end of the first month.

Results: A total of 96 patients with malignant pleural effusion who underwent pleurodesis via thin-wall catheter were studied. Pleurodesis was performed in 53 patients by applying a 4 gr sterile talc powder to a thin-film catheter (Group-I), rapid pleurodesis was performed in 43 patients by applying a 4-gauge sterile talc powder to the small-diameter catheter (Group-II). The mean age of our cases was 59.48 (23 - 104). Of the cases in the pleurodesis (group-I) group, 28 were males and 25 were females, 25 of the cases in the group of rapid pleurodesis (group-II) were male and 18 were female.

In group I, total success was achieved in 42 (79.2%) patients, including 30 (56.6%) patients in complete response and 12 (22.6%) in partial response, while 11 patients (20.8%) were considered as unsuccessful. In Group II, 11 patients (25.6%) were accepted as unsuccessful, while 18 patients (41.9%) had complete response and

14 patients (32.6%) had partial response. Statistically, there was no significant difference between the success rates of Group I and Group II ($p > 0,05$).

Conclusion: The use of pleurodesis with a pleurodesis technique using a small diameter catheter does not change the effectiveness of the procedure, but it also improves the quality of life and reduces the cost by shortening the length of hospital stay in patients. Rapid pleurodesis with sterile talcum powder using a small diameter catheter is a reliable and effective method.



İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plevranın Anatomisi	3
2.2. Plevranın Embriyolojik Gelişimi	5
2.3 Plevral Sıvının Patogenezi	6
2.4. Plevral Sıvı Oluşumu	8
2.4.1. Plevral Kapillerler ve Sıvı Oluşumundaki Rollerini	8
2.4.2. Akciğer İnterstisyumu ve Plevral Sıvı Oluşumundaki Rolü	10
2.4.3. İntertrastik Lenfatiklerin ve Kan Damarlarının Sıvı Oluşumundaki Rollerini	10
2.4.4. Plevral Aralığın Sıvı Oluşumundaki Rolü	11
2.4.5. Plevral Sıvının Emilimi	11
2.4.6. Plevral Efüzyonun Patogenezi	12
2.5. Plevral Efüzyonlarda Klinik ve Radyolojik Bulgular	14
2.5.1. Klinik Değerlendirme	14
2.5.2. Radyolojik Değerlendirme	15
2.6. Plevral Efüzyonlarda Tanı Yöntemleri	17
2.6.1. Torasentez	17
2.6.2. Kapalı Plevra Biyopsisi	18
2.6.3. VATS (Video YardımlıTorakoskopik Cerrahi)	18
2.6.4. Açık Plevra Biyopsisi	18
2.6.5. Bronkoscopi	19
2.7. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi	19

2.7.1. Makroskopik Değerlendirme	19
2.7.2. Plevral Sıvı Mikroskopisi	20
2.7.3. Biyokimyasal Değerlendirme	21
2.7.3.1. Total Protein	23
2.7.3.2. Albumin	24
2.7.3.3. Glukoz	24
2.7.3.4. Laktat Dehidrogenaz	25
2.7.3.5. Amilaz	25
2.7.3.6. Plevral Sıvı pH ve pCO ₂	26
2.7.3.7. Kolesterol ve Trigliserid	26
2.7.3.8. Bilirubin	27
2.7.3.9. Lizozim	27
2.7.3.10. Tümör Belirleyicileri	27
2.7.4. Plevral Sıvının Sitolojik İncelemesi	27
2.7.4.1. Nötrofil Lökositler	27
2.7.4.2. Lenfositler	28
2.7.4.3. Eritrositler	28
2.7.4.4. Mezotel Hücreleri	28
2.7.4.5. Malign Hücreler	29
2.8. Malign Plevral Efüzyonlarda Tedavi	29
2.8.1. Cerrahi Plöredezis	30
2.8.2. Kimyasal Plöredezis	30
2.8.3. Plöredez Ajanları	30
2.8.3.1. Tetrasiklinler	30
2.8.3.2. Doksisiklin	30
2.8.3.3. Antineoplastik Ajanlar	31
2.8.3.4. İdopovidon	31
2.8.3.5. Diğer	31
2.8.4. Talk Plöredezis	32
2.8.4.1. Talk Süspansiyonu	32
2.8.4.2. Talk İnfüzyonu	32
2.8.4.3. Talk Plöredezisde Mekanizma	32

2.8.4.4.Uygulama	33
2.8.4.5. Plöredeizde Başarının Değerlendirilmesi	34
2.8.4.6. Talk Plöredezin Komplikasyonları	34
3. MATERYAL VE METOD	35
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1: Normal plevra sıvı özellikleri	8
Tablo 2: Plevral sıvı oluşumunun artmasına ya da emiliminin azalmasına yol açan durumlar	13
Tablo 3: Light kriterleri	21
Tablo 4: Transüdatif plevral efüzyon nedenleri	22
Tablo 5: Transüda-eksüda ayırımında kullanılan diğer parametreler	22
Tablo 6: Eksüdatif plevral efüzyon nedenleri	23
Tablo 7: Nötrofillede zengin plevral sıvılar	28
Tablo 8: Lenfosit ve eritrositlerden zengin sıvının başlıca nedenleri	28
Tablo 9: Mezotel hücresi içeriğine göre plevra sıvıları	29
Tablo 10: Grup I ve grup II' deki başarı oranları	40
Tablo 11: Heriki grupta başarı sağlanan hastalardaki plevral sıvının ortalama biyokimyasal değerleri	41
Tablo 12: Grup-II de başarı sağlanan ve sağlanamayan hastaların plevral sıvısında ölçülen Ph, Ldh, glukoz, albumin ve total proteinin ortalama değerleri	41
Tablo 13: Malign plevral efüzyon nedenleri	43
Tablo 14: Cinsiyete göre başarı oranları	44
Tablo 15: Grup -I ve Grup -II olgularda, yanıt alınan ve alınamayan hastalarda plöredez süresinin karşılaştırılması	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1a: Plevra anatomisinin koronal kesitte şematik görünümü	4
Şekil 1b: Plevra anatomisinin axial kesitteki şematik görünümü	4
Şekil 2: Plevral sıvının salgınım ve emilim fizyolojisinin şematik görünümü	7
Şekil 3: Starling yasası	9
Şekil 4: Plevral sıvı salgınım ve emiliminin şematik görünümü	12



RESİMLER DİZİNİ

Sayfalar

Resim 1a-1b: Steril talk pudra görünümü	36
Resim 2a-2b: İnce çaplı kateter uygulama görüntüsü	37
Resim 3a-3b: Hızlı plöredezis yapılan bir hastada,ince çaplı kateter öncesi ve sonrasında çekilen PA akciğer grafileri	38



1. GİRİŞ

Plevral efüzyon, plevral aralıktaki sekresyon ve emilim dengesinin bozulması sonucu oluşan, etyolojisini saptamada genellikle zorluk yaşanan ve sık görülen bir sorundur.

Plevral efüzyon etyolojisinde birçok benign ve malign hastalık bulunmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği, parapnömonik effüzyon ve tüberküloz en sık benign effüzyon nedenleridir. Malign plevral efüzyon nedenleri ise; yurtdışındaki çalışmalarda akciğer kanseri, meme kanseri, lenfoma etiyolojide yer alan en sık sebeplerken; ülkemizdeki çalışmalarda akciğer kanseri, meme kanseri ve mezotelyoma şeklinde sıralanmaktadır (1, 2).

Malign plevral efüzyon, kanserli hastalarda hem hasta hem de hekim açısından önemli bir problemdir. Malign efüzyon primer plevra tümörüne bağlı olarak oluşabildiği gibi çoğunlukla başka bir tümörün plevraya metastazı veya lenfoma sonrası tespit edilir.

Malign efüzyonlar çoğunlukla malignitelerin ileri evrelerinde karşımıza çıkar. Genellikle kötü prognoz göstergesidirler. Sıvı, tedaviyi etkilediği gibi hastanın son dönemlerini hastanede geçirmesine yol açmaktadır. Malign efüzyonla başvuran ve akciğer kanser tanısı alan hasta küratif tedavi şansını kaybetmiş demektir.

Malign plevral efüzyonlar başta olmak üzere plevral efüzyonlarda sıvı miktarı arttıkça hastalarda nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, efor kapasitesinde azalma şikayetleri artmakta olup hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Malign plevral sıvısı olan hastalarda amaç palyasyondur. Tedavide amaç, farklı yöntemlerle plevral sıvıyı boşalttıktan sonra tekrarlamasını önlemektir.

Torasentez veya farklı çeşit ve boyutlarda plevral kateterler aracılığıyla sıvı drene edilebildiği gibi videotorakoskopi, plöröperitoniyal şant ve plörektomi diğer tedavi seçenekleridir (3, 4, 5). Plevral aralıkta sıvı birikmesini önleyici tedaviler yapılmaz ise tekrar sıvı oluşması kaçınılmazdır.

Plörodez amacıyla en sık kullanılan sklerozan ajanlar talk, iodopovidon, tetrasiklin, doksisisiklin ve bleomisindir.

Biz çalışmamızda, malign plevral efüzyonlarda sklerozan ajan olarak talk kullandık. Çalışmamızda hızlı plörodez tekniğinin küçük çaplı kateterler aracılığıyla

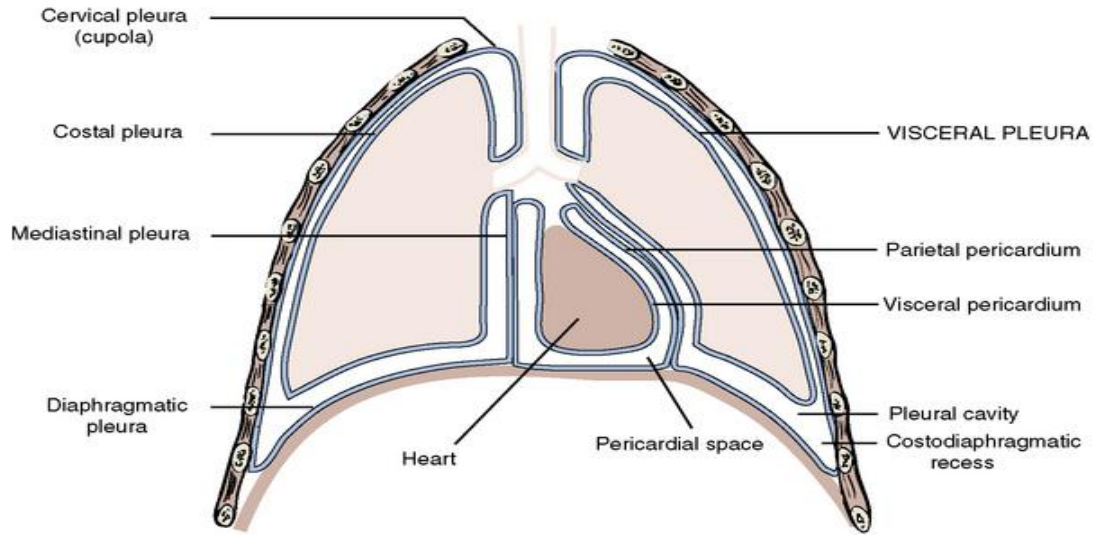
talkın etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Plevral sıvının tamamen boşaltılmasının hemen sonrasında, günlük drenaj seviyesine bakılmaksızın, plöredez işlemine daha kısa sürede uygulamayı planladık. Küçük çaplı kateter sistemi ile sklerozan ajan olarak talk kullanılarak, plöredez işlemine 48 saat içinde tamamlayarak hızlı plöredezin etkinliğini inceledik. Bu çalışmada ileri dönem malignitesi olan hastaların hastanede kalış süresini kısaltmayı ve plöredez maliyetini düşürmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

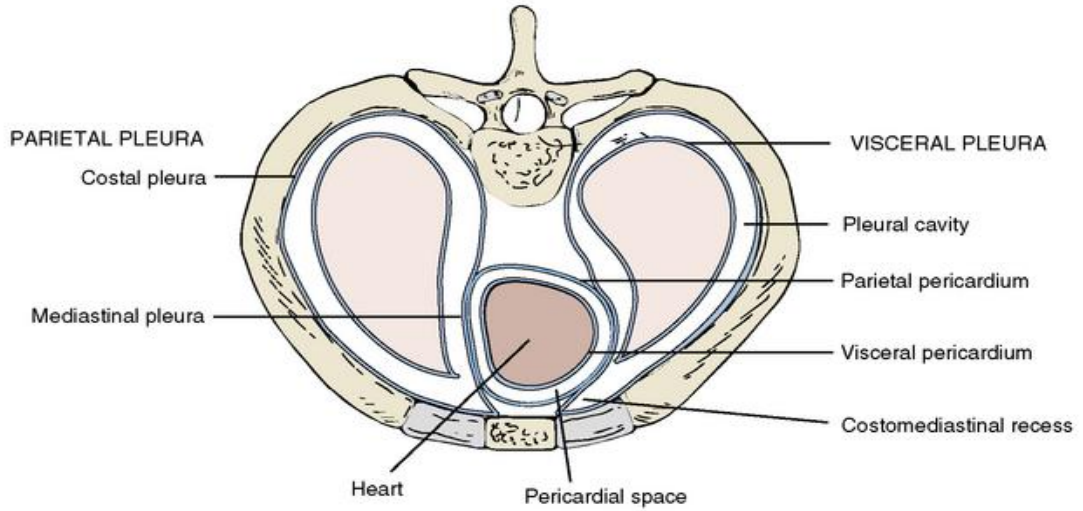
2.1. Plevranın Anatomisi

Yarı geçirgen seröz bir zar olan plevra, akciğerler, mediasten, perikard, göğüs duvarı ve diafragmayı kaplar. Akciğerler, embriyolojik gelişim sırasında plevra ile tamamen sarılana kadar plevra kesesi içine girerek büyürler. Visseral plevra, akciğerlerin tüm dış yüzünü ve interlober fissürleri sararken, parietal plevra da mediasten, diyafragma ve göğüs duvarının iç yüzünü örter. Pariyetal plevra 4 kısımdan oluşmaktadır. Bunlar; plevra servikalis, plevra mediastinalis, plevra diafragmatika ve plevra kostalistir (6). Pariyetal ve visseral plevra radix pulmonalis etrafında ve aşağısında, birbirleriyle kesintisiz devam edecek şekilde birleşirler. Radix pulmonis'ten aşağıya doğru olan devamlılığı pulmoner ligament sağlar. Yapraklar hilusta birleşirler. Visseral ve parietal plevra tabakaları arasında kalan aralık plevral boşluk olarak adlandırılır. Bu boşlukta bulunan az miktardaki plevral sıvı, solunum esnasında, parietal ve visseral plevranın birbirlerine neredeyse hiç sürtünmemesine olanak sağlar. Bu sıvı her iki plevra katı tarafından geri emilir (Şekil 1a-1b). Visseral ve parietal plevra arasında negatif (-100 mmHg) basınç vardır. Bu negatif basınç nedeniyle plevranın iki yaprağı, sanki arada boşluk ya da sıvı yokmuş ve birbirlerine yapışıkmiş gibi dururlar. Göğüs duvarında meydana gelebilecek ve akciğerin etkilendiği, herhangi bir yaralanma ya da kesik, plevral boşluktaki negatif basıncı yok edeceğinden akciğerler kollabe olur. Sağ ve sol plevral boşluklar mediasten ile tamamen birbirinden ayrılır (7).



Şekil 1a: Plevra anatomisinin koronal kesitte şematik görünümü

Plevral aralıktaki sıvı yaklaşık olarak 0.1-0.2 mL/kg olup berrak görünümündedir, sıvıda 1.5 gr/dL'den daha az protein, çoğu monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi ve polimorfonükleer lökosit olmak üzere yaklaşık 1500 hücre/ μ L mevcut olup, eritrosit bulunmamaktadır (10).



Şekil 1b: Plevra anatomisinin axial kesitteki şematik görünümü

Plevranın her iki tabakası da mezotelyal hücreler, bazal membran, kollajen, elastik dokular ve bunların yanında mikrovasküler yapılar ve lenfatikler içermektedir (9, 10).

Pariyetal plevranın kostal kısımları interkostal arterlerden, diyafragmatik ve mediastinal bölümleri a. mamma interna ve muskulofrenik arterlerin dalından beslenmektedir. Visseral plevranın kanlanması ise torasik aortanın dalı olan bronşiyal arterler tarafından sağlanır. Parietal plevranın venleri toraks duvarındaki sistemik venlere dökülürken, visseral plevranın venleri pulmoner venlere dökülür. Her iki plevra yaprağının lenfatikleri hiler lenf nodlarına dökülür. Lenfatikler interkostal, parasternal, posterior mediastinal ve diyafragmatik lenf nodlarına, buradanda da aksiller lenf nodlarına drene olurlar (10, 11).

Visseral plevra, otonom liflerin meydana getirdiği plexus pulmonalis anterior ve posteriordan gelen sinirler tarafından inerve edilir. Bu sinir ağlarının parasempatik lifleri nervus vagus'tan, sempatik lifleri ise truncus sempatikus'tan gelirler. Parietal plevranın inervasyonu bölgesel olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Kostal ve diyafragmatik plevranın periferik bölümleri interkostal sinirler tarafından inerve edilirken, diyafragmatik plevranın santral kısmı ve mediastinal plevra frenik sinir tarafından uyarılmaktadır. Visseral plevra ağrı ve dokunma duyularına karşı duyarlı değilken, parietal plevranın özellikle kostal bölümü ağrıya karşı oldukça duyarlıdır. Diyafragmatik ve kostal plevranın periferik bölümlerinin irritasyonu lokal ağrıya ve interkostal sinirlerin dağıldığı göğüs ve karın bölgelerindeki dermatomlarda yansıyan ağrıya neden olmaktadır. Mediastinal ve diyafragmatik plevranın santral kısımlarının uyarılması da sırt ve omuzda yansıyan ağrılar meydana getirmektedir (11).

2.2. Plevranın Embriyolojik Gelişimi

Plevral kavite; perikard ve periton gibi vücudun çöломik kavitelerinden orjin alır. Bu kavitelerin ortak özelliği, paryetal ve visseral olmak üzere iki tabakadan oluşmaları ve tabakaların plevral aralığa bakan yüzeylerinin tek tabaka halindeki mezotel hücreleri ile döşeli olmasıdır (12). Embriyolojik olarak mezotelyum, insanda 14. gün civarında, çöломik kaviteleri döşeyen kübik hücrelerin uzun yassı hücrelere kademeli olarak farklılaşması sonucu mezodermden gelişir (13).

Plevral, perikardial ve peritoneal boşluklar, gebeliğin 3. haftasında mezodermden şekillenmeye başlarlar. Primitif mezoderm ilk olarak, lateral ve medial yapraklara bölünür. Lateral yapraklar daha sonra bir çift kavite oluşturmak üzere içte yer alan splanknoplevra ve dışta yer alan somatoplevraya bölünür. Embriyonun sefalokaudal uzunluğu boyunca, splanknoplevra ve somatoplevra arasında sağlı sollu olarak şekillenen bu iki çöломik kavite, 3. haftanın sonunda birleşir ve ventral gövde duvarının kapanmasıyla da gövde boşluğunun taslağı olan intraembriyonik çöломik kavite tek bir boşluk halinde gelişir. Bu süreç sonunda, iç organ taslakları da gövde duvarından uzaklaşarak ayrılırlar.

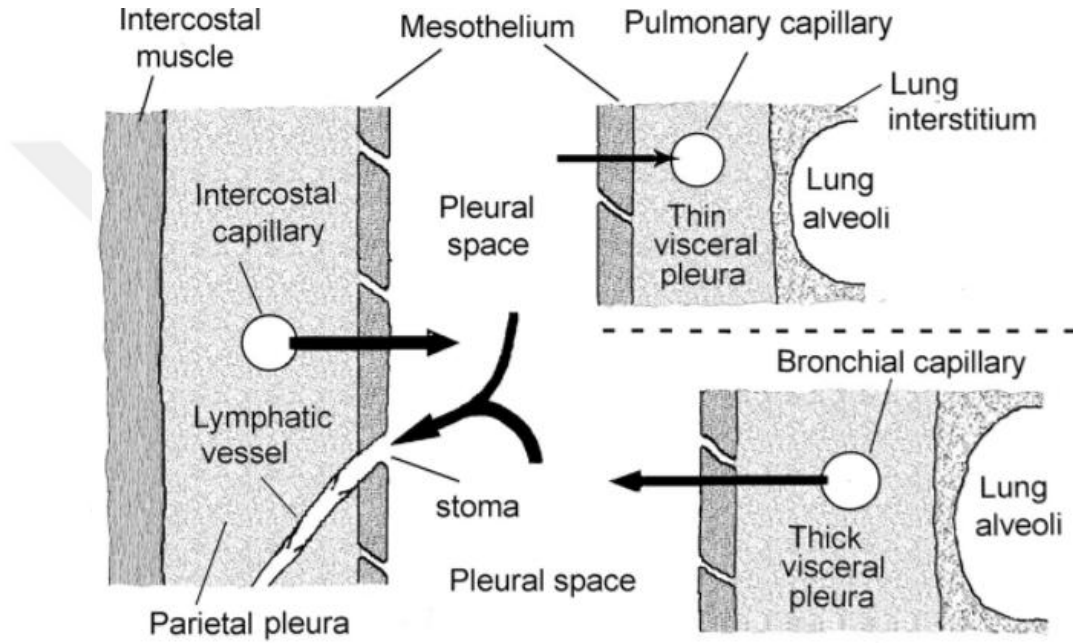
Gelişimin bu aşamasında kavite, mezotel hücre tabakası ile kaplanır. İntraembriyonik çöлом kısa süre içinde, ventral somatoplevradan gelişen septum transversum ile dorsal somatoplevradan gelişen sağ ve sol plöroperitoneal membranlar aracılığıyla primitif perikard boşluğu ve periton boşluğu olmak üzere ikiye bölünür. Primitif perikard boşluğu da, sağ ve sol plöroperikardial membranların birleşmesi sonucu, sağ ve sol plevral boşluklar ile perikard boşluğunun nihai şekline bölünür (14, 15, 16). Akciğerler geliştikçe splanik mezodermden köken alan visseral plevra tabakası ile örtülürken, aynı şekilde göğüs duvarı da, somatik mezodermden türeyen paryetal plevra tabakası ile çevrelenir (17). Paryetal ve visseral tabakayı döşeyen mezotel hücreleri tek sıralı yassı hücrelerdir. 6-12 µm çapındadırlar ve mikrovilluslar içerirler. Mikrovillusların çapları 0.1 µm, uzunlukları 0.5-1.9 µm arasında değişir. Aktif yapılar olan mikrovilluslar, yüzey alanını artırmak, plevra yapraklarının sürtünmesini azaltmak için kayganlık sağlamak amacıyla hyalünorik asitten zengin glikoprotein içermek gibi metabolik fonksiyonlar gösterir. Mikrovillusların hücre fonksiyonları ise başlıca sıvı reabsorbsiyonu, yabancı madde fagositozu, kollajen (Tip I,II ve IV), elastin, fibronektin, büyüme fakörleri yapımı, plazminojen aktivasyonu ve çeşitli biyokimyasal maddeler salgılayarak plevral onarıma yardım etmektir (7).

2.3 Plevral Sıvının Patogenezi

10-20 mikron genişliğinde potansiyel bir boşluk olan plevral aralıktaki sıvı miktarı az olmasına rağmen günlük ortalama 1000 cc sıvı salınımı olabilmektedir. Normalde, plevra aralığa paryetal plevranın kapillerlerinden, 0.01ml/kg/saat hızla

sıvı salınımı olmaktadır. Pariyetal plevra lenfatikleri tarafından da yaklaşık 0.2ml/kg/saat hızla geri emilmektedir. Parietal plevradaki stomalardan ve visseral plevradan geri emilir. Sıvı oluşumu ve geri emilimi dengede olduğundan, plevral sıvı birikimi meydana gelmez (Şekil 2).

Plevral sıvının emilimi pariyetal plevranın lenfatiklerinden olur ve her zaman salınımdan daha hızlıdır. Plevral aralığa filtre olan sıvı miktarı lenfatikler tarafından emilen miktardan fazla olursa plevral efüzyon gelişir (17).



Şekil 2: Plevral sıvının salınım ve emilim fizyolojisinin şematik görünümü

Plevral sıvının içeriği, plazmanın düşük proteinli bir infiltratı gibidir. Pariyetal ve visseral plevra, yarı geçirgen membran gibi fonksiyon gösterir. Böylece glukoz gibi küçük çaplı moleküllerin yoğunlukları plevra sıvısı ve plazmada birbirlerine yakın iken, albumin gibi makromoleküllerin konsantrasyonları plevral sıvıda plazmadakine göre oldukça düşüktür (2). Normal plevra sıvısının özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Normal Plevra Sıvı Özellikleri

Hacim	0.1-0.2 ml/kg
Hücre Sayısı	1000-5000/mm ³
Mezotel Hücreler	% 3-70
Monosit	% 30-75
Lenfosit	% 2-30
Granülosit	% 10
Protein	1-2 gr/dl
Albumin	% 50-70
Glukoz	Plazma düzeyine yakın
LDH	Plazma düzeyinin %50'sinden az

2.4. Plevral Sıvı Oluşumu

2.4.1. Plevral Kapillerler ve Sıvı Oluşumundaki Roller

Plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, membran kalınlığı ve vasküler sistemin plevral membrana mesafesi rol alır. Normalde plevra sıvısının miktarı genellikle sabittir. Starling yasasına göre, plevral aralıktan absorbe edilen ve plevral aralığa filtre olan sıvı miktarını, paryetal plevrada bulunan stomalar aracılığı ile gelişen lenfatik drenajın ve her iki mezotelyumda gerçekleşen elektrolit bağımlı sıvı absorpsiyonunun belirlediği kabul edilmektedir (18, 19, 20). Plevra sıvı döngüsü ile ilgili olarak 1927 yılında Neergard'ın ortaya koyduğu hipoteze göre, plevral sıvı döngüsü sadece hidrostatik ve kolloid osmotik (onkotik) basınç arasındaki farka bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Ancak bu hipotez interstisyel boşlukların varlığını, su ve solütlere karşı değişik geçirgenlikleri ve plevral lenfatiklerin varlığını göz önünde tutmadığından geçerliliğini yitirmiştir.

Starling yasasına göre;

$$Q_f = L_p A [(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma_d (\pi_{cap} - \pi_{pl})]$$

Q_f : Sıvı (su) hareketi

L_p : Membran filtrasyon katsayısı

A: Membran yüzey alanı

P_{cap} : Kapiller hidrostatik basıncı

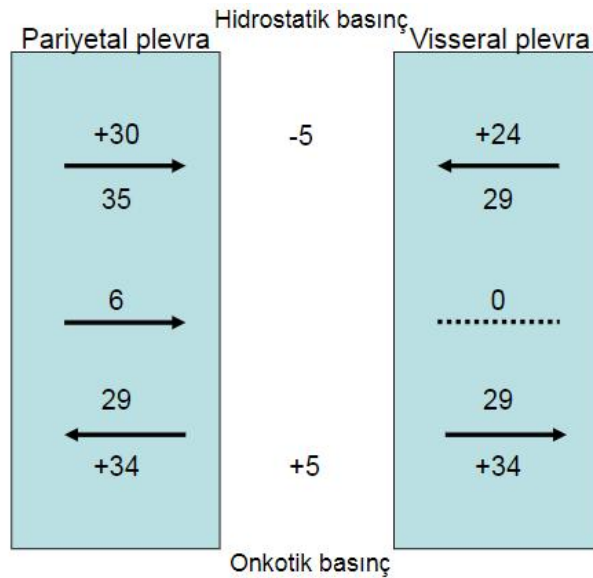
P_{pl} : Plevra hidrostatik basıncı

σ_d : Çözünürlük katsayısı

π_{cap} : Kapiller onkotik basınç

π_{pl} : Plevra onkotik basıncı

σ_d değeri sıfır ile bir arasında değişmektedir. Bu değer sıfır olduğunda protein partikülleri membran porlarından kolaylıkla geçebilecek kadar küçük olup, albumin gibi büyük moleküllerin geçişi o kadar fazla olmamaktadır. Tersine $\sigma_d=1$ olduğunda protein geçişi olmamaktadır. $0 < \sigma_d < 1$ ise protein geçişinde kısmi bir kısıtlanma var demektir (20, 21). Paryetal plevranın vaskülarizasyonu, interkostal arterler arcılığı ile sistemik arteryel dolaşımdan olduğundan, hidrostatik basıncın visseral plevraninkine göre daha yüksek olmasına neden olur. Paryetal plevrada bu değer $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'dur. Plevral içi basınç da $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ olduğundan net olarak $30 - (-5) = 35 \text{ cmH}_2\text{O}$ basınç ile sıvı paryetal plevradan plevral boşluğa doğru hareket eder. Onkotik basınç ise plazmada $34 \text{ cmH}_2\text{O}$, plevral boşlukta ise $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'dur. Toplam $34 - 5 = 29 \text{ cmH}_2\text{O}$ basınç ile sıvının hareketi paryetal plevraya doğru olur. Bu iki değer toplamından $35 - 29 = 6 \text{ cmH}_2\text{O}$ net basınç farkı elde edilir. Bu değer paryetal plevradan plevral boşluğa doğru hareket eden sıvının basıncıdır (Şekil 3).



Şekil 3: Starling Yasası

Visseral plevrada ise durum daha farklıdır. Çünkü bu plevral yaprağın kanlanması bronşiyal arterlerden olur ve bu nedenle kapiller net hidrostatik basınç pariyetal plevradan yaklaşık 6 cmH₂O daha düşüktür. (24 cmH₂O). Visseral plevradan plevral aralığa doğru 24 - (-5) = 29 cmH₂O'luk bir basınç farkı oluşur. Bu nedenle visseral plevradaki net basınç farkı (hidrostatik-onkotik) sıfırdır ve bu basınçta gelişecek değişiklikler plevral sıvı oluşumunu etkilemektedir (19, 22, 23).

2.4.2. Akciğer İnterstisyumu ve Plevral Sıvı Oluşumundaki Rolü

Plevral sıvının plevradaki sistemik mikrodamarlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bir diğer ifade ile bu bölgeden gelen interstisyel sıvı olarak da adlandırılabilir (21). Hidrostatik basınç ve permeabilite artışına bağlı gelişen akciğer ödemi tablosunda, ekstrasvasküler akciğer sıvısının belirli bir düzeye ulaştığında plevral sıvının geliştiği saptanmıştır (24). İnterstisyel sıvı seviyesinin artışı, subplevral interstisyel basınçta artışa yol açar. Visseral plevra kalın olmasına rağmen bariyerin zayıf olması nedeniyle, subplevral interstisyel basınç artınca sıvı visseral plevrayı geçer ve plevral aralığa geçer.

2.4.3. İntratorasik Lenfatiklerin ve Kan Damarlarının Sıvı Oluşumundaki Roller

Solunum hareketlerinin etkisi ve lenfatiklerin kasılması ile lenfatik akım sağlanmaktadır. Hormonlar, sitokinler ve adrenerjik uyarı kasılma üzerine etkili iken solunum hareketleri ile de subplevral lenfatikler üzerinde baskı oluşmakta ve stoma açılıp kapanmaktadır. Duktus torasikus hasarında lenfatik sıvı plevral boşlukta birikerek şilotoraksa neden olur. Plevral sıvı oluşumundan, plevral membranların sistemik kan dolaşımı sorumlu tutulmaktadır. Visseral vasküler yapıların ise sıvı oluşumunda plevral vasküler yapılara göre oldukça azdır. Bir başka deyişle, pariyetal plevra damarları plevral aralığa visseral plevra damarlarına göre daha yakın yerleşimlidir. Bunun sonucunda da sistemik vasküler yapılardan kanda filtre olan sıvının pariyetal plevra tarafından plevral aralığa daha kolay ve hızlı geçişini sağlamaktadır. Travma veya hastalığa bağlı intratorasik büyük damar yaralanmalarında da plevral aralıkta kan birikerek hemotoraksa neden olur (21).

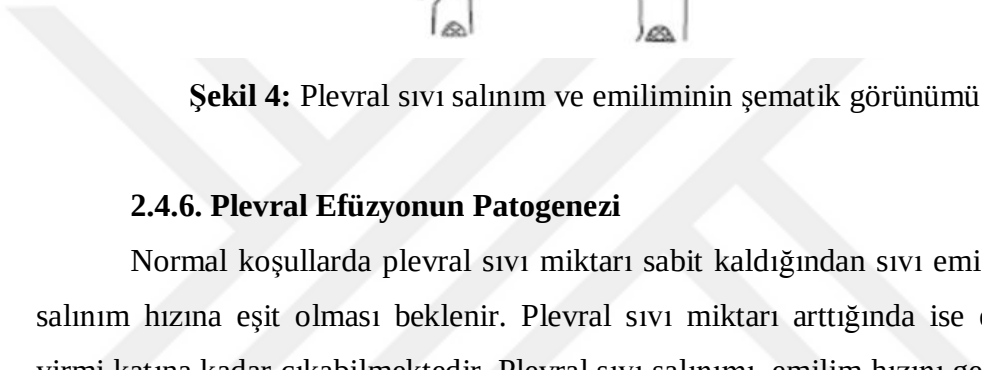
2.4.4. Plevral Aralığın Sıvı Oluşumundaki Rolü

İntraabdominal bölgede serbest sıvı oluşması halinde, sıvı diyafragmatik porlar aracılığıyla periton boşluğundan plevral kaviteye doğru diffüze olur, çünkü intraabdominal basınç, intraplevral basınçtan daha yüksektir (25).

2.4.5. Plevral Sıvının Emilimi

Plevral sıvının emiliminde pariyetal plevra üzerinde bulunan stomalar görev yapmaktadır. Yapılan tavşan deneylerinde emilim hızının 0.11-0.57 ml/kg/sa arasında değiştiği saptanmıştır. Stomaların yoğunluğu pariyetal plevradaki çeşitli bölgelere göre (örneğin tavşanlarda diyafragmatik pariyetal plevradaki stoma yoğunluğu kostal plevral alanlara göre çok daha fazla iken, cupula bölgesinde yok denecek kadar azdır) farklılık gösterir. Aynı türde plevral sıvı oluşum ve emilim yerlerinin farklılıklar göstermesi plevral aralıkta sıvı sirkülasyonu olduğunu düşündürmektedir. Tavşan plevral yapısı anatomik olarak insaninkine çok benzediğinden aynı düşüncenin insanlara da uyarlanabileceği ileri sürülmüştür. (18, 21, 26, 27).

Plevral sıvı pariyetal plevrada bulunan lenfatik stomatalardan plevra lenfatiklerine -10 cmH₂O değerinde subatmosferik basınç sayesinde absorbe olmaktadır. Ayrıca plevral sıvı miktarının arttığı durumlarda, plevral sıvı emilim hızı normalin 20 katına kadar çıkabilir. Erişkin bir insanda maksimum plevral lenf akım hızı 30 mL/sa'e ulaşabilir, bu da yaklaşık olarak günlük 700 mL'lik bir miktar demektir (tüm lenf akımının yaklaşık %40'ı). Bu sayede plevral sıvı miktarının geniş bir aralık içinde sabit kalması sağlanır. Stomalardan emilen sıvı lakunalarda toplanıp, buradan toplayıcı lenfatiklere ve interkostal lenfatiklere akarlar (Şekil 4). Lenfatiklerde sıvının iletimini iki tür aktivite sağlar. Lenfatik sistemden sıvı absorpsiyonu, lenfatik yapılarıdaki düz kas hücrelerinin ritmik miyojenik kontraksiyonları (intrensek aktivite) ve solunum hareketlerine bağlı oluşan doku basıncı etkisi (ekstrensek mekanizma) sayesinde gerçekleşmektedir. Sıvının lenfatiklerdeki hareketinden intrensek aktivitenin %40, ekstrensek mekanizmanın ise %60 oranlarında etkili olduğu belirtilmektedir (18, 21, 26, 27).



2.4.6. Plevral Efüzyonun Patogenezi

Normal koşullarda plevral sıvı miktarı sabit kaldığından sıvı emilim hızının, salınım hızına eşit olması beklenir. Plevral sıvı miktarı arttığında ise emilim hızı yirmi katına kadar çıkabilmektedir. Plevral sıvı salınımı, emilim hızını geçtiği zaman plevral aralıkta sıvı birikmeye başlar (19).

Plevral aralıkta sıvı toplanmasına neden olan mekanizmaları şu şekilde sıralıyabiliriz;

- 1- Paryetal ve visseral plevrada bulunan kapillerde hidrostatik basınç artışı
- 2- Plazma onkotik basıncında azalma
- 3- Kapiller permeabilite artışı
- 4- Lenfatik drenajın obstrüksiyonu
- 5- Kan damarları, duktus torasikus veya özefagus hasar
- 6- Bu mekanizmaların kombinasyonu

Aslında hastalıkların birçoğunda plevral efüzyon oluşmasından bir mekanizma sorumlu olmayıp, birden fazla mekanizmanın etkisi vardır. Mesela malign plevral efüzyonlarda hem plevral sıvı salınımında artış olmakta, hem de sıvı absorpsiyonunu sağlayan mekanizmaların işlevi bozulmaktadır (28).

Plevral sıvı toplanmasında, venöz sistemdeki damar içi hidrostatik basınç değişiklikleri arteriyel sistemdeki damar içi hidrostatik basınç değişikliklerine göre

önemli bir etkidir. Arteriyel sistemdeki hidrostatik basınç artışlarına karşı refleks mekanizma sonucu gelişen prekapiller direncin artması ve arterioller tonusun otoregülasyonu nedeni ile kapiller hidrostatik basınçta anlamlı bir değişiklik olmaz. Venöz basınç artışlarını, sistemik (pariyetal plevra kapiller sistemini etkiler) ve pulmoner venöz (visseral plevra kapiller sistemini etkiler) sistemlerde görebiliriz. Her iki durumda da, eğer damar permeabilitesi değişmiyorsa, protein oranı düşük (plevral protein/serum protein <0.15) plevral sıvı toplanması olur. Ancak, normal koşullarda, artmış mikrovasküler basınç sonucunda gelişen plevral efüzyonlarda plevra protein oranı daha yüksek (plevral protein/serum protein: 0.5) saptanmaktadır. Bunun yanında kapillerler sistemdeki hidrostatik basınç artışı dışında, plevral aralık komşuluğundaki pulmoner interstisyel sıvı hidrostatik basıncı da plevral efüzyon oluşumunda rol oynar (23). Plevral sıvı oluşumunun artmasına ya da emiliminin azalmasına yol açan durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Plevral sıvı oluşumunun artmasına ya da emiliminin azalmasına yol açan durumlar

I. Plevral sıvı oluşumunu arttıran nedenler	II. Plevral sıvı emilimini azaltan nedenler
A. İnterstisyel sıvı oluşumunun artması 1. Sol ventrikül yetersizliği 2. Pnömoni 3. Pulmoner emboli	A. Pariyetal plevradaki lenfatik drenajın obstruksiyonu
B. Plevrada intravasküler basınç artması 1. Sağ veya sol ventrikül yetersizliği 2. Vena kava süperior sendromu (vcss)	B. Sistemik vasküler basınç artışı 1.VCSS 2.Sağ kalp yetersizliği
C. Plevrada kapiller permeabilite artması 1. Plevral inflamasyon 2. Vasküler endotelyal büyüme faktörü artışı (VEGF)	C. Plevradaki aquaporin sistem hasarı
D. Plevral sıvı protein seviyesinin artışı	
E. Plevral basınç azalması 1. Atelektazi 2. Akciğer elastik geri çekim gücü artışı	
F. Periton boşluğunda sıvı artışı 1. Asit veya periton diyalizi	
G. Duktus torasikus hasarı	
H. Toraks içindeki kan damarlarının hasarı	

2.5. Plevral Efüzyonlarda Klinik ve Radyolojik Bulgular

2.5.1. Klinik Değerlendirme

Plevral efüzyonlu hastaların fizik muayene bulguları, sıvı miktarına göre değişkenlik gösterebilir. Semptomlar, plevranın irritasyonu veya inflamasyonu, ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulması veya daha az sıklıkla kardiyak patolojilere bağlı gelişebilir. Sıvı miktarı 300 cc'den az ise fizik muayenede bir bulgu saptanmayabilir. Semptomlar genellikle 500 cc'den fazla sıvı toplandıktan sonra görülmeye başlar. Toplanan sıvı 1000 cc'yi geçerse inspeksiyonda o hemitoraksta kot aralıklarının dışarı doğru kabardığı görülür. Ancak sıvı, atelektazi, fibrozis, pakiplörit gibi volüm kaybettiren bir patolojiyle birlikteyse her iki hemitoraks eşit görünümde, hatta sıvılı hemitoraks basık görünümde olabilir (29). Göğüs ağrısının nedeni, pariyetal plevranın inflamasyonu, sinir liflerinin tutulması ve basıya uğramasıdır. Plevral ağrı genellikle yan ağrısı şeklinde hissedilir, fakat karın bölgesine de yayılabilir. Diyafragmatik plevra ağrısı ise frenik sinir irritasyonu ile omuzda hissedilebilir. Malign plevral efüzyonlu hastalarda göğüs ağrısı daha ziyade künt karakterde iken selim hastalıklarda plöritik tiptedir. Öksürük ise akciğerin kollabe olması nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Dispne, plevral sıvı miktarı ile orantılıdır. Az bir plevral sıvı dispne oluşturmaz. Sıvı nedeni ile diyafragma aşağıya doğru ve göğüs duvarı dışı doğru itilir ve akciğer de komprese olarak pasif atelektazi gelişir. Akciğerde mekanik olarak etkisiz hale gelir ve hastada dispne ortaya çıkar (30, 31, 32, 33). Fizik muayenede özellikle hemitoraksların boyutlarına ve interkostal aralıklara dikkat edilmelidir. Birçok hastada, hemitorakslar eşittir ve interkostal aralıklar normaldir. Fizik muayenede özellikle tespit edilen bulgular şöyledir;

- Plevral efüzyonun olduğu tarafta solunum seslerinin azalması
- Plevral sıvı tarafından vibrasyon torasikte azalma
- Perküsyonda o bölgede matite alınması
- Sıvı basısına bağlı atelettezi nedeni ile egofonik ses duyumu
- Oskültasyonda plevral frotman duyulması

2.5.2. Radyolojik Değerlendirme

Konvansiyonel radyografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi plevral efüzyonların saptanmasında kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir. En sık uygulanan yöntem posterior-anterior akciğer grafisidir. Buna ek olarak lateral dekübit pozisyonda çekilen radyografiler de yardımcı olmaktadır. Bu özellikle az miktarda plevral sıvısı olan hastalarda değerli bir yöntemdir (34, 35).

Konvansiyonel radyografilerde saptanan bulguları doğrulamak veya direk grafide görülemeyen olası bulguları saptamak amacıyla ultrasonografi veya tomografi yöntemlerine başvurulur. İleri görüntüleme amacıyla yapılan bu radyolojik yöntemlerin seçimi hastanın klinik ve radyolojik bulgularına göre yapılır (34, 36).

Plevral sıvı başlangıçta yerçekiminin etkisi ile akciğer ile hemidiyafragma arasında toplanır. Subpulmoner plevral boşluktaki sıvı belli bir miktara ulaştıca önce posterior, daha sonra lateral kostofrenik sinüsü kapatır (37). Posteroanterior radyografilerde sıvı birikimine bağlı ilk bulgu kostofrenik sinüsün görülememesidir. Artan plevral sıvı miktarına bağlı olarak diyafragma ve sinüslerin konturları silinir. Sıvı, anterior, posterior ve lateral toraks duvarı boyunca plevral aralığı doldurur (35).

Plevral efüzyona bağlı olarak akciğer parankiminde kompresyon atelektazileri gelişir. Masif plevral efüzyonlarda ise kollaps meydana gelir. Massif plevra sıvıları kalbin konturunu silinmesine, mediastenine karşı tarafa itilmesine yol açar. Akciğer parankiminde kollaps gelişmişse, plevra sıvısı masif olmasına rağmen mediasten orta hatta izlenir. Endobronşial lezyonlara bağlı gelişen kollaps ile plevral efüzyonun birlikte olduğu hastalarda mediastinal shift gözlenmeyebilir. Malign plevral mezotelyoma ve plevranın malign tümörlerle invaze olduğu durumlarda da masif plevral effüzyona rağmen mediasten orta hattadır (38).

Plevra sıvısı az miktarda ise radyolojik tanı güçleşir. Bu durumda göğüs radyografisinde en duyarlı olanı lateral dekübitus grafileridir. 5–10 ml gibi çok az miktarda sıvıların bu grafilerde saptanabildiği bildirilmiştir (39). Ancak göğüs radyografileri ile plevra sıvısı, plevra kalınlaşması, tümör veya eşlik eden atelektazi her zaman ayırt edilemez.

Ultrasonografi X ışını içermeyen, invaziv olmayan ve kolaylıkla uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir. Temel olarak plevral boşlukta

serbest veya lokülasyon gösteren sıvının saptanmasında, sıvı ile kalınlaşmanın ayırımında faydalı bir yöntemdir. Tanı amaçlı sıvı aspirasyonlarında, sıvıya eşlik eden kitle lezyonları veya kalınlaşmaların perkütan biyopsilerinde kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanır (36).

Plevra sıvıları transüda veya eksüda karakterindedir. Göğüs grafileri etyolojiyi saptamada yetersizdir. Yapısı hakkında değerlendirme yapılamaz. Ultrasonografide ise transüda anekoik yani plevra yaprakları arasında eko içermeyen sıvı şeklinde görülür. Eksüda ise anekoik sıvı, septa içeren anekoeik sıvı, septalı veya septasız heterojen veya homojen ekojenik materyel içeren sıvı özelliğindedir (40).

Sıvıların tedavi amacıyla aspirasyonlarında ve loküle sıvıların drenajında kılavuz görüntüleme yöntemi olarak da tercih edilir (40).

Plevra hastalıklarında tomografi incelemesinin amacı, plevra ve parankim tutulumunu ayırt etmek, gerek sıvı gerekse eşlik eden kitle lezyonlarında dansite değerlerine göre ayırıcı tanıya katkıda bulunmaktır. Tomografinin avantajı plevranın tüm komponentlerini değerlendirebilmesidir. İntravenöz kontrast madde uygulanması hem akciğer hem de plevranın tutulduğu kompleks hastalıklarının ayırıcı tanısında faydalıdır. Dansite ölçümleri ile transüda eksüda ayırımı yapmak güçtür. Ancak yüksek protein içeriği dansitenin yükselmesine yol açarak tomografi ile spesifik tanıyı güçleştirir (36, 41). Eksüda ile transüda ayırımında intravenöz kontrast madde enjeksiyonundan sonra alınan tomografi kesitleri faydalıdır. Plevrada kalınlaşma, plevral nodüller, lokülasyon gösteren sıvı, inflamasyonun plevradan ekstraplevral yağlı dokuya yayılımı sonucu ekstraplevral yağlı dokularda artmış dansite gibi özellikler ayırıcı tanıda faydalıdır. Eksüda niteliğindeki sıvılarda pariyetal plevra kalınlaşır ve kontrast madde verildikten sonra plevrada kontrast tutulumu izlenir.

Plevral efüzyonu olan hastalarda, plevrada çepeçevre kalınlaşma, kostal, mediastinal plevrada ve fissürlerde nodüler tarzda kalınlaşma, pariyetal plevranın 1 cm den kalın olması, akciğer parankiminde kitle, nodüller, mediastende lenf nodları gibi bulguların saptanması, göğüs duvarı veya mediastende invazyon görülmesi, sıvının öncelikle malign karakterli olduğunu düşündürür (42, 43).

2.6. Plevral Efüzyonlarda Tanı Yöntemleri

2.6.1. Torasentez

Plevral efüzyonların tanısında torasentez, en az invaziv ve genellikle en basit tanısal işlemdir. Sıklıkla benign olan transudanın ve çoğunlukla enfeksiyon veya malignensi sonucu oluşan eksudanın ayırımını ve etyolojik nedenin ortaya çıkarılmasını sağlar (43, 44).

Torasentez işleminin birçok ayrıntılı tanımı yapılmıştır. Hastanın fizik muayenesi ve akciğer grafisinin incelenmesi ile efüzyonun alt noktası veya en azından lokalizasyonu tespit edilir. Torasentezin önemli iki püf noktasından biri sıvının yerinin tespitidir. Loküle olmayan ve serbest hareket eden plevral sıvıda tercihen sekizinci veya dokuzuncu interkostal aralıktan, posteriordan ponksiyon yapılır. Steril şartlarda, cilt ciltaltı, periost ve interkostal aralığın infiltrasyon anestezisi sonrası, 14 veya 16 numara iğne ve katater ile torasentez yapılacak aralığın alt tarafındaki kotun üst ucunu sıyırarak, iğne yavaşça ilerletilir. İşlem sırasında enjektöre sürekli aspirasyon yapılır. Sıvı gelince katater ilerletilir ve iğne çekilir. Özel olarak hazırlanmış kalın ve uzun metal iğneler de kullanılabilir.

Torasentezin ikinci önemli püf noktası, işlem süresince plevral boşluğun kesinlikle atmosfere açılmamasıdır. Bir seferde en fazla 1500 ml sıvı boşaltılabilir. Ölümcül olabilen reekspansiyon akciğer ödemi için dikkatli olunmalıdır (45,46).

Torasentez ile alınan plevral sıvıda, hematokrit, eritrosit ve beyaz küre sayısı, lökosit formülü, pH, dansite, total protein, laktik dehidrogenaz, glukoz ve amilaz bakılmalıdır (47, 48).

Ayrıca sitolojik inceleme, mikrobiyolojik boya ve kültürler (aerob, anaerob, tüberküloz, mantar) yapılmalıdır. Kolesterol, trigliserid gerektiğinde bakılmalıdır. Deneyimli ellerde torasentezin morbiditesi %1–3 dür.

Potansiyel komplikasyonları pnömotoraks, hemotoraks, enfeksiyon, reekspansiyon sonucu akciğer ödemi ve hipovolemidir. Fazla sıvının hızlı birikimi sonucu akciğerde pasif atelektazi gelişir. Plevral sıvının genellikle hızlı boşaltılmasına bağlı olarak atelektatik akciğerin hızla reekspansiyonu sonucu alvaollerin içine sıvı ve kan transüstasyonu olabilir. Buna reekspansiyon akciğer ödemi denir. Hastada kesik kesik öksürük ortaya çıkar. Bu durumda reekspansiyonu

durdurmak için torasenteze ara verilir ve göğüs tüpü varsa klempenir. Oksijen desteği verilir (45, 46).

2.6.2. Kapalı Plevra Biyopsisi

Özel bir iğne yardımıyla pariyetal plevradan doku örneği alınmasıdır. Eksuda vasfında pleural efüzyonu olup nedeni belirlenemeyen hastalarda endikedir. İşlemin kontrendikasyonları kanama diatezi, antikoagülan ilaç kullanımı, ampiyem ve solunum yetersizliğidir. Ayrıca hastanın işbirliği yapmaması ve işlem alanında ciltte lokal infeksiyon olması diğer kontrendikasyonlarıdır (49).

Plevra iğne biyopsisinin en önemli komplikasyonları hemotoraks ve pnömotorakstır (50).

Pleural biyopsi malign efüzyon tanısında sıvı sitolojisi kadar duyarlı değildir. Videotorakoskopin ve yaygın kullanımıyla eski güncelliğini kaybetmiştir.

2.6.3. VATS (Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi)

Video yardımcı torakoskopi öncelikle eksüda karakterli pleural efüzyonların tanısı ve gerekirse plöredez amacıyla kullanılır. İşlem pleura sıvısı incelenmesi ve kapalı pleural biyopsi ile tanıya ulaşamadığı durumlarda endikedir. Bu teknikle pariyetal, viseral pleura mediasten ve diafragma incelenip biyopsi alınabilir. Tüberküloz ve benign efüzyonların tanısında yardımcı olduğu malign pleural sıvıların hem tanı hem de tedavisinin sağlanması olanağı verir. Plörödez işlemine olanak sağlar.

2.6.4. Açık Plevra Biyopsisi

Torakotomi ile pleural sıvının boşaltılması, plevranın eksplorasyonunun ve biyopsinin en başarılı ve cerrah için ise en kolay yolu olmakla birlikte operatif morbiditesi ve mortalitesi torakoskopiye göre oldukça yüksektir. Günümüzde videotorakoskopin yaygınlaşmasıyla tanı amaçlı torakotomi gereksinimi çok azalmıştır. Torakoskopin yoğun pleural yapışıklık yada interkostal aralıkların endoskopik enstrümanların giremeyeceği kadar dar olması gibi durumlarda ve dekortikasyon planlanan olgular ile sınırlıdır (21). Açık

plörektomi ya da plevral sıvının kontrolünde başarılı bir yöntem olmakla birlikte daha yüksek operatif mortalitesi vardır.

2.6.5. Bronkoskopi

Düzelme izlenmeyen ve tanı konulamayan olgularda, masif plevral efüzyon, akciğer grafisi veya tomografi de infiltrasyon, hemoptizi veya mediasteninin sıvının olduğu tarafa çekilmesi durumlarından birisi varsa faydalı olabilir (32).

2.7. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi

2.7.1. Makroskopik Değerlendirme

Plevral sıvının tanısal değerlendirilmesinde sıvının görünümünün tanımlanması gereklidir. Plevra sıvısının renk, bulanıklık, viskozite ve kokusu tanımlanmalıdır. Transüdaların çoğu açık sarı renkte, berrak, nonvisköz ve kokusuzdur. Eksüdalar ise, çoğunlukla saman sarısı rengine, bulanık, kanlı, visközdür ve koagüle olabilirler. Sıvılar görünümüne göre seröz, fibrinöz, hemorajik, şilöz, psödoşilöz, ampiyem olarak nitelendirilir. Kanlı görünümü olan bir sıvıda hematokrit değeri periferik kan hematokritinin %50'sinden fazla ise hemotoraks tanısı konur (33, 44).

Sıvı çikolata rengine ise plevraya açılmış karaciğer amebiyazisi düşünülür. Hemorajik sıvılarda renk kırmızıdır, beklemiş ise kahverengi olabilir. Hemorajik sıvıya neden olan durumlar sıklıkla, travma, malignite ve pulmoner embolidir (10). Sıvıdaki hemotokrit değeri %1'den az ise anlamlı değildir (44). Sarı-yeşil renkli sıvılar romatoid plöreziyi düşündürürken, siyah renkli sıvılar aspergilloza bağlı olabilir. Berrak ya da kanlı visküz sıvılar mezotelyomayı düşündürür, artmış viskozite hyalüronik asite bağlıdır (21).

Ampiyemlerde de sıvının viskozitesi artar, püy görünümü olabilir. Anaerob mikroorganizmalara bağlı kötü koku saptanabilir, idrar kokusu varsa akla ürinotoraks gelmelidir. Plevral sıvıda yemek partiküllerinin saptanmasıözofagus rüptürünü düşündürür (10, 21, 44).

2.7.2. Plevral Sıvı Mikroskopisi

Normalde plevral sıvı hücre miktarı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır ve mezotel hücre hakimiyeti vardır. Mezotel hücrelerinden sonra ise sıklıkla monositler ve lenfositler bulunur, polimorf nüveli lökosit miktarı ise genellikle düşüktür (51).

Noppen ve arkadaşlarının (52), torakoskopi ile yaptığı gerçek plevral sıvı volümünün ölçüldüğü ilk çalışmada toplam plevral sıvı volümü $0.26 \pm 0.1 \text{ mL/kg}$, total beyaz küre sayısı ise 1.716×10^3 hücre/mL olarak bulunmuştur, sigara içenlerde nötrofil sayısında ufak ama istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Eritrosit miktarı $5000-10000/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda plevra sıvısı kırmızı renk alır. $100000/\text{mm}^3$ 'den fazla eritrosit olduğunda sıvı belirgin hemorajik olur. Torasentez esnasında travmaya bağlı olarak sıvı hemorajik hal almış ise burada renk homojen değildir ve trombositlere de rastlanır. Klasik olarak lökosit miktarı manuel olarak ölçülmesine karşın, son zamanlarda otomatik sayım cihazlarıyla da doğru sonuçlar alınabildiği gösterilmiştir (53).

Mezotel hücreleri yalnızca seröz membranları döşer. Seroza herhangi bir nedenle hasarlandığında mezotelyal hücreler proliferer olur. Histolojik kesitlerde proliferer mezotelyum birkaç sıra olabilir ve papiller formda görülebilir. Bu durumda hücreler sıvıya daha fazla dökülür. Mezotelyal hücrelerde bulunan stoplazmik vakuoller ne musin ne de glikojen ve lipid içerir. Bu adenokarsinomdan ayırımında yardımcı olur (54).

Mezotelyal hücreler gibi histiositler de seröz sıvı örneklerinde hemen daima bulunurlar. Histolojik spesmenlerde romatoid hastalık haricinde multinükleasyon sık görülmesine rağmen seröz sıvılarda nadir görülürler (55).

Lenfositler, hemen her seröz sıvı örneğinde bulunurlar. Küçük lenfositler en yaygın olarak bulunan tiptir ve eritrositlerden hafif büyüktür. İmmünohistokimyasal boyama seröz sıvılardaki lenfositlerin çoğunluğunu T lenfositler olduğunu göstermektedir (56, 57). Bazen küçük lenfositleri küçük hücreli karsinomdan ayırt etmek gerekebilir. İmmünohistokimyasal boyama yardımcı olabilir. Lökosit common antijen (LCA) pozitif olabilir.

Nötrofiller; genellikle pürülan efüzyonlarda görülürler. Tipik nötrofiller, eritrositlerden hafif büyüktür. Lobule nükleus en önemli hücre karakteristiğidir (55).

Eozinofiller; Bazıörneklerde eozinofiller çok sayıda olabilir. Çoğunlukla bilobe nukleusa sahiptir (55). Eozinofil miktarı%10'dan fazla olduğunda eozinofilik efüzyondan bahsedilir. Torasik travma, pnömotoraks, hemotoraks, pulmoner infarktlar, pnömoni, maligniteler, tüberküloz, fungal ve parazitik infeksiyonlar eozinofilik plevral efüzyon oluşturabilir (54, 55, 58). Bununla birlikte olguların üçte birinde neden belli değildir (59).

2.7.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Plevral sıvının eksüda veya transüda ayrımının yapılması, plevral efüzyonların tanısında ilk basamaktır. Torasentezle elde edilen sıvı eksüda ise, etiyolojinin saptanması için daha ileri ve invazif tanısal yöntemlere gereksinim vardır (44,60). Transüda-eksüda ayrımında Light ve arkadaşlarının 1972 yılında ileri sürdüğü kriterler standart yöntemler olarak günümüzde de kullanılmaktadır.

Buna göre, plevra sıvısı proteini/serum proteini >0.5 olması veya plevra sıvısı LDH düzeyinin normal serum LDH değeri üst sınırının $2/3$ 'ünden fazla olması veya plevra LDH/serum LDH >0.6 olması durumunda plevral efüzyon eksüda olarak kabul edilir (61). Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması sıvının eksüda karakterinde olduğunu gösterir, transüda ise bu kriterlerden hiçbirisi bulunmaz. Light kriterleri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Light Kriterleri

Plevral sıvı/serum protein > 0.5
Plevral sıvı/serum LDH >0.6
Plevral sıvı LDH $>2/3$ serum normalinin üst sınırı

Diüretik kullanan ve klinik olarak transüda düşünülen hastalarda bazen Light kriterlerine göre eksüda saptanmaktadır ve gereksiz invazif işlemlere gerek duyulmaktadır. Bu durumlarda öncelikle serum proteini ve plevral sıvı proteini veya serum ve plevral sıvıdaki albumin farkına bakılması önerilmektedir. Eğer serum proteini ile plevral sıvı protein arasındaki fark 3.1 g/dL 'den, albumin farkı ise 1.2 g/dL 'den büyükse, bu sıvı büyük olasılıkla transüdadır, protein farkı ek tetkik gerektirmedikinden daha pratiktir (62).

Transüda vafında plevral efüzyona sebep olan durumlar Tablo 4’da, Transüda-eksüda ayırımında kullanılan bazı parametreler Tablo 5’de ve eksüda vafında plevral efüzyona sebep olan durumlar Tablo 6’de görölmektedir.

Tablo 4: Transüdatif Plevral Efüzyon Nedenleri

Konjestif kalp yetmezliği	Vena cava süperior sendromu
Hipoalbuminemi	Miksödem
Siroz	Glomerulonefrit
Nefrotik sendrom	Periton diyalizi
Meigs sendromu	Böbrek yetmezliği
Pulmoner emboli	Plevraya serebrospinal sıvı sızması
Konstriktif perikardit	Periton diyalizi
Atelektazi	Ürinotoraks

Tablo 5: Transüda-eksüda ayırımında kullanılan diğer parametreler (63)

Parametre	Transüda	Eksüda
Dansite	<1016	>1016
Protein	<3 gr/dl	>3 gr/dl
PS/S Protein	<0.5	>0.5
Albumin farkı	>1.2	<1.2
LDH	<200 İU	>200 İU
PS/S LDH	<0.6	>0.6
Kolesterol	<60 mg/dl	>60 mg/dl
PS/S Kolesterol	<0.3	>0.3
HDL/LDL	>0.6	<0.6
PS/S Bilirubin	<0.6	>0.6
Alkalen fosfataz	<75 İU/dl	>75 İU/dl
PS: Plevral Sıvı PS/S: Plevral sıvısı/Serum Albumin farkı: Serum ve plevra sıvısı albumin farkı		

Tablo 6: Eksüdatif plevral efüzyon nedenleri (63)

Neoplastik Hastalıklar Metastatik hastalıklar (akciğer, meme vb) Mezoteliyoma Lenfoma İnfeksiyöz Hastalıklar Bakteriyel infeksiyonlar Tüberküloz Fungal infeksiyonlar (aspergillozis, blastomikozis, koksidioidomikozis, kriptokokkosis, histoplazmozis) Paraziter infeksiyonlar (kist hidatik, amebiyazis, askariyazis, paragonimiyazis) Viral infeksiyonlar Diğer (aktinomikozis, nokardiyozis) Pulmoner Emboli Kardiyovasküler Hastalıklar Koroner arter by-pass cerrahisi Postkardiyak injuri sendromu Perikardiyal hastalık Gastrointestinal Hastalıklar Pankreas hastalıkları (pankreatit, pankreas psödokisti) Subfrenik apse İntrahepatik apse İntrasplenik apse Özofagus perforasyonu Abdominal cerrahi Diyafram hernisi Endoskopik varis sklerozu Karaciğer transplantasyonu Kolajen Vasküler Hastalıklar Romatoid plörezi Sistemik lupus eritematozus İlaça bağlı lupus İmmünoblastik lenfadenopati Sjögren sendromu Ailevi Akdeniz ateşi Churg-Strauss sendromu Wegener granülomatozu	Kadın Hastalıkları ve Doğum Overin hiperstimülasyon sendromu Fetal plevral efüzyon Postpartum plevral efüzyon Meigs sendromu Endometriozis Lenfatik Sistem Hastalıkları Şilotoraks Sarı turnak sendromu Lenfanjiyomiyomatozis İlaçlara Bağlı Plevra Hastalıkları Nitrofurantoin Dantrolen Metiserjit Ergot alkaloidleri Amiodaron İnterlökin-2 Prokarbazin Metotreksat Klozapin Mitomisin Bleomisin Bromokriptin Diğer Hastalıklar Asbeste maruz kalma Akciğer transplantasyonu Kemik iliği transplantasyonu Sarkoidoz Üremi Tuzak akciğer Radyasyona maruz kalma Suda boğulma Amiloidoz Torakotomi Elektrik yanıkları Ekstramedüller hematopoez Mediastinal kist rüptürü ARDS Whipple hastalığı Sifiliz İyatrojenik plevral efüzyonlar Hemotoraks İdiyopatik Plevral Efüzyonlar
--	--

2.7.3.1. Total Protein

Plevral sıvının transüda, eksüda ayırımında uzun süreden beri kullanılan bir parametredir. Eksüdatif sıvılarda 3 gr/dL üzerinde protein değeri olduğu bildirilmekle beraber günümüzde daha çok plevral sıvı/serum protein oranı kullanılmaktadır. Bu oran 0,5' in üzerinde ise sıvı eksüdatif sıvıdır. Fakat birçok

çalışma göstermiştir ki plevral sıvıdaki total protein ölçümü transüda eksüda ayırımında yetersizdir (64).

2.7.3.2. Albumin

Eksüdatif sıvılar inflamasyon, hasar veya lenfatik obstrüksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. İnflamasyona bağlı plevral mikrovasküler endotelin bozulması sonucu, yüksek protein içerikli serum plevral boşluğa sızarak plevral sıvıya neden olmaktadır. Bu şekilde gelişen plevral sıvı ile serum arasında protein farkı azalmaktadır. Transüdatif sıvılar sistemik faktörlere bağlı olarak kapillerdeki artmış hidrostatik basınç veya azalmış onkotik basınç nedeniyle gelişmekte ve mikro vasküler endotel sağlam olduğundan plevral sıvı ile serum arasındaki protein farkı devam etmektedir. Plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerine göre albumin gradientinin üstün olmadığı ancak özellikle diüretik kullanan olgularda plevral sıvının doğru sınıflamasında katkısı olduğu bildirilmektedir (44).

Plevral sıvı analizinde yapılan çalışmalarla elde edilmiş diğer protein fraksiyonları arasında; Orosomukoid (α 1 asit glikoprotein), α 2 makroglobulin, immunoglobülinler (IgG,A,M), β 2 mikroglobülin, fibrinojen ve fibrinojen yıkım ürünleri, atriyel natriüretik faktör, fibronektin, C-reaktif protein bulunmaktadır. Bu protein fraksiyonları bazı hastalıklarda spesifik olarak artma eğilimi gösterirken hiçbir zaman kesin tanı koydurucu olmamıştır (44, 65).

2.7.3.3. Glukoz

Eksüdatif plevral sıvıların ayırıcı tanısında uzun zamandan beri kullanılan bir parametredir (64). Plevral sıvıda glukoz ölçümlerinin ağızda yapılması önerildiği gibi, herhangi bir zamanda yapılması sonuçları değiştirmemektedir. Plevral sıvıda glukoz düzeyi 60 mg/dL den yüksektir. Glukoz düzeyi 60 mg/dL nin altında ise tüberküloz plörezisi, malign sıvı, romatoid artrit bağli sıvı yada komplike parapnömonik plöreziden şüphelenilmelidir. Düşük glukozun diğer nedenleri arasında paragonimiyazis, hemotoraks, Churg-Strauss sendromu, lupus plöriti ve özefagus rüptürü sayılmaktadır (44, 64). Malign plevral sıvılı olguların yaklaşık %25'inde plevral sıvı glukoz düzeyi 60 mg/dL'nin

altındadır ve hatta 10 mg\dl altında değerlerde tespit edilmektedir (66, 67). Plevral alanda tümör yükü fazla olan olgularda düşük glukoz düzeyleri olduğu, düşük pH ve düşük glukoz düzeyi olan olgularda pozitif sitoloji ve pozitif biyopsi alınma oranının da daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Yine bu olgularda plöredeze yanıtın kötü, yaşam süresinin daha kısa olduğu bildirilmektedir. Lilingston ve arkadaşları ilk kez romatoid artirite bağlı pleural sıvılarda düşük glukoz düzeyini tespit etmiştir (68). Lupusa bağlı pleural sıvılarda glukoz düzeyleri genellikle normaldir. Plevral dokuda artmış glikoliz, pleural sıvıdaki inflamatuvar hücreler, glukozun kandan plevraya transportu, düşük pleural glukoz düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Parapnömonik olguların takiplerinde glukoz düşüyorsa komplike plörezi geliyor demektir (64).

2.7.3.4. Laktat Dehidrogenaz

Plevral sıvı LDH düzeyi eksüda-transüda ayırımında yararlı bir parametredir. Light kriterlerine göre pleural sıvıLDH düzeyi >200 U/L veya pleural sıvı\serum LDH oranı>0,6 ise sıvı eksüda olarak kabul edilmektedir. LDH aktivitesi pleural sıvı içeriği ile ilişkilidir. Hemorajik ve nekrotik materyel içeren sıvılarda LDH düzeyi etkilenmektedir. Plevral sıvı LDH düzeyi pleural inflamasyon derecesinin güvenilir bir göstergesidir. Tekrarlayan torasentezlerde LDH düzeyi progresif olarak artıyor ise pleural aralıkta inflamasyonun derecesi artmıştır ve tanıda agresif yaklaşım gerekmektedir. LDH'nın 5 izoenzimi vardır. Vergon ve arkadaşları ampiyemde granulositlerin artmasından dolayı izoenzim paterninin LDH 1'den LDH 5'e doğru kaydığını, LDH 5 izoenziminin malign sıvılarda artarken benign sıvılarda azaldığını saptamışlardır (69). Visseral ve pariyetal pleura hücrelerinin LDH 4-5 izoenzimlerden zengin olduğu ve malign mezotelyomada bu enzimlerin düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanserinde LDH 5 izoenziminin düşük olduğu gösterilmiştir (44, 70).

2.7.3.5. Amilaz

Eksudatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametredir. Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeylerinde pankreatik hastalık, malign tümör veya özefagus rüptürü araştırılmalıdır. İnflamatuvar pankreatik hastalığı olanların %10'unda pleural

inflamasyona bağılı sıvı görülmektedir. Malign sıvıların %10'unda amilaz düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Malign sıvıların %50'sinde plevral sıvıyla beraber serum amilaz düzeyinin de arttığı bildirilmiştir. Özellikle adenokarsinom tanısı olan plevral sıvılı akciğer kanserleri olgularda amilaz düzeyinin artmış olduğu bildirilmektedir (71, 72).

2.7.3.6. Plevral Sıvı pH ve pCO₂

Plevral sıvının pH'sı bazen tanıda yardımcı yararlı olabilmektedir. Transudaların pH'sı kana eşit veya hafif yüksektir. Plevral sıvının pH'sı arteriyel pH ile birlikte ölçülmelidir. Ancak sıvının anaerobik koşullarda heparinize şırıngaya alınıp buzda taşınması pH'daki değişiklikleri önlemek için gereklidir. Genellikle glukozu düşük ve LDH'sı yüksek sıvıların pH'sı düşüktür. PH'sı 7.20'den düşük bir plevral sıvı aspirasyonu sıvının pH'sının serum pH'sından 0.15 ünite düşük bulunması koşuluyla komplike sıvı anlamındadır.

Parapnömonik sıvının pH'nın düşük bulunması, ampiyem ve septalı multiloküle sıvı gelişme riski gösterir (64, 73). Sıvı pH'nın <7.10 veya 7.0 den düşük ölçülmesi tüp drenaj endikasyonudur. Sistemik asidoz ve Proteus enfeksiyonlarında sıvı pH'sı yarırsızdır. Böyle bir sıvının etyolojisi şunlardan birisidir: komplike parapnömonik plörezi, özefagus rüptürü, romatoid artirit, tüberküloz, malignite, hemotoraks, sistemik asidoz, paragonimiazis, sistemik lupus eritematozis ve ürinotoraks. Plevral sıvı pH'nın 6,8'den düşük bulunması ampiyem veya özefagus ile plevra arasında bir fistül tanısına işaret eder. Ampiyemde asidoz nedeni, lökositlerden CO₂ ve laktik asit üretilmesidir (64, 73).

2.7.3.7. Kolesterol ve Trigliserid

Şiloz ve psödoşiloz efüzyonların ayrımı plevra sıvısında trigliserid konsantrasyonu ölçülerek yapılır. Plevra sıvısı trigliserid düzeyi 110 mg/dl' nin üzerinde ise kesin şilotorakstır ve 50 mg/dl altında olan sıvılarda şilotorakstan uzaklaşılır (1, 17). Santrifuj edildiğinde berraklaşan sıvı da yine şiloz sıvı olduğunu düşündürür. Transuda-eksuda ayrımında plevral sıvı kolesterol düzeyinin 55 mg/dl'nin üstünde olması ve plevral sıvı kolesterol düzeyi/serum kolesterol düzeyi oranının 0.3'ün üzerinde olması kriter olarak kullanılabilir (74).

2.7.3.8. Bilirubin

Plevral sıvı bilirubin değeri/serum bilirubin değeri 0.6'nın üzerindeyse sıvının eksuda özelliğinde olması % 90 oranında doğrudur (1, 75).

2.7.3.9. Lizozim

Nötrofil ve makrofajlardan salınan bir enzim olan lizozim tüberküloz plörezi, romatoid plörezi ve ampiyemde yükselir. 20 µg/ml'nin üzerinde olan plevral sıvı lizozim düzeyi, tüberküloz plöreziyi malign efüzyondan ayırır (1).

2.7.3.10. Tümör Belirleyicileri

Karsinoembriyonik antijen (CEA) onkofetal proteinlerden birisidir ve malign epitelyal karsinomlarda serum düzeyleri artar. Bronkojenik karsinomlarda CEA'nin serum düzeyleri %30-60 hastada yükselir (% 40-60 KHDAK, % 20-40 KHAK) (61).

Nöron spesifik enolaz (NSE) santral ve periferik sinir sisteminin nöronlarında ve APUD (amine precursor uptake decarboxylation) hücrelerde bulunan enolazın bir izoenzimidir. Küçük hücreli akciğer kanserlerinin % 75'inde NSE artmış olarak bulunur. Bunun yanı sıra küçük hücreli olmayan akciğer kanserine bağlı plevral efüzyonlarda sadece % 5-15 oranında yükselmiş düzeyleri saptanabilmektedir (74, 76, 77). Bunların dışında birçok klinik çalışmada malign efüzyonlarda ferritin, alfa-1 asit glikoprotein, beta-2 mikroglobulin, cyfra 21-1 gibi bazı tümör belirleyicilerin yüksek olduğu bildirilmiştir (77). Biyomarkerlar standart sitolojik incelemelerle sonuç alınamayan durumlarda yardımcıdır. Sıvıda tek başına tanı koyacak bir biyomarker yoktur Karcinoembryonic antijen [CEA], carbohydrate antigen [CA] 125, CA 15-3, CA 19-9, cytokeratin fragment CYFRA 21-1 gibi biyomarkerler çalışılmıştır. Mezotelin plevral mezotelyoma tanısında serum ve plevra seviyesiyle yüksek spesifiteye fakat düşük duyarlılığa sahiptir (114).

2.7.4. Plevral Sıvının Sitolojik incelemesi

2.7.4.1.Nötrofil Lökositler

Eksuda özelliğinde sıvılarda lökosit sayısı 1000/mm³'den fazladır. Ampiyem ve parapnömonik sıvılarda 10000/mm³ lökosit vardır. Plevra sıvısında lökositin arttığı başlıca hastalıklar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Nötrofillelerden Zengin Plevral Sıvılar

Pnomoni	Malignite
Ampiyem	Kollajen Vasküler Hastalıklar
Pulmoner Emboli	Diafragma Altı apse
Akciğer Apsesi	Coxacki Virüs Enfeksiyonu
Pankreatit	

2.7.4.2. Lenfositler

Eksuda özelliğindeki plörezilerde beyaz kan hücrelerinin % 50'den fazlası küçük lenfositlerden oluşmuşsa malign veya Tb plörezi düşünülür. Lenfositlerden zengin plörezi nedenleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

2.7.4.3. Eritrositler

Hemorajik sıvılarda 5000-10000 mm³ eritrosit bulunur. Başlıca hemorajik sıvı nedenleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Lenfosit ve eritrositlerden zengin sıvının başlıca nedenleri

Lenfosit Zengin Plevra Sıvı Sebepleri	Eritrosit Zengin Plevral Sıvı Sebepleri
Malignite	Akciğer Kanseri
Tüberküloz	Pulmoner Emboli
Lenfoma	Tüberküloz
Pnomoni	Mezotelyoma
Miksödem	Coxsacki Virüs Enfeksiyonları
Mantar Hastalıkları	Pankreatit

2.7.4.4. Mezotel Hücreleri

Plevra sıvısında mezotel hücrelerinin az veya bol miktarda görülmesi ile bazı hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılabilir. Plevra sıvısında bol mezotel bulunması tüberküloz tanısından uzaklaştırır. Tablo 9'da mezotel hücresi içeriğine göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar görülmektedir.

Tablo 9: Mezotel hücresi içeriğine göre plevra sıvıları

Mezotel Hücrelerinden Zengin Plevral Sıvı Nedenleri	Mezotel Hücrelerinden Fakir Plevral Sıvı Nedenleri
Mezotelyoma	Tüberküloz
Pulmoner Emboli	Ampiyem
Kollajen Vasküler Hastalıklar	Karsinomatozis
	Sarkom

2.7.4.5. Malign Hücreler

Malın plörezilerde, plevral sıvı sitolojisinin tanıya ulaşmada % 40-90 oranında rolü vardır (17). İlk incelemede ortalama % 60 oranında tanı oranı varken, ikinci örnekte bu oran % 15 daha artar (117, 118). Sıvıda sitolojik incelemenin tanısal değeri tümörün tipiyle de değışiklik gösterebilir. Akciğer kanserlerinde adeno kanser de tanı oranı % 78 iken, küçük hücreli kanserde tanı oranı %53, squamöz kanserde oran % 25'lerde kalmaktadır (117). Hızlı, etkili ve noninvaziv bir yöntemdir. Tanı oranı gönderilen sıvının miktarı ile orantılı değildir (119).

2.8. Malign Plevral Efüzyonlarda Tedavi

Malın plevral efüzyon tedavisi, hastanın genel durumu, semptomları ve beklenen yaşam süresine göre değışebilir. Sistemik tedavi ile küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, meme, over, tiroid kanseri, prostat, germ hücreli tümörlerde malın plevral efüzyon kontrol altına alınabilir. Malın plevral efüzyonlu hastaların tedavisinde amaç, semptomları azaltmak, hastanın hastanede kalış süresini azaltmak ve ve gelişebilecek komplikasyon olasılığını en aza indirmek olmalıdır. Malın plevral efüzyonu olan hastaların tedavisi sadece torasentez, toraks tüpü veya ince çaplı katater yoluyla sıvıların drenajı mümkün değildir. Malın plevral efüzyonu olan hastalarda plevral efüzyon genellikle kısa sürede nükseder. Malesef bu hastaların birçoğu sistemik tedaviden fayda görmez. Bu yüzdende farklı tedavi yöntemlerine gereksinim duyulur. Malın plevral sıvı drenajının yanında sıvının tekrar birikmesini önleyecek plöredesis gibi başka bir palyatif yönteminde eklenmesi de gerekmektedir (79). Plöredesis iki yöntemle yapılır.

2.8.1.Cerrahi Plöredezis

Cerrahi plöredezis; torakotomi veya VATS ile plörektomi (parsiyel yada total) veya plevral abrazyondur (80). Plevral effüzyonlarda genel durumu iyi olan, seçilmiş vakalarda cerrahi bir palyatif tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Torakotomi günümüzde yerini neredeyse tamamen vats'a bırakmıştır.Plörektomi sıklıkla efektiftir, ama yüksek bir perioperatif mortalite ve komplikasyon oranına sahiptir.

2.8.2. Kimyasal Plöredezis

Çeşitli kimyasal maddeler plöredez yapmak amacıyla kullanılmaktadır. Spesifik kimyasal ajanların etkinliğinin değerlendirilmesi, yayınlanmış, çalışmaların az sayıda hastayı değerlendirmeye almaları, değişik tekniklerin kullanılması, uyuşmayan kriterlerin kullanılması ve/veya deneklerin değişik zaman dilimlerinde izlenmelerinden dolayı yeterince açıklığa kavuşmamıştır.

Hastalığın progresyonu değişkendir ve ölüm bazen plöredezden sonraki ilk ayda olmaktadır. Kimyasal ajanların hepsi, aynı hasta popülasyonunda, benzer şartlar altında doğrudan karşılaştırılmamıştır. Bazı çalışmalarda, yan etkiler ciddi bir şekilde ele alınmamıştır, karşılaştırma yapmak zordur.

2.8.3. Plöredez Ajanları

2.8.3.1. Tetrasiklinler

Enjekte edilebilen tetrasiklin ve minosiklin daha çok deneyim kazanılmış üç tetrasiklin türevidir. Tetrasiklin artık piyasada bulunmamakla birlikte, yıllarca kimyasal plöredezde başarıyla kullanılmıştır. Tetrasiklin etkileri, primer olarak fibrozan özelliklerine bağlıdır. Tavşan modellerinde tetrasiklin ve minosiklinin doza bağlı olarak şiddetli bir inflamatuvar yanıt ve yaygın plevral fibrozis ve simfizis oluşturdıkları bildirilmiştir (81).

2.8.3.2. Doksisiklin

Bir tetrasiklin analogu olan doksisiklin, tetrasiklinin yerini almıştır. Plöredezis çalışmaları doksisiklinin klinik başarı oranlarının, tetrasiklininkine benzer olduğu gösterilmiş olmakla birlikte doksisiklin ve tetrasiklini doğrudan

karşılaştıran çalışmalar yoktur. Çalışmaların çoğunda 50–100 cm³ serum fizyolojik içinde sulandırılmış 500 mg doksisiklin kullanımı tavsiye edilmektedir. Ağrı ensik görülen komplikasyondur (83).

2.8.3.3. Antineoplastik Ajanlar

Bleomisin gibi antineoplastik ajanlar da malign plevral efüzyonların tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (85). Çalışmaların çoğunda 50–100 cm³ serum fizyolojik ile sulandırılmış 60 IU bleomisin dozu kullanılmıştır. Doksisiklinden farklı olarak bleomisin tetrasiklin ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda bleomisin tetrasikline benzer veya daha yüksek başarı oranları bildirilmiştir. Küçük çaplı katater kullanarak doksisiklin ile bleomisin plöredezini doğrudan karşılaştıran bir çalışma benzer sonuçlar bulmuştur. Bleomisinin dezavantajı fiyat olarak pahalı olmasıdır (83).

2.8.3.4. İodopovidon

Topikal bir antiseptiktir. Kolay ulaşılabilir ve en ucuz sklerozan ajanlardan biridir. Mukozal yüzeyden büyük ölçüde absorbe edilir ve serum iyod konsantrasyonu artar. Tiroid glandında absorbe edilebilir. Tükürükte, terde ve sütte görülebilir ve idrarla değişmeden vücuttan atılır. Plöredez amacı ile kullanımından önce hastanın iyod alerjisi olup olmadığı ve tiroid disfonksiyonları açısından mutlaka sorgulanmalıdır. İkiyüzaltmışbeş hastayı içeren ve iodopovidon kullanılan bir metaanalizde başarı oranı ortalama % 90.6 bulunmuştur ki bu da talka benzerdir. Ateş, göğüs ağrısı ve hipotansiyon en sık görülen komplikasyonlarıdır.

Çağlayan ve ark tarafından iodopovidon kullanılarak, küçük çaplı katater ve tüp torakstomi ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada, plöredez etkinliği % 88.4 bulunmuştur. Olguların % 32.5 plöredeze bağlı komplikasyon gelişmiştir. Ağrı (% 16.2) ve ateş (% 6.9) en sık gözlenen komplikasyonlardır (8).

2.8.3.5. Diğer

Plöredezis için kullanılan diğer sklerotik ajanlar otolog kan ürünleri, Corynobakterium parvum, gümüş nitrat, iodopovidin, interlökinler, interferonlar, sisplatindir (84).

2.8.4. Talk Plöredezis

Talk ilk olarak 1935 yılında plöredez amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Yapısı $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$, şeklindedir. Bir miktar kalsiyum, alüminyum ve demir orijinine göre bulunabilir. Magnezit, dolomit, kaolinit, serpentin, quartz gibi farklı minerelleri kapsayabilirler. Tıbbi amaçlı kullanılan talkta asbest yoktur. Amerika’da kullanılan talkın partikül büyüklüğü 15 micron iken, Avrupa’da ve bizde kullanılan Steritalc’in ortalama çapı 31 mikrondur (115). Talkın sterilizasyonunda, kuru ısı, x ışınlanması ve etilen oksit gaz ile sterilizasyon metodlarının tümü etkili sterilizasyon sağlar. Sterilize talk eczane raflarında en az 1 yıl kültür negatif olarak kalır. Talk uygulanırken tüp torakostomi dışında küçük drenaj kateterleri de kullanılabilir. Uygulama metodu analiz edildiğinde insuflasyon uygulama ile süspansiyon şeklinde uygulama yöntemlerinin başarı oranları %91 gibi benzer bulunmuştur (85, 86).

2.8.4.1. Talk Süspansiyonu

Süspansiyon, talkın SF ile karıştırılması ile yapılır. 10 ile 250 ml arasında değişen hacimlerde serum fizyolojik kullanılmaktadır. Standart göğüs tüpleri (18-24F) veya küçük çaplı kateterler (10-12 F) sulandırılmış talk ile plöredezde başarı ile kullanılmaktadır. 50 ml SF içinde 4-5g’lık bir talk dozu göğüs tüpü veya küçük çaplı kateter içinden verilir. Plöredezden 48-72 saat sonra drenaj hala devam ediyorsa aynı doz tekrar uygulanır (82,87).

2.8.4.2. Talk İnsuflasyonu

Malign efüzyonlarda plevral boşluk içine talk verilmesinde en yaygın yöntem olup genellikle Torakoskopik yardım altında yapılan toz şeklinde talk uygulamasıdır. Sıklıkla 5 mg’lık doz önerilir. 24-32F bir göğüs tüpü daima takılır. Plevral sıvı 100 ml’nin altına düşünceye kadar göğüs tüpü bekletilir. Bu miktarın altında ise tüp çekilir (81,88).

2.8.4.3. Talk Plöredezinde Mekanizma

Metabolik olarak aktif mezotel hücrelerine talkın bağlanmasıyla interlökin-8 orijinli nötrofiller plevral boşluğa geçerler. Bu genellikle makrofaj birikiminden

sonra olur. Talk ile uyarılan makrofajlar interlökin-8 ve makrofajlar protein-1 salınımına neden olur. Mezotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin bulunmasıyla inflamatuvar cevapta artış görülür. Başarılı bir talk plöredesinde plevral fibrinolitik aktivite azalır bu da koagülasyon basamaklarının rolünün önemini gösterir. Sonuç olarak talkın uygulanmasından sonra mezotel hücrelerinden orijin alan plevral sıvıdaki fibroblast growth faktörde hızlı bir artış görülür (87, 88).

2.8.4.4.Uygulama

Plevral sıvının tamamen boşaltılması plörediz işleminin başarılı olmasında en önemli faktördür (88). Plörediz işlemi genellikle tüp torakostomi veya küçük çaplı kateterler (10-12 F) yoluyla ile gerçekleştirilir. Kateter, mümkün olduğunca, diafragmaya en yakın seviyeden, genellikle orta axiller hat ile 6.-8. interkostal aralığın kesiştiği yerden yerleştirilir.

Drenaja akciğerin ekspanse olduğu ve İnterkostal aralıktaki plevral sıvının tamamen boşaldığı görülene kadar devam edilir. Drenaj sonrası akciğerlerin tamamen ekspanse olduğu ve sinüslerin açık olduğu görülmelidir. Tüp yada kateterden premedikasyon amacıyla lokal anestezi madde uygulandıktan sonra sklerozan ajan yaklaşık 150 ml serum fizyolojik ile sulandırılıp plevral aralığa verilir ve sonrasında kateter klemplenir. Sklerozan maddenin tüm plevral yüzeye temas etmesi için 2 saat süreyle hastanın her 10 dakikada bir pozisyon değiştirmesi sağlanır. Daha sonra kateter serbest drenaja bırakılır ve günlük drene olan plevral sıvı miktarı 100-150 mL'nin altına ininceye kadar drenaj takibi yapılır. Günlük drenaj miktarı istenen seviyeye inince tüp yada kateter çekilerek işlem sonlandırılır.

Malign plevral efüzyonlu hastalarda plörediz işlemi 48 saat içerisinde tamamlanarak hastaların hastanede kalış süreleri azaltılabilir. Hastaya kateter takıldıktan sonra günlük drenajın azalması beklenmeden, plevral aralıktaki biriken sıvının tamamen boşaldığı ve radyolojik olarak akciğerlerin tam ekspanse olduğu görüldükten sonra plörediz işlemi yapılır. Plörediz sonrası çekilen kontrol PA akciğer grafisinde tam reekspansiyon devam ediyorsa kateter çekilerek işlem sonlandırılır.

2.8.4.5. Plöredeizde Başarının Değerlendirilmesi

1) **Tam cevap:** Plevral sıvıya bağlı oluşan semptomların gerilemesi ve çekilen akciğer grafisinde plevral sıvının saptanmamasıdır.

2) **Kısmi cevap:** Plevral sıvıya bağlı oluşan nefes darlığı şikayetinin gerilemesi, radyolojik değerlendirme sonrasında başlangıca göre %50'den daha az sıvı olması ve terapötik torasenteze gerek duyulmamasıdır.

3) **Başarısızlık:** Hastada nefes darlığı şikayeti oluşturacak veya radyolojik olarak %50'den fazla plevral sıvı birikmiş olmasıdır (Torasentez ihtiyacı doğuracak semptom ve radyolojik bulguların olması).

2.8.4.6. Talk Plöredezin Komplikasyonları

Plörodezis amacıyla kullanılan sklerozan maddelere bağlı en sık görülen yan etki göğüs ağrısı(%7-15) ve ateştir (%10-30). Ateş karakteristik olarak talk uygulanmasında 4-12 saat sonra oluşmuş ve 72 saate kadar sürmüştür. Ağrının derecesi talk ile ilişkili olup yoktan çok şiddetliye kadar rapor edilmiştir. Aritmi, kardiak arrest, myokard enfarktüsü, göğüs ağrısı veya hipotansiyon gibi kardiovasküler komplikasyonlar saptanmış olup bu komplikasyonlar uygulanan işleme veya talka bağlansa da net olarak kanıtlanamamıştır.

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), akut pnömoni, ve respiratuar yetmezlik hastalıkları hem talk pudra hemde talk bulamacı uygulanması sonrasında bildirilmiştir (105).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında Ocak 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasında malign plevral efüzyon nedeniyle ince çaplı kateter yoluyla steril talk pudra kullanılarak plöredezis veya hızlı plöredezis yapılan 53'ü erkek 43'ü kadın olmak üzere toplam 96 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı.

Çalışma Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Fakülte Etik Kurulu tarafından 22.05.2017 tarih ve 123 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

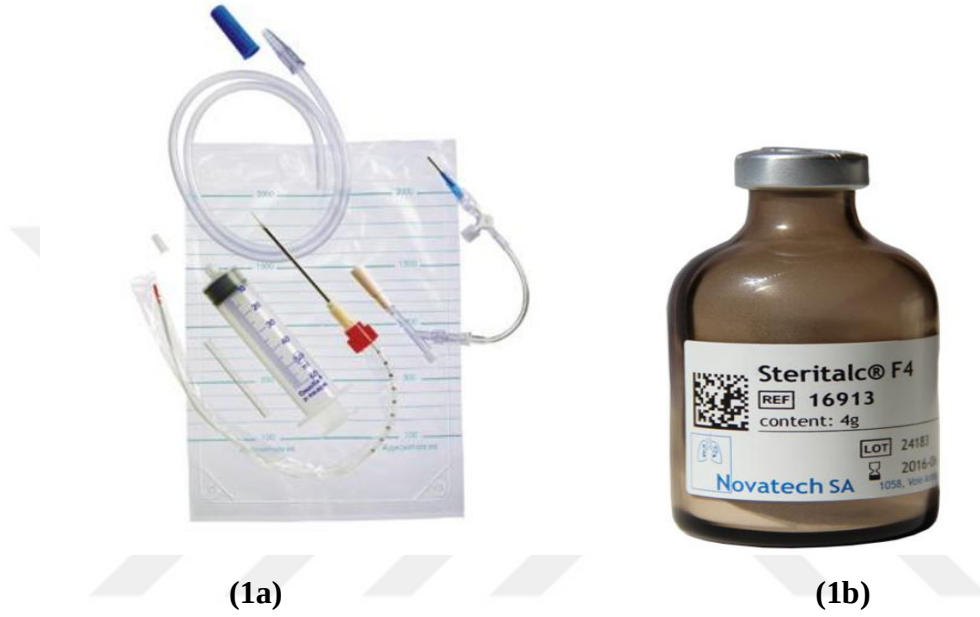
- 1) Plevra sıvısının sitolojik analizi veya plevra biyopsisi ile kanıtlanmış malign plevral efüzyonu olan hastalar.
- 2) Sıvıya bağlı semptomların olması (Nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük).
- 3) Plevral sıvı drene edildikten sonra akciğer grafisinde akciğerlerin tam ekspansiyon olması ve kostofrenik sinüsün açılmış olması.
- 4) Tahmin edilen sağkalım süresinin en az 3 ay olması.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) Radyolojik incelemede akciğerin ekspansiyonunu engelleyecek belirgin plevral kalınlaşma olan hastalar.
- 2) Plevral sıvının olduğu hemitoraksta, total ya da reekspansiyona engel olacak atelektazisi olan hastalar.
- 3) Genel durumu kötü ve tahmin edilen sağkalım süresi 3 aydan az olan hastalar.
- 4) Akciğer ekspansiyonunun gecikmesi durumunda.
- 5) Plöredez işlemi 48 saatte tamamlanamayan hastalar.

Kliniğimizde yapılan çalışmada; malign plevral efüzyon nedeniyle küçük çaplı katater (pleurocan, Braun, Melvanger, Germany) (Resim1a) + 4gr steril talk pudra ile plöredezis (Resim1b) (Grup-I) ve küçük çaplı katater (pleurocan, Braun, Melvanger, Germany) + 4gr steril talk pudra ile hızlı plöredezis (Grup-II) uygulanan 96 olgu Grup-I ve Grup-II olarak iki gruba ayrıldı. Grup I' deki (n=53)

hastalara küçük çaplı katater ile plöredezis, Grup II'deki (n=43) hastalara da küçük çaplı katater ile hızlı plöredezis uygulandı. Fakat grup I deki 5 hasta ve grup II de 2 hasta normal takip süresini doldurmadan öldüklerinden çalışmaya dahil edilmedi. Grup-I'de 11 hasta, Grup-II'de 4 hasta plöredezis sonrasında takibimizden çıktığı için çalışmamıza alınmamıştır.



Resim 1a-1b: Steril talk pudra görünümü

Kliniğimizde, malign plevral effüzyon saptanan, klinik ve radyolojik değerlendirme sonrasında çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip hastalara öncelikle torasentez uygulandı.

Torasentez ile steril şartlarda alınan plevral sıvı ve eş zamanlı alınan kan numunesi biyokimyasal ve sitolojik inceleme amacıyla laboratuvara gönderildi. Plevral sıvı ve kan örneklerinde glukoz, LDH, total protein, albumin, pH düzeylerine bakıldı.

Grup-I hastalarda, uygun saha temizliğini takiben posterior aksiller hat 6. interkostal aralıktan lokal anestezi altında B-Braun Melsulgen AG marka (Germany-Melsulgen) 12 F ince kateter uygulandı (Resim 2a,2b). İnce çaplı kateter uygulandıktan sonra kataterden günlük drene olan plevral sıvı miktarı 100 mL'in altına düşene kadar takip edildi. Hastalara akciğer grafisi çekilerek, akciğerin tam ekspanse olduğu ve kostofrenik sinüsün açıldığı görülmesi halinde ince çaplı

kataterden pleural aralığa 10 cc Bupivacaine HCL 20 mL serum fizyolojik ile sulandırılarak verildi ve premedikasyonu sağlandı. Sonrasında 4 gr steril talk pudra 150 mL serum fizyolojik ile sulandırılarak pleural aralığa verildi. Sklerozan ajan verildikten sonra 4 saat boyunca katater kapalı tutularak hastanın sık sık pozisyon değiştirmesi sağlandı. Bu süre sonunda kateter serbest drenaja bırakıldı. Günlük drenaj 100 mL'in altına indiğinde ince çaplı kateter sonlandırıldı.



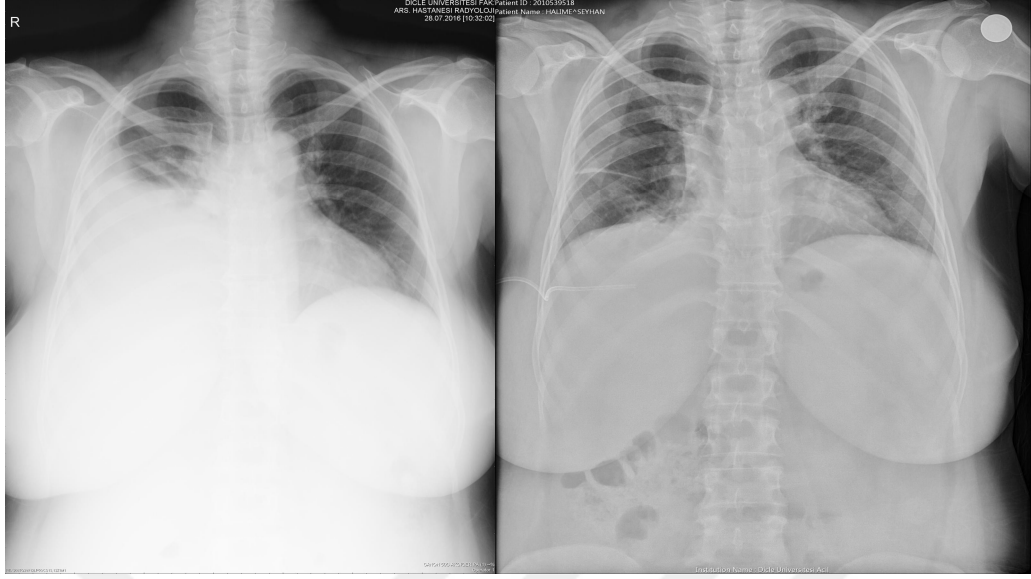
(2a)



(2b)

Resim 2a-2b: İnce çaplı kateter uygulama görüntüsü

Grup-II hastalarda da işlem için B-Braun Melsulgen AG marka (Germany-Melsulgen) 12 F ince kateter kullanıldı. Lokal anestezi altında, posterior axiller hatta 6. interkostal aralıktan kateter plevral aralığa uygun saha temizliği ve örtümü sonrasında yerleştirildi ve serbest drenaja bırakıldı. Hastalar monitörize edildi ve olası reekspansiyon ödemi engellemek için plevral sıvı gerekliliğinde kontrollü ve kademeli boşaltıldı. İnce çaplı kateter uygulanması hemen sonrasında 1000 cc, 24 saatte ise en fazla 2000 cc sıvı drenajına izin verildi. Hastalarda göğüs ağrısı ve öksürük gelişmesi halinde drenaj miktarına bakılmaksızın kateter kapatıldı. Plevral sıvının tamamen boşalması sonrasında hastalara akciğer grafisi çekildi. Akciğerin ekspansiyonu ve kostofrenik sinüsün açıklığı değerlendirildi (Resim 3a, 3b). Radyolojik değerlendirme sonrasında akciğer ekspansiyonu görüldükten sonra günlük drenaj miktarına bakılmaksızın plöredez işlemine geçildi. 20 mL serum fizyolojik ile dilüe edilmiş 10 cc Bupivacaine HCL plevral aralığa kateter yolu ile verilerek premedikasyon sağlandıktan sonra 4 gr steril talk pudra ve 150 ml serum fizyolojik karışımı yine kateter ile plevral aralığa verildi. Kateter 4 saat boyunca kapalı tutuldu. Bu sürede hastanın sık sık pozisyon değiştirmesi (yatar pozisyonda rotasyon) sağlandı. Kateter açıldıktan sonra, negatif basınç uygulamasının sonrasında günlük drenaj miktarına bakılmaksızın kateter çekilerek işlem sonlandırıldı. En fazla 48 saat içerisinde kateter uygulaması ve plöredez işlemi gerçekleştirildi.



(3a)

(3b)

Resim 3a, 3b: Hızlı plöredezis yapılan bir hastada,ince çaplı kateter öncesi ve sonrasında çekilen PA akciğer grafileri

Plöredez işlemi esnasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar açısından hastalar 24 saat boyunca gözlem altında tutuldu. Vital bulgu takipleri yapıldı. Taburcu edilen hastalara nefes darlığı veya göğüs ağrısının tekrar başlaması durumunda tekrar kliniğimize başvurmaları,şikayetlerinin olmaması durumunda ise 1. ayın sonunda kontrole gelmeleri söylendi.

Plöredezis cevabının değerlendirilmesi

1) Tam cevap: Plevral sıvıya bağlı oluşan semptomların gerilemesi ve çekilen akciğer grafisinde plevral sıvının saptanmamasıdır.

2) Kısmi cevap: Plevral sıvıya bağlı oluşan nefes darlığı şikayetinin gerilemesi, radyolojik değerlendirme sonrasında başlangıca göre %50'den daha az sıvı olması ve terapötik torasenteze gerek duyulmamasıdır.

3) Başarısızlık: Hastada nefes darlığı şikayeti oluşturacak veya radyolojik olarak %50'den fazla plevral sıvı birikmiş olmasıdır (Torasentez ihtiyacı doğuracak semptom ve radyolojik bulguların olması).

Elde edilen veriler istatistiksel olarak Ki-kare testi, student t, lojistik regresyon analizi testleri ile analiz edildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, Ocak 2010 ve Aralık 2016 tarihleri arasında malign plevral efüzyon saptanan ve ince çaplı katater yoluyla plöredezis yapılan 96 hasta incelendi. Bu olgulardan 53'üne ince çaplı kateterden 4 gr steril talk pudra uygulanarak plöredezis yapıldı (Grup-I), 43'üne ince çaplı kateterden 4 gr steril talk pudra uygulanarak hızlı plöredezis uygulandı (Grup-II). Olgularımızın yaş ortalaması 59,48 (23 - 104) idi. Plöredez (grup-I) grubu olguların 28'i erkek, 25'i kadın, hızlı plöredez (grup-II) grubu olguların 25'i erkek, 18'i kadındı.

Grup I de 30 (% 56,6) hastada tam cevap, 12 (% 22,6) hastada parsiyel yanıt olmak üzere toplam 42 (% 79,2) hastada başarı sağlanırken, 11 hasta (% 20,8) başarısız kabul edildi. Grup II de ise olguların 18'inde (% 41,9) tam cevap, 14 (% 32,6) hastada parsiyel cevap olmak üzere toplam 32 (% 74,4) hastada başarı sağlanırken 11 hasta (% 25,6) başarısız kabul edildi (Tablo 10). İstatiksel olarak Grup-I ve Grup-II olguların başarı oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10: Grup I ve grup II'deki başarı oranları

	Tam Başarı(%)	Parsiyel Başarı(%)	Başarısız(%)
Grup-I	%56,6	%22,6	%20,8
Grup-II	%41,9	%32,6	%25,6

İstatiksel olarak Grup-I ve Grup-II'de başarı sağlanan olguların Ph, plevral sıvı LDH, plevral sıvı total protein ve plevral sıvı glukoz değerlerinin ortalaması karşılaştırıldı (Tablo 11).

Tablo 11: Heriki grupta başarı sağlanan hastalardaki plevral sıvının ortalama biyokimyasal değerleri

	<i>Grup-I(ort.)</i>	<i>Grup-II(ort.)</i>	<i>P değeri</i>
Plevral sıvı Ph	7,40	7,33	p<0,05
Plevral sıvı Ldh (U/L)	473,6	456,4	p>0,05
Plevral sıvı Albumin(gr/dl)	2,08	2,28	p>0,05
Plevral sıvı Glukoz(mg\dl)	112,2	110,8	p>0,05
Plevral sıvı T.protein(gr/dl)	4,08	4,45	p>0,05

Grup I plevra Ph\ Grup II plevra Ph oranları arasında anlamlı fark mevcuttu. (p<0,05) Grup I plevra LDH\ Grup II plevra LDH (p>0.05), Grup I total protein\ Grup II total protein (p>0.05), Grup I plevra albumin\ Grup II plevra albumin, Grup-I plevra glukoz\Grup-II plevra glukoz (p>0,05) oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Grup-II de başarı sağlanan ve sağlanamayan hastaların plevral sıvısında ölçülen Ph, Ldh, glukoz, albumin ve total proteinin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 12).

Tablo 12: Grup-II de başarı sağlanan ve sağlanamayan hastaların plevral sıvısında ölçülen Ph, Ldh, glukoz, albumin ve total proteinin ortalama değerleri

	Başarılı(ort.)	Başarısız(ort.)	P değeri
Plevral sıvı Ph	7,32	7,38	p>0,05
Plevral sıvı Ldh (U/L)	491,3	354,7	p>0,05
Plevral sıvı Albumin(gr/dl)	2,38	1,98	p>0,05
Plevral sıvı Glukoz(mg\dl)	113,5	96,3	p>0,05
Plevral sıvı T.protein(gr/dl)	4,34	4,78	p>0,05

Grup-II'de, plöredizde başarı sağlanan hasta grubu ile başarı sağlanamayan hastaların plevral sıvı ph,albumin,t.proteinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Plevra sıvı LDH düzeyinin yüksek olması(>1000 IU\L) plöredizis başarısını etkilediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda grup-II'de başarılı plöredizis saptadığımız hastaların ortalama plevral sıvı ldh değeri 491,3 (U/L) iken,başarısız olarak kabul ettiğimiz hastaların ortalama plevral sıvı ldh değeri 354,7 (U/L) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

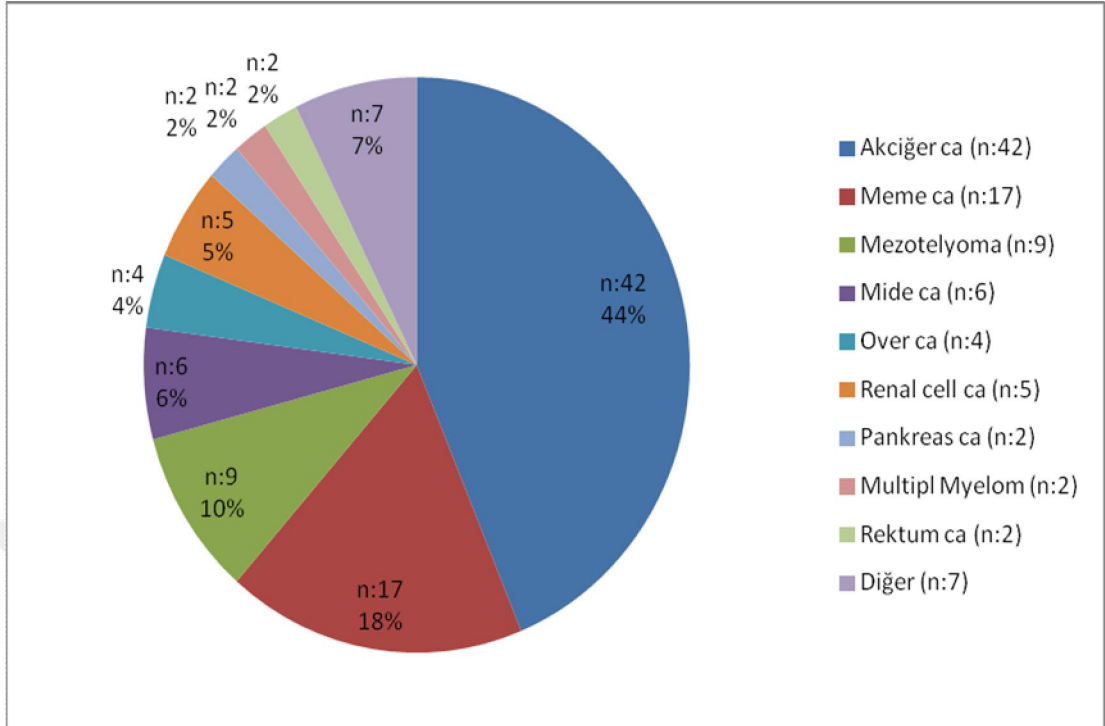
Yapılan çalışmalarda plevra sıvı glukoz değerinin düşük olması(<60 mg\dl) plöredizis başarısını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda grup-II'de başarılı plöredizis saptadığımız hastaların ortalama plevral sıvı glukoz değeri 113,5 mg/dl iken,başarısız olarak kabul ettiğimiz hastaların ortalama plevral sıvı glukoz değeri 96,3 mg/dl saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark sapanmadı ($p>0,05$).

Grup-I'de hastanede kalış süresi ortalama 11,4 gün iken,grup-II'de 3,7 gün olarak saptanmış olup,istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Grup-I'de ince çaplı kateter uylanması ile plördezis arasında geçen süre ortalama 6,3 gün iken, Grup-II'de 1,6 gün olarak saptandı.

Çalışmamızda,malign plevral efüzyon nedeniyle plöredizis yaptığımız hastalardaki primer maligniteler sıklık sırasına göre akciğer karsinomu ($n=42$ % 44) ve meme karsinomu ($n=17$ % 18) idi. Bunları malign plevral mezotelyoma ($n=9$ % 10), mide ca ($n=6$ % 6), over karsinomu ($n=4$ % 4) takip ediyordu.

Tablo 13: Malign plevral efüzyon nedenleri



Çalışmamızda, her iki grupta, plöredezise yanıtı alınan hastalar içerisinde, en yüksek orana sahip primer malignitenin, akciğer karsinomu olduğu görülmüş ve istatistiksel anlamda fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Yani akciğer kanserine bağlı olarak gelişen plevral efüzyonlarda yapılan plöredezisin, akciğer kanseri dışı malignitelerde yapılan plöredezisten daha başarılı olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki olguların 55'sinde (% 57,2) sıvı sağ hemitoraksta iken, 41'inde (% 42,8) sol hemitoraksta saptandı. Plevral sıvı örnekleme çalışmaya alınan hastaların hepsinde eksüda niteliğinde idi.

Grup-I'deki 25 kadın olgunun 16'sında tam yanıt, 3'ünde parsiyel yanıt olmak üzere toplamda 19 (%76) olguda plöredez yanıtı mevcuttu. Ancak 6 olguda plöredezis başarısızlıkla sonuçlandı. Yine Grup-I'deki 28 erkek olguların 14'ünde tam, 9'unda parsiyel yanıt olmak üzere toplamda 23 (% 82,1) olguda başarılı plöredezis sağlandı. Ancak Grup-I'deki 5 (% 17,9) erkek hastada plöredezise yanıt alınamadı.

Grup-II'deki 18 kadın olgunun 8'inde tam yanıt, 4'ünde parsiyel yanıt olmak üzere toplamda 12 (% 66,7) olguda plöredez yanıtı mevcuttu. Ancak 6 olguda plöredezis başarısızlıkla sonuçlandı. Yine Grup-II'deki 25 erkek olguların

10'unda tam, 10'unda parsiyel yanıt olmak üzere toplamda 20 (% 80) olguda başarılı plöredezis sağlandı. Ancak Grup-II'deki 5 (% 20) erkek hastada plöredezise yanıt alınamadı.

Tablo 14: Cinsiyete göre başarı oranları

	Başarı		Total
	Başarılı	Başarısız	
Erkek	43(%81,1)	10(%18,9)	53
Kadın	31(%72,1)	12(%27,9)	43

Cinsiyet ile plöredez işlemine yanıt arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Plöredez işlemi Grup-I de ortalama 6,3 günde tamamlandı. Tam veya parsiyel yanıt alınan hastalarda işlem süresi 6,4 gün, başarısız plöredezis ile sonuçlanan hastalarda ise 5,9 gün idi. istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Grup-II 'de yapılan plöredez işlemi de ortalama 1,69 gün sürdü. Tam veya parsiyel yanıt alınan hastalarda işlem süresi 1,66 gün, yanıt alınamayan hastalarda 1,73 gün olarak saptandı. istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 15: Grup -I ve Grup -II olgularda,yanıt alınan ve alınamayan hastalarda plöredez süresinin karşılaştırılması

	Grup-I			Grup-II		
	Başarılı	Başarısız	P değeri	Başarılı	Başarısız	P değeri
Süre(gün)	6,4	5,9	$P>0,05$	1,6	1,7	$p>0,05$

Grup -I ve Grup -II olgularda,yanıt alınan ve alınamayan hastalarda plöredez süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak çalışmamızda ince çaplı kateter kullanılarak 4 gr steril talk pudra ile yapılan plöredezis işleminde başarı oranı Grup-I'de % 79,2, Grup-II'de % 74,4 bulundu. Bu iki gruptaki başarı oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi.

5. TARTIŞMA

Malign plevral efüzyonlar eksudatif plevral efüzyon nedenleri arasında enfeksiyonlardan sonra ikinci sırayı almaktadır. Malign plevral efüzyon tanısı, plevral sıvı sitolojisinde veya plevra biyopsi ile alınan plevral dokuda malign hücrelerin varlığının gösterilmesi ile konulur.

Malign plevral efüzyonların gelişiminde en sık sorumlu tutulan faktörün, primer malignitenin plevrada yol açtığı permeabilite artışıdır. Permeabilite artışı tümör tarafından salgılanan vasküler endotelial growth faktöre (VEGF) bağlıdır. Bozulmuş lenfatik drenaj ise malign plevral efüzyon gelişiminde ikinci önemli faktör olarak ortaya çıkmaktadır.

Malign plevral effüzyonlu hastalar genellikle semptomatiktir. Primer maligniteye ek olarak malign plevral sıvı varlığı kötü prognositik faktörler arasında ve beklenen sağkalım süresi oldukça kısadır. Malign plevral sıvılı hastalarda ortalama yaşam süreleri altta yatan hastalığın evresine ve tipine göre tanıdan itibaren 3-12 ay arasında değişmektedir (2).

Terminal dönemdeki bu hastalarda küratif tedaviden çok palyatif tedaviler uygulanmaktadır. Palyatif tedavideki temel amaç, hastanın nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük gibi şikayetlerinin giderilmesi ve plevral efüzyonun tekrarlanmasını önleyerek yaşam konforunun artırılmasıdır. Bu amaçla plevral sıvı drene edildikten sonra tekrar plevral efüzyon oluşmasını engelleyecek yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin başında ise çeşitli sklerozan ajanlar kullanarak yapılan kimyasal plöredezis, kalıcı drenaj kateteri, torakoskopi veya torakotomi ile plörektomi veya plevral abrazyon ve plöroperitoneal şant gelmektedir. Plöredezisin başarılı olabilmesi için akciğerlerin tam ekspanse olması gereklidir. Altta yatan bir endobronşial lezyona bağlı oluşan atelektazi veya kalınlaşmış plevra nedeniyle hapsolmuş akciğer varlığında akciğer tam ekspanse olamayacağından plöredezis etkin olmayacaktır. Bu nedenle plevral sıvının drene edilmesi sonrasında, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı gibi semptomların gerilediği hastalarda plöredezis işlemi yapılmasına dikkat edilmelidir (90).

Günümüzde plöredezis amacıyla, göğüs tüpü, ince çaplı kateter veya torakoskopi yoluyla öncelikle steril talk pudra olmak üzere çeşitli plöredezis

ajanlarının kullanılması,daha az invaziv yöntemler olması nedeniyle torakotominin yerini almıştır. Plöredezis amacıyla kullanılacak ajanın etkinliğinin yüksek, kolay ulaşılabilen, ucuz ve yan etkisinin mümkün olduğunca az olması gerekmektedir. Steril Talk Pudra plöredez için en ideal ajandır (91).

2014 yılında ülkemizde yapılan çalışmada 2011 ile 2012 yılları arasında malign plevral efüzyonu olan ve semptomatik seyreden 96 hasta çalışmaya alındı.Bunlardan 3'ünde akciğer tam ekspanse olmadığından,8'inde endobronşial lezyon saptandığından ve 6'sında da küratif tedavi şansı olduğundan çalışmaya dahil edilmediler. Kalan 79 hastanın 40'ına hızlı plöredez (Grup-I), 39'una standart plöredez (Grup-II) işlemi yapıldı.tüm hastalara ince çaplı kateter yoluyla plöredez yapıldı. Plöredez sonrası sağlanan tam veya parsiyel başarı grup-I'de % 87,5 iken Grup-II'de %84,6 olarak saptandı. Başarı oranları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0.670$).Ortalama drenaj süreleri ise Grup-I'de 40,7 saat iken,Gru -II'de 165,2 saat olarak saptandı.Drenaj süreleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0.001$) (111). Bizim çalışmamızda ise, Grup-I'de başarı oranı %79,2, Grup-II' de %74,4 olarak saptandı.Küçük çaplı kateter takip süreleri, Grup I olgulara ortalama 6,3 gün, Grup-II' de ise ortalama 1,6 gün olarak tespit edildi. Hastanede yatış süreleri Grup-I'de 3,7 gün iken Grup-II'de 11,4 gün olarak saptanmış olup, her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Sklerozan ajanların etkinliğinin değerlendirildiği toplam 1168 hastanın dahil edildiği bir çalışmada başarı oranları steril talk pudra için %93, minosiklin için %86, Corynebacterium parvum için %76, doksisisiklin için %72, tetrasiklinler için %67 ve bleomisin için %54 saptanmıştır. Steril talk pudranın en etkin ve en az maliyetli ajan olduğu sonucuna varılmıştır (81). 1499 hastanın incelendiği bir başka çalışmada da sklerozan ajan uygulanmasının plöredezisi belirgin olarak arttırdığı görülmüş; çeşitli ajanlarla karşılaştırıldığında steril talk pudra ile yapılan plöredezisin daha başarılı olduğu görülmüştür (111).

2005 yılında İspanya'da yapılan 34 olguyu içeren ve doksisisiklin ile yapılan hızlı plöredezisin başarısı değerlendirilmiş.Plöredezis sonrası 1.ayın sonunda kontrol edilen bu hastaların %60'ında tam yanıt,%37'sinde parsiyel yanıt alınırken,%3'ü başarısızlıkla sonuçlanmış ve toplamda %97 oranında başarı getiren doksisisiklinin plöredeziste en ideal sklerozan ajan olduğunu savunmuştur (112).

Almind ve arkadaşları malign plevral efüzyonu olan hastalarda yaptıkları çalışmalarda asbestten serbest steril talk, bleomisin ve tetrasiklini mukayese etmişler. Talk kullanılan çalışma grubunda %92, tetrasiklin grubunda ise %79 başarı oranını saptamışlardır (91).

Sahn ve arkadaşları malign plevral efüzyonlu olgularda talkın plöredetik etkisini araştırmışlar ve elde ettikleri sonuçlarda talkın plöredezi için ideal bir sklerotik ajan olduğunu göstermişlerdir (92).

Godanzandeh ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı çalışmada povidon iyot ile plöredesis yapılan 36 hasta incelenmiş. Bu prosedürde 26 hastada tam yanıt (% 72.2), 7 hastada kısmi yanıt (% 19.4) olmak üzere toplamda (33) %91,7 başarı sağlandığı gösterilmiş. Tedavi başarısızlığı 3 hastada (% 8.3) gösterilmiş. Povidon iyotun, malign plevral efüzyon yönetiminde, kimyasal plöredesis için etkin, ucuz, güvenli ve uygulanabilir bir ajan olduğunu savunmuştur (113).

2008 yılında das ve arkadaşları povidon iyot ve talk ile plöredesis yaptıkları iki grubu karşılaştırdılar. 28 hastaya povidon iyot ile, 24 hastaya ise talk ile plöredesis yapmışlar. Povidon iyot ile plöredesis yapılan hastaların 25(%89,3)'inde, talk ile plöredesis yapılan grupta ise 22 (%91,7) hastada yanıt alınmış.

Cardillo ve arkadaşları nüks malign plevral efüzyonu olan hastalarda video yardımlı torakoskopi eşliğinde talkın insuflasyon yöntemi kullanılarak yaptıkları plöredesis çalışmasında uzun dönemde elde edilen sonuçlarda talkın; güvenli ve efektif bir sklerozan ajan olduğunu göstermişlerdir (93).

Mager Hans-jurgen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada malign plevral efüzyonun tedavisinde plöredesis amacıyla kullanılan talkın; tüm plevraya dağılımı ve başarı oranı araştırılmıştır. Çalışmada talkın dağılımı sintigrafik olarak değerlendirilmiş ve talkın tüm plevraya homojen dağıldığı ve bunun neticesinde de 1 ay sonraki görüntülemelerde % 85 başarı sağlandığı görülmüştür (94).

Sırası ile akciğer, meme ve lenfoma, yurtdışındaki çalışmalarda en sık malign plevral efüzyon sebepleri arasında iken, ülkemizdeki çalışmalarda akciğer kanseri, meme kanseri, ve mezotelyoma şeklinde sıralanmaktadır (2, 95, 96).

Yapılan araştırmalarda, malign plevral efüzyon saptanan hastalar cinsiyet açısından değerlendirilmiş ve kadın cinsiyet oranı daha yüksek bulunmuştur (95, 97). Bu, malign plevral efüzyona neden olan en sık primer malignitelerin akciğer,

meme ve over kaynaklı olmasına bağlanabilir. Buna karşılık bazı çalışmalarda da erkek cinsiyet oranları daha yüksek saptanmıştır. Kolschmann ve ark'nın, 102 olguyu içeren çalışmasında, malign plevral efüzyonlu hastalarda torakoskopi ile talk plöredizin etkinliği değerlendirilmiştir. Olguların % 44'ü kadın, % 56'sı erkek olup, primer malignitelerine bakıldığında % 48 akciğer, % 16 meme, % 10 mezotelyoma olarak saptanmıştır (100).

Gürsoy ve ark tarafından 26 olguyu içeren ve talk kullanılarak yapılan çalışmada, hastaların % 65'i erkek, % 35'i kadındır ve primer malignitelerinin % 52.5 akciğer, daha az oranlarda da meme, over, gastrointestinal sistem, testis kaynaklı olduğu belirtilmiştir (101).

Agarwall ve ark'nın yaptığı 64 hastalık çalışmada plevral efüzyonlu hastaların % 97.3'ü malign olup, bunların % 67.6'sı akciğer, % 16.2'si meme, % 5.4'ü servikal kaynaklı saptanmıştır. Olguların % 53.1'inin erkek olduğu ifade edilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda ise hastaların %55,2'si erkek idi. Primer maligniteler ise sıklık sırasına göre akciğer karsinomu (% 44), meme karsinomu (% 18), malign plevral mezotelyoma (% 10), mide ca (% 6), over karsinomu (% 4) şeklinde sıralanmaktaydı.

Malign plevral sıvıların LDH ve pH değerleri tümör yükünün indirek göstergeleri olup, plevral boşlukta tümörün yaygınlığı ve bununla ilişkili olarak tümör hücrelerinin metabolik aktivitesini yansıtır. Yani plevra sıvısında pH'nın düşük, LDH' nin yüksek oluşu plevranın yaygın olarak invazyonuna işaret eder. Bu hem pariyetal ve visseral plevra yapraklarının birbiri ile temasını hemde plevrada kalınlaşmaya yol açarak akciğerin ekspansiyonunu engelleyerek plöredizin başarısını azaltır (67, 103, 88, 8, 98).

John E. Heffner ve ark'nın yaptığı, 6 çalışmanın datalarını kapsayan bir meta analizde, plevral sıvı pH değerlerinin plörediz başarısındaki rolü değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı plörediz yapılacak hastalarda kullanılabilecek eşik pH değerini belirleyerek, eşik değerin altında plörediz başarısının düşük olacağını öngörmektir. Bu analizde 433 hastanın verileri değerlendirilmiştir. PH, LDH, glukoz ve hastaların yaşının plörediz başarısındaki rolü incelenmiştir. PH değerleri düştükçe plörediz başarısızlık oranının arttığı saptanmıştır. PH için

eşik değeri 7.28 olarak tespit edilmiştir. Ancak, bu değerin tek başına kesin belirleyici faktör olmadığı, seçilmiş hastalarda çok dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (104). Bizim çalışmamızda başarı sağlanan hastaların ortalama plevral sıvı PH değeri 7,37 iken,başarısız plöredezislerdeki ortalama plevral sıvı PH değeri 7,38 bulunmuştur. Ortalama glukoz değerleri ise başarılı grupta 115,7 iken,başarısız grupta 94,3 olarak saptanmıştır.

Gürsoy ve ark tarafından talk kullanılarak yapılan 40 olguluk seride başarılı plöredezlerdeki ortalama LDH değeri 460, başarısız plöredezlerdeki ortalama LDH değeri ortalama 1967 olarak bulunmuştur. Üç olguda plöredez başarısız olmuştur ve bu olgularda LDH değerinin 1000'in üzerinde saptanmıştır (101).

Bizim çalışmamızda başarı sağlanan hastaların ortalama plevral sıvı LDH değeri 488 u/l iken,başarısız plöredezislerdeki ortalama plevral sıvı LDH değeri 390 u/l bulunmuştur.

Plevra sıvısında glukozun düşük bulunması tümör aktivitesini ve büyük tümör kitlesinin varlığını gösterir. Tanı esnasında MPE'lu hastaların 1\3'ü 7.30'dan düşük plevral pH değerlerine sahiptirler. Düşük pH'ya sahip sıvılarda glukoz yoğunlukları da düşüktür. Düşük plevral sıvı glukoz ve pH değerlerinin malign sıvılardaki nedeni plevral alandaki artmış tümör kitlesi olarak görülmektedir. Düşük pH ve glukoz yoğunluğuna sahip malign sıvılar ilk sitolojik muayenede daha yüksek tanısı kazanca, kötü yaşam süresine ve başarısız plöredezis cevabına sahiptir (104).

Malign plevral effüzyon tedavisinde bazı zorluklar vardır. Bu hastalarda yaşam beklentisi çok kısadır (107). Chernow ve Sahn' in (109) yaptıkları çalışmada beklenen ömür 3.1 ± 0.5 ay olup ortalama sağ kalım 2.2 aydır. Hastaların yüzde %54'ü ilk bir ay içinde, %84'ü ise 6 ay içinde kaybedilir.

Bu kalan sürede hastanın nefes darlığının önlenmesi temel amaçtır. En etkin yol ve en etkin ajan kullanılarak plöredezis yapılmalıdır. Plöredezis amacıyla uygulanan küçük çaplı kateter veya göğüs tüpü en kısa sürede çekilmelidir.

Plöredezisi başarısızlığını etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Uygun şekilde seçilmiş adaylar ve özenli şekilde uygulanan teknikler ile malign sıvılar, vakaların %90'dan fazlasında talk uygulaması ile kontrol edilebilir. Plöredezis başarısızlığı kullanılan suboptimal teknikler veya uygun olmayan hasta seçimi (tuzak akciğer

veya ana bronş tıkanıklığı) nedeniyle meydana gelir. Plevral sıvının tamamı talk verilmeden önce boşaltılmalıdır. MPE’larda düşük pH ve glukoz değerleri genellikle kötü yaşam süresi ve plörodezis cevapsızlığı ile birlikte. Plörodezis uygulaması esnasında sistemik kortikosteroid kullanımı plörodezis başarısını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, plevral alanda artmış fibrinolitik aktivitenin de plörodezis başarısızlığına neden olduğu bulunmuştur (109).



6. SONUÇ

Herhangi bir maligniteye sekonder gelişen Malign plevral efüzyonlar, kötü prognostik faktörler arasında sayılan, hastalığın ileri evrede olduğunu gösteren ve oldukça sık karşılaştığımız bir durumdur. Malign plevral efüzyonlu hastaların çoğu terminal dönemde olup, beklenen sağkalım süresi oldukça kısadır ve başta nefes darlığı olmak üzere birçok semptom mevcuttur. Bu nedenle bu tür hastalarda küratif tedaviden çok, yaşam konforunu arttırmaya yönelik palyatif tedaviler gerekmektedir.

Günümüzde bu tür hastalarda palyatif tedavi seçenekleri içerisinde en sık kullanılan yöntem bazı sklerozan ajanlarla yapılan plörediz işlemidir. Çalışmamızda malign plevral efüzyonlu hastalarda küçük çaplı kateter yolu ile 4 gr steril talk pudra kullanılarak hızlı plörediz tekniğini uygulayarak plöredizis yapıldı. Çalışmaya alınan ve hızlı plöredizis uygulanan hastalarda, 1. ay sonunda yapılan klinik ve radyolojik değerlendirme sonrasında % 74,4 oranında başarı sağlanırken, günlük drenaj miktarının 100 cc'nin altına düşmesi sonrasında yapılan plörediz işleminde ise %79,2 başarı sağlanarak tekrarlayıcı torasentezden hastalar kurtarıldı.

Tekrarlayan malign plevral efüzyonlarda kimyasal plörediz amacı ile kullanılan steril talk pudra etkili, güvenli, ucuz, kolay uygulanabilir ve kolay ulaşılabilir olması nedeni ile diğer sklerozan ajanlara alternatif olabilir. Plöredizin küçük çaplı kateter kullanılarak hızlı plörediz tekniği ile yapılması, işlemin etkinliğini değiştirmemekte, hatta hastaların hastanede kalış sürelerini kısaltarak yaşam kalitelerini artırmakta ve maliyeti azaltmaktadır. Küçük çaplı kateter kullanılarak steril talk pudra ile yapılan hızlı plörediz güvenilir ve etkili bir yöntemdir.

7. KAYNAKLAR

1. Sahn SA. Malignant pleural effusion. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, eds. General Thoracic Surgery. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins, 2000:795-804.
2. Arbak P, Karacan Ö, Erden F. 1990 -1994 yılları arasında izlenen plevral sıvı olgularının özellikleri. Tüberküloz ve Toraks. 1998;46:256-63.
3. Hausheer FH, Yarbio J IN. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusions. Semin Oncol. 1985;12:54-75.
4. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. On behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax. 2003;58:29-38.
5. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusion. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1987-2001.
6. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. Am J Med 1984; 77:915-920.
7. Light RW. Pleural Diseases (3rd Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1995:1-35.
8. Caglayan B., Torun E. et al. Efficacy of Iodopovidone Pleurodesis and Comparison of Small-Bore Catheter Versus Large-Bore Chest Tube, Annals of Surgical Oncology DOI: 10.1245/s10434-008-0004-1.
9. Broadus VC, Light RW. Disorders of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA. Editors. Textbook of Respiratory Medicine. Second ed. Philadelphia:WB Saunders, 1994:2145-2233.
10. Sahn SA. The pleura. Am Rev Res Dis 1988; 138:184-234.
11. Froser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1999:1151-71.
12. Jones JSP. The pleura in health and disease. Lung. 2002;179:397-413.
13. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. Respirology. 2002;7:171-91.
14. Wang NS. Anatomy of the pleura. Clin Chest Med .1998;19:229-40.

15. Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. Clin Chest Med. 1985;6:3-
16. Carlson BM. Patten's foundations of embryology. 6.ed. New York: McGraw-Hill;1996. p.562-8.
17. Akkaynak S. Solunum Hastalıkları; Temel Bilgiler ve Tanı İlkeleri. Ogun Kardeşler Matbaacılık Sanayi, Ankara,1988:325-340, 349-359, 366-373.
18. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev. 2004;84:385-410.
19. Mutlu B. Plevra sıvısı fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Solunum. 2002;4(Ek1):76-80.
20. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J.1997;10:219225.
21. Light RW. Pleural diseases. 4th edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001:8-123.
22. Kinasevitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders (3 rded). New York, McGraw-Hill Book Company, 1998:1389-1409.
23. Eyüboğlu F. Plevra fizyolojisi ve plevral efüzyon patogenezi. in: Gözü O, Köktürk O, eds. Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları Sayı:4, İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2003. p. 4-16.
24. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. Ann Rev Physiol. 1993;55:209-226.
25. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. Chest Surg Clin N Am. 1998;8:449-472.
26. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir Mon. 2002;22:28-49.
27. Negrini D, Del Fabbro M. Subatmospheric pressure in the rabbit pleural lymphatic network. J Physiol.1999;520 Pt 3:761-9.
28. Grbac I, Stancic V, Bacic-Grbac M, Jurman D. Pleural pathophysiology. Acta Clin Croat. 2002;41:57-63.

29. Loddenkemper R, Frank W. Pleural effusion, hemothoraks, chylothoraks. In: Gracci C, Fishman AP. Pulmonary Diseases, London: McGraw-Hill, 1999:394-5.
30. Kalaycıoğlu O. Plevra hastalıkları. In; Numanoğlu N (Ed). Solunum Sistemi Hastalıkları. AntıpYayımları Ankara: , 1997:632-50
31. Mattison LME, Lisa L, Sahn SA. More on talc sterilization. Chest 1996; 109: 1667-1668.
32. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD (Eds). The pleura. In: Diagnosis of diseases of the chest (4th ed). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 151-71.
33. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura; General Principles And Diagnostic Approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook Of Respiratory Medicine. Philadelphia; WB Saunders Company, 1994:2145-63.
34. Desai RS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders. In : Armstrong P. Wilson AG, DeeP, Hansell DM (Eds). Imaging of diseases of the chest; 3rd ed. London Mosby, 2000:727-87.
35. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel R. Minimal detectable pleura effusions. Radiology 1972; 105-11
36. Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. Eur Radiol 2000;10:1515-23
37. Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, O'Callaghan JP, Heitzman ER. Pleural effusion: Explanation of some typical appearances. Am J Roentgenol. 1982;139:899.
38. Liberson M. Diagnostic significance of the mediastinal profile in massive unilateral pleural effusions. Am Rev Respir Dis. 1963;88:176-80.
39. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. AJR 1987;148:681-3.
40. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. AJR Am J Roentgenol. 1992;159:29-33.
41. Im JG, Webb WR, Rosen A, Gamsu G. Costal pleura: appearances at high-resolution CT. Radiology. 1989;171:125-31.

42. Bressler EL, Francis IR, Glazer GM, Gross BH. Bolus contrast medium enhancement for distinguishing pleural from parenchymal lung disease: Ct Features. *J Comput Assist Tomogr*. 1987;11:436-40.
43. Sahn SA. Malignant Pleural effusions. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, (eds). *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:795-803
44. Light, RW Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476-81.
45. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et.al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
46. Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, Umali C, Lew R, Irwin RS. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. *Am J Roentgenol*. 1991;156:917-20.
47. 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.
48. Heffner JE. Evaluating diagnostic tests in the pleural space. Differentiating transudates from exudates as a model. *Clin Chest Med*. 1998 ;19:277-93.
49. Light RW. Thoracentesis and pleural biopsy. In: Wang KP (Ed). *Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders* . New York: Raven Press, 1989: 29-44.
50. Arseven O.& Kıyan E. Plevra Hastalıkları. In: Arseven O (Ed). *Akciğer Hastalıkları. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları*. Nobel Tıp Kitapevleri; 2002:379-405.
51. Desai RS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders. In : Armstrong P. Wilson AG, DeeP, Hansell DM (Eds). *Imaging of diseases of the chest*; 3rd ed. London Mosby, 2000:727-87.
52. Parker LA, Charnock GC, Delany DJ. Small bore catheter drainage and sclerotherapy for malignant effusions. *Cancer* 1989;64:1218–21.
53. Demir T. Plevral sıvıların değerlendirilmesi. Mutlu B (Ed). *Plevra ve Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi*-6:30-36.
54. Cristopher A. French. Respiratory tract. In: Cibas ES, Ducatman BS, eds. *Cytology*, second edition, Saunders, 2003, p61-95.

55. Krausz T, Barker F. Reactive Effusions In: Gray W, McKee GT, eds. Diagnostic Cytopathology, 2nd ed. Elsevier. 2003, p135-52.
56. Guzman J, Bross KJ, Wurtemberger G, Freudenberg N, Costabel U. Tuberculous pleural effusions: Lymphocyte phenotypes in comparison with other lymphocyte-rich effusions. *Diagn Cytopathol*. 1989;5:139-44.
57. Domagala W, Emeson EF, Koss LG. T and B lymphocyte enumeration in the diagnosis of lymphocyte-rich pleural fluids. *Acta Cytol*. 1981;25:108-10.
58. Rosai J. Surgical Pathology, 9th ed, Mosby, 2004, p.305-458.
59. Veres JF, Koss LG, Schreiber K. Eosinophilic pleural effusions. *Acta Cytol*. 1979;32:40-4.
60. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest*. 1994;106:1209-14.
61. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77:507-513.
62. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*. 2002;122:1524-1529.
63. Köktürk O. Transüda eksüda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. Çavdar T, Ekim N. (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003:105-121.
64. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (Ed.). Pleural diseases. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995; 36-74.
65. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 1990;98:546-9.
66. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA*. 1973;225:25760.
67. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias L. Low glucose and pH levels in malignant effusions: diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:663-7.

68. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleuresy with effusion. Arch Intern Med. 1971;128:764–8.
69. Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, et al: Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. Cancer 1984; 54: 507–11.
70. Lossos IS, Breuer R, Intrator O, Sonenblick M. Differential diagnosis of pleuraleffusion by lactate dehydrogenase isoenzyme analysis. Chest. 1997;111:648–51.
71. Devuyst O, Lambert M, Scheiff JM, Francart J. High amylase activity in pleural fluid and primary bronchogenic adenocarcinoma. Eur Respir J. 1990;3:1217–20.
72. Joseph J, Viney S, Beck P, et al. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. Chest 1992; 102:1455–59.
73. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. Chest. 2000;117:87–95.
74. Gönüllü U. Plevral hastalıkların tanısında laboratuvar. In: Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Barış YĐ, Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı, Ankara 1992:48-60.
75. Garquez I, Porcel JM, Vives M, Vera MCD. Comparative analysis of Light's criteria and other biochemical parameters for distinguishing transudates from exudates. Respiratory Medicine 1998; 92:762-765.
76. Arseven O. Plevral efuzyonlarda invaziv tanı yöntemleri. In: Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Barış YĐ, Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı, Ankara 1992:61-73.
77. Menard O, Dousset B, Jacob C. Improvement of the cause of pleural effusion in patient with lung cancer by simultaneous quantification of CEA antigen and Neuron spesific enolase pleural levels. Eur J Cancer 1993; 13:29.
78. Light WR. Pleural Diseases. Fourth Edition, Philadelphia; Lipincott Williams–Wilkins, 2001:424.

79. 38. Light RW. Pleural diseases. In: Baltimore R editors. Malignant pleural effusions: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995; 94–116.
80. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Panadero FR, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 162: 1987-2001.
81. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thoracoscopic Talc Poudrage Pleurodesis for Malignant Effusions. *Chest* 1996; 110: 1387–1393.
82. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern. Med.* 1994; 120: 56-64.
83. Dryzer SR, Allen ML, Strange C, Sahn SA. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993; 104: 1763–66.
84. Patz EF Jr., McAdams HP, Erasmus JJ, et. Al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 1998; 113: 1305–11.
85. Light RW. Malignant pleural effusions. In: Light RW (Ed.). *Pleural diseases*. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995; 94–116.
86. Parker LA, Charnock GC, Delany DJ. Small bore catheter drainage and sclerotherapy for malignant effusions. *Cancer* 1989; 64: 1218-1221.
87. Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 162: 2023-2024.
88. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1907-1913.
89. Light RW. Diagnostic principles in pleural diseases. *Eur Respir J.* 1997; 10: 476-81.
90. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thoracoscopic Talc Poudrage Pleurodesis for Malignant Effusions. *Chest* 1996; 110: 1387–1393.
91. Antony V.B., Loddenkemper R., Astoul P. Al. Management of malignant pleural effusions *Eur Respir J* 2001; 18: 402–19.
92. Ors Kaya, S.F. Bir, H. Atalay, G. Önem, F.O. Aytekin, M. Saçar. Effect Of Diclofenac On Experimental Pleurodesis Induced By Tetracycline İn Rabbits. *J. Investig. Med.* 2005; 53: 267–270.

93. Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2023-2040.
94. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, Di Martino M, Martelli M. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2002; 21: 302.
95. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002; 36: 77-81.
96. Sahn SA. Malign pleural effusion. In; Fishman AP. Ed. *Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd ed. Vol 1:1430-1452,1998.
97. Loddenkemper R. Management of malignant pleural effusion. *Pneumologic.* 2005;2:120-135.
98. Erkan Yıldırım ve ark. Rapid pleurodesis in symptomatic malignant pleural effusion. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 27(2005) 19-22.
99. Burçin Çelik, Sedat Demircan, Yüksel Bek, AhmetBaloğlu. Comparison of talc and oxytetracycline with different pleurodesis methods in treatment of malignant pleural effusion. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;12:172-179.
100. Carlos A. Olivares- Torres, Rafael Laniado et al. Iodopovidone Pleurodesis for Recurrent Pleural Effusions. *Chest* 2002; 122:581-583.
101. Steffen Kolschmann, Arndt Ballin and Adrian Gillissen. Clinical Efficacy and Safety of Thoracoscopic Talc Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions. *Chest* 2005; 128; 1432-1435.
102. Soner Gürsoy ve ark. Malign Plevral Efüzyonlarda Tüp Torakostomi ile Talk Plörediz Uygulaması. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15:22-26.
103. Agarwal R, Agarwal AN, Gupta D, et al. Efficacy and safety of iodopovidone in chemical pleurodesis: a meta- analysis of observational studies. *Respirology* 2006; 100:2043-7.
104. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieric C, Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117:79-86.
105. Altın S.Malign Plevral sıvılar. *Türk Toraks Derneği Okulu Ders Notları*. 25 Mayıs 2007.Sayfa 397-408.

106. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest*. 1994;106:1215-1222.
107. Kennedy L, Harley RA, Sahn SA, Strange C. Talc slurry pleurodesis: pleural fluid and histologic analysis. *Chest*. 1995;107:1707-1712.
108. Burrows CW, Matthews C, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: An assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest*. 2000;117:73-8.
109. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. *Am J Med*. 1977;63:695-702.
110. Türk Toraks Derneği Okulu 10.yıllık kongre kursları:2007;397-404.
111. Özkul S, Turna A, Demirkaya A, Aksoy B, Kaynak K. Rapid pleurodesis is an outpatient alternative in patients with malignant pleural effusions: a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Dis*. 2014;6(12):1731-173. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.31
112. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD002916
113. Porcel, J.M., Salud, A., Nabal, M. et al. *Support Care Cancer* (2006) 14: 475. doi:10.1007/s00520-005-0001-x
114. Godazandeh G, Qasemi NH, Saghafi M, Mortazian M, Tayebi P. *J Thorac Dis*. 2013 Nov; 5 (2): 141-4. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.02.02.
115. Panou V, Vyberg M, Weinreich UM, Meristoudis C, Falkmer UG, Røe OD. The established and future biomarkers of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jun;41(6):486-95. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.001.
116. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJ. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 15;170(4):377-82. Epub 2004 May 13.
117. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol* 2014; 50:161.

- 118.** Hooper C, Lee YC, Maskell N, BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 Suppl 2:ii4.
- 119.** Wu H, Khosla R, Rohatgi PK, et al. The minimum volume of pleural fluid required to diagnose malignant pleural effusion: Aretrospective study. *Lung India* 2017; 34:34.

