



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRA EFÜZYONLU HASTALARDA
PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İLYAS KONUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

-2024-



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLU HASTALARDA
PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İLYAS KONUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

-2024-

TEŞEKKÜR

Uzmanlık sürecimin ilk gününden itibaren bilgi, deneyim, meslek sevgisi ve vicdanı ile örnek aldığım, tezimi kaleme almamda da büyük emekleri olan tez danışmanım Prof. Dr. Serdar ONAT hocama,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Refik ÜLKÜ'ye,

Kliğimizin değerleri hocaları Prof. Dr. Fatih METEROĞLU ve Doç. Dr. Menduh ORUÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Daima dostluklarından destek ve güç aldığım başta Dr. Funda ÖZ ve Metin ÇELİK olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım kliniğimiz hemşire ve personeline,

Desteklerini ve duasını hiç esirgemeyen başta annem olmak üzere aileme; İyi ve kötü günümde desteğini ve yardımlarını esirgemeyen sevgisiyle her zaman güç ve destek veren eşim Fatma KONUŞ'a ve biricik kızım Zelal'e çok teşekkür ederim.

Dr. İlyas KONUŞ
Diyarbakır-2024

ÖZET

Giriş ve amaç: Malign plevral efüzyon, ileri evre kanser hastalarında primer kanserin plevral metastazına bağlı plevral aralıkta sıvı toplanması ve buna bağlı solunumsal semptomlar ile seyreden, prognozu kötü, sağkalımı kısa bir hastalıktır. Tüm plevral efüzyonların %22'sini oluşturur. Tüm kanser hastaların yaklaşık %15'inde görülür. Küratif ve palyatif tedavilere rağmen sağkalım süresi 4-6 aydır. Prognoz bu denli kötü olmasının yanında yapılan çalışmalarda prognoz belirleyici etkin bir belirteç de yoktur. Prognozun bilinmesi hastalara uygulanacak tedavilerin belirlenmesine ve kısa sağkalımı beklenen hastalara agresif girişimlerden kaçınılmasına yardımcı olacaktır. Bu çalışma malign plevral efüzyon nedeniyle takip edilen hastaların sağkalımına etki eden faktörleri değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve yöntem: Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğince 01.01.2012 ile 31.12.2022 tarihleri arasında plevral efüzyon nedeniyle değerlendirilen 1850 hastadan sitolojik veya patolojik olarak malign plevral efüzyon tanısı alan hastalar retrospektif tarandı. Tüm verilerine ulaşılan 150 hasta değerlendirmeye alındı. Retrospektif olarak dosyaları taranarak hastaların yaş, cinsiyet, primer tümörün histopatolojik tipi, tanı zamanı, tanı zamanından MPE gelişimine kadar geçen süre, tanı anında MPE varlığı, plevral efüzyon gelişen hemitoraks, plevral efüzyonun laboratuvar değerleri, sağkalım süresi ve mortalite verileri incelendi. Bulgular gruplandırılarak analiz edildi.

Bulgular: Değerlendirmeye 150 hasta alındı. Hastaların 78 (%52)'i erkek, 72 (%48)'si ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı 55,04 ($\pm 14,79$) yıl idi. En sık akciğer kanseri (%50), meme kanseri (%19.3) ve gastrointestinal sistem kanserleri (%13.3) izlendi. Hastaların %95'i çalışmanın yapıldığı tarihte hayatta değildi. Ortalama sağkalım süresi 274,16($\pm 32,91$) gün idi. Meme kanseri olan hastalarda ortalama sağkalım 451,3 gün olup anlamlı farklılık vardı ($p=0.01$). Tanı anında MPE olan hastalarla ile tanı anında MPE olmayıp sonradan MPE gelişen hastaların sağkalımında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.6$). Plevral sıvının LDH ve glukoz düzeylerinin sağkalıma etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.09$ ve $p=0.6$). Efüzyon geliştikten sonra kemoterapi tedavisi alan hastaların sağkalımının daha uzun olduğu görüldü ($p=0.00$).

Sonuç: Malign plevral efüzyon, prognozu kötü, sağkalımı kısa bir hastalıktır. Tümörün histopatolojik tipi prognozu etkilerken; cinsiyet, plevral sıvının LDH ve glukoz içeriği, tanı anında plevral efüzyonun olup olmaması gibi faktörlerin prognozu etkilemediği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Malign plevral efüzyon, prognoz, sağkalım

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Malignant pleural effusion (MPE) is a disease with a poor prognosis and short survival that occurs in end-stage cancer patients due to pleural metastasis of the primary cancer, with fluid accumulation in the pleural space. It constitutes 22% of all pleural effusions. It occurs in approximately 15% of all cancer patients. Despite all curative and palliative treatments, the survival time is 4-6 months. In addition to having such a poor prognosis, there is no effective prognostic marker in the studies conducted. Knowing the prognosis will help determine the treatments for patients and avoid aggressive interventions in patients with expected short survival. This study was conducted to evaluate the factors affecting the survival of patients followed due to MPE.

Materials and Methods: Among 1850 patients evaluated for pleural effusion by Diyarbakır Dicle University Faculty of Medicine Department of Thoracic Surgery between 01.01.2012 and 31.12.2022 and patients were diagnosed with cytologically or pathologically malignant pleural effusion were retrospectively scanned. 150 patients whose all data were reached were evaluated. Patients' age, gender, histopathological type of primary tumor, time of diagnosis, time from diagnosis to MPE development, presence of MPE at the time of diagnosis, hemithorax developing pleural effusion, laboratory (LDH, Glucose, hematocrit) values of pleural effusion, survival time and mortality data were analyzed by scanning the files retrospectively. The findings were grouped and analyzed.

Results: 150 patients were evaluated. 78 (52%) of the patients were male and 72 (48%) were female. The mean age of the patients was 55.04 (± 14.79) years. The most common cases were lung cancer (50%), breast cancer (19.3%) and gastrointestinal system cancers (13.3%). 95% of the patients were alive at the time of the study. The mean survival time was 274.16 (± 32.91) days. The mean survival in patients with breast cancer was 451.3 days and there was a significant difference ($p=0.01$). Between patients who had MPE at the time of diagnosis and patients who did not have MPE at the time of diagnosis but developed MPE later. There was no significant difference in the survival of the patients ($p=0.6$). It was observed that the LDH and glucose levels of the pleural fluid had no effect on survival ($p=0.09$ and $p=0.6$). It was observed that the survival of patients who received chemotherapy treatment after the development of effusion was longer ($p=0.00$).

Conclusion: Malignant pleural effusion is a disease with a poor prognosis and short survival. While the histopathological type of the tumor affects the prognosis; It has been shown that factors such as gender, LDH and glucose

content of pleural fluid, and whether pleural effusion is present at the time of diagnosis do not affect prognosis.

Key words: Malignant pleural effusion, prognosis, survival



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VII
GRAFİKLER DİZİNİ	VII
1.GİRİŞ:	1
2.GENEL BİLGİLER:.....	2
2.1: Plevranın anatomisi	2
2.2: Plevranın fizyolojisi	4
2.2.1. Plevral basınçlar:	6
2.2.2. Plevral membranın (plevral intersitisyel aralık) özellikleri:	7
2.2.3. Plevral sıvının filtrasyonu:	7
2.2.4: Plevral efüzyon oluşum mekanizmaları	7
2.3. Plevral sıvının değerlendirilmesi ve torasentez:	8
2.3.1. Plevral sıvının görünümünün değerlendirilmesi:	9
2.3.2. plevral sıvının biyokimyasal açıdan değerlendirilmesi:	11
2.3.3. Plevral sıvının sitolojisinin değerlendirilmesi:	17
2.4. Malign plevral efüzyonlar:	17
2.4.1. Malign plevral efüzyonların etyolojisi:	18
2.4.2. Malign plevral efüzyonların patofizyolojisi:	19
2.4.3. Malign plevral efüzyonlu hastalarda klinik:	20
2.4.4.Malign plevral efüzyonlu hastalarda tanı:	20
2.4.5.Malign plevral efüzyonlu hastalarda tedavi:	23
2.4.6.Tedavi seçenekleri	24
2.4.7.Malign plevral efüzyonlu hastaların prognozu:	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Materyal:	29
3.2. İstatistiksel yöntemler ve değerlendirme:	29
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7.KAYNAKLAR:	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Adenozin Deaminaz
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA	: kanser
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
KPS	: Karnofsky Performans Skoru
KT:	: Kemoterapi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MCP-1	: Monocyte chemotactic protein
ML	: Mililitre
MPE	: Malign plevral efüzyon
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NT-ProBNP	: N-terminal pro-beyin natriüretik peptidi
PE	: Plevral efüzyon
PE	: Pulmoner emboli
PET	: Pozitron-Emisyon Tomografisi
PM	: Plevral mezotelyoma
RT	: Radyoterapi
SD	: Standart deviasyon
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü- α
TGF- β	: Transforming growth factor-beta
VATS	: Video assisted thoracoscopic surgery
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

- 2.1.1. Akciğerin plevra içine invajinasyonu, plevranın bölümleri
- 2.1.2. Stomanın elektron mikroskopik görünümü
- 2.2.1. Plevral aralıktaki basınçlar
- 2.3. Torasentez işlemi
- 2.3.1. Torasentez ile alınan hemorajik görünümdeki malign sıvı
- 2.3.2. Plevral efüzyon tanısı alan hastada tanı algoritması
- 2.4.4. PE nedeniyle VATS yapılan hastanın plevral kitleleri
- 2.4.6.3 Küçük çaplı drenaj kataterinin uygulanması

TABLolar DİZİNİ

- 2.2. Plevral sıvının normal içeriği
- 2.2.4. Plevral sıvının oluşum mekanizmaları
- 2.3.1. Plevral sıvının makroskopik değerlendirmesi
- 2.3.2. Plevral sıvının biyokimyasal değerlendirmesi ve olası tanılar
- 2.3.3. Plevral efüzyonların etyolojisine göre görülme sıklığı
- 2.3.4. Light kriterleri
- 2.3.5. Plevral efüzyonun sık görülen nedenleri
- 2.4.2. Malign plevral sıvıların oluşum mekanizmaları
- 4.1. Hastaların genel özellikleri
- 4.2. Hayatta olan hastaların genel özellikleri.
- 4.3. Tümörün histopatolojik tiplerine göre hastaların dağılımı
- 4.4. Tümörün histopatolojik tiplerinin cinsiyete göre dağılımı
- 4.5. Cinsiyete göre sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi
- 4.6. LDH düzeylerinin sağkalıma etkisi ve karşılaştırılması
- 4.7. Glukoz düzeylerinin sağkalıma etkisi ve karşılaştırılması
- 4.8. Tümörün histopatolojik tipi ile sağkalım süresinin ilişkisi
- 4.9. Tanı anında MPE varlığının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi
- 4.10. MPE gelişimi sonrası kemoterapi alan hastaların değerlendirilmesi

GRAFİKLER DİZİNİ

- 4.1. Cinsiyete göre tümör tiplerinin şematik dağılımı
- 4.2. Cinsiyete göre sağkalım eğrisi
- 4.3. LDH düzeylerinin sağkalıma etkisi
- 4.4. Glukoz düzeylerinin sağkalıma etkisi
- 4.5. Tümör tipi-Sağkalım ilişkisini gösteren sağkalım eğrisi

1.GİRİŞ:

Plevra, göğüs boşluğunun iç yüzeylerini, akciğerin yüzeyini ve mediastinal yapıların üzerine örten mezotel hücrelerinden kaynaklanan bir zardır. Göğüs boşluğunun iç yüzünü örten pariyetal plevra ve akciğerin yüzeyini örten visseral plevra olarak iki kısımda incelenir (1). Plevranın hastalıkları geniş bir grupta incelenir. Primer hastalıkları olduğu gibi herhangi bir sistemik hastalığın bulgusu olarak da kendini gösterebilir. İnsidansı 360/100.000 olup giderek artmaktadır. Bu duruma hızla artan nüfus, giderek artan yaşam süresi ve bunun getirdiği kronik hastalıklar ile malign hastalıkların sebep olduğu düşünülmektedir (2). Malign hastalıkların görülme sıklığının artması beraberinde malign plevral efüzyonların (MPE) da görülme sıklığını arttırmış ve önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya başlamıştır (2).

MPE, hemen her zaman ileri evre hastalığın belirtisi olup tedavisi çoğunlukla semptomların giderilmesi veya hafiflemesini içeren palyatif yöntemlerdir (3). Tüm plevral efüzyonların %22'sini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 150.000 yeni vaka tespit edilmekte olup bu sayı yıllar ilerledikçe artmaktadır (4). MPE, tüm kanser hastalarının yaklaşık %15'inde görülmektedir (5). Tüm küratif ve palyatif tedavilere rağmen MPE tanısı sonrası ortalama sağkalım 4-6 aydır (6).

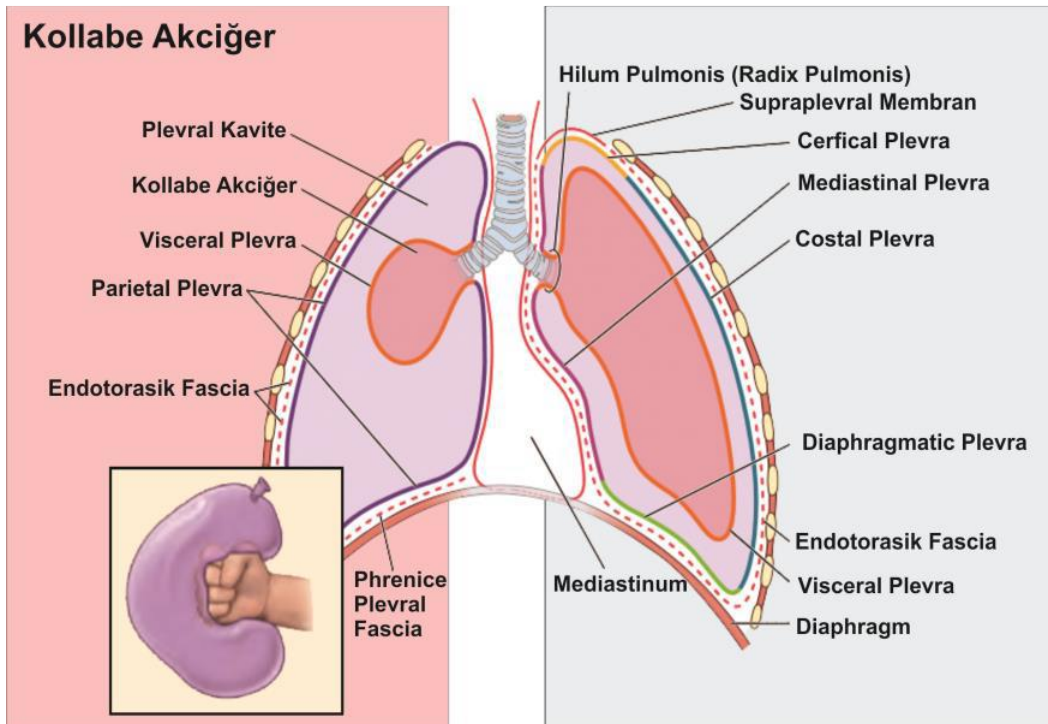
MPE, plevranın malign hücrelerce infiltrasyonu sonucu gelişir ve plevral sıvı sitolojisinde veya plevral doku biyopsisinde kanser hücrelerinin görülmesiyle tanı konulur (3). Malign infiltrasyon plevranın primer tümörü olabileceği gibi metastatik kanserlerin doğrudan veya dolaylı olarak yayılımı ile de ortaya çıkabilir (7). Plevranın primer kanseri, plevral mezotelyoma (PM)'dir. PM, tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturan nadir bir tümör olmakla birlikte yüksek mortalite ile seyredir. Çevresel ve mesleki asbest maruziyeti hastalığın gelişiminde önemli rol oynar. Bu sebeple asbestin daha yoğun bulunduğu bölgelerde insidansı daha yüksektir (8). PM'nin ortalama sağkalım süresi 10 aydan azdır. Uygulanan tedavi ve alınan cevaba göre 1 yıllık sağkalım %41 ve 3 yıllık sağkalım %12'dir (9). Plevranın sekonder kanserleri ise daha sık oranda görülür. Kanser alt tipine bakılmaksızın ileri evre hastalığın göstergesi olup düşük sağ kalım süresi ve dolayısıyla yüksek mortalite ile ilişkilidir (10). MPE hemen her kanserin ileri evresinde görülebilir ancak vakaların büyük bir kısmını akciğer kanseri, meme kanseri ve hematolojik maligniteler oluşturmaktadır. Kolorektal kanserler ve pankreatikobiliyer sistem kanserleri de daha az sıklıkla da olsa etyolojisinde rol oynar. Öyle ki, akciğer kanserli hastaların yaklaşık %15'inde tanı anında MPE izlenir. İlk tanıda MPE izlenmeyen hastaların da %40'ında hastalığın seyri sırasında MPE gelişir (11).

MPE'li hastaların sağ kalımını önceden tahmin edebilmek önemlidir. MPE gelişen hastanın prognozu hakkında bilgi sahibi olmak, hastanın medikal tedavisini düzenlemek ve cerrahi girişim ihtiyacı varsa da agresif cerrahi seçeneklerinden uzak durmak açısından yardımcı olur. MPE gelişen hastaların sağ kalımları ile ilgili çeşitli araştırmalarda farklı sağkalım süreleri bulunmakla birlikte tüm çalışmalarda ortalama yaşam süresi 12 ayın altındadır (10). MPE'li hastaların sağkalımlarının tahmin edilmesinde çeşitli çalışmalarda performans skoru, tümör tipi, plevral sıvı pH, gibi parametreler elde edilmiştir (6).

2.GENEL BİLGİLER:

2.1: Plevranın anatomisi

Plevra, göğüs boşluğunun içi yüzünü ve bu boşlukta yer alan akciğer, mediastinal yapılar ve diafragmanın üzerini örten seröz bir zardır. Visseral ve pariyetal plevra olmak üzere iki kısımda incelenir. Akciğer parankimini ve fissürleri örten kısmı visseral plevra olarak adlandırılır. Mediastinal yapılar sağ ve sol plevral boşluğu birbirinden ayırır. Göğüs boşluğunun iç kısmını ve mediastinal yapılarla diafragmayı örten kısmı ise pariyetal plevra olarak adlandırılır. pariyetal plevra örttüğü alana göre kostal, mediastinal veya diafragmatik plevra olarak adlandırılabilir. Pariyetal plevra ile visseral plevra hilusta birleşir (12). Şekil 2.1.'de plevranın bölümleri gösterilmiştir.



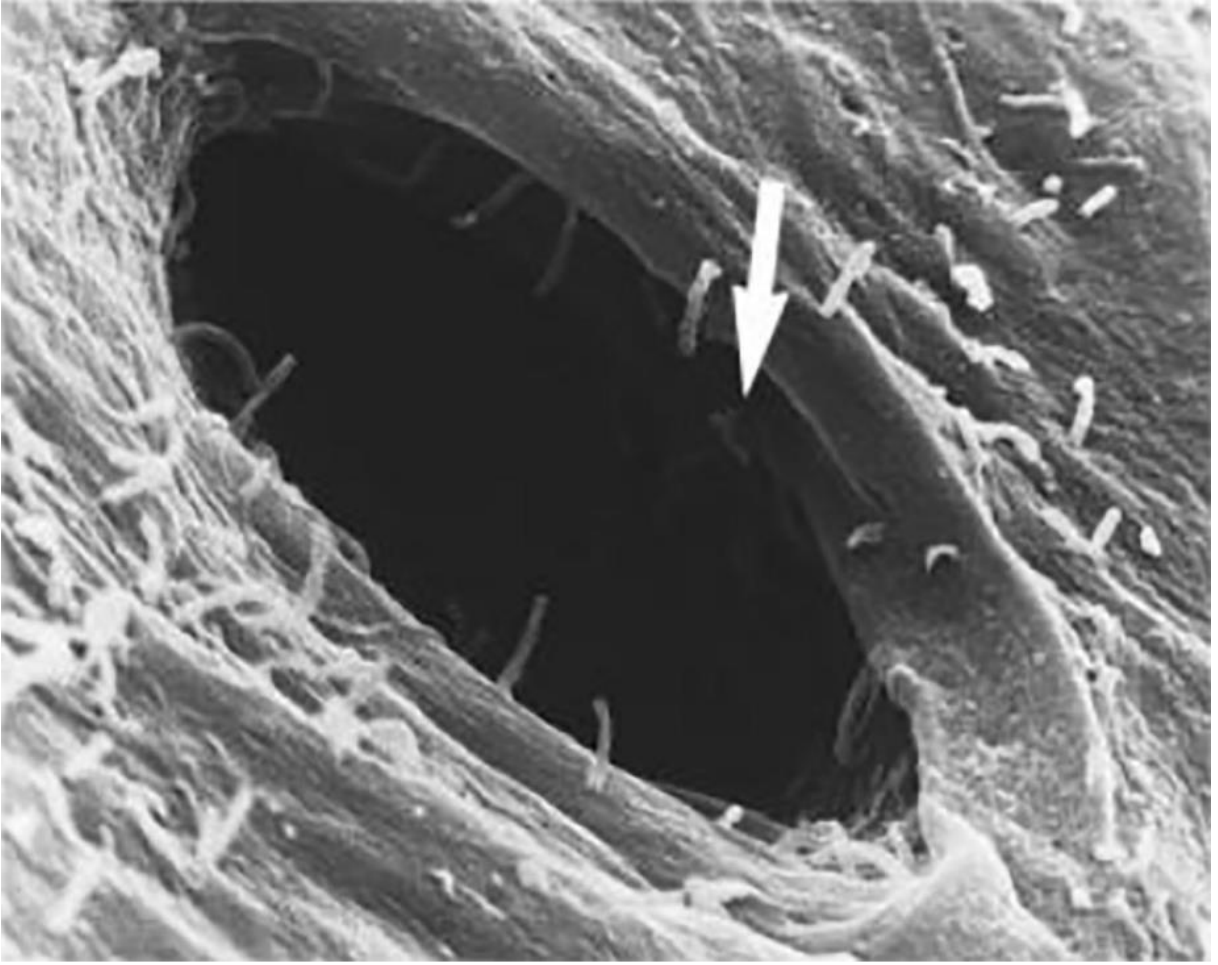
Şekil 2. 1.1.: Akciğerlerin plevra içerisine invajinasyonu, plevra bölümleri ve kavitesi (Clinically Oriented Anatomy'den değiştirilerek)

Kostal plevra, tek katlı mezotel hücrelerinden oluşan, düzensiz ve gevşek bir bağ dokusudur. İçinde kılcal damarlar ve lenfatik ağ yer alır. Visseral plevra da tek katlı mezotel hücrelerinden köken alır. Bu mezotel hücreleri 6-12 µm çapındadır (12). Pariyetal plevranın beslenmesi sistemik kapiller damarlardan sağlanır. Kostal plevra interkostal arter dallarından, diafragmatik plevra superior frenik arter ve muskulofrenik arter dallarından, mediastinal plevra kardiyofrenik arterlerden beslenir. Visseral plevra ise bronşial arterlerde beslenir. Pariyetal plevranın venleri interkostal venler aracılığıyla vena cava inferior ve brakiosefalik vene dökülürler. Visseral plevrada bu drenaj pulmoner venlere sağlanır (13).

Plevranın lenfatik drenajı değişiklikler göstermektedir. Mediastinal plevranın lenfatik drenajı trakeobronşiyal ve mediastinal lenf nodlarına, diafragmatik ve kostal plevra lenfatiklerin drenajı ise mammarian arter etrafındaki lenf nodlarına, parasternal ve posterior mediastinal lenf nodlarına drene olurlar. Visseral plevranın lenfatik drenajı ise intraparakimal lenfatik ağa, interlober ve hilusta yerleşen lenf nodlarına drene olurlar (14).

Her iki plevrar yaprak arasında normal şartlarda eser miktarda plevrar sıvı bulunur. Bu sıvının görevi kayganlığı sağlamak ve her iki plevrar yaprağın solunum sırasında sürtünmesini önlemektir. Plevral aralık potansiyel bir boşluk sadece minimal sıvı barındırır. Ancak plevrar hastalıklar ve plevrayı etkileyen sistemik hastalıklar sonucu bu potansiyel boşlukta sıvı birikebilir (15).

Plevral sıvı pariyetal plevradaki vasküler yapılardan sistemik basıncın etkisi ile önce intersitisyuma oradan da intraplevral negatif basıncın etkisi ile plevrar aralığa ulaşır. Oluşan plevrar sıvı pariyetal plevradaki stomalar aracılığıyla tekrar geri emilerek sistemik dolaşıma katılır. (Şekil 2.1.2.) Sağlıklı bir bireyde plevrar sıvının oluşum ve emilim şeması bu şekilde aksamadan devam eder. Radyoaktif işaretleme ile işaretlenen albümin ve proteinlerle yapılan deneylerde plevrar sıvı sekresyonunun apekse doğru arttığı, emilimin ise diafragma doğru arttığı izlenmiştir. Plevral sıvı emilimi sırasında sıvı öncelikle pariyetal plevradaki mezotel hücreleri arasında bulunan stomalara ve bu stomaların birleşerek oluşturdukları lenfatik kanallara drene olurlar. Bu lenfatik kanallar mediastinal ve diafragmatik plevrada daha yoğundur (16). Bu lenfatik kanallar birleşerek lenf ağını oluşturan büyük damarlara dönüşürler. Bu lenf ağı sisteminde tümöral hücrelerden kaynaklanan olası bir tıkanıklık durumunda bu döngü aksayıp emilimi engeller. Bu durum lenf nodlarının tutulduğu hastalıklarda plevrar efüzyonun nasıl geliştiğini de açıklamaktadır (17).



Şekil 2.1.2. Stomata Elektron mikroskopik görünümü (15).

2.2: Plevranın fizyolojisi

Plevra, plevral boşluktaki hareket dinamiğini sağlama, akciğerlerin şeklini koruma ve solunum işinde akciğer harcadığı enerjiyi en aza indirme görevleri üstlenir. Ancak her iki plevral yaprak arasındaki boşluğun da birçok fonksiyonu bulunur. Plevral aralıkta bulunan minimal plevral sıvı plevral yapraklar arasındaki kayganlığı sağlayarak sürtünmeyi azaltır. Potansiyel plevral boşluk çeşitli hastalıklar dolayısıyla intersitisyumdan gelişebilecek akciğer ödemi için ekstrapulmoner bir rezerv görevi görür. Böylece ventilasyon-perfüzyonun aksamaması da engellenir. Fonksiyonel rezidüel kapasitede plevral aralıkta -3 ile -5 cmH₂O negatif basınç mevcuttur. Bu da ekspiryum sonunda akciğerin atelettazisini önler (18).

Plevral sıvının üretimi, birbirine zıt starling kuvvetlerindeki dengesizliklerden veya kılcal permaabilite bozukluğundan kaynaklanır. Sağlıklı plevrada 15-20 ml plevral sıvı bulunur (1). Plevral sıvı plevral kılcal damarlardan,

akciğerin intersitisyumundan, intratorasik lenfatiklerden veya periton boşluğundan kaynaklanabilir. Çalışmalar kılcal basınç gradiyentinin pariyetal plevrada visseral plevraya göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu farkın hidrostatik basınç gradyentiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir, çünkü visseral plevral kılcal damarları pulmoner venöz sisteme akarken, pariyetal kılcal damarlar sistemik venöz dolaşıma akar (19,20).

Normal koşullarda plevral aralıkta sistemik plevral kılcallardan 0.6 ml/saat hızla filtre edilen düşük protein içerikli plevral sıvı, aynı hızla plevral lenfatiklerden absorbe edilir. Bu süreç aralıksız devam etmesine rağmen plevral aralıkta sıvı birikmez. Oluşan sıvı, proteinler, hücreler pariyetal plevradan emilirler. Bu emilim özellikle pariyetal plevranın kaudal bölgesinde yoğunlaşmış stomalar aracılığı ile olur (21,22).

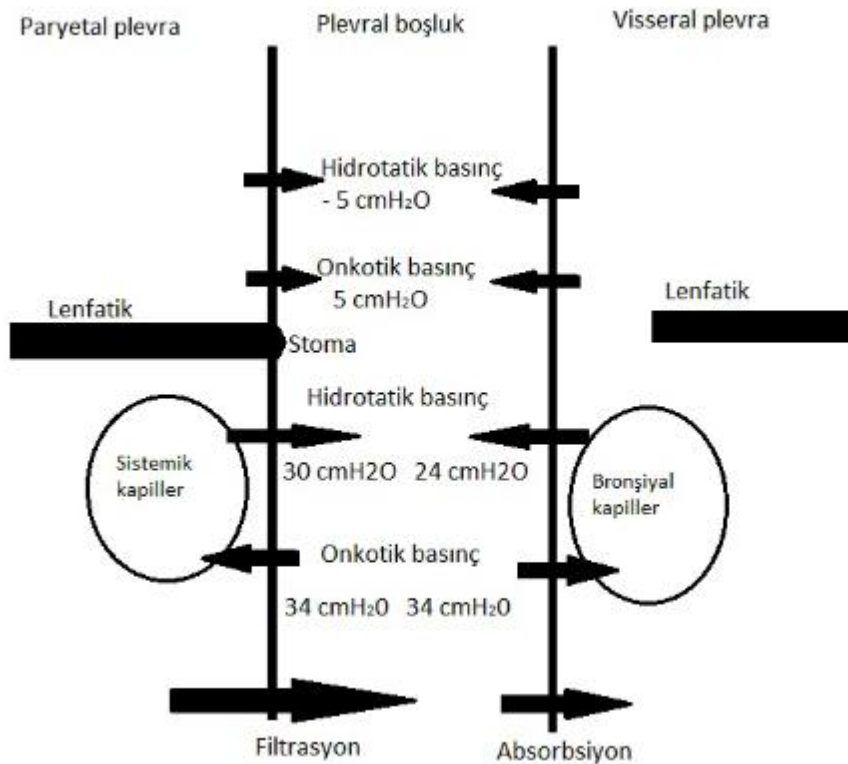
Sağlıklı bir bireyde plevral sıvının oluşum ve emilim mekanizmasında gelişen aksaklıklar plevral aralıkta sıvı birikimine neden olur. Sağlıklı bir insanda plevral sıvının oluşum hızı 0,01 ml/kg/saat iken, oluşan bu sıvının geri emilim hızı 0,28 ml/kg/saattir. Yani yaklaşık 28 kattır. Bu sebeple sağlıklı bireylerde normal şartlarda plevral aralıkta sıvı birikme ihtimali çok zordur (23). Sağlıklı bireyin plevral sıvı içeriği tablo 2.2.'de belirtilmiştir (15).

Tablo 2.2. plevral sıvının normal içeriği (15).

Miktar	0.1-0.3 ml/kg
Hücre/ mm ³	1000-5000
Mezotel	%3-70
hücreleri	%30-75
Monositler	%2-30
Lenfositler	%10
Nötrofiller	
Protein	1-2 g/dl
Albümin	%50-70
Glukoz	~ plazma seviyesi
Laktat dehidrogenaz (LDH)	<%50 plazma seviyesi
pH	≥ plazma seviyesi

Normal koşullarda plevral sıvının içeriğinde protein/sıvı oranının sabit bir dengesi vardır. 0.3 ml/kg sıvı ve 1 g/dl protein içerir. Bu dengenin korunmasında plevral aralıktaki basınç farkı, plevranın kalınlığı ve filtrasyon özellikleri rol oynar (24).

2.2.1. Plevral basınçlar: 19. yüzyılda Starling, intravasküler alanda bulunan protein ve sıvıların ekstrasvasküler alana geçişini membrandaki hidrostatik ve kolloid basınçlar arasındaki süregelen dengeye bağlamıştı. Bugün bu görüş yenilense de kısmen geçerliliğini sürdürmektedir. Sonraki çalışmalarda sıvı ve büyük molekülerin (proteinler) geçişinde sadece basınç farklarının değil membranların filtrasyon katsayısı, geçirgenlik özellikleri gibi değişkenlerin de etkili olduğu görülmüştür (25). Plevral sıvı oluşumunda hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki fark etkili olup sistemik dolaşımdan interkostal arterler tarafından kanlanan pariyetal plevranın hidrostatik basıncı 30 cm H₂O iken, plevral aralıktaki basınç -5 cmH₂O'dur. Bu nedenle net hidrostatik basınç 35 cmH₂O olur. İşte bu net basınç farkı pariyetal plevradan plevral boşluğa sıvı geçişini sağlar. Plazma onkotik basıncı 34 cmH₂O iken plevral aralıktaki 5 cmH₂O onkotik basınç ile net onkotik basınç 29 cmH₂O'dur. Bu basınçlara göre plevral sıvı net olarak 6 cmH₂O'luk basınç ile pariyetal plevradan plevral aralığa geçer. (Şekil 2.2.1).



Şekil 2.2. 1: Plevral aralıktaki basınçlar

2.2.2. Plevral membranın (plevral intersitisyel aralık) özellikleri: Plevral sıvının plevral aralığa geçmeden önce sistemik kapillerler, plevral istersitisyum ve plevral membrandan geçmesi gerekir. Bu yolun uzunluğu bu denge açısından önemlidir. Pariyetal plevranın kanlanması sağlayan interkostal arterler ile plevral membran arasındaki uzaklık (10-12 μm), visseral plevranın kanlanmasını sağlayan bronşiyal arterlere uzaklığından (20-25 μm) daha azdır. Yani pariyetal plevrayı besleyen vasküler yatak plevral boşluğa visseral plevrayı besleyen vasküler yataktan daha yakındır. Bu durumun önemi kandan filtre edilen sıvının pariyetal plevra aracılığıyla plevral boşluğa daha kolay geçişini sağlar (25).

2.2.3. Plevral sıvının filtrasyonu: Plevral membranın sistemik kan dolaşımı, plevral sıvının oluşumunda önemli rol oynar. Pulmoner damarların bu döngüde ciddi bir rolü yoktur. Pariyetal plevra interkostal arterler aracılığıyla kanlanırken, visseral plevra hem bronşial arterler aracılığıyla sistemik kan kan dolaşımından hem de pulmoner arterler ile pulmoner dolaşımdan kanlanır. Visseral plevrayı besleyen bronşiyal arterler pulmoner venlere drene olurlar. Bu nedenle visseral plevranın kapiller sisteminde kan akımı ve plevral sıvının filtrasyon basıncı pariyetal plevraya oranla daha düşük olur. Plevral sıvının protein içeriği ile plazma protein içeriğinden daha düşük olması yüksek basınçlı kapillerlerden oluşan filtrasyonu belirler. Kan yarı-geçirgen özellikteki plevral membrandan yüksek basınç ve hızlı akım ile geçerken çoğunluğunu proteinlerin oluşturduğu büyük partiküller zarda kalır ve filtre edilen sıvı protein bakımından fakir olur. Ama bu geçiş daha düşük basınç ve yavaş akım ile olursa daha fazla protein geçişi olacaktır (26).

Sonuç olarak, plevral membranın vasküler yapılarla mesafesi, pariyetal sistemik interkostal arterlerin filtrasyon basıncının yüksek olması, pariyetal plevranın visseral plevradan daha ince olması sebebiyle plevral sıvının oluşmasından asıl sorumlu pariyetal plevradır.

2.2.4: Plevral efüzyon oluşum mekanizmaları: Sağlıklı bireylerde plevral aralıkta 0.1-0.2 mL/kg sıvı bulunması normal kabul edilir. Bu miktarın artması için ya plevral sıvı sekresyonunun artması ve bu artışa geri emilim kapasitesinin yetmemesi ya da plevral sıvının geri emilimin azalması gerekmektedir. Plevral efüzyon (PE) gelişiminin birçok sebebi olmakla birlikte hidrostatik basınç artışı, plevral basınca azalması, plevral onkotik basıncın azalması lenfatik akımın bozulması ve permaabilite artışı öne çıkan sebeplerdendir (27). Bu sebeplerden herhangi biri PE gelişimine neden olacağı gibi birkaçı birlikte de görülebilir (15).

Tablo 2.2.4. Plevral sıvı oluşum mekanizmaları (15).

-Mikrovasküler geçirgenliğin artması
-Mikrovasküler dolaşımdaki hidrostatik basıncın artışı
-Mikrovasküler dolaşımdaki onkotik basınç azalması
-Plevral basınç azalması
-Periton boşluğundan transdiyafragmatik sıvı geçişi
-İyatrojenik, travmatik: Ductus thoracicus yaralanması
-Plevra boşluğunun lenfatik drenajının bozulması

2.3. Plevral sıvının değerlendirilmesi ve torasentez:

Plevral efüzyon plevral aralıktaki normal olmayan miktarda sıvı birikimidir. Bunun birçok sebebi olmakla birlikte bu sebebin açıklanması her zaman kolay olmamaktadır. Bu sebeple sadece plevral efüzyon ile başvuran hastalarda çoğu zaman tek değerlendirilebilir kriter plevral sıvının kendisi olup torasentez ile alınan plevral sıvının rengi, görünümü, kıvamı, biyokimyasal ve patolojik incelemeleri etyoloji açısından değerli bilgiler barındırır.

Torasentez, plevral efüzyonların en önemli girişimsel basamağıdır. Yatak başında, lokal anestezi uygulanması ile yapılabilir. Alınan sıvı örneğinden plevral sitolojinin yanısıra biyokimyasal tetkikler, kültür ve antibiyogram için de tetkikler çalışılabilir. Sitolojik değerlendirme için genellikle 50 ml sıvı alınması yeterlidir (28).

Torasentezin pnömotoraks, hemotoraks, interkostal vasküler yapıların yaralanması gibi komplikasyonları olmakla birlikte oranları düşüktür. Deneyimli ellerde bu oranlar daha da düşmektedir. Doğru teknikle yapılacak torasentezin komplikasyon oranı düşük başarı şansı yüksektir. Torasentez yapılırken öncelikle hastaya doğru pozisyon verilmelidir. Hasta yatağın kenarından ayaklarını yere koyarak oturur pozisyonda durur. Kollarını üzerine koyacağı bir masa veya yastık ile desteklenir. Hafif öne eğilerek doğru pozisyonu alır. İşlemi yapacak hekim hastanın arkasında yer alır. Midskapular hatta skapulanın alt ucuna denk gelen interkostal aralığın altındaki interkostal aralık tespit edilir. Bu bölge antiseptikle temizlenir. Örtme ve lokal anestezi sonrası torasentez ile alınmak isteyen miktara göre uygun enjektör seçilerek plevral sıvı alınır. Torasentez sonlandırılmış olur. Mümkün ise alınan örnekler zaman harcanmadan ilgili tetkikler için laboratuvara

gönderilmelidir. Beklemiş sıvılardan çalışılmış biyokimyasal tetkiklerin doğruluk oranları düşürebilmekte ve yanlış sonuçlar tedaviyi değiştirebilmektedir. Torasentez yapılacak sıvı miktarı az ise işlemlerin görüntüleme eşliğinde yapılması komplikasyon riskini de azaltmaktadır. Torasentez sonrası komplikasyondan şüphe duyulması halinde radyografi ile bu olası komplikasyonlar ekarte edilmeli, oluşan komplikasyonların tedavisinin ivedilikle yapılması gerekmektedir (29). Şekil 2.3'te torasentez işlemi gösterilmiştir.

Şekil 2.3. Torasentez işlemi



2.3.1. Plevral sıvının görünümünün değerlendirilmesi: Torasentez ile plevral sıvı alındıktan sonra ilk olarak görünümü ile değerlendirilir. Sıvının rengi, kıvamı, kokusu mutlaka kontrol edilmelidir. Plevral sıvının rengi etyoloji açısından fikir verebilir. Kötü kokulu plevral efüzyon genellikle bakteriyel bir enfeksiyonun belirticidir. Eğer plevral sıvı idrar kokuyorsa bu durum ürinotoraksı düşündürür. Plevral sıvı hemorajik görünümde ise bu durumda öncelikle hemotoraksı, dolayısıyla travmatik patolojileri düşündürür. Malign sıvılar da hemorajik görünümde olabilir (Şekil 2.3.1'de torasentez ile alınan malign sıvı örneği gösterilmiştir).

Plevral sıvı gıda artıkları içeriyorsa özofagus perforasyonunu, Süt renginde ve kıvamında bir plevral efüzyon şilotoraks veya psödoşilotoraksa işaret eder. Bulanık görünümlü mayiler santrifüj edilmelidir. Santrifüj sonrası bulanıklığı oluşturan parçacıklar ve hücreler dibe çökecektir. Santrifüj sonrası bulanık veya beyaz renk ve bulanıklık devam ediyorsa bu durumda tanı şilotoraks veya psödoşilotorakstır (30). Tablo 2.3.1'de plevral efüzyonların makroskobik değerlendirmesi gösterilmiştir.



Şekil 2.3.1 Torasentez ile alınan hemorajik görünümdeki malign plevral sıvı

Tablo 2.3.1. Plevral sıvının makroskobik değerlendirmesi (15,31).

Görünüm	Tanı
Beyaz- açık sarı renkli, berrak	Transüdatif efüzyon
Saman sarısı, fibrin ağları	Tüberküloz
Visköz, bordo kırmızısı	Malign mezotelyoma
Çikolata sosu	Amip absesi
Siyah	Aspergillosis
Sarımsı- yeşil	Romatoid plörezi
Koyu yeşil	Biliotoraks
Hemorajik	Travma, malignite, akciğer enfarktüsü
Beyaz	Şilotoraks, psödoşilotoraks, ampiyem
Pü	Ampiyem
Gıda parçacıkları	Özofagus rüptürü
Bulanık görünüm	Artmış hücre içeriği, lipidler
Pütrid kokusu	Anaerobik infeksiyon
İdrar kokusu	Ürinotoraks

2.3.2. plevral sıvının biyokimyasal açıdan değerlendirilmesi: Normal koşullarda plevral sıvının içeriği tablo 1’de gösterilmiş olup herhangi bir sebeple biriken plevral sıvıların içeriği oluşan sıvının etyolojisine göre farklılık gösterir. Torasentez sonrası alınan plevral sıvının makroskobik incelemesi yapıldıktan sonra tanıya yönelik biyokimyasal testler yapılır. Hemotorakstan şüphesi varsa sıvının hematokrit düzeyi çalışılır. Plevral sıvının hematokrit düzeyi, periferik kandaki hematokrit düzeyinin %50’sinden fazla ise hemotoraks kabul edilir ve hemotoraksa yönelik tedavi verilmelidir. Plevral sıvıda hematokrit %1’in altında ise bu önemsiz kabul edilir. %1-50 arasındaki hematokrit değeri ise, genellikle malign plevral hastalıklara, pulmoner emboli veya travmanın tetiklediği plevral efüzyonlara işaret eder (30). Plevral mayide beyaz küre yüksekliği de parapnömonik efüzyon, tüberküloz, ampiyemi düşündürür. Plevral sıvıda glukoz, albümin, total protein, laktat dehidrogenaz (LDH), NT-ProBNP, üre, bilürübin, kolesterol, trigliserit gibi tetkikler şüphelenilen hastalıkların tanısı açısından fikir vericidir. Tablo 2.3.2.’de plevral sıvının biyokimyasal testlerinin sonuçlarıyla olası hastalıklarının tanıları birlikte verilmiştir.

Tablo 2.3.2. Plevral sıvının biyokimyasal değerlendirilmesi ve olası tanılar (15,31).

Beyaz küre sayısı	>10.000/ mm ³	Parapnömonik efüzyon, PE, pankreatit, kollajen doku hastalığı
Nötrofil	>%50	Akut plevral infeksiyon, pulmoner infarkt
Lenfosit	>%50	Kronik plevral hadiseler, malignite ve tüberküloz
Eozinofil	>%10	Plevral boşlukta hava ve kan olması
Sitoloji	Atipik hücreler	Malignite
Gram yayma ve kültür	Mikroorganizma +	Plevral infeksiyon
ARB yayma ve kültür	M. tuberculosis	Tüberküloz
Glukoz	<60 mg/dl	Parapnömonik efüzyon, malignite, tüberküloz, kollajen doku hastalığı, özefagus rüptürü
Hematokrit	Kan hematokritinin %50'sinden fazla	Hemotoraks
ADA (Adenozin deaminaz)	>40 IU/L	Tüberküloz, ampiyem, lenfoma
Amilaz	Plevral sıvı amilazı >serum amilazı	Pankreatit, özefagus rüptür
Kreatinin	Plevral sıvı kreatinin>serum kreatinin	Ürinotoraks
NT-proBNP	>1500 pg/ml	Kalp yetmezliği
pH	<7,2	Komplike parapnömonik efüzyon, özefagus rüptür, malignite
Trigliserid	>110 mg/dl (veya şilomikron +)	Şilotoraks
Kolesterol	>200 mg/dl, kolesterol/TG>1	Psödoşilotoraks

PE etyolojisinde sistemik hastalıklar ile plevral hastalıkların ayrımı önemlidir. Bu ayrımın ilk kriteri transuda-eksuda ayrımıdır. Transudatif plevral efüzyonlar, sıklıkla birçok klinik bozukluğa eşlik eder ve olguların çoğunda

özellikle kalp, karaciğer ve böbrek gibi akciğer dışı organlardan kaynaklanır (32). Transuda-eksuda ayrımı önemlidir. Çünkü transuda vasküldeki sıvılarda ileri tanısal işlemlere gerek olmayıp sistemik hastalığın taraması yapılır. Eksuda vasküldeki sıvılarda ise etyolojiye yönelik invaziv tetkiklere ihtiyaç duyulur (33).

Tablo 2.3.3.Plevral efüzyonların etyolojisine göre görülme sıklığı (15,31).

Plevral Efüzyon	İnsidans	%
Konjestif kalp yetmezliği	500.000	36
Parapnömonik efüzyon	300.000	22
Malign plevral efüzyon	200.000	14,5
Akciğer kanseri	60.000	
Meme kanseri	50.000	
Lenfoma	40.000	
Diğer maligniteler	50.000	
Pulmoner emboli	150.000	11
Viral hastalık	100.000	7
Koroner arter bypass cerrahisi	50.000	3,6
Siroz (asit)	50.000	3,6
Gastrointestinal hastalık	25.000	1,8
Tüberküloz	2.500	0.18
Mezotelyoma	2.300	0.17
Asbestoz	2.000	0.15

Eksuda-transuda ayrımı için ilk defa 1972 yılında Dr. Richard W. Light tarafından Light kriterleri tanımlanmış ve halen yaygın olarak bu amaçla kullanılmaktadır. Yayınlandığı tarihte %99 özgüllük ile duyarlılık ile bildirilmiştir (34). Ancak zamanla bazı durumlarda bu özgüllüğün daha düşük olduğu anlaşılmıştır. Özellikle transuda vaskülde plevral efüzyonu olan konjestif kalp yetmezliği tanılı hastalarda diüretik kullanımı sonrası eksuda yönünde yanlış pozitiflikler bildirilmiştir (35).

Light kriterleri; plevral sıvı/serum LDH ve protein oranlarına dayanır (Tablo 2.3.4). Eksuda vasfındaki sıvılar bu kriterlerin en az birini karşılarken transuda vasfındaki sıvılar hiçbirini karşılamaz (15).

Tablo 2.3.4. Light kriterleri (15).

Plevra sıvısı / serum protein > 0.5	EKSÜDA
Plevra sıvısı / serum LDH > 0.6	
Plevra sıvısı LDH > Serum LDH normal aralığının üst sınırının 2/3'ü	

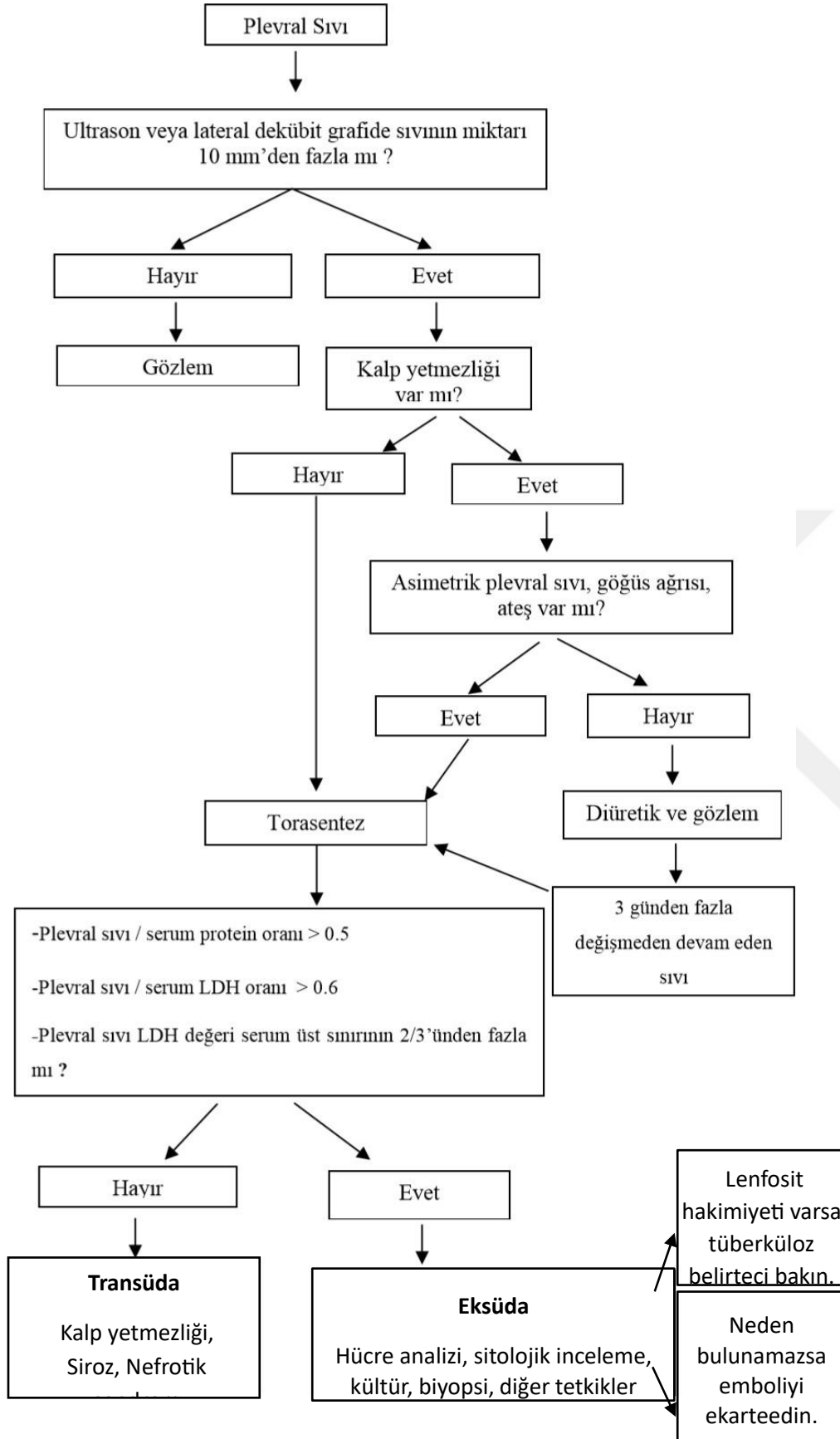
Transuda vasfındaki sıvılar, sistemik hastalıklar kaynaklı sıvılar olup hidrostatik basınçların dengesinin bozulması sonucu oluşur. Plevral sıvının geri emiliminde bir problem olmadığı halde artan sıvı sekresyonu geri emilim kapasitesini aştığından plevral aralıkta sıvı birikmeye başlar. İntravasküler hidrostatik basınç arttıkça interstisyel alana doğru sıvı kayan grandyenti oluşur. Yüksek sistemik venöz basınçlarda pariyetal kılcallarda hidrostatik basıncı arttırarak plevral efüzyon oluşumuna sebep olur. Ekstra torasik sebeplerle de plevral sıvı gelişebilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda da diafragmadaki açıklıklardan toraks içine assit geçişi olup bu sıvı da transuda karakteridir (34). Klinik olarak transuda vasfında olduğu düşünülen bazı sıvılar Light kriterlerine göre eksuda vasfında olabilir. Özellikle diüretik tedavi altındaki konjestif kalp yetmezliği hastalarında bu durum sık görülür. Light kriterlerinin yetersiz kaldığı bu durumlarda yüksek serum veya plevral N-terminal pro-beyin natriüretik peptidi (NT-pro BNP) >1500 pg/ dL ve >1,2 g/dL serum- plevral albümin gradyanı bu psödo-eksüdaların tanınmasına yardımcı olur (37).

Eksuda vasfındaki sıvılar ise vasküler geçirgenlikteki değişiklikler ve lokal inflamasyon sonucu oluşur. Vasküler geçirgenlikteki değişime interlökin (IL)-2, IL-6, TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) ve TGF- β (Transforming growth factor-beta) gibi faktörlerin sebep olduğu gösterilmiştir. Enfeksiyonlar, pulmoner emboli ve malignitelerde bu yolla PE geliştiği düşünülmektedir (38). Akut pankreatit, diafragmanın lokal inflamasyonuna sebep olabilecek subdiafragmatik apse, hepatik apse, dalak apsesi ve Meigs sendromu da lokal inflamasyon veya diaframdaki açıklıklardan geçiş ile plevral aralıkta eksuda vasfında sıvı birikimine sebep olabilen durumlardır (39).

Düşük basıncı ve yüksek kapasitesi sebebiyle, plevral aralıkta sıvı birikimi sık olur. Etyolojik sebepler çok çeşitlidir. Biriken sıvı plevranın kendisinden kaynaklanabileceği gibi, intratorasik veya abdominal organlardan da kaynaklanabilir. Tablo 2.3.5'te eksuda ve transuda vasfında plevral efüzyon nedenleri gösterilmiştir. Şekil 2.3.2'de plevral efüzyon tanısı alan hastada tanı algoritması gösterilmiştir.

Tablo 2.3.5. Plevral efüzyonun sık görülen nedenleri (15,31).

TRANSÜDATİF PLEVRAL EFÜZYONLAR	Gastrointestinal Hastalıklar
Konjestif kalp yetmezliği	Pankreas hastalıkları (panreatit, psödokist)
Siroz	Subfrenik apse
Nefrotik sendrom	Özefagus perforasyonu
Glomerülonefrit	Kollajen Vasküler Hastalıklar
Böbrek yetmezliği	Romatoid plörezi
Ürinotoraks	Sistemik lupus eritematozus
Hipoalbuminemi	İlaça bağlı lupus
Atelektazi	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Sarkoidoz	Overin hiperstimülasyon sendromu
Pulmoner emboli	Postpartum plevral efüzyon
Vena cava süperior sendromu	Meigs sendromu
Meigs sendromu	Lenfatik Sistem Hastalıkları
Konstrüktif perikardit	Şilotoraks
EKSÜDATİF PLEVRAL EFÜZYONLAR	Lenfanjiyomiyomatozis
Neoplastik Hastalıklar	İlaçlara Bağlı Plevra Hastalıkları
Metastatik hastalık (akciğer, meme)	Nitrofurantoin
Mezotelyoma	Dantrolen
Lenfoma	Klozapin
İnfeksiyöz Hastalıklar	Diğer Hastalıklar
Bakteriyel infeksiyonlar	Asbeste maruz kalma
Tüberküloz	Akciğer transplantasyonu
Pulmoner Emboli (PE)	Torakotomi
Kardiyovasküler Hastalıklar	İyatrojenik plevral efüzyonlar
Koroner arter bypass cerrahisi	İdiyopatik Plevral Efüzyonlar



Şekil 2.3.2. plevral efüzyon tanısı alan hastada tanı algoritması (34).

2.3.3. Plevral sıvının sitolojisinin değerlendirilmesi: Maligniteler, plevral efüzyonun nadir olmayan sebeplerindendir. Bu sebeple eksuda vasfındaki tüm plevral efüzyonlarda sitolojik değerlendirme yapılması önemlidir. Plevral maligniteye sekonder gelişen efüzyonlarda ilk plevral efüzyonun sitolojik değerlendirmesinin pozitif çıkma oranı yaklaşık %60'tır. Aynı sıvıdan üç defa sitoloji çalışılması halinde bu oran %90'ın üzerine çıkmaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda maligniteye sitolojik değerlendirme ile tanı konulma oranı %40-87 arasında değişiklik göstermektedir (40,41). Bu oranların değişiklik göstermesinin sebepleri çeşitlidir. Sitologun deneyim ve becerisi bu konuda büyük önem taşır, ayrıca çalışmaların yapıldığı kliniklerde daha sık görülen malignitelerin değişkenliği de bu oranları etkilemektedir (42). Çünkü her malign hastalığa sitolojik incelemeye tanı konulma oranı aynı değildir. Pozitif sitoloji oranı tümör tipine oldukça bağlıdır. Akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda plevral efüzyonun sitolojik değerlendirmesinde pozitif sitoloji oranı %84 iken, bu oran Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda % 25'ten azdır (41). Sitoloji ile tanıya gidebilmek ve daha invaziv işlemlerden uzak durabilmek için daha çok sayıda sitolojik numune alınması, mümkün ise var olan plevral efüzyon drene edildikten sonra tekrar biriken sıvıdan incelemeler yapılması veya torakoskopik olarak plevral lavaj ile sitolojik numune alınması sıvı içindeki taze tümör hücrelerine ulaşımı kolaylaştırıp tanı oranlarını attıracaktır (43). Elde edilen malign hücrelerden tanısı olmayan bir hastalığın tanısı konulabilmekte, var olan ancak şüphe uyandıran tanıları doğrulanabilmekte, çeşitli immünohistokimyasal çalışmalar yapılarak tümör alt tipinin tayini yapılabilmektedir (42,44).

Plevral efüzyonun sitolojik değerlendirmesinde tümör hücresi tespit edilirse bu durum malign plevral efüzyon (MPE) olarak adlandırılır. Çoğunlukla ileri evre hastalığa işaret eder. Primer hastalığın takibi sırasında gelişebileceği gibi hastalığın ilk bulgusu olarak da ortaya çıkabilir (3).

2.4. Malign plevral efüzyonlar:

Malign hastalıkların takibi sırasında toraksta tek taraflı veya çift taraflı plevral efüzyon gelişmesi sık rastlanan bir durumdur. Bu durumda hastalara mutlak suretle torasentez yapılmalı ve alınan plevral sıvıların sitolojik değerlendirmesi yapılmalıdır. Plevral sıvıda malign hücre görülmesi durumunda malign plevral efüzyon tanısı konulur. Sitolojik çalışmada malign hücre görülmemesine rağmen şüphenin devamı halinde plevral biyopsiler ile tanının doğrulanması gerekebilir. Plevral biyopside malign hücre görülen, ancak plevral sıvı sitolojisinde malign hücre görülmeyen sıvılar da malign plevral efüzyon kabul edilir (45).

Malign hastalık öyküsü olduğu halde, plevral efüzyon gelişen ancak yeterli sayıda sitolojik değerlendirme ve plevral biyopsiye rağmen malign hücre görülmeyen hastaların paramalign plevral efüzyon olarak adlandırılır. Bu

hastalarda plevral efüzyon sebebi plevral tutulumlar değildir. Bronş tıkanmasına bağlı gelişen atelektazi, lenfatiklerin obstrüksiyonu veya pulmoner emboli gibi sekonder nedenlere bağlı sıvı birikir. Plevral tutulum olmadığından sitolojide veya plevral biyopside tümör hücresi görülmez. Radyoterapi ve tedavide kullanılan metotreksat, prokarbazin, siklofosfamid ve bleomisin gibi ilaçlar da tedavi sırasında plevral efüzyon oluşumuna yol açabilmektedir (46).

MPE, plevral sıvıların önemli bir sebebidir. Tüm plevral sıvıların 1/6'sını, eksudatif sıvıların ise %24-42'sini oluşturur (47). Sitolojik değerlendirmede malign hücre görülmesi üzerine primer odağın tespiti açısından yapılan tüm sistemik taramalara rağmen %10 hastada primer hastalığın tespiti yapılamamaktadır (15). İleri evre hastalığın belirteci olan MPE prognozunu kötü ve sağkalım düşük olduğu bir durumdur. Ortalama sağkalım primer tutulan organ, tümörün histopatolojik tipi ve evreye göre değişim gösterse de ortalama sağ kalım 3-12 ay gibi kısa bir süredir (45,46,48). Kanser tedavisindeki yeni gelişmeler ve artan tedavi seçenekleri ile ileri evre hastalarda dahi ortalama sağkalımdaki artış MPE'nin görülme oranını arttırmış ve giderek daha da önem kazanan bir konu haline gelmiştir (49).

2.4.1. Malign plevral efüzyonların etyolojisi: Malign plevral efüzyonlar, çoğunlukla plevraya metastaz yapan sekonder malignitelerden kaynaklanır. Plevranın primer tümörleri çok nadir olup tüm plevral tümörlerin %2-3'ünü oluşturur. Akciğer kanseri, meme kanseri ve lenfoma MPE'nin en sık sebepleri sekonder kanserlerdir (50,51). MPE gelişimine en sık sebep olan primer plevra malignitesi ise plevral mezotelyoma (PM)'dir. PM, asbest ile olan güçlü ilişkisi nedeniyle dünyada asbestin yoğun görüldüğü yerlerde daha sık görülen prognozu kötü, tedavi tartışmaları hala devam eden primer plevral malignitedir. Tedavi edilmeyen olguların ortalama yaşam süresi 4-8 ay gibi kısa bir süredir.

Akciğer kanseri, her iki cinsiyette de MPE'nin en sık sebebidir. Akciğer kanseri tanılı hastaların %15'inde tanı anında %50'sinde ise hastalığın seyri sırasında MPE görülür. Tüm histopatolojik tiplerde MPE görülme ihtimali olsa da en sık MPE izlenen histopatolojik tipi adenokarsinomdur (15). Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda MPE gelişimi daha nadirdir (52).

Meme kanseri, MPE gelişiminin kadınlarda birinci, toplamda ikinci sebebidir. Yapılan çalışmalar meme kanseri tanılı hastaların yarısında hastalığın seyri sırasında MPE geliştiğini ve bunların büyük bir bölümünün lenfanjitik yayılım ile olduğu gösterilmiştir. Metastatik meme kanserinde MPE gelişme süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir (15,53).

Lenfomalar, MPE'nin üçüncü en sık sebebidir. Tüm MPE'lerin %10-20 sebebini oluştururlar. Tanı sırasında %7-21 oranında MPE görülür (54,55). Non-Hodgkin lenfomalar tümörün plevrayı direkt invazyonu ile MPE gelişimine sebep olabilse de mediastinal lenf nodlarının tutulumu ve buna bağlı lenfatik drenajın bozulması ile de MPE gelişimi izlenebilir. Hodgkin lenfomalarda ise efüzyon

sebebi sıklıkla duktus toracicusun basıya bağlı obstrüksiyonudur. Hodgkin lenfomada %3 şilotoraks izlenebilir. Spontan şilotoraksın en sık sebeplerinden biridir (55,56).

2.4.2. Malign plevral efüzyonların patofizyolojisi: Metastatik kanserler lenfatik, hematojen veya direkt invazyon yoluyla plevraya metastaz yapabilmektedir. Ancak sebep oldukları malign plevral efüzyonun tam olarak hangi mekanizma ile oluştuğunu net değildir. Metastatik hastalığın plevrada yol açtığı permaabilite artışı ve lenfatik drenajın bozulması en çok kabul gören mekanizmalardır. Plevral metastaz yapan tümörün salgıladığı vazoaktif ajanların permaabilite artışı yaptığı düşünülmektedir (57,58,59). Bu konuda en çok suçlanan ajan Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF)'dir. Bu faktörün antagonize edilerek insanlar üzerin yapılan çalışmalarda olumlu bir kanıt gösterilememiştir (60). MCP-1, osteopontin gibi birçok proangiogenik moleküllerin de bu mekanizmadan sorumlu olduğu düşünülmekte bunların inhibisyonunun MPE tedavisindeki faydası araştırılmaya devam etmektedir (61).

Akciğer ve meme kanseri MPE'nin en önemli iki sebebi olup her iki hastalıkta da hastalığın seyri boyunca %20-50 MPE gelişir, ancak hangi hastalarda MPE gelişeceği veya ne zaman gelişeceği hakkında güvenilir bir belirteç bulunmamaktadır. Bu da hastalığın seyrini tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. MPE gelişen hastalarda bile ilk drenaj yapıldıktan sonra ne zaman nüks, nüks süresi, ne tür semptomlara sebep olacağı kestirilememektedir. Hastada var olan komorbid durumlar, tümörün histopatolojik tipi, hastanın anatomik yapılarının durumu (trapped lung) gibi faktörlerin hepsi MPE gelişimini ve nüksü etkileyen faktörler olduğundan her hastada bu süreç farklı olmaktadır (62).

MPE'nin oluşumunun ikinci sebebi lenfatik akımın bozulmasıdır. Bu durum iki mekanizma ile olur. Birinci mekanizma, plevral sıvının plevral boşluğu terk ettiği lenfatik damarlardaki stomaların tümör infiltrasyonu nedeniyle tıkanması ve sıvının geri emilimin azalmasıdır. İkinci mekanizma ise, emilen sıvının lenfatik damarlar aralığı ile döküldüğü mediasten lenf düğümlerinin metastazlara bağlı tıkanıklığa sebep olmasıdır. Ayrıca mediasten lenf düğümlerinin basısına veya tümörün direkt invazyonuna bağlı duktus toracicusun tıkanıklığı sebebiyle de sıvı emilimi bozulabilir. Duktus toracicus tıkanıklığına bağlı gelişen sıvı çoğunlukla şilotoraks vasfındadır (15). Tablo 2.4.2'de malign plevral efüzyonların oluşum mekanizmaları gösterilmiştir.

Tablo 2.4.2. Malign plevral sıvı oluşum mekanizmaları (15).

Direkt etki
○ Artmış permeabilite yapan plevral metastazlar ○ Plevral lenfatik damarları tıkayan plevra metastazları ○ Mediastinal lenf nodu tutulumuna bağlı azalmış plevral lenfatik drenaj ○ Duktus torasicus tıkanması (şilotoraks) ○ Bronşial obstrüksiyon-atelektazi-(azalmış plevral basınç) ○ Perikardiyal tutulum
İndirekt etki
○ Hipoproteinemi ○ Postobstrüktif pnömoni ○ Pulmoner emboli ○ Radyoterapi sonrası

2.4.3. Malign plevral efüzyonlu hastalarda klinik: MPE’li hastalarda en çok görülen semptomlar dispne ve öksürüktür. Hastaların yaklaşık yarısında bu semptomlar görülür. Dispnenin derecesi efüzyonun miktarı ile ilişkilidir ve özellikle egzersiz ile dispne derinleşir (63). MPE ileri evre hastalığın göstergesi olduğundan ileri evre hastalıkta ortaya çıkan kilo kaybı, iştahsızlık, yorgunluk, halsizlik gibi semptomlar da görülebilir. Plevral metastazların göğüs duvarı, kaburgalar ve interkostal sinirlere invazyonu sebebiyle yaygın göğüs ağrısı da görülebilir (64). Hastaların dörtte biri asemptomatiktir. Tetkikler sırasında sıvı saptanır (65). Fizik muayenede plevral efüzyona bağlı solunum seslerinde azalma, hemitoraksta matite izlenir.

MPE’nin sebep olduğu semptomların kontrolü ve bunlara yönelik tedaviler ileri evre kanser hastalarının palyasyonunun önemli bir kısmını oluşturur. Buna yönelik tedaviler çeşitlidir. Ancak ileri evre metastatik kanser hastalarında asemptomatik MPE varlığı tek başına drenaj endikasyonu oluşturmamaktadır.

2.4.4.Malign plevral efüzyonlu hastalarda tanı: Malign plevral efüzyonlar metastatik tümörlere bağlı gelişir. İleri evre malign hastalık öyküsü olan hastalarda solunumsal semptomların oluşması durumunda malign plevral efüzyondan şüphelenmek gerekir. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayenede şüphe uyandıran bulguların varlığı tanı için ileri tetkikler yapmayı gerektirir. Bu tetkikler

non-invaziv tetkikler ve invaziv tetkikler olarak iki gruba ayrılır. Non-invaziv tetkikler; direkt radyografi, toraks ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi, pozitron-emisyon tomografisi ve manyetik rezonans görüntümelemdir. İnvaziv görüntüleme tetkikleri ise torasentez, kapalı plevra biyopsisi, VATS ile plevra biyopsisi ve torakotomidir (66).

Non-invaziv görüntülemelerin çoğu plevral efüzyonun varlığını gösterir. Eğer hastada malign bir hastalık varsa malign plevral efüzyon hakkında şüphe uyandırır. Malign plevral efüzyonun kesin tanısı invaziv işlemlerle konulur. Tanı plevral sıvının sitolojik incelemesinde malign hücrelerin görülmesi veya plevral biyopsilerin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Plevral sıvıların değerlendirilmesinin basit yolu torasentez ile alınan plevral sıvının sitolojik değerlendirilmesidir. Sitolojik değerlendirmenin tanı değeri %40-87 oranında değişmektedir (67). Plevral sıvının sitolojik incelenmesi yapılırken birçok faktörden etkilenmekte, bu da tanı oranlarına yansımaktadır. Alınan plevral sıvının miktarı, saklanma koşulları ve süresi, yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, tümörün histopatolojik tipi, sitologun deneyimi bu oranları etkilemektedir. Etkin bir inceleme için alınan sıvının 2 saat içinde incelenmelidir. Plevral sıvıdaki hücreler 2-8 °C’ de 72 saate kadar korunabilmektedir. Uygun olmayan miktarda ve şartlarda saklanan ve deneyimsiz sitologlarca değerlendirilen plevral sıvıların tanı oranı ciddi oranda düşmektedir (66).

Malign plevral efüzyona yönelik yapılan torasentez hem tanısal hem de terapötik amaçla yapılabilir. Ayrıca tekrarlayan torasentezler ile çalışılan sitoloji sayısındaki artış tanı oranını da arttırmaktadır. Torakoskopik plevra biyopsisi kararından önce kaç defa sitolojik değerlendirme yapmak gerektiği konusunda net bir fikir olmasa da JM. Porcel ve arkadaşlarının 831 hasta ile yaptıkları çalışmada tek sitolojik değerlendirmede %51 pozitif sonuç bulunmuştur. Bu sonucu ikinci sitolojik değerlendirme %7, üçüncü değerlendirme %2 arttırmıştır (59).

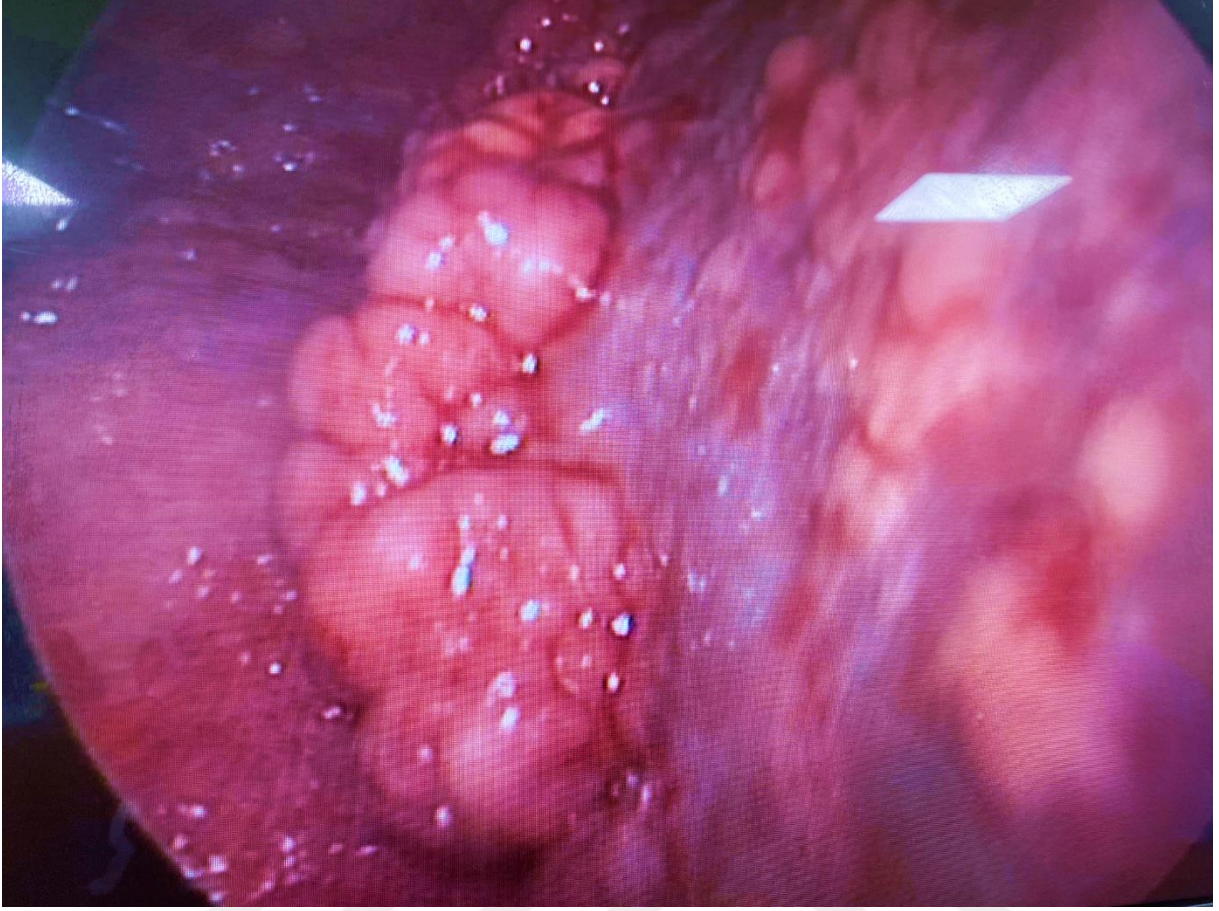
Metastatik tümörün histopatolojik tipi sitolojinin tanı oranını etkiler. Adenokarsinom metastazları en yüksek oranda malign sitoloji oranına sahiptir. Ancak primer odak genellikle saptanamaz (15,44,68). Skuamöz hücreli karsinomlar ise genellikle santral kitleler ile seyrettiğinden bronş basısı veya lenfatik ağın obstrüksiyonuna sebep olur. Çoğunlukla paramalign sıvılar olup sitoloji pozitifliği nadir olur (15).

Plevral sıvının immünohistokimyasal boyalarla incelenmesi tanı oranını arttıran bir diğer yöntemdir. Torasentez ile alınan plevral sıvı santrifüj edildikten sonra hücre blokları hazırlanır. Bu bloklar hemotoksilin-eosin ve immünohistokimya boyalar rutin yapılır. Bu çalışmalar ile malignitenin doğrulanması, reaktif mezotel hücreleri gösterilerek mezotelyoma ile

adenokarsinom ayrımını yapmak, metastatik maligniteyi belirlemek ve hedefe yönelik tedavi ihtiyacı olan hastaların belirlenmesi açısından önemlidir. Metzgeroth ve arkadaşlarının 603 MPE'li hastada yaptıkları çalışmada immünohistokimya boyama ile sitolojinin tanı değerinin %57-93 olduğunu belirtmişlerdir. Ancak buna rağmen ideal bir immün belirteç belirtememişlerdir. (69).

İlk sitolojik değerlendirme negatif sonuçlanmışsa ikinci sitoloji örneği alınırken plevral biyopsi de alınmalıdır. Bu işlemin görüntüleme eşliğinde yapılması tanı oranını arttırdığı gibi komplikasyon oranını da azaltmaktadır (70). Kapalı plevra biyopsisi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) yaygınlaşmadan önce kabul gören bir yöntemdi, ancak VATS'ın yaygınlaşması ile önemini yitirmiştir. Günümüzde VATS'a uygun olmayan hastalarda başvuru olan bir yöntemdir (70). Hızlı, kolay ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Malign plevral efüzyonlarda tanı oranı %45-60 gibi düşük bir orandır. Ancak plevral sıvı sitolojisi ile birlikte değerlendirildiğinde sitolojinin tanı değerine %7-27 katkı sağlar. Kapalı plevra biyopsisi günümüzde ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılmaktadır. Görüntülemeler eşliğinde sıvı ile plevral kalınlaşma daha kolay ayırt edilir. Metastatik plevral kalınlaşma ile malign mezotelyomada ultrasonografi ile yapılan plevra biyopsilerinin tanı oranı %77-80'dir. Plevranın kalınlığı arttıkça tanı oranı da artmaktadır (43,71). Bilgisayarlı tomografi plevral kalınlığı ve plevral nodülleri ve lokalizasyonlarını belirlemede, mediastinal plevranın kalınlığını ve mediastinal lenf nodlarını göstermede üstündür. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde alınan plevral biyopsilerde tanı oranı %87 civarındadır. Bu oran mezotelyomada %93'e kadar çıkmaktadır (72,73).

Torasentez ile alınan sıvının sitolojik incelemesi ile tanı konulamayan hastalarda VATS ile plevra biyopsisi yapılmalıdır. Torakoskopinin erken yapılması tanı oranını artırır (%91-95). Erken dönemde yapılan girişimler tekrarlayan sıvı birikimine bağlı oluşan sıvı lokulasyonlarını önler. VATS ile yapılan eksplorasyon ayrıca hastalığın yaygınlığını ve operabiliteyi değerlendirmeyi ve gereklilik halinde pleuredezis imkânı da sağlamaktadır (46,70). Şekil 2.4.4.'te plevral efüzyon nedeniyle VATS ile biyopsi planlanıp opere edilen hastanın intraoperatif saptanan plevral kitleleri izlenmektedir.



Şekil 2.4.4. Plevral efüzyon nedeniyle VATS biyopsi planıyla opere edilen hastanın intraoperatif saptanan plevral kitleleri.

Plevral sıvı ve serum tümör belirteçlerinin plevral efüzyonların tanısında yeri yoktur. Plevral karsinomlu hastalarda plevral efüzyon mayisi çoğunlukla eksuda olmakla birlikte %5 oranında transuda görülebilir. Glukoz ve protein konstastrasyonu da düşük izlenir (74).

2.4.5.Malign plevral efüzyonlu hastalarda tedavi: Malign plevral efüzyon çoğunlukla ileri evre hastalığın göstergesi olup tümörün yaygınlığını gösterir. Çoğu zaman hastalığın primer odağı belli olmakla birlikte ilk bulgu olarak plevral efüzyon ile başvuran hastalarda primer odak belirsiz olabilir. Bu durumda primer odağın tespiti hastalığın sistemik tedavisi için önemlidir. Sistemik tedaviye yanıtızsız primer malign hastalığın olması durumunda palyatif tedavi seçenekleri değerlendirilir (75).

MPE, ileri evre hastalığın göstergesi olup genel durum, semptomlar ve sağkalım süresi hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu hastaların palyatif tedavileri planlanırken bu değişikliklerin göz önüne alınması ve hastaya göre tedavi planının oluşturulması gerekmektedir. Onkolojik tedavisinin devamı

sırasında plevral efüzyon için gözlem, tekrarlayan torasentezler, plöredezis, kalıcı plevral katater yerleştirilmesi ve terminal evrede opioidlerde analjezinin sağlanması ve oksijen desteği verilmesi tedavi seçenekleridir (45,50). Bu tedavi seçenekleri de seçilirken hastanın performans durumu, onkolojik tedavi süreci, antikoagülan ilaç kullanımı, sağkalım beklentisi, aile içi destek ve kişisel isteği önem arz etmektedir. Örneğin performansı kötü, beklenen sağ kalım süresi çok kısa bir hasta için en etkili yöntem terapötik torasentez iken, performansı iyi beklenen sağkalımı uzun olan bir hastada nüks orası çok yüksek olan terapötik torasentez uygun yöntem değildir (45,66).

Bütün plevral drenaj yöntemlerinde pnömotoraks, enfeksiyon vb. komplikasyonlar gelişebilir. Tekrarlayan torasentezlerde bu riskler artmaktadır. Torasentez sıklığı giderek artıyorsa bu hastalarda plöredezis veya kalıcı plevral katater uygulaması MPE nüksünü önlemek için en etkili yöntemlerdir. Dispnenin kontrolünü sağlamakta ve hayat kalitesini arttırmakta çok yararlıdır (76,77). Tedavi de amaç da semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesinin düzeltilmesidir. Bunlar sağlandığında hastanın sistemik tedaviden küratif ya da uzun süreli palyasyon sağlama şansı olabilmektedir. Ancak semptomların her zaman efüzyon ile ilişkili olmayabileceği unutulmamalı, alternatif nedenler de sorgulanmalıdır. Terminal dönem kanser hastalarında sık görülen anemi, malignitenin predispozan faktör olduğu pulmoner emboli, bronş basısına bağlı gelişen atelektazilerin de solunumsal semptomları oluşturabileceği unutulmamalıdır. Asemptomatik hastalara acil girişim gereksinimi olmadığı, ancak asemptomatik olguların da zaman içinde efüzyon miktarında artış olup drenaj ihtiyacının doğacağı bilinmelidir (50).

2.4.6.Tedavi seçenekleri:

MPE'li seçilecek tedavi şeklinin semptomları gidermesi, yaşam kalitesini arttırması ve hastanın evinde geçireceği zamanı arttırması hedeflenmektedir. Tedavi seçenekleri gözlem, torasentez, tüp torakostomi, plöredezis, kalıcı plevral katater, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS), kemoradyoterapidir.

2.4.6.1.Gözlem: MPE gelişen her hasta semptomatik olmayabilir. Tetkikler sırasında saptanan, semptoma sebep olmayacak miktarda plevral efüzyonların drenaj endikasyonu yoktur. Solunumsal semptomu olsa dahi efüzyon miktarı ile ilişkisiz semptomlar gösteren hastalarda efüzyon dışı sebepler de araştırılmalı, varsa bu sebepler tedavi edilmelidir. Ancak gözlem altındaki MPE'li hastaların efüzyon miktarının zaman içinde artıp drenaj ihtiyacı olacağı da bilinmelidir (50).

2.4.6.2.Torasentez: MPE'de torasentez daha çok tanısal amaçla kullanılır. Ancak semptomatik rahatlatma amacıyla boşaltıcı torasentez de kullanılan bir yöntemdir. Her uygulamada maksimum 20 ml/kg boşaltılması önerilir. Daha fazla miktarda

sıvı drenajı reekspansiyon ödemi riskini artacağından önerilmez. Boşaltıcı torasentez ile boşaltılan her 1000 ml plevral sıvı akciğerin total kapasitesini 400 ml arttırır (46). Bu artış semptomlarda hızlı bir düzelme sağlar. Torasentezin etkisi hızlı olsa da nüks oranı yüksektir. Hastaların neredeyse tamamında (%98-100) 1-3 gün içerisinde tekrar sıvı birikir (74). Nüks sebebiyle sık yapılan torasentezler, iatrojenik pnömotoraks, plevral sıvı lokülasyonu, ampiyem gibi komplikasyonlara neden olabilir. Her işlem öncesi steriliteye gereken önem bu sebeple verilmelidir. Nüksün sık olması nedeniyle tekrarlayan torasentez genel durumu kötü, yaşam beklentisinin kısa olduğu hastalarda uygulanmalıdır (46,78).

2.4.6.3.Tüp torakostomi ve küçük çaplı drenaj katateri: Küçük çaplı drenaj kataterleri (10-14 F) uygulanabilirliği, daha az ağrıya sebep olması ve hastaya sağladığı konfor nedeniyle MPE'li hastalarda tüp torakostomiye iyi bir alternatiftir. Plöredezis için uygundur. Ancak yoğun içerikli ve hemorajik sıvıların drenajı için uygun değildir (79).

Tüp torakostomi geniş çapları ile daha yoğun veya hemorajik sıvıların da drenajını sağlaması aynı zamanda plöredezis imkânı sağlaması sebebiyle sık başvurulmuş drenaj yöntemidir. Günlük drenaj miktarı 200 ml'in altına inince sonlandırılmalıdır. Ampiyem ve enfeksiyon riski sebebiyle uzun süreler tutulması önerilmemektedir. Tüp sonlandırıldıktan sonra %80 hastada 1 ay içerisinde sıvı tekrar nüks eder. 3 ayın altında sağkalım beklenen hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olup daha uzun sağkalım bekleniyorsa ikinci bir tedavi seçeneği düşünülmeli veya eklenmelidir (71,77). Şekil 2.4.6.3'te uygulanmış küçük çaplı drenaj katateri gösterilmiştir.

Şekil 2.4.6.3 Küçük çaplı drenaj kataterinin uygulanması



2.4.6.4.Plöredezis: Plöredezis, 3 aydan daha uzun süre sağkalım beklenen hastalarda MPE gelişimini ve buna bağlı semptomları önlemek ve tekrarlayan

torasentezlerin sebep olacağı komplikasyonları engellemek için plevral efüzyon drene edildikten sonra plevral aralığa kimyasal bir ajan verilerek veya plevranın mekanik olarak abrazyon veya plörektomi ile hasara uğratılarak plevral kavitenin oblitere edilmesidir. Kimyasal ajanlarla yapılan plöredezis, kimyasal ajanın verilmesini takiben visseral ve paryetal plevrada kimyasal irritasyona bağlı inflamasyon ile seyreder. Her iki plevral yapraktaki bu inflamasyon fibrozise neden olarak plevral yapraklarının yapışmasını ve kavitenin oblitere olmasını sağlar. Bu süreç boyunca akciğerin ekspansiyon olması, fibrozis sırasında her iki plevral yaprağın yapışmasını kolaylaştıracak dolayısıyla işlemin başarı şansını da arttıracaktır. İşlemin başarılı olması durumunda efüzyonun tekrar birikimi, karşı akciğere ve mediastene bası ve buna bağlı semptomlar önlenir (80,81). Mekanik plöredezis ise paryetal plevranın torakoskopik olarak abrazyonu veya parsiyel veya total plörektomi yapılarak plevral kavitenin obliterasyonudur. Cerrahi müdahale ve anestezi gerektirdiğinden kimyasal plöredezisin faydasız kaldığı hastalara önerilir. Plöredezis hangi yolla yapılırsa yapılsın birincil amaç plevral boşluğun kapasitesini azaltmak, biriken sıvının birikimini engellemek veya biriken miktarın azalmasını sağlayarak semptomları azaltmaktır (80).

Çeşitli çalışmalarda plöredezis işleminin başarı oranları %50-90 civarında belirtilmiş olup farklılıklar göstermektedir. Bu derecede farklı oranlar elde edilmesinin sebebinin plöredezis yapılan hastaların seçimi olduğu düşünülmektedir. Akciğer grafisinde ekspansiyon sağlanmış, günlük drenajı 100 ml'nin altında, plevral sıvının Ph'sinin > 7.30, beklenen sağkalımı 3 ayın üzerinde olan hastalarda başarı oranı %90'ı bulabilmektedir. Ancak tuzaklanmış akciğer (trapped lung) gibi akciğerin ekspansiyon olmadığı durumlarda, tekrarlayan torasentezlere bağlı gelişen multilokulasyonlar, endobronşiyal lezyonlara bağlı ateletazi durumunda, plevral Ph < 7.15 ve günlük drenajının 100 ml'in üstünde olduğu durumlarda başarı oranı da düşmektedir (81).

Kimyasal plöredezis malign plevral efüzyonların en çok başvuru ve aynı zamanda en ekonomik yöntemidir. Bu amaçla günümüzde en sık kullanılan ajan steril talktır. Temini kolay ve ucuzdur. Uygun dozlarda kullanıldığında yan etkileri minimaldir. En sık görülen yan etkisi işlemin erken döneminde görülen ağrı, ateş ve taşikardidir. Nadir de olsa geç dönemde aritmi, pnömonitis ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) izlenebilir. Talk ile başarılı plöredezis oranı %81-90 oranında değişmektedir. (50,79,82).

2.4.6.5.Kalıcı plevral katater: Tuzaklanmış akciğer veya endobronşial tümöre bağlı akciğerin ekspansiyon olmadığı veya tekrarlayan plöredezislere rağmen devam eden inatçı efüzyonların tedavisinde kullanılan basit ve etkili bir yöntemdir. Plevral aralıkta biriken sıvının sürekli drenajını sağlar. Plöredezis yapılmamasına

rağmen hastaların %50'sinde spontan plöredezis gelişir (77,78). Yapılan çalışmalarda MPE tedavisindeki başarı oranının plöredez ile benzer olduğu gösterilmiştir. Kalıcı plevral katater lokal anestezi ile sterilite sağlandıktan sonra poliklinik şartlarında kısa sürede uygulanabilecek bir yöntemdir. Komplikasyon oranları düşük olsa da büyük serilerde %2-7 ampiyem, %3-4 selülit bildirilmiştir. Katater traktı boyunca tümör metastazı %7-10 olarak bildirilmiş olup MPM'de daha sık izlenir. Tıkanma, yerinden oynama ve sıvı lokulasyonlarının oluşması da görülebilen ancak daha kolay tedavi edilebilen komplikasyonlardır (50,84).

2.4.6.6.Video yardımcı torakoskopik cerrahi: kimyasal plöredezisin başarısız olduğu, uzun sağkalım beklenen, genel durumu iyi olan MPE'li hastalara uygulanabilecek bir yöntemdir. Plevral abrazyon veya plörektomi yapılarak plevral kavitenin obliterasyonu hedeflenir. Plörektomi plevral abrazyona göre mortalitesi daha yüksek bir işlemdir. Bu sebeple hastanın genel durumunun iyi değerlendirilmesi, işlem ve komplikasyonları açısından gerekli bilgilendirmenin yapılması gerekmektedir (85). Gerekli hazırlıklardan sonra genel anestezi altında tek akciğer ventilasyonu ile önce plevral efüzyon drene edilir. Varsa lokulasyonlar giderilir. Gerekirse işlem sırasında biyopsi de alınabilir. Akciğerin ekspansiyonu kontrol edilir. Plevral abrazyon veya plörektomi yapılarak mekanik plöredezis tamamlanır (50). Meme kanseri nedeniyle MPE tedavisi alan 87 hasta ile yapılan bir çalışmada talk plöredezis ile mekanik plöredezis arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. VATS ile bazı hastalarda kısmi dekortikasyon da yapılabilir. Dekortikasyon akciğerin ekspansiyonunu sağlarken mekanik plöredezise katkıda bulunur (45,86,87).

2.4.6.7.Kemoterapi ve radyoterapi: MPE'li hastalarda genel olarak kemoterapinin sonuçları iyi değildir. Ancak meme kanseri, lenfoma ve küçük hücreli karsinom gibi kemoterapi sensitif tümörlerde başarı şansı daha yüksektir. Aynı şekilde radyoterapi de sık görülen pnömonitisten dolayı önerilmez. Ancak mediasten lenf nodlarını tutan lenfomada yarar sağlayabilir (46,82).

2.4.7.Malign plevral efüzyonlu hastaların prognozu: MPE çoğunlukla ileri evre hastalığın göstergesidir. Prognozu kötü, beklenen sağkalım 1 yılın altındadır. (6,7). Çalışmalar MPE gelişen kanser hastalarında mortalitenin MPE gelişmeyen metastatik ileri evre kanserli hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak plevral efüzyonun bu kötü sağkalıma nasıl sebep olduğu halen tamamiyle açıklanamamaktadır. Artan kanser prevelansı ve kanser tedavisindeki yeniliklerle birlikte kanser hastalarının daha uzun sağkalımı ileri evre kanserleri ve MPE oranlarını da arttıracaktır. Bu durum MPE'li hastaların prognozunu belirlemenin önemini daha da attırmaktadır (88,89). Sağkalımı etkileyen en önemli belirteç ise tümörün histopatolojik tipidir. Akciğer kanseri ve gastrointestinal sistem

kanserleri en kötü prognozlu kanserler olup ortalama sağkalım 2-3 ay iken, meme kanseri ve hematolojik malignitelerde ortalama sağkalım 12 ay civarındadır. (90). Karnofsky Performans Skoru (KPS), plevral sıvının Ph'ı, LDH ve glukoz düzeyleri de kötü prognoz ile ilişkisi bulunan diğer faktörlerdir (91). Kısa sağkalımın yanısıra MPE'li hastalarda ileri evre hastalığa bağlı olarak yaygın ağrı görülür. Ayrıca tekrarlayan plevral efüzyonlar nedeniyle hayat kalitesi ciddi oranda azalmıştır. Bu nedenle MPE'li hastaların tedavileri düzenlenirken birincil hedef hastaların semptomlarını azaltıp hayat kalitesini arttırmaktır (88,89).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal:

Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde 01.01.2012 ile 31.12.2022 tarihleri arasında plevral efüzyon nedeniyle değerlendirilen 1850 hastanın verileri retrospektif tarandı. Malign plevral efüzyon tanısı alan ve tüm verilerine ulaşılabilen 150 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışma için Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 14.06.2023 tarihinde onay alındı. Çalışmaya dahil edilen kişilerin kimlik bilgileri gizli tutuldu.

Araştırmaya konu olan tüm verileri sağlayan hastalar belirlendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, sitolojik veya histopatolojik olarak malign plevral efüzyon tanısı almış, 18 yaşından büyük, ileri derecede organ yetmezliği (kalp, böbrek, karaciğer) bulguları olmayan, tanı ve takibi tarafımızca yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Plevral Mezotelyoma plevranın primer malignitesi olduğundan çalışmaya dahil edilmedi. Malignite dışında ikincil sebeplerden dolayı hayatını kaybeden hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, primer tümörün histopatolojik tipi, tanı zamanı, tanı zamanından MPE gelişimine kadar geçen süre, tanı anında MPE varlığı, MPE'nin tanı yöntemi, plevral efüzyon gelişen hemitoraks, plevral efüzyonun labaratuvar (LDH, Glukoz) değerleri, sağkalım süresi ve mortalite verileri incelendi.

Hastaların tanı zamanı için primer tümörün biyopsi tarihi referans alındı. MPE gelişme süresi için plevral efüzyon nedeniyle yapılan torasentez tarihi ile primer tümörün biyopsi tarihi arasındaki süre kabul edildi. LDH ve glukoz ölçümleri hastanın plevral efüzyon tanısından sonra yapılan ilk torasentez ile elde edilen verilerden seçildi. Sağkalım süresi, kaybedilen hastalar için torasentez tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre kabul edildi.

3.2. İstatistiksel yöntemler ve değerlendirme:

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki için spearman korelasyon analizi yapıldı. Hastaların sağkalım sürelerinin sağkalım analizini yapmak için Kaplan Meier testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alındı, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya kliniğimiz tarafından plevral efüzyon nedeniyle değerlendirilip tetkik edilen ve sitolojik veya histopatolojik olarak MPE tanısı kanıtlanmış 150 hasta dahil edildi. Değerlendirilen hastalardan 143'ü (%95,3) hayatta değildi. 7 (%4,7) hasta hayatta idi. Hayatta olan 7 hastanın 4'ü meme kanseri, 2'si akciğer kanseri ve biri de lenfoma tanılı idi. Hastaların 78'i (%52) erkek, 72'si (%48) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 55,04 ($\pm 14,79$) yıl idi. En genç hasta 23, en yaşlı hasta ise 93 yaşındaydı. Radyolojik olarak 78 (%52) hastada sağ tarafta efüzyon izlenirken 64 (%42,7) hastada sol, 8 (%5,3) hastada ise bilateral plevral efüzyon mevcuttu. Tablo 4.1.'de hastaların genel özellikleri gösterilmiştir. Tablo 4.2'de hayatta olan hastaların genel özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.

CİNSİYET		Sayı (n)	Oran (%)
	Erkek	78	52,0
	Kadın	72	48,0
	Toplam	150	100,0
TARAF		Sayı (n)	Oran (%)
	Sağ	78	52,0
	Sol	64	42,7
	Bilateral	8	5,3
	Toplam	150	100,0
YAŞ			Standart Sapma
	Ortalama	55,04	1,237
	Ortanca	55,00	

Tablo 4.2. Hayatta olan hastaların genel özellikleri.

HAYATTA OLAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ		
Histopatoloji	Cinsiyet	MPE tanısından sonra geçen süre
İnfiltratif meme karsinomu	Kadın	36 ay
İnfiltratif meme karsinomu	Kadın	33 ay
Memenin invaziv duktal karsinomu	Kadın	31 ay
İnfiltratif meme karsinomu	Kadın	18 ay
Akciğer Adenokarsinomu	Erkek	21 ay
Malign Müllerian Tümör (Over)	Kadın	18 ay
B hücreli lenfoma	Erkek	9 yıl

Tümörün sitopatolojik değerlendirilmesinde MPE'nin en sık sebebinin akciğer kanseri olduğu izlendi. 75 (%50) hastada akciğer kanseri izlenirken, 29 (%19,3) hastada meme kanseri, 20(%13,3) hastada ise gastrointestinal tümörler izlendi. Hastaların tümörün histopatolojik tipine göre dağılımı Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Tümör tiplerine göre hastaların dağılımı

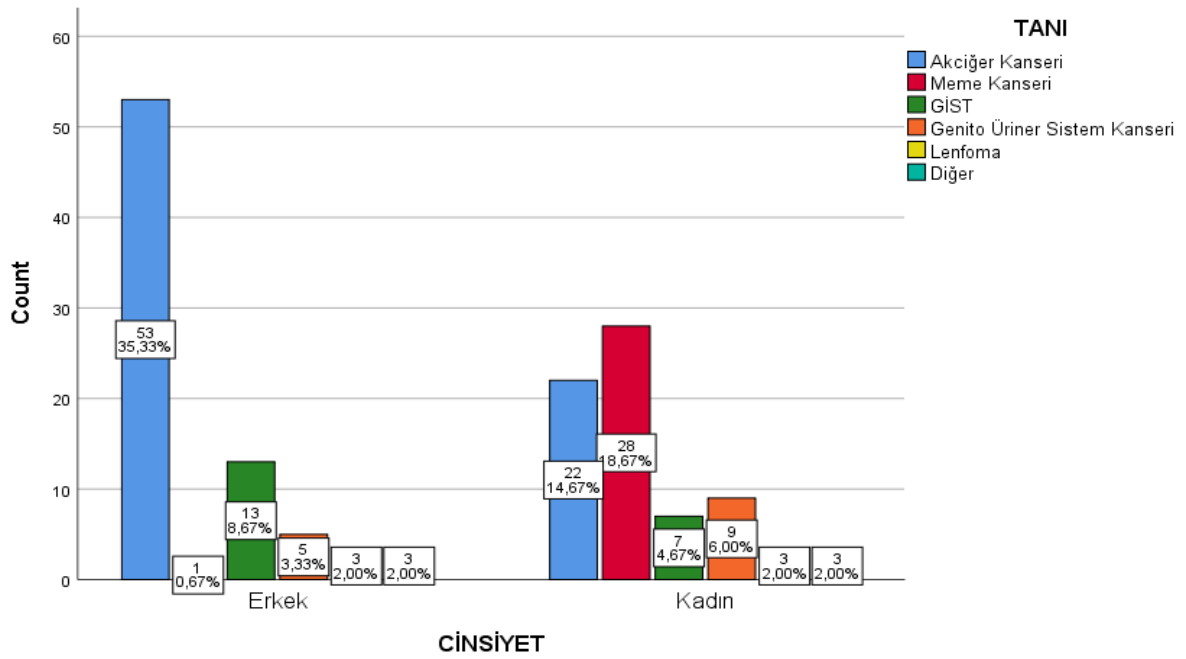
	Tümör Tipi	Sayı (n)	Oran (%)
	Akciğer Kanser Adenokanser SCC Küçük hücreli akciğer kanseri	75 (57) (4) (14)	50,0
	Meme Kanser	29	19,3
	GİST	20	13,3
	Genito-Üriner Sistem Kanserleri	14	9,3
	Lenfoma	6	4,0
	Diğer (Timoma (2), Tiroid medüller karsinom, Parotis pleomorfik karsinom, Malign mezenkimal tümör, Ewing sarkom)	6	4,0
	Toplam	150	100,0

Tümörün histopatolojik tiplerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4. ve Grafik 4.1.'de gösterilmiştir. Erkeklerde en sık akciğer kanseri (%67,9) izlenirken, kadınlarda en sık meme kanseri (% 38,9) izlendi.

Tablo 4.4. Tümörün histopatolojik tipinin cinsiyete göre dağılımı.

			CİNSİYET		
			Erkek	Kadın	Toplam
TANI	Akciğer Kanseri	Hasta sayısı	53	22	75
		Cinsiyet-tanı oranı	70,7%	29,3%	100,0%
	Meme Kanseri	Hasta sayısı	1	28	29
		Cinsiyet-tanı oranı	3,4%	96,6%	100,0%
	GİST	Hasta sayısı	13	7	20
		Cinsiyet-tanı oranı	65,0%	35,0%	100,0%
	GenitoÜriner Sistem Kanseri	Hasta sayısı	5	9	14
		Cinsiyet-tanı oranı	35,7%	64,3%	100,0%
	Lenfoma	Hasta sayısı	3	3	6
		Cinsiyet-tanı oranı	50,0%	50,0%	100,0%
	Diğer (Timoma(2), Tiroid medüller karsinom, Parotis pleomorfik karsinom, Malign mezenkimal tümör, Ewing sarkom)	Hasta sayısı	3	3	6
		Cinsiyet-tanı oranı	50,0%	50,0%	100,0%
Toplam		Hasta sayısı	78	72	150
		Oran	52,0%	48,0%	100,0%

Grafik 4.1. Cinsiyete göre tümör tiplerinin şematik dağılımı.

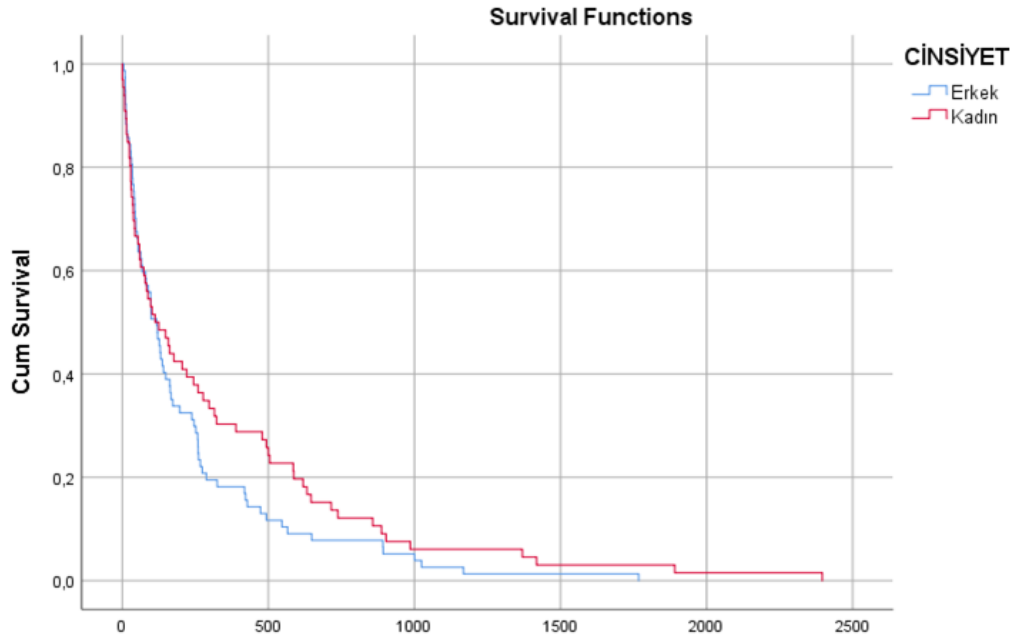


Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan cinsiyete göre sağkalım süreleri kadınlarda ortalama 331,091 gün iken, erkeklerde ortalama 225,377 gün idi. Ortalama değerde fark görünse de Chi-Square testi ile yapılan karşılaştırmada oransal olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,552$). Tablo 4.5.'te cinsiyete göre sağkalım süreleri ve Grafik 4.2.'de ise cinsiyete göre sağkalım eğrisi gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Cinsiyete göre sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi

CİNSİYET	Ortalama		Ortanca	
	Sonuç	Std. Sapma	Sonuç	Std. Sapma
Erkek	225,377	35,693	118,000	19,986
Kadın	331,091	57,411	112,000	40,112
Toplam	274,168	32,910	118,000	19,133
Karşılaştırma				
	Chi-Square	Sig.		
Log Rank (Mantel-Cox)	1,868	0,172		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,354	0,552		
Tarone-Ware	0,941	0,332		

Grafik 4.2. Cinsiyete göre sağkalım eğrisi

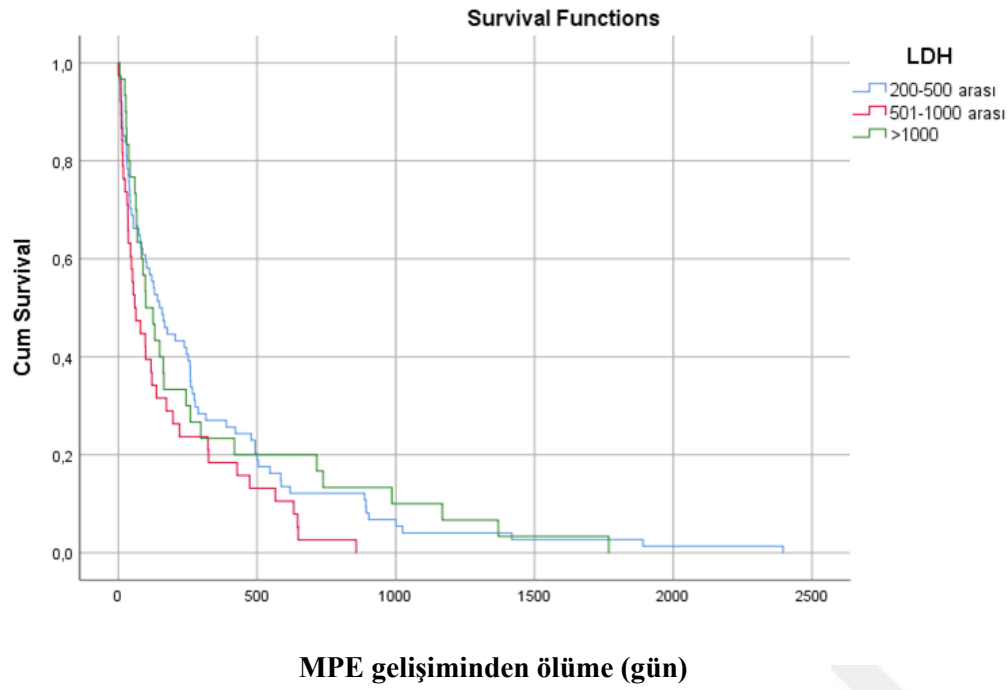


Kaybedilen hastaların plevral sıvısının biyokimyasal içeriğinin prognoz ve sağkalım ile ilişkisini değerlendirmek üzere LDH ve glukoz düzeylerine bakıldı. Kaybedilen 142 hastadan 30 (%21,1)'unun LDH mg/dl değeri 1000'in üzerinde idi. Kaybedilen hastaların 20 (%13,9)'sinin glukoz değeri 40 mg/dl'nin altında idi. Değerlendirilmeye alınan hastaların LDH ve glukoz düzeylerinin sağkalımda herhangi bir farklılığa sebep olmadığı görüldü. Tablo 4.6.'te LDH düzeyleri ve karşılaştırması gösterilmiştir. Grafik 4. 3.'te ise LDH düzeyinin sağkalıma etkisi sağkalım eğrisiyle gösterilmiştir. Glukoz düzeyinin sağ kalıma etkisi ve sağkalım eğrisi Tablo 4.7. ve Grafik 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6. LDH düzeyinin sağkalıma etkisi ve karşılaştırılması

LDH	Ortalama		Ortanca	
	Sonuç	Std. Sapma	Sonuç	Std. Sapma
200-500 arası	309,932	50,105	148,000	30,646
501-1000 arası	176,763	37,098	59,000	22,346
>1000	317,033	82,572	99,000	28,755
Karşılaştırma				
	Chi-Square	Sig.		
Log Rank (Mantel-Cox)	4,736	0,094		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,046	0,132		
Tarone-Ware	4,250	0,119		

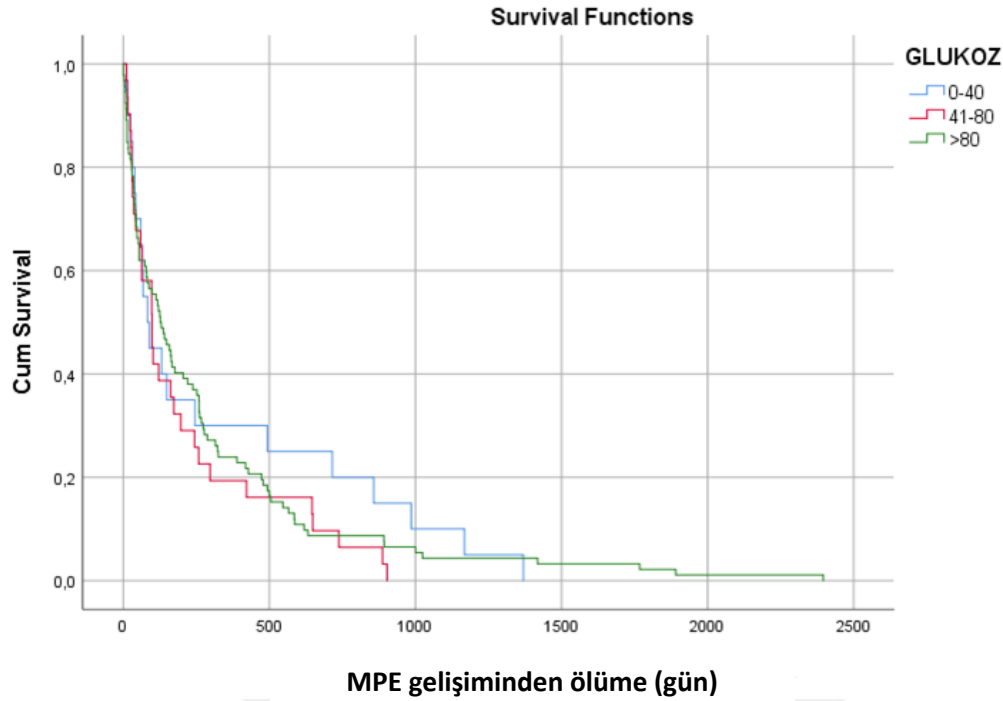
Grafik 4.3.LDH düzeyinin sağkalıma etkisi



Tablo 4.7. Glukoz düzeyinin sağkalıma etkisi ve karşılaştırılması

GLUKOZ	Ortalama		Ortanca	
	Sonuç	Std. Sapma	Sonuç	Std. Sapma
0-40	332,050	97,692	83,000	23,479
41-80	214,000	47,902	98,000	21,612
>80	281,859	43,781	127,000	28,295
Karşılaştırma				
	Chi-Square	Sig.		
Log Rank (Mantel-Cox)	0,928	0,629		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,217	0,897		
Tarone-Ware	0,478	0,787		

Grafik 4.4. Glukoz düzeyinin sağkalıma etkisi

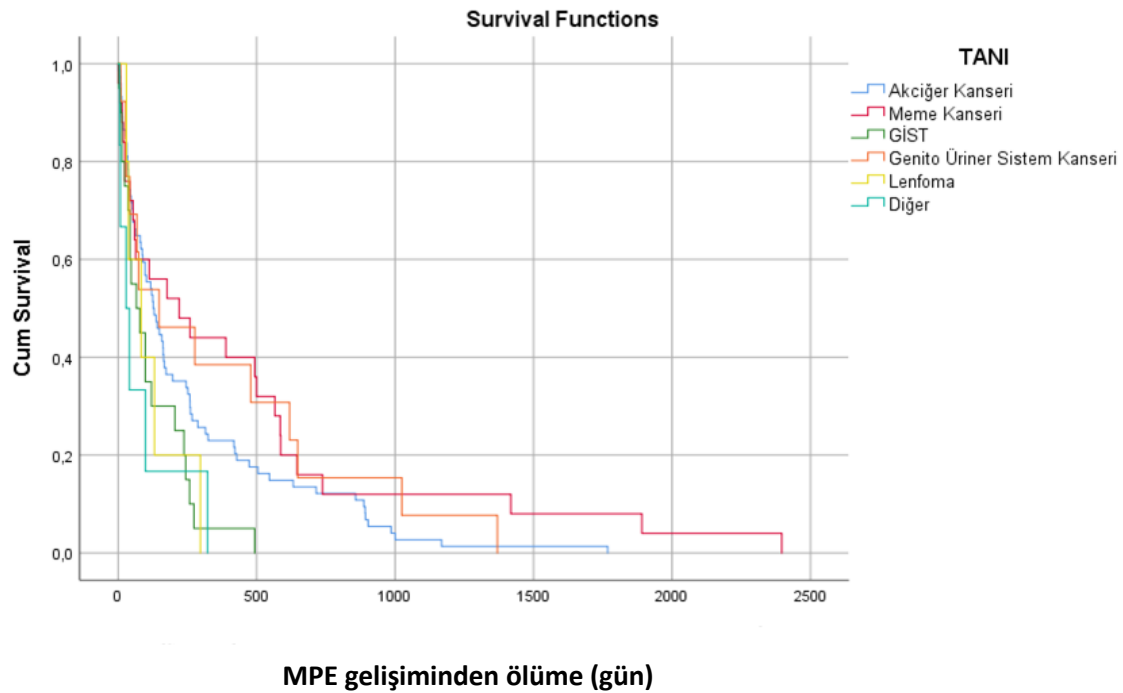


Tümörün sitopatolojik tanısının sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi. En uzun sağkalım sırasıyla meme kanseri, genitoüriner sistem kanserleri ve akciğer kanseri şeklinde idi. Kaybedilen 143 hastanın 25 (%17,4)'i meme kanseri tanılı olup ortalama sağkalımları $451,36(\pm 122,62)$ gün idi. 13 (%9,09) genitoüriner sistem kanseri tanılı hastanın ortalama sağkalım süresi $370,23(\pm 121,03)$ gün, 74 (%51,7) akciğer kanseri tanılı hastanın ortalama sağkalım süresi $265,17(\pm 39,73)$ gün idi. Meme kanseri tanılı hastaların ortalama sağkalım sürelerinin daha uzun idi ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,01$). En uzun yaşayan hasta 9 yıldır takip edilmekte olup halen yaşamaktadır, en kısa yaşam süresi ise 10 gün idi. Tablo 4.8.'de tümör tipi ile sağkalım sürelerinin ortalama ve median değerleri, karşılaştırma sonuçları ve istatistiksel veriler göstermiştir. Grafik 4.5.'te tümör tipinin sağkalıma etkisi sağkalım eğrisinde şematize edilmiştir.

Tablo 4.8. Tümörün histopatolojik tipin ile sağkalım süresinin ilişkisi.

TANI	Ortalama		Ortanca	
	Sonuç	Std. Sapma	Sonuç	Std. Sapma
Akciğer Kanseri	265,176	39,735	127,000	25,269
Meme Kanseri	451,360	122,624	221,000	123,235
GİST	120,150	28,396	66,000	34,659
Genito Üriner Sistem Kanseri	370,231	121,039	148,000	125,221
Lenfoma	115,600	48,842	83,000	50,390
Diğer	84,167	49,745	29,000	20,208
Toplam	274,168	32,910	118,000	19,133
Karşılaştırma				
	Chi-Square	Sig.		
Log Rank (Mantel-Cox)	15,093	0,010		

Grafik 4.5. Tümör tipi-sağkalım ilişkisini gösteren sağkalım eğrisi.



Hastaların 93 (%62,0)'ünde tanı anında MPE saptandı. 57(%38,0) hastada tanı anında MPE efüzyon yoktu, ancak hastalığın seyri sırasında gelişmişti. Bu 57

hastanın primer malign hastalığın tanısından MPE gelişimine kadar geçen süre ortalama 315,34($\pm$ 571,926) gündü. Tanı anında MPE tespit edilen hastalar ile tanı anında MPE izlenmeyip takibi sırasında MPE gelişen hastaların ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 276,55($\pm$ 36,50) ve 270,24($\pm$ 63,53) gün olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi($p=0,08$). Tablo 4.9.'de tanı adında MPE varlığının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Tanı anında MPE varlığının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.

Tanı anında MPE varlığı	Ortalama		Ortanca	
	Sonuç	Std. Sapma	Sonuç	Std. Sapma
Yok	270,241	63,538	68,000	42,254
Var	276,551	36,505	125,000	22,011
Toplam	274,168	32,910	118,000	19,133
Overall Comparisons				
	Chi-Square	Sig.		
Log Rank (Mantel-Cox)	0,249	0,618		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,047	0,081		

Tanı anında MPE izlenmeyen 57 hastanın tümü MPE gelişiminden önce kemoterapi almış. MPE tanısı aldıktan sonra ise 96 (%64) hasta kemoterapi tedavisi almışken, 54 (%36) hasta kemoterapi almamıştı. Kemoterapi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 415,47($\pm$ 46,83) gün iken kemoterapi almayan hastaların ortalama yaşam süresi 41,27($\pm$ 6,19) gün idi. Kemoterapi alan grupta sağkalımın yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,00$). Ancak bu farkın kemoterapi almamış hastaların kemoterapi almama sebebinin genel durumun kötülüğünden kaynaklandığı da düşünülmelidir. Tablo 4.10.'da MPE geliştikten sonra kemoterapi alan hastaların değerlendirilmesi ve istatistiksel verileri gösterilmiştir.

Tablo 4.10. MPE gelişimi sonrası kemoterapi alan hastaların değerlendirilmesi

MPE sonrası Kemoterapi durumu	Ortalama		Ortanca	
	Sonuç	Std. Sapma	Sonuç	Std. Sapma
Tedavi almamış	41,278	6,190	30,000	3,674
Tedavi almış	415,472	46,831	260,000	18,857
Tümü	274,168	32,910	118,000	19,133
Overall Comparisons				
	Chi-Square	df	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	127,462	1	0,000	
Breslow (Generalized Wilcoxon)	116,189	1	0,000	
Tarone-Ware	122,677	1	0,000	

5.TARTIŞMA

Malign hastalıklar eksudatif plevral efüzyonların en sık sebeplerindendir. Tüm plevral efüzyonların %22'sinin etyolojisinde malign hastalıklar rol oynar. İleri yaşlı nüfusun giderek artması, kanser prevalansının artması ve kanser hastalığının tedavisinde sağkalımı uzatan gelişmeler efüzyonların etyolojisinde malign hastalıkların oranını da giderek arttırmaktadır (4,5). Plevral tümörlerin büyük çoğunluğu malign tümörlerin plevral metastazlarıdır. Çoğunlukla ileri evre hastalığın göstergesi olup kötü prognoz ve kısa sağkalımın habercisidir. MPE hemen her kanserin ileri evresinde görülebilir ancak vakaların büyük bir kısmını akciğer kanseri, meme kanseri ve hematogen maligniteler oluşturmaktadır. Kolorektal kanserler ve pankreatikobilier sistem kanserleri de daha az sıklıkla da olsa etyolojisinde rol oynar. Öyle ki, akciğer kanserli hastaların yaklaşık %15'inde tanı anında MPE izlenir. İlk tanıda MPE izlenmeyen hastaların da %40'ında MPE gelişir (11).

MPE'ye neden olan primer tümörün bilinmesi hastalığın tedavisi ve prognozunu tahmin etmek açısından önemlidir. Bazı tümörler kemosensitif iken bazı tümörler radyosensitiftir. Uygulanacak tedavi şeklini belirlemede primer tanının değeri yüksektir. Aynı zamanda hastaya yapılacak etkinliği düşük tedavilerden kaçınmayı da sağlar (92). Taghizadeh ve ark. Yaptığı yaklaşık 126 bin hastanın değerlendirildiği çok merkezli retrospektif analizde; primer kanserle ilişkili olarak en sık MPE'ler; akciğer (%37,8), meme (%15,2), hematolojik (%11,2), gastrointestinal (%11,0), jinekolojik (%9) olarak saptanmıştır (93). Çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunda ise %50 hastada akciğer kanseri izlenirken, %19,3 meme kanseri, %13,3 ise gastrointestinal sistem kanseri, %9,3 genitoüriner sistem kanserleri ve %4 lenfoma izlendi.

Yaş ve cinsiyetin de MPE'li hastalarda prognoza etki ettiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 55,04 idi. İleri yaşta sağkalım daha düşük gözükse de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sağkalımdaki bu farkın ileri yaş ile artan komorbid hastalıklara bağlı olduğunu düşünmekteyiz. MPE her iki cinsiyeti de etkilemekle birlikte en sık görülen maligniteler farklılık göstermektedir. Çalışmamızda erkeklerde en sık akciğer kanseri ve gastrointestinal sistem kanserleri görülürken, kadınlarda en sık meme kanseri ve akciğer kanseri görüldü. Kasapoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %68,9 olarak erkeklerde daha fazla MPE saptanmıştır (94). Özyurtkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde MPE sıklığı %56,5 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda MPE görülme oranları erkeklerde %52 kadınlarda %48 olup benzer idi.

MPE gelişiminde iki temel mekanizma rol oynar. Birincisi plevral geçirgenliğin artması ikincisi ise tümör hücrelerinin infiltrasyonuna bağlı gelişen bozulmuş lenfatik drenajdır. Artmış plevral geçirgenliğin tümör tarafından salgılanan vasküler endotel büyüme faktörüne (VEGF) bağlı olduğu kabul edilmektedir. Lenfatik sistemin drenajının bozulması, tümör hücrelerinde tutulan mediastinal lenf nodlarının plevral aralıkta oluşan plevral sıvının geri emilim görevini engeller. MPE gelişen hastalarda biriken sıvının miktarı ve tarafı değişkendir. Sıvı miktarı eser miktarda olabileceği gibi bir hemitoraksı tamamen doldurarak mediasteninin stabilizasyonunu bozacak seviyede olabilir. Çoğunlukla tek taraflı olmakla birlikte %13 oranında bilateral de izlenebilir (95). Bizim çalışmamızda bu oran %5,3 olup bu oranın düşük olmasının sebebinin çalışmaya sadece sitolojik malign tanısı olan hastaların dahil edilmiş olması muhtemeldir.

MPE, primer hastalığın takibinde gelişen progresyon ve metastazlar nedeniyle oluşabildiği gibi hastalığın ilk tanı anında da görülebilir. Hastaların %25'inde hastalığın ilk belirtileri MPE'ye bağlı semptomlar olup bu oran çeşitli malignitelerde değişen oranlarda olmakla birlikte akciğer kanserinde yaklaşık %15 civarındadır (11). Çalışmamızda %62 hastada tanı anında MPE izlenmiş olup hastaların %64 'ü akciğer kanserli hastalar idi. Ayrıca tanı anında MPE izlenen hastaların %61,3'ü erkek %38,7'si kadındı. Erkek hastalarda tanı anında MPE varlığı istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p=0.003$). Çalışmamızdaki bu istatistiksel farkın sebebinin ve tanı anındaki yüksek MPE oranının erkek hastalarda akciğer kanserinin sık görülmesi ve akciğer kanserinde tanı anında yüksek oranda MPE saptanması olduğunu düşünmekteyiz.

Malign plevral sıvılar, çoğu zaman eksuda vasfında sıvılardır. Biyokimyasal değerlendirmelerde hastaların %15-20'sinde glukoz düzeyi 60 mg/dl'nin altındadır. Düşük plevral glukoz düzeyi plevral sıvıdaki tümör yükü ile ilişkilidir. Aynı zamanda malign sıvıların çoğunda yine tümör yükünün göstergesi olarak LDH düzeyi yüksektir. Plevral sıvıdaki düşük glukoz ve yüksek LDH düzeyinin sıvıdaki tümör yükünün göstergesi olduğu gibi kötü prognoz ile ilişkili olduğu da iddia edilmektedir (91). Çalışmamızda hastaların %21,1'inin LDH değeri 1000 mg/dl'nin üzerindeydi. Hastaların %13,9'unun glukoz değeri 40 mg/dl'nin altındaydı. Bielsa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör tipinin ve plevral efüzyonun bazı biyokimyasal özelliklerinin (pH ve LDH ve glukoz düzeyleri) MPE hastalarında sağkalımı etkilediğini göstermiştir. Plevral sıvının pH'nın (7.35'ten düşük), LDH düzeylerinin 1000 mg/dl'nin üzerinde ve glukoz düzeylerinin 60 mg/dl'den düşük olmasının MPE'li hastalarda daha kötü prognoz ve daha düşük sağkalım için risk faktörleri olduğu sonucuna varmışlardır (96). Literatürde yüksek LDH ve düşük glukoz düzeyleri kötü prognoza işaret etse de bizim çalışmamızda yüksek LDH ve düşük glukoz düzeyinin sağkalım üzerine

anlamlı etkisi izlenmedi ($p=0,13$ ve $p=0,89$). Bu sonucun çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanması muhtemeldir.

MPE, ileri evre hastalığın göstergesi olup prognozu kötü, sağkalım süreleri kısadır. Bütün tedavi seçeneklerine rağmen ortalama yaşam süresi çeşitli çalışmalarda benzer olmakla birlikte 3-12 ay arasında değişmektedir. Primer hastalığın histopatolojik tipi, tedavi seçenekleri, eşlik eden komorbid hastalıklar MPE'li hastalarda sağkalıma etki eden faktörlerden bazılarıdır. Ancak en büyük etken tümörün histopatolojik tipidir (97). Heffner J.E. ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağkalım süreleri 146 akciğer kanserli hastada 3 ay, 18 gastrointestinal kanserli hastada 2,3 ay, 60 meme kanserli ve 51 primeri bilinmeyen hastada 5 ay, 29 MPM'li hastada 6 ay olduğu gösterilmiştir (98). Özyurtkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %47'sinin ilk 3 ay içerisinde kaybedildiği, %80'inin ise 200 günden önce öldüğü görülmüştür (99). Chernow ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların %84'ünün 6 ay içerisinde kaybedildiği görülmüştür (100). Abrao ve arkadaşlarının MPE gelişen hastalarda yaptıkları çalışmada ortalama sağkalım süresinin 264 gün olduğu saptanmıştır (101). Bazerbashi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise ortalama sağkalım süresinin 84,1 gün gibi kısa bir süre olduğu gösterilmiştir (102). Kookoolis ve arkadaşları, hastane yatışı sırasında MPE saptanan 104 hastayı içeren küçük bir retrospektif çalışmada, 30. günde %15 ve 1 yılda %32 mortalite bildirmiştir (103). Kolschmann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 6 aylık mortalitenin %54,9 olduğu gösterilmiştir (104).

Çalışmamızda tüm popülasyonun sağkalım süresi ortalama 274 gün ve ortanca 118 gün idi. Tümörün histopatolojik tipine göre ortalama sağkalım süreleri meme kanserli hastalarda 451 gün, genitoüriner sistem kanseri olan hastalarda 370 gün, akciğer kanserli hastalarda 265 gün idi. Meme kanserli hastaların ortalama yaşam süreleri daha uzundu ve bu istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.01$). Çalışmamızda 30. Gün mortalite oranı %18,8, bir yıl sonunda mortalite oranı ise %76,2 idi. Farklı çalışmalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak tüm çalışmaların verilerinin ortak göstergesi MPE'nin yüksek mortalitesini işaret etmektedir ve çalışmamızda elde edilen veriler de literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

MPE'nin sağkalımına etki eden diğer bir faktör de tedavi seçenekleridir. MPE'li hastalarda tedavinin sağkalım süresini değiştirdiği düşünüldüğü gibi öngörülen sağkalım süresi de tedavi biçimini etkilemektedir. MPE tedavisi, semptomların hafifletilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve hastanın yaşam süresinin uzatılması amaçlarına yönelik olmalıdır. MPE'ye yönelik tedavi şeması çok çeşitli olsa da bu çalışmada hastaların MPE gelişimi sonrası aldığı

kemoterapiler araştırılmıştır. Tanı anında MPE tespit edilen veya tanı anında MPE olmayıp hastalığın takipleri sırasında progresyon gösteren hastalardan oluşan grubun %64'ü kemoterapi almıştı. Kemoterapi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 415,47 gün iken kemoterapi almayan hastaların ortalama yaşam süresi 41,27 gün idi. Kemoterapi alan grupta sağkalımın yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,00$). Bu durum istatistiksel olarak anlamlı gözükse de retrospektif yapılan taramalarda kemoterapi almayan hasta grubunun büyük bir kısmının yaş, komorbid hastalıklar, ileri derece metastatik hastalık ve kısa sağkalım beklentisi sebebiyle kemoterapiye uygun olmayan hastalar olduğu görüldü. İstatistiksel farkın bundan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bütünüyle değerlendirildiğinde MPE'nin oldukça yüksek mortalite ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tümörün histopatolojik tipi dışında sağkalım ile ilişkili kesin bir parametrenin olmadığı gözlemlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, plevral sıvının biyokimyasal içeriği, tanı anında MPE varlığı, kemoterapi tedavisi almak gibi faktörlerinin sağkalıma etkisinin olmadığı görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda da hastaların %95'inin kaybedildiği ve henüz bu mortaliteyi ve prognozu belirleyecek kesin bir parametrenin de olmadığı görülmektedir. Çalışmamız MPE'nin prognozunun tahmininin zor olduğunu, hastaların tedavisini düzenlerken multidisipliner yaklaşmak gerektiğini göstermektedir. Tedavi seçeneklerinde amacın efüzyona bağlı semptomları hafifletmek ve en önemlisi hastanın yaşam kalitesini arttıracak palyatif yöntemler olması ve agresif tedavilerden kaçınılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda plevral efüzyon nedeniyle değerlendirilip takip edilmiş ve plevral sıvının sitolojik incelenmesi ile MPE tanısı konulmuş 150 hastayı sağkalımı etkileyen faktörler açısından değerlendirdik. Tümörün histopatolojik tipi dışında yaş, cinsiyet, plevral sıvının biyokimyasal içeriği, tedavi durumu gibi faktörlerinin sağkalıma bir etkisinin olmadığını, prognoz belirlemede bir belirteç olamayacağı gösterilmiştir. Daha önce yapılmış benzer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da bir prognoz belirteci bulunamamıştır. Sonuç olarak bu kadar kötü prognoza sahip bu hastalıkta hastaların mutlaka multidisipliner yaklaşım ile takip edilmesi gerektiğini, klinisyenlerin literatür bilgilerinin ışığında kendi bilgi ve tecrübelerine güvenmesi gerektiğini ve MPE'li hastaların prognoz belirteçleri araştırmaları konusunda daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. MPE'li hastaların tedavisinde rol oynayan klinisyenlerin temel prensibin hastaların hayat kalitelerini arttırmaya yönelik olmasının büyük önem arz etmektedir.

7.KAYNAKLAR:

1. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22(6): 607-616.
2. Bodtger U HR. Epidemiological: Why is pleural disease becoming more common? In: Maskell NA LC, Lee YCG, et al., editor. *European Respiratory Monograph*. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2020. p. 1-12.
3. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:235.
4. Murty SC. Surgical perspectives on management of malignant pleural effusions. *Clin Pulm Med* 2015; 22:74-8.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
6. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65: ii32-40.
7. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *J Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD010529.
8. Panou V, Vyberg M, Meristoudis C, et al. Non-occupational exposure to asbestos is the main cause of malignant mesothelioma in women in North Jutland, Denmark. *Scand J Work Environ Health*. 2019;45(1):82-89.
9. Beckett P, Edwards J, Fennell D, et al. Demographics, management and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in the National Lung Cancer Audit in England and Wales. *J Lung Cancer*. 2015;88(3):344-348.
10. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *J Thorax*. 2014;69(12):1098-1104.
11. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. *J Respirology*. 2015;20(4):654-659.
12. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *J Respir Care*. 2005;50(1):68-75.
13. Yılmaz N. Plevranın Anatomisi ve Histolojisi. *Solunum*. 2002:73-75.
14. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *ERJ*. 2002;20(6):1545-1558.
15. Light RW. *Pleural Effusions Related to Metastatic Malignancies. Pleural Diseases*. sixth edition ed: Wolters Kluwer Health; 2013: 153-181.
16. Miserocchi G, Venturoli D, Negrini D, et al. Intrapleural fluid movements described by a porous flow model. *J Applied Physiology*. 1992;73(6):2511-2516.
17. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *J Thorax*. 2003;58(Suppl 2):ii29.
18. Broaddus VC, Light RW. What is the origin of pleural transudates and exudates? *J Chest*. 1992;102(3):658-659.
19. Broaddus VC, Araya M, Carlton DP, et al. Developmental changes in pleural liquid

- protein concentration in sheep. *J Am Rev Respir Dis.* 1991;143(1):38-41.
20. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, et al. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat.* 1982;165(3):277-294.
 21. Bodega F, Tresoldi C, Porta C, Zocchi L, Agostoni E. 2006. Distribution and mixing of a liquid bolus in pleural space. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2006;150:287-299.
 22. Weinberger SE. Pulmonary anatomy and physiology. In: Weinberger SE (Ed). *Principles of pulmonary Medicine.* 3rd. Ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1998: Chapter 1:1-20.
 23. Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space, Marcel Dekker, New York 1985.
 24. Auckland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic Nervous control of the lymphatic system 319 mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993;73: 1-78.
 25. Agostoni E, Zocchi L. Pleural liquids and its exchanges. *Respiratory physiology halli&Nourobiology* 2007;159:311-323.
 26. Cunningham, J.M. The physiology of the serous membranes. *Physiol. Rev.* 1926;6: 242-280.
 27. Jean Lai Andrew Gouldstone, James P Butler, William J Federspiel, Stephen H Loring. Relative motion of lung and chest wall promotes uniform pleural space thickness. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002 Aug 1;131(3):233-43.
 28. Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E, Schultz L, Kvale P. Volume of Pleural Fluid Required for Diagnosis of Pleural Malignancy. *Chest* 2002; 122:1913–1917.
 29. Özpolat B. Malign plevral efüzyonda tanı nasıl olmalıdır? *Turkish Journal of Clinics and Laboratory* 2016; 7(1).
 30. Broaddus VC, et al. Diagnosis and Evaluation of Respiratory Disease. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. Sixth edition ed. Canada: Elsevier Saunder; 2016. 2154-2187.
 31. Oğuz K. Transuda eksuda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. In: Çavdar T EN, editor. *Plevra Hastalıkları.* Istanbul: Turgut yayıncılık; 2003. p. 105-121.
 32. Light RW. Pleural Effusion. In: Murray JF, Nadel JA; eds. *Textbook of respiratory medicine.* 2nd ed. Vol 2, Philadelphia: WB Saunders; 1998;2164-67.
 33. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994;106:1209-14.
 34. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusion: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
 35. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990;98:546-9.
 36. Lv Y, Han G, Fan D. Hepatic Hydrothorax. *J Ann Hepatol.* 2018;17(1):33-46.
 37. Porcel JM. The use of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions resulting from heart failure. *J Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(4):329-333.
 38. Cheng D, Rodriguez RM, Perkett EA, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *J Chest.* 1999;116(3):760-765.

39. Krenke R, Maskey-Warzechowska M, Korczynski P, et al. Pleural Effusion in Meigs' Syndrome-Transudate or Exudate: Systematic Review of the Literature. *J Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):2114.
40. Jarvi OH, Kunnas RJ, Laitio MT, et al. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. (A followup study of 338 patients). *Acta Cytol*. 1972;16(2):152-158.
41. Dekker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am J Clin Pathol*. 1978;70(6):855-860.
42. Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *J Hum Pathol*. 2007;38(1):1-16.
43. Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AI, et al. Pleural lavage: a novel diagnostic approach for diagnosing exudative pleural effusion. *J Lung*. 2000;178(6):371-379.
44. Westfall DE, Fan X, Marchevsky AM. Evidence-based guidelines to optimize the selection of antibody panels in cytopathology: pleural effusions with malignant epithelioid cells. *J Diagn Cytopathol*. 2010;38(1):9-14.
45. Azzopardi M, Porcel MJ, Koegelenberg NFC. Current controversies in the management of malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:723-31.
46. Murty SC. Surgical perspectives on management of malignant pleural effusions. *Clin Pulm Med* 2015;22:74-8. Murty SC. Surgical perspectives on management of malignant pleural effusions. *Clin Pulm Med* 2015;22:74-8.
47. Metintas M: Plevranın sık görülen patolojileri. İç: Özlü T. Metintaş M. Kaya A. Karadağ M, ed. Solunum sistemi ve hastalıkları; 2010: 1947-1949.
48. Loddenkemper R. Thoracoscopy—state of the art. *Eur Respir J* 1998;11(1):213-21.
49. Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. *J The Lancet Oncology*. 2018;19(7):930-939.
50. Murty SC. Surgical perspectives on management of malignant pleural effusions. *Clin Pulm Med* 2015;22:74-8.
51. Thomas SC, Davidson LR, McKean ME. An investigation of adequate volume for the diagnosis of malignancy in pleural fluids. *Cytopathology* 2011;22(3):179-83.
52. Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. *J Thorac Oncol*. 2008;3(7):723-727.
53. Van Galen KP, Visser HP, van der Ploeg T, et al. Prognostic factors in patients with breast cancer and malignant pleural effusion. *Breast J*. 2010;16(6):675-677.
54. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *J Diagn Cytopathol*. 2006;34(5):335-347.
55. Tateishi U, Muller NL, Johkoh T, et al. Primary mediastinal lymphoma: characteristic features of the various histological subtypes on CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(6):782-789.
56. Berkman N, Breuer R, Kramer MR, et al. Pulmonary involvement in lymphoma. *J Leuk Lymphoma*. 1996;20(3-4):229-237.

57. Sahn S, Heffner J. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG, editors. Textbook of Pleural Diseases, 2nd ed. CRC Press; 2008.p.209-26.
58. Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, et al. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest* 2009; 135(4):999-1001.
59. Porcel JM. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria. *Clin Chest Med* 2013;34(1):27-37.
60. Grove CS, Lee YC. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:294-301.
61. Maskell NA. A double blind randomised controlled trial examining the effect of intravenous zoledronic acid on pleural fluid production, breathlessness and quality of life in patients with a malignant pleural effusion. 2013.
62. Davies HE, Lee YCG. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:374-379.
63. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009;64(2): 139-43.
64. Bugalho A, Ferreira D, Dias SS, et al. The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic features in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study. *Respiration* 2014;87(4):270-8.
65. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:432-436.
66. 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–ii17.
67. Escudero Bueno C, Garcia Clemente M, Cuesta Castro B, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *J Arch Intern Med.* 1990;150(6):1190-1194.
68. Botana-Rial M, Leiro-Fernández V, Represas-Represas C, et al. Thoracic ultrasound-assisted selection for pleural biopsy with Abrams needle. *Respir Care* 2013;58(11):1949-54.
69. Metzgeroth G, Kuhn C, Schultheis B, et al. Diagnostic accuracy of cytology and immunocytology in carcinomatous effusions. *Cytopathology* 2008;19(4):205-11.
70. Stigt JA, Boers JE, Groen HJ. Analysis of “dry” mesothelioma with ultrasound guided biopsies. *Lung Cancer* 2012;78(3):229-33.
71. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CTscan guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 137(6):1362-8.
72. Fysh ETH, Waterer GW, Kendall PA, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest* 2012;142(2):394-400.
73. Feller-Kopman D. Combining Talc Pleurodesis and IPC for Malignant Pleural Effusions. *International Pleural Newsletter.* 2013; 11(1):13-4.
74. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(5):829-38.
75. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care*

- Med. 2018;198(7):839-849.
76. Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000;69(2):369-75.
 77. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999;86(10):1992-9.
 78. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al; Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127(3): 909-15.
 79. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, Williamson WA, Beamis JF Jr. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994; 49: 23-5.
 80. Hunt BM, Farivar AS, Vallières E, et al. Thoracoscopic talc versus tunneled pleural catheters for palliation of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2012;94(4): 1053-9.
 81. Yim AP, Chan AT, Lee TW, et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62(6): 1655–8.
 82. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, et al. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1544-50.
 83. Goodman A, Davies CW. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. *Lung Cancer* 2006;54(1):51-5.
 84. Dryzer SR, Allen ML, Strange C, Sahn SA. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993;104(6): 1763-6.
 85. Furrer M, Rechsteiner R, Eigenmann V, et al. Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12(1):82-7.
 86. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995;107(3): 845-52.
 87. Light RW. Counterpoint: should thoracoscopic talc pleurodesis be the first choice management for malignant pleural effusion? No. *Chest.* 2012;142:17-20.
 88. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N: BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58: 29–38.
 89. Doelken P: Management of pleural effusion in the cancer patient. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 734–42.
 90. Hsu C, Path MRC. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: A review of 5, 255 samples from 3, 811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987;3:8-12.
 91. Bielsa S, Salud A, Martinez M, et al. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Intern Med.* 2008;19(5):334-339.
 92. Hallifax RJ RM. Pleural embryology and gross structure, circulation, lymphatics, and nerves. *Textbook of Pleural Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2016.
 93. Taghizadeh N, Fortin M, Tremblay A. USA hospitalizations for malignant pleural

- effusions: data from the 2012 National Inpatient Sample. *Chest* 2016;151:845-54.
94. Kasapoglu US, Arınç S, Gungor S, et al. Prognostic factors affecting survival in non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions. *The clinical respiratory journal*. 2016;10:791-9.
 95. Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *J Clin Chest Med*. 2018;39(1):181-193.
 96. Bielsa S, Panades MJ, Egido R, Rue M, Salud A, Matias-Guiu X, et al: Accuracy of pleural fluid cytology in malignant effusions. *An Med Interna* 2008;25:173-7.
 97. Grendelmeier P, Rahman NM. What's the Score? Do Pleural Effusion Clinical Scoring Systems Help in Management of Disease? *J Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(3):394-401.
 98. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *J Chest*. 2000;117(1):79-86.
 99. Özyurtkan MO, Balcı AE, Çakmak M. Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion. *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21:30-4.
 100. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *The American journal of medicine*. 1977;63:695-702.
 101. Abrao FC, Peixoto RDA, de Abreu IRLB, et al. Prognostic factors in patients with malignant pleural effusion: Is it possible to predict mortality in patients with good performance status? *Journal of Surgical Oncology*. 2016;113:570-4.
 102. Bazerbashi S, Villaquiran J, Awan MY, et al. Ambulatory intercostal drainage for the management of malignant pleural effusion: a single center experience. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3482–3487.
 103. Kookoolis AS, Puchalski JT, Murphy TE, Araujo KL, Pisani MA. Mortality of Hospitalized Patients with Pleural Effusions. *Journal of pulmonary & respiratory medicine*. 2014;4:184.
 104. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest*. 2005;128:1431-5.