

TC
S.S.K Süreyyapaşa Göğüs
Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi
Şef. Dr. Arman Poluman

MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLARDA KAPALI PLEVRA FIRÇA BİYOPSİSİNİN TANI DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine AKSOY

İstanbul – 2000

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Şef. Dr. Tülin Şadoğlu'na, Şef. Dr. Ali Atasalihi'ne, Başhekimimiz Uz. Dr. Yaşar Yalçinkaya'ya ve hastanemize vekalet ettiği dönemde yardımlarını esirgemeyen Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezinden Şef. Dr. Arman Poluman'a;

Göğüs hastalıkları eğitimimde her zaman bilgi ve tecrübesinden yararlanma olanağı bulduğum, tezimin seçimi ve hazırlanmasında büyük emeği geçen Doç. Dr. Kemal Tahaoğlu'na;

Tez çalışmamda olguların bulunması, değerlendirilmesi ve tezimin hazırlanmasında çeşitli aşamalarda yardımlarını gördüğüm Uz. Dr. Tülin Sevim, Uz. Dr. Güliz Ataç ve asistan arkadaşlarıma;

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Dahiliye klinik şefi Dr. Yavuz Eryılmaz'a, Enfeksiyon hastalıkları klinik şefi Doç. Dr. Nail Özgüneş'e ve Radyodiyagnostik klinik şefi Dr. İhsan Kuru'ya;

Tez çalışmamda olguların patolojik değerlendirmelerini yapan Uz. Dr. Canan Tahaoğlu ve Uz. Dr. İnci Pandül'e; biyokimyasal değerlendirmeleri yapan Uz. Dr. Okşan Güner'e ve tüm laboratuvar çalışanlarına;

Göğüs hastalıkları eğitimimde emeği geçen şef yardımcısı, baş asistan ve uzmanlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, servis hemşire ve personeline;

Hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitimim sürecinde de desteklerini gördüğüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Aksoy

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	
A- Plevra	2
B- Plevral Aralık ve Plevra Sıvısı	4
C- Plevral Efüzyon Oluşum Mekanizmaları	8
D- Plevral Efüzyonlu Hastaya Yaklaşım	9
E- Torasentez	11
F- Malign Plevral Efüzyon	13
G- Kapalı Plevra Fırça Biyopsisi	33
3- MATERYAL VE METOD	34
4- BULGULAR	40
5- TARTIŞMA	51
6- ÖZET VE SONUÇ	57
7- KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
FOB	:	Fiberoptik Bronkoskopi
KHAK	:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KPB	:	Kapalı Plevra Biyopsisi
KPFB	:	Kapalı Plevra Fırça Biyopsisi
MET	:	Malign Epitelyal Tümör
MPE	:	Malign Plevral Efüzyon
PSS	:	Plevra Sıvı Sitolojisi
USG	:	Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Plevrada sıvı toplanması göğüs hastalıkları kliniklerinde sık rastlanılan bir durumdur. Kalp yetersizliği, böbrek hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, akciğer ve plevra maligniteleri, diğer organ maligniteleri gibi birçok hastalık plevral efüzyona neden olur. Bu nedenle klinik pratikte plevral efüzyonu bir hastalık olarak kabul etmek yerine, birçok hastalığın neden olduğu bir bulgu olarak ele almak gereklidir. Tanısal girişim olarak ilk adım torasentez ile elde edilen plevral sıvının biyokimyasal incelemesidir. Bu yöntemle transüda eksüda ayrımı yapıldığında ayırıcı tanıda önemli bir adım atılmış olur. Bununla birlikte eksüdatif hastalıkların ayırıcı tanısını yapabilmek için sıklıkla bakteriyolojik ve patolojik tetkik gereklidir. Plevral sıvı örneklerinin sitolojik incelenmesi ile sonuç alınamayan olgularda, kapalı pariyetal plevra iğne biyopsisi uygulanmaktadır. Bununla da sonuç alınamayan olgularda torakoskopi (VATS) ve açık plevra biyopsisi uygulamaları gerekebilir. Gerek invaziv olmaları, gerekse de yüksek maliyetleri nedeniyle bu yöntemler zorunlu olmadıkça tercih edilmemektedir.

Malign efüzyonlar eksüdatif plevral efüzyon nedenleri arasında parapnömonik efüzyonlardan sonra ikinci ve 60 yaşın üzerindeki hastalarda ilk sırada karşımıza çıkmaktadır.^{1,2} Bu grup hastalar başvurduğu zaman sıklıkla terminal dönemde olduklarından kısa sürede tanı koyarak etkili bir tedavi başlamak hastanın kalan yaşam süresini rahat geçirmesi açısından önemlidir.³ Ne yazık ki plevra sıvısının sitolojik incelemesi ve kapalı plevra biyopsisi uygulanmasına rağmen hastaların %20'sine tanı konamamaktadır.⁴ Bu hastalarda torakoskopi ve açık plevral biyopsi uygulamasından önce plevra fırça biyopsisiyle daha kolay ve çabuk tanı konulabilir. Bu tez çalışmasında malign efüzyonlu hastalarda kapalı plevra fırça biyopsisinin tanı değeri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Plevra kapladığı geniş yüzey, akciğerler ile yakın ilişkisi, zengin kan ve lenfatik damar içeriği nedeniyle, akciğerler ve diğer organ bozukluklarından çok fazla etkilenmektedir. Sıklıkla plevral efüzyon şeklinde karşımıza çıkan plevra patolojileri, plevranın primer hastalığından çok akciğer veya diğer organ hastalıklarının neden olduğu bir durumdur. Göğüs hastalıkları kliniklerinde çok değişik etyolojik nedene bağlı olarak gelişen plevra patolojilerinin etyolojik tanısı ve tedavisi her zaman ilgi konusu olmuş ve halen bu konuda çok sayıda araştırma sürmektedir.

A- PLEVRA

Anatomi : Plevra değişik büyüklükteki mezotel hücrelerinin oluşturduğu düz, parlak ve semitransparan görünümü olan seröz bir zardır. Akciğerin dış yüzünü ve interlober fissürleri örten bölüm visseral plevra; göğüs duvarının iç yüzünü, mediasten ve diyafragmayı örten bölüm pariyetal plevra olarak isimlendirilir. Her iki plevral yaprak hilusta birleşirler.^{5,6}

Pariyetal plevra üç parçadan oluşur. Önde sternuma, yanlarda kostalara ve arkada vertebralara yapışmış olan parçasına “pars costa vertebralis”, diyafragmanın üst yüzeyini örten parçasına “pars diyafragmatica”, plevra boşluğunun mediyal duvarını yapan, mediastinumun yan yüzlerini örten parçasına “pars mediastinalis” denir.⁷

Embriyoloji ve Histoloji: Plevral, perikardiyal ve peritoneal boşluklar gestasyonel 3. haftadan itibaren mesoderminden oluşmaya başlar. Plevral boşluğun genişlemesi akciğer gelişiminden bağlantısızdır. Plevral boşluk dokuzuncu haftaya kadar perikardiyal ve peritoneal boşluktan ayrılır . Bu sırada

akciğer tomurcukları visseral plevra içine girer ve bundan sonra plevral örtü olarak kalır.⁴

Hem visseral hem de pariyetal plevrada mikrodamarlar ve lenfatiklere ek olarak mezotel hücreler, bazal membran, kollajen ve elastik doku tabakası bulunur. Mezotel hücreleri, plevra yüzeyinde tek sıra halinde bulunup pleomorfizm gösterirler. Hücre boyunca uzanım gösteren nükleuslu ve zorlukla fark edilebilen sitoplazmalı düz hücrelerden yuvarlak nükleuslu küboid ya da kolümnar hücrelere kadar değişik şekillerde bulunabilirler. Mezotel hücrelerinin kalınlığı 1-4 µm ve yüzey genişliği 16-40 µm'dir.² Hücreler birbirlerine zonula adherens, zonula occludens ve desmozomlarla bağlanmışlardır. Mezotel hücreleri ekstrasellüler matriksin makromoleküler komponentlerini sekrete edebilir ve onları matür matrikse organize edebilir, fibrinolitik madde üretir ve plevral boşluk içine nötrofil alımı için önemli olan nötrofil kemotaktik faktörleri sekrete eder.⁴

Mezotel hücrelerin yüzeyinde 0,1 µm çapında 3 µm uzunluğunda mikrovilliler bulunur. Mikrovilliler glikoproteinden zengin hiyaluronik asiti yakalamak için visseral plevrada pariyetal plevradan ve akciğer ve göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltmak içinde toraksın alt bölümlerinde üst bölümlerinden daha fazla bulunur.^{2,4}

Elektron mikroskobu ile sadece pariyetal plevrada, mezotel hücreler arasında 10-12 µm genişliğinde stomalar bulunmuştur. Stomalar, lenfatik sisteme direkt bağlı olup plevral boşluktan uzaklaştırılan plevral sıvı, protein ve hücreler için çıkış noktalarıdır.²

Kan ve Lenf Dolaşımı: Pariyetal plevranın kanlanması sistemik dolaşımdan sağlanır. Kostal plevra, interkostal ve internal mammariyal arterlerin dallarından; mediastinal plevra, bronşiyal, üst diyafragmatik, internal mammariyal ve mediastinal arterlerden; diyafragmatik plevra, üst frenik ve muskulofrenik arterden dallar alır. Pariyetal plevranın venöz drenajı bronşiyal

venlere olmaktadır. Visseral plevra bronşiyal arterden kanlanır ve pulmoner vene drene olur.^{1,2}

Pariyetal plevrada lenfatik drenaj stomalardan başlar. Stomanın mezotelyal tabakanın hemen altında yerleşen lenfatik lakünalarla bağlantısı vardır. Bu lakünalar daha geniş lenfatik kanallar ve mediastinum içine drene olur. Ön torasik duvar ve ön diyafragma plevra lenfleri sternal lenf nodlarına, orta diyafragma plevra lenfleri orta mediyastinal lenf nodlarına, ön diyafragma ve mediyastinal plevra lenfleri ön mediyastinal lenf nodlarına, arka diyafragma lenfleri arka mediyastinal lenf nodlarına, kostal plevra lenfleri ise interkostal lenf nodlarına drene olur.²

Visseral plevranın lenfatik drenajının büyük çoğunluğu orta mediyastinal lenf nodlarına olur.²

Sinirleri: Pariyetal plevra interkostal ve frenik sinirlerle sağlanan duyuşal sinir fibrillerini içerir. Kostal ve periferik diyafragmatik bölgelerin innervasyonu interkostal sinirler tarafından sağlanır ve bu bölgelerden kaynaklanan ağrı komşu göğüs duvarında hissedilir. Santral diyafragmatik bölge frenik sinir ile innerve olur ve bu bölgeden kaynaklanan ağrı aynı taraf omuza yansır.⁴

B- PLEVRAL ARALIK VE PLEVRA SIVISI

Pariyetal ve visseral plevra arasında 18-20 µ genişlikte, içerisinde normalde 0,1-0,2 ml/kg kadar sıvı bulunan potansiyel bir boşluk vardır. Bu boşluk kapalı bir sistem oluşturur ve göğüs içi organların volümlerinin belirlenmesinde önemli rol oynar.¹ Solunum esnasında pleural aralıktaki sıvı sayesinde her iki plevra yaprağı birbiri üzerinde kayarak akciğerin ekspansiyonunun en rahat ve yeterli şekilde yapılmasını sağlar. Visseral plevra akciğere mekanik destek sağlarken, akciğerin şekline, ekspansiyonun sınırlanmasına ve havanın akciğerden çıkışına katkıda bulunur. Aynı zamanda

intraplevral negatif basıncın akciğerlerin üzerine eşit olarak dağılımını sağlayarak alveollerin aşırı şişmesine engel olup, alveollerin yırtılmasını önler.^{2,4}

Normal plevra sıvısı berrak ve kokusuzdur. Plazma ile benzer kimyasal özellikler taşımasına karşın, protein gibi büyük molekülleri daha düşük oranda içermektedir. Aslında plevral sıvı plazmanın düşük proteinli bir ultrafiltratı olarak tanımlanabilir. Tablo 1’de normal plevra sıvısının özellikleri gösterilmiştir.⁶

Tablo 1: Normal Plevra Sıvısının Özellikleri

Hacim	0.1-0.2 ml/kg
Hücre sayısı	1000-1500 mm ³
Mezotel hücreler	%3-70
Monosit	%30
Lenfosit	%2-30
Granülosit	%10
Protein	%1-2 gr/dl
Albümin	%50-70
Glikoz	Plazma düzeyine yakın
LDH	Plazma düzeyinin %50’sinden az
pH	Plazma düzeyine eşit yada fazla

Plevra sıvısının oluşumu ve emilimi hakkında farklı görüşler ileri sürülmüştür. Önceleri plevral sıvının mezotelyal hücrelerden sekrete olduğu ve yüksek basınçlı pariyetal plevradan plevral boşluğa girip düşük basınçlı visseral plevra tarafından emildiği düşünülürdü. Son on yıldır plevral sıvının her iki

plevradaki sistemik plevral damarlardan oluştuğu, plevral membranlar yoluyla plevral boşluğa geçtiği ve burada pariyetal lenfatikler tarafından emildiği konusunda görüş birliği oluşmuştur.⁴

Plevral boşlukta günde ortalama 1-2 lt sıvı dolaşımı vardır. Plevral aralığa sıvı giriş ve çıkış hızlarının eşit olması normalde plevrada aşırı sıvı birikmesine yol açmaz. Az miktarda plevra sıvısının plevral aralıkta kalmasında kesin olarak açıklanamamaktadır. Normalde plevra sıvısının miktarı genellikle sabittir. Bu denge başlıca Starling transkapiller değişim denklemine uyan kuvvetler ile sağlanır. Bu denkleme göre sıvı ve solid maddelerin yarı geçirgen zardan filtrasyon ve reabsorbsiyonu membranın her iki tarafında yer alan hidrostatik ve onkotik basınç arasındaki denge ile sağlanır. Plevral alandaki sıvı ve protein fazlalığı Starling güçleri arasındaki dengenin bozulması sonucudur.⁶ Starling denklemi aşağıda gösterilmiştir.

$$F=k[(P_{cap}-P_{pl})-\delta(\pi_{cap}-\pi_{pl})]$$

F=sıvı hareket hızı

P=hidrostatik basınç

π =onkotik basınç

k=filtrasyon katsayısı

δ =osmotik yansıma katsayısı

cap=kapiller

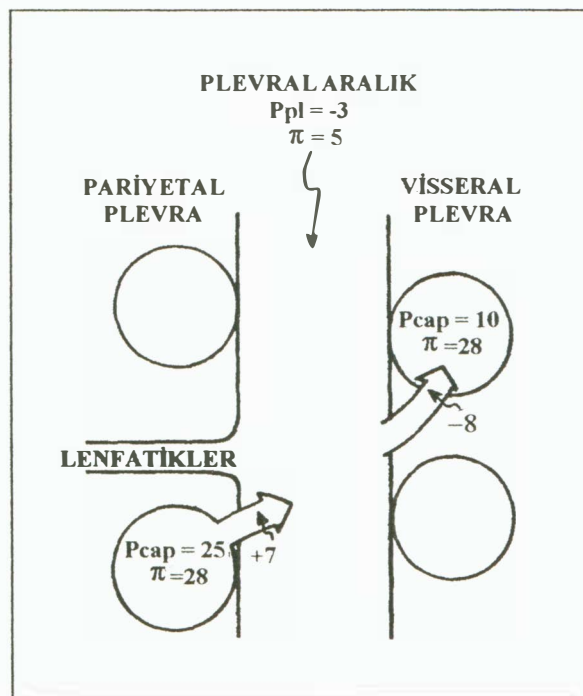
pl=plevral alan

Pariyetal plevra kapillerlerindeki hidrostatik basınç sistemik kapillerdekine benzer, ortalama basınç yaklaşık 25 mmHg'dır. İntraplevral basınç yaklaşık -3 mmHg'dır ve sonuçta pariyetal plevra yüzeyindeki hidrostatik basınç toplamı 28 mmHg'dır. Bu hidrostatik basınç karşısındaki güç plevra sıvısından daha yüksek konsantrasyonda olan plazma proteini ile plevra

sıvı proteini arasındaki farka bağlı olan onkotik basınçtır. Plazma ile plevral sıvı arasındaki onkotik basınç farkı $0.9(28-5)=21$ mmHg'dır. Pariyetal plevra kapillerlerindeki basınç farkı onkotik basınç gradyentinden fazla olduğundan sıvı $28-21=7$ mmHg'lık basınç ile plevral aralığa filtre olur.⁶

Visseral plevra kapillerlerindeki hidrostatik basınç farkı yaklaşık 10 mmHg'dır. Plevral aralıktaki basınç -3 mmHg, toplam visseral plevra kapillerlerindeki hidrostatik basınç 13 mmHg ve visseral plevra kapillerlerindeki onkotik basınç farkı $0.9(28-5)=21$ mmHg'dır. Aradaki 8 mmHg'lık basınç farkı ile sıvı visseral plevradan emilir. Sonuçta pariyetal plevradan olan filtrasyon ve visseral plevradan olan reabsorbsiyon arasındaki denge ile plevra arasındaki sıvı miktarı sabit tutulur. Şekil 1'de plevral sıvı oluşumu ve absorpsiyonu şematik olarak özetlenmiştir.⁶

Şekil 1: Pariyetal ve Visseral Plevradaki Hidrostatik (P) ve Onkotik (π) Basınçların Dağılımı



C- PLEVRAL EFÜZYON OLUŞUM MEKANİZMALARI

Plevral aralıktaki sıvı miktarının artması ve bileşiminin değişmesi plevral efüzyon olarak tanımlanır. Çeşitli etyolojilere bağlı hastalıkların varlığında plevral efüzyon gelişebilir. Plevra sıvısının aşırı miktarlarda birikmesinden 6 temel mekanizma sorumludur.^{2,8,9}

Mikrovasküler dolaşımda hidrostatik basınç artışı:

Birçok araştırmada pulmoner arter wedge basıncı artışının kalp yetmezliğindeki plevral efüzyon oluşumunda önemli bir etken olduğu gösterilmiştir.

Mikrovasküler dolaşımda onkotik basınç azalması:

Serum albümini düşük hastalarda plevral sıvı oluşma eğilimi artar. Ağır yanıklar, nefrotik sendrom veya nütrisyonel bozukluk hipoalbüminemiye yol açar.

Plevra boşluğunda basınç azalması:

Normalde -5 cm H_2O olan intraplevral basıncın çeşitli nedenlerle negatifliğinin artması parietal plevra üzerindeki hidrostatik gradyentle birlikte plevral sıvı oluşumunu arttırır. Ayrıca göğüs duvarından ayrılan akciğerin plevral boşlukta sıvı hareketini azaltması ve optimum plevral lenfatik drenajı inhibe etmesi de sözkonusudur. Klinik olarak büyük plevral efüzyonlar yalnızca komplet akciğer kollapsında oluşur.

Mikrovasküler dolaşımda permeabilite artması:

İnflamatuvar mediatörlere bağlı olarak akciğerlerde plevral mikrodamarlardan daha fazla sıvı ve protein sızabilir. Ek olarak pnömonide

lenfatik drenaj bozulabilir. Bunun nedeni fibrin, doku artıkları ve mezotelyal şişme nedeniyle pariyetal stomaların tıkanmasıdır.

Plevra boşluğunda lenfatik drenajın bozulması:

Normal koşullarda plevral aralığa 24 saatte birkaç gram protein girer. Eğer plevral sıvının protein konsantrasyonu düşükse su ve solid maddeler, plevral kan kapillerlerinin venöz ucundan kan plazmasının kolloid osmotik basıncı etkisiyle absorbe edilirler. Ancak plevral sıvıdaki protein konsantrasyonu kritik bir miktara ulaştığında bu osmotik etki bitmekte ve plevral sıvının tek absorpsiyon yolu lenfatiklerce olmaktadır. Bu nedenle lenfatik drenajın bozulduğu tüberküloz, malignite ve fibrozis gibi patolojilerde çok miktarda sıvı toplanabilir.

Periton boşluğunda sıvı hareketi:

Aside neden olan durumlarda diyafragmatik lenfatikler veya defektler üzerinden plevral sıvı oluşabilir.

D- PLEVRAL EFÜZYONLU HASTAYA YAKLAŞIM

Plevral sıvının oluşum ve absorpsiyon mekanizmalarının herhangi bir noktasını bozan patolojilere bağlı olarak gelişen plevral efüzyonu bir hastalıktan ziyade, birçok hastalıkta ortaya çıkan bir bulgu olarak nitelemek daha doğru bir yaklaşımdır.⁷

Plevral efüzyonun saptanması, anamnez ile semptomlara ek olarak zengin fizik muayene bulguları ve radyolojik görünümü nedeniyle genellikle kolaydır. Plevral efüzyonlu hastaların anamnez ve yakınmaları sıvının miktarı ve altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir. Plevranın hastalığa katıldığı durumlarda plevral yan ağrı genellikle vardır. İnfeksiyöz ve malign etyolojiye bağlı hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptom ve bulgular plevral

efüzyona eşlik eder. Plevral sıvının aşırı miktarda olduğu hastalarda nefes darlığı oluşabilir. Ancak kalp yetmezliğine veya pulmoner tromboemboliye bağlı plevral efüzyonlu hastalarda, sıvı miktarı çok fazla olmadan da nefes darlığı olabilir.¹⁰

Plevral efüzyonlu hastanın solunum sistemi fizik muayene bulguları genellikle zengindir. İnspeksiyonda efüzyon olan göğüs yarısı bombe görünümde olup, solunuma az katılır. Palpasyonda efüzyonlu tarafın solunuma az katıldığı ve göğüs titreşimlerinin azaldığı saptanır. Trakea palpasyonunda da trakeanın sağlam tarafa doğru yer değiştirdiği tespit edilebilir. Perküsyonda efüzyonun olduğu alanda matite saptanır. Oskültasyonda efüzyon tarafında solunum sesleri azalmıştır. 1 litre veya daha fazla sıvı toplanan olgularda sıvının üst sınırında rölaksasyon atelektazisinin neden olduğu bronşiyal solunum duyulabilir. Plevral frotman sıklıkla efüzyon ortaya çıkmadan duyulur ve en sık duyulduğu bölgeler akciğerin alt kısımlarıdır.¹⁰

Plevral efüzyonun saptanmasında radyoloji son derece yararlıdır. Yerçekimi ve akciğerin elastik geri çekilme özelliği, plevral aralıktaki serbest sıvının lokalizasyonunu kontrol eden ana etkenlerdir. Sıvı öncelikle hemitoraksın tabanına doğru hareket edip akciğerin alt yüzü ile diyafragma arasında lokalize olur. Miktar arttıkça sıvı sırasıyla posterior, lateral ve anterior kostofrenik açıyı doldurup, akciğerin konkavitesi boyunca yukarı doğru yayılır.² Sıvı miktarı 75 ml'yi aştığında lateral grafide posterior kostofrenik açının dolmaya başladığı ve homojen bir görünüm aldığı izlenir. Lateral dekubitus grafisiyle daha az miktardaki plevral sıvılarda tespit edilebilir. 175 ml'den fazla plevral sıvı posterio-anterior (P-A) akciğer grafisinde lateral kostofrenik açının küntleşmesine neden olur ve sıvı miktarının daha da artması ile birlikte klasik plevral efüzyon radyolojisi oluşur. Bu görünüm açıklığı yukarı bakan homojen gölge koyuluğudur (Damoiseau hattı). Bazen sıvı çok miktarda olmasına rağmen kostofrenik açıların dolmadığı, sıvının göğüs duvarı boyunca yayılmadığı ve akciğer altında toplandığı görülür. Subpulmoner sıvı olarak adlandırılan bu

durumda, radyolojik olarak diyafragma yükselmesi, diyafragma kubbesinin laterale kayması, pulmoner arter gölgelerinin diyafragma ile sonlanması, sol tarafta mide hava cebi ile diyafragma aralığının açılması söz konusudur.^{1,4}

Ultrasonografi (USG) az miktardaki sıvıların bile saptanmasında çok hassas bir yöntemdir. USG ile 5-50 ml arasındaki sıvı varlığı saptanabilir. 100 ml' den daha fazla sıvıların saptanmasında %100 sensitiftir. USG kullanılarak az miktarda olan veya loküle sıvıların saptanması mümkündür.^{11,12}

Bilgisayarlı tomografi (BT), konvansiyonel göğüs radyografisi ve USG'ye göre plevral sıvıyı plevral kalınlaşmadan ayırmada ve plevral duvarı tutan fokal kitleleri saptamakta üstündür. Ayrıca BT ile pulmoner parankim ve mediastinumu araştırma avantajı da mevcuttur. Malign efüzyonlarda plevranın tümör ile ilişkisi, mezotelyomalarda plevral kalınlaşmalar, kitleler, fissürlerin tutulumu, sıvının neden olduğu yuvarlak atelektaziler BT ile gösterilebilir.¹³

E- TORASENTEZ

Plevral efüzyon varlığında etyolojik tanı sıvının biyokimyasal, bakteriyolojik ve sitolojik incelemeleriyle mümkündür. Bu tetkikler için tanısal torasentez uygulanmalıdır.¹⁴ Tanısal torasentez etyolojisi bilinmeyen plevral efüzyonu olan ve lateral dekubitus grafisinde 10 mm' den fazla serbest sıvısı olan her hastaya uygulanabilir.¹

Tanısal torasentez için mutlak kontrendikasyon yoktur. Kanama diyatezi, sistemik antikoagülasyon, çok az plevral sıvı, mekanik ventilasyon, torasentez yapılacak bölgedeki deride piyodermi, herpes zoster gibi cilt hastalığı bulunması, hastayla kooperasyon kurulamaması rölatif kontrendikasyonlardır.^{1,5,15}

Torasentezde en sık rastlanılan komplikasyon pnömotoraktır. %11-18 oranında görülür.^{16,17} Bir hemitoraksın %50'den fazlasını kaplayan pnömotoraks varlığı göğüs tüpü koyma endikasyonudur. Pnömotoraks gelişen olguların

%3.9-6.1' inde gerekli olur.^{16,18} Büyük iğne kullanılması, aspire edilen sıvı miktarının fazlalığı, torasentezin terapötik amaçla yapılması, konvansiyonel tekniklerle uygulanması ve uygulayıcının deneyimi pnömotraks olasılığını etkileyen faktörlerdir.¹⁷⁻¹⁹ %2-14,5 hastada alınan sıvı miktarı yetersizdir ya da hiç alınamaz.^{18,19} Diğer komplikasyonlar öksürük, ağrı, hipotansiyon, anksiyete, vazovagal reaksiyon, dispne, splenik laserasyon, karaciğer laserasyonu, hemotoraks, lokal hematoma, ciltte lokal ödem, abdominal kanama, hava embolisi, iğne yolundan tümörün yayılması, akciğer rüptürü, plevral aralığın enfeksiyonu ve nadiren ölümdür.^{1,16,18,19} Komplikasyonları en aza indirmek için torasentez uygulanacak yerin dikkatli bir şekilde tespit edilmesi gereklidir. Bunun için fizik muayene ve standart akciğer grafisi genellikle yeterlidir. Toraks USG plevral sıvıyı saptamada ve torasentez için en uygun yeri seçmede standart akciğer grafisine göre üstün olmasına rağmen çalışmalar sonucunda plevral sıvı miktarı çok az olmadıkça başlangıç torasentez de USG kullanılması önerilmemektedir.¹

Tanısal amaçla 30-50 ml sıvı alınması yeterlidir.¹⁸ Öncelikle elde edilen sıvının görünümü, rengi, akışkanlığı, kokusu değerlendirilmelidir. Transüdatif sıvı, pulmoner veya sistemik hidrostatik basınç artışı veya plazma onkotik basıncının azalması gibi sıvı oluşum ve absorpsiyonu etkileyen mekanik faktörlerin değişmesi sonucunda meydana geldiğinden, plevraya yönelik invaziv bir işleme gerek yoktur. Eksüdatif sıvılarda ise plevra hastalığa direkt olarak eşlik ettiğinden plevraya yönelik invaziv işlemler gerekir. Bu nedenle plevral efüzyonlu bir hastada torasentez ile atılacak ilk adım transüda eksüda ayrımıdır. Günümüzde transüda ile eksüda ayrımında Light kriterleri kullanılmaktadır. Aşağıda Light kriterleri gösterilmiştir.

- 1- Plevral sıvı protein değeri / serum protein değeri > 0.5
- 2- Plevral sıvı LDH değeri / serum LDH değeri > 0.6
- 3- Plevral sıvı LDH > 200 Ü (veya normal serum LDH değerinin 2 / 3' den yüksek olması)

Bu kriterlerden birinin bulunması eksüda tanısı için yeterlidir. Transüda tanısı için hiçbir kriterin bulunmaması şarttır. Bütün dünyada geniş ölçüde kabul gören bu Light kriterlerine rağmen son zamanlarda araştırmacılar transüda ile eksüda ayrımında kolesterol düzeyi, plevral sıvının serum kolesterolüne oranı, plevral sıvı-serum albümin gradyenti, plevral sıvı bilirubinin serum bilirubine oranı, plevral sıvı alkalen fosfatazının serum alkalen fosfatazına oranı, plevral sıvı kolinesterazının serum kolinesterazına oranı gibi farklı kriterleri önermişlerdir.²⁰⁻²⁴

Torasentez sonrası plevral efüzyonun karakterinin saptanması ile ayırıcı tanıda önemli bilgiler elde edilmektedir. Tablo 2’de transüda ve eksüda yapan etyolojiler toplu halde gösterilmiştir.²

F- MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLAR

Malign plevral efüzyonlar, eksüdatif plevral efüzyon sebepleri arasında parapnömonik efüzyonlardan sonra ikinci, 60 yaş üstündeki hastalarda ilk sırada yer alır.^{1,2} Genellikle malignitenin ilk bulgusudur. Hastaların tanısı sıklıkla plevral girişimler ile konulur. Diğer yandan malign efüzyon tanısı hastanın prognozu konusunda önemli bilgiler sağlar. Bu hastalar inkürabldır.²

Kanserli bir hastada plevral efüzyon nonmalign, paramalign veya malign nedenlerden dolayı olabilir.³ Primer tümörün lokalizasyonu, plevral sıvının özellikleri, eş zamanlı bir hastalık olup olmamasına göre kanserli bir hastadaki plevral efüzyonlar üç gruba ayrılır:

Nonmalign Plevral Efüzyonlar: Hastanın primer tümörüyle tamamen ilişkisizdirler. Konjestif kalp yetmezliği ve infeksiyonlardan kaynaklanan efüzyonlar örnek olarak verilebilir. Bu efüzyonun altta yatan sebebini bulmak ve uygun tedaviyi vermek önemlidir. Eğer efüzyonun nonmalign sebebi kolayca bulunamıyorsa efüzyonun hastanın tümörüyle ilişkili olduğu kabul edilmelidir.³

Tablo 2: Transüda ve Eksüda Nedenleri

EKSÜDATİF EFÜZYONLAR

- 1- Malignite
 - a- Akciğer kanseri
 - b- Lenfoma
 - c- Mezotelyoma
 - d- Metastatik kanserler
- 2- İnfeksiyöz hastalıklar
 - a- Parapnömonik
 - b- Tüberküloz
 - c- Fungal
 - d- Viral
 - e- Parazitik
 - f- Abdominal abse
 - g- Hepatit
- 3- Non-İnfeksiyöz Gastrointestinal Hastalıklar
 - a- Pankreatit
 - b- Özefagus rüptürü
 - c- Abdominal cerrahi
 - d- Varis skleroterapisi
 - e- Diyafragmatik herni
- 4- Kollajen Vasküler Hastalıklar
 - a- Lupus eritematozis
 - b- Romatoid artrit
 - c- Wegener granülomatozis
 - d- Churg-Straus hastalığı
 - e- Ailevi Akdeniz ateşi
 - f- Sjögren hastalığı
 - g- İmmunoblastik lenfadenopati
- 5- Diğer İnflamatuvar Hastalıklar
 - a- Pulmoner emboli
 - b- Dressler sendromu
 - c- Asbestos
 - d- Üremi
 - e- Sıkışmış akciğer
 - f- Radyasyon tedavisi
 - g- Meigs sendromu
 - h- Sarkoidoz
- 6- Lenfatik Hastalıklar
 - a- Şilotoraks
 - b- Lenfanjiomatozis
 - c- Yellow-nail sendromu
- 7- İlaçlara Bağlı
 - a- İlaça bağlı lupus
 - b- Nitrofurantoin
 - c- Dantrolen
 - d- Amiodorone
 - e- Methysergide
 - f- Practalol
 - g- Bromocriptine
 - h- Minoksidil
 - i- Bleomycin
 - j- Methotraksate
 - k- Mitomycin

TRANSÜDATİF EFÜZYONLAR

- 1- Konjestif kalp yetmezliği
- 2- Siroz
- 3- Nefrotik sendrom
- 4- Periton diyalizi
- 5- Atelektazi
- 6- Miksödem
- 7- Pulmoner emboli
- 8- Ürinotoraks
- 9- Sarkoidoz

Paramalign Plevral Efüzyonlar: Plevral efüzyonu olan maligniteli bir hastada plevra tümör tarafından direkt tutulmadığında ve efüzyon oluşumu için başka bir sebep bulunamadığında paramalign efüzyon terimi kullanılır. Paramalign efüzyonlarda lenfatik obstrüksiyon en sık sebep olup, akciğerlerde büyük hacimli sıvı toplanmasından sorumludur. Tümörün lokal etkisi ile bronş obstrüksiyonundan kaynaklanan pnömoni veya atelektazi gelişimi ile de efüzyon oluşabilir. Paramalign efüzyonların sebepleri Tablo 3’te gösterilmiştir.^{6,25} Bu tür efüzyon nedenlerinin erken tanınması efüzyon tedavisi kadar tümör tedavisini de değiştireceğinden önemlidir. Örneğin obstrüktif pnömoniye sekonder gelişen paramalign efüzyonu olan akciğer kanserli bir hastada kanser küreabldır.³

Malign Plevral Efüzyonlar: Plevral aralığı tutarak malign efüzyona neden olan tümörler primer veya metastatik olabilirler veya komşu organdan plevraya direkt olarak yayılabilirler.²⁶

Malign plevral efüzyon tanısı; plevral sıvıda malign hücre gösterilmesi veya plevra biyopsisi, torakoskopi, torakotomi veya otopsi ile elde edilen plevra dokusunda malign hücre gösterilmesi ile konur.⁶

Herhangi bir organ kanseri plevraya metastaz yapabilir. Bununla beraber plevraya en sık metastaz yaparak malign plevral efüzyon oluşturan kanser, akciğer kanseridir. Meme kanseri ikinci sıklıktadır ve bazı toplumlarda akciğer kanserini geçer. Akciğer ve meme kanserinden sonra sıklık giderek azalır. Over ve mide kanseri malign efüzyon olgularının %5’ten daha azını oluşturur. Lenfoma bütün malign efüzyon olgularının %10’u kapsar ve şilotoraksın en sık sebebidir. Malign mezotelyoma primer plevra tümörü olmakla birlikte malign plevral efüzyon sebepleri arasında nadir olarak karşımıza çıkar. Akciğer kanseri, meme kanseri, over kanseri, mide kanseri ve lenfoma bütün malign efüzyonların %80’ini oluşturur.⁶

Tablo 3: Paramalign Plevral Efüzyon Sebepleri

A- Tümörün lokal etkileri:

1- Lenfatik obstrüksiyon	Plevral sıvı toplanması için en sık mekanizma
2- Obstrüktif pnömoni	Parapnömonik efüzyon; akciğer kanserinde operabiliteyi dışlamaz.
3- Obstrüktif atelektazi	Transüda; akciğer kanserinde operabiliteyi dışlamaz
4- Kapalı (Trapped) akciğer	Transüda; visseral plevranın yoğun tümör tutulumundan dolayı
5- Şilotoraks	Torasik kanalın tıkanması; lenfoma en yaygın sebep
6- VKSS	Transüda; sistemik venöz basıncın artması

B- Tümörün sistemik etkileri:

1- Pulmoner emboli	Hiperkoagülabilite
2- Hipoalbuminemi	Serum albümin < 1.5 g/dl; anazarka ile birlikte

C- Tedavi komplikasyonları :

1- Radyasyon tedavisi	
a- Erken	Radyoterapi tamamlandıktan sonra 6 hafta-6 ay arasında plörit
b- Geç	Mediastinal fibrozis, konstrüktif perikardit, v. kava obstrüksiyonu
2- Kemoterapi	
a- Methotrexate	Plörit veya efüzyon; kanda eozinofili
b- Procarbazine	Kanda eozinofili, ateş, titreme
c- Cyclophosphamide	Plöroperikardit
d- Mitomycine	İnterstisyel hastalıkla birlikte
e- Bleomycine	İnterstisyel hastalıkla birlikte

1783 hastayı içeren dokuz serinin toplamında akciğer kanseri %36, meme kanseri %25, lenfoma %10, over kanseri %5, mide kanseri %2 oranında gözlenmiştir ve %7 hastada primer saptanamamıştır.⁶ Johnston çalışmasında malign plevral efüzyonlu 285 erkek hastanın %49.1'inde akciğer kanseri, %21.1'inde lenfoma/lösemi, %7'sinde gastrointestinal sistem tümörü, %6'sında genitoüriner sistem tümörü, %1.4'ünde melanom, %1'inde mezotelyoma saptamış ve %10.9 hastada primeri tespit edememiştir. Malign plevral efüzyonlu 187 kadın hastanın %37.4'ünde meme kanseri, %20.3'ünde kadın genital sistem kanseri, %15'inde akciğer kanseri, %8'inde lenfoma/lösemi, %4.3'ünde gastrointestinal sistem tümörü, %3.2'sinde melanom, %1.1'inde üriner sistem tümörü tespit etmiş, hastaların %9.1'inde primeri bulamamıştır.²⁷

Pek çok seride akciğer kanserleri malign plevral efüzyon sebepleri arasında yaklaşık %35'lik oranla ilk sırada yer almaktadır.^{6,27,28} Akciğer kanserli hastaların ilk başvurularında %15'inde plevral efüzyon vardır ve hastalık sürecinde dissemine akciğer kanserli hastaların en az %50'sinde plevral efüzyon gelişir.¹ Bu hastaların da %50'den fazlası küçük hücreli dışı akciğer kanseridir.²⁸ Bir yayında akciğer kanserine bağlı malign plevral efüzyon gelişimi erkekler arasında ilk sırada yer alırken kadınlarda meme ve over kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almıştır.²⁷ Plevral efüzyon akciğer kanserinin tüm tipleriyle oluşmakla birlikte en sık adenokanserlerde saptanır.^{1,27} Bu durum adenokanserlerin diğer akciğer kanser tiplerine göre akciğerin daha periferinden kaynaklanmasına ve komşuluk yoluyla yayılarak plevrayı tutmasına bağlanmıştır.^{2,27} Küçük hücreli akciğer kanseri, adenokanserlerden sonra ikinci sırada gelmektedir.²⁷ Epidermoid kansere bağlı gelişen plevral efüzyonlar genellikle nonmalign veya paramaligndir. Bu durum tümörün daha çok endobronşial lokalizasyonda yerleşerek obstrüktif pnömoni veya obstrüktif atelektaziye bağlı plevral efüzyon oluşturmasıyla açıklanabilir.²⁹ Akciğer kanserinde visseral plevrada (%80) daha sık gözlenen metastatik tutulumun, ekstrapulmoner tümörlerde inferior mediastinal (%42) ve diyafragmatik (%53)

plevrada daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada alt lobları tutan akciğer kanserinde plevral efüzyon gelişme riskinin daha fazla olduğu ve bunun sebebinde bu bölgedeki yoğun lenfatik ağı olduğu belirtilmiştir.²⁹

Metastatik meme kanserleri malign plevral efüzyon sebepleri arasında ikinci sırada yer alır.^{1,27} Dissemine meme kanseri olan 601 hasta gözden geçirilmiş ve %48'inde plevral efüzyon saptanmıştır.³⁰ Plevral efüzyon hastaların çoğunda primer meme kanseriyle aynı tarafta olmakla birlikte karşı tarafta veya bilateralde olabilir. Efüzyonun lokalizasyonunu belirleyen iki mekanizma vardır:

- 1- Göğüs duvarının lenfatik invazyonu: Aynı taraf efüzyona neden olur.
- 2- Hematojen yolla hepatik yayılım: Bilateral, aynı taraf veya karşı tarafta efüzyona neden olabilir.

Meme kanserlerinde primer tümör ve plevral efüzyonun ortaya çıkışı arasındaki süre ortalama iki yıldır. Fakat bu süre yirmi yıla kadar uzayabilir.¹

Lenfomalar malign plevral efüzyon sebepleri arasında üçüncü sırada yer alır ve olguların %10'unu oluşturur.^{1,6} Hodgkin hastalığında tanı anında plevral efüzyon nadir görülürken nonhodgkin lenfomada nadir değildir. Lenfomada plevral efüzyon mediastinal adenopatiden dolayı gelişen bozulmuş lenfatik drenajdan, akciğer veya plevral infiltrasyondan ya da torasik kanal obstrüksiyonundan kaynaklanabilir. Primer mekanizma, hodgkin hastalığında bozulmuş lenfatik drenaj iken nonhodgkin lenfomada direkt plevral infiltrasyondur.² Lenfoma ile birlikte plevral efüzyon sıklıkla şilotorakstır.^{1,6} Bir çalışmada plevral efüzyonu olan hodgkin hastalarında daha plevra mikroskopik olarak tutulmadan intratorasik lenf nodu tutulumu olduğu gösterilmiştir.³¹ Diğer bir çalışmada plevral efüzyonu olan on dokuz nonhodgkin lenfomalı hastanın dördünde mediastinal lenfadenopati ve beşinde akciğerde infiltrasyon saptanmıştır.³² Nonhodgkin lenfoma, plevral sıvı oluşum patogeneezinden dolayı sitolojik inceleme ya da plevra biyopsisiyle hodgkin hastalığından daha kolay tanınır. Plevral efüzyon genellikle tek taraflı seröz ve eksüdadır. Fakat

hemorajik, şilöz, transüdatif veya bilateral de olabilir. Hemorajik sıvı varlığı genellikle plevranın direkt tutulumunu gösterir. Plevral aralıktaki bozulmuş lenfatik drenajın erken döneminde transüda görülür.²

Malign mezotelyoma plevra (%90), periton (%6-10) ve perikard boşluklarının seröz yüzeylerinden köken alan bir tümördür.³³ Plevranın en yaygın primer malign tümörü olan malign mezotelyomalar, malign plevral efüzyon sebepleri arasında diğer metastatik kanserlerden daha az sıklıkla görülür.⁶ Malign mezotelyomalı vakaların %70'inde asbest maruziyeti saptanmıştır. Risk, mesleki ve çevresel olabilen crocidolite de en yüksek, chrysotile de daha düşüktür. Nonasbest mineral liflerden sadece bir fibröz zeolit olan erionit malign mezotelyoma ile ilişkilidir. Plevral mezotelyoma yaşamın altıncı yedinci dekadında sıktır. Ortaya çıkma yaşı ilk maruziyeti takiben otuz yıldan daha uzun bir süre alabilir. Malign mezotelyomada akciğer kalın bir tümör dokusuyla çevrelenmiştir. Erken evrede göğüs duvarı, perikard, diyafragma ve interlober fissürler tutulur. Otopside hastaların %70'inde mediastinal lenf bezi tutulumu gösterilmiştir. Uzak metastaz eskiden düşünüldüğünden daha fazladır. Epitelyal tip mezotelyomaların büyük plevral efüzyonlara neden olması ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmaları nedeniyle plevranın metastatik kanserlerine benzedikleri düşünülür. Sarkomatoid mezotelyoma ise büyük tümör kitlesi, minimal plevral efüzyon ve kan yoluyla metastaz yapmaları nedeniyle daha çok plevral sarkomlara benzer. Epitelyal tip mezotelyomadan adenokarsinomu ayırmak için halen intra sitoplazmik müsin varlığını gösteren histokimyasal boyalar tercih edilmektedir.⁶

Patogenez: Malign plevral efüzyonda plevral yüzey, malign hücreler tarafından direkt olarak tutulmuştur. Bu tutulum neticesinde aşağıdaki farklı mekanizmalarla plevral efüzyon gelişir:³³

1. Lenfatik drenaj azalması
2. Hücrel geçirgenlik artışı

3. Damarsal tutulum ve geçirgenlik artışı
4. Tümör nedenli anjiogenesis
5. Basınç değişiklikleri

Malignitelerde en yaygın plevral sıvı oluşum mekanizması lenfatik obstrüksiyondur. İnterkostal aralık boyunca pariyetal plevra altında lenfatikler yerleşmiştir. Pariyetal plevradaki mezotelyal hücreler arasındaki açıklıklar olan stomalar, pariyetal plevranın önemli bir özelliğidir. Stomalar ve onları birleştiren lenfatik kanallar, mezotel tabakası altında lenfatik lakunaları oluştururlar. Bu lakunalar toplayıcı lenfatiklerle birleşir. Daha sonra interkostal göğüs damarlarıyla birleşerek direkt olarak mediastinal lenf nodlarına yönelirler. Pariyetal plevranın lenfatik sistemi, mediastene drene olur ve plevral sıvı ve proteinlerin resorbsiyonunda temel role sahiptir. Pariyetal plevradaki stomalar ile mediastinal lenf nodu arasındaki bütünlüğün herhangi bir yerde bozulması plevral efüzyona neden olur. Otopsi çalışmalarında plevral aralıktan bozulmuş lenfatik drenajın maligniteye bağlı sıvı toplanmasından sorumlu önemli bir mekanizma olduğu bulunmuştur. Mediastinal lenf nodlarının karsinomatöz infiltrasyonla tutulumu ile plevral efüzyon oluşumu arasında ciddi bir birliktelik vardır. Tersine plevranın metastazla direkt tutulumunun yaygınlığı ile plevral efüzyon oluşumu arasında bir ilişki yoktur.⁶

Plevral metastaz olduğunda, tümör hücreleri mezotelyal yüzeyi veya subseröz tabakayı invaze eder. Mezotelyal tabaka invaze olduğunda, plevral aralıkta çok sayıda tümör hücresi görülür. Subseröz tutulumda ise çok az sayıda tümör hücresi plevral aralığa dökülür. Plevranın tümörle tutulumu mezotelyumda mezotelyal atılım, mezotelyal kalınlaşma, belirgin plevral fibrozis gibi reaktif değişikliklere neden olur. Plevral fibrozis genellikle çok ileri evrede görülür. Bazı malign plevral efüzyonlarda görülen düşük glikoz ve düşük pH konsantrasyonlarının en az bir bölümünden sorumludur ve kimyasal ajanlarla yapılan plörodezise yanıt alınmaz.⁶

Hemorajik malign plevral efüzyon, kan damarlarının direkt invazyonu, venüllerin oklüzyonu, tümör kaynaklı angiogenez veya vasoaktif maddelere bağlı artmış kapiller permeabilite sonucu oluşur. Malign plevral efüzyon genellikle çok sayıda morfolojik olarak normal lenfosit (%50-70) içerir. Fakat bu oran tüberküloz plörezi (%90) de görülenden daha azdır. T lenfositler çoğunluktadır. Malign efüzyondaki mezotelyal hücrelerin oranı değişir. Mezotelyal hücre fazlalığı plevral infiltrasyonun erken evresinde plevral fibrozis ve tümörle belirgin infiltrasyon olmadan önce görülür. Plevra metastazının ileri evrelerinde plevral fibrozise bağlı olarak daha az sayıda mezotelyal hücre görülür.⁶

Akciğer kanserinin plevra metastazlarında hem visseral hemde pariyetal plevra tutulma eğilimindedir. Tek başına visseral plevra tutulumu nadirken tek başına pariyetal plevra tutulumu hemen hemen hiç görülmez. Akciğer kanserinde pariyetal plevra tutulumu, visseral plevradan ya önceden oluşmuş ya da malign olaya sekonder gelişen plevral yapışıklıklar boyunca tümöral yayılımla ya da visseral plevradan plevral boşluğa dökülen tümör hücrelerinin yapışmasıyla oluşur. Visseral plevra metastazının patogenezi ise pulmoner arter invazyonu ve embolizasyonuna dayanır. Akciğer adenokarsinomu, periferik lokalizasyonu, komşuluk yoluyla yayılımı ve vasküler yapıları tutma eğiliminden dolayı plevrayı tutan en yaygın malignitedir.²⁵ Akciğer kanserinde bilateral plevral metastaz hemen her zaman karaciğer tutulumu ve karşı akciğerin parankimal invazyonu ile birlikte dir.^{6,25}

Diyafragma altındaki primer odaktan plevraya yayılım genellikle karaciğer metastazını takiben tersiyer yayılımı gösterir.^{6,25}

Malign mezotelyoma genellikle tek taraflıdır. Olguların %10'dan daha azında bilateral de olabilir. Plevral efüzyon tümörün erken bulgusuyken zamanla reabsorbsiyon ve organizasyona bağlı olarak fibrozis gelişir. Otopside tümörün hem visseral hemde pariyetal plevra yüzeyini tuttuğu gözlenir. Sıklıkla plevral aralık oblitere dir ve sıvı miktarı değişkendir. Tümör nadir olarak

akciğerin derinliklerine yayılırken, daha çok interlober fissür boyunca yayılır. Hiler lenf nodlarının tutulumu ise %50'den daha az hastada gözlenir. Uzak hematogen metastaz nadirdir. Epitelyal tip mezotelyoma direkt tümör yayılımı ile plevraya metastaz yaparak büyük plevral efüzyona ve regional lenf nodlarına metastaza yol açar. Sarkomatoid tip mezotelyoma ise sık olarak uzak metastaz yapar ve plevral efüzyon miktarı azdır. Bu bilgilere göre plevral efüzyon lenfatik sistem invazyonuna bağlıdır. Ayrıca pariyetal plevradaki lenfatikler tümör ile direkt olarak tutulmasa bile plevral sıvıdaki tümör hücrelerinin absorpsiyonun azalmasına bağlı olarak plevral aralıktaki tümör yükü fazladır.⁶

Klinik ve Fizik Muayene: Hastaların yaklaşık %25'i asemptomatiktir. Plevral sıvının etkisiyle gelişen eforla dispne ve öksürük en sık görülen şikayetlerdir.³³ Dispnenin varlığı ve derecesi efüzyonun miktarına ve hastanın akciğer fonksiyonlarına bağlıdır. Torasentezi takiben çoğu hastada nefes darlığı azalmasına rağmen, akciğer volümlerindeki düzelme uzaklaştırılan sıvı miktarı ile korelasyon göstermez. Bunun nedeni masif plevral efüzyonlardan kaynaklanan dispne için başka mekanizmaların da söz konusu olmasıdır. Göğüs duvarı kompliyansında azalma, mediasteninin karşı tarafa yer değiştirmesi, akciğer ve göğüs duvarından kalkan nörojenik reflekslere bağlı aynı taraf akciğer volümlerinde azalma bu mekanizmalar arasındadır. Obstrüktif pnömoni ve atelektaziye neden olan endobronşiyal lezyon veya akciğer parankiminin infiltratif malign hastalığı da dispne ve öksürüğe katkıda bulunur.^{2,6,25} Malign plevral efüzyonlu hastalarda balgam görülmez. Ancak akciğer kanserli bir hastada enfeksiyon gelişirse veya tümör dokusu nekroze olursa öksürükle birlikte balgam ve hemoptizi de gözlenebilir.¹⁰ Pariyetal plevra, kot veya göğüs duvarı tutulumundan dolayı göğüs ağrısı olabilir. Malign plevral efüzyon ilerlemiş hastalıkla birlikte olduğu için hastalarda kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, ateş olabilir.⁶

Malign plevral efüzyon olgularında sıvı miktarı genellikle 500 ml'nin üstünde olduğundan fizik muayenede plörezi bulguları saptanır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ilk başvuru şikayeti olarak kaşeksi ve lenfadenopati görülebilir.³³

Radyoloji: Akciğer kanserlerinde primer lezyonla aynı tarafta plevral efüzyon olması kuraldır. Metastatik tümörlerde efüzyon tek taraflı veya bilateral olabilir. Bilateral efüzyonla birlikte normal boyutlarda kalp büyüklüğü malign etyolojiyi düşündürür. Bu radyolojiyi gösteren hastaların %50'sinde malign efüzyon vardır.^{6,25} Akciğer kanseri ve lenfomaya sekonder plevral efüzyonlu hastaların büyük bir bölümünde P-A akciğer grafisinde efüzyona ek lezyonlar da görülebilir. P-A akciğer grafisinde efüzyonla birlikte intersitisyel infiltrasyon (lenfanjitik karsinomatozis) ve nodüllerin görülmesi malign hastalığı düşündürmelidir.⁶ Diğer malign tümörlere sekonder gelişen plörezilerde ise genellikle tek başına plevral efüzyon görülmektedir.¹

1500 ml' den daha fazla plevral efüzyona rağmen mediasteninin karşı tarafa yer değiştirmemesi hemen daima maligniteyi düşündürmelidir. Bu hastalarda prognoz kötüdür. Bu durumda şu olasılıklar akla gelmelidir.⁶

1. Aynı taraf ana hava yollarında kanser sonucu oluşan atelektazi,
2. Malign lenf nodlarına bağlı olarak mediasteninin fikse olması,
3. Malign mezotelyoma (az miktarda efüzyonla birlikte tümöre bağlı radyodensite görülmesi),
4. Radyolojik olarak masif efüzyonu taklit eden aynı taraf akciğerin yaygın tümör infiltrasyonu.

Başvuru esnasında P-A akciğer grafisinde mezotelyomanın evresine bağlı olarak orta dereceden büyüğe kadar değişen miktarda plevral efüzyon; kostal ve diyafragmatik plevrada kalsifik plaklar; plevral kalınlaşma, nodüler veya lobüler plevral kitleler; interlober fissürlerde kalınlaşma, nodüler görünüm; mediastinal genişleme ve düzensiz mediastinal kontür; parankimal fibrozis gözlenebilir.³³

Malign mezotelyomanın ileri safhalarında perikard tutulumuna bağı kalp gölgesinde genişleme, yumuşak doku kitlesi veya kot destrüksiyonu gibi ekstra plevral lezyonlar da bulunabilir.⁶ Terminal dönemde bu bulgular hemitoraksın küçülmesine ve omuzun daha aşağı seviyede olmasına neden olur. Klinikte bu durum “donmuş göğüs” (Frozen Chest) olarak isimlendirilir.⁵

Toraks BT’nin malign sıvı tanısında önemli katkıları vardır. Başlıca yararları; sıvı örtüsünün kalkması, kontrast madde ile lezyon niteliği hakkında bilgi sahibi olma, yayılım ve komşuluk ilişkilerini daha iyi ayırt etme ve invaziv işlemlere rehberlik etme şeklinde özetlenebilir. Malign ve benign plevral sıvıların ayırımında da BT’nin yeri vardır. Mediastinal plevrayıda içeren çepeçevre plevral tutulum, plevranın nodüler kalınlaşması, fissürde nodüler kalınlaşma, diğer yapılara lokal yayılım maligniteyi destekleyen bulgulardır.³³

Plevral Sıvı Özellikleri: Malign plevral sıvı seröz, serohemorajik veya hemorajik olabilir.^{2,6} Sıvının serohemorajik görünümü maligniteyi düşündürür ancak tanı koydurucu değildir.²⁹ Seröz efüzyonlar genellikle ya lenfatik obstrüksiyondan ya da obstrüktif atelektaziden kaynaklanabilir.² Normalde 30.000-50.000 hücre/μl arasında değişen eritrosit sayısı, 100.000 hücre/μl’nin üstünde olduğu zaman hastada travma öyküsü yoksa en olası tanı malignitedir.^{2,3} Bununla birlikte malign efüzyonlu hastaların %39-55’inde efüzyon hemorajiktir.^{29,34} Çekirdekli hücre sayısı orta derecede olup 1500-4000 hücre/μl’dir. Lenfosit, makrofaj ve mezotelyal hücreleri içerir. Malign plevral efüzyonların yarısında lenfosit hakimiyeti mevcuttur (çekirdekli hücrelerin %50-70’i). Polimorfonükleer lökositler genellikle hücre yoğunluğunun %25’inden daha azını oluşturur. Nadiren plevral inflamasyon olduğunda hakim hale geçebilirler. Kanlı plevral efüzyonlarda sık olarak görülen plevral sıvı eozinofilisi (%5), hemorajik malign efüzyonlarda nadirdir.⁶

Malign plevral sıvı genellikle yaklaşık 4 g/dl’lik protein içeriği ile eksüda karakterindedir.^{1,2,6,25} Bununla birlikte protein konsantrasyonu 1.5-8.0 g/dl

arasında değişebilir. Protein sadece pariyetal plevra lenfatikleriyle absorbe olabileceğinden serum protein konsantrasyonunun %50'sinden fazla olması için haftalar gerekmektedir. Düşük pleural sıvı pH ve glikoz seviyeleri ile birlikte kronik pleural efüzyon, daha fazla protein içirme eğiliminde olup hiçbir zaman transüda olmaz. % 20 olguda pleural sıvı protein / serum protein oranı 0.5' ten düşük olabilir.¹ Fakat sıvı tek başına LDH kriterlerine göre eksüdatıfır.^{1,2,6} Pleural sıvı LDH'nın yüksek seviyelerinin malign pleural efüzyonlar için karakteristik olduğu bildirilmesine rağmen bir çalışmada çoğu eksüdatif efüzyonda LDH'nın rölatif olarak yüksek olduğu bulunmuştur.³⁵ Malign tümörlü bir hastada infeksiyon yokluğunda eksüdatif efüzyon metastaz olarak yorumlanmalıdır.³⁶

Malign pleural efüzyonlu hastaların 1/3'ünde tanı sırasında pleural sıvı pH'sı genellikle 7.30'dan daha düşüktür ve 6.95-7.29 arasında değişir. Malign pleural efüzyon ile birlikte düşük pH seviyesinin nedeni pleural sıvıdaki asit oluşumu ve pleural aralıktan CO₂ transportunun engellenmesine bağlıdır.³⁷ Düşük pleural sıvı pH'lı olgularda, glikoz konsantrasyonunda 60 mg/dl'den az veya pleural sıvı glikoz / serum glikoz oranı 0.5' ten az olacak şekilde düşüktür ve bu olgular normal pH'lı olgulara göre daha kısa süriye sahiptirler.^{38,39} Pleural sıvı glikoz konsantrasyonu 30-55 mg/dl arasında değişmekle birlikte nadir vakalarda 5 mg/dl'nin altına düşebilir. Pleural sıvı pH ve glikozunun düşük seviyeleri, pleural aralıktaki tümör yükünün büyüklüğü, efüzyonun uzun süreli olması ve plevra fibrozu ile ilişkilidir.^{38,40} Buna bağlı olarak düşük pleural sıvı pH ve glikoz seviyeli hastalarda sıvı sitolojisi pozitifliği de yüksektir.⁴⁰

Malign pleural efüzyonda glikoz seviyesinin düşük olmasının iki nedeni vardır:

1. Tümör veya fibroze bağlı normal yapısı bozulan plevra kandan pleural sıvıya glikoz transportunu engeller.
2. Pleural aralığa geçen glikoz normal ve malign plevra hücreleri tarafından karbondioksit (CO₂) ve laktat üretmek üzere metabolize edilir. Geçirgenliği

değişen plevra bu son ürünlerin çıkışını engeller ve plevral sıvıda asidoz oluşur (Laktat konsantrasyonu ve PCO_2 artar, PO_2 azalır).^{6,37} Bir çalışmada düşük glikoz konsantrasyonlarından, daha çok bozulmuş glikoz transferinin sorumlu olduğu bulunmuştur.³⁷

Malign plevral efüzyon olgularının %10'unda yüksek seviyede amilaz bulunur. Özefagus rüptürü olmadan tükürük bezi izoamilaz yüksekliği adenokanser başta olmak üzere malignite düşündürür.^{1,6}

Malign mezotelyoma olgularında plevral sıvı daha çok eksüdadır. Protein konsantrasyonu 4-5 g/dl'dir ve lenfosit hakimiyeti vardır. LDH konsantrasyonu sıklıkla karsinomatöz plevral efüzyonunkilerini aşar (>600 IU/L). İleri evre hastalarda plevral sıvı pH ve glikoz seviyeleri sıklıkla düşüktür. Ek olarak mezotelyomayla birlikte olan plevral efüzyon yüksek hiyaluronik asit seviyelerinden dolayı çok visközdür. Artmış plevral sıvı hiyaluronik asit seviyesi mezotelyomayı düşündürür fakat tanı koydurucu değildir.⁶

Plevra Sıvı Sitolojisi: Plevra sıvı sitolojisiyle plevral sıvıda tümör hücrelerinin gösterilmesi malign efüzyon tanısı koydurur. Sıvı sitolojisi ile tanı oranı % 52-90 arasında değişmektedir.^{27,41-43} Materyalin miktarı ve işlemin tekrar sayısının artması pozitifliği artırır. Malign plevral efüzyonlarda üç ayrı örnek alındığında hastaların yaklaşık %80'inde tanı pozitifdir.¹ Klinik olarak malign efüzyon şüphesi olduğunda ilk torasentez sırasında hastadan birkaç yüz mililitre sıvı alınmalıdır. Sonuç negatifse birkaç gün sonra tekrarlanan işlemle daha az dejeneratif mezotelyal hücre ve yeni dökülen malign hücreli sıvı elde edilir.²⁵ İkinci sitolojinin tanıya katkısı %2.3-7 oranındadır.^{27,42} Üçüncü ve daha sonraki sitolojilerin tanıya katkısı daha azdır.^{1,6}

Plevra sıvı sitolojisinin tanı değeri plevra biyopsisine göre daha yüksektir. Bu durum sedimentte bulunan malign hücrelerin, plevra iğne biyopsisi ile elde edilenden daha fazla plevral alanı yansıtmasına bağlıdır.⁴⁴ Negatif sonuç tümörü ekarte ettirmez.

Sitoloji sonucunu etkileyen faktörler aşağıda gösterilmiştir:^{1,2,4,27,28,40,45}

1. Nonmalign ve paramaling etyoloji: Plevral efüzyonun kalp yetmezliği gibi nonmalign veya lenfatik obstrüksiyon, bronşiyal obstrüksiyon, hipoproteinemi gibi paramalign nedenlerle oluşması,
2. Tümör tipi: Pozitif sitoloji olasılığı adenokarsinomlarda yüksek (%73) iken Hodgkin lenfomalı hastalarda düşüktür (%10-25),
3. Tümörün evresi: İleri evre tümörlerde pozitif sitoloji olasılığı daha yüksektir,
4. Tetkik için gönderilen sıvı miktarı ve sayısı,
5. Sıvı örneklerinin saklanma kalitesi ve sıvının bekletilmeden incelenmesi,
6. Sıvıdan hem hücre bloğu hemde smear hazırlanması,
7. Sitoloji konusunda deneyim,

Diğer yandan sitolojik inceleme ile malignite tanısı konulmakla birlikte, hücre tipinin belirlenmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Malign plevral efüzyonlu hastalarda sıklıkla malignitenin tanınması klinik pratikte yeterli olmaktadır.^{1,4}

Malign mezotelyomalı hastaların yaklaşık %90'ı plevral efüzyonla başvurduklarından eksfoliyatif sitoloji ilk başvuru tanı yöntemidir.³³ Fakat benign ve malign mezotelyal hücreler arasındaki benzer özelliklerden dolayı malign mezotelyoma tanısında sitolojinin tanı değeri tartışmalıdır.^{1,2,4,6} Malign mezotelyoma ile adenokanser ayırıcı tanısında sitolojik incelemede, malign mezotelyomada gerçek papiller proliferasyon, atipi gösteren multinükleer hücreler ve hücre dizilimlerinde pozisyon bozuklukları, adenokanserde ise asinüs benzeri yapılar ve balon benzeri vakuolizasyon görülür.¹ Plevral sıvının sitolojik incelemesi malign hastalığı düşündürmekle beraber tek başına kesin mezotelyoma tanısı koydurmadığı için sitolojinin doku biyopsisi ile histolojik olarak doğrulanması gerekir.²

İmmunhistokimyasal Testler: Mucicarmine ve periodic acid-Schiff (PAS) en sık kullanılan iki histokimyasal boyadır. Elektron mikroskopik

inceleme malign mezotelyoma tanısı için altın standart olarak düşünülmektedir. İyi diferansiye epitelyal mezotelyoma karakteristik olarak, serbest hücre yüzeyinde uzun, ince, fırçamsı mikrovillilere ek olarak kalıcı desmozomlara ve çok sayıda tonofilamentlere sahiptir. Aksine adenokarsinomda apikal hücre yüzeyindeki mikrovilliler, kısa, kalın ve daha seyrek. Sarkomatoid tip bazı intrasellüler eklerle birlikte sitokeratin ve vimentin filamentleriyle birlikte nadir mikrovilliler içerir. Kural olarak mezotelyomalar karsino embriyonik antijen (CEA), Leu-M1 ve B 72.3'e karşı antikörlerle boyanmazlar. Bunlar tipik olarak çoğu adenokanserde pozitif olarak boyanır. Bu üç antikor birlikte kullanıldıklarında epitelyal tip mezotelyomayı akciğer adenokarsinomundan ayırmada oldukça yüksek spesifisite ve sensitiviteye sahiptirler. Bununla birlikte bu yaklaşım böbrek, over, prostat gibi diğer primer yerlerden kaynaklanan metastatik adenokarsinomu dışlamayabilir.⁶ Yedi monoklonal antikor kullanılarak yapılan bir çalışmada plevral mezotelyomayı akciğer adenokarsinomundan ayırmada en etkili olanların anti-CEA ve anti-Leu-M1 olduğu gösterilmiştir.⁴⁶

Kapalı Plevral Biyopsi: Malign efüzyon düşünülen ve plevra sıvı sitolojisi ile tanı konulamamış eksüdatif plevral efüzyon varlığında hastaya ikinci tanısal torasentezle birlikte kapalı plevra iğne biyopsisi yapılmalıdır.⁶ Plevra biyopsisi ile malign plevral efüzyon tanı oranı %40-75 arasında değişmektedir.^{41-44,47-49}

Plevra biyopsisi etyolojisi saptanmayan eksüdatif plevral efüzyonlu, özellikle tüberküloz düşünülen tüm hastalara uygulanmalıdır. Plevral efüzyon olmaksızın nedeni bilinmeyen plevral kalınlaşması olan hastalara da uygulanabilir.¹ Plevra biyopsisi ile mikroskopik ve/veya mikrobiyolojik değerlendirmeler için pariyetal plevradan küçük parçalar alınır. Bu amaçla farklı tipte biyopsi iğneleri kullanılmaktadır. En yaygın kullanılanları Cope, Abrams ve Raja iğneleridir.¹ Cope ve Abrams iğnelerini karşılaştıran çalışmalarda; Abrams iğnesi ile daha büyük plevral doku ve fibrin, Cope iğnesi ile daha fazla

kas dokusu elde edildiği, ancak tanı koymada her iki iğnenin birbirine eşit değerde olduğu saptanmıştır.^{50,51}

Kanama diatezi; antikoagülan kullanımı; orta derecede solunum yetmezliği; ampiyem; pyodermi, herpes zoster gibi deri lezyonları; hastayla kooperasyon kurulamaması ve oblitere plevral aralık biyopsi için kontrendikasyonları oluşturur.^{1,52}

Plevral biyopsinin tanı değeri sıvı sitolojisine göre daha düşük olmasına rağmen sitolojik incelemenin negatif veya yetersiz olduğu bazı durumlarda plevral biyopsi pozitif olabileceğinden dolayı malign plevral efüzyon düşünülen durumlarda her iki işlem birlikte uygulanmalıdır.¹ Bir çalışmada sıvı sitolojisinin negatif olduğu 20 (%7.1) hastada tanı plevral biyopsi ile konmuştur.⁴² Plevra sıvı sitolojisi ve plevral biyopsi birlikte kullanıldığında tanı oranı %65-82 arasında değişir.⁴¹⁻⁴³ Tekrarlayan biyopsilerle tanı oranı %2-4 artar.⁵³ İkinci işlemlerinde negatif kaldığı olgularda tanı olasılığını artırmak için üçüncü işlemleri yapmadan önce birkaç hafta beklemek gereklidir.^{2,6}

Metastazların yaklaşık %84'ünün hemitoraksların alt bölümlerinde bulunduğu ve mediastinal ve diyafragmatik plevradan yukarıya doğru yayıldığı dikkate alınırsa daha yüksek oranda tanı sağlamak için örneklerin kostal plevranın en alt uçlarından alınmasına önem verilmelidir.⁵⁴ Plevral biyopsi için torasentezi takiben aynı bölgeden girilir. İşlem normal ekspirasyon sonunda hasta nefesini tutarken uygulanır. En az üç bölgeden olmak üzere 3-5 biyopsi örneği alınmalıdır.¹

Plevral biyopsi sonucunu etkileyen faktörler şunlardır:²

1. İşlem sırasında malignitenin evresi
2. Uygulayıcının tecrübesi
3. Biyopsinin uygun bölgeden yapılması
4. Farklı bölgelerden, yeterli sayıda örnek alınması

Plevral biyopsi sonucu %8-11 oranında gözlenen komplikasyonlar torasentezdekilere benzer: Pnömotoraks, vaso vagal reaksiyon, hipotansiyon,

işlem yerinde ağrı, hemotoraks, ateş, hematoma, ampiyem, tümör yayılımı, karaciğer, dalak, böbrek yaralanmaları, cilt altı amfizemi, ekstra pleural doku biyopsisi.¹ Önemli ve sık gözlenen iki komplikasyon pnömotoraks ve hemotorakstır. Pnömotoraks iki nedenden dolayı daha sık gözlenir:

1. Özellikle Cope iğnesi kullanıldığında biyopsi sırasında pleural aralıkla atmosferin daha fazla temasta olması.
2. Biyopsi örneği alınırken visseral plevranın zedelenmesi ve bronkopleural fistül gelişmesi.

Bir çalışmada biyopsi sonrasında pnömotoraks gelişme oranı %8.4 olarak bildirilmiş olup bunların %5.2'sine göğüs tüpü uygulanması gerekmiştir.⁴⁸ Hemotoraks oluşumu interkostal arter veya venin zedelenmesine bağlıdır. Bu komplikasyondan işlemi kotun hemen üst kenarından yapmakla kaçınılabılır. Bununla birlikte yaşlı hastalarda interkostal arterler tortüzdür ve uygun tekniklerle bile hemotoraks gelişebilir.¹ Hemotoraksa bağlı mortalite % 0.7 oranında bildirilmiştir.⁴¹ Dalak yaralanması sıklıkla splenektomi gerektirir.¹

Malign pleural efüzyonlarda pleural biyopsinin yanlış negatiflik oranı %21-35 arasındadır. Bunun birkaç açıklaması vardır:^{43,48,54}

1. İnfeksiyon, kalp yetmezliği gibi nonmalign veya obstrüktif pnömoni, obstrüktif atelektazi veya lenfatik drenaj obstrüksiyonuna sekonder gelişen paramalign efüzyonlarda plevrada tümör metastazı olmaması,
2. Pariyetal plevrada tümör metastazının yamalı tarzda olması ve biyopsinin plevranın tutulmamış bölümünden uygulanması,
3. Vakaların sadece %50'sinde kostal plevranın tutulması ve kapalı pleura biyopsisiyle kostal pleura dışındaki lokalizasyonlara (diyafragmatik pleura, visseral pleura, mediastinal pleura) ulaşılamaması.

Malign mezotelyomalı olgularda kapalı pleural biyopsi genellikle yeterli doku sağlamadığından daha fazla doku elde etmek için torakoskopi, VATS veya torakotomiyle açık pleural biyopsi uygulanması gerekir.^{6,33,55}

Bronkoskopi: Hastaların %20'sinde plevra sıvı incelemeleri ve plevral biyopsiden sonra halen efüzyon sebebi açıklanamaz.⁴ Bu vakalarda bronkoskopi yapılmasını öneren çalışmalar vardır. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde parankim lezyonu ve eşlik eden hemoptizisi varsa bronkoskopi yaklaşık %75-84 oranında tanı sağlar.⁵⁶ Ancak genel görüş; akciğer grafisinde parankim lezyonu görülüyorsa ve aynı taraf mediastinal yer değiştirme veya hemoptizi yoksa, nedeni bulunamayan bir sıvıda tanı olasılığının yüksek olmadığıdır.^{25,33,52} Akciğer grafisinde plevral efüzyon dışında bulgusu olmayan, sıvı sitolojisi ve plevral biyopsiyle tanı konulamayan eksüdatif plevral efüzyonlu hastaların sadece %3.5- 4'ünde bronkoskopiyle tanı konulduğu bildirilmiştir.⁵⁷

Torakoskopi (Plöroskopi): Plevra sıvı sitolojisi ve plevral biyopsinin iki veya daha fazla negatif kaldığı olgularda, hastada malignite düşündüren klinik bulgular varsa veya hastanın semptomları giderek kötüleşiyorsa tanı sağlamak amacıyla torakoskopi uygulanmalıdır.¹ Torakoskopi, torakotominin maliyetini ve morbiditesini azaltmak ve kapalı plevral biyopsinin sensitivitesini artırmak amacıyla son zamanlarda yeniden gündeme gelmiştir ve bunun neticesinde video eşliğinde torakoskopi sistemi (VATS) geliştirilmiştir.^{45,52} Toplam sekiz serinin sonuçlarına göre torakoskopiyle malign plevral efüzyon tanı oranı %92'dir.²

Plevral Sıvıda Tümör Belirleyicileri: Plevral sıvıda en yaygın olarak incelenen tümör belirleyicisi CEA'dir. Malign plevral efüzyonlu hastaların %30-40'ında 10 ng/ml değerini aşan plevral sıvı CEA seviyesi saptanmıştır. Bununla birlikte yüksek CEA seviyeli hastaların çoğu pozitif plevra sıvı sitolojisine sahip olduklarından bu ölçüm rutin olarak önerilmemektedir. Değerlendirilen diğer tümör belirleyicileri CA 15-3, CA 19-9, Cyfra 21-1, NSE (Neuron-spesific enolase), SSEA-1 (Sialyl state-specific mouse embriyonic antigen)'dir. Tüm bu

belirleyiciler malign efüzyonlarda benign efüzyonlardan daha yüksek olma eğilimindedirler.^{1,33}

Diğer Testler: Pek çok yayında flow sitometri, plevral sıvı hücrelerinin kromozom analizi veya LDH izoenzimleri gibi çeşitli tanı testleri araştırılmıştır. Flow sitometri ile immün fenotip tayini lenfoma tanısında faydalıdır. Fakat genellikle bu testler rutin kullanımda önerilmemektedir.¹

Torakotomi (Açık Plevral Biyopsi): Torakotomiyle açık plevral biyopsi, kapalı plevral biyopsi ve torakoskopiyle karşılaştırıldığında altın standarttır.² Temel endikasyonu tanı konulamamış progresiv plevral hastalıktır.⁴ Geniş görüş alanı sağlaması ve gerektiğinde cerrahi müdahale şansı vermesinden dolayı özellikle malign mezotelyoma şüphesi olan ve tanı konulamayan vakalarda kullanılmaktadır.⁵ Seçilmiş hasta gruplarında tanı oranı %30-95 arasındadır. Genel anestezi altında uygulanır.^{2,52}

Bir çalışmada torakotomiyle de tanı konulamayan 51 hasta 1.5-15 yıl takip edilmiş ve 6 yıl içinde 13 hastada malignite (6 lenfoma, 4 mezotelyoma ve 3 hastada diğer maligniteler) geliştiği saptanmıştır.⁵⁸

Bilinmeyen Primer: Malign plevral efüzyon tanısı konulmuş olan hastaların çoğunun zaten bir maligniteye sahip oldukları bilinir. Son bir çalışmada ilk bulgu olarak plevral efüzyon saptanan 18 hastanın 12'sinde akciğer kanseri, 2'sinde mezotelyoma, 2'sinde over kanseri saptanmış ve 2'sinde primer tümör bulunamamıştır.¹ Malign plevral efüzyon saptanan ve primeri belli olmayan hastalara toraks ve batin tomografileri çekilmelidir. Toraks BT'de akciğerde parankimal lezyon saptanırsa o bölgeye özel dikkatle bronkoskopi yapılmalıdır. Karındaki kitleler değerlendirilmelidir. Hastada spesifik organa özgü semptomlar varsa o organa yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Hasta kadınsa mamografi ve pelvik incelemeye dikkat edilmelidir.¹

Prognoz: Tümörün histolojik özelliklerine göre değişmekle birlikte genellikle malign plevral efüzyonlu hastaların prognozu iyi değildir. Ortalama yaşam süresi, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 4.3 ay, küçük hücreli akciğer kanserinde 3.7 ay, meme kanserinde 7.4 ay, gastrointestinal sistem kanserlerinde 5 ay ve over kanserlerinde 9.4 ay olarak saptanmıştır.⁵⁹ Lenfomaya bağlı malign efüzyonlarda prognoz orta derecede iken malign mezotelyomada 6-18 aydır.⁶

Prognozu etkileyen diğer faktörler plevral sıvı pH ve glikoz seviyeleridir. Malign plevral efüzyonlu normal pH ve glikoz seviyeli hastalarda görülen yaklaşık 10 aylık sürvi, pH < 7.30 ve glikoz < 60 mg/dl ise 2 aya düşer.²⁵ Farklı çalışmalarda düşük glikoz ve pH seviyeleri ile sürvinin 6.2 aydan 1.4 aya ve 5.7 aydan 1.9 aya düştüğü gösterilmiştir.^{39,59} Plevral sıvıdaki düşük pH ve glikoz seviyeleri sklerozan ajanlara olan yanıtın da kötü olacağının göstergesidir.⁴⁰

G- KAPALI PLEVRA FIRÇA BİYOPSİSİ

Plevra sıvı sitolojisi ve kapalı plevral biyopsi malign plevral efüzyon tanısında en sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak anamnez, fizik muayene, plevra sıvı sitolojisi ve kapalı plevral biyopsiye rağmen malign plevral efüzyonların % 20'si tanısız kalır.^{4,33} Malign plevral efüzyonlu hastaların prognozlarında kötü olduğu için hasta açısından kolay tolere edilebilen ve düşük riskli alternatif tanı yöntemleri araştırılmaktadır. Bu amaçla uygulanan kapalı plevra fırça biyopsisi yöntemiyle elde edilen ilk sonuçlar olumlu görünmektedir. Emad ve arkadaşları 34 malign plevral efüzyonlu hastada yaptıkları çalışmada plevral fırça biyopsisinin tanı değerini %91 olarak bildirmiştir.⁶⁰

MATERYAL VE METOD

Mayıs 1999-Mart 2000 tarihleri arasında SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Hastanesinde yatırılarak tetkik ve tedavi edilen, malign plevral efüzyon düşünülen 22 hasta çalışmaya alındı.

İlk torasentezle eksüdatif plevral efüzyon saptanan ve tanı konulamayan hastalara ikinci torasentezle birlikte Cope iğnesi aracılığı ile kapalı plevra fırça biyopsisi ve ardından kapalı plevral biyopsi uygulandı.

İlk torasentezle alınan sıvıda eksüda transüda ayrımı Light kriterlerine göre yapıldı ve sıvının eksüda karakterinde olması şartı arandı:

1. Plevral sıvı protein değeri / serum protein değeri > 0.5 ,
2. Plevral sıvı LDH değeri / serum LDH değeri > 0.6 ,
3. Plevral sıvı LDH > 200 Ü (veya normal serum değerinin $2 / 3$ den yüksek olması)

Tüm hastalara plevral işlemlerden önce rutin hemogram, biyokimyasal tetkikler, eritrosit sedimentasyon hızı, P-A ve lateral akciğer grafisi, toraks BT ve tüberkülin testi (PPD) yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda klinik, radyolojik ve rutin laboratuvar tetkikleri sonucunda malign efüzyon düşünülmesi koşulu arandı:

1. İleri yaş
2. Sigara anamnezi
3. Progresif dispne, künt göğüs ağrısı ve hemoptizi yakınmaları
4. P-A akciğer grafisinde efüzyon dışında lezyon varlığı
5. Bilinen bir kanser anamnezi
6. Klinik, radyolojik ve rutin laboratuvar tetkikleri sonucunda öncelikle tüberküloz, pulmoner emboli, parapnömonik efüzyon, nonmalign efüzyon veya paramalign efüzyon düşünülen hastalar çalışmaya alınmadı;

a-Tüberküloz Plörezi: Nonprodüktif öksürük, ateş, plöritik göğüs ağrısı, kilo kaybı semptomları ve tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü olan tüberkülin deri testi pozitif, çocuk veya genç yaştaki bir hastada tüberküloz plöreziyi destekleyen plevral sıvı biyokimya bulguları (plevral sıvı total protein konsantrasyonu >5.0 g/dl)

b-Parapnömonik Efüzyon: Akut başlangıçlı üşüme, titreme, ateş, öksürük, pürülan balgam çıkarma yakınması ve P-A akciğer grafisinde minimal veya orta derecedeki plevral efüzyona eşlik eden pnömonik infiltrasyonun bulunması ve uygun antibiyotik tedavi ile düzelme.

c-Pulmoner Emboli: Şiddetli plöritik göğüs ağrısı, takipne, taşikardi, hemoptizi, lokalize göğüs duvarı hassasiyeti, derin ven trombozu ve/veya pulmoner emboli için predispozan faktörle birlikte minimal veya orta derecedeki plevral efüzyon ve pulmoner emboli ile uyumlu EKG ve laboratuvar bulguları

d-Nonmalign Efüzyon: Kalp yetmezliği ve enfeksiyon gibi hastanın primer tümöründen ilişkisiz nedenlerden kaynaklanan efüzyon varlığı

e-Paramalign Efüzyon: Efüzyonun lenfatik obstrüksiyon, obstrüktif pnömoni veya obstrüktif atelektazi gibi nedenlerden kaynaklandığını düşündüren bulgular ile birlikte transüdatif efüzyonun bulunması.

Malign plevral efüzyon tanısı için sitolojik veya histolojik olarak plevral sıvı veya dokuda malignitenin gösterilmesi veya mevcut malignitenin plevrayı tutmasının bilgisayarlı tomografi ile gösterilmesi veya plevral efüzyonla ilişkili olduğu bilinen diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle birlikte malign tümörün histolojik kanıtı arandı.

Plevral efüzyonun lokalizasyonu ve derecesi P-A akciğer grafisine göre değerlendirildi. Efüzyon lokalizasyonu sağ, sol veya bilateral ve efüzyonun derecesi minimal, orta ve masif olarak ele alındı. Efüzyonun derecesi aşağıdaki gibi tanımlandı.⁶¹

1. Minimal: Diyafragmanın tamamını örtmeyen plevral sıvı,

2. Orta: Hilus seviyesinde lateral göğüs duvarı ve mediasten arasındaki mesafenin 1/3 veya daha azını kaplayan plevral sıvı,
3. Masif: Hilus seviyesinde lateral göğüs duvarı ve mediasten arasındaki mesafenin 1/3'den daha fazlasını kaplayan plevral sıvı,

TANI METODLARI: Çalışmaya alınan hastalara; klinik, radyolojik incelemeden sonra ikinci torasentezle birlikte kapalı plevra fırça biyopsisi ve kapalı plevral biyopsi uygulandı. Bu uygulama için hastalardan sözlü onam alındı.

Torasentez : Muayene masasında oturur pozisyonundaki hastada posterior veya posterolateral göğüs duvarı üzerinde perküsyonla matitenin en fazla olduğu bölge radyolojik görünüm ve oskültasyon bulgularıda dikkate alınarak tesbit edildi. Tesbit edilen bölge çevresindeki 10 cm'lik mesafeyle birlikte sirküler hareketlerle betadin ve alkol ile silindi. Lokal anestezi için 5 ml 0.2'lik adrenalinsiz lidokain kullanıldı. İğne interkostal aralıkta, alttaki kotun hemen üst kenarından yavaş yavaş ilerletilerek deri, deri altı doku ve plevraya anestezi yapıldı. İleri tetkikler için 30 cc plevral sıvı alındı. Plevral sıvı makroskopik görünümüne göre seröz, serohemorajik ve hemorajik olarak üç gruba ayrıldı. Ardından eş zamanlı kan örnekleri alındı. Plevral sıvı ve serum glikoz, LDH, total protein, albumin ölçümü, plevral sıvı pH ölçümü ve plevral sıvının sitolojik incelemesi için laboratuara gönderildi.

Kapalı Plevra Fırça Biyopsisi (KPFB): Plevral fırçalama için çapı 2 mm, uzunluğu 11 mm, çalışma çapı 1.6 mm, çalışma uzunluğu 120 cm olan Mill Rose Laboratuvarı'nın ürettiği fırça kullanıldı (Resim 1).

Fırça biyopsisi Cope iğne biyopsi seti kullanılarak uygulandı (Resim 2). İşleme başlamadan önce fırça üzerinde dış kanülün uzunluğuna ek olarak 5cm'lik mesafe işaretlendi. Plevra biyopsi seti kanülü ile perkütan olarak plevral

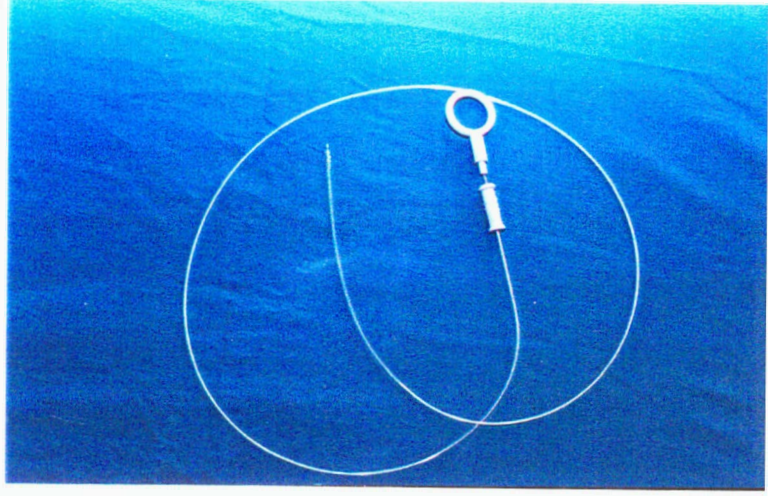
boşluğuna ulaşıldı. Kanülün içinden fırça işaretli kısma kadar yavaş yavaş ilerletildi ve plevral boşlukta pariyetal plevraya yaslandırılarak, fırça dışarıya çıkarılmaksızın ileri geri hareketlerle dört kadrandan materyal alındı. Materyal lamlara yayılarak % 96'lık alkolle en az 10 dakika tespit edildi.

Kapalı Plevra Biyopsisi (KPB): Kapalı plevra fırça biyopsisinin hemen ardından Cope iğnesinin dış kanülüne kör uçlu biyopsi iğnesi yerleştirildi. Dört kadrandan, en az dört biyopsi örneği alındı. Materyal % 10'luk formaldehit solüsyonu içine konuldu.

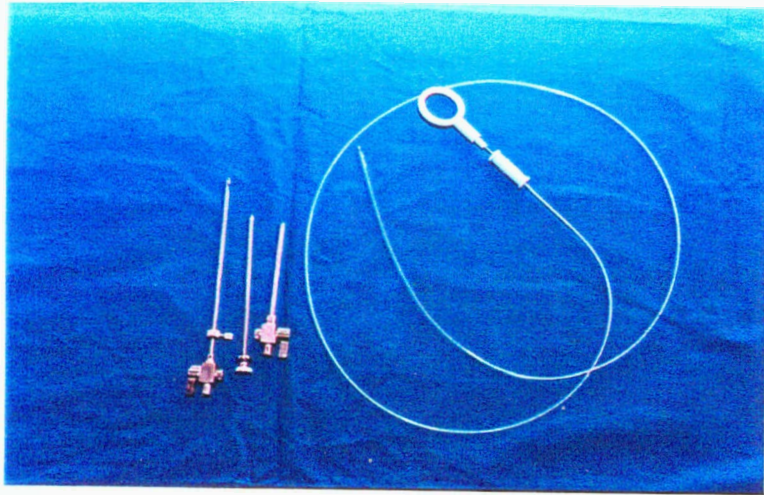
Biyopsi sonrası her hastanın PA akciğer grafileleri çekildi. % 50'den fazla pnömotoraks varlığı veya artan nefes darlığı göğüs tüpü endikasyonu olarak kabul edildi. % 50'den az pnömotoraks saptanan olgular gözleme alındı.

Bronkoskopi: Plevra sıvı sitolojisi, kapalı plevra fırça biyopsisi ve kapalı plevral biyopsi ile tanı konulamayan olgulara fiberoptik bronkoskopi (FOB) uygulandı. FOB lokal anestezi ile trans nazal yoldan Olympus BFP 30 marka fiberoptik bronkoskop kullanılarak yapıldı.

Açık Plevral Biyopsi: FOB'la da tanı konulamayan eksüdatif plevral efüzyonlu iki olguda klinik inceleme, perfüzyon sintigrafisi ve alt ekstremitte doppler US yapılarak pulmoner emboli olasılığı ekarte edildikten sonra açık plevral biyopsi uygulandı.



Resim 1: Sitolojik Fırça



Resim 2: Cope İğnesi ve Sitolojik Fırça

PATOLOJİ: Sitolojik inceleme için gönderilen 20 ml plevral sıvı 4000 rpm’de 5 dakika santrifüje edildi ve işlemi takiben iki adet yayma preparat hazırlandı. Sıvı ve fırça biyopsisinden sitolojik inceleme için lama yayılan materyaller daha sonra Papanicolaou (EA-65) ile boyandı. Biyopsi materyali hematoksilen eosin (HE) ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelendi. Sitolojik ve histopatolojik değerlendirmeler iki patoloji uzmanı tarafından bağımsız olarak yapıldı. Malign mezotelyomanın diğer malignitelerden ayırıcı tanısı için immuno histokimyasal yöntemlerden keratin, epitelyal membran antijen (EMA) ve CEA kullanıldı.

Hastaların plevral sıvı ve kan örnekleri Technicon RA-XT otoanalizöründe çalışıldı. Total protein, biüret metodu; LDH, enzimatik kinetik metod; glikoz, glikoz oksidaz kinetik metod ve pH, Hanna pH metre ile ölçüldü.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows programı ile yapıldı. Hasta sayısı ve değerlerin dağılımı göz önüne alınarak grup ortalamaları Student t veya Mann-Whitney U testi ile, grup oranları ise χ^2 veya Fisher’s exact test ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 21'i erkek (%95.5), 1'i kadın (%4.5) olmak üzere toplam 22 hasta alındı. Hastaların yaşları 37 ile 78 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 62.9 ± 8.6 'dır.

Açık akciğer biyopsisi ile tanı konulamayan, klinik takipte de malignite düşünülmeyen 1 hasta istatistiksel analizlere alınmadı.

21 hasta içinde en sık gözlenen semptom kilo kaybıdır (%90.5). Diğer semptomlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

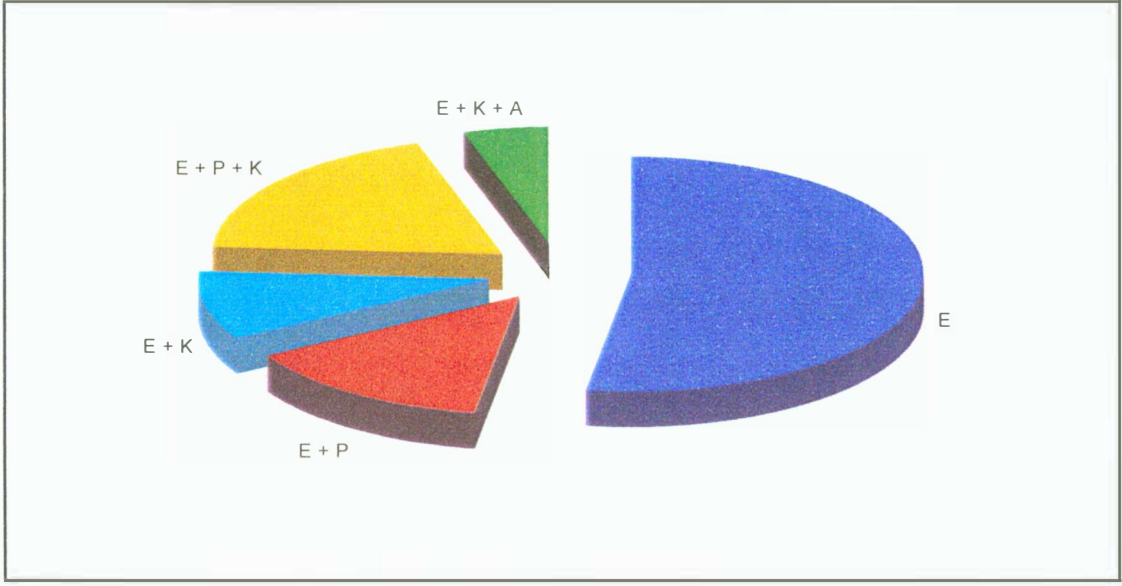
Tablo 4: Semptomlar (n=21)

	n	%
Kilo kaybı	19	90.5
Ağrı	17	81.0
Dispne	17	81.0
Öksürük	17	81.0
Balgam çıkarma	14	66.7
Ateş	9	42.9
Hemoptizi	7	33.3

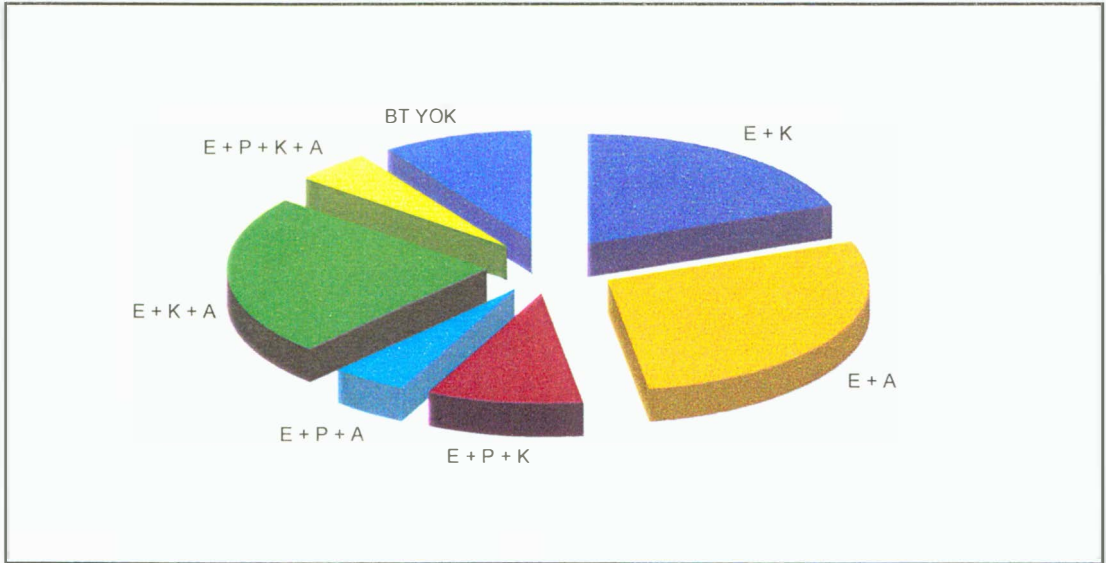
Efüzyonların 11'i (%52.4) sağda, 10'u (%47.6) soldaydı. Bilateral efüzyon gözlenmedi. Efüzyon miktarı 3 (%14.2) hastada minimal, 9 (%42.9) hastada orta derecede ve 9 (%42.9) hastada masif düzeydeydi.

P-A akciğer grafisinde 11(%52.4) hastada tek başına plevral efüzyon izlenirken diğer hastalarda efüzyona ek olarak atelektazi, kitle veya parankim infiltrasyonu gözlenmekteydi (Grafik 1). Bilgisayarlı göğüs tomografisinde ise tüm hastalarda efüzyona eşlik eden lezyon tespit edildi (Grafik 2).

Grafik 1 : Malign Plevral Efüzyonlu Hastalarda P-A Akciğer Grafisinde Lezyonların Dağılımı



Grafik 2: Malign Plevral Efüzyonlu Hastalarda Toraks BT' de Lezyonların Dağılımı



E = Efüzyon P = Parankimal infiltrasyon K = Kitle A = Atelektazi

Makroskopik görünüm olarak efüzyonların 10'u (%47.6) hemorajik, 6'sı (%28.6) seröz ve 5'i (%23.8) serohemorajik özellikteydi.

Tüm hastaların plevral sıvı ve serum glikoz, protein, LDH ve plevral sıvı pH ölçümlerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Plevral Sıvı (P) ve Serum (S) Biyokimya Değerleri (n=21)

	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
P Glikoz	10	173	105.19±38.65
S Glikoz	53	198	99.95±27.96
P LDH	189	11175	1578.66±2339.40
S LDH	220	2469	661.05±612.16
P/S* LDH	0.68	5.15	2.25±1.48
P Protein	3.0	6.8	5.10±0.85
S Protein	6.2	9.2	7.61±0.78
P/S Protein	0.4	0.80	0.66±0.10
P pH	7.20	7.58	7.42±0.10

(*P/S: Plevra/Serum)

21 olgunun 14 (%66.7)'ünde plevra sıvı sitolojisi, kapalı plevra fırça biyopsisi ve kapalı plevral biyopsi işlemlerinden en az biri ile malignite tanısı konuldu. Plevra sıvı sitolojisi 7 (%33.3) hastada, plevra fırça biyopsisi 12 (%57.1) hastada, plevral biyopsi ise 11 (%52.4) hastada malignite tanısı koydurdu. Diğer 7 olgunun 6 (%85.8)'sında FOB, 1 (%14.2)'inde açık plevral biyopsi ile tanı konuldu. Plevral girişim sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Malign Plevral Efüzyonlu Hastaların Plevra Sıvı Sitolojisi, Plevra Fırça Biyopsisi ve Plevral Biyopsi Sonuçları

Hasta	PSS	KPFB	KPB	Tanı
1. M.C.	+	+	+	MET
2. E.S.	—	+	—	AK
3. S.T.	—	—	—	AK
4. H.D.	—	—	+	MET
5. A.C.	+	+	+	AK
6. F.Y.	+	—	+	AK
7. A.K.	—	+	+	KHAK
8. Ş.A.	—	+	+	KHAK
9. H.C.	+	+	+	MM
10.N.Ş.	—	—	—	MM
11. A.Ç.	—	+	+	MET
12. M.D.	—	—	—	KHAK
13. Ü.F.	—	—	—	KHAK
14. H.C.	—	+	—	AK
15. H.G.	+	+	+	AK
16. B.Y.	—	—	—	KHAK
17. Ş.C.	—	—	—	EK
18. R.K.	—	—	—	EK
19. N.K.	+	+	+	AK
20. G.E.	+	+	+	AK
21. D.M.	—	+	—	MET
TOPLAM	7	12	11	

(AK:Adenokanser, KHAK:Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, MET:Malign Epitelyal Tümör, EK:Epidermoid Kanser, MM:Malign Mezotelyoma)

21 olguda en sık tespit edilen malign neden adenokarsinomdu (%38.1). İkinci sıklıkta küçük hücreli kanser yer alırken (%23.8), malign epitelyal tümör üçüncü sıklıkta gelmekteydi (%19). Malign efüzyona neden olan akciğer kanseri histolojik tipleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Malign Efüzyona Neden Olan Akciğer Kanseri Histolojik Tipleri

	n	%
Adenokanser	8	38.1
KHAK*	5	23.8
MET**	4	19.0
Epidermoid kanser	2	9.5
Malign Mezotelyoma	2	9.5
TOPLAM	21	100

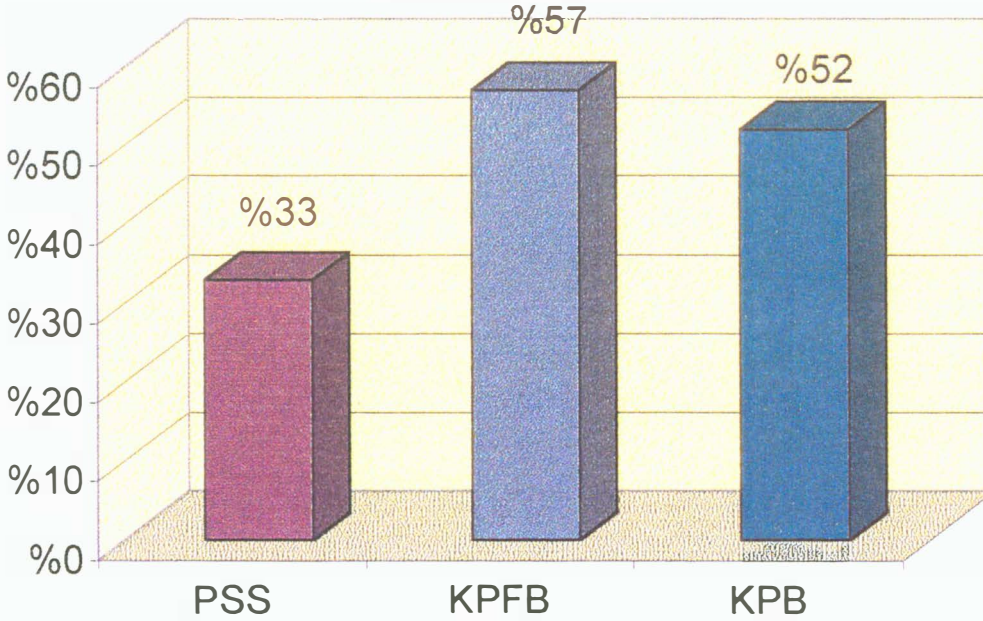
(*KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, **MET: Malign epitelyal tümör)

PSS ile 21 olgunun sadece 7’sinde (%33.3) malignite saptandı. 6 olguda her 3 işlem birlikte, 1 olguda PSS biyopsi ile birlikte malignite tanısı koydururken PSS’nin tek başına malignite tanısı koydurduğu olgu yoktu. Plevra sıvı sitolojisinin malign plevral efüzyonda sensitivitesi %33 olarak bulundu. PSS ile adenokanserli hastaların %62.5’inde malign epitelyal tümörlü hastaların %25’inde ve malign mezotelyomalı hastaların %50’sinde tanı konuldu.

Kapalı plevral biyopsi 21 olgunun 11’inde (%52.4) malignite tanısı sağladı. 1 olguda tek başına (Olgu 4); 1 olguda PSS, 3 olguda fırça biyopsisi ile birlikte ve 6 olguda da her üç işlemle birlikte malignite tanısı konuldu. Kapalı plevral biyopsinin malign plevral efüzyonda sensitivitesi %52 olarak bulundu. KPB ile adenokanserli hastaların %62.5’inde, malign epitelyal tümörlü hastaların %75’inde, küçük hücreli kanserli hastaların %40’ında ve malign mezotelyomalı hastaların %50’sinde tanı konuldu.

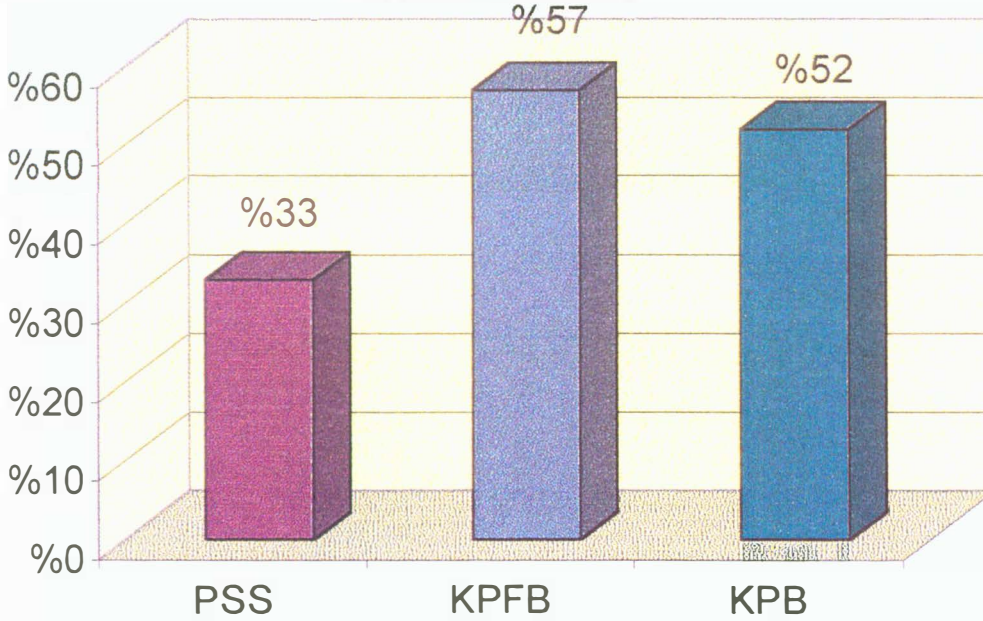
Plevral fırçalama 21 olgunun 12'sinde (%57.1) (12/21) malignite tanısı sağladı. 3 olguda PSS ve KPB negatifken KPFB ile (Olgu 2,14,21) malignite tanısı konuldu. 3 olguda KPB ile birlikte ve 6 olguda her üç işlem birlikte pozitif. KPFB'nin negatif kaldığı olgulardan birine biyopsi ve diğerine biyopsi ve PSS ile tanı konulmuştu. Kapalı plevra fırça biyopsisinin malign plevral efüzyonda sensitivitesi %57 olarak bulundu. KPFB ile adenokanserli hastaların %75'ine, malign epitelyal tümörlü hastaların %75'ine, küçük hücreli kanserli hastaların %40'ına ve malign mezotelyomalı hastaların %50'sine tanı konuldu. Resim 3, 4 ve 5'te KPFB ile tanı konulan 3 olgunun patolojik görünimleri görülmektedir. Grafik 3'te plevral girişimlerin sensitivite ve Tablo 8'de histolojik tiplere göre plevral girişimlerin sonuçları verilmektedir.

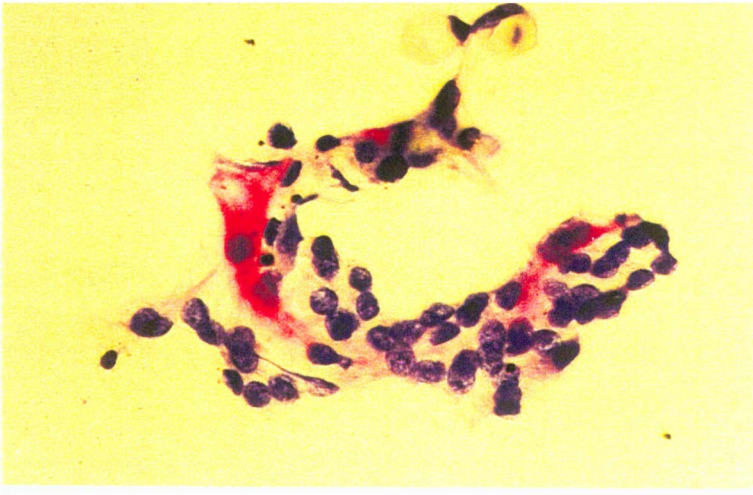
**Grafik 3:Plevral Girişimlerin
Sensitivite**



Plevral fırçalama 21 olgunun 12'sinde (%57.1) (12/21) malignite tanısı sağladı. 3 olguda PSS ve KPB negatifken KPFB ile (Olgu 2,14,21) malignite tanısı konuldu. 3 olguda KPB ile birlikte ve 6 olguda her üç işlem birlikte pozitif. KPFB'nin negatif kaldığı olgulardan birine biyopsi ve diğerine biyopsi ve PSS ile tanı konulmuştu. Kapalı plevra fırça biyopsisinin malign plevral efüzyonda sensitivitesi %57 olarak bulundu. KPFB ile adenokanserli hastaların %75'ine, malign epitelyal tümörlü hastaların %75'ine, küçük hücreli kanserli hastaların %40'ına ve malign mezotelyomalı hastaların %50'sine tanı konuldu. Resim 3, 4 ve 5'te KPFB ile tanı konulan 3 olgunun patolojik görünümleri görülmektedir. Grafik 3'te plevral girişimlerin sensitiviteleri ve Tablo 8'de histolojik tiplere göre plevral girişimlerin sonuçları verilmektedir.

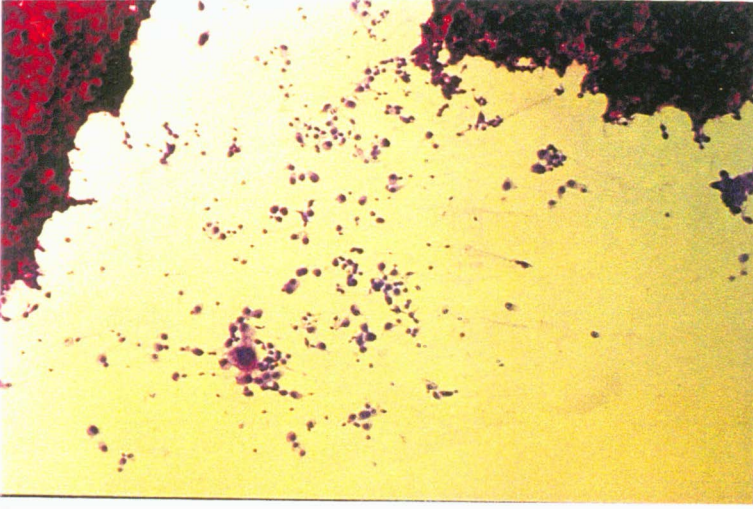
**Grafik 3:Plevral Girişimlerin
Sensitiviteleri**





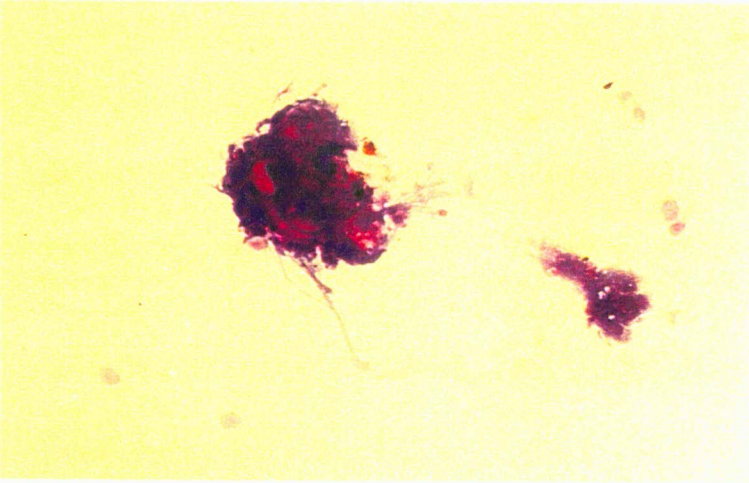
Resim 3:

*HEX40:Fırça biyopsisinde
adenokarsinom hücreleri*



Resim 4:

*HEX40:Fırça biyopsisinde
malign tümör hücreleri*



Resim 5:

*HEX40:Fırça biyopsisinde
küçük hücreli
indiferansiye karsinom*

Tablo 8: Hücre tiplerine göre plevral girişim sonuçları

	PSS (-) n (%)	PSS (+) n (%)	KPFB (-) n (%)	KPFB (+) n (%)	KPB (-) n (%)	KPB (+) n (%)	Toplam* n (%)
AK n=8	3 (37.5)	5 (62.5)	2 (25)	6 (75)	3 (37.5)	5 (62.5)	7 (87.5)
KHAK n=5	5 (100)	0 (0)	3 (60)	2 (40)	3 (60)	2 (40)	2 (40)
MET n=4	3 (75)	1 (25)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	3 (75)	4 (100)
EK n=2	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
MM n=2	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)
Toplam n=21	14 (66.6)	7 (33.3)	9 (42.8)	12 (57.1)	10 (47.6)	11 (52.3)	14 (66.6)

(AK:Adenokanser, KHAK:Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, MET:Malign Epitelyal Tümör, EK:Epidermoid Kanser, MM:Malign Mezotelyoma)

*PSS, KPFB ve KPB ile tanı konulan toplam hasta sayısı

Değişik biyokimyasal parametrelerin, plevral sıvı derecesinin ve tespit edilen malignite tipinin, uygulanan 3 tanısal girişimin sonucu üzerine etkisi araştırıldı. Plevra sıvı sitolojisi ve kapalı plevra fırça biyopsisi sonuçları (+) ve (-)olan olgularda bu parametrelerin istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. Kapalı plevra biyopsisi (+) olan olgularda ise P/S LDH oranının biyopsi (-) olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksek ve plevral sıvı pH değerinin daha düşük olduğu bulundu. Tablo 9, 10 ve 11’de plevral girişim (+) ve (-) olgularda

biyokimyasal verilerin karşılaştırılması ve Tablo 12’de efüzyon derecesine göre plevral girişim sonuçları görülmektedir.

Tablo 9: PSS(-) ve PSS(+) olgularda biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	PSS(-) Ortalama±SD	PSS(+) Ortalama ±SD	P Değeri
P Glikoz	108.36±41.10	98.86±35.40	0.8
P LDH	1093.79±916.03	2548.30±3844.30	0.3
P/S LDH	1.97±1.40	2.80±1.50	0.2
P Protein	5.21±0.90	4.84±0.80	0.1
P/S Protein	0.66±0.10	0.68±0.10	1.0
P pH	7.43±0.10*	7.39±0.10*	0.4

(*n: 9 hasta)

Tablo 10: KPFB (-) ve (+) olgularda biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	KPFB(-) Ortalama±SD	KPFB(+) Ortalama±SD	P Değeri
P Glikoz	116.44±49.00	96.75±28.00	0.1
P LDH	1384.22±1031.10	1724.50±3020.50	0.6
P/S LDH	1.87±1.50	2.53±1.40	0.3
P Protein	4.96±0.90	5.18±0.80	0.7
P/S Protein	0.64±0.10	0.68±0.01	0.4
P pH	7.44±0.10*	7.39±0.10*	0.2

(*n:9 hasta)

Tablo 11: KPB (-) ve (+) olgularda biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	KPB(-) Ortalama±SD	KPB(+) Ortalama±SD	P Değeri
P Glikoz	123.20±29.80	88.80±39.60	0.1
P LDH	992.50±937.60	2111.55±3081.90	0.2
P/S LDH	1.60±1.20	2.83±1.50	0.03**
P Protein	5.30±1.00	4.90±0.70	0.1
P/S Protein	0.65±0.10	0.68±0.10	0.8
P pH	7.46±0.10*	7.36±0.10*	0.03**

(*n: 9 hasta, **p<0.05)

Tablo 12: Efüzyon derecesine göre plevral girişim sonuçları

	PSS(-) n (%)	PSS(+) n (%)	KPFB(-) n (%)	KPFB(+) n (%)	KPB(-) n (%)	KPB(+) n (%)
Minimal	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)
Orta	7 (77.8)	2 (22.2)	4 (44.4)	5 (55.6)	6 (66.7)	3 (33.3)
Masif	5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)	5 (55.6)	2 (22.2)	7 (77.8)

İşlemler sırasında mortaliteye yol açmayan komplikasyonlarla karşılaşıldı. En yaygın komplikasyon hafif, orta şiddette seyreden ve 3 (%14.3) hastada

gözlenen göğüs ağrısıydı. 2 (%9.5) vakada hastayı supin pozisyona getirmekle düzelen hipotansiyon gözlemlendi. 1 (%4.8) hastada biyopsi işlemini sonlandırmayı gerektiren öksürük kaydedildi. Majör komplikasyonlardan hemotoraks gelişen 1 (%4.8) vakada göğüs tüpü gerekti. Minimal pnömotoraks gelişen 1 (%4.8) hasta, herhangi bir cerrahi girişim yapılmaksızın nazal oksijen uygulanarak takibe alındı. Plevral girişimlerin komplikasyonları Tablo 13’te görülmektedir.

Tablo 13: Komplikasyonlar (n=21)

	n	%
Majör		
Pnömotoraks	1	4.8
Hemotoraks	1	4.8
Minör		
Ağrı	3	14.3
Hipotansiyon	2	9.5
Öksürük	1	4.8

Malignite tanısı konulan 21 hastanın takiplerinde 8 vakanın exitus olduğu saptandı. Exitus olan 8 olgu 4-141 gün yaşadı. Tanı konulduktan sonra 116-280 gün süre ile takip edilen 13 hastanın ise halen takip ve tedavileri devam etmektedir. Malign plevral efüzyon nedeniyle progresif dispne gelişen bir olguda Talc ile kimyasal plörodesis uygulandı.

TARTIŞMA

Metastatik kanserli hastaların yaklaşık yarısında malign plevral efüzyon gelişir. Hastalar başvurduğu zaman sıklıkla terminal dönemde olduklarından kısa sürede tanı koyarak etkili bir tedavi başlamak hastanın kalan yaşam süresini rahat geçirmesi açısından önemlidir.³

Çalışmamızda malign plevral efüzyon tanısı için PSS'nin sensitivitesi %33'tür. PSS'nin sensitivitesi farklı serilerde %52-90.5 arasında bildirilmektedir.^{27,41-43,60} Light ve arkadaşları³⁴ sitolojik incelemelerin, konusunda uzman patoloğlar tarafından yapılmasını, sıvı örneklerinin hemen incelenmesini ve her örnek için hücre bloklarının hazırlanmasını vurgulamaktadırlar. Diğer yandan incelenen örnek sayısının artmasının PSS tanı değerini %90'a çıkaracağını belirtmişlerdir. Johnston²⁷ çalışmasında 472 malign plevral efüzyonlu hastadan 584 PSS incelemesinde, sensitiviteyi %90.5 bulmuştur. Araştırmacı incelemeyi yapan sitopatoloğun tecrübesinin, sıvı örneklerinin hücre içeriğinin ve plevrayı tutan hastalığın yapısının pozitif sonuçta etkili olduğunu vurgulamıştır. Johnston sitolojik tetkik için 100 ml plevral sıvı kullanmıştır. Bu çalışmada yayma ve hazırlanan hücre blokları sitoloji teknisyeni tarafından incelendikten sonra, tanı patoloji uzmanı tarafından konulmuştur. Diğer yandan birçok başka çalışmada PSS'nin, KPB'den daha yüksek tanı oranına sahip olduğu gösterilmiştir.^{41,42,60} Frist ve arkadaşları⁴⁴ MPE'lu 166 hastayı içeren çalışmalarında, PSS'nin tanısal üstünlüğünü sıvının biyopsiye göre daha geniş plevral yüzeyi yansıtmaya bağlamışlardır. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda PSS'nin sensitivitesi KPB'den daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde PSS tanı oranını (%52) KPB'den (%60) daha düşük bulan Bueno ve arkadaşları⁴³ bunu tetkik için gönderilen sıvı miktarının az olmasına bağlamıştır. Kart ve arkadaşları⁶² 20 malign olgudan

sadece %5’inde PSS’ni pozitif bulurken olguların %40’ında KPB’ni pozitif bulmuştur. Plevral sıvıda atipik hücre görülmesini pozitif sonuç kabul eden Çelikoğlu ve arkadaşları⁶³ PSS tanı oranını %65 ve KPB tanı oranını %80 olarak bildirmiştir. Şenyiğit ve arkadaşlarıda⁶⁴ malign plörezilerde PSS tanı oranını %48, KPB tanı oranını %62 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda PSS tanı oranı yabancı literatürlerde bildirilenlerden daha düşüktür. Bizim çalışmamızda da sonuçlar bu yöndedir. Bu durum, tetkik için gönderilen sıvı miktarının az olması ve ülkemizde patoloji uzmanlarının sitoloji konusunda deneyim eksikliğine bağlı olabilir.

Tümörün hücre tipine göre de PSS’den alınan pozitif sonuçlar değişmektedir. Bizim çalışmamızda PSS ile adenokarsinomlu olguların %62.5’inde, malign epitelial tümörlü olguların %25’inde, malign mezotelyomalı olguların %50’sinde tanı konulmuştur. Metastatik meme kanseri ve akciğer kanserine bağlı visseral plevra tutulumu sonucunda gelişen plevral efüzyonlarda yüksek sensitivite oranları bildirilmektedir.^{29,42,53,60} Johnston²⁷ MPE sebepleri arasında en sık olarak akciğer kanserini ve bunlar içinde de adenokarsinomları ilk sırada saptamıştır. Bu durum adenokanserlerin daha çok akciğerin periferinde bulunmasına ve plevral membranlara yakınlığına bağlanabilir. Bizim çalışmamızda da PSS ile tanı konulan olgular arasında adenokanserler ilk sırada yer almaktadır.

Çalışmamızda KPB sensitivitesi %52 olarak saptandı. Bu değer diğer yayınlarda bildirilen %40-75 sınırları içine girmektedir.^{41-43,47-49,60} Kart ve arkadaşları⁶² %40, Utkaner ve arkadaşları⁶⁵ %56, Çakmak ve arkadaşları⁶⁶ %58, Oğuzkaya ve arkadaşları⁶⁷ %63, Özyurt ve arkadaşları⁶⁸ %67, Çelikoğlu ve arkadaşları⁶³ %80 oranında KPB ile pozitif sonuç bildirmişlerdir. Kapalı biyopsinin sadece pariyetal plevradan yapılabilmesi ve visseral plevraya ulaşılamaması nedeniyle KPB’nin malign efüzyon tanısındaki değeri PSS’ne göre daha düşüktür.^{54,60} Bununla birlikte PSS’nin tanı koydurmadığı MPE düşünülen olgularda, KPB yapılması önerilmektedir. Değişik çalışmalarda PSS

ve KPB kombinasyonu ile tanı oranı %65-82 arasında bildirilmektedir.^{41-43,60} KPB'nin malignite tanısına katkısı Prakash ve arkadaşlarının⁴² serisinde %7.1, Poe ve arkadaşlarının⁴⁸ serisinde %16 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise PSS ile tanı konulamayan 4 (%19) olguda KPB ile malignite saptanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi PSS'nin negatif kaldığı olgularda ileri tanı yöntemlerinden önce KPB yararlı olmaktadır.

Birçok çalışmada değişik oranlar bildirilmekle beraber, sonuç olarak PSS ve KPB ile malign efüzyon tanısı %100 konulamamaktadır. Bu durum malign efüzyonların tanısında fazla invaziv olmayan yeni tanı yöntemleri arayışının esas nedenidir. Daha geniş bir alandan örnekleme yapma olanağı ve KPB'ne ek bir invaziv etki oluşturmada sitolojik tanı olanağı sağlamak düşüncesiyle plevral yüzeylerden fırça biyopsisi uygulanabilir. Bizim çalışmamızda KPFB'nin sensitivitesi %57'dir. Çalışmamızda KPFB ile, PSS'nin negatif olduğu 6 (%28.5), KPB'nin negatif olduğu 3 (%14.2) ve PSS ile KPB'nin birlikte negatif olduğu 3 (%14.3) olguda pozitif sonuç alınmıştır. PSS'nin pozitif olduğu 1 ve KPB'nin pozitif olduğu 2 hastada KPFB negatif kalmıştır. KPFB ile, adenokarsinom olgularının %75'i, malign epitelyal tümör olgularının %75'i, küçük hücreli kanser olgularının %40'ı ve malign mezotelyoma olgularının %50'si doğru tespit edilmiştir. Emad ve arkadaşı⁶⁰ 34 MPE'lu hastayı içeren çalışmalarında PSS, KPB ve KPFB'nin MPE'da tanı değerlerini araştırmış ve KPFB'nin sensitivitesini %91 olarak bildirmiştir. Çalışmacı KPFB ile elde edilen yüksek sensitiviteyi, visseral plevrayıda içeren geniş bir yüzeyden örnek alınmasına bağlamıştır. Diğer yandan KPFB ile adenokanserli olguların %100'üne, metastatik epidermoid kanserli olguların %100'üne, lenfomalı olguların %100'üne ve malign epitelyal tümörlü olguların %80'ine tanı koymuşlardır. Bu sonuçlar bizim sonuçlara benzerdir.

Malign mezotelyomalı olgularda PSS ve KPB ile malignite tanısı konulmasına rağmen genellikle metastatik adenokanser ve malign mezotelyoma arasında ayrım yapılamaz. Malign mezotelyoma tanısı genellikle plöroskopi

veya açık torakotomi ile yapılmalıdır. Tanı zorluğundan dolayı hem plöroskopi hem de açık biyopside birçok alandan çok sayıda biyopsi alınmalıdır.⁴ Çalışmamızda 1 olguda uyguladığımız PSS, KPFB ve KPB ile birlikte tanı konulmuştur. Alınan örnekler özel boyalar kullanılarak tanı güvenilir kılınmıştır. Emad ve arkadaşının⁶⁰ serisinde ise 2 malign mezotelyomalı olgunun ikisinde de bu işlemler ile tanı konulamamıştır. Fakat literatürlerde malign mezotelyomada PSS'nin tanı değeri^{69,70} %26-50 ve KPB'nin tanı değeri^{71,72} %20-71 arasında bildirilmektedir. Özdemir ve arkadaşları⁷³ çalışmalarında PSS ile %27 ve KPB ile %65.5 oranında malign mezotelyoma tanısı koymuşlardır. Açık plevra biyopsisi, plevrayı direkt inceleme ve histopatolojik tanı için daha büyük doku parçalarının alınmasına olanak vermesi dolayısıyla malign mezotelyomalarda en iyi tanı metodu olarak kabul edilmesine rağmen, torakotomi insizyonundan tümör yayılımı ve operasyon sonrası insizyon yerinde şiddetli ağrı nedenleriyle halen açık plevral biyopsiye başvurmadan önce daha az invaziv girişimler olan PSS, KPB ve KPFB gibi metodların denenmesi önerilmektedir.^{60,71}

Çalışmamızda PSS ve KPFB pozitifliği ile plevral sıvı glikoz, protein, LDH, pH, P/S LDH ve P/S protein oranları ve plevra sıvı miktarı arasında korelasyon saptanmamıştır. Bilgiç ve arkadaşlarının⁷⁴ yaptığı çalışmada PSS pozitif ve negatif olan olguların ortalama pH ve glikoz değerleri arasında ve plevral kalınlaşma ve masif ile hafif veya orta dereceli efüzyonların ortalama pH ve glikoz değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Rodriguez-Panadero ve arkadaşının³⁸ 77 MPE'lu olguda uyguladıkları 116 torakoskopi sonucunda ise PSS pozitifliği ile lezyonların yaygınlığı arasında ve glikoz ve pH seviyesi ile malignitenin yaygınlığı arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Plevral sıvı glikoz, protein, LDH, pH ve P/S LDH, P/S protein oranları ve plevral sıvı miktarının KPB pozitifliği ile ilişkisine bakıldığında; kapalı plevra biyopsisi pozitif olgularda plevral sıvı pH'nın negatif olanlardan daha düşük ve P/S LDH oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu tümörün plevral yaygınlığı ile ilişkili olabilir. Nitekim Good ve arkadaşlarının³⁷ çalışmasında

plevral sıvı pH'sı düşük olan MPE'lu üç olgunun otopsisinde hem visseral hem de pariyetal plevrada yaygın tümör ve fibrozis saptanmıştır. Good bu hastalardaki pH düşüklüğünü plevradaki yaygın tümör infiltrasyonuna bağlı olarak glikoz transportunun bozulmasına bağlamıştır.

Çalışmamızda torasentez, KPB ve KPFB'ne bağlı mortalite görülmemiştir. 2 olguda (%9.5) majör komplikasyon gelişmiştir. Minimal pnömotoraks gelişen 1 olgu gözleme alınmış ve iyileşmiştir. Hemotoraks gelişen 1 olguda kapalı su altı tüp uygulanmıştır. 3 olguda ağrı (%14.3), 2 olguda hipotansiyon (%9.5) ve 1 olguda öksürük (%4.8) görülmüştür. Literatürlerde majör komplikasyon oranı torasentez uygulanan hastalarda %4-15.5 arasında, KPB uygulananlarda %7.7-11 arasında bildirilmektedir.^{16,18,19,41,43} Dereli ve arkadaşlarının⁷⁵ çalışmasında komplikasyon, torasentez için %4.5 ve KPB için %7.3 olarak bildirilmiştir. Collins ve arkadaşının¹⁸ 86 hastada yaptıkları 129 torasentezde komplikasyonlar, %28 ağrı, %11.6 pnömotoraks, %9 öksürük, %3 vasovagal reaksiyon ve %2 kusma olarak bildirilmiştir. Seneff ve arkadaşları¹⁶ ise 91 hastada uyguladıkları 125 torasentezde %24.5 ağrı, %12.7 pnömotoraks, %12.7 öksürük, %2.7 hematoma, %0.9 splenik lacerasyon, %0.9 pnömohemotoraks saptamışlardır. Utkaner ve arkadaşları⁶⁵ 150 olguda yaptıkları 213 plevral biyopsiyi takiben 4 olguda minimal pnömotoraks, 1 olguda tüp drenajı gerektiren pnömotoraks, 1 olguda kanama, 5 olguda cerrahi amfizem olmak üzere olguların %5.16'sında komplikasyon saptamışlardır. Çakmak ve arkadaşları⁶⁶ serisinde plevral biyopsiyi takiben hastaların %10'unda hafif ve orta derecede, %0.5'inde total pnömotoraks, %0.3'ünde ampiyem gözlemişlerdir. Poe arkadaşlarının⁴⁸ çalışmasında plevral biyopsiyi takiben hastaların %9'unda komplikasyon gözlenmiştir. Bu olguların %8.4'ünde pnömotoraks, %0.4'ünde kan transfüzyonu gerektiren hemotoraks ve %0.4'ünde ölümle sonuçlanan kardiyak arrest gelişmiştir. Emad ve arkadaşının⁶⁰ çalışmasında KPFB sonrası gözlenen komplikasyonlar %14.7 ağrı, %8.8 öksürük, %5.8 hipotansiyon, %5.8 aritmi; KPB ile %5.8 pnömotoraks ve %2.9

hipotansiyon olarak bildirilmiştir. Bizim uygulamamızda 3 işlem birlikte yapıldığı halde komplikasyon oranının literatürdeki sınırları aşmadığı görülmektedir. Bu bulgu KPFB işleminin yüksek oranda ek bir komplikasyon oluşturmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak, Cope iğnesi aracılığı ile uygulanan kapalı plevra fırça biyopsisi yöntemi, MPE'li hastaların tanısında yüksek sonuçlar vermektedir. Ayrıca güvenilir, basit ve iyi tolere edilebilen bir yöntemdir. PSS ve KPB'nin tanı sağlamadığı olgularda KPFB ile tanı konulabildiğinden daha invaziv işlemler olan torakoskopi ve torakotomi ile açık plevra biyopsisi gibi yöntemlere başvurmadan önce PSS, KPFB ve KPB birlikte uygulanmalıdır.

ÖZET VE SONUÇ

Bu tez çalışması Mayıs 1999 ile Mart 2000 tarihleri arasında, hastanemizde yatarak tetkik ve tedavi edilen 21 malign plevral efüzyonlu hastayı içermektedir. Çalışmada malign plevral efüzyonların tanısında KPFB tanı değerinin araştırılması amaçlandı.

Malign plevral efüzyon düşünülen 21 olgunun plevra sıvılarında ve serumlarında glikoz, LDH, protein ve plevra sıvısında pH ölçümleri yapıldı. İlk torasentezin sitolojik incelemesi negatif kalan bu olgulara aynı seansta torasentez, Cope iğnesi ile KPB ve KPFB uygulandı. Torasentez ile alınan 20 cc örnek bekletilmeden sitolojik tetkik için gönderildi. Bu materyal santrifüj edildikten sonra yayma hazırlandı. Yaymalar Papanicolaou (EA-65) ile boyandı. Plevral fırçalama için çapı 2 mm, uzunluğu 11 mm, çalışma çapı 1.6 mm, çalışma uzunluğu 120 cm olan Mill Rose Laboratuvarı'nın ürettiği fırça kullanıldı. Plevra biyopsi seti kanülü ile perkütan olarak plevral boşluğuna ulaşıldı. Kanülün içinden fırça işaretli kısma kadar yavaş yavaş ilerletildi ve plevral boşlukta pariyetal plevraya yaslandırılarak, fırça dışarıya çıkarılmaksızın ileri geri hareketlerle dört kadrandan materyal alındı. Materyal lamlara yayıldı ve %96'lık alkolle tespit edilerek Papanicolaou (EA-65) ile boyandı. KPB ile en az 4 örnek alındı ve örnekler %10'luk formaldehit ile tespit edildikten sonra HE ile boyandı.

Olgularımızda malign efüzyonların tanısında PSS, KPB ve KPFB sensitiviteeleri sırasıyla %33, %52, %57'dir. Bu metodların birlikte kullanımında ise sensitivite %66.6 olarak bulundu. PSS ve KPB'ne eklenen KPFB uygulamasının %14.3 oranda pozitif tanıya katkıda bulunduğu saptandı.

Bu tez çalışmasında torasentez, KPB ve KPFB bağlı 3 hastada ağrı (%14.3), 2 hastada hipotansiyon (%9.5), 1 hastada pnömotoraks (%4.8), 1

hastada hemotoraks (%4.8) ve 1 hastada öksürük (%4.8) gelişti. Mortalitenin olmadığı bu komplikasyon oranları literatürdeki torasentez ve KPB komplikasyonlarından fazla değildi.

Biz KPFB'nin malign efüzyonların tanısında PSS ve KPB yanında tanı oranını artıran ve ek komplikasyonlara yol açmayan bir tanı yöntemi olarak göğüs hastalıkları kliniklerinde kullanılabileceğini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Light RW. Pleural Diseases, Third Edition, Baltimore. Williams & Wilkins 1995; 94-116, 311-326.
2. Sahn AS. The Pleura. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 184-234.
3. Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Am J Surg. 1995; 170: 69-70.
4. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the Pleura. General Principles and Diagnostic Approach. In Murray JF, Nadel JA. Ed. Textbook of Respiratory Medicine. Second Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia. Vol.II. 1994; 2145-2163.
5. Karakoca Y, Fındık S, Emri SA. Plevral efüzyon. Barış İ. (Ed) Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım. 2. Baskı. Kent Matbaası. Ankara. 1995; 329-343.
6. Kinasevitz GT, Sahn SA. Pleural Fluid Dynamics and Effusions, Malignant Pleural Effusions. In Fishman AP. (Ed) Pulmonary Diseases and Disorders. Third Edition. Newyork. Mc Graw-Hill Book Company. 1998; 1389-1409, 1429-1437.
7. Balcı K. Göğüs Hastalıkları. 3. Baskı, Atlas Kitapevi. Konya 1993; 3-21.
8. Wiener-Kronish JP, Matthy MA, Callen PW et al. Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. Am Rev Respir Dis. 1985; 132: 1253-1256.
9. Guyton AC. Lenfatik sistem interstisyel sıvı dinamiği, ödem ve pulmoner sıvı. Fizyoloji. Cilt 2. Çeviri Gökhan N, Çavuşoğlu H. 1986; 523-539.
10. Akkaynak S. Solunum Hastalıkları. 4. Baskı, Güneş Matbaası. Ankara. 1988; 312-318.

11. Gyrminski J, Krakowka P, Lypacewicz G. The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques. *Chest* 1976; 70: 33-37.
12. Marks WM, Filly RA, Callen RW. Real time evaluation of pleural lesions: new observations regarding the probability of obtaining free fluid. *Radiology* 1982; 142: 163-164.
13. Mc Loud TC, Flower CDR. Imaging the pleura; Sonography, CT and MR imaging. *AJR*. 1991; 156: 1145-1153.
14. Health and Policy Committee, American College of Physicians. Diagnostic thoracentesis and pleural biopsy in pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1985; 103: 799-802.
15. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994; 106: 1209-1214.
16. Seneff MG, Corwin RW, Gold LH, Irwin RS. Complications associated with thoracocentesis. *Chest* 1986; 90: 97-100.
17. Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, Umali C, et al. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. *AJR*. 1991; 156: 917- 920.
18. Collins TR, Sahn SA. Thoracocentesis: Clinical value, complications, technical problems and patient experience. *Chest* 1987; 91: 817-822.
19. Bartter T, Mayo PD, Pratter MR, Santarelli RJ, et al. Minimally invasive techniques: Lower risk and higher yield for thoracentesis when performed by experienced operators. *Chest* 1993; 103: 1873-1876.
20. Valdes L, Pose A, Suarez J, et al. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991; 99: 1097-1102.
21. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum- effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 546-549.

- 22.Meisel S, Shamiss A, Thaler M, et al. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990; 98: 141-144.
- 23.Tahaoğlu K, Kızılcın O, El R. Alkaline phosphatase; distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1994; 105: 1912-1913.
- 24.Garcia-Pachon E, et al. Pleural fluid to serum cholinesterase ratio to discriminate between transudates and exudates; reevaluation in 177 patients. *Rev Clin Esp.* 1998; 198(3): 129-132.
- 25.Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1907-1913.
- 26.Lillington GA. A Diagnostic Approach to Chest Disease. Third Edition. Baltimore. Williams & Wilkins. 1987; 347-368.
- 27.Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-909.
- 28.Poss HI, Mitchell JB, Johnson DH and Turrisi AT. Lung cancer principles and practice. Lippincott- Roven Publishers, Philadelphia 1996; 643-654.
- 29.Canto A, Ferrer G, Romagosa V, et al. Lung cancer and pleural effusion: Clinical significance and study of pleural metastatic locations. *Chest* 1985; 87: 649-652.
- 30.Fracchia AA, Knapper WH, Carey JT, Farrow JH. Intrapleural chemotherapy for effusion from metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1970; 26: 626-629.
- 31.Stolberg HO, Patt NL, MacEwen KF, et al. Hodgkin's disease of the lung: Roentgenologic-pathologic correlation. *AJR.* 1964; 92: 96-115.
- 32.Çelikoğlu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ, Strauchen JA. Pleural effusion in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1992; 101: 1357-1360.
- 33.Çavdar T, Ekim N, Akkoçlu A, Öztürk C. (Ed). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Derneği Yayını, Toraks Kitapları 1999; 1: 207-226.

- 34.-Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med.* 1973; 132: 854-860.
- 35.Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972; 77: 507-513.
- 36.Assi Z, Caruso JL, Herndon J, Patz EF. Cytologically proved malignant pleural effusions: Distribution of transudates and exudates. *Chest* 1998; 113: 1302-1304.
- 37.Good JT, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131: 737-741.
- 38.Rodriguez-Panadero F, Mejias JL. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions: Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Med.* 1989; 139: 663-667.
- 39.Rodriguez-Panadero F, Mejias JL. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95: 320-324.
- 40.Miles DW, Knight RK. Treatment of complications: Diagnosis and management of malignant pleural effusion. *Cancer Treatment Reviews* 1993; 19: 151-168.
- 41.Nance KV, Shermer RW, Askin FB. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Modern Pathology* 1991; 4: 320-324.
- 42.Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: Analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60: 158-164.
- 43.Bueno CE, Clemente MG, Castro BC, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle: Study of 414 patients. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1190-1194.

44. Frist B, Kahan AV, Koss LG. Comparison of the diagnostic values of biopsies of the pleura and cytologic evaluation of pleural fluids. *Am J Clin Pathol.* 1979; 72: 48-51.
45. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J.* 1997; 10: 476-481.
46. Wirth PR, Legier J, Wright GL. Immunohistochemical evaluation of seven monoclonal antibodies for differentiation of pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer* 1991; 67: 655-662.
47. Scerbo J, Keltz H, Stone DJ. A prospective study of closed pleural biopsies. *JAMA.* 1971; 218: 377-380.
48. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 325-328.
49. Levine H, Cugell DW. Blunt-end needle biopsy of pleura and rib. *Arch Intern Med.* 1962; 109: 516-525.
50. Morrone N, Algranti E, Barreto E. Pleural biopsy with Cope and Abrams needles. *Chest* 1987; 92: 1050-1052.
51. Kirsh CM, Kroe M, Jensen WA, et al. A modified Abrams needle biopsy technique. *Chest* 1995; 108: 982-986.
52. Tomlinson JR, Sahn SA. Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. *Seminars In Respir Med.* 1987; 9: 30-36.
53. Prakash UBS. Malignant pleural effusions. *Postgraduate Medicine* 1986; 80: 201-209.
54. Canto A, Rivas J, Saumench J, et al. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983; 84: 176-179.
55. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107: 332S-344S.
56. Chong SC, Peng RP. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 855-857.

57. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. Chest 1986; 90: 516-519.
58. Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NGG. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. Mayo Clin Proc. 1981; 56: 145-149.
59. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and Talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited: Report of 125 cases. Chest 1993; 104: 1482-1485.
60. Emad A, Rezaian GR. Closed percutaneous pleural brushing: A new method for diagnosis of malignant pleural effusions. Respir Med. 1998; 92: 659-663.
61. Martensson G, Bake B, Brolin I, et al. Radiographic appearance and lung function after nonmalignant pleural effusion. Eur Respir J. 1987; 71: 306-313.
62. Kart L, Gülmez İ, Kiraz K ve ark. Plörezilerde etyolojik faktörler. Solunum Hastalıkları 1998; 9(4): 619-626.
63. Çelikoğlu İS, Demirci S, Aykan TB ve ark. Plevra epanşmanlı olgularda pariyetal plevra biyopsisinin değeri. Solunum 1980; 3(1): 127-133.
64. Şenyiğit A, Işık FB, Coşkunsel N ve ark. 305 plevral efüzyonlu vakanın incelenmesi. Solunum Hastalıkları 1996; 7(3): 395-404.
65. Utkaner G, Yalnız E, Yılmaz U ve ark. Tekrarlanan plevra iğne biyopsilerinin tanı değeri. Heybeliada Tıp Bülteni 1996; 2(3): 48-53.
66. Çakmak F, Başkaptan Y, Çakır T. Plevra iğne biyopsisinin tanısallık değeri. Solunum Hastalıkları 1992; 3(3): 257-265.
67. Oğuzkaya F, Akçalı Y, Ceberut K. Plevral iğne biyopsisinin diyagnostiği. Solunum 1991; 16: 550-553.
68. Özyurt H, Çıkırıkçioğlu S, Karabulut N ve ark. Plevra sıvılı olgularda plevra biyopsisi ve plevra sıvısında lökosit formül sonuçları. Solunum 1991; 16: 572-576.

- 69.Kıral H, Şenol C, Çelik M ve ark. Diffüz malign plevral mezotelyomada tanı ve tedavi sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8(2): 185-192.
- 70.Granados R, Cibas ES, Fletcher JA. Cytogenetic analysis of effusions from malignant mesothelioma: A diagnostic adjunct to cytology. *Acta Cytol.* 1994; 38: 711-717.
- 71.Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R et al. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1992; 102: 1110-1112.
- 72.Law MR, Hodson ME, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur J Respir Dis.* 1984; 65: 162-168.
- 73.Özdemir N, Metintaş M, Ekici M ve ark. Kliniğimizde tanı konulan diffüz malign mezotelyomalı kırk olgunun genel değerlendirilmesi. *Solunum* 1991; 16: 577-588.
- 74.Bilgiç H, Abaylı E, Taşan Y ve ark. Malign plevral efüzyonlarda plevra sıvısı pH ve glukoz düzeylerinin tanısal değeri. *Solunum Hastalıkları* 1993; 4(2): 213-221.
- 75.Dereli MŞ, Yorgancıoğlu A, Aktoğu S, Çelebi N. Plevral biyopsi, terapötik torasentez ve diagnostik torasentez komplikasyonları. *Solunum* 1996; 20: 429-434.