

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı
Doç. Dr. Sami CERAN**

**TAVŞANLARDA PLEVRAL SKLEROZAN AJAN OLARAK
HETEROLOG KAN, RİFAMYCİN VE TALK'IN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İsa DÖNGEL**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Güven Sadi SUNAM**

KONYA - 2009

İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PLEVRA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	2
2.2. PLEVRAL SIVI OLUŞUM VE EMİLİM FİZYOLOJİSİ	4
2.3. PLEVRAL SIVILARDA KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR	9
2.4. PLEVRAL SIVILARDA İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ.....	12
2.5. PLEVRAL SIVI ANALİZİ	14
2.6. PLEVRAL SIVILARDA TEDAVİ VE PLÖRODEZİS.....	22
3. MATERYAL METOD.....	27
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	52
7. ÖZET.....	53
8. SUMMARY.....	54
9. KAYNAKLAR.....	55
10. TEŞEKKÜR.....	61

KISALTMALAR

LDH	: Laktik asit Dehidrogenaz
H-E	: Haematoksilen-Eosin
M-T	: Mason-Trihrom
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
bFGF	: Basic Fibroblast Growth Factor
PMCs	: Pleural Mesothelial Cells
IL-2	: İnterlökin-2
IL-8	: İnterlökin-8
WBC	: Kan Beyaz Küre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kimyasal plörodezis plevral fibrozisi stimüle etmek amacı ile plevral aralığa kimyasal olarak etkili sklerozan bir ajanın verilerek plevral yaprakların birbirine yapışmasını sağlama işlemidir. Plörodezis torakotomi veya tüp torakostomi yoluyla çeşitli sitostatik ve sklerotik ajanlar kullanılarak yapılmaktadır.

Plörodezis ile plevrada oluşturulan inflamasyon, çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar ile incelenmiş olmasına rağmen detaylı bir şekilde açıklanamamıştır. Bu amaçla ilk olarak küf, formalin, parafin, okaliptüs yağı, sudan IIIA, magnezyum oksit, alkol ve eter gibi maddeler denenmiştir. Sonraları bu gün de güncelliklerini koruyan talk, antineoplastik ilaçlar, tetrasiklin ve deriveleri ile *Corynebacterium Parvum* kullanıma girmiştir. Fakat bu gün hala plörodezis amacıyla kullanılacak ajan konusunda görüş birliği sağlanamamıştır.

Bu çalışma tavşanlarda plörodezisde etkili olabileceğini düşündüğümüz elde edilmesi kolay, önemli bir yan etkisi olmayan, basit ve ağrısız uygulanabilir yeni iki ajan, heterolog kan ve rifamycin'in plevral sklerozan etkinliğini, bu konuda bildirilen en etkili ajan olan talk ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PLEVRA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Plevra, akciğerleri saran düz, parlak bir örtü olup, visseral ve paryetal plevra olmak üzere iki membrandan oluşur. Visseral plevra akciğerleri ve interlober fissürleri, paryetal plevra ise mediasten, diafragma ve göğüs kafesinin iç yüzünü örter. Her iki plevral membran hilusta, pulmoner ve bronşiyal damarlar ile sinir ve lenfatiklerin eşlik ettiği ana bronşlar tarafından penetre edilerek devam eder. (1,2). Paryetal ve visseral plevra arasında bulunan yaklaşık 10–20µm genişliğindeki plevral boşluk genellikle sağ ve sol boşluk şeklinde ayrı ayrı olmakla birlikte, nadiren tek anatomik boşluk şeklinde de oluşabilmektedir (2,3).

Plevral boşluk içinde her iki plevra yaprağının kolayca birbiri üzerinde kaymasını sağlayan yaklaşık 0,1–0,2 ml/kg sıvı vardır. Berrak, renksiz görünümde olan bu sıvıda 1,5 gr/dL'den az protein, çoğu monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi, polimorfonükleer lökosit olmak üzere yaklaşık 1500 hücre/ml mevcut olup, eritrosit yoktur. Her iki plevral yüzey alanı visseral plevranın interlober fissürleri ve paryetal plevranın kostofrenik köşeleri de dahil edilirse, yaklaşık olarak eşit olup, 70 kg'lık bir erkekte 2000 cm² civarındadır (2).

Plevra, perikardiyal ve peritoneal boşluklar gestasyonel dönemin üçüncü haftasında mezodermden biçimlenmeye başlar. Plevral boşluk akciğerin büyümesinden bağımsız olarak genişler ve dokuzuncu haftada perikardiyal ve peritoneal boşluktan ayrılmış olur. Çeşitli kist, divertikül ve defektler bu üç mezodermal boşluğun tam olarak bölünememesinden kaynaklanabilir. Bu sırada akciğer tomurcukları visseral plevraya doğru invajine olur ve böylece plevral bir örtü meydana gelir (4).

Hem visseral, hem paryetal plevra tek sıra mezotel hücreleri, bazal membran, kollajen ve elastik doku tabakalarının yanında mikrodamarlar ve lenfatiklerden oluşur (2,4). Paryetal ve visseral membranlar dış görünüşleri açısından benzer olmakla birlikte, yüzeylerinin altındaki destek doku tabakası düzdür. Aksine visseral plevranın submezotelyal destek dokusu akciğerlerin içine doğru ilerleyen septalar oluşturur. Bu septalar pulmoner parankime destek sağlarken, öte yandan da gaz alışverişini kolaylaştıran alt bölmeler oluşturur (5).

Mezotel hücreleri pleomorfiktir ve büyük olasılıkla alttaki submezotelyal dokunun gerilme derecesine göre yassıdan küboid veya kolumnar şekle kadar değişiklikler gösterebilir. Morfolojilerindeki farklılıklarına rağmen bütün alanlarda tek tabaka halini korur. Mezotel hücrelerin kalınlıkları 1–4µm ve yüzey çapları 16–40µm'dur. Bu hücreler yaklaşık 0,1µm çapında ve 3µm uzunluğunda olan yüzey mikrovillusleri içerir. Visseral mezotel hücrelerindeki mikrovilluslerin dansitesi, özellikle toraksın alt kısımlarında akciğer ve göğüs duvarı arasındaki

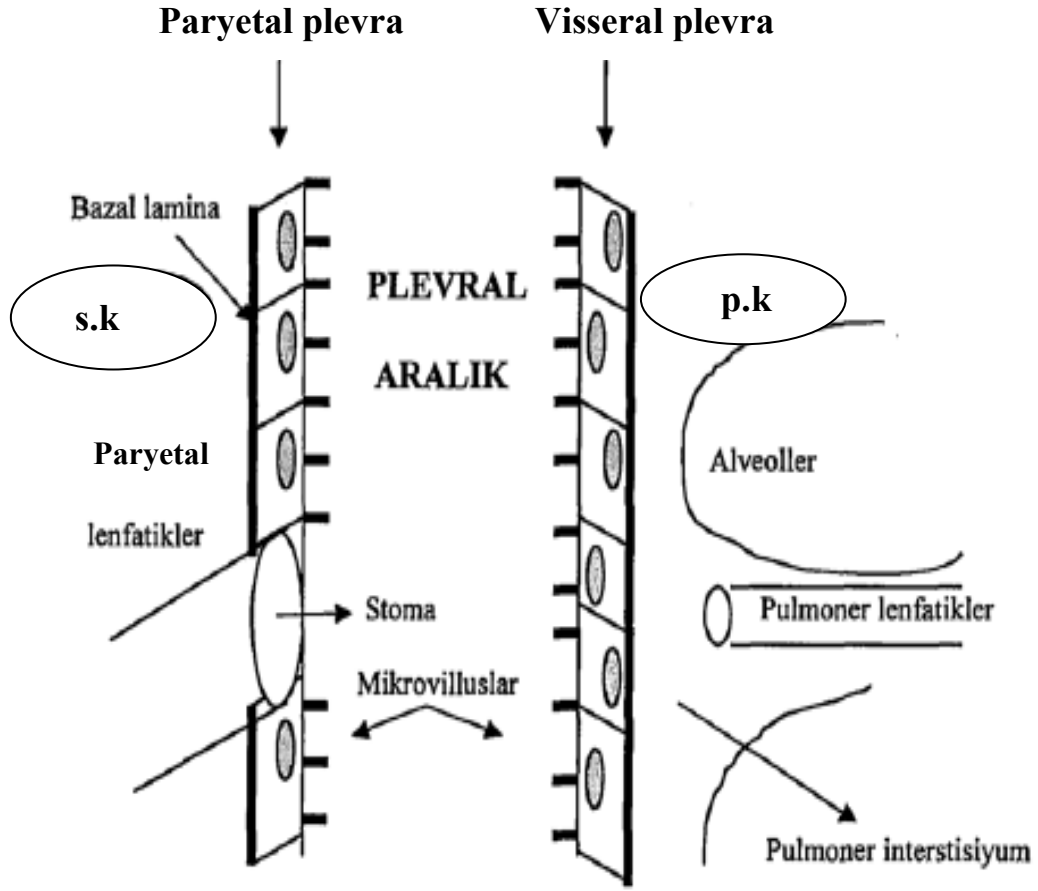
sürtünmenin azaltılmasını sağlamak ve hiyaluronik asitten zengin glikoproteini tutmak amacıyla paryetaldaki mikrovillüslerin dansitesinden daha fazladır (2).

Her iki plevral yüzeyin lenfatik drenajı oldukça farklıdır. Paryetal lenfatik sistem lenfin plevral boşluktan drene edilmesi için majör yoldur. Paryetal plevranın mezotelyal yüzeyinde komşu submezotelyal tabakadaki lenfatik ağa lakunalar yoluyla bağlanan ve stoma denilen 2–12µm büyüklüğünde açıklıklar mevcuttur. Plevral boşluğun değişik bölgelerindeki lenfatikler değişik lenf nodlarına drene olur. Kostal yüzeyden parasternal ve paravertabral lenf nodlarına, mediastinal yüzeyden trakeobronşiyal lenf nodlarına drenaj sağlanır. Paryetal plevranın diafragmatik yüzünün lenfatikleri karın içi lenfatikleriyle ilişkilidir ve lenfatik akım karından toraks içine doğru olduğundan, karın içindeki enfeksiyonlar kolayca toraksa yayılabilir. Paryetal plevranın tersine visseral plevrada lakuna ve stomalar yoktur ve alttaki lenfatik damarlarının plevral boşluktan çok pulmoner parankime drene olduğu düşünülmektedir (5,6).

Paryetal plevranın arteriyal kanlanması sistemik dolaşımdan, subklavian, torasika interna, bronşiyal ve interkostal arterler yoluyla sağlanır, venöz dönüşü aynı isimli venlere veya direk vena kava superiora olur. Visseral plevranın kanlanma kaynağı konusunda farklı görüşler vardır. Bazı araştırmacılara göre hiler, apikal, mediastinal ve interlober bölgeler bronşiyal dolaşım ile beslenirken kalan bölgeler pulmoner arterlerden beslenir. Ancak başka bir gruba göre kostal ve diafragmatik kısımların beslenmesi yine bronşiyal kaynaklıdır. Bronşiyal venler tarafından drene edilen hiler bölge haricinde visseral plevranın venöz dönüşü, pulmoner venler yoluyla sağlanır (2,3).

Paryetal plevradaki destek dokuda visseral plevrada olmayan ağrı lifleri vardır. Bu liflerin orjinleri, innerve ettikleri toraks alanlarına göre farklıdır. Kostal plevra ve diafragmatik plevranın periferik kısmı interkostal sinirler tarafından innerve edilir. Bu bölgelerdeki ağrılı uyarılar komşu göğüs duvarında hissedilir. Diafragmanın merkezi kısmı ise frenik sinir tarafından innerve edilir ve bu alandaki uyarılar aynı taraftaki omuzda ağrı oluşturur. Visseral plevranın innervasyonu ise n.vagus dalları ve sempatik trunkus tarafından sağlanır. Plöretik göğüs ağrısı, paryetal plevranın innervasyonu ve inflamasyonunu gösterir (3,5).

Sağ ve sol paryetal plevralar mediastinal yüzlerinde, ön üste ve arkada aşağıda birbirlerine yaklaşırlar ve adeta temas halindedirler. Bunlara retrosternal ve redrokardiak zayıf bölgeler denir. Mediasteninin bir membran halini aldığı bu bölgelerinde, bazı patolojik durumlarda akciğerler soldan sağa veya sağdan sola herniler meydana getirebilirler (8).



Şekil 1. Plevral anatominin şematik görünümünü; **s.k.**= sistemik kapiller; **p.k.**= pulmoner kapiller (7).

2.2. PLEVRAL SIVI OLUŞUM VE EMİLİM FİZYOLOJİSİ

Plevral boşlukta normalde sıvı miktarı az olmasına rağmen (15-50 ml) turnoveri hızlıdır (1-2 lt/Gün). Plevra sıvısı paryetal plevradan süzülerek plevra boşluğuna geçer, ve normal şartlarda paryetal plevradaki stomalardan geri emilir. Sıvı oluşumu ve geri emilimi dengede olduğundan, plevrada aşırı sıvı birikimi olmaz. Günümüzde plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membran kalınlığı ve sıvı kaynağını oluşturan vasküler sistemin plevral membrana uzaklığının rol oynadığı saptanmıştır (9).

Plevral sıvının üç önemli kökeni vardır;

1. Visseral ve paryetal plevra kapillerleri
2. Akciğer interstisyel bölgesi
3. Diafragmadaki küçük delikler aracılığı ile peritoneal kavite

Normal insanlarda plevral boşluğa plevral sıvı giriş hızı 0.01ml/kg/saat olarak bildirilmiştir(10).

Plevral yüzeylerde sıvının hareketinin bir mekanizması starling denkleminde göre oluşmaktadır. Starling kanunu plevraya uyarlandığında şu denklem ortaya çıkmaktadır;

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

Q_f: Sıvı hareketi, **L_p**: Membran filtrasyon kat sayısı (Hidrolik su iletkenlik kat sayısı), **A**: Membran alanı, **P_{cap}**: kapiller hidrostatik basıncı, **P_{pl}**: Plevra hidrostatik basıncı, **σd**: Zarın solüt süzme katsayısı, **π_{cap}**: Kapiller onkotik basınç, **π_{pl}**: Plevra onkotik basınç.

Paryetal plevra, plevral boşluk ve visseral plevrada hidrostatik basınç farkı mevcuttur. Hidrostatik basınç paryetal plevra kapillerlerinde +30cm H₂O, plevral boşlukta -5cm H₂O ve visseral plevrada +24cm H₂O dur. Paryetal plevra, visseral plevra ve plevral boşluk onkotik basınçları ise dengededir. Net basınç farkı ise 6 cm H₂O ile paryetal plevradan plevral boşluğa doğru olmaktadır (11,12).

PARYETAL PLEVRA	PLEVRAL BOŞLUK	VİSSERAL PLEVRA
HİDROSTATİK BASINÇ		
35	29	
+ 30	→	←
6	- 5	+ 24
→	0	-----
29	29	
+34	←	→
	+ 5	+ 34
ONKOTİK BASINÇ		

Şekil 2. Plevral boşluğa sıvı giriş ve çıkışında rol oynayan basınçlar.

Visseral plevra yüzeyinde ise bir basınç gradiyenti yoktur. Koyunlarda yapılan deneylerin sonuçlarının insana uyarlanması sonucunda paryetal plevradan boşluğa 0,01 ml/kg/saat hız ile sıvı geçtiği, bu sıvının tekrar paryetal plevra lenfatikleri aracılığı ile 0,20 ml/kg/saat hız ile geri

emildiği tespit edilmiştir (13). Plevra sıvı gelişimi, bu lenfatik klirensin temizleme kapasitesini aşan miktarda bir sıvının paryetal plevradan boşluğa geçmesi sonucu oluşur. Başka bir ifade ile ya plevral boşluğa plevral sıvı akışı artmıştır, ya da paryetal plevra lenfatiklerinin plevral boşluktaki sıvıyı reabsorbsiyon işlevinde azalma olmuştur (14).

Broaddus ve arkadaşları, koyun deneylerinde, sıvı yüklenen koyunlarda önce akciğer ödemi geliştiğini, akciğerin sıvı ile dolmasını takiben bu sıvının adeta taşıp önce interstisyel akciğer bölgesine sonrada plevral boşluğa geçtiğini tespit etmişlerdir. Artmış permeabilite sonucu gelişen akciğer ödeminden sonra oluşan eksüda özelliğindeki plevral sıvının da önce akciğer interstisyumunu doldurduğu, sonra da plevral boşluğa geçtiği gösterilmiştir (15).

Sonuç olarak;

1. Günde yaklaşık 17 (15-50) ml sıvı 0,01ml/kg/saat hızla, hidrostatik basınç gradiyenti ile paryetal plevradan plevral boşluğa geçer.
2. Plevral sıvı paryetal plevral lenfatik stomalar yolu ile 0,20 ml/kg/saat hızla boşluktan paryetal plevra tarafına emilir.
3. Fizyolojik koşullarda yani akciğer ödeminin olmadığı durumda, visseral plevra yüzeyinde sıvı giriş çıkışı olmaz.
4. Plevral boşluğa herhangi bir nedenle giren sıvı lenfatik klirensi aşarsa plevral sıvı gelişir.
5. Akciğer ödeminin geliştiği durumlarda, interstisyumunda sıvı artarsa visseral plevradan plevral boşluğa sıvı geçişi olur.

Plevral Boşluk Mekanikleri;

Solunum sistemi şematik olarak iki elastik yapı olarak tanımlanabilir; akciğer ve toraks. Pasif elastik akciğer ve dinamik göğüs kafesi, güçlü bir mekanik çift oluşturur. Bu elastik yapılar seri bağlanmıştır. Bu iki yapıda kendine doğru çekme kuvveti uygulamaktadır. Sonuç aşağıdaki denklem ile ifade edilebilir.

$$Prs=Pl+Pw.$$

Bu denklemde; **Prs**: respiratuar sistem basıncını, **Pl**: akciğerde oluşan transpulmoner basıncı ve **Pw**: göğüs duvarında oluşan transtorasik basıncı ifade etmektedir. Bu yapıların uç noktalarında ölçülebilen basınçlar ise alveolar (P_{alv}), plevral (P_{pl}) ve barometrik (P_{bar}) basınçlardır. Plevral basınç, alveolar ve transpulmoner basınçların arasındaki farka eşittir. $Pl=P_{alv}-P_{pl}$ olduğuna göre $P_{pl}=P_{alv}-Pl$ olur. Statik durumda P_{alv} sıfır olduğu için denklem basitçe $P_{pl}=P_{l}$ şekline dönüşmektedir. Yani plevral basınç transpulmoner basınca eşit ve negatif değerlidir.

Plevral basınç solunum döngüsü boyunca negatif kalmaktadır. Fonksiyonel rezidüel kapasite düzeyinde, oturur pozisyonda, plevral basınç -2 ile -8 cm H₂O dur.

İnspiryumda volüm arttıkça plevral basınç daha negatif hale gelir ve inspiyum sonunda -25 ile -35 cm H₂O düzeyine ulaşır. Fizyolojik durumda plevral basınç plevral boşluğun her yerinde aynı değildir. Apeksde bazal bölgeye göre daha negatiftir (apeks,-8 cm H₂O ve bazal, -2 cm H₂O). Bu basınç farkı rijit göğüs duvarına göre daha bükülebilir olan akciğere yer çekiminin etkisi nedeniyle oluşmaktadır.

Plevral basıncın ölçümü eskiden zordu, fakat günümüzde bazı cihazlarla ölçümü daha kolay yapılabilmektedir. Balonlu özel bir nazogastrik tüp özefagusda kesici dişlerden itibaren 40 cm`ye yerleştirilir. Balonun uzunluğu 10 cm`dir. Önce 8 ml hava ile şişirilir. Daha sonra 0,5–1,5 ml dışındaki hava boşaltılır. Katater basınç transdüserine bağlanır. Ölçülen basınç trakea distalindeki özefagus basıncıdır. Bunlar plevral basınçları doğru yansıtır. Plevral basıncı tam olarak ölçmek için eşzamanlı olarak hava yolu basıncı da ölçülür. Plevral basınç hava yolu basıncı ile özefagus basıncı arasındaki farktır.

Bilinen birkaç sebep plevral basıncı değiştirebilir. İnterstisyel akciğer hastalıkları, akciğer ödemi, atelektazi ve akciğer rezeksiyonu sonrası akciğer elastik esnekliğinde artış ve plevral basınçta azalma olur. Başka ifade ile plevral basınç daha az negatif olur. Kronik obstruktif akciğer hastalığı, bronş stenozu veya parsiyel obstrükte endotrakeal tüp varlığında ise hava yolu direnci artar ve inspiyumda daha negatif intraplevral basınca neden olur (5,11,16).

Sıvı hareketleri;

Plevral basınç sürekli negatif olmasına ve dolayısıyla plevral boşlukta sürekli birikmesinin beklenmesine rağmen, plevral boşlukta normalde 8–10 ml gibi çok az bir sıvı vardır ve bu sıvı artmaz. Plevral boşluktaki sıvı dolaşımının hızı hakkındaki bilgiler tartışmalıdır. Paryetal ve visseral plevrada sıvı hareketi sadece starling eşitliğine göre oluşmamaktadır. Onkotik ve hidrostatik basınç değişiklikleriyle de plevral sıvı gelişmektedir. İnflamasyon filtrasyon katsayısını ve kan akımını artırır ve kapiller hidrostatik basınç artar. Plevral boşluğa protein geçişi ile intraplevral onkotik ve hidrostatik basınç artar. Visseral ve paryetal plevral kapillerlerde hidrostatik basınç artışı veya plazma kolloid ozmotik basıncı düşmesi plevral boşluğa sıvı transüstasyonuna neden olur.

Lenfatik drenaj ise; mediastinal lenf nodlarının fibrozisi, malign hastalıkla tutulması, plevral membranların kalınlaşması, lenfatiklerin bası ile obstrüksiyonu ve sistemik venöz hipertansiyon sonucu azalır. Plevral sıvı fizyopatolojisinde; inflamasyon, tümör implantlarına bağlı gelişen artmış kapiller permeabilite, konjestif kalp yetmezliği sonucu pulmoner yatakta artmış

hidrostatik basınç, hipoalbüminemiye bağlı azalmış onkotik basınç, atelektaziye bağlı artmış negatif intraplevral basınç, tümöre ait lenfatik obstrüksiyon ve radyoterapi sonrası gelişen fibrozis rol oynamaktadır. Kanser hastalarında aynı hastada birkaç değişik mekanizma ile plevral sıvı gelişir. Bunlar paryetal plevra stomalarının obstrüksiyonu sonucu azalmış lenfatik drenaj, lenfatik kontraktilitenin azalması, parasternal lenf nodlarının infiltre olması, artmış plevral ozmotik basınç, artmış kapiller permeabilite veya lenfin drene olduğu venlerde basıncın artmasıdır. Bu mekanizmalar direk tümörün varlığına bağlı olabilir, alttaki medikal sorunlardan kaynaklanabilir veya ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir (11,16,17).

2.3. PLEVRAL SIVILARDA KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR

Plevral sıvılı olgularda öykü, belirti ve bulgular plevral sıvıya neden olan patolojiye ve sıvının miktarına bağlıdır. Pek çok hastanın sıvıya bağlı hiçbir semptomu olmayabilir. Semptomlar sıvı ile ilişkili ise plevranın inflamasyonu, pulmoner mekaniklerin bozulması, gaz değişiminde bozulma veya nadir olarak azalmış kardiyak out-puta bağlı olabilir.

Plevral sıvılı olgularda küçük plevral sıvılar asemptomatiktir. Büyük plevral sıvılar dispne, öksürük ve göğüste rahatsızlığa neden olurlar. Plevral sıvı oluşmuş bir hastada göğüs duvarı ve akciğer kompliyansı normal ise plevral sıvı hacminin üçte biri kadar akciğer volüm azalması olur. Geri kalan üçte iki volüm kaybı göğüs duvarı pozisyonunun değişmesi ile düzeltilir. Göğüs ağrısının nedeni paryetal plevranın inflamasyonu, sinir liflerinin tutulması ve basıya uğramasıdır. Plevral ağrı genellikle yan ağrısı şeklinde hissedilir fakat karın bölgesine de yayılabilir. Diafragmatik plevra ağrısı ise frenik sinir irritasyonu ile omuzda hissedilebilir. Öksürük ise akciğerin kollabe olması nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Dispne plevral sıvı miktarı ile orantılıdır, az bir plevral sıvı dispne oluşturmaz. Sıvı nedeni ile diafragma aşağıya doğru ve göğüs duvarı dışa doğru itilir ve akciğer de komprese olarak pasif atelektazi gelişir. Akciğerde mekanik olarak etkisiz hale gelir ve hastada dispne ortaya çıkar (1,2,3,4).

Plevral sıvılı hastalarda fizik muayenede sıvı miktarı ile ilgili patolojik bulgular saptanabilir. Fizik muayenede özellikle hemitoraksların boyutlarına ve interkostal aralıklara dikkat edilmelidir. Birçok hastada, hemitorakslar eşittir ve interkostal aralıklar normaldir. Sıvı miktarı 300 cc den az ise fizik muayenede bir bulgu saptanamaz. Fizik muayenede özellikle tespit edilen bulgular şöyledir;

- Plevral sıvının olduğu tarafta solunum seslerinin azalması
- Plevral sıvı tarafından vibrasyon torasikte azalma
- Perküsyonda o bölgede matite alınması
- Sıvı basısına bağlı atelektezi nedeni ile egofonik ses duyumu
- Oskültasyonda plevral frotman duyulması
- Özellikle masif sıvılarda trakea ve mediasteninin sağlam tarafa doğru yer değiştirmesi

(1,3,18,19).

Klinik olarak plevral sıvı düşünülen hastalarda radyolojik görüntüleme klinik tanıyı doğrular. Konvansiyonel radyografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi plevral sıvıların saptanmasında kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir. İlk başvuru görüntüleme yöntemi posteroanterior ve lateral göğüs radyografisidir. İlave olarak lateral dekübit pozisyonda radyografiler alınabilir. Bu özellikle az miktarda plevral sıvısı olanlarda değerlidir (20,21).

Konvansiyonel radyografilerde izlenen bulguları doğrulamak veya izlenemeyen olası bulguları saptamak açısından toraks ultrasonografisi veya toraks tomografisi ile incelenmesi tercih edilir. İleri inceleme amacıyla başvuru bu radyolojik yöntemlerin seçimi klinik ve radyografik bulgulara göre yapılır (20,22).

Plevral sıvı başlangıçta akciğerin alt yüzeyi ile hemidiafragma arasında toplanır. Subpulmoner plevral boşluktaki sıvı belli bir miktara ulaştığında önce posterior, daha sonra lateral kostofrenik sinüsü kapatır (23). Plevral sıvıya bağlı komşu akciğer parankiminde kompresyon atelektazileri, sıvı masif olduğunda ise kollaps gelişir. Masif plevra sıvıları kalbin konturunu silinmesine, mediastende karşı tarafa itilmeye yol açar. Santral hava yollarında tıkayıcı lezyonlara bağlı gelişen atelektazi ile beraber plevral sıvısı bulunan vakalarda mediastende karşı tarafa itilme beklenmeyebilir. Plevral malign mezotelyoma ve plevranın malign tümörlerle invaze olduğu durumlarda da masif sıvıya rağmen mediasten orta hattadır (24).

Plevra sıvısı az miktarda ise radyolojik tanı güçleşir. Bu durumda göğüs radyografisinde en duyarlı olanı lateral dekübitus grafileridir. 5–10 ml gibi çok az miktarda sıvıların bu grafilerde saptanabildiği bildirilmiştir (25). Posteroanterior radyografilerde sıvı birikimine bağlı ilk bulgu kostofrenik sinüslerde küntleşmedir. Lateral kostofrenik sinüste küntleşme için 175 ml sıvı birikmesi gerekmektedir. Sıvı miktarı arttıkça hemidiafragma ve sinüslerin konturları silinir. Sıvı, anterior, posterior ve lateral toraks duvarı boyunca plevral boşluğu doldurur (21).

Göğüs radyografileri ile plevra sıvısı, plevra kalınlaşması, tümör veya eşlik eden atelektazi her zaman ayırt edilemez. Ultrasonografi X ışını içermeyen, invaziv olmayan ve kolaylıkla uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir. Temel olarak plevral boşlukta serbest veya lokülasyon gösteren sıvının saptanmasında, sıvı ile kalınlaşmanın ayırımında faydalı bir yöntemdir. Ayrıca ultrasonografi tanı amaçlı sıvı aspirasyonlarında, sıvıya eşlik eden kitle lezyonları veya kalınlaşmaların perkütan biyopsilerinde kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir (22).

Göğüs grafileri plevral sıvı etyolojisini saptamada yetersizdir. Plevra sıvıları transüda veya eksüda karakterindedir. Ultrasonografide ise transüda ve eksüda farklı bulgularla izlenebilir. Transüda anekoik yani plevra yaprakları arasında eko içermeyen sıvı şeklinde görülür. Eksüda ise, transüda karakterli sıvılarda da izlendiği gibi anekoik sıvı, septa içeren anekoik sıvı, septalı veya septasız heterojen veya homojen ekojenik materyel içeren sıvı özelliğindedir. Eğer ekojenik ise ekojen patern, sıvı içindeki eritrosit, inflamatuvar hücreler, yağ veya hava habbeciklerine bağlıdır. Bu nedenle hemorojik sıvı, ampiyem, şilotoraks genellikle homojen ekojenik sıvılar şeklinde görülür. Sonografide hemorojik sıvı, ampiyem, şilotoraks ayırımı

yapılamaz. Ultrasonografi yatan hastalarda da kolaylıkla uygulanabilir. Sıvıların tedavi amacıyla aspirasyonlarında ve loküle sıvıların drenajında kılavuz görüntüleme yöntemi olarak da tercih edilir (22,26).

Plevra hastalıklarında tomografi incelemesinin amacı, plevra ve parankim tutulumunu ayırt etmek, gerek sıvı gerekse eşlik eden kitle lezyonlarında dansite değerlerine göre ayırıcı tanıya katkıda bulunmaktır. Tomografinin en önemli avantajı plevranın tüm komponentlerini değerlendirebilmesidir. İntravenöz kontrast madde uygulanması hem akciğer hem de plevranın tutulduğu kompleks hastalıklarının ayırıcı tanısında faydalıdır. Plevral sıvıların dansiteleri içeriğine bağlı olarak su ve yumuşak doku dansiteleri arasında değişmektedir. Dansite ölçümlerinde transüda eksüda ayırımı yapmak güçtür. Ancak yüksek protein içeriği dansitenin yükselmesine yol açarak tomografi ile spesifik tanıyı güçleştirir (22,27).

Eksüda ile transüda ayırımında intravenöz kontrast madde enjeksiyonundan sonra alınan tomografi kesitleri faydalıdır. Plevrada kalınlaşma, pleural nodüller, lokülasyon gösteren sıvı, inflamasyonun plevradan ekstraplevral yağlı dokuya yayılımı sonucu ekstraplevral yağlı dokularda artmış dansite gibi özellikler ayırıcı tanıda faydalıdır. Bu bulgular transüda da görülmez. Eksüdalarda paryetal plevra kalınlaşır ve kontrast madde verildikten sonra plevrada kontrast tutulumu izlenir. Plevral sıvısı olan hastalarda, plevrada çepeçevre kalınlaşma, kostal, mediastinal plevrada ve fissürlerde nodüler tarzda kalınlaşma, paryetal plevranın 1 cm'den kalın olması, akciğer parankiminde kitle, nodüller, mediastende lenf nodları gibi bulguların saptanması, göğüs duvarı veya mediastende invazyon görülmesi, sıvının öncelikle malign karakterli olduğunu düşündürür (28,29). Yüksek çözünürlüklü tomografi incelemesinin plevra hastalıklarında tanı açısından kullanımı anlamsızdır.

Magnetik rezolüsyonlu inceleme pleural sıvıların tanısında rutin kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir (20,22). Fakat yinede pleural sıvılarda magnetik rezolüsyonlu görüntüleme ile T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens sinyal intansitesi verir. Magnetik rezolüsyonlu görüntüleme ile hemorajik sıvıları ayırt etmek mümkündür. Subakut ve kronik hemorajiler T1 ve T2' de hiperintens sinyal özelliğindedir. Transüda ile hemorajik olmayan eksüdaların magnetik rezolüsyonda sinyal özellikleri birbirine benzeyebilir. Ayrıca son dönemde kullanıma giren pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) özellikle malign pleural sıvılarda evreleme ve prognoz belirleme açısından önemli bir değere sahiptir.

2.4. PLEVRAL SIVILARDA İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ

Torasentez: Plevra sıvısı saptanan olgularda tanı için uygulanacak ilk işlem torasentezdir. Deneyimli ellerde torasentezin morbiditesi % 1–3 dür ve hospitalizasyon gerekmeden yapılabilir. Potansiyel komplikasyonları pnömotoraks, hemotoraks, enfeksiyon, reekspansiyon sonucu akciğer ödemi ve hipovolemidir. Sıklıkla benign olan transüdanın ve çoğunlukla enfeksiyon veya malignensi sonucu oluşan eksüdanın ayırımını ve etyolojik nedenin ortaya çıkarılmasını sağlar (29,30,31).

Torasentez işleminin birçok ayrıntılı tanımı yapılmıştır. Hastanın fizik muayenesi ve akciğer grafisinin incelenmesi ile sıvının alt noktası veya en azından lokalizasyonu tespit edilir. Torasentezin önemli iki püf noktasından biri sıvının yerinin tespitidir. Loküle olmayan ve serbest hareket eden plevral sıvıda tercihen sekizinci veya dokuzuncu interkostal aralıktan, posteriordan ponksiyon yapılır. Steril şartlarda, cilt ciltaltı, periost ve interkostal aralığın infiltrasyon anestezisi sonrası, 14 veya 16 gauge iğne ve katater ile torasentez yapılacak aralığın alt tarafındaki kotun üst ucunu sıyırarak, iğne yavaşça ilerletilir. İşlem sırasında enjektöre sürekli aspirasyon yapılır. Sıvı gelince katater ilerletilir ve iğne çekilir. Özel olarak hazırlanmış kalın ve uzun metal iğneler de kullanılabilir. Torasentezin ikinci önemli noktası, işlem süresince plevral boşluğun kesinlikle atmosfere açılmamasıdır (32,33).

Torasentez ile alınan plevral sıvıda hematokrit, eritrosit ve beyaz küre sayısı, lökosit formülü, pH, dansite, total protein, laktik asit dehidrogenaz, glukoz ve amilaz bakılmalıdır. Ayrıca sitolojik inceleme, mikrobiyolojik boya ve kültürler (aerob, anaerob, tüberküloz, mantar) yapılmalıdır. Kolesterol, trigliserid gerektiğinde bakılmalıdır. Bir seferde en fazla 1500 ml sıvı boşaltılabilir. Fakat reekspansiyon akciğer ödemi için dikkatli olunmalıdır Fazla sıvının hızlı birikimi sonucu akciğerde pasif atelektazi gelişir. Plevral sıvının genellikle hızlı boşaltılmasına bağlı olarak atelektatik akciğerin hızla reekspansiyonu sonucu alveollerin içine sıvı ve kan transüasyonu olabilir. Buna reekspansiyon akciğer ödemi denir. Hastada kesik kesik öksürük ortaya çıkar. Bu durumda reekspansiyonu durdurmak için torasenteze ara verilir, göğüs tüpü varsa klemplenir ve oksijen desteği verilir (32,33,34).

Plevra iğne biyopsisi: Özel bir iğne yardımıyla paryetal plevradan doku örneği alınmasıdır. Eksüda vasfında plevral sıvısı olup nedeni belirlenemeyen hastalarda endikedir. Ancak özellikle tüberküloz ve malign plörezi düşünülen hastalarda tanıya katkısı nedeniyle uygulanmalıdır. Plevra biyopsisi için Abrams, Cope ya da Trukut iğneleri kullanılır. En sık ve kullanımı en kolay, pnömotoraks riski en düşük olan Abrams iğnesidir. Torasentezde olduğu gibi işlem

alanının belirlenmesi, antiseptik solusyonla temizlik ve lokal anestezi uygulaması yapılır. Lokal anestezi geniş bir alana yapılır. Daha sonra cilt, ciltaltı 0,5–1 cm kadar bir bistüri ile açılır. Abrams iğnesi ile insizyon üstünden girilir, kostanın üstünden sıyrarak ilerletilir ve paryetal plevra geçilir. Abrams iğnesi kilidi açık iken geriye çekilir ve dış silindirin ucundaki çentiğin plevrayı yakaladığı hissedilir. İğne saat yönünde çevrilerek paryetal plevra kısmının kesilmesini sağlar. İşlem sonrası insizyon yeri temizlenerek kapatılır. Plevra sıvısının sitolojik incelemesinin tanı değeri % 62-90 arasında bulunmuştur. Özellikle eksüda nitelikli sıvılarda sitolojik inceleme ile malignensi teşhis edilme ihtimali artmaktadır. Metastatik plevra sıvılarında kapalı plevra biyopsilerinin tanı değeri sitolojik incelemelere göre daha düşük olup % 40-75 oranları bildirilmektedir. Hastalık ne kadar ileri düzeyde ise paryetal plevra o kadar daha geniş alanda invaze olacağından tanı olasılığı daha artmaktadır. Sitolojik inceleme ve plevra biyopsisinin birlikte uygulanması tanı oranını % 90'a çıkarmaktadır (18,31,35,36).

Torakoskopi: Konvansiyonel veya video yardımcı torakoskopi şeklinde uygulanabilir. Medikal torakoskopi öncelikle eksüda karakterli plevral sıvıların tanısı ve gerekirse plörodezis amacıyla kullanılır. İşlem plevra sıvısı incelenmesi ve kapalı plevral biyopsi ile tanıya ulaşılmadığı durumlarda endikedir. Plevral sıvıların beşte birinde torakoskopi endikasyonu vardır. Bu teknikle paryetal, visseral plevra mediasten ve diafragma incelenip biyopsi alınabilir. Tanı değeri malign plevral sıvılı vakalarda yüksek olup %95'lere kadar bildirilmektedir. Özellikle mezotelyoma, tüberküloz ve benign sıvılarda tanıda yardımcıdır. Torakoskopik plörodezis siroz veya kalp yetersizliğine bağlı tedaviye dirençli kronik ya da rekürren sıvısı olan hastalarda da uygulanabilir (18,36,37).

Açık plevra biyopsisi: Torakotomi ile plevral sıvının boşaltılması, plevranın eksplorasyonunun ve biyopsinin en başarılı ve cerrah için ise en kolay yolu olmakla birlikte operatif morbiditesi ve mortalitesi torakoskopiye göre oldukça yüksektir. Günümüzde tanı konulamayan olgularda torakoskopi, torakotomi ile yapılan açık biyopsinin yerini almıştır. Plevral sıvı olgularında torakotomiyle açık biyopsi ya da girişim uygulaması torakoskopinin yoğun plevral yapışıklık ya da interkostal aralıkların endoskopik enstrümanların giremeyeceği kadar dar olması gibi durumlarda ve dekortikasyon planlanan olgular ile sınırlıdır. Açık plörektomi ya da plevral sıvının kontrolünde başarılı bir yöntem olmakla birlikte daha yüksek operatif mortalitesi vardır. Sonuç olarak tanı konulamamış her eksüdatif plevral sıvılı hastada son çare olarak torakotomi düşünülebilir (18,36,37).

2.5. PLEVRAL SIVI ANALİZİ

Plevral sıvıların tanısındaki ilk adım, eksüda-transüda ayırımının yapılmasıdır. Plevral sıvının eksüda çıkması durumunda etiyojinin saptanması için daha ileri invaziv tanısal yöntemlere gereksinim doğacaktır. Transüda-eksüda ayırımında ve plevralsıvı etiyojilerinin ortaya konmasında birçok parametre çalışılmış ve halen de yeni parametrelerin arayışı devam etmektedir. Günümüzde transüda-eksüda ayırımında Light kriterleri en çok kullanılan parametrelerdir (plevralsıvı LDH>200 IU/L, plevralsıvı/serum LDH>0.6, plevralsıvı/serum protein>0.5) (5,18).

2.5.1. PROTEİN VE DİĞER PROTEİN FRAKSİYONLARI

Total protein: Plevral sıvının transüda eksüda ayırımında uzun süreden beri kullanılan bir parametredir. Eksüdatif sıvılarda 3 gr/dL üzerinde protein değeri olduğu bildirilmekle beraber günümüzde daha çok plevralsıvı/serum protein oranı kullanılmaktadır. Bu oran 0,5'in üzerinde ise sıvı eksüdatif sıvıdır. Fakat birçok çalışma göstermiştir ki plevralsıvıdaki total protein ölçümü transüda eksüda ayırımında yetersizdir (38). Melsom 36 transüda ve 50 eksüda karakterindeki plevralsıvıdaki proteğin konsantrasyonlarını önemli ölçüde farklı bulmasına rağmen sonuçların oldukça dağınık olduğunu, transüda ve eksüda sınıflamasında hataların yapıldığını tespit etmiştir (39).

Albumin: Eksüdatif sıvılar inflamasyon, hasar veya lenfatik obstrüksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. İnflamasyona bağlı plevralsıvı mikrovasküler endotelin bozulması sonucu, yüksek protein içerikli serum plevralsıvı boşluğa sızarak plevralsıvıya neden olmaktadır. Bu şekilde gelişen plevralsıvı ile serum arasında protein farkı azalmaktadır. Transüdatif sıvılar sistemik faktörlere bağlı olarak kapillerdeki artmış hidrostatik basınç veya azalmış onkotik basınç nedeniyle gelişmekte ve mikrovasküler endotel sağlam olduğundan plevralsıvı ile serum arasındaki protein farkı devam etmektedir. Plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerine göre albumin gradientinin üstün olmadığı ancak özellikle diüretik kullanan olgularda plevralsıvının doğru sınıflamasında katkısı olduğu bildirilmektedir (40).

Plevral sıvı analizinde yapılan çalışmalarla elde edilmiş diğer protein fraksiyonları arasında; Orosomukoid (α 1 asit glikoprotein), α 2 makroglobulin, immunoglobülinler (IgG,A,M), β 2 mikroglobülin, fibrinojen ve fibrinojen yıkım ürünleri, atriyel natriüretik faktör, fibronektin, C-reaktif protein bulunmaktadır. Bu protein fraksiyonları bazı hastalıklarda spesifik olarak artma eğilimi gösterirken hiçbir zaman kesin tanı koydurucu olmamıştır (40,41).

2.5.2. GLUKOZ

Eksüdatif plevral sıvıların ayırıcı tanısında uzun zamandan beri kullanılan bir parametredir (38). Plevral sıvıda glukoz ölçümlerinin açlıkta yapılması önerildiği gibi, herhangi bir zamanda yapılması sonuçları değiştirmemektedir. Plevral sıvıda glukoz düzeyi 60 mg/dL den yüksektir. Glukoz düzeyi 60 mg/dL nin altında ise tüberküloz plörezisi, malign sıvı, romatoid artrite bağlı sıvı yada komplike parapnömonik plöreziden şüphelenilmelidir. Düşük glukozun diğer nedenleri arasında paragonomiyazis, hemotoraks, Churg-Strauss sendromu, lupus plöriti ve özefagus rüptürü sayılmaktadır (38,40).

Malign plevral sıvılı olguların yaklaşık % 25'inde plevral sıvı glukoz düzeyi 60mg/dL'nin altındadır ve hatta 10 mg/dL altında değerlerde tespit edilmektedir (42,43). Plevral alanda tümör yükü fazla olan olgularda düşük glukoz düzeyleri olduğu, düşük pH ve düşük glukoz düzeyi olan olgularda pozitif sitoloji ve pozitif biyopsi alınma oranının da daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Yine bu olgularda plörodezis yanıtının kötü, yaşam süresinin daha kısa olduğu bildirilmektedir. Lilingston ve arkadaşları ilk kez romatoid artirite bağlı plevral sıvılarda düşük glukoz düzeyini tespit etmiştir (44). Lupusa bağlı plevral sıvılarda glukoz düzeyleri genellikle normaldir. Plevral dokuda artmış glikoliz, plevral sıvıdaki inflamatuvar hücreler, glukozun kandan plevraya transportu, düşük plevral glukoz düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Parapnömonik olguların takiplerinde glukoz düşüyorsa komplike plörezi geliyor demektir (38).

2.5.3. ENZİMLER

Laktat dehidrogenaz (LDH): Plevral sıvı LDH düzeyi eksüda-transüda ayırımında yararlı bir parametredir. Light kriterlerine göre plevral sıvı LDH düzeyi >200 IU/L veya plevral sıvı/serum LDH oranı >0,6 ise sıvı eksüda olarak kabul edilmektedir. LDH aktivitesi plevral sıvı içeriği ile ilişkilidir. Hemorajik ve nekrotik materyel içeren sıvılarda LDH düzeyi etkilenmektedir. Plevral sıvı LDH düzeyi plevral inflamasyon derecesinin güvenilir bir göstergesidir. Tekrarlayan torasentezlerde LDH düzeyi progresif olarak artıyor ise plevral aralıkta inflamasyonun derecesi artmıştır ve tanıda agresif yaklaşım gerekmektedir. LDH'nın 5 izoenzimi vardır. Vergon ve arkadaşları ampiyemde granulositlerin artmasından dolayı izoenzim paterninin LDH 1'den LDH 5'e doğru kaydığını, LDH 5 izoenziminin malign sıvılarda artarken benign sıvılarda azaldığını saptamışlardır (45). Visseral ve paryetal plevra hücrelerinin LDH 4-5 izoenzimlerden zengin olduğu ve malign mezotelyomada bu enzimlerin düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanserinde LDH 5 izoenziminin düşük olduğu gösterilmiştir (40,46).

Amilaz: Eksüdatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametredir. Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeylerinde pankreatik hastalık, malign tümör veya özefagus rüptürü araştırılmalıdır. İnflamatuar pankreatik hastalığı olanların % 10'unda plevral inflamasyona bağlı sıvı görülmektedir. Bu olgularda plevral sıvı amilaz düzeyi serum değerinden daha yüksektir nadiren sıvı amilaz düzeyi normal olabilir. Ancak tekrarlayan torasentezlerde değeri artar. Özefagus rüptürlerinin hemen hepsinde plevral sıvıda amilaz aktivitesi artmıştır. Malign sıvıların % 10'unda amilaz düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Malign sıvıların % 50'sinde plevral sıvıyla beraber serum amilaz düzeyinin de arttığı bildirilmiştir. Özellikle adenokarsinom tanısı olan plevral sıvılı akciğer kanserli olgularda amilaz düzeyinin artmış olduğu bildirilmektedir (47,48).

Lizozim: Organik sıvılarda yoğun olarak bulunan düşük molekül ağırlıklı bakteriolitik bir proteğindir. Aktif tüberküloz plörezi ve bakteriyel ampiyemin, nontüberküloz plevral sıvıların ayırıcı tanısında spesifik ve destekleyici bilgi vermektedir (38).

2.5.4. PLEVRAL SIVI PH VE PCO₂

Plevral sıvının pH'sı bazen tanıda yardımcı yararlı olabilmektedir. Transüdaların pH'sı kana eşit veya hafif yüksektir. Plevral sıvının pH'sı arteriyel pH ile birlikte ölçülmelidir. Ancak sıvının anaerobik koşullarda heparinize şırıngaya alınıp buzda taşınması pH'daki değişiklikleri önlemek için gereklidir. Genellikle glukozu düşük ve LDH'sı yüksek sıvıların pH'sı düşüktür. PH'sı 7.20'den düşük bir plevral sıvı aspirasyonu sıvının pH'sının serum pH'sından 0.15 ünite düşük bulunması koşuluyla komplike sıvı anlamındadır. Parapnömonik sıvının pH'nın düşük bulunması, ampiyem ve septalı multiloküle sıvı gelişme riskini gösterir (38,49). Sıvı pH'nın <7.10 veya 7.0 den düşük ölçülmesi tüp drenaj endikasyonudur. Sistemik asidoz ve proteus enfeksiyonlarında sıvı pH'sı yarırsızdır.

Böyle bir sıvının etyolojisi şunlardan birisidir: Komplike parapnömonik plörezi, özefagus rüptürü, romatoid artirit, tüberküloz, malignite, hemotoraks, sistemik asidoz, paragonimiazis, sistemik lupus eritematozis ve ünitoraks. Plevral sıvı pH'nın 6,8'den düşük bulunması ampiyem veya özefagus ile plevra arasında bir fistül tanısına işaret eder. Ampiyemde asidoz nedeni, lökositlerden CO₂ ve laktik asit üretilmesidir (38,49).

2.5.5. PLEVRAL SIVI GÖRÜNÜMÜ:

Plevral sıvının tanısız değerlendirilmesinde sıvının görünümünün tanımlanması gereklidir. Normalde suya benzer görünümde, açık saman sarısı renginde ve berraktır. Sıvının transüda ve eksüda ayırımı makroskopik görünümüyle kabaca yapılabilir. Transüdalar genellikle berrak, çok

hafif sarı renktedir. Sıvıda protein miktarı arttıkça koyulaşır. Eksüdalarda hücre sayısı fazladır ve genellikle bulanıktır. Ampiyem sıvısı opak ve visközdür. Kolesterolde zengin sıvıların satene benzer bir görünümü vardır, şilöz sıvılar ise süt beyazdır (50).

Kanlı görünümü olan bir sıvıda öncelikle hematokrit sayımı yapılmalıdır. Sıvı hematokrit değeri periferik kan hematokritinin % 50'sinden fazla ise hemotoraks tanısı konur. Sıvı hematokriti % 1 den az ise sıvıdaki kan anlamlı değildir. Hematokrit değeri % 1'in üzerinde olan hemorojik sıvılarda düşünülecek üç tanı vardır;

a- Malignite,

b- Pulmoner emboli,

c- Travma,

Plevral sıvı bulanık, süt görünümde veya kanlı ise, santrifüj edildikten sonra süpernatantı incelenmelidir. Sıvının lipid analizi ayırıcı tanıyı sağlar, şilotoraksta hiç kolesterol kristali yoktur ve trigliserid düzeyleri yüksektir (>110 mg/dL), psödoşilotoraksta ise kolesterol düzeyi yüksektir (>200 mg/dL), kolesterol kristalleri görülebilir ve trigliserid düzeyi genellikle yüksek değildir (4).

Koku: Normalde plevral sıvı kokusuzdur. Sıvının kokusu iki tanının hemen konulmasını sağlayabilir; Ampiyemde plevra sıvısı cerahatli veya bulanık renktedir, yapışkandır. Anaerobik ampüyemler pis kokuludur. Amonyak kokusunda da ürinotoraks düşünülmelidir (51).

1. Pütrid veya fetid kokulu bir sıvı, olası bir anaerobik bakteriyel enfeksiyonu düşündürür.
2. İdrar kokusu ise ürinotoraksı işaret eder bu da daha sonra plevral sıvı kreatinin serum kreatininden yüksek bulunması ile kesinleştirilir (40).

2.5.6. PLEVRA SIVIDA HÜCRESEL DEĞERLENDİRME

Normal Değerler:

Normalde plevral sıvının miktarı kesin olarak bilinmemektedir. Tavşan ve farelerde yapılan hassas ölçümler sonucunda 0,1–0,3 µL/kg gibi değerler elde edilmiştir. İnsanlarda da miktarın benzer olduğu düşünülmektedir (21). Yine laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda plevral sıvıdaki toplam hücre sayısının 1500–2450 hücre/mL, hücre dağılımının ise % 59– 70 oranında mezotel hücresi, % 28–70 makrofaj, % 2–11 lenfosit, % 0–2 polimorf nüveli lökosit gibi geniş aralıkta olabileceği gösterilmiştir (12,50).

Patolojik Değerler

Tüberküloz dışı plevral sıvılarda her 100 lökosit karşılık 5'den fazla mezotel hücresi vardır. Tüberkülozda ise mezotel hücre sayısı çok azdır. Bazı parapnömonik plörezilerde ve plörodezis uygulanmış olgularda benzer durum söz konusudur. Lökosit sayısı transüdalarda mm^3 'de 1000'den azdır. Neoplastik veya tüberküloza bağlı sıvılarda mm^3 'de 500–2500 arasında değişir. Lökosit sayısının 100000'den fazla olması pyojenik enfeksiyon göstergesidir. Matür lenfosit hakimiyeti, neoplazm, lenfoma, pulmoner emboli, rezolüsyonda viral plöritis veya tüberkülozu destekler. Sıvıdaki lökosit sayısının % 50 den fazlasının küçük lenfositlerden oluşması, malignite veya tüberkülozu düşündürür. Plevral sıvıda tek tip lenfosit varlığında, kronik lenfositik lösemi veya lenfomadan kuşulanılmalıdır. Pnömoni, pulmoner emboli, intraabdominal abseler ile erken tüberküloz ve pankreatite eşlik eden sıvılarda polimorfonükleer hücre sayısında hakimiyet vardır. Bu duruma eşlik eden parankimal infiltrasyon durumunda bronşiyal karsinom düşünülmelidir (18,49). Plevral sıvıda % 10'un üzerinde eozinofil olması durumunda öncelikli olarak plevral boşlukta hava veya kan düşünülmelidir. Pulmoner embolide görülen kanlı plevral sıvılarda sıklıkla eozinofil görülebilir, ancak malignitelerdeki kanlı sıvılarda Hodgkin hastalığı dışında eozinofili görülmez (4).

Transüdaların % 15 ve eksüdaların % 40 kadarı serohemorajiktir. Hemorajik sıvılarda 5000-10000/ mm^3 'de eritrosit bulunur. Malign hastalıklar travma ve pulmoner emboliyi düşündürür. Bazofiller plevral sıvılarda nadir olup, bulunmasının tanısal olarak bilinen bir anlamı yoktur. Makrofajlar; monosit veya mezotel hücrelerinden kaynaklanır ve tanısal olarak bilinen bir anlamı yoktur. Plevral sıvıda plazma hücrelerinin yüksek oranda bulunması multipl miyelomada görülebilir (52).

Bakteriyolojik Testler: Sıvıdan bir organizmanın izolasyonu etyolojiyi kesin ortaya koyar. Plevral sıvı kültürünün sensitivitesi % 10–35 arasında bulunmaktadır. Kültür öncesi olabildiğince fazla volümde sıvının konsantrasyonu, sonuç alma oranını yükseltir. Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitiflerde rastlanan plörezilerde, tüberküloz basili izolasyonu daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Bu durumun plevral sıvının miktarının ve immün yetmezliğe bağlı olarak basil sayısının plevral boşlukta fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir(53).

Sitolojik Analiz: Tanı konmamış her eksüdatif plevral sıvının sitolojik analizi yapılmalıdır. Plevral sıvıda malign hücrelerin görülmesi, paryetal veya visseral plevraya tümör invazyonunu gösterir. Malign plörezilerin % 40-87'sinde plevral sıvıda malign hücre saptanabilir. Bunların % 60'ında ilk torasentezde malign hücre görülebilir. İlk muayenede malignite kuşkusu olmayan

sıvıdan, tekrarlanan torasentezlerde malignite tanısı düşük (<% 3) iken kuşkulu sonuç durumunda, üç kez plevral sıvı alındığında pozitiflik oranı % 80-90'a ulaşabilir. Pozitiflik malignite türüne göre de değişebilir. Hodgkin Hastalığı, epidermoid kanser ve sarkomada pozitiflik oranı düşük iken adenokarsinomda yüksektir. Pozitif malign sitoloji, tanı kadar prognoz hakkında da bilgi verir (54).

2.5.7. KOLESTEROL TRİGLİSERİD

Eksüda tanısında kullanılacak yöntemlerden bir diğeri de plevral sıvı kolesterol miktarının 55 mg/dL değerinin üstünde olması ve plevra/serum kolesterol oranının 0,3'ün üstünde olmasıdır. Plevral sıvıda kolesterol düzeyinin transüda-eksüda ayırımında kullanılması çeşitli araştırmalarda ele alınmış, plevral sıvı kolesterol ve plevral sıvı/serum kolesterol oranının transüda-eksüda ayırımında yararlı olduğunu ve Light kriterleri ile ayırım yapılamayan olgularda katkısı olacağı bildirilmiştir.

Plevral sıvı bazen süt gibi veya bulanık görünümde olabilir. Böyle bir sıvı santrifüj edildikten sonra süpernatant berraklaşıyorsa sıvı ampiyemdir, bulanık sütlü ise şilotoraks yada şiliform sıvıdır. Süpernatantta bulanıklık devam ediyorsa lipit çalışması yapılmalıdır. Şilotoraks tanısı en iyi şekilde plevral sıvıda trigliserit düzeyinin ölçülmesiyle konabilir. Trigliserit düzeyi 110 mg/dL üzerinde ise şilotoraks düşünülmelidir. Eğer düzey 50- 110 mg/dL arasında ise lipoproteğin analizi istenmelidir (55).

2.5.8. TOTAL BİLİRUBİN

Transüda-eksüda ayırımında yararlı olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmış ve plevra sıvısı/serum total bilirubin oranı 0,6'nın üzerinde olması eksüda lehine değerlendirilmiştir. Bilirubin transüda-eksüda ayırımında yararlı bir parametre olabilir ancak Light kriterlerinden üstün değildir (55).

2.5.9. PLEVRAL SIVILARDA AYIRICI TANI

Plevral sıvılar birçok hastalığın bir bulgusu veya komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Plevral sıvılı hastada ilk yapılacak işlerden biri transüda eksüda ayırımı yapmaktır. Transüda artmış hidrostatik basınç veya azalmış onkotik basınç sonucu gelişir. Eksüda ise artmış damar permeabilitesinin sonucudur. Plevral sıvı ve serumda laktik asit dehidrogenaz ve protein miktarının eşzamanlı bakılması ile transüda eksüda ayırımı yapılabilir. Light kriterleri olarak bilinen üç kriterden en az birinin olması eksüda, hiç birinin olmaması ise transüda tanısı koydurur. Klinik olarak transüdatif plevral sıvı beklenen, fakat Light kriterlerine göre eksüda tespit edilen hastada serum ve plevral sıvı albumin seviyelerine bakılmalıdır. Serum ve plevral sıvı albumin değerleri arasındaki fark 1,2 gr/dL üzerinde ise transüdatif sıvı düşünülmelidir (18,35,40). Transüdatif ve eksüdatif plevral sıvı sebepleri tablo halinde verildi (Tablo 1).

Tablo 1. Transüdatif ve eksüdatif plevral sıvı nedenleri

Transüdatif Plevral Sıvıya Sebep Olan Hastalıklar

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

Eksüdatif Plevral Sıvıya Sebep Olan Hastalıklar

1-Neoplastik hastalıklar

- Metastatik hastalık(akciğer,meme)
- Mezotelyoma
- Lenfoma

2-İnfeksiyöz hastalıklar

- Bakteriyel enfeksiyonlar(parapnömonik)
- Tüberküloz
- Fungal(Aspergillozis,blastomikozis,kriptokozis,histoplazmoz)
- Viral
- Paraziter(kist hidatik,amebiyazis,askariyazis,paragonimiyazis)
- Diğer(aktinomikozis, nokardiyozis,abdominal abseler)

3-Kardiyovasküler hastalıklar

- Koroner arter bypass cerrahisi
- Postkardiak injuri sendromu
- Perikardial hastalık
- Pulmoner emboli

4- Gastrointestinal hastalıklar

- Pankreas hastalıkları(pankreatit,pankreas psödokisti)
- Özofagus perforasyonu
- Abdominal cerrahi
- Diafragma hernisi
- Karaciğer transplantasyonu
- İntrahepatik,intrasplenik,subfrenik apse
- Endoskopik varis skleroterapisi

5- Kollajen vasküler hastalıklar

- Romatoid plörezi
- Sistemik Lupus Plörezi
- İlaca bağlı lupus
- Sjögren Sendromu
- Churg-Straus Sendromu
- Wegener Granulomatozu
- Ailevi Akdeniz Ateşi
- İmmunoblastik Lenfadenopati

6- Kadın Hastalıkları ve Doğum

- Overin Hiperstümlasyon Sendromu
- Postpartum plevral sıvı
- Meigs Sendromu
- Endometriazis
- Fetal plevral sıvı

7- Lenfatik Sistem Hastalıkları

- Şilotoraks
- Sarı tırnak sendromu
- Lenfanjiomiyomatozis

8- İlaçlara Bağlı Plevra Hastalıkları

- | | | |
|-----------------|---------------|---------------------|
| -Nitrofurantoin | -Dantrolen | -Ergot Alkoloidleri |
| -Metiserjit | -İnterlökin-2 | -Mitomisin |
| -Amiodaron | -Klozapin | -Prokarbazin |
| -Metotreksat | -Bromokriptin | -Bleomisin |

9-Diğer Hastalıklar

- Asbeste maruz kalma
- Akciğer transplantasyonu
- Kemik iliği transplantasyonu
- Radyasyona maruz kalma
- ARDS
- Sarkoidoz
- Üremi
- Amiloidoz
- Whipple Hastalığı
- Torakotomi
- Ekstramedüller hematopoez
- Sfiliz
- İatrojenik plevral sıvılar
- Mediastinal kist rüptürü
- Elektrik yanıkları

2.6. PLEVRAL SIVILARDA TEDAVİ VE PLÖRODEZİS

Plevral sıvı tedavisi sebep olan hastalığa göre değişir. Bu hastaların tedavisinde dahiliye, göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi doktorları ayrı ayrı veya birlikte rol alır. Benign plevral sıvılar çoğunlukla sistemik hastalıklardan kaynaklandığı için tedavileri primer etiyolojiye yöneliktir. Konjestif kalp yetmezliğinde, sol kalp kontraktilitesini arttırmak veya diüretik kullanımı, plevral sıvının yok olmasına neden olur. Eğer sıvı nefes darlığına yol açacak kadar fazla ise torasentez ile boşaltılabilir. Parapnömonik sıvılar antibiyotik tedavisi ile düzelebilir, fakat ampiyemler drene edilmelidir.

Malign plevral sıvısı olan hastalarda yaşam beklentisi çok kısadır. Chernov ve Sahn'ın (56) yaptıkları çalışmada beklenen ömür $3,1 \pm 0,5$ ay olup, medyan sağkalım 2,2 aydır. Hastaların % 54'ü ilk bir ay içinde, % 84'ü ise altı ay içinde kaybedilmiştir. Bu kalan sürede hastaların nefes darlığından kurtulması gerekmektedir. Cerrahi dışı yöntemlere (kemoterapi, radyoterapi) iyi yanıt veren malign hastalıklarda, tedaviyle birlikte sıvı da geriler. Lenfomalardan kaynaklanan şilotoraks veya plevral sıvı ve küçük hücreli akciğer kanserinden kaynaklanan plevral sıvı bu grupta kabul edilir. Malign plevral sıvısı olan hastaların sadece torasentez veya toraks kateter drenajı ile tedavileri mümkün değildir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda (>% 80) plevral sıvı kısa sürede tekrarlar. Toraks kateter drenajına plörodezis eklenmesi gerekmektedir (57).

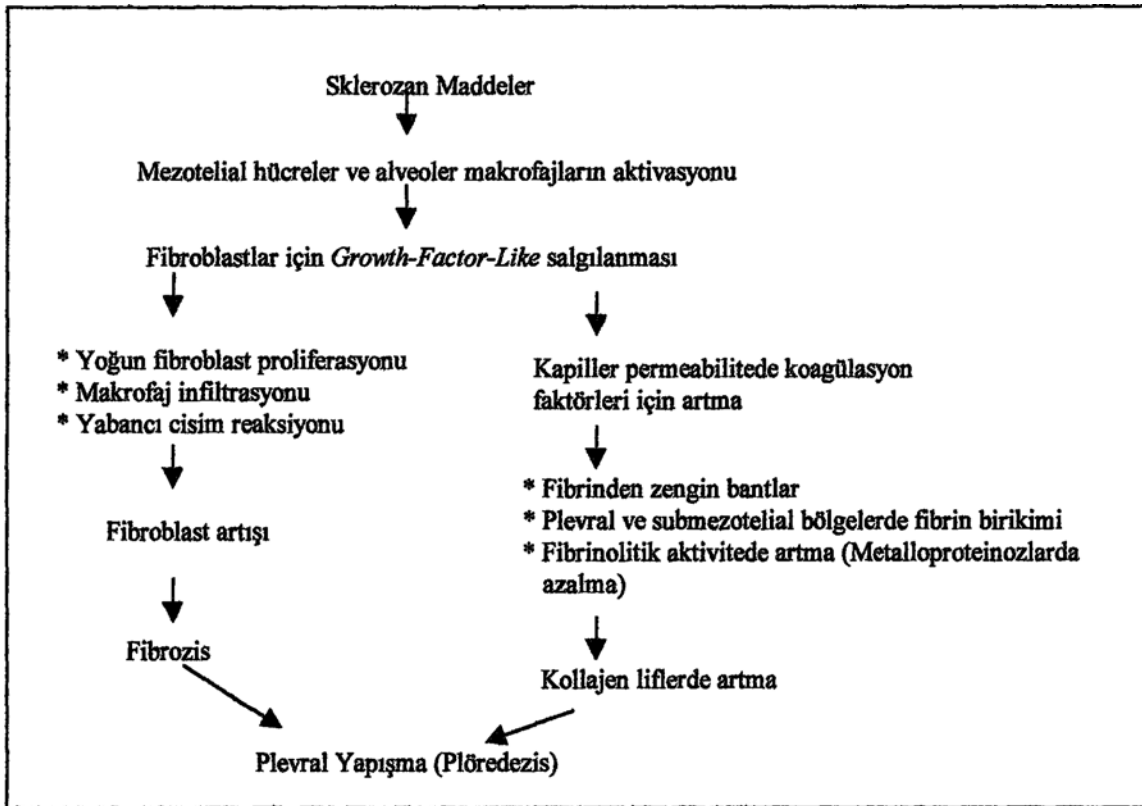
Kimyasal Plörodezis

Kimyasal plörodezis plevral fibrozisi stimule etmek amacı ile plevral aralığa kimyasal olarak etkili sklerozan bir ajanın verilerek plevral yaprakların birbirine yapışmasını sağlama işlemidir. Bu amaçla ilk olarak küf, formalin, parafin, okaliptüs yağı, Sudan IIIA, magnezyum oksit, alkol ve eter gibi maddeler denenmiştir (58). Sonraları bu gün de güncelliklerini koruyan talk, antineoplastik ilaçlar, tetrasiklin ve deriveleri ile *Corynebacterium Parvum* kullanıma girmiştir (Tablo 2 -3).

Tablo 2. Plöredezis amacıyla kullanılan maddeler (58)

Biyolojik maddeler	Antineoplastik İlaçlar
Corynebacterium Parvum	Bleomisin
Beta interferon	Nitrojen mustart
Alfa İnterferon	Sisplatin
OK - 432	Mitomisin
İnterlökinler	Antibiyotikler
İnterlökin 2	Tetrasiklin
BCG	Doksisiklin
Radyoizotoplar	Talk
Altın 198	Kemohipertermi
Fosfor 32	Nd-YAG Lazer
Antimalariyal ilaçlar	Otolog Kan Transfüzyonu
Quinacrine	
Mepakrin.	

Tablo 3. Fibrozisin mekanizması (58).



İntraplevral talkın ilk defa 1935 yılında kullanıldığı belirtilmektedir (59). Kennedy ve arkadaşlarının, pnömotoraks ve plevral sıvıda talk ile yaptıkları çalışmada %100'e yakın başarı oranları ile talkı günümüze kadar taşımışlar (60). Tetrasiklin intraplevral olarak ilk defa 1965 yılında kullanılmış, ancak 1990'lı yıllarda tetrasiklin üretimindeki kısıtlılıklar ilginin diğer sklerozan ajanlara yönelmesine neden olmuştur (61). Tetrasiklin ve derivelerinin etkinlikleri yüksek değildir ve daha güçlü bir etkinlik için kullanılmaları gereken yüksek dozda atelektazi veya mortalite sebebi olabilen hemotoraks veya fibrotoraksa yol açabilmektedir. Antineoplastik ilaçlardan en çok kullanılan bleomisin ise oldukça pahalı olup yapılan deneysel çalışmalarda normal histolojiye sahip plevrada plörodezis oluşturmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle malign plevral sıvı haricinde benign plevral sıvı veya pnömotoraksta tercih edilmez. Sıvı talk'ın tavşanlarda çok etkili bir sklerozan olduğu ve tetrasiklin derivelerinde gelişebilen hemotoraksa sebep olmadığı bildirilmiştir (62,63).

Tüp Torakostomi: Plevral sıvılarda veya tüp takılmasını gerektirecek düzeyde olan pnömotoraksler da farklı lokalizasyonlardan uygulanmaktadır. Pnömotorakslarda lokal anestezi altında ön koltuk altı çizgisi hizasında ikinci veya beşinci interkostal aralıktan konur, bu esnada subklavian ven hasarı olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Plevral sıvılarda lokal anestezi altında arka koltukaltı çizgisi hizasında sekizinci veya dokuzuncu interkostal aralıktan sıvının en alt seviyeden alındığı lokalizasyondan konur. Göğüs tüpü plevral sıvılarda ideal olarak arkaya diafragmaya doğru yönlendirilir. Sıvı boşaltıldıktan sonra akciğerin tam re-ekspansiyonunu göstermek için radyolojik teyit sağlanır (64,65). Tüp torakostomi ile kimyasal plörodezis yapılacaksa akciğer tam ekspansiyon olana kadar ve plörodezisde günlük drenaj 100 cc'nin altına inene kadar beklenir. Sistemik analjezi uygulanır veya göğüs tüpü aracılığı ile verilen serum fizyolojik içinde sklerozan ajan lokal anestezikle birlikte veya tek başına plevral boşluğa verilir. Göğüs tüpü birkaç saat süre ile klemplenir veya askıya alınır, sonrasında spontan drenaj ile birlikte -10,-20 cm H₂O negatif basınç uygulanabilir. Eğer plörodezis işleminden 72 saat sonra drenaj devam ediyor ise sklerozan ajanın ikinci dozu denenebilir (66). Tüpün içindeki hava hareketi, su içindeki baloncuklaşma tamamen kesildiğinde ve günlük drenaj 100 cc'nin altına düştüğünde göğüs tüpü çekilir. Bu aşamada klinisyene göre ya tüp direk negatif basınçla aspire edilerek çıkarılır, ya da klempe edilerek 24 saat beklenir ve olayın tekrarlamadığından emin olunduktan sonra negatif basınçla aspire edilerek çıkarılır.

Talk Plörodezis

Talk genellikle <50µm değişik parçacık hacmi ile asbestsiz olarak üretilir. Talkın kuru ısı, x ışınlanması ve etilen oksid gaz ile etkili sterilizasyonu sağlanır. Sterilize talk eczane raflarında en az 1 yıl kültür negatif olarak kalır. Talk süspansiyon veya toz halinde olmak üzere iki şekilde uygulanır (67).

a) Talk plörodezisde mekanizma: Metabolik olarak aktif mezotel hücrelerine talkın bağlanmasıyla interlökin-8 orjinli nötrofiller plevral boşluğa geçerler. Bu genellikle makrofaj birikiminden sonra olur. Talk ile uyarılan makrofajlar interlökin-8 ve makrofaj kemoatraktan protein-1 salınımına neden olur. Mezotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin bulunmasıyla inflamatuvar cevapta artış görülür. Başarılı bir talk plörodezisinde plevral fibrinolitik aktivite azalır bu da koagülasyon basamaklarının rolünün önemini gösterir. Sonuç olarak talkın uygulanmasından sonra mezotel hücrelerinden köken alan plevral sıvıdaki fibroblast büyüme faktöründe hızlı bir artış görülür (68).

b) Talk insüflasyonu: Malign sıvılarda plevral boşluk içine talk verilmesinde en yaygın yöntem olup genellikle torakoskopik yardım altında yapılan toz şeklinde talk uygulamasıdır. Sıklıkla 5 mg'lık doz önerilir. 24-32F bir göğüs tüpü daima takılır. Plevral sıvı 100 ml'nin altına düşünceye kadar göğüs tüpü bekletilir. Bu miktarın altında ise tüp çekilebilir. Uygulama metodu analiz edildiğinde insüflasyon uygulama ile süspansiyon şeklinde uygulama yöntemlerinin başarı oranları % 91 gibi benzer bulunmuştur (63,68).

c) Talk süspansiyonu: Süspansiyon, talkın serum fizyolojik (SF) ile karıştırılması ile yapılır. 10 ile 250 ml arasında değişen hacimlerde serum fizyolojik kullanılmaktadır. Standart göğüs tüpleri 18-24F sulandırılmış talk ile plörodezisde başarı ile kullanılmaktadır. 100 ml SF içinde 4-5g'lık bir talk göğüs tüpü içinden verilir. Plörodezisten 48-72 saat sonra drenaj hala devam ediyorsa aynı doz tekrar uygulanabilir (63,68).

d) Talk plörodezisin komplikasyonları: Talk süspansiyonu ile işlemlerin % 0-11'inde ampiyem bildirilmişken, talk insüflasyon uygulaması ile hastaların % 0-3'ünde ampiyem rapor edilmiştir. Aritmi, kardiyak arrest, göğüs ağrısı, myokard infarktüsü ya da hipotansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlar kaydedilmiştir. Bu komplikasyonların işlemlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya talk ile ilişkisi tam olarak belirlenememiştir. ARDS, akut pnömoni ve solunum yetmezliği talk pudra ve talk süspansiyonundan sonra bildirilmiştir (69).

Plörodezisde başarı: Kimyasal plörodezis sonrası 24 saatlik bir periyotta göğüs tüpünden <100 ml'den daha az drenajın olması plörodezisin başarılı olduğunu gösterir. Drenajın 250 ml'den daha fazla olduğu durumlarda ikinci bir kimyasal plörodezis ihtiyacı duyulmaktadır. Şayet yapılan plörodezis yetersiz olmuş ise veya plörodezis sonrası rekürrens gerçekleşmiş ise bu başarısız plörodezis olarak kabul edilir ve birkaç alternatif göz önüne alınabilir. Bunlar arasında göğüs tüpünden sklerozanların verilmesi veya torakoskopik yolla plörodezisin yeniden tekrarlanması plöroperitoneal şant veya plörektomi bu alternatifler arasında sayılabilir (32).

Plörodezis uygulanan durumlar: Tekrarlayan spontan pnömotoraks, malign pleural sıvı, inatçı benign pleural sıvı, tanı konulamayan pleural sıvı, radyoterapiden sonra oluşan pleural sıvı ve şilotoraks plörodezis uygulanan durumlardır (66).

Plörodezise Yanıtın Değerlendirilmesi:

1. Tam Yanıt: Göğüs radyogramında akciğer tam ekspansiyon ve pleural sıvı toplanmasına ait bulgu yok.
2. Kısmi Yanıt: Pleural sıvı toplanması mevcut ancak drenaj tekrarına gereksinim yok
3. Yetersiz Yanıt: Pleural sıvı toplanması mevcut ve drenaj tekrarı gerekli (66).

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Patoloji spesmenleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelendi.

Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Çalışma planı oluşturulduktan sonra Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı (Karar No: 18/02/2008-02). Proje finansmanı için üniversite Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP) başvuru yapıldı ve destek alındı.

Deneysel Hayvanları

Çalışmada 21 adet ortalama 3.433 gr ağırlığında Yeni Zelanda türü erkek veya dişi albino tavşan kullanıldı. Kullanılan deneysel hayvanlarında seçim kriteri olarak yapılacak cerrahi işlemin daha kolay yapılacağı düşünülmesi yanında üniversite imkanları da göz önünde tutuldu. Çalışma sırasında etik kurallar ve hayvan sever derneklerin istekleri dikkate alındı.

Anestezi

Denekler ketamin HCL (ketamin % 2-5) 35 mg/kg intramusküler induksiyon ve ksilazin (Rampun ®% 250cc Bayer Türk İlaç A.Ş) 5 mg/kg intramusküler idame olacak şekilde genel anestezi sağlandı.

Cerrahi Protokol

Bu çalışmada 21 adet Yeni Zelanda türü albino erkek veya dişi tavşan kullanıldı. Tavşanlar 4 gruba ayrıldı. Her bir gruptaki tavşan sayısı eşitti (N=5). Bir adet tavşan taze kan temininde kullanıldı.

Tavşanlar deneye katılmadan önce kayıtlar için kulağından numara ile numaralandırılıp ağırlık (gram-gr) olarak kaydedildi (Resim1). Genel anestezi altında, sol hemitoraksı traş edilip betadin solusyonuyla temizlendi. Steril şartlarda bütün tavşanlara sağ yan yatar pozisyonda sol hemitoraksına 16 F toraks kateteri uygulandı (Resim2). Cerrahi prosedürler tabloda verildi (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre yapılan cerrahi prosedürler

Gruplar	Grup Sayısı	Cerrahi Prosedür
Kontrol Grubu (G 1)	5	Toraks dreni yerleştirilip 3 ml/kg dozunda 10cc distile su kateterden verildi. İçine 3 diziem lidokain konuldu. Bir saatlik gözlemin ardından dren aspire edilerek çekildi ve 28 günlük takibe alındı.
Heterolog Kan Grubu (G 2)	5	Toraks dreni yerleştirilip 1 ml/kg dozunda heterolog taze kan distile su ile 10cc'ye tamamlanarak kateterden verildi. İçine 3 diziem lidokain konuldu. Bir saatlik gözlemin ardından dren aspire edilerek çekildi ve 28 günlük takibe alındı.
Rifamycin Grubu (G 3)	5	Toraks dreni yerleştirilip 20 mg/kg dozunda rifamycin distile su ile 10cc'ye tamamlanarak kateterden verildi. (Rifamycin içinde lidokain olduğu için aynı oranda diğer gurublara konuldu). Bir saatlik gözlemin ardından dren aspire edilerek çekildi ve 28 günlük takibe alındı.
Talk Grubu (G 4)	5	Toraks dreni yerleştirilip 70 mg/kg dozunda steril sıvı talk distile su ile 10cc'ye tamamlanarak kateterden verildi. İçine 3 diziem lidokain konuldu. Bir saatlik gözlemin ardından dren aspire edilerek çekildi ve 28 günlük takibe alındı.

Tavşanlara toraks kateteri takıldıktan sonra drenin konumunu değerlendirmek ve işlem sonrası toraks kateteri çekildikten sonra pnömotoraks açısından kontrol PA akciğer filmleri aldırıldı (Resim 3 ve 4).

28 günlük takip sonrasında 4 gruptaki 20 tavşan yüksek doz anestezi ile öldürüldü, daha sonra sakrifiye edilerek ilaç verilen hemitorakstaki makroskopik yapışıklıklar sternotomi yapılarak (Resim 5) her bir grup için gözlemlendi. Mikroskopik olarak patoloji spesmenleri Haematoksilen-Eosin (H-E) ve Mason Trikhrom (M-T) ile boyanıp incelenmek üzere Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderildi.

Grubların makroskopik ve mikroskopik skorlaması tabloda verilen değerler kriter alınarak yapıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Grubların makroskopik ve mikroskopik olarak skorlaması

MAKROSKOBİK		MİKROSKOBİK	
SKOR 0	Normal plevra boşluğu	SKOR 0	İnflamasyon ve fibrozis = Hiç yok
SKOR 1	Plevral boşluğun inflamasyonu, adezyon yok	SKOR 1	İnflamasyon ve fibrozis = Minimal
SKOR 2	Birkaç dağınık adezyon	SKOR 2	İnflamasyon ve fibrozis = Hafif
SKOR 3	Yaygın dağınık adezyon	SKOR 3	İnflamasyon ve fibrozis = Orta
SKOR 4	Plevral boşluğun adezyonlarla tamamen obliterasyonu	SKOR 4	İnflamasyon ve fibrozis = Belirgin



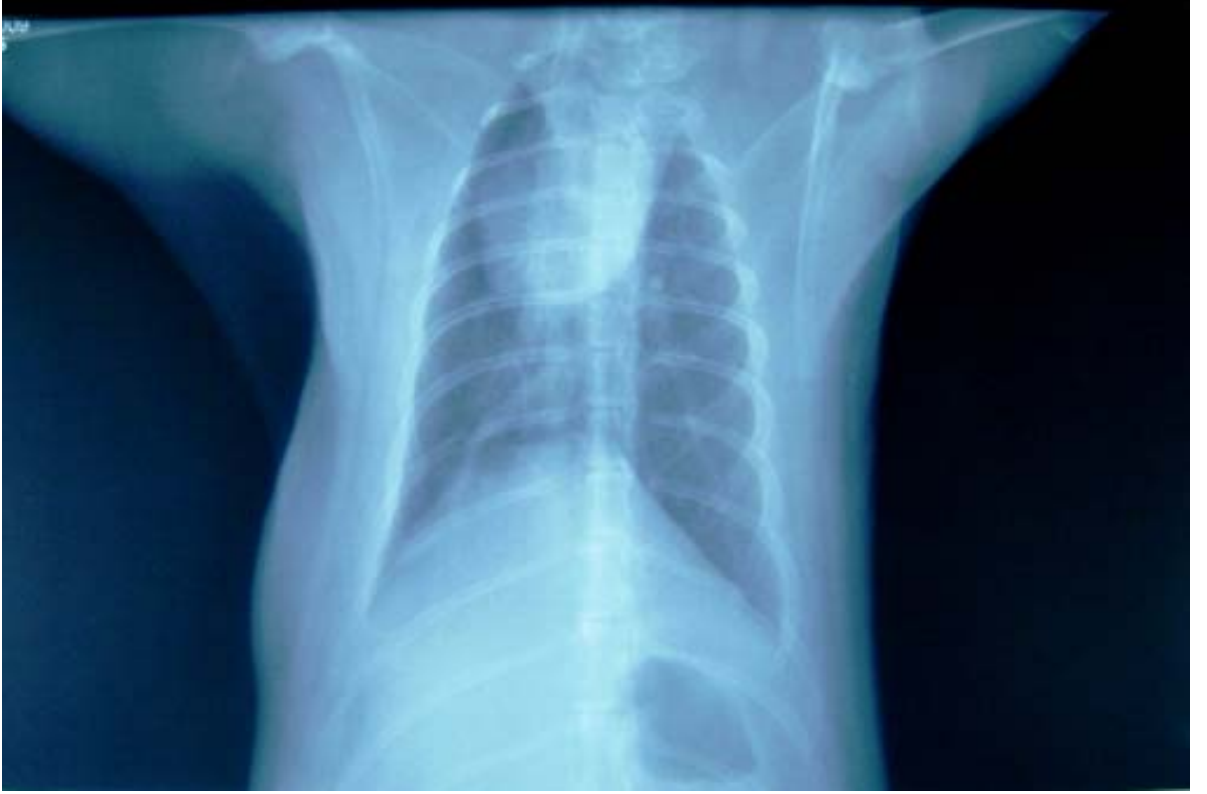
Resim 1. Numaralandırılmış Yeni Zelanda türü albino tavşan



Resim 2. Toraks kateteri takılı tavşan



Resim 3. Toraks kateterli PA-AC filmi



Resim 4. Toraks kateterini çekim sonrası kontrol PA-AC filmi



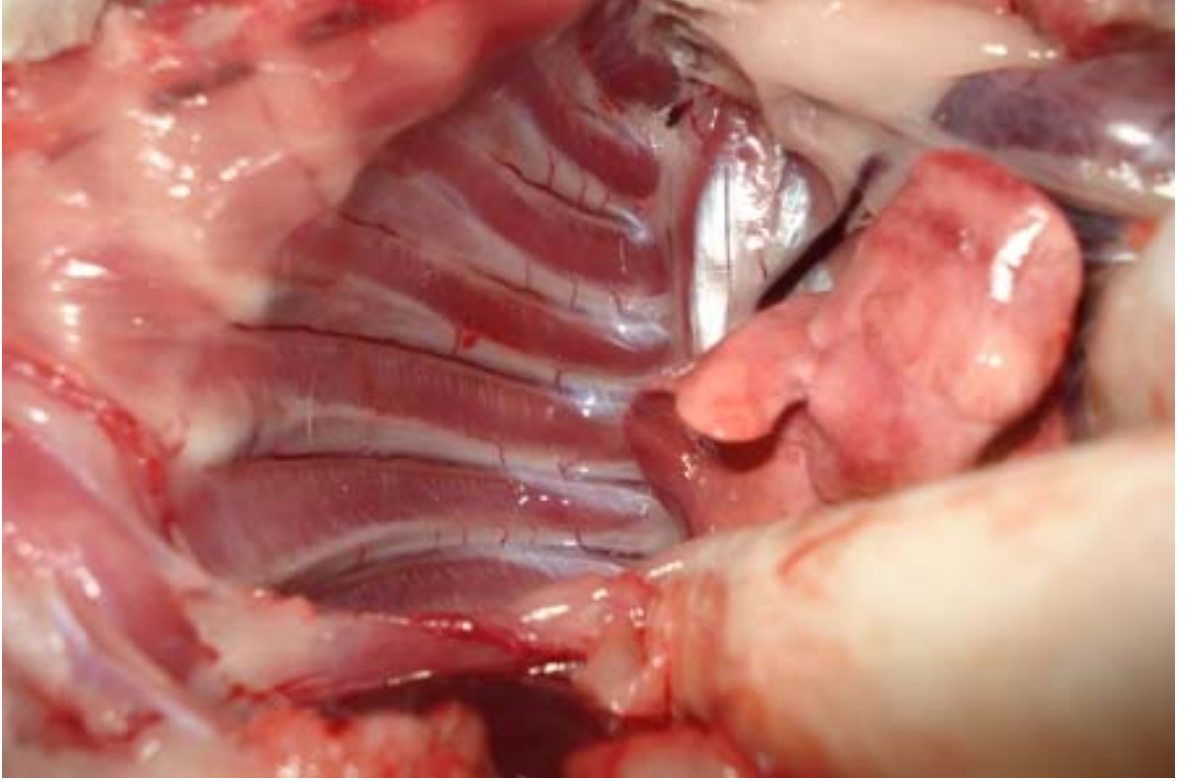
Resim 5. Tavşanda sternotomi insizyonu

İstatistiksel Analiz

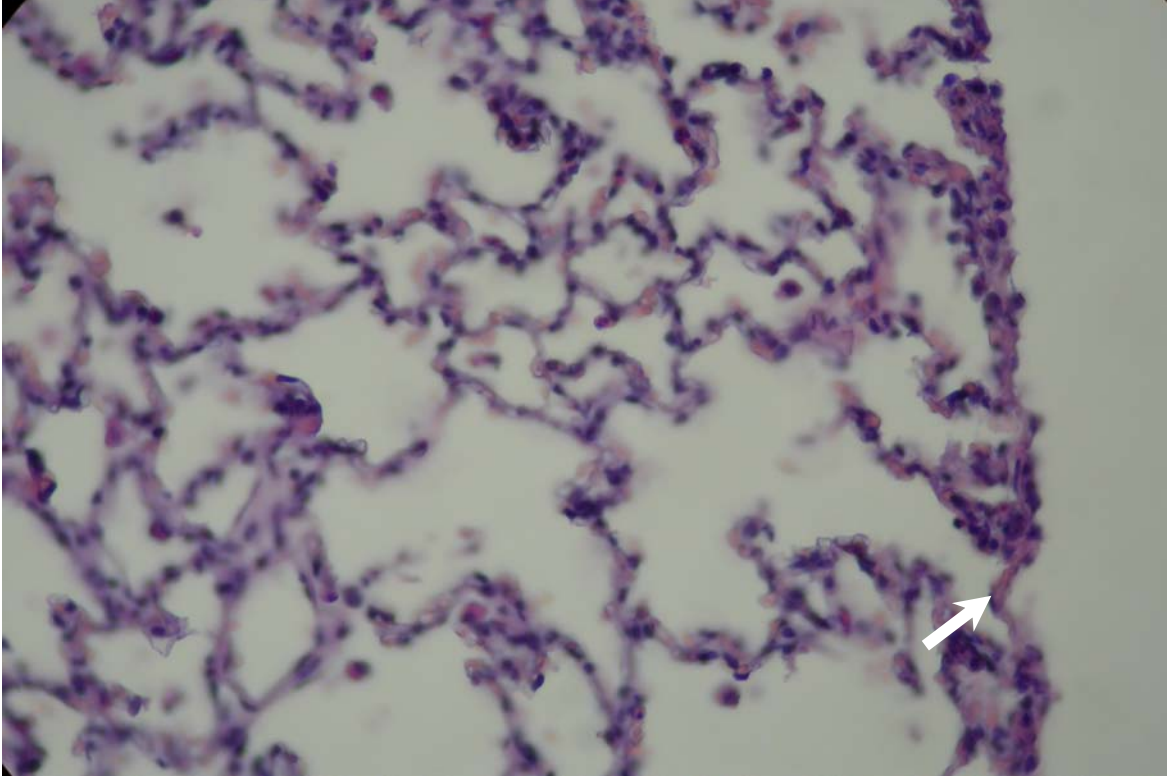
İstatistiksel verilerin analizinde veriler SPSS 13,0 paket programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler tablo ve grafiklerle gösterildi. Grupların karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analiziyle yapıldı. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi kabul edildi.

3. BULGULAR

Kontrol grubunun (G1) makroskopik gözleminde (Resim 6) gruptaki beş tavşanda da normal plevra boşluğu (skor 0) ile karşılaşıldı. Mikroskopik incelemede (Resim 7) beş tavşanın üçünde inflamasyon ve fibrozis hiç (skor 0) gözlenmedi, ikisinde minimal derecede inflamasyon ve fibrozis (skor 1) gözlendi.

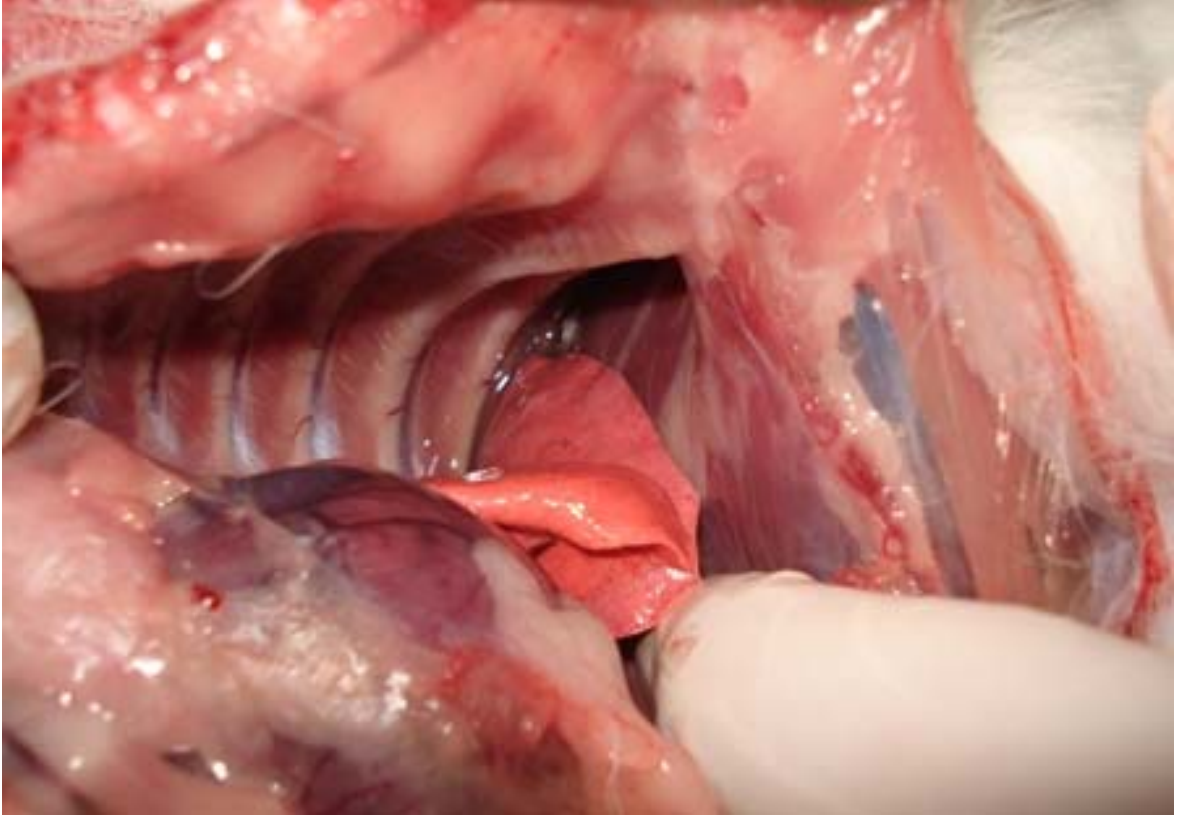


Resim 6. Kontrol grubu (G1).

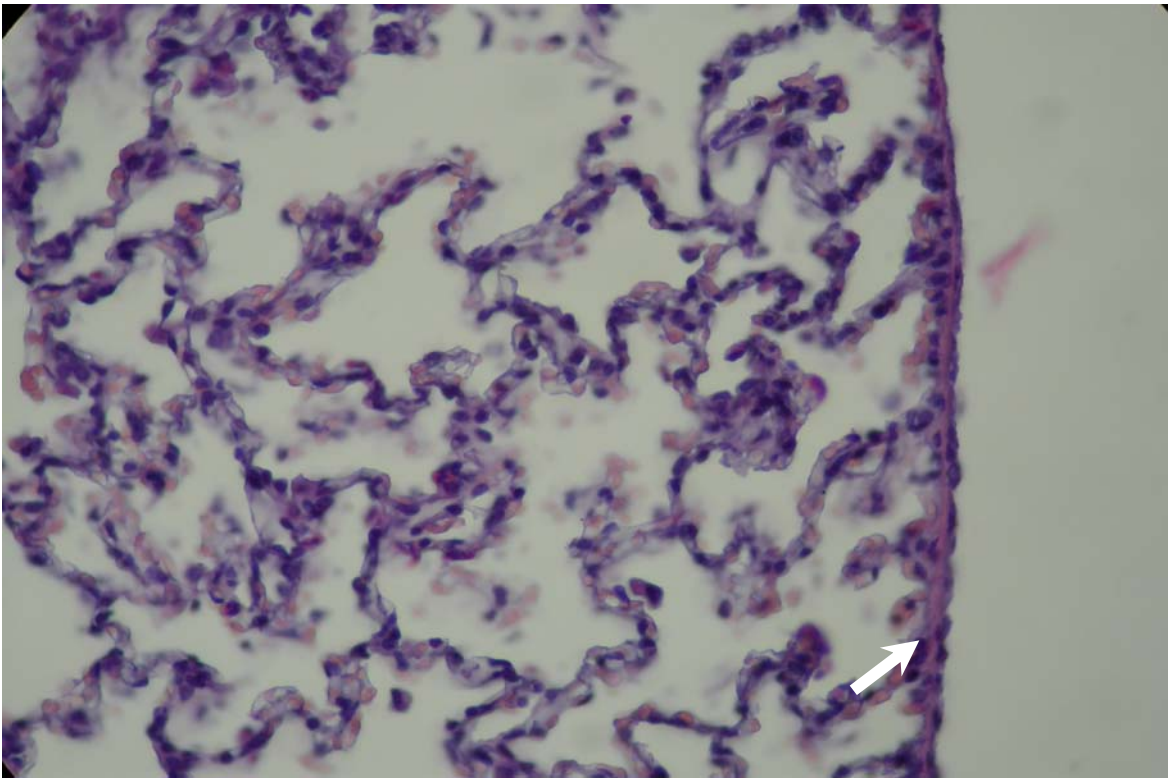


Resim 7. Grup 1 Mikroskopik incelemede normal plevra görünümü (H-E 400).

Heterolog kan grubunun (G2) makroskopik gözleminde (Resim 8) gruptaki beş tavşanın ikisinde inflamasyon ve fibrozis (skor 0) gözlenmedi, ikisinde plevral boşluğun adezyon olmadan inflamasyonu (skor 1), birinde birkaç dağınık adezyon (skor 2) gözlendi. Mikroskopik incelemede (Resim 9) beş tavşanın ikisinde inflamasyon ve fibrozis (skor 0) gözlenmedi, ikisinde minimal derecede inflamasyon ve fibrozis (skor 1) gözlendi, birinde hafif derecede inflamasyon ve fibrozis (skor 2) gözlendi.

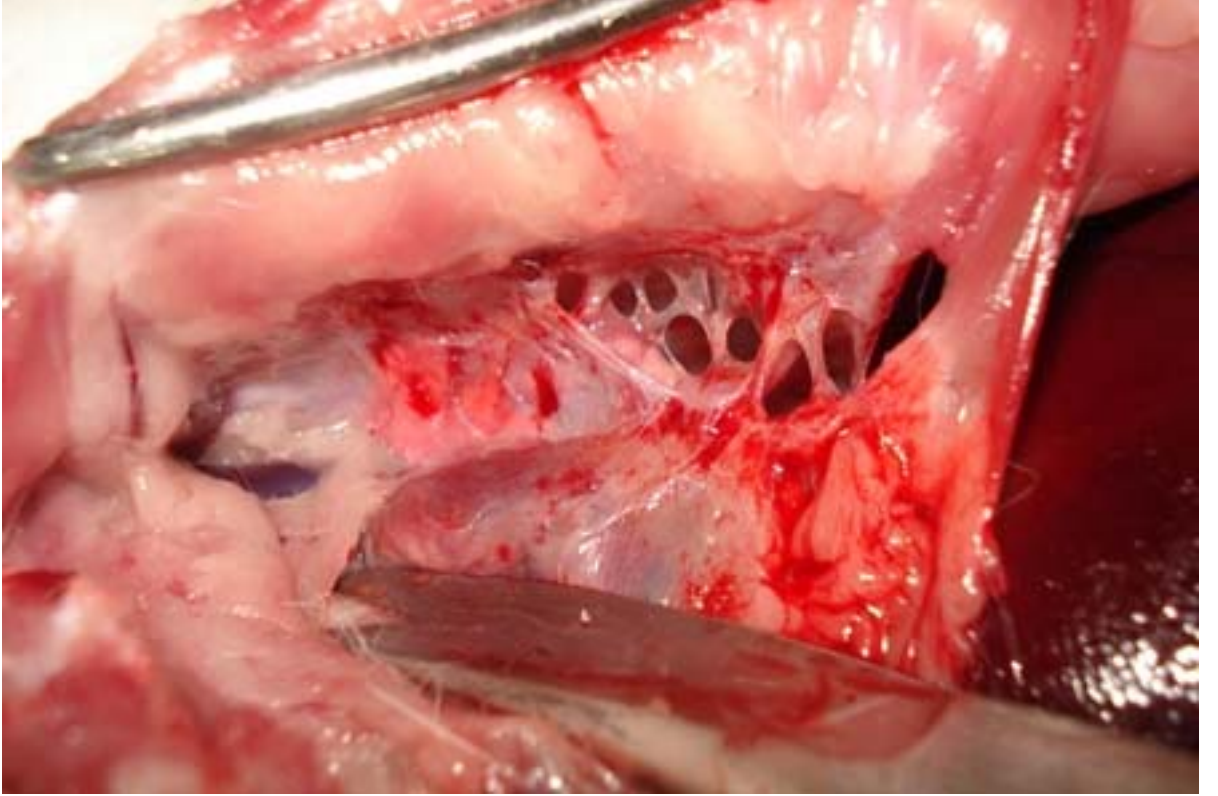


Resim 8 . Heterolog kan grubu (G2)



Resim 9. Grup 2 Mikroskopik incelemede minimal plevral fibrozis görünümü (H-E 400).

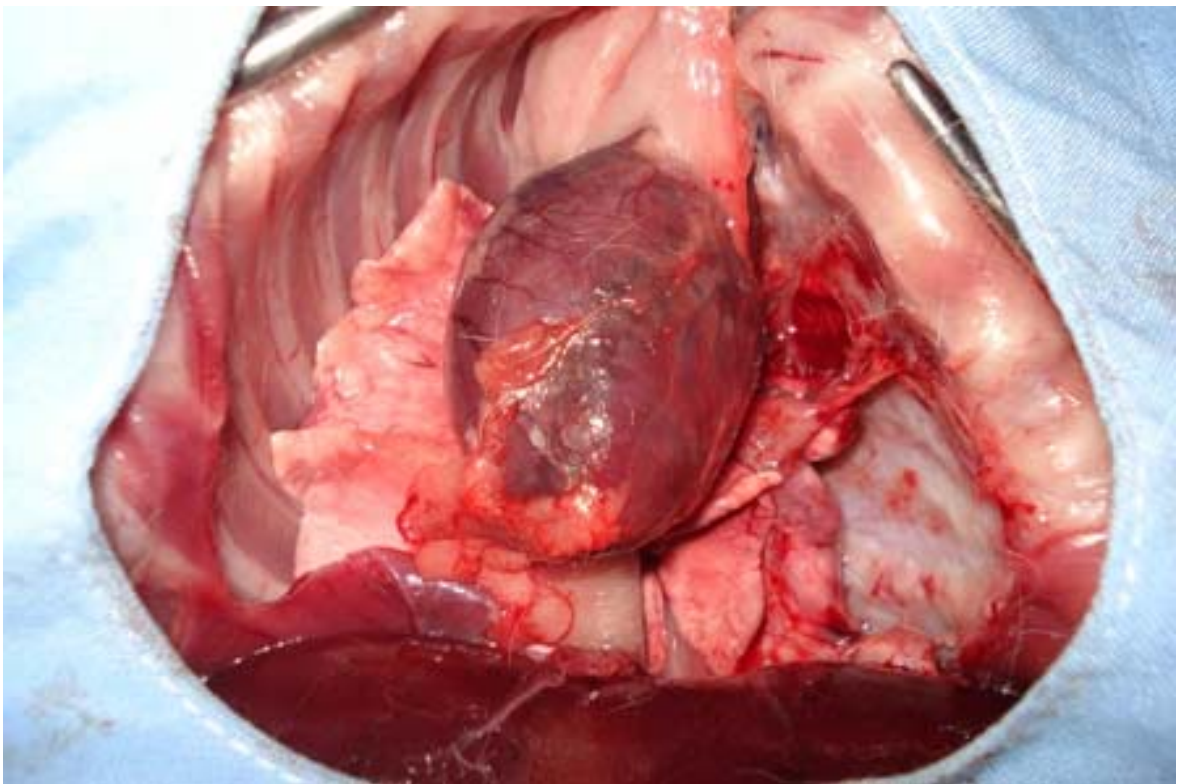
Rifamycin grubunun (G3) makroskopik gözleminde (Resim 10a-b-c) gruptaki beş tavşanın dördünde plevral boşluğun plevral adezyonlarla tam obliterasyonu (skor 4), birinde yaygın dağılık adezyon (skor 3) gözlemlendi. Mikroskopik incelemede (Resim 11a-b) beş tavşanın dördünde inflamasyon ve fibrozis belirgin (skor 4), birinde orta derecede inflamasyon ve fibrozis (skor3) gözlemlendi.



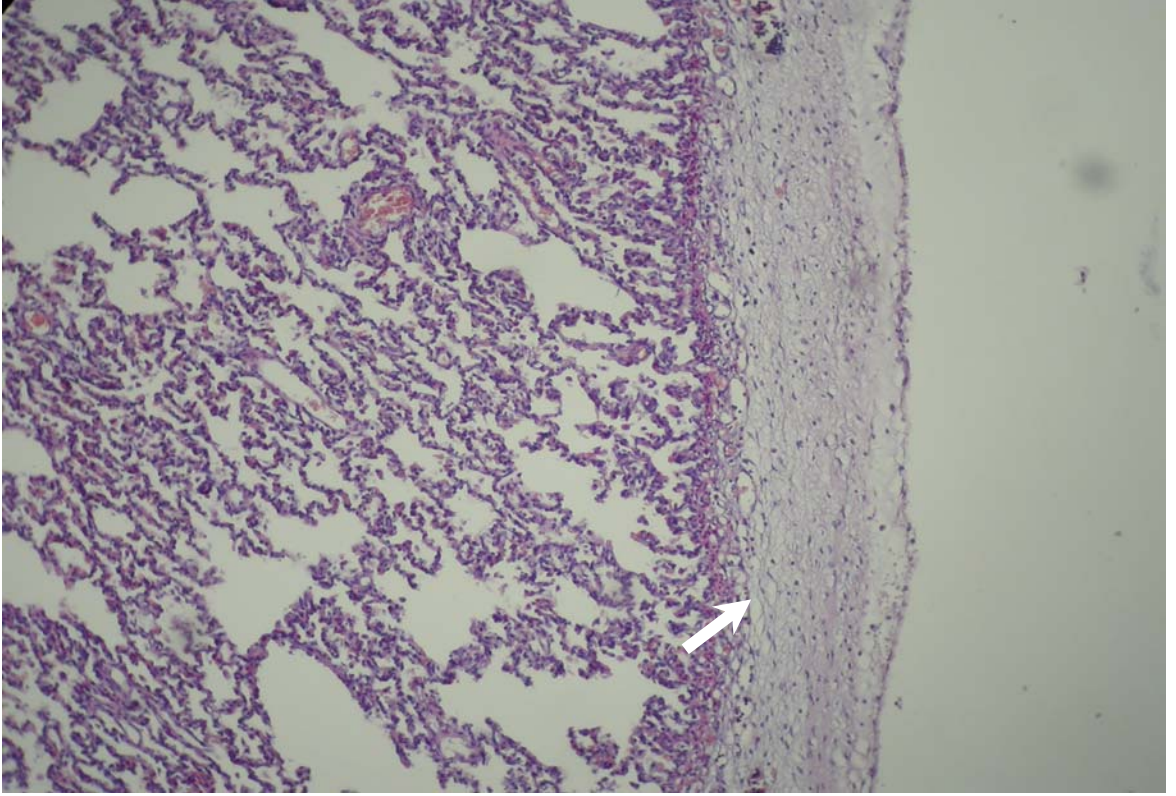
Resim 10 a : Rifamycin grubu (G3)



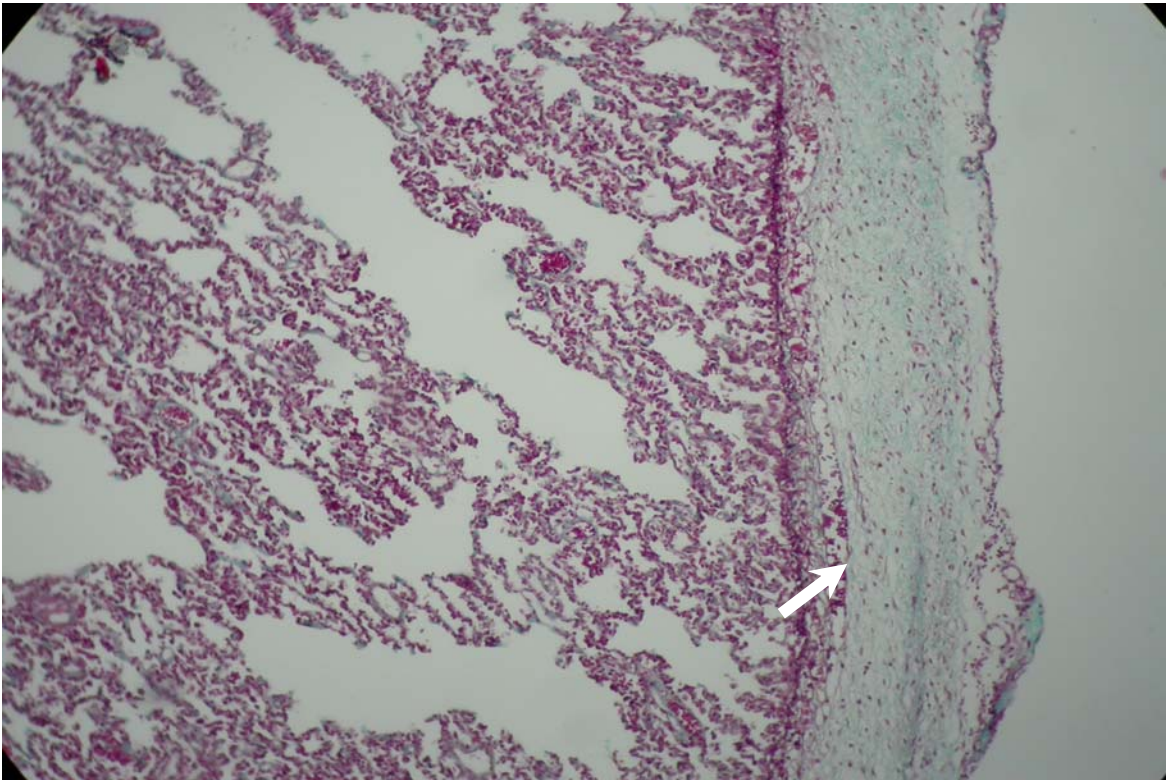
Resim 10 b. Rifamycin grubu (G3)



Resim 10 c. Rifamycin grubu (G3)

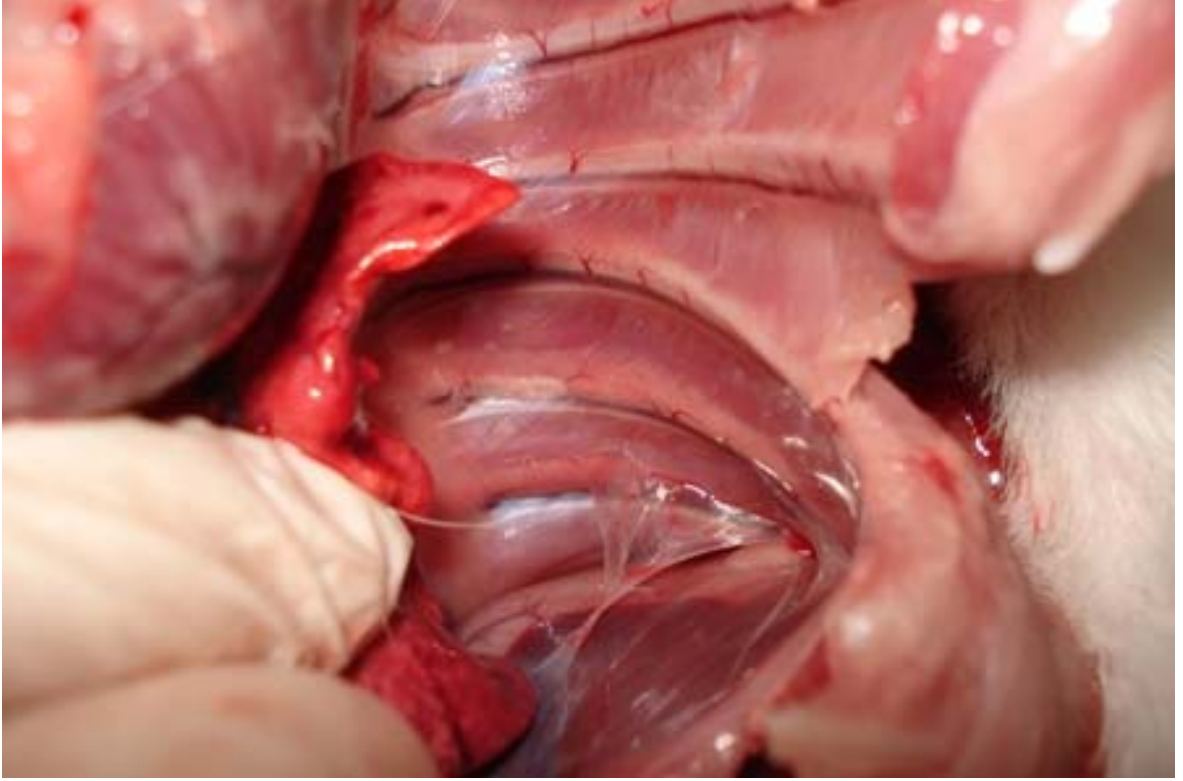


Resim 11 a. Grup 3 Mikroskopik incelemede belirgin plevral fibrozis görünümü (H-E 400).



Resim 11 b. Grup 3 Mikroskopik incelemede belirgin plevral fibrozis görünümü (M-T 400).

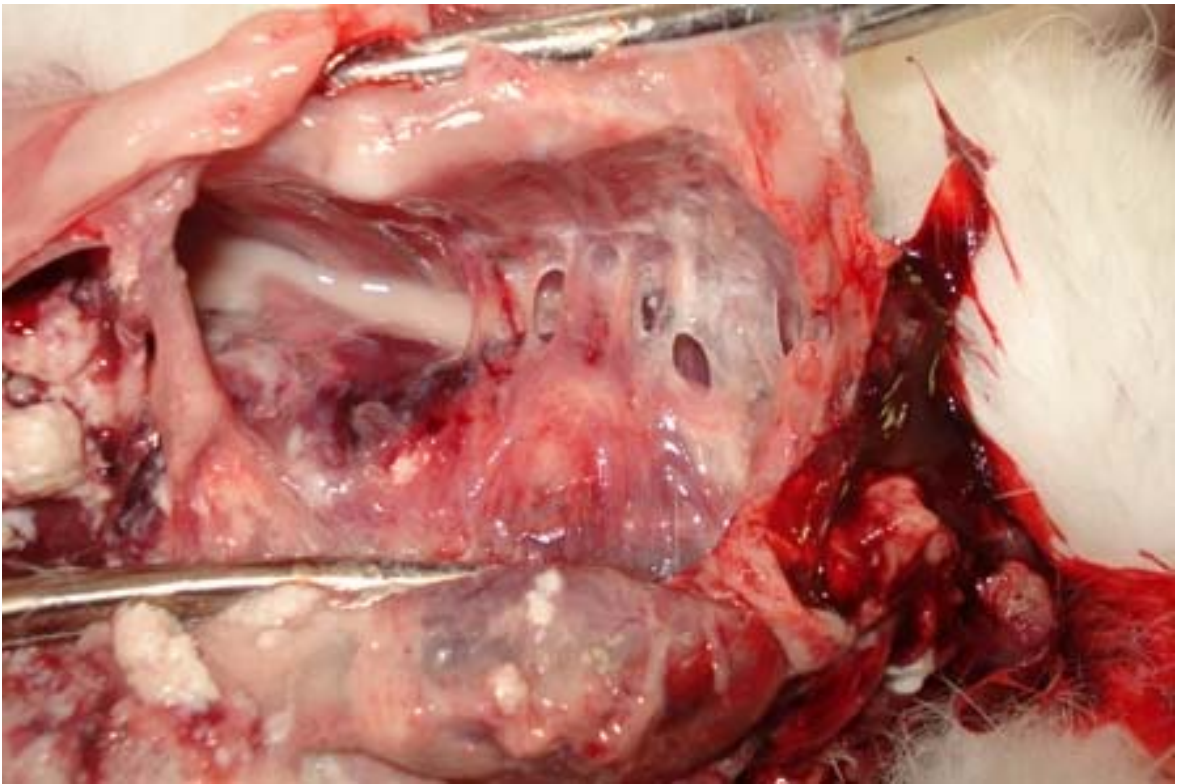
Talk grubunun (G4) makroskopik gözleminde (12a-b-c) gruptaki beş tavşanın ikisinde plevral boşluğun plevral adezyonlarla tam obliterasyonu (skor 4), birinde yaygın dağınık adezyon (skor 3), ikisinde birkaç dağınık adezyon (skor 2) gözlemlendi. Mikroskopik incelemede (Resim 13a-b-c) beş tavşanın üçünde inflamasyon ve fibrozis belirgin (skor 4), ikisinde inflamasyon ve fibrozis orta derecede (skor 3) gözlemlendi.



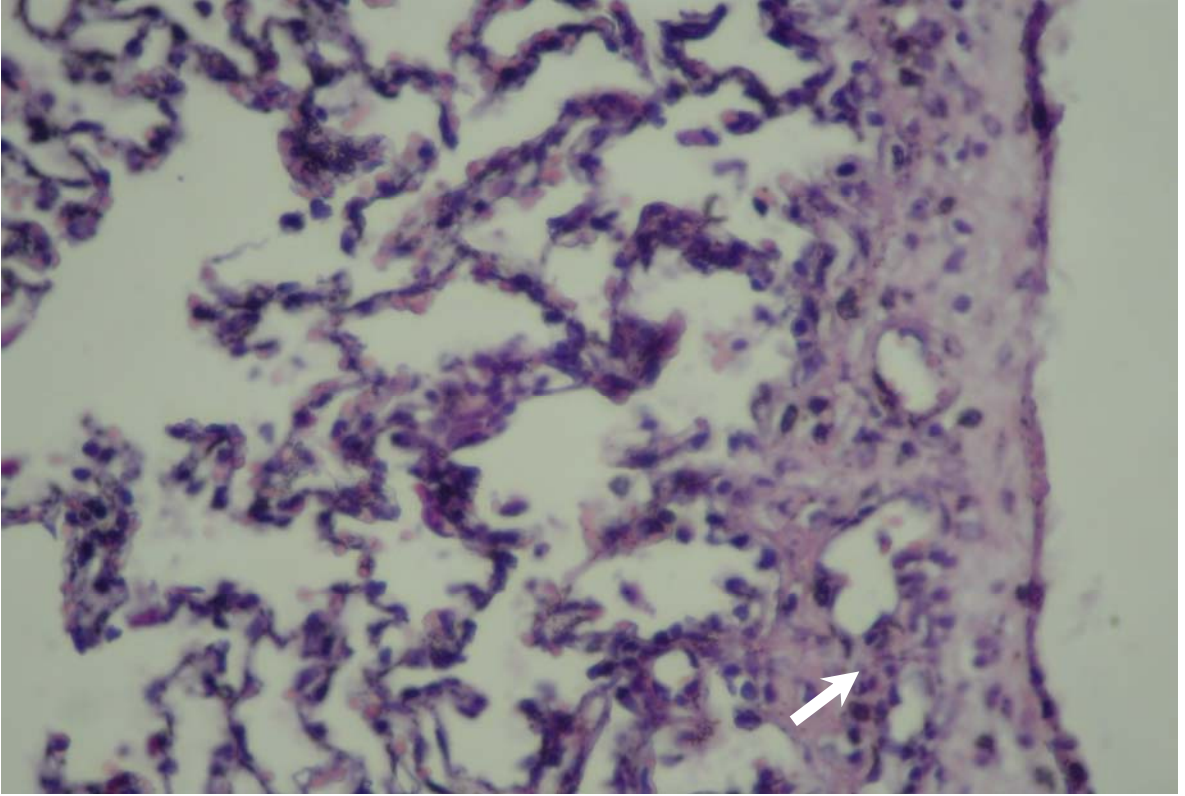
Resim 12 a : Talk grubu (G4)



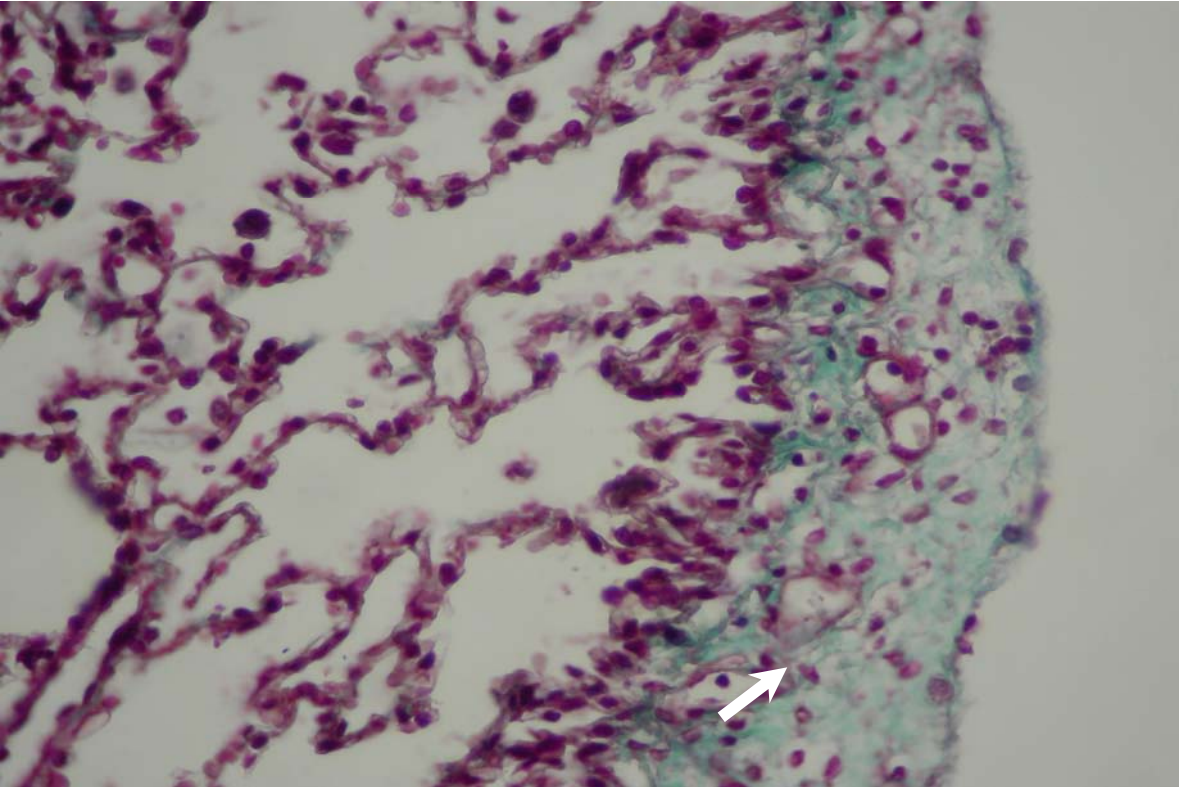
Resim 12 b. Talk grubu (akciğer absesi) (G4)



Resim 12 c. Talk grubu (akciğer absesi rübtürü) (G4)

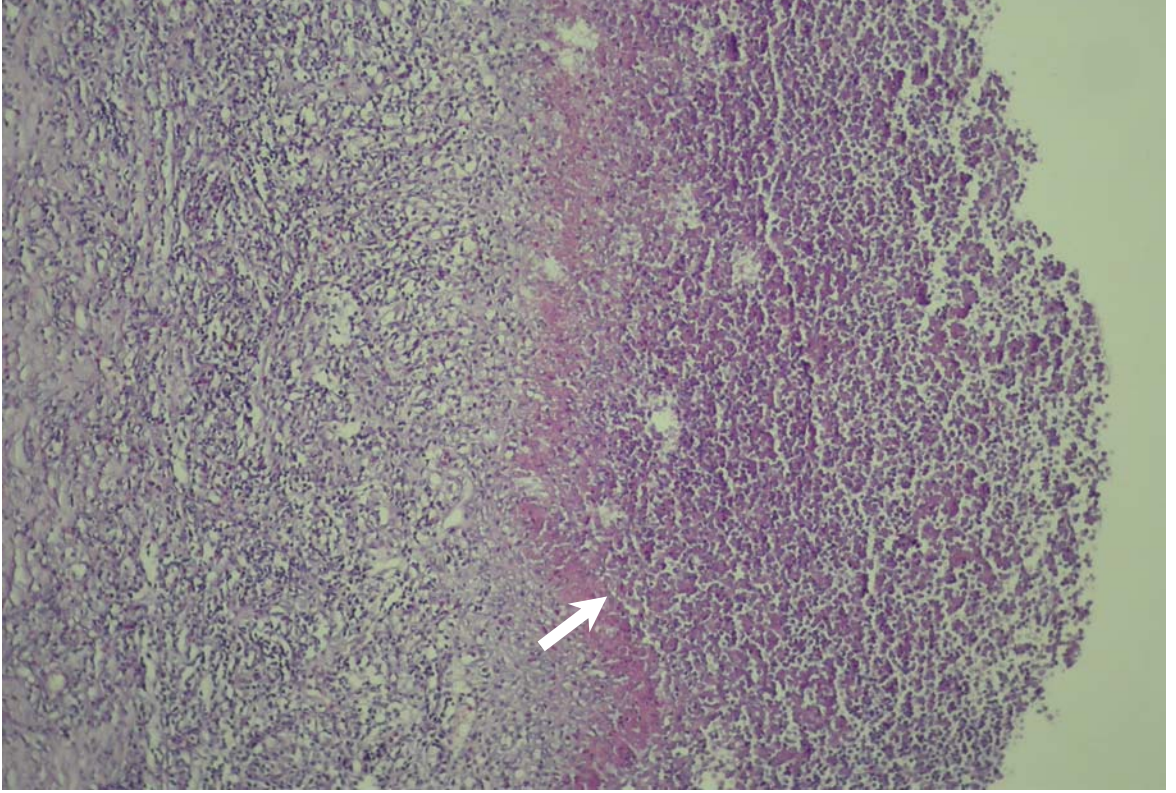


Resim 13 a. Grup 4 Mikroskopik incelemede belirgin plevral fibrozis görünümü (H-E 400).



Resim 13 b. Grup 4 Mikroskopik incelemede belirgin plevral fibrozis görünümü (M-T 400).

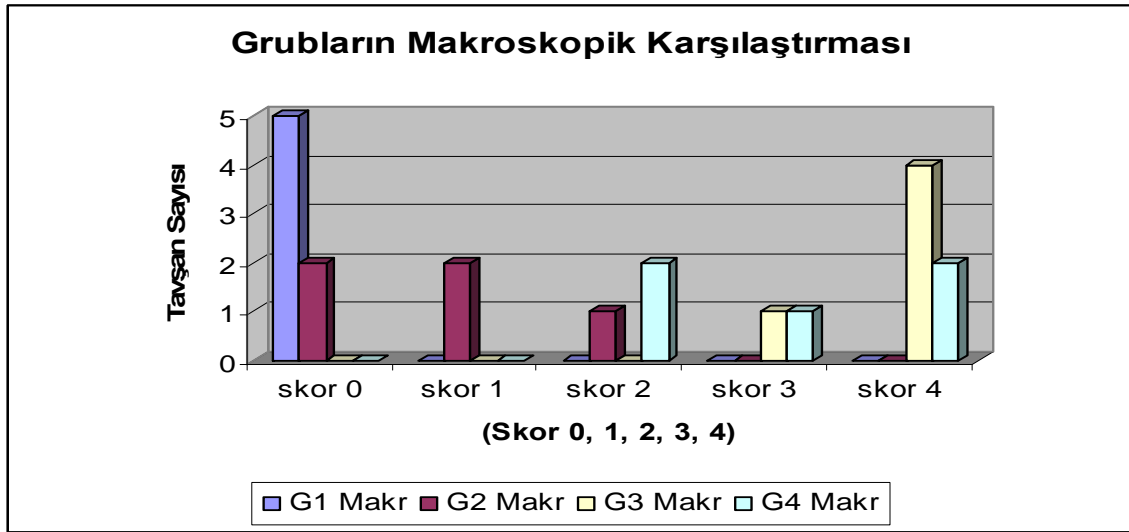
Talk grubunda makroskopik ve mikroskopik tam obliterasyon gösteren iki tavşanda makroskopik olarak akciğer absesi geliştiği (Resim 12b-c) gözlemlendi ve bu mikroskopik olarak abse duvarı ve nekroz gözlenerek doğrulandı (Resim 13c). Çalışma öncesi tamamen sağlıklı olan yirmi tavşandan sadece talk grubunda ki iki tavşanda abse poşuyla karşılaşıldı.



Resim 13c. Grup 4 Mikroskopik incelemede belirgin inflamasyon ve abse duvarı görünümü (H-E 400).

Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis varyans analiziyle yapıldı. Dört grup arasında mikroskopik ($P= 0,002$) ve makroskopik ($P= 0,001$) olarak fark tespit edildi. Grupların makroskopik ve mikroskopik olarak ikili karşılaştırılmaları grafiklerde verildi (Grafik 1-2).

Grafik 1. Grupların makroskopik olarak ikili karşılaştırılmasında;



Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$).

Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark vardı ($P = 0,04$).

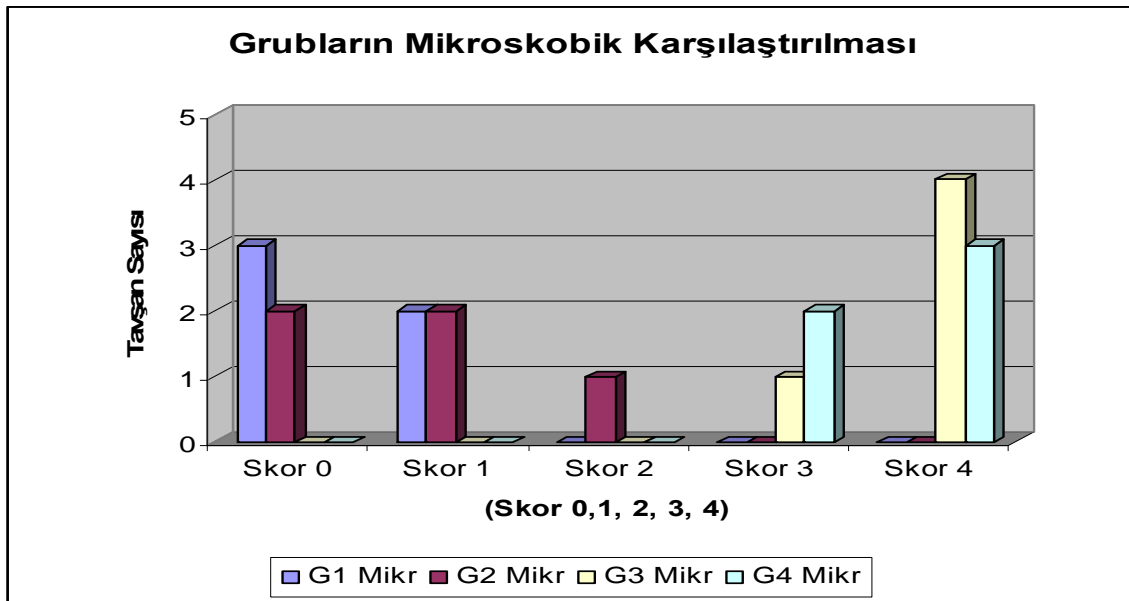
Grup 1 ile Grup 4 arasında anlamlı fark vardı ($P = 0,04$).

Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark vardı ($P = 0,04$).

Grup 2 ile Grup 4 arasında anlamlı fark vardı ($P = 0,04$).

Grup 3 ile Grup 4 arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($P > 0,05$).

Grafik 2. Gurubların mikroskopik olarak ikili karşılaştırılmasında;



Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$).

Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark vardı ($P = 0,04$).

Grup 1 ile Grup 4 anlamlı fark vardı ($P = 0,04$).

Grup 3 ile Grup 4 arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($P > 0,05$).

4. TARTIŞMA

Toraks cerrahisi, son yıllarda elde edilen teknik ilerlemeler ve bilgi birikimi sayesinde dünyada yaygın olarak uygulanabilen bir cerrahi haline gelmiştir. Toraks cerrahisi akciğer, mediasten, plevra, özofagus, trakea ve diafragma gibi organizmanın hemen hemen hayati öneme haiz organlarının hastalıkları ve toraks travmaları ile ilgilenmektedir. Plevra hastalıkları tüm bu organ hastalıkları içerisinde sanki daha az önemliymiş gibi gözükse de, vücudun diğer organlarında meydana gelen hastalıklar metastaz olarak plevrayı seçebilmektedir. Pnömotoraks, mezotelyoma, akciğer kanseri gibi toraks içi hastalıklarda plevra etkilenebilirken, ayrıca meme kanseri, over kanseri gibi toraks dışı hastalıkların metastazları da plevrayı etkileyebilmektedir. Plevranın etkilendiği bu gibi hastalıklarda plevral boşluğun ortadan kaldırılması yani plörodezis yapılması gerekebilmektedir. Genel popülasyon içinde plevral sıvı saptanma hızı 4/1000 kişi civarındadır. Altta yatan hastalığa bağlı olarak değişmekle birlikte ölüm nedenleri yaşa standardize hızlarla incelendiğinde bir bütün halinde plevral sıvıya bağlı mortalite hızı genelde 100.000'de 0.3 ; (erkekler için 0.4, kadınlar için 0.3) olarak bildirilmektedir (70).

Plevral sıvılarda semptomlar plevrada olan inflamasyon ve sıvı miktarının fazlalığına bağlı olarak gelişen kronik bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Az miktarda plevral sıvı semptoma yol açmaz iken, masif plevral sıvılar hemitoraksı totale yakın oblitere etmesi sonucu semptomlara neden olur. Dispne, masif plevral sıvının en sık ve en önemli semptomu olup buna sıklıkla göğüs ağrısı ve öksürük eşlik eder. Dispnenin nedeni göğüs duvarının azalmış kompliansı, ipsilateral diafragmanın depresyonu, mediastinal şift ve akciğer volümündeki azalmadır. Plevral sıvının tedavisinde primer yaklaşım sıvıya neden olan ve altta yatan hastalığın tedavisidir. Bu durumda sıvıya neden olan benign hastalıklardan konjestif kalp yetmezliği, parapnömonik sıvılar ve tüberkülozda hastalığın primer tedavisi neticesinde sıvıda gerileme görülmektedir. Fakat özellikle masif sıvıya neden olan malign plevral sıvıların tedavisinde zorluklar vardır. Bu hastalarda genellikle yaşam beklentisi kısadır. Cerrahi dışı yöntemlerle (radyoterapi-kemoterapi) tedaviye iyi yanıt veren malign hastalıklarda sıvılarda gerileme görülebilir. Lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanserine bağlı gelişen plevral sıvı bu grupta kabul edilir. Bazı malign plevral sıvılı hastalarda tekrarlayan torasentezlerin sıvı tedavisinde ki başarı oranı düşüktür. Plevral sıvılı hastalarda torasentez kararı verilirken, özellikle malign olgularda akciğerin torasentez sonrası ekspansiyon olup olmayacağından emin olmak gerekir. Kısa sağ kalım beklentisi olan kötü prognozlu olgularda ehil ellerde düzenli terapatik torasentezler yapılabilir. Ancak torasentez masum bir işlem değildir, komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar pnömotoraks, hemotoraks, ampiyem ve intratorasik tümör

implantasyonudur. Bunlar ortaya çıktığı zaman hastanın tedavisi daha da zorlaşabilir. Eğer tekrarlayan torasentezlerle sıvı ortadan kaldırılamazsa, plörodezin etkin bir tedavi olarak algoritmada yer alma ihtimali artar.

Bazı durumlarda plevral sıvıyı boşaltmak için, perkütan yolla toraks duvarına yerleştirilen ince bir kateter yardımı ile her gün veya iki günde bir eğitilmiş bir aile ferдинin yardımı ile plevral sıvı drene edilebilir. Daha uzun (6-12 ay) sağ kalım beklentisi olan hastalarda yukarıda bahsedilen yöntemlerin kullanılması, hem zor hemde ampiyem ihtimalini artırmaktadır. İşte bu olguların takibinde ek bir tedavi olarak toraks kateteri ile beraber, plörodezin etkin olarak yer alabilir. Ekspansize olabilen akciğerin varlığı durumunda plevral mesafeye sklerozan etkili bir maddenin verilerek plevral yaprakların birbirine yapıştırılması işlemine kimyasal plörodezin denilmektedir. Plörodezin yapılmadan önce akciğerin tam ekspansize olabileceğinden emin olmak gerekir. Ana bronşlarda tümöre bağlı oklüzyon veya tuzaklanmış akciğer varlığında akciğer tam ekspansize olamayacağından plörodezin etkili olmayacaktır. Bu nedenle plörodezin yapılacak hastaların torasentez sonrası dispne şikayetlerinde belirgin bir azalma tarifleyen hastalar ve çekilen akciğer grafisinde ekspansiyon kusuru göstermeyen hastalar arasından seçilmesi önem taşır.

Plörodezin işleminin yapılmasında kullanılacak sklerotik ajanlar ve yöntemler üzerinde çeşitli çalışmalar ve farklı görüşler bulunmaktadır. Plörodezin amacıyla çeşitli kimyasallar kullanılmış olmasına rağmen günümüzde önerilen ideal bir sklerozan ajan bulunmamaktadır. Bildirilen çalışmalardaki hasta sayılarının az olması, farklı tekniklerin kullanılması, farklı başarı kriterlerinin ele alınması ve karşılaştırmalı randomize çalışmaların bulunmaması nedeniyle spesifik kimyasal ajanların yeterli bir değerlendirmesini yapmak güçtür (71,72) Bu ajanlar arasında başta steril asbestten serbest talk olmak üzere tetrasiklin, doksisisiklin, antineoplastik ajanlar (Bleomisin, cisplatin, cytosinarabonisid), Corynobakterium parvum, interferon alfa ve interferon beta (interferon- α ve interferon- β), interlökinler (IL-2), kollajen tozu, gümüşnitrat ve homolog kan sayılabilir. (71,72). Biz deneysel araştırmamızda daha önce çalışılmamış iki yeni ajan, rifamycin ve heterolog kan'ın plörodezin etkinliğini talk ile karşılaştırmak üzere Yeni Zelanda türü albino erkek veya dişi tavşan üzerinde çalıştık. İki yeni ajanın seçiminde kolay bulunabilirliği ve maliyetindeki ucuzluğunun yanı sıra klinikte yara yeri bakımında rifamycin ile yapılan pansumanın yarayı daha çabuk iyileştirdiğinden yola çıkarak, plörodezinde etkili olabileceğini düşünüp çalışmaya aldık.

Richart W. Light ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada tavşanlarda değişik dozlardaki talkın etkinliğini araştırmışlar. Çalışmalarında küçük kateterle plevra içine talk verilmiş, 28 gün sonra tavşanlar sakrifiye edilmiş, makroskopik ve mikroskopik olarak doz artıka inflamasyon ve

fibrozisin arttığını görmüşler. Tetrasiklin derivelerinin aksine fibrotoraks ve hemotoraks gelişmemiş olması bu çalışmada talkın tavşan modellerinde etkili bir plörodezis geliştirici ajan olduğu göstermiştir. Fakat zamanla klinik kullanımda önemli bir yan etki olarak, solunum yetmezliği, akut pnömoni ve ARDS'ye yol açtığını ve talkın plörodezis oluşturmada, doz arttıkça etkinliğinin arttığını belirtmişlerdir (62). Biz deneysel çalışmamızda rifamycin'in tavşan modellerinde mikroskobik ve makroskobik olarak talk'a eşdeğer veya daha etkili olduğunu gözlemledik.

Vargas ve arkadaşlarının tavşanlarda plevral sklerozan ajan olarak tetrasikline karşı *Corynebacterium parvum* çalışmışlar ve *Corynebacterium parvum*'un tavşan modellerinde tetrasikline göre çok az etkili olduğunu, sonuç olarak normal plevral aralıkta *Corynebacterium parvum*'un etkisiz olduğu ve kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir (73). Novakov ve Peshev'in tavşanlarda plörodezis oluşturmak ve sıvı talk'ın etkinliğini karşılaştırmak için yaptıkları ve 28 günün sonunda sakrifiye ettikleri tavşanlarda, talk'ın plevral fibrozis yoluyla plörodezis yaptığını, yalnızca bireysel dağılım gösteren talk partiküllerinin plörodezis yaptığını, sıvı talk'ın plevral aralıkta eşit dağılım göstermediğini ağırlıklı olarak masif agregatlar halinde plevrada biriktiğini ve sonuç olarak sıvı talk'ın tavşanlarda etkili bir plörodezis yöntemi olmadığını belirtmişlerdir (74). Reshe H.D. ve arkadaşlarının, talk plörodezis sonrası solunum yetmezliği gelişen hastalarda yaptıkları çalışmada 78 hastanın % 33'ünde solunum komplikasyonları veya ölüm olduğunu bunların % 9'unda akut respiratuar distres sendromu (ARDS) geliştiğini bildirmişlerdir. Talk'ın etkili bir sklerozan ajan olduğunu, talk plörodezis uygulaması yapılacağında solunum yetmezliği ve şiddetli pnömoni gelişebileceğini bu konuda hastaların bilgilendirilmesini ve bilateral talk plörodezis yapılmasından kaçınılması gerektiğini belirtmişlerdir (75). Bizim çalışmamızda talk grubuna ait iki tavşanda 28 günlük takip sonrası sakrifikasyonda akciğer absesi geliştiğini makroskobik ve mikroskobik olarak gözlemledik. Çalışma öncesi tamamen sağlıklı olan tavşanlarda talk plörodezis sonrasında sadece talk grubunda beş tavşanın ikisinde harab olmuş, abseleşmiş tuzak akciğerle karşılaşmış olması bu tavşanlarda talk'ın ileri derecede reaksiyon oluşturduğu, buna sekonder akciğer harabiyetine bağlı abseleşmenin geliştiğini düşündürmüştür.

Ahmadzadehfar ve arkadaşları talk plörodezis sonrası bir hastada yanlış pozitif 18 F-FDG-PET-CT(pozitron emüsyon tomografi) tutulumunu belirten vakalarında 61 yaşında erkek hastaya 5 yıl önce büllöz akciğer nedeni ile talk plörodezis uygulanmış hastaya rutin kontrolde çekilen toraks tomografisinde plevra yakınında multipl, akciğer ve mediastende birer adet lezyon görülmesi üzerine PET/CT çekilmiş ve tüm bu lezyonlarda artmış FDG tutulumu görülmüştür. Lezyonlara iğne biyopsisi yapılmış, histopatolojik tanı talk granulomu olarak

gelmiştir (76). Bu vakadan anlaşıldığı üzere özellikle benign hastalıklarda talk granulomuna bağlı geç dönem takiplerde radyolojik olarak yanılığın olabileceği akılda tutulmalıdır. Rodriguez F. ve arkadaşlarının plevral metastatik karsinomlu hastalarda tahmini sağkalım sürelerinin glukoz ve pH çalışmasıyla değerlendirmişler ve glukoz 60'ın, pH 7.30'un altında olanların sağkalım sürelerini, yüksek olanlara göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (77). Sergio Martinez Escobar ve arkadaşlarının ARDS'de uzamış hava kaçağı olan hastalarda otolog kan ile yaptıkları plörodezis çalışmasında otolog kan ile plörodezis yaptığı hasta grubunda ARDS'li hastaların ventilatörden ayrılma sürelerinde kısılma, yoğun bakımda daha kısa süre kalım ve daha düşük mortalite ile sonuçlandığını tespit etmişlerdir (78). Bilgin ve arkadaşlarının tekrarlayan primer spontan pnömotoraks tedavisinde otolog kan ile yaptıkları plörodezis çalışmasında % 78.8 plörodezis başarısı elde etmişlerdir, işleme ait ölüm ve komplikasyonla karşılaşmamışlardır, otolog kan ile plörodezisin basit, ağrısız ve ucuz bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir (79). Bizim çalışmamızda heterolog kan ile tavşanlarda rifamycin ve talk'a göre düşük oranda plörodezis gözlemlendi. Muhtemelen çalışmayı standardize etmek için 1 ml/kg dozundaki heterolog kan distile su ile 10 cc'ye tamamlandı, bu aşamada kan çok dilüe olduğu için beklenen plörodezis etkisini göstermediğini düşünüyoruz. Bunun için daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Mager ve arkadaşlarının, talk plörodezis sonrası pozisyon değiştirmenin plörodezis üzerine etkili olup olmadığını belirlemek için yaptıkları çalışmada iki grup arasında Tc 99m ile işaretlenmiş hastalar bir saat pozisyon değiştirilmiş, diğer hasta grubu normal pozisyonda bırakılmış. Bir saat sonra sintigrafik görüntüleme yapılmış ve % 75 hastada dağılımın yeterli olmadığı gözlemlenmiş. Hastaların pozisyon değiştirmesi talk pudrasının dağılımını etkilememiş fakat bir aylık takip sonrasında hastaların % 85'inde plörodezisin başarılı olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle standart pozisyon değiştirmenin malign plevral sıvılı hastalarda pudranın dağılımını ve işlemin başarısını etkilemediğini, hastaların konforlarını etkilediğinden pozisyon değiştirilmesinin terk edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (80). Biz çalışmamızda standart dağılım sağlayabilmek için tüm grublarda dozları distile su ile 10 cc'ye tamamlayıp kateterden verdik, bu sırada pozisyon değişikliği yapmadık. Vargas ve arkadaşlarının tavşanlarda intraplevral gümüş nitrat ve talk injeksiyonu sonrası bir yıllık takiplerinde % 0.5'lik 2 ml gümüş nitrat enjeksiyonunda, 400mg/kg talk verilenlere göre daha iyi plörodezisle sonuçlanmış ve gümüş nitratın etkinliğinin talk'a göre azalma eğilimi göstermesine rağmen bir yıl sonra devam ettiğini belirtmişlerdir (81).

Antony ve arkadaşlarının basic fibroblast growth factor (bFGF) ile plörodezis arasındaki korelasyonu belirlemek için yaptıkları çalışmada plörodezis sağlayan hastalarda yeterli

plörodezis olmayanlara göre bFGF değeri daha yüksek bulunmuş. Ayrıca bFGF ekspresyonu ile tümör büyüklüğü arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Talk ile aktive edilmiş plevral mesothelial cells (PMCs)'lerde bFGF üretiminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Plevral sıvının bFGF antikoru ile nötralize edilmesi ile plevral fibrozis inhibe olmuş, sonuç olarak plevral mezotelyomada tümör invazyonu fazla olanlarda, sınırlı olanlara göre talk ile indüklenen bFGF düzeyi daha düşük olduğu bu nedenle yaygın hastalıkta sınırlı hastalığa göre plörodezis başarısının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (82). Haddad ve arkadaşlarının malign plevral sıvılı hastalarda bleomycin ile talk karşılaştırmalı yaptığı çalışmada plörodezis başarı oranları açısından her iki uygulamada fark bulunmazken maliyet açısından bleomycin'in daha pahalı olduğu, talk'ın tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (83). Şu anda piyasada mevcut steril talk'ın 1 flakonunun satış fiyatı 123 TL olduğu , hastada plörodezis sırasında 1 adet talk kullanıldığı düşünülür ise rifamycin ile kıyaslandığında 1 adet rifamycin'in (250 mg) 3,5 TL olduğu, hastada 20 mg/kg dozunda ortalama 70 kg bir hastada 6 ampul rifamycin kullanılır ise 20 TL ye mal olmaktadır. Bizim çalışmamızda rifamycin'in talk'a göre kolay bulunabilirliği maliyetinin daha ucuz olması bilinen bir yan etki potansiyelinin olmaması nedeni ile plörodezis amacıyla talk'a bir alternatif olarak kullanılabilirdi. Ayrıca opere edilen, akciğer ekspansiyon problemi ve uzamış hava kaçağı olacağını beklediğimiz seçilmiş hastalarda intraoperatif toraks duvarını kapatmadan önce toraks içinin rifamycin'li solusyonlarla yıkanmasının hem enfeksiyon riskini, hemde plörodezis etkisine bağlı uzamış hava kaçağı ve ekspansiyon problemini azaltacağını düşünüyoruz.

Dresler ve arkadaşlarının torokoskopi ile talk insuflasyonu ve sıvı talk uygulanmasının karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada primer akciğer ve meme kanserinde talk insuflasyonunun daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir (84). Marchi ve arkadaşlarının talk ve gümüş nitrat'ın tavşanlarda deneysel plörodezisin akut fazında sistemik inflamasyonu ne derece tetiklediğini belirlemek için yaptıkları çalışmada plevral enjeksiyonun akut fazında talk geçici şekilde kan beyaz küre (WBC) ve nötrofil yüzdesinde daha fazla artışa neden olurken, gümüş nitrat kan lactat dehidrogenaz (LDH) ve interlökin-8 (IL-8) düzeyinde daha fazla artışa neden olmuş. Her ikisinde vascular endothelial growth factor (VEGF) düzeyini benzer oranda arttırmış ve gümüş nitratın daha belirgin akut plevral inflamasyona neden olduğunu bulmuşlardır. Talk ve gümüş nitrat ile plörodezis işlemi sırasında ortaya çıkan ateş ve ARDS'nin patogeneğinde bunların rolünün olabileceğini belirtmişlerdir (85) Birgül ve arkadaşlarının tavşanlarda plevral sklerozan ajan olarak klaritromisin ve bleomisinini karşılaştırdıkları çalışmada klaritromisinin tavşanlarda fibrozis oluşturmada bleomisininden daha etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğunu belirtmişlerdir (86). Peter ve arkadaşlarının malign plevral sıvılı hastalara 14 F küçük kateter

takıp talk ve bleomisin verdikleri hastalarda iki saatlik işlem sonrasında kateteri çekmişler % 48 başarı, % 31 kısmi başarı ve % 21 başarısız olmuşlar. Tuzaklanmış akciğerde bu işlemin yapılmaması gerektiğini, seçilmiş hastalarda efektif plörodezis işleminin 24 saatten kısa bir sürede bleomisin veya talk ile yapılabileceğini belirtmişlerdir (87).

Bedirhan ve arkadaşlarının pnömotoraksta *Corynebakterium parvum* ile yaptıkları plörodezisde tüm hastalarda başarılı olmuşlar fakat takiplerinde % 7,7 oranında nüks gelişmiş. Çalışma sonucunda *Corynebakterium parvum* plörodezisinin kolay uygulanabilir, etkili ve yan etkileri az kimyasal ajan olduğunu belirtmişlerdir (88). Aelony ve arkadaşlarının malign epitelyal mezotelyomada talk sonrası plevral sıvı pH'sının prognostik değeri üzerinde yaptıkları çalışma da düşük pH mekanizmasının, plevral hücre metabolizmasında artış, plevral sıvıya azalmış glukoz geçisi ve plevral aralıktan CO₂'nin çıkışının engellenmesi sonucu, plevral sıvıda laktik asit ve hidrojen iyonları birikimine bağlı olduğu ve düşük pH'nın torakoskopik olarak gözlenen tümör boyutu ile kısa sağkalım süresinin direk olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır (89). Xie ve arkadaşlarının, tavşanlarda talk plörodezis üzerine pnömotoraksın etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada talk ve hava verdikleri tavşanlar ile sadece talk verdikleri tavşanlar arasında ikinci günde plevral sıvı hacmi, plevral sıvı glukoz, proteğin, hücre sayısı aynı iken, talk ve hava verilen grupta LDH'nin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonunda makroskopik ve mikroskopik plörodezis derecesi her iki grupta benzer bulunmuş ve küçük pnömotoraksın tavşanlarda talk'la plörodezisi etkilemediğini belirtmişlerdir (90). Vargas ve arkadaşlarının, tavşanlarda plevral sklerozan ajan olarak gümüş nitrat ile tetrasiklini karşılaştırmışlar ve düşük konsantrasyondaki gümüş nitrat'ın çok fazla yan etkiye sebep olmaksızın ideal derecede plevra hasarı yaparak plörodezis oluşturabileceğini, çalışmalarında % 0,5'lik gümüş nitrat'ın 35 mg/kg tetrasiklin kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir (91). Miller ve arkadaşlarının tavşanlarda eritromisin, talk, doksisisiklin ve diazepam'la yaptıkları plörodezis karşılaştırmasında 30. günde makroskopik olarak kontrol ve diazepam grublarında plörodezis oluşmadığı, eritromisin grubunun % 75 oranında paryetal ve visseral plevra arasında minimal inflamasyonla maximum fibrozis yaptığı, doksisisiklinde % 100 oranında plevral yapışıklık ve fibrozis, talk grubunda % 29 fibrozis, % 14 inflamasyon, % 57 plevra, akciğer, diafragma ve çevre dokularda talk granümatöz reaksiyonuna sebep olduğu görülmüştür. Doksisisiklinin şiddetli lokal doku hasarı, talk'ın yan etkilerinin fazlalığı, diazepam'ın 0,4 mg/kg dozunda tavşanlarda kısa dönemde plörodezis oluşturmada etkisiz olduğu, eritromisinin diğerlerine göre daha etkili ve güvenli olduğunu belirtmişlerdir (92).

Mitchem ve arkadaşları tavşanlarda yaptıkları deneysel çalışmada otolog kan, talk ve doksisisiklini göğüs tüpünden vermişler. 30 günün sonunda makroskopik ve mikroskopik olarak

değerlendirmelerinde makroskopik olarak mediastinal kalınlık ve adezyon, doksisisiklin ve talk'ta benzer bulunmuştur. Otolog kan sadece kateter uygulananlardan daha efektif bulunmuştur. Talk'ın anjiyotensin konvertan enzim aktivitesini yükselttiği, doksisisiklinin akciğer fonksiyonlarını değiştirdiği ve doku toksisitesi meydana getirdiği gözlenmiştir. Sonuçta doksisisiklin plörodezis oluşturmakta fakat ciddi istenmeyen sistemik etkilerinin olduğu otolog kanın kısa dönemde plörodezis oluşturmadığını belirtmişlerdir (93). Bizim deneysel çalışmamızda kontrol grubu ile heterolog kan grubu arasında makroskopik ve mikroskopik olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Heterolog kan grubunda kontrol grubuna benzer sonuçlar çıkması muhtemelen 1 mg/kg dozundaki heterolog kanın çalışmayı standardize etmek için distile su ile 10 cc'ye tamamlanmasıyla çok dilüe olmasına bağlı beklenen plörodezis başarısının gerçekleşmemiş olabileceğini düşündürdü. Janssen ve arkadaşlarının, malign plevral sıvıda talk pudrasıyla yapılan plörodezisin güvenliği açısından yaptıkları çalışmada, malign plevral sıvılı hastalarda ARDS olmaması büyük partiküllü talk ile plörodezis yapılabileceğini, talk plörodezis sonrası sıcaklık ve oksijen kullanımındaki artışın anlamlı olmadığını, talk'ın sistemik ve akciğer inflamasyonuna bağlı olabileceğini, talk plörodezis sonrası ARDS tarifleyenlerde kullanılan talk'ın partikül boyutunun önemli olduğunu belirtmişlerdir (94).

Hunt ve arkadaşlarının primer spontan pnömotoraks sonrası genç hastalarda talk plörodezis güvenliği konusunda yaptıkları çalışmada sistemik yayılım gösteren talk'ın uzun dönem yan etkileri üzerindeki belirsizliğin devam ettiğini ve bu konuda herhangi bir çalışma bulunmadığını belirtmişlerdir (95). Yıldırım ve arkadaşlarının, talk plörodezise bağlı gelişen yan etkileri belirlemek için 49 hasta ile yaptıkları çalışmada plörodezis başarısı % 81,6 bulunmuş. En sık gözlenen yan etkiler % 42,9 ateş, % 14,3 göğüs ağrısı, % 4,1 bulantı-kusma, birer hastada geçici atrial aritmi, hipotansiyon ve işlemden 12 saat sonra konvülsiyon geliştiğini belirtmişlerdir (96). Scalzetti'nin talk plörodezis sonrası tek taraflı pulmoner ödem oluşumuyla ilgili çalışmalarında talk plörodezis sonrası ortaya çıkan geçici tek taraflı interstisiyel sürecin muhtemel sebepleri arasında aynı taraf akciğere sınırlanmış hidrostatik pulmoner ödem, pulmoner vasküler endotelde hasar yapan interstisiyel inflamasyon, geçici inflamatuvar hücre infiltrasyonuna sebep olan interstisiyel enfeksiyon olabileceğini, talk embolisinin pek muhtemel sebep olmadığını belirtmiştir. Ayrıca plevral boşlukta talk'a karşı ortaya çıkan inflamatuvar cevap kimyasal mediyatörleri açığa çıkarıp onlarında visseral plevra yüzeyinden akciğere taşınması ve orada bir inflamatuvar cevap başlatması veya talk'ın direk akciğere geçip orada inflamatuvar reaksiyona sebep olmasının tek taraflı akciğer ödeminin muhtemel sebepleri olabileceğini belirtmiştir (97). Bizim deneysel çalışmamızda talk grubundaki beş tavşanın ikisinde akciğer absesi ile karşılaşıldı. Muhtemel sebepleri arasında bu sayılan inflamatuvar reaksiyonlara sekonder akciğer

ödemi ve akciğer absesi gelişmiş olabilir.

Yılmaz ve arkadaşlarının plevral sıvı için yapılan plörodezis, hidrosel skleroterapisi için olan ajanlar hakkında fikir verirmi diye yaptıkları çalışmada 56 hastanın hidrosel kesesine talk, rifamycin ve otolog kan verilmiş. Takiplerinde otolog kan grubunun kontrol grubuna göre karşılaştırılabilir başarılı, rifamycin grubunun kontrol ve otolog kan gruplarının her ikisinden daha iyi, talk grubundan daha iyi olmadığını belirlemişler. Talk'ın diğerlerine göre dezavantajının spermatik kord blokajı ve aneljezi gerektirmesi olduğunu, önceden sklerozan ajan olarak hiç kullanılmamış olan rifamycin'in otolog kan'a göre daha etkili olduğu fakat bu konuda dozları ile ilgili başarılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (98). Biz deneysel çalışmamızda rifamycin'in tavşanlarda plörodezis oluşturmada makroskobik ve mikroskobik olarak talk'a eşdeğer, hatta daha iyi olduğunu gözlemledik.

5. SONUÇ

Biz deneysel çalışmamızda rifamycin'in mikroskobik ve makroskobik olarak diğer gruplara göre plevral aralıkta daha iyi adezyon, inflamasyon ve fibrozis oluşturduğunu gözlemledik. Yıllardır tüberküloz tedavisinde kullanılmasına rağmen belirgin bir yan etkisinin olmaması, kolay ve ucuz bulunabilir olması, sonuçta bir antibiyotik olması nedeni ile bundan sonraki plörodezis çalışmalarında rifamycin'in bu gün hala bilinen birçok yan etkilerine rağmen kullanımdaki yerini koruyan talk'a bir alternatif olabileceği kanaatindeyiz.

Rifamycin'in plörodezis yapıcı etkisi ile ilgili literatürlerde hiç çalışma yapılmamış olması, bizim ilk olarak plörodezis de rifamycin'i kullanmış olmamız dolayısıyla, insanlarda plörodezis amaçlı rifamycin'in dozu konusunda net bir veri sunamıyoruz. Biz tavşanlarda rifamycin'in çocuklardaki maksimum 20 mg/kg dozunda kullandık. Rifamycin'in doz ayarı ve klinik kullanımı konusunda yapılacak olan yeni çalışmalar ışığında, plörodezisde kullanılacak ajanlar arasında yer alması gerektiği kanısına vardık.

7. ÖZET

Tavşanlarda plevral sklerozan ajan olarak heterolog kan, rifamycin ve talk'ın etkinliğinin karşılaştırılması (DeneySEL çalışma).

Amaç: Bu çalışmada plörodezisde etkin olabileceğini düşündüğümüz kolay bulunabilir, düşük maliyetli ve yan etki potansiyeli olmayan iki yeni ajan olarak rifamycin ve heterolog kanın plörodezis etkinliğini talk ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmada 21 adet Yeni Zelanda türü albino erkek veya dişi tavşan kullanıldı. Tavşanlar 4 gruba ayrıldı. Her bir gruptaki tavşan sayısı eşitti (N=5). Bir adet tavşan taze kan temininde kullanıldı. Birinci grup kontrol, ikinci grup heterolog kan, üçüncü grup rifamycin, dördüncü grup talk grubu idi. Sol hemitoraksa 16F toraks kateteri takılıp kontrol PA akciğer filmleri alındı. Her gruba ayrı ayrı ilaçları verildi. Bir saatlik gözlemin ardından dren aspire edilerek çekildi ve 28 günlük takibe alındı. Tavşanlar yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilerek sol hemitorakstaki yapışıklıklar sternotomi yapılarak makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi.

Bulgular: Kontrol grubunun hepsinde makroskopik incelemede skor 0, mikroskopik incelemede üçünde skor 0, ikisinde skor 1 bulundu. Heterolog kan grubunda makroskopik incelemede ikisinde skor 0, ikisinde skor 1 birinde skor 2, mikroskopik incelemede ikisinde skor 0, ikisinde skor 1, birinde skor 2 bulundu. Rifamycin grubunda makroskopik incelemede dördünde skor 4, birinde skor 3, mikroskopik incelemede dördünde skor 4, birinde skor 3 bulundu. Talk grubunda makroskopik incelemede ikisinde skor 4, birinde skor 3, ikisinde skor 2, mikroskopik incelemede üçünde skor 4, ikisinde skor 3 bulundu. Fakat talk grubunda makroskopik ve mikroskopik tam obliterasyon gösteren iki tavşanda akciğer absesi geliştiği gözlemlendi.

İstatistiksel olarak makroskopik kontrol grubu ile heterolog kan, rifamycin ve talk grubu arasında anlamlı fark vardı (P = 0,04). Talk grubu ile rifamycin grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi (P > 0,05). İstatistiksel olarak makroskopik ve mikroskopik kontrol grubu ile heterolog kan grubu arasında anlamlı fark yoktu (P > 0,05). Kontrol grubu ile rifamycin ve talk grubu arasında anlamlı fark vardı (P = 0,04). Talk grubu ile rifamycin grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi (P > 0,05).

Sonuç: Rifamycin'in makroskopik ve mikroskopik olarak diğer gruplara göre plevral aralıkta daha iyi yapışıklık, inflamasyon ve fibrozis oluşturduğunu, rifamycin'in doz ayarı ve klinik kullanımını konusunda yapılacak olan yeni çalışmalar ışığında, plörodezisde kullanılabilir ajanlar arasında yer alması gerektiği kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: Plörodezis; Rifamycin; Heterolog kan; Talk.

8. SUMMARY

Comparison of efficacy of heterologous blood, rifamycin and talk as sclerosant agent in rabbits (experimental study)

Aim: In this study we aimed to compare the efficacy of rifamycin and heterologous blood, which are easily found, cheaper, have low side effect potential and thought to be effective in pleurodesis, with talk.

Materials and method: In this study 21 New Zealand type albino male or female rabbits were used. Rabbits were divided into four groups (n=5). The number of the rabbits was equal in each group. One rabbit was used in fresh blood supply. First group was control, second one was heterologous blood, third group rifamycin and fourth group was talk group. Control PA chest roentgenogram was obtained after inserting 16F thorax catheter to left hemi thorax. Every group received their medicines. After one hour of follow up, drain was pulled out and rabbits were followed for 28 days. The rabbits were sacrificed with high dose anesthesia and after applying sternotomy to adhesions at left hemi thorax, macroscopic and microscopic examination of samples were done

Findings: Macroscopic score was 0 in all members of control group; microscopic score was 0 in three and 1 in two of the rabbits in control group. In heterologous blood group macroscopic score was 0 in two, 1 in two and 2 in one rabbit, microscopic score was also 0 in two, 1 in two and 2 in one rabbit. In rifamycin group macroscopic score was 4 in four and 3 in one rabbit, microscopic score was also 4 in four and 3 in one rabbit. In talk group macroscopic score was 4 in two, 3 in one and 2 in two rabbits; microscopic score was 4 in three and 3 in two rabbits. However lung abscess was demonstrated in two rabbits with complete macroscopic and microscopic obliteration.

Statistically, there was significant difference between control group and, heterologous blood, rifamycin and talk groups ($p = 0,04$). No significant difference was present between talk and rifamycin group ($p > 0,05$). Statistically no difference was observed between macroscopic and microscopic control group and heterologous blood group ($p > 0,05$). Significant difference was found between control group and rifamycin and talk groups ($p = 0,04$). No significant difference was present between talk and rifamycin group ($p > 0,05$).

Conclusion: We think that macroscopically and microscopically rifamycin makes up better adhesion, inflammation and fibrosis in pleural space and in the light of further studies about dose adjustment and clinical usage, rifamycin can be placed among the agents used in pleurodesis.

Key words: Pleurodesis, rifamycin, heterologous blood, talk.

9. KAYNAKLAR

1. Kalaycıoğlu O. Plevra hastalıkları. In; Numanoglu N (Ed). Solunum Sistemi Hastalıkları. AntipYayımları Ankara: , 1997:632-50
2. Sahn SA: State of the art: The pleura. Am Rev Respir Dis 1988;138:184-234.
3. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD (Eds). The pleura. In: Diagnosis of diseases of the chest (4th ed). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 151-71.
4. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura; General Principles And Diagnostic Approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook Of Respiratory Medicine. Philadelphia; WB Saunders Company, 1994:2145-63.
5. Kinasewitz GT. Pleural Fluid Dynamics And Effusions. In: Fishman AP [Ed]. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill Book Company, 1998:1389-409.
6. Özyardımcı, N. Plevra ve Plevra Hastalıkları. In: Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Bursa: Uludag Üniversitesi Basımevi 1999: 1043-67.
7. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines fort the managemant of malignant pleural effusion. Thorax 2003; 58: ii29
8. Vidinel İ. Akciğer Hastalıkları.Ege Üniversitesi Basımevi.İzmir 1991; 4-5
9. Light RW.Physiology of the pleural space. In: Light RW (Ed).Pleural Diseases.3rd. ed. Maryland: Williams Wilkins, 1995: Chapter 2: 7-17
10. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the paryetal pleura and its relationship to pleural fluid dynamics in sheep. Anat Record 1984;208:401-9
11. Light RW. Physiology of the pleural space. In: Light RW (ed) Pleural diseases, 3rd ed. Maryland: Williams & Wilkins 1995: Chapter 2: 7-17.
12. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur. Respir. J. 1997;10: 219-25.
13. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Licko V, et al. Protein egress and entry rates In: Pleural fluid and plasma in sheep. J Appl Physiol 1984;56: 459-63.
14. Negrini D. Integration Of Capillary, Interstitial And Lymphatic Function In The Pleural Space.In: Reed RK,McHale NG,. Bert JL, et al (Eds) Interstitium, Connective Tissue, and Lymphatics. London: Portland Press, 1995;283-9.
15. Broaddus VC,Wiener-Kronish JP, Staub NC: Clearance of lung edema into the pleural space of volume-loaded, anesthetized sheep. Journal of Applied Physiology,1990;68:2623-30.
16. Soysal Ö. Plevral sıvılar. In: Ökten İ. (Ed). Göğüs Cerrahisi. Ankara Üniversitesi 2004;791-815
17. Sahn SA. The Pathophysiology Of Pleural Effusions.Annu Rev. Med 1990; 41:7-13
18. Light RW. Pleural Diseases.4th ed.Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins,2001;42-4

19. Loddenkemper R, Frank W. Pleural effusion, hemothorax, chylothorax. In: Grassi C, Fishman AP (Eds). *Pulmonary Diseases*. London, McGraw-Hill, 1999;394-5.
20. Desai RS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders. In : Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (Eds). *Imaging of diseases of the chest*; 3rd ed. London Mosby, 2000:727-87.
21. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel R. Minimal detectable pleural effusions. *Radiology* 1972; 105-11
22. Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. *Eur Radiol* 2000;10:1515-23.
23. Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, O'Callaghan JP, Heitzman ER. Pleural effusion: Explanation of some typical appearances. *Am J Roentgenol*. 1982;139:899.
24. Liberson M. Diagnostic significance of the mediastinal profile in massive unilateral pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*. 1963;88:176-80.
25. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *AJR* 1987;148:681-3.
26. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159:29-33.
27. Im JG, Webb WR, Rosen A, Gamsu G. Costal pleura: appearances at high-resolution CT. *Radiology*. 1989;171:125-31.
28. Bressler EL, Francis IR, Glazer GM, Gross BH. Bolus contrast medium enhancement for distinguishing pleural from parenchymal lung disease: Ct Features. *J Comput Assist Tomogr*. 1987;11:436-40.
29. Sahn SA. Malignant Pleural effusions. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, (eds). *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:795-803
30. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
31. Salyer WR, Egglston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975;67:536-539.
32. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
33. Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, Umali C, Lew R, Irwin RS. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. *Am J Roentgenol*. 1991;156:917-20.
34. Romero S, Candela A, Martin C, et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993;104:399-404.
35. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997;10:1907-13
36. Loddenkemper R, Boutin C. Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. *Eur Respir J*. 1993;6:1544-55.

37. Light R.W. Diagnostic approach in a patient with pleural effusion. *Eur Respir Mon*, 2002; 22:131–45
38. Light RW. Clinical manifestations and usefull tests. In: Light RW(Ed.).*Pleural diseases*. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995; 36-74.
39. Melsom RD. Diagnostic reliability of pleural fluid protein estimation. *JR Soc Med* 1979; 72:823-5.
40. Light, RW Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476-81.
41. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 1990;98:546-9
42. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA*. 1973;225:257-60.
43. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias L. Low glucose and pH levels in malignant effusions: diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:663-7.
44. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleuresy with effusion. *Arch Intern Med*. 1971;128:764–8.
45. Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, et al: Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. *Cancer* 1984; 54: 507–11.
46. Lossos IS, Breuer R, Intrator O, Sonenblick M. Differential diagnosis of pleural effusion by lactate dehydrogenase isoenzyme analysis. *Chest*. 1997;111:648–51.
47. Devuyst O, Lambert M, Scheiff JM, Francart J. High amylase activity in pleural fluid and primary bronchogenic adenocarcinoma. *Eur Respir J*. 1990;3:1217–20.
48. Joseph J, Viney S, Beck P, et al. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest* 1992; 102:1455–59.
49. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest*. 2000;117:87–95.
50. Noppen M, De Waele M, Li R, Gucht KV, D'Haese J, Gerlo E, Vincken W. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1023–6.
51. Akkaynak S. (Ed). *Solunum Hastalıkları*. Güneş Matbaası. Ankara 1988; 312- 18
52. Pettrsson T, Riska H. Diagnostic value of total and differential Leukocyte counts in pleural effusions. *Acta Med Scand* 1981; 210: 129-35
53. Ferrer A, Osset J, Alegre J, Surinach JM, Crespo E, Fernandez de Sevilla T, Fernandez F. Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:237–41
54. Hasleton, PS. Pleural Disease. In: Spencer's pathology of the lung. McGraw-Hill New York, NY. 1996: 1210–1331.

55. Alataş F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. Çavdar T, Ekim N. (Ed). Plevra hastalıkları. Toraks kitapları. Sayı 4. Turgut yayıncılık İstanbul 2003: 48-65.
56. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med. 1977;63:695-702
57. Light RW. Malignant pleural effusions. In: Light RW(Ed.).Pleural diseases. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995; 94–116.
58. Özdemir MN. Plörodezis. Tüberküloz ve Toraks 1995;44(3): 159-164
59. Henry G. Golt, Jean-Francois Dumon. Development of a disposable spray canister for talk pleurodezis. Chest 1994; 106: 1776-80.
60. Kennedy L, Sahn SA. Talk pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. Chest 1994; 106:1215–22.
61. Işık R, Coşkunsel M, Turgut A, Balcı K, Malign plevra sıvılarının kontrolünde intraplevral oxtetracycline uygulaması.Dicle Tıp Dergisi 1993;20:1-6
62. Light RW, Wang NS, Sassoon CS, Gruer SE, Vargas FS. Talk slurry is an effectivepleural sclerosant in rabbits. Chest. 1995;107:1702–6.
63. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. Ann Intern Med. 1994;120:56–64.
64. Patz EF Jr., McAdams HP, Erasmus JJ, et. Al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. Chest 1998;113:1305–11.
65. Parker LA, Charnock GC, Delany DJ. Small bore catheter drainage and sclerotherapy for malignant effusions. Cancer 1989;64:1218–21.
66. Yılmaz A, Akkaya E, Karagöz T, Baran A, Şadoğlu T. Kimyasal plörodezis. Solunum Hastalıkları. 1995; 6(3): 477-486
67. Mattison LME, Sahn SA. More on talk sterilization. Chest 1996;109:1667–8.
68. Sahn SA. Talk should be used for pleurodesis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2023–4.
69. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Bautin C. Thoracoscopic talk poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. Chest 1996; 110: 1387–93.
70. CDC/NCHS. National Vital Statistics System, Mortality Age-Adjusted Deaty Rates For 358 Selected Causes, By Race And Sex: United States, 1999-2001
71. Antony V.B., Loddenkemper R., Astoul Pet. Al. Management of malignant pleural effusions Eur Respir J 2001; 18: 402–19.
72. Schulze M, Boehle A, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thorascopic talk pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. Ann Thorac Surg 2001;71:1809-12.
73. Vargas F.S, Wang N.S, Teixeira L.R,Carmo A.O, Silva L.M.M.F, Light R.W. Corynebacterium parvum versus tetracycline as pleural sclerosing in rabbits. Eur Respir J. 1995; 8: 2174-2177.

74. Novakov I, Peshev Zh. Effectiveness of talk slurry in producing pleurodesis: A study in rabbits. *Trakia Journal of Sciences*. 2007; Vol.5. No.3-4. pp7-11.
75. Reshe H.D, Aye W.R, Florence G.M. Respiratory Failure following Talk Pleurodesis. *The American Journal of Surgery*. 1999;177:437-440.
76. Ahmadzadehfar H, Palmedo H, Suttrunk H, Biersack H.J, Habibi E, Ezziddin S. False positive 18 F-FDG- PET/CT in a patient after talk pleurodesis. *Lung Cancer* 2007;58:418-421
77. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias L. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95: 320-324.
78. Escobar S.M, Bailen M.R, Acosta M.J.L, at all. Pleurodesis using autologous blood: a new concept in the management of persistent air leak in acute respiratory distress syndrome. *Journal of Critical Care* 2006; 21: 209-216.
79. Bilgin M, Kahraman C, Akçalı Y, Oğuzkaya F. Tekrarlayan primer spontan pnömotoraks tedavisinde otolog kan ile plörodezis. *Erciyes Medical Journal* 2002; 24(2): 82-85.
80. Mager H. J, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talk suspension during treatment of malignant pleural effusion with talk pleurodesis. *Lung Cancer* 2002;36:77-81
81. Vargas F.S, Teixeira L.R, Antonangelo L, at all. Experimental Pleurodesis in Rabbits Induced by Silver Nitrate or Talk : 1-Year Follow-up. *Chest* 2001;119: 1516-1520.
82. Antony V.B, Nasreen N, Mohammed K.A, at all. Talk Pleurodesis: Basic Fibroblast Growth Factor Mediates Pleural Fibrosis. *Chest* 2004; 126:1522-1528.
83. Haddad F.J, Younes R.N, Gros J.L, Deheinzelin D. Pleurodesis in Patients with Malignant Pleural Effusions: Talk Slurry or Bleomycin Results of a Prospective Randomized Trial. *World Journal of Surgery* 2004; 28: 749-754.
84. Dresler C.M, Olak J, Herndon J.E, at all. Phase III Intergroup of Talk Poudrage vs Talk Slurry Sclerosis for Malignant Pleural Effusion. *Chest* 2005; 127: 909-915.
85. Marchi E, Vargas F.S, Acencio M.M.P, at all Talk and Silver Nitrate Induce Systemic Inflammatory Effects During the Acute Phase of Experimental Pleurodesis in Rabbits. *Chest* 2004;125: 2268-2277.
86. Birgül K, Hikmet Ö.M, Veral A. Tavşanlarda Plevral Sklerozan Ajan Olarak Klaritromisin. *Türk Toraks Dergisi*. 2000; Cilt 1, Sayı 3: 40-43
87. Spiegler P.A, Hurewitz A.N, Groth M.L, Rapid Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions. *Chest* 2003; 123: 1895-1898.
88. Bedirhan M.A, Çağlar T, Canmaz S, Rüstem M, Tabakoğlu E, Pnömotoraks Plörodezisinde Corynobakterium Parvum ile Sonuçlarımız. *Türkış Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.1994; Cilt 2 :1-3.
89. Aelony Y, Yao J.F, King R.R, Prognostic Value of Pleural Fluid pH in Malignant Epithelial Mesothelioma After Talk Poudrage. *Respiration*. 2006; 73: 334-339.
90. Xie C, Teixeira L.R, MCGovern J.P, Light, RW. Effect of Pneumothorax on Pleurodesis Induced With Talk in Rabbits. *Chest* 1998; 114: 1143-1146.

91. Vargas F.S, Teixeira L.R, Silva L.M.M.F, Carmo A.O, Light R.W. Comparison of Silver Nitrate and Tetracycline as Pleural Sclerosing Agents in Rabbits. Chest 1995;108: 1080-1083.
92. Miller MQ, Meschter Carol, Neumaster T. at all; Comparison of Plöredesis by Erythromycin, Talk, Doxycycline, and Diazepam in a Rabbit Model. Journal of Surgical Education: January/February 2007; volüme 64/ number 41-45.
93. Mitchem R. E, Herndon B.L, Fiorella R.M at all; Pleurodesis by Autologous Blood, Doxycycline, and Talk in a Rabbit Model. Ann Thorac surgery 1999; 67: 917-21.
94. Janssen J.P, Collier G, Astoul P. At all; Safety of Pleurodesis With Talk Poudrage in Malignant Pleural Effusion: a Prospective Cohort Study. Lancet 2007; 369: 1535-1539.
95. 95- Hunt I, Barber B, Southon R, Treasure T. Is Talk Pleurodesis Safe for Young Patients Following Primary Spontaneous Pneumothorax ? Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2007; 6: 117-120.
96. Yıldırım H, Metintaş M, Uçgun İ, Erginel S, Alataş F, Kurt E. Talk Plörodezise Bağlı Gelişen Yan Etkiler. Osman Gazi Tıp Dergisi 2005; 27: 51-56.
97. Scalzetti E.M. Unilateral Pulmonary Edema After Talk Pleurodesis. Journal of Thoracic Imaging 2001; 16: 99-102.
98. Yılmaz U, Ekmekcioğlu O, Tatlışen A, Demirci D. Does Pleurodesis for Pleural Effusions Give Bright Ideas About the Agents for Hydrocele Sclerotherapy? İnternational Urology and Nephrology 2000; 32: 89-92.

10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan hocalarım Doç.Dr. Sami Ceran, Doç. Dr. Olgun Kadir Arıbaş, Doç. Dr. Güven Sadi Sunam ve Doç. Dr. Tamer Altınok'a, rotasyonlarım esnasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm öğretim üyelerine, değerli asistan arkadaşlarıma ve servis çalışanlarına teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince her aşamasında beni destekleyen ve bana yol gösteren, özel ilgi ve emeğini esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Güven Sadi Sunam'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Göğüs cerrahisi kliniğinde beraber çalıştığım kıdemlilerim Op.Uzm.Dr. Mustafa Çalık, Op.Uzm.Dr. Burhan Apillioğulları, Op.Uzm.Dr. Bayram Altuntaş, Op.Uzm.Dr. Hasan Tartar'a çalışma arkadaşlarım Dr. Mustafa Gültekin, Dr. Bayram Metin, Dr. Gönül Yılmaz Tosun, Dr. Ahmet Dumanlı, Göğüs cerrahisi kliniğinin tüm hemşire, sağlık memuru, hasta bakıcıları ve sekreterlerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışma aşamasında emeği geçen veteriner hekim Mehmet Öz ve Deneysel Tıp Araştırma Merkezi çalışanlarına, histopatolojik incelemesinde emeği geçen Prof Dr Salim Güngör, Özgür Külahcı ve tüm çalışma arkadaşlarına, istatistiksel değerlendirmede yardımcı olan Dr. Mehmet Uyar'a teşekkür ederim.

Ayrıca yetişmemde büyük emekleri olan anneme, babama ve kardeşlerime minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. İsa DÖNGEL