

METASTATİK PLEVRA SIVILARI

Mustafa YAMAN,
Serdar ERTURAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL.

Plevranın neoplastik hastalıkları, primer (mezotelyoma) veya metastatiktir. Tüm neoplastik hastalıklar plevrayı tutarak malign plevral efüzyona(MPE) neden olabilirler. Plevra metastazları, en sık tümör embolilerinin visseral plevrayı tutması ve komşuluk yoluyla parietal plevraya yayılması ile oluşur. Komşuluk yoluyla doğrudan tümör invazyonu (periferik akciğer tümörleri, meme kanserleri), lenfatik yayılım ve nadiren parietal plevraya hematojen metastazla da neoplastik plevral tutulum gerçekleşebilir (1, 2).

MPE'lerin yaklaşık yarısının nedeni akciğer kanserleridir (3, 4, 5). İkinci en sık neden ise meme kanserleridir. Lenfoma, over ve gastrointestinal sistem kanserleri de sık saptanan nedenler arasında yer alırken coğrafi özelliklere bağlı olarak mezotelyomalar ikinci sıraya kadar çıkabilir (5, 6). Tüm incelemelere karşın olguların % 5-15'inde primer tümör saptanamamaktadır ki bunların çoğunluğu adenokarsinomlardır (1, 3). Daha önceden bilinen malign hastalığı olan bir olguda plevra sıvısının saptanması, öncelikle MPE'ü akla getirmekle birlikte başka etyolojiler de plevra sıvısına neden olabilirler (Tablo I).

Tablo I: Malign hastalığı olan olgularda plevra sıvısının neoplastik tutulum dışı nedenleri (paramalign plevra sıvıları).

I.	Tümörün lokal etkileri Lenfatik obstrüksiyon Postobstrüktif pnömoni Postobstrüktif atelektazi Ductus thoracicus'un obstrüksiyonu (şilotoraks) Vena cava superior sendromu
II.	Tümörün sistemik etkileri Pulmoner embolizm Hipoalbüminemi
III.	Enfeksiyonlar Parapnömonik epanşman Tüberküloz
IV.	Tedavi komplikasyonları Kemoterapi Radyoterapi (plörit, mediastinal fibroz)

Tüberküloz, postobstrüktif pnömoniye bağlı parapnömonik sıvılar enfeksiyona bağlıdır. Obstrüktif atelektazi sonucunda transüda niteliğinde plevra sıvısı oluşabilir. Özellikle lenfomalarda Duktus torasikusun obstrüksiyonuna bağlı olarak şilotoraks oluşabilir. Hiperkoagulabiliteye (immobilizasyon, cerrahi girişimler, adenokanserler) bağlı olarak gelişen pulmoner emboliler, soluk darlığı, göğüs ağrısı ve hemorajik, transüda ya da eksüda niteliğinde plevra sıvısı oluşturabilirler. Hipoalbüminemi ve kalp yetmezliği transüda niteliğinde plevra sıvısına neden olurlar (1, 2).

Tedavi komplikasyonu olarak radyoterapi ve kemoterapiye bağlı plevra sıvısı oluşabilir. Metotreksat, prokarbazin, siklofosfamid, bleomisin plevra sıvısına neden olabilen kemoterapötik ajanlardır ki, bu tipteki plevra sıvılarında ve kanda eozinofili saptanabilir (7). Hastalardaki en sık semptom soluk darlığıdır. Batıcı tarzda yan ağrısı eşlik edebilir. Künt nitelikteki ağrı daha çok mezotelyomayı akla getirir. Hemoptizinin varlığı bronş karsinomunu düşündürür ve bu olgulara bronkoskopi yapılmalıdır. Primer malignitenin bulunduğu organ veya diğer organ metastazlarına ait semptom ve bulgular bulunabilir. İştahsızlık, kilo kaybı gibi genel semptomlar olabilir.

Masif plevra sıvılarının en sık nedeni MPE'dur. Büyük miktarda sıvı varlığına karşın mediastenine karşı tarafa itilmemesi bronş obstrüksiyonunu düşündürür. Plevra sıvısının bulunduğu hemitoraksın hacminin küçülmesi malign mezotelyomayı da akla getirmelidir. Toraks BT ile plevra tutulumu daha iyi değerlendirilebildiği gibi plevral lokülasyonlar görülebilir. Mediastinal plevrayı da içeren çepeçevre plevra tutulumu, plevranın nodüler kalınlaşması, mediastinal plevranın tutulumu, komşu yapılara invazyon malign plevra patolojilerinde saptanabilen BT bulgularıdır. Aynı zamanda alttaki akciğer parenkimi ve mediasten de değerlendirilebilir. Bu nedenle BT öncesi plevra sıvısının boşaltılması akciğer

Yazışma Adresi: Dr. Serdar ERTURAN, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Cerrahpaşa, İSTANBUL
Tel.: (0212) 588 48 00 - 1294

parankiminin daha iyi görüntülenmesini sağlar. Ultrasonografi az miktardaki sıvılardan ve loküle sıvılardan torasentez yapılmasını kolaylaştırır. Tümör invazyonu ile kalınlaşan plevradan tru cut biyopsi alınmasını sağlayabilir.

TANI YÖNTEMLERİ

Plevra sıvısı saptanan olgularda tanı için uygulanacak ilk işlem torasentezdır. Plevra sıvısının sitolojik incelemesinin tanı değeri % 62-90 arasında bulunmuştur (1). Sitolojik incelemelerin tekrarlanması ile tanı oranı artmaktadır (3).

Metastatik plevra sıvılarında kapalı plevra biopsilerinin tanı değeri sitolojik incelemelere göre daha düşük olup % 40-75 oranları bildirilmektedir (1). Hastalık ne kadar ileri düzeydeyse parietal plevra o kadar daha geniş alanda invaze olacağından tanı olasılığı da artmaktadır. Sitolojik inceleme ve plevra biopsisinin birlikte uygulanması tanı oranını % 90'a çıkarmaktadır (3). En yüksek tanı değeri torakoskopi ile elde edilir (% 93-97). Parietal, visseral, diafragmatik ve mediastinal plevra görülüp doğrudan lezyondan biopsiler alınabilir. Torakoskopi ile daha büyük biopsiler alınabilmesi, meme ve over kanseri olgularında, biopsi materyallerinde hormon reseptörlerinin araştırılmasına olanak sağlayarak tedaviyi yönlendirebilir (1, 8). Malign mezotelyoma-adenokanser ve pulmoner-ekstrapulmoner adenokanser ayırıcı tanıları elde edebilmek için histokimya (PAS, Alcian mavisi, mucin-carmen) ve immunhistokimya (CEA, Leu-1, vimentin, cytokeratin, EMA, CK-7, CK-20) yöntemlerini kullanmak gerekebilir (9, 10). Aynı zamanda plevral yapışıklıkların açılması, talk ile plörodez gibi terapötik uygulamalar gerçekleştirilebilir. Malign mezotelyomaların evrelendirilmesi de torakoskopi ile mümkündür. Günümüzde torakoskopi iki şekilde uygulanmaktadır (8):

Medikal torakoskopi

Göğüs hastalıkları uzmanlarıncaya, endoskopi ünitelerinde, lokal anestezi ve hastanın sedasyonu sağlanarak uygulanan invazif bir girişimdir. Genel anestezi ve tek akciğer ventilasyonu gerektirmemesi nedeniyle cerrahi torakoskopiye göre daha az invazif ve daha ucuzdur. Uygulama, trokar yardımıyla toraks tüpü yerleştirilmesiyle aynıdır. Esas olarak tanı amaçlı kullanılmakla birlikte plörodez için de kullanılabilir. İşlem sonunda torakoskop için açılan insizyon yerinden toraks tüpü takılır. Bunun amacı işlem sırasında gelişen

pnömotoraksı boşaltmaktır. Akciğer grafisinde akciğer ekspanse olmuşsa ve hava kaçağı yok ise toraks tüpü 3-4 saatlik süre içerisinde çıkarılabilir. Böylece hasta hastaneden 24 saatten kısa bir sürede taburcu edilebilir. Eğer talk ile plörodez uygulanmış ise, mümkün olan en alt interkostal aralıktan ikinci bir insizyonla toraks tüpü konur. Daha sonra bu toraks tüpü, günlük sıvı drenajı 150 mL'den az olunca ve hava kaçağı kaybolunca çıkartılabilir ki, bu süre genellikle 3-6 gündür.

Cerrahi torakoskopi (= Video yardımcı torasik izlem ve cerrahi, VATS):

Göğüs cerrahlarıncaya, ameliyathanede, genel anestezi altında tek akciğer ventilasyonu ile uygulanan daha invazif ve pahalı bir yöntemdir. İşlem için birden fazla toraksa giriş yolu açılmalıdır. Plevradan biopsi alma ve plörodez dışında akciğer periferinden, mediastinal lenf nodlarından biopsi alma, plörektomi, lobektomi ve wedge rezeksiyon gibi girişimlere de olanak sağlar.

PROGNOZ

MPE'lu hastalarda medyan sağ kalım süresi 3-12 aydır ve primer tümör ile ilişkilidir (4, 11). Akciğer kanserlerinde medyan sağ kalım süresi 3 ay olup (4) bu süre meme kanserinde 13 aya, hatta başka organ metastazı olmayan meme kanseri olgularında 48 aya kadar uzamaktadır (1).

Plevra sıvısında pH ve glukozun düşük bulunması, tümörün artmış aktivitesini, dolayısıyla daha büyük tümör kitlesinin varlığını gösterir. Medyan sağ kalım süresini Sanchez-Armengol ve ark (12) plevra sıvısında pH 7.20'nin, glukoz 60 mg/mL'nin altında olan olgularda 1.9 ay, üstünde olan olgularda ise 5.7 ay (p < 0.005) bulmuşlardır. Heffner ve ark (4) ise 3 aylık sağ kalım oranını plevra sıvısı pH 7.28'in altında olan olgularda % 38.9, üstünde olan olgularda % 61.6 (p < 0.0001) bulurlarken 417 olgunun medyan sağ kalım süresini 4 ay olarak bildirmişlerdir.

TEDAVİ

Lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri ya da germ hücreli tümörlere bağlı MPE, sistemik kemoterapi ile kontrol altına alınabilirler (1). Meme kanserlerinde sistemik kemoterapi ve hormonlar etkili olabilir. Kötü prognoz göstergesi olan MPE'da tedavi palyatifdir ve esas amaç soluk darlığını hafifletmektir. Tedavi

yaklaşımını semptomlar, hastanın performans durumu, beklenen yaşam süresi belirler. Tedavi seçenekleri asemptomatik MPE olgularındaki izlemiden, tekrarlayan torasentez, torakoskopi ve plörektomiye kadar uzanan invazif işlemlere kadar değişir (Tablo II) (11).

Tablo II: MPE' da tedavi seçenekleri.

Sistemik tedavi:	
	Kemoterapi
	Hormon tedavisi
Terapötik torasentez	
Kimyasal plörodez:	
	Tüp torakostomi ile
	Torakoskopi ile
Cerrahi tedavi:	
	Plöroperitoneal şant
	Plörektomi

Terapötik Torasentez

Soluk darlığı yakınması olan tüm MPE'lu olgulara yapılmalıdır. En fazla 1-1.5 L sıvı boşaltılması önerilmektedir. Sıvının boşaltılmasına karşın soluk darlığında azalma olmaması lenfanjitis karsinomatoza, atelektazi ve tromboembolizm olasılıklarını akla getirir (1).

Hastanın performansı kötü ve beklenen yaşam süresi kısa (< 1 ay) olan olgularda tedavi, soluk darlığını azaltmak amacıyla tekrarlayan torasentezlerle sınırlı kalabilir (1, 11). Tekrarlayan torasentezler plevra yapışıklıklarına ve lokülasyonlara neden olabilir (13). Bu olgularda küçük çaplı (10-12 F) kalıcı kateter takılarak ayaktan takip, morbiditeyi azaltması, yaşam kalitesini daha az bozması ve ucuz olması nedeniyle tercih edilebilir.

Kimyasal Plörodez

Terapötik torasentez ile soluk darlığı hafifleyen ve ardından hızla plevra sıvısı biriken performansı iyi (Karnofski performans durumu > 60) olgulara uygulanmalıdır (11). Amaç tekrar sıvı birikmesinin önlenmesi için plevra boşluğunun oblitere edilmesidir. Torasentez sonrasında akciğerin ekspansiyon olduğu görülmelidir. Bronş obstrüksiyonuna bağlı atelektazinin olduğu akciğer ve yaygın plevra invazyonunun olduğu akciğer (hopsolmuş akciğer) ekspansiyon olamaz.

Akciğerin ekspansiyon olamaması, plörodez işleminin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olur (1). Uygulanan plörodezin sonuçları şunlardır (1):

Tam başarı: Effüzyonla ilgili yakınmaların gelişmemesi ve ölene kadar göğüs radyogramlarında sıvı birikiminin gözlenmemesidir.

Kısmi başarı: Sıvıya bağlı soluk darlığı yakınmasının hafiflemesi, radyolojik olarak başlangıca göre % 50'den daha az sıvı oluşması ve terapötik torasenteze hiç gerek olmamasıdır.

Bu kriterlerin gerçekleşmemesi plörodez işleminin başarısızlıkla sonuçlanmasıdır.

Plörodez işleminin başlıca başarısızlık nedeni, yaygın plevral tümör invazyonudur. Visseral plevra yaygın olarak invaze olmuş ise akciğer ekspansiyon olamaz (hopsolmuş akciğer) ve bu olgularda plörodez işlemi başarısızlıkla sonuçlanır.

Plevra sıvısında pH ve glukozun düşük olması, büyük tümör kitlelerinin varlığını gösterir (1, 14). Sanchez-Armengol ve ark (12) plevra sıvısı pH değeri 7.20'nin altında olan olgularda başarısızlık oranını % 43, üstünde olan olgularda ise % 9 ($p < 0.01$) olarak bulmuşlardır. Heffner ve ark (14) yaptıkları bir meta-analizde plörodez uygulamasının başarılı olduğu 353 olguda medyan pH değerini 7.35, glukoz miktarını 92 mg/dL saptarlarken başarısızlıkla sonuçlanan 80 olguda bu değerleri 7.27 ($p < 0.0001$) ve 70 mg/dL ($p = 0.0002$) bulmuşlardır. Plörodez amacıyla talk kullanıldığında, metabolik olarak aktif olan mezotel hücrelerinden interlökin-8 (IL-8) salınır. IL-8 plevra boşluğuna nötrofil ve makrofajları çekerek inflamatuvar yanıtı neden olur. Aynı zamanda mezotel hücreleri temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) salgılar. Bu bulgular plevral fibroz gelişiminde mezotel hücrelerinin anahtar rolünü gösterir. Mezotel tabakası tümörle kaplandığı zaman, plörodez girişimleri bu nedenle başarısızlıkla sonuçlanmaktadır (15).

İnflamasyonu baskılayarak plevral fibroz gelişimini engelleyebilecekleri için plörodez uygulaması öncesi kortikosteroidlerin mümkünse kesilmesi, en azından dozunun azaltılması önerilmektedir (1). Kennedy ve ark (16) yüksek doz kortikosteroid alan 8 olguda plörodez başarı oranını % 63, almayan 39 olguda ise % 85 saptamalarına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır ($p = 0.14$).

Plörodezde sklerozan ajan olarak en sık talk, Corynebacterium parvum, bleomisin, tetrasiklin ve doksisisiklin kullanılmaktadır. Etoposid, flourourasil,

mitomisin-C, doksorubisin gibi antineoplastik ajanlar (17), ve klaritromisin gibi antibiyotikler (18) sklerozan ajan olarak denenmiştir. Dönüştürücü büyüme faktörü 2 (TGF-2) gibi sitokinlerden hayvan deneylerinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir (19, 20).

İdeal sklerozan ajanın; yüksek etkinlik oranına sahip olması, ucuz olması, önemli yan etkilerinin olmaması ve kolay uygulanabilir olması gereklidir. Tartışmalı olmakla birlikte, var olan sklerozan ajanlar arasında talk, ideal ajan olarak gözükmektedir (15, 21). Walker-Renard ve ark'nın meta-analizlerinde (17) toplam 1168 olguyu kapsayan 1966-1992 yılları arasında İngilizce yayınlanan çalışmaları değerlendirilmiştir. En yüksek başarı oranının talk ile elde edildiği görülmüştür (Tablo III).

Tablo III: Kimyasal plörodez ajanlarının başarı oranları (17).

Kimyasal ajan	Hasta sayısı	Başarı	Başarı	Doz
	(n)	(n)	(%)	
Talk	165	93	93	2.5-10g
<i>Corynebacterium parvum</i>	169	76	76	3.5-14g
Doksisiklin	60	72	72	500mg birkaç uygulama
Tetrasiklin	359	67	67	500mg-20mg/kg
Bleomisin	199	54	54	15-240U

Karşılaştırmalı çalışmalarda da talk, bleomisine (22, 23, 24) ve tetrasikline (23) göre daha etkili bulunmuştur. Günümüzde tetrasiklinin parenteral formunun üretimden kalkması nedeniyle yerine doksisiklin kullanılmaktadır (25, 26).

Uygulama: Plörodez uygulamasının başarılı olmasında plevra sıvısının çok iyi boşaltılmasının önemi büyüktür (27). Bu genellikle tüp torakostomi ile gerçekleştirilir. Toraks tüpü (28-32 F) mümkün olan en alt seviyeden, genellikle orta aksiller hatta 6.-8. interkostal aralıktan yerleştirilir ve kapalı su altı drenajına bağlanır. Drenaj 100 mL/gün oluncaya ve radyolojik olarak akciğerin ekspanse olduğu görülene kadar devam edilir. Toraks tüpünden lokal anestetik (genellikle lidokain) uygulandıktan sonra sklerozan ajan 50-100 mL serum fizyolojik ile sulandırılıp plevra boşluğuna verilir ve tüp klampe edilir. Sklerozan ajanın tüm plevra boşluğuna üniform dağılması için 2 saat süreyle hastadan her 15 dakikada bir pozisyon değiştirmesi istenir. Daha sonra klamp kaldırılır ve drenaja en az

24 saat daha devam edilir (13). Günlük drenaj 150 mL'nin altına ininceye kadar toraks tüpünün kalması önerilmektedir. Talk ile yapılan uygulamalarda tüp torakostominin süresi ortalama 7 gündür (16). Tüp torakostominin hastada yapacağı sıkıntıyı azaltmak için küçük çaplı (10-12 F) kateterlerin de kullanılabilmesi ve tüp torakostomi ile aynı etkinlikte olduğu bildirilmektedir (1, 13). Hatta bu yöntemle hastanın hastanede kalmasına gerek kalmadığı söylenmektedir (28).

Medikal veya cerrahi torakoskopi ile de talkla plörodez yapılabilir (12, 22, 23, 29, 30, 31). Torakoskop ile talkın tüm plevra yüzeylerine püskürtülmesi talkın tüm yüzeylere üniform dağılmasını sağlar (32). Plevra yapışıklıklarının ve lokülasyonlarının açılması gene bu uygulamanın tüp torakostomiye üstünlüğüdür (27). Torakoskopi uygulaması sonrası toraks tüpünün kalma süresi ortalama 3 gündür (30). Tüp torakostomi ile plörodez girişimi başarısızlıkla sonuçlanan olgulara torakoskopi ile talk pudrağı uygulaması önerilmektedir. Plörodez amacıyla kullanılan talkın tüp torakostomi veya torakoskopi ile uygulanmasıyla benzer sonuçların elde edildiğinin bildirilmesine karşın (1, 29) plevra yapışıklıklarının ve lokülasyonlarının bulunduğu olgularda torakoskopi ile talk uygulanması tercih edilmelidir. Sitolojik inceleme ve/veya kapalı plevra biyopsisi ile tanı konulamayan ve tanı amaçlı torakoskopi uygulanan olgulara aynı seansda talk pudrağı da yapılabilir.

Maliyet: En ucuz sklerozan ajan talktır (13, 17). Ancak torakoskopi ile uygulandığında maliyeti artmaktadır. Medikal torakoskopi, cerrahi torakoskopiye göre daha ucuz olmakla birlikte tüp torakostomi en ucuz yöntem olarak gözükmektedir.

Ucuz bir sklerozan ajan olan tetrasiklinin parenteral formu üretimden kalkmıştır (25). Doksisiklin ise daha pahalıdır ve birden fazla sayıda uygulama gerekebilmektedir (13, 26).

Bleomisinin kendisi pahalı olmasına karşın etkinliği ve kolay uygulanabilirliği (33) nedeniyle torakoskopi ile uygulanan talka göre daha ucuza mal olmaktadır (13). Ancak tüp torakostomi ile uygulanan talk, en ucuz uygulama şeklidir (24).

Yan Etki: En sık görülen yan etkiler göğüs ağrısı ve ateştir (Tablo IV) (17). Talk uygulaması sonrası ateş genellikle 4-12 saat sonra başlar ve 72 saat kadar sürebilir (29). Ampiyem sıklığı, torakoskopi ile uygulamada % 0-3, tüp torakostomi ile % 0-11 olarak bildirilmiştir (16, 29).

Tablo IV: Kimyasal plörodez ajanlarının yan etkileri (17).

Kimyasal ajan	Hasta sayısı (n)	Göğüs ağrısı (%)	Ateş %
Talk	131	7	16
Corynebacterium parvum	169	43	59
Doksisiklin	60	40	31
Tetrasiklin	359	14	10
Bleomisin	199	28	24

Talk uygulamaları sonrasında bildirilen en önemli yan etki akut solunum yetmezliğidir. Bunun nedenleri akciğerde reekspansiyon ödemi gelişmesi, bakteriyel kontaminasyona bağlı olarak sepsis gelişmesi, aşırı premedikasyon, hastaların terminal dönemde olmaları, pulmoner emboli, kardiyak aritmiler ve ARDS gelişimidir (1, 15, 21, 31).

ARDS seyrek de olsa fatal bir komplikasyondur (11). Gelişme riskinin doza bağlı olduğu, 5 gramdan fazla talk kullanılmaması ve aynı seansda bilateral uygulanmaması gerektiği bildirilmektedir. Rinaldo JE ve ark (34) talk ile plörodez sonrası ARDS gelişen 3 olguda 10 g. talk kullandıklarını bildirmişlerdir. Ancak Rehse DH ve ark (35) talk ile plörodez sonrası 78 hastanın 7'sinde ARDS geliştiğini ve olguların tümünde 5 g. talk kullandıklarını bildirmişlerdir. Kennedy ve ark (16) talk ile plörodez uyguladıkları 58 hastadan birinde ARDS geliştiğini ve bu olguya da bilateral talk uyguladıklarını bildirmişlerdir.

Campos Milanez ve ark (36) torakoskopik pudraj ile 2 g. talk uyguladıkları 338 hastadan 4'ünde (% 1.2) ARDS geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastaların BAL sıvılarında talk kristalleri saptanmış, ölen 3 olgudan birine yapılan nekropside ise aynı ve karşı taraf akciğer, beyin, böbrek, kalp, karaciğer ve iskelet kasında da talk kristalleri saptanmıştır.

Sonuç olarak nadir de olsa fatal bir komplikasyon olan ARDS'ye neden olabilen talk, günümüzde en ideal sklerozan ajan olarak görülmektedir.

Diğer Cerrahi Girişimler

Hapsolmuş akciğer olgularında plöroperitoneal şant denenebilir (11, 37). Ancak şantın tıkanması, enfeksiyon, tümörün yayılması gibi komplikasyonlar uygulamada önemli engeller oluşturur.

MPE olgularında plörektomi yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (11).

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1987-2001.
2. Erer OF. Maliğn plevral effüzyonlarda etioloji ve fizyopatoloji. Solunum 2001; 3 (Özel Sayı 2): 234-235.
3. Salyer WR, Eggleston 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.
4. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. Chest 2000;117:79-86.
5. Gürsoy S. Maliğn plevral effüzyonlu olguların takibinde klinik deneyimlerimiz. Solunum 2001; 3 (Özel Sayı 2):244.
6. Şenyiğit A, Işık B, Coşkunsel N, Anık H, Özbay B, Topçu F. 305 plevral effüzyonlu vakanın incelenmesi. Solunum Hastalıkları 1996;7:395-404.
7. Camus PH. Respiratory disease induced by drugs. Eur Respir J 1997; 10: 260-264.
8. Mathur PN, Luddenkemper R. Medical thoracoscopy: Role in pleural and lung diseases. In: Beamis JF, Mathur PN, eds. Interventional pulmonology. New York, Mc Graw-Hill 1999:169-184.
9. Corrin B, Addis BJ. Histopathology of the pleura. Respiration 1990;57:160-175.
10. Öz B. Plevral lezyonlarda patolojik değerlendirmedeki güçlükler. Solunum 2001;3:31-34.
11. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. Thorax 2000;55:981-083.
12. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Pandero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Chest 1993;104:1482-1485.
13. Belani CP, Pajean TS, Bennett CL. Treating malignant pleural effusions cost consciously. Chest 1998; 113:78S-85S.
14. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure. Chest 2000;117:87-95.
15. Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2023-2024.
16. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Gingsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. Chest 1994; 106:342-346.
17. Walker -Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. Ann Intern Med 1994;120:56-64.
18. Kıran B, Özhan MH, Veral A. Tavşanlarda plevral

- sklerozaan ajan olarak klaritromisin. *Toraks Derg* 2000;1:40-43.
19. Light RW, Cheng DS, Lee YCG, Rogers JT, Davidson J, Lane KB. A single intrapleural injection of transforming growth factor-2 produces an excellent pleurodesis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:98-104.
 20. Lee YCG, Lane KB, Parker RE, Ayo DS, Rogers JT, Deters RW, Thompson PJ, Light RW. Transforming growth factor-2 (TGF-2) produces effective pleurodesis in sheep with no systemic complications. *Thorax* 2000;55:1058-1062.
 21. Light RW. Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2024-2026.
 22. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP, Solér M. Prospective randomised comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1445-1449.
 23. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:743,748.
 24. Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE. Prospective randomised trial of talc slurry vs. bleomycin in pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest* 1997;112:430-434.
 25. Heffner JE, Unruh LC. Tetracycline pleurodesis. Adios, farewell, adieu. *Chest* 1992;101:5-7.
 26. Heffner JE, Standerfer RJ, Torstveit J, Unruh LC. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest* 1994;105:1743-1747.
 27. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. *Chest* 1996;110:1387-1393.
 28. Patz EF. Malignant pleural effusions. Recent advances and ambulatory sclerotherapy. *Chest* 1998;113:74S-77S.
 29. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 1994;106:1215-1222.
 30. Danby CA, Adebajo S, Morritz DM. Video-assisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and IV sedation. *Chest* 1998;113:739-742.
 31. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:689-695.
 32. Astoul P, Boutin C. The role of thoracoscopy for the diagnosis and treatment of pleural cancers. In: Beamis JF, Mathur PN, eds. *Interventional pulmonology*. New York, McGraw-Hill 1999:185-205.
 33. Cirit M, Göksel T, Aysan T. Malign plevral effüzyonlarda intraplevral bleomisin tedavisi. *Toraks Derg* 2000;1:35-39.
 34. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:523-526.
 35. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999;177:437-440.
 36. Milanez Campos JR, Campos Werebe E, Vargas FS, Jatene FB, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997; 349: 251-252.
 37. Çakan A. Malign plevral effüzyon tedavisinde videotorakoskopik cerrahi ve torakotomi ile invazif girişimler ve plöroperitoneal şant. *Solunum* 2001; 3(Özel Sayı 2):241-243.