

Malın Plevral Efüzyonlarda Tedavi Yaklaşımı-Minimal İnvaziv Yöntemler

Management of Malignant Pleural Effusions: Minimally Invasive Techniques

Elif Torun Parmaksız

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Plevral sıvıda malın hücreler görülmesi ya da plevra biyopsisinde tümör tespit edilmesi ile tanı konan malın plevral efüzyonlar (MPE) genellikle kötü prognoz ve kısa yaşam beklentisi ile ilişkilidir. MPE'nin tedavisinde amaç, hastanın semptomlarını gidererek yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu amaçla, çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. En sık kullanılan yöntem plöredoz olmakla beraber gözlem, terapötik torasentez, uzun süreli kateter drenajı, plöroperitoneal şant ve plörektomi de tedavi amacıyla kullanılabilir. Bu derlemede MPE tedavisinde kullanılan minimal invaziv yöntemlerin endikasyonları, uygulanışı, etkinliği ve komplikasyonları değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Malın plevral efüzyon, plevra, plöredoz, kateter

ABSTRACT

Malignant pleural effusions (MPE), diagnosed by the discovery of malignant cells in the pleural fluid or pleura, generally signify poor prognosis and reduced life expectancy. Treatment of MPE is directed towards palliation of symptoms and improvement in quality of life. Among several treatment options, the most widely used technique is pleurodesis. Other methods include observation, therapeutic drainage, indwelling catheters, pleuroperitoneal shunts and pleurectomy. In this review, we evaluated the indications, application methods, comparative efficacy and complications of minimally invasive techniques employed for the management of MPE.

Keywords: Malignant pleural effusion, pleura, pleurodesis, indwelling catheter

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm plevral efüzyonların yaklaşık %22'sini oluşturan malın plevral efüzyon, malın tümörlerin doğrudan komşuluk yoluyla veya hematogen yolla plevraya yayılması ile oluşur ve plevral doku ya da sıvıda malın hücrelerin saptanması ile tanı alır. MPE plevranın primer tümörlerine bağlı olabileceği gibi, çoğunlukla intratorasik ya da ekstratorasik organ tümörlerinden metastaz yoluyla oluşur. Plevraya en sık metastaz yapan tümörler akciğer, meme kanseri ve lenfomalardır (**Şekil 1**), (1, 2). MPE'lerde en sık histopatolojik tanı adenokarsinom olmakla beraber diğer tümör tipleri de etyolojide yer alabilir (3).

Tümör tipine bağlı olmakla beraber MPE'de medyan survi 4-12 aydır (1, 4). Malın hastalıkların seyri sırasında mediastinal lenf nodlarının tutulumu ve buna bağlı lenfatik obstrüksiyon, bronş obstrüksiyonu, pulmoner emboli, superior vena kava sendromu ya da onkotik basınç azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan plevral sıvılar ise paramalın sıvı olarak adlandırılır. MPE'lerin tedavisi hastalığa neden olan primer tümörün tipi, sıvının miktarı, semptom varlığı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişir. Örneğin küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, meme kanseri gibi malignitelere bağlı sıvılarda kemoterapi etkin olabilir. Bununla birlikte, çoğu hasta lokal tedaviye ihtiyaç duymaktadır. En sık kullanılan lokal tedavi yöntemleri, terapötik torasentez, uzun süreli kateter drenajı ve plöredozdur. Yazımızda bu yöntemler

Alındığı tarih / Received date: 13.10.2012; Kabul tarihi / Accepted date: 22.01.2013

Yazışma adresi / Address for correspondence: Elif Torun Parmaksız, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Cevizli, İstanbul, Türkiye; E-posta: dreliiftorun@yahoo.com

© 2013 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) • © Copyright 2013 Turkish Respiratory Society (TRS)

Solunum 2013;15(1):5-13 • DOI: 10.5152/solunum.2013.002

Makalelerin tam metinlerine www.solunum.org.tr/dergi adresinden ulaşabilirsiniz • Available online at www.solunum.org.tr/dergi

üzerinde durulmuştur. Daha az uygulanan yöntemler olan plöroperitoneal şant ve plörektomi daha invaziv prosedürler gerektirirdiğinden bu başlık altında incelenmemiştir.

GÖZLEM

Tümör tipinin bilindiği ve hastanın asemptomatik olduğu efüzyonlar takibe alınabilir, fakat bunların pek çoğu takip aşamasında semptomatik hale gelerek girişim gerektirir (1).

TERAPÖTİK PLEVRAL ASPİRASYON

Plevral boşluğa steril koşullarda kateter takılarak sıvının drene edilmesi işlemidir. Parietal plevra geçildikten sonra enjektör yardımıyla sıvı aspire edilerek uygun yerde bulunduğu doğrulanır ve drenaj seti ile sıvının boşalması sağlanır. Hastada semptomatik olarak geçici rahatlama sağlamakla birlikte genellikle sık rekürrens görüleceğinden beklenen yaşam süresi kısa olan ve genel durumu plörodez ya da kalıcı kateter için girişime uygun olmayan hastalar dışında tedavi yöntemi olarak tercih edilmez. Hastaların %98-100'ünde 30 gün içinde nüks görülür (1). Ultrasonografi ya da floroskopi eşliğinde yapılması daha etkindir. Sık tekrarlandığında ampiyem, pnömotoraks, kanama ve lokulasyon oluşturma riski vardır. Reekspansiyon pulmoner ödemi önlemek için bir kerede boşaltılacak sıvı 1,5 litre aşmamalıdır. İşlem sırasında göğüs ağrısı gelişmesi işlemi sonlandırmayı gerektiren en önemli semptomdur (5). Persistan öksürük veya vazovagal semptomlar geliştiğinde de drenaj kesilmelidir (1, 6).

TÜNELLİ KATETER İLE DRENAJ

1997 yılında FDA onayı almasından sonra yaygınlaşarak kullanılmakta olan tünelli kateterler bir diğer tedavi seçeneğidir. Genel durum bozukluğu ya da kısa survi beklentisi nedeniyle plörodeze uygun olmayan ve sıvının hızla tekrar birikerek hastanın semptomatik hale gelmesi nedeniyle tekrarlayan torasentezler ile tedavi edilemeyecek hastalarda kullanılabilir. Perkütan olarak yerleştirilen fleksibl silikon kateterlerdir ve hastanede yatış süresini azaltarak ayaktan tedavi olanağı sunarlar (7, 8). Cilt antisepsisinin ardından lokal anestezi ile uygulanır. Enjektör yardımıyla sıvı aspire edilerek plevra boşluğuna ulaşıldığından emin olunur, ardından interkostal aralığa kostanın superior kenarından künt diseksiyonlar ile girilir ve plevral boşluğa kılavuz tel uygulanır. Bu alandan yaklaşık 5 cm lateral ve inferiordan olacak şekilde 1 kot alt seviyeden cilde kesi yapılarak diyagonal bir ciltaltı tüneli oluşturulur ve tüp buradan ilerletilerek ilk oluşturulan delikten, kılavuz telin yanından çıkartılır. Dilatör yardımıyla ve kılavuz tel aracılığıyla tüpün plevra boşluğundaki yerini alması sağlanır. Tüp cilde sütüre edilir. Bu yöntemle tüpün kolayca yerinden çıkması önlenir, böylece hastanın hareketlerinin kısıtlanmasının önüne geçilmiş olunur. Yakın tarihte yayınlanmış bir meta analizde toplam 1370 hasta değerlendirilmiş, kalıcı kateter ile semptomatik iyileşme ortalama %95.6, spontan plörodez ortalama %45.6 bulunmuştur (7).

Tünelli kateterlerin etkinliğinin ve güvenliğinin araştırıldığı bir çalışmada 41'i ayaktan tedavi edilen 163 hasta değerlendirmeye alınmış, hastaların %77.3'ünün taburcu edildiği, 55 hastada spon-

tan plörodez geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, tedaviye bağlı ölüm ya da önemli komplikasyon saptanmamıştır (8). Tünelli kateter ile tedavi uygulanan hastaların retrospektif değerlendirildiği bir başka çalışmada, 250 işlem sonrası spontan plörodez sıklığı %42.9 bulunmuş, hastaların %90.1'inde ek plevral girişime ihtiyaç kalmadığı bildirilmiştir (9). Bir diğer çalışmada kalıcı tüp ile tedavi edilen hastalara genellikle ek tedavi girişimine ihtiyaç kalmadığı (%91), bununla birlikte spontan plörodezin sadece %26 oranında geliştiği bildirilmiştir (10). Qureshi ve arkadaşları (11) tuzaklanmış akciğeri olan hastalara kalıcı kateter yerleştirmiş, olguların %48'inde spontan plörodez geliştiğini bildirmişlerdir. Semptomatik iyileşme oranı ise %94 bulunmuştur. Buna bağlı olarak yazarlar, kalıcı kateterin tuzaklanmış akciğeri olan hastalarda başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu savunmuşlardır. Ayaktan tedavinin denendiği bir başka çalışmada 202 hastaya 231 tünelli kateter uygulanmıştır. Tüm hastalarda semptomların düzeldiği, hastaların %58'inde başarılı drenaj sonrası tüpün çıkarıldığı, sadece 5 hastada genellikle yara yerine sınırlı olmak üzere enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir. Bu metod ile tuzaklanmış akciğer olan olgularda bile, tüpün çıkartılması olasılığı düşük olmakla beraber, palyasyon sağlanabildiği üzerinde durulmuştur (**Tablo 1**) (12-14) Kalıcı kateter ile plörodezin etkinliğinin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda, dispne ve yaşam kalitesinde iyileşme oranlarının benzer olduğu, hastanede kalış süresinin ise kalıcı kateter kullanılan grupta belirgin olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir (15-17). Çeşitli çalışmalarda plevrada lokulasyon oluşması, kanama, ağrı, selülit, ampiyem gibi enfeksiyonlar, tüp tıkanması, çalışmaması ya da yerinden kayması, pnömotoraks, tüp yerinde metastaz gibi komplikasyonlar bildirilmiş olmakla birlikte komplikasyon oranı %10'un altında bulunmuştur. Bununla birlikte tüpün çıkartılmasını gerektirecek komplikasyon oranı %8.5'u geçmemektedir (7, 9).

PLÖREDEZ

Plörodez, plevral efüzyon ya da pnömotoraksın tekrarlama- nı önlemek ve pnömotoraksı tedavi etmek amacıyla plevra boşluğunu ortadan kaldırma işlemidir. Plevrada inflamasyon oluşumu ile fibrinolitik aktivite azalır ve mezotel hasarı ve fibroblast proliferasyonunun stimülasyonu ile plevral yaprakların birbirine yapışması sağlanır ve böylece tekrar sıvı birikmesini önleyerek hem semptomları ortadan kaldırmak hem de yaşam kalitesini düzeltmek hedeflenir. Plörodez, abrazyon gibi mekanik yöntemlerle veya kimyasal olarak uygulanabilir. Semptomatik plevral efüzyonların tedavisinde başlıca tedavi seçeneği kimyasal plörodezdür. Akciğerin tam ekspansiyon olmadığı hallerde (tuzaklanmış akciğer, interstisyel pulmoner fibrozis, endobronşial tıkanma) plörodez başarılı olmayacağından önerilmez.

Kimyasal plörodez için uygulama tekniği

Kimyasal plörodez için, lokal anesteziyi takiben interkostal aralığa 10-14F plevral kateter veya 24-32 F göğüs tüpü takılır. Sıvı drenajı bir kerede en fazla 1500 mL olacak şekilde kontrollü olarak yapılmalıdır. Sıvı tam olarak drene edildikten ve radyolojik olarak akciğerin reekspansiyonu doğrulandıktan sonra, hastaya premedikasyon ve intraplevral lokal anestetik

Tablo 1. Tüneli kateter uygulanan hastalarda elde edilen sonuçlar

	n/N ¹	Semptomatik düzelme (%)	Spontan plörodez (%)	Drenaj süresi (gün)
Sudharshan (8), 2011	163/163 ²	77.3 ³	33.7	
Tremblay (9), 2006	223/250	88.8	42.9	56
Suzuki (10), 2011	355/418	91	26	44
Qureshi (11) ⁴ , 2008	52/52	94	48	93.8
Warren (12), 2008	202/231	100	60	
Thornton (17) ⁵ , 2010	63/63	95	16	58
Van den Toorn (13), 2005	17/17	70-80		2.3 ⁶
Pien (14) ⁴ , 2001	11	90.9		115

¹Hasta/ işlem sayısı²Bu çalışmada 41 hasta hastaneye yatırılmadan tedavi edilmiştir.³Taburculuk sayısı olarak bildirilmiştir.⁴Bu çalışmaya tuzaklanmış akciğeri olan hastalar dahil edilmiştir.⁵Bu çalışmaya plörodez başarısız olmuş hastalar dahil edilmiştir.⁶Ay olarak ifade edilmiştir.

uygulanarak tercih edilen sklerozan ajan plevral boşluğa verilir. Sklerozan ajanın plevral boşluğa verilmesini takiben tüp 1-2 saat süre ile klempe edilir ve eğer talk bulamaç uygulandı ise hastaya bu süre zarfında rotasyon yaptırılır. Klemp açıldıktan sonra plevral sıvının drenajını takiben akciğer reekspanse ise tüp genellikle 12-72 saat içerisinde çekilir.

Plörodez için hangi tüpler kullanılmalı?

Geleneksel olarak plörodez uygulaması için geniş tüpler (24-32F) kullanılmaktaydı çünkü ince tüplerin pıhtı ile tıkanacağı düşünülmekteydi. Fakat bu tüpler belirgin rahatsızlık hissi yarattığından 10-14F'lik ince tüplerin kullanımı gündeme gelmiştir. Kanada'da yapılmış bir çalışmada 12F tüpler ile geniş tüpler karşılaştırılmış ve tetrasiklin, talk, bleomisin ve interferon ile yapılan plörodez sonrası 6. hafta ve 4. ayda nüks oranı değerlendirilmiştir. Bu oranlar ince tüpler için sırasıyla %45 ve %53, geniş tüpler için sırasıyla %45 ve %51 bulunmuş, arada anlamlı fark görülmemiştir (18). Farklı kalınlıktaki tüplerin karşılaştırıldığı prospektif, randomize bir çalışmada 10F tüp uygulaması hastaların çoğu tarafından torasentezden daha rahatsız edici bulunmamış, kalın tüpün varlığı ise çoğu hasta tarafından rahatsız edici olarak tanımlanmıştır (19). Ülkemizde yapılan daha geniş serili bir prospektif, randomize çalışmada ince ve kalın kateterlerin iyodopovidon ile yapılan plörodez başarısına etkisi karşılaştırılmış, başarı oranları benzer bulunmuştur (kalın ve ince tüpler için sırasıyla %90 ve %86.9). Benzer şekilde komplikasyon görülme olasılıkları arasında da anlamlı fark bulunmamıştır (20). İnce tüplerin ayaktan plörodez uygulamasında kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada ince tüp ile ayaktan plörodezin etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (21).

Sıvının drenajı nasıl yapılmalıdır?

Tüp takılmasının ardından plevral sıvı, bir kerede en fazla 1500 mL olacak şekilde kontrollü olarak en az 2 saat aralıklı olarak boşaltılmalı, hastada göğüs ağrısı veya persistan öksürük

gibi semptomlar geliştiğinde drenaja ara verilmelidir. Sklerozan madde enjeksiyonu için uygun zaman, günlük drenajın belli bir miktarın altına düşmesi değil, radyolojik olarak sıvının boşalıp, akciğerin reekspanse olduğunun gösterildiği zamandır. Akciğer reekspanسیونun tam olmadığı ve hava kaçağının devam ettiği bazı durumlarda negatif basınçlı aspirasyon denenebilir. Bu durumda aspirasyon yüksek volümlü-düşük basınçlı olmalı ve basınç -20 mmHg'nin altına düşürülmemelidir (1).

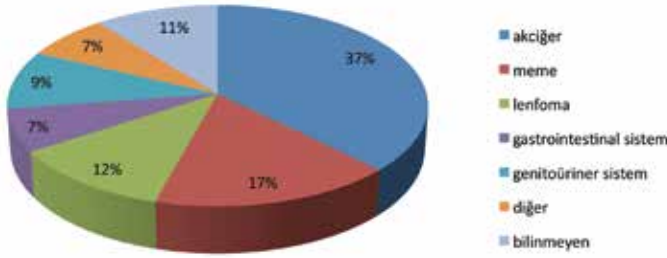
Premedikasyon nasıl uygulanır?

Plevral boşluğa yabancı madde enjeksiyonu ağrılı bir işlem olduğundan, işlem sırasında lokal anestezi kullanımı önerilmektedir. En sık kullanılan ajan lidokain olup, işlemin hemen öncesinde 3 mg/kg (en fazla 250 mg) uygulanması önerilir. Hastanın anksiyetesini azaltarak konforunu sağlamak amaçlı bilinçli sedasyon uygun olur (1).

Hangi plörodez ajanı kullanılmalıdır?

Plörodez sıklıkla kullanılan bir işlem olmakla beraber en uygun ajanın ne olduğu konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. Tercih edilecek madde yüksek molekül ağırlıklı ve kimyasal polariteli, lokal klirensi yavaş, sistemik klirensi hızlı, kolay tolere edilebilen, az yan etkiye sahip, etkin, güvenilir, kolay bulunabilir ve düşük maliyetli olmalıdır. Kimyasal plörodez için talk, tetrasiklin ve türevleri, gümüş nitrat, iyodopovidon, bleomisin, mitomisin-C, Corynebacterium parvum gibi çeşitli ajanlar denenmiştir (22). Tedavi sonrası başarı oranını belirlemek için tam yanıt (sıvının ömür boyu tekrarlamaması) ya da parsiyel yanıt (sıvının tekrarlamasına rağmen miktarının ek tedavi girişimi gerektirmeyecek miktarda olması) terimleri kullanılabilir gibi, 30-60-90. günlerdeki cevabı değerlendiren yaklaşımlar da mevcuttur (23, 24).

Talk (Mg₃Si₄O₁₀(OH)₂), plörodez amaçlı ilk kez 1935'te kullanılmıştır (25). Çeşitli miktarlarda kalsiyum, alüminyum ve demir içerebilir; tıpta kullanılan formu asbest içermez ve steril-



Şekil 1. Malign plevral efüzyon saptanan hastalarda primer tümör tipleri ve sıklıkları

dir. “Pudralama” yoluyla torakoskopik olarak ya da “bulamaç” haliyle toraks tüpünden olarak iki şekilde uygulanabilir. Genellikle 4-5 g talk 50 cc %0.9 sodyum klorür içinde sulandırılarak, lokal anestezi ile birlikte plevral boşluğa verilir. Gümüş nitrat ilk kez 1942 yılında kullanılmış, günümüze kadar değişik konsantrasyonlar ile plörodez denenmiştir (24). 1960’larda plörodez için başta nitrojen mustard olmak üzere antineoplastik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. 1970’lerden beri kullanılan bleomisin en yaygın olarak uygulanan sklerozan antineoplastiktir. Plörodez oluşumu antineoplastik etkiye değil, maddenin fibrozan özelliğine bağlıdır (26). Bleomisin sistematik emilimi %45 olmasına karşın, kemik iliğini baskılayıcı etkisi gösterilmemiştir. Önerilen doz 60U veya 1U/kg’dır, yaşlılarda 40 U/kg’a kadar azaltılır.

Yüksek etkinlik ve güvenlik, kolay uygulanabilirlik ve düşük maliyet gibi avantajları ile tetrasiklin kullanımı 1980’lerde yaygınlaşmış, 1992’de tetrasiklinin uygun ticari preparatlarının bulunmaması nedeniyle doksisisiklin veya minosiklin gibi türevleri kullanılmaya başlanmıştır, fakat bu ajanları karşılaştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Doksisisiklinin 500 mg’ı, 50 mL normal salin içinde uygulanır. 1980’lerin sonlarından itibaren, talk en yaygın kullanılan ajan haline gelmiştir (26) Son zamanlarda kullanıma giren bir diğer ajan lokal antiseptik olan iyodopovidondur. İyodopovidon, iyot bazlı bir lokal antiseptik olup, mukozal yüzeylerden büyük oranda absorbe olur ve serum iyot düzeylerinde artışa neden olabilir. Sklerozan mekanizma bilinmemekle birlikte solusyonun düşük pH’sına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

ABD, İngiltere, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda’dan 859 göğüs hastalıkları uzmanının katıldığı bir anket çalışmasında, en çok tercih edilen ajanın talk olduğu görülmüş, talk bulamaç katılımcıların %56’sı, talk pudra ise %12’si tarafından tercih edilmiştir. Diğer ajanlardan tetrasiklin türevlerinin %26, bleomisin’in ise %7 oranında kullanıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada katılımcıların %75’i plöredezi göğüs tüpüyle, %25’i ise torakoskopik yöntemlerle yaptığını bildirmiştir. Kullanılan drenaj tüpünün boyutunun sorulduğu soruya katılımcıların %45’i 28-32F, %34’ü 24-28F ve %14’ü 14-18F yanıtı vermiştir. Hekimler arasında plöredezin zamanlaması konusunda da farklılıklar olduğu göze çarpmış, plöredezi malign plevral efüzyon tanısı ilk konduğunda uygulayanlar %8, semptomatik olana dek bekleyenler %14, en az bir semptomatik rekürens bekleyenler %54, en az iki semptomatik rekürens bekleyenler %28 oranında bildirilmiştir. Bu anket çalışmasında genel başarı oranı %66±18 olarak saptanmış ve en yüksek başarı oranı talk

pudralama için bildirilmiştir. Plöredeze ilişkin en sık yan etkiler ateş ve ağrı olarak bildirilirken, talk ile solunum yetmezliği geliştiği de bildirilmiştir (26).

Talk pudralama ve bulamaç yöntemlerinin karşılaştırıldığı en geniş randomize kontrollü çalışmada Dressler ve arkadaşları (27) 30 günlük rekürensiz sağkalım, morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini karşılaştırmışlardır. Talk pudralama yapılan 242, bulamaç uygulanan 240 hasta değerlendirildiğinde 30 günlük başarı benzer bulunmuştur. İki talk uygulama yönteminin karşılaştırıldığı bir başka randomize çalışmada 28 hastaya pudralama, 29 hastaya bulamaç uygulanmış her iki grupta drenaj süresi, hastanede yatış süresi, komplikasyonlar ve rekürens oranları benzer bulunmuştur. Bu nedenle uygulaması daha az donanım gerektirdiğinden ön planda bulamaç yönteminin tercih edilmesi gerektiği, tanının VATS (video asiste torakoskopik cerrahi) sırasında konulduğu durumlarda ise talk uygulamasına torakoskopik yöntemle devam edilmesinin daha yerinde olduğu sonucuna varılmıştır (28).

Talk bulamaç ile pudralama yöntemlerini karşılaştıran bir çalışmada erken, 30 günlük, 90 günlük ve ömür boyu cevaplar değerlendirilmiş, pudralama, bulamaç uygulamasına göre daha etkili bulunmuştur (23). Talk bulamaç ile bleomisin’in etkinlik, güvenlik ve maliyet açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada 14 hastada bleomisin, 19 hastada talk bulamaç uygulanmış, 2 hafta ila 8 haftalık takip sonunda her iki grupta da ağrı ve dispne skorlarının benzer oranda azaldığı tespit edilmiştir. Bleomisin grubunda %79, talk grubunda %90 oranında efüzyon kontrolü sağlanmış olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bleomisin grubunda rekürens görülen bir hasta talk ile tekrar tedavi edilmiştir. Bleomisin tedavisinin talka göre yaklaşık 80 kat kadar daha maliyetli olduğu ortaya konmuştur (22). Brezilya’dan bildirilen bir çalışmada talk bulamaç ile gümüş nitrat karşılaştırılmış, etkinlik, yan etki, hastanede kalış süresi, 30., 60. ve 90. günlerdeki başarı oranları benzer bulunmuştur (24). İyodopovidon ile yapılan plöredezin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir metaanalizde toplam 499 hasta içeren 13 çalışma incelenmiş, ortalama başarı oranı %88.7 bulunmuştur. Ajanın tüp ile ya da torakoskopik olarak uygulanmasının başarıyı etkilemediği bildirilmiştir (29). Meme kanserli hastalarda MPE’nin talk ve iyodopovidon tedavilerinin karşılaştırıldığı bir yayında iyodopovidon grubunda hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu saptanmış, iki ajanın etkinliği benzer bulunmuştur (30). Bleomisin, tetrasiklin ve talkın etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize bir faz 3 çalışmada toplam başarı oranı %52 bulunmuştur. Otuz günlük başarı, toplam survi, ağrı ve ateş sıklığı ve hastanede kalış süreleri benzer bulunmuştur (31). Toplam 1168 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde başarı oranları talk için %93, minosiklin için %86, Corynebacterium parvum için %76, doksisisiklin için %72, tetrasiklinler için %67 ve bleomisin için %54 bulunmuştur. Talkın en etkin ve en az maliyetli ajan olduğu sonucuna varılmıştır (32). Bir başka metaanalizde de 1499 hastanın sonuçlarından yola çıkılarak, sklerozan madde uygulanmasının plöredezi belirgin olarak arttırdığı görülmüş; çeşitli ajanlarla karşılaştırıldığında (mitozantron, tetrasiklin, bleomisin, tetrasiklin, mustin) talk plöredezi daha başarılı bulunmuştur. Ayrıca torakoskopik girişimin, tüple yapı-

lan plörodeze göre daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (33). Çeşitli ajanların plörodez başarısı sonuçlarının ortaya konduğu bazı çalışmalar **Tablo 2**'te özetlenmiştir (34).

Talk plörodezi ile kalıcı kateterin karşılaştırıldığı bir çalışmada subjektif dispne algısının benzer şekilde azaldığı ve beklendiği üzere kalıcı kateter ile hastanede kalış süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu gözlenmiştir (35).

Hastaya rotasyon yaptırılmalı mıdır?

Sklerozan ajanın uygulanmasından sonra, maddenin difüz dağılımını sağlamak amaçlı hastanın rotasyonunun teşvik edilmesi sıkça uygulanan bir yöntem olmakla birlikte, talk, tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin ile yapılan çalışmalarda faydası gösterilmemiştir. Tam tersine hastaya rahatsızlık verdiğinden dolayı önerilmemektedir (1, 36, 37). Radyolojik olarak işaretlenmiş tetrasiklin partiküllerinin sintigrafik olarak görüntülediği bir çalışmada sadece plevral lokülasyonları ve tuzaklanmış akciğeri olan bir hastada rotasyonun sklerozan ajanın dağılımını arttırdığı gösterilmiş, dolayısıyla bu durumlar dışında hastaya ek külfet getirmek dışında yararı olmadığı sonucuna varılmıştır (38).

Tüp ne zaman çıkartılmalıdır?

Plörodez ajanının uygulanmasından sonraki 1 saat boyunca tüp klempenmelidir ve radyolojik reekspansiyon gözlendiğinde 24-72 saat içinde tüp çıkartılmalıdır (1).

Bu işlem dökülme metastazına neden olur mu?

Mezotelyomada tüp takılması, torakoskopi, insizyon gibi plevral girişim uygulanan bölgede tümör hücrelerinin dökülmesiyle metastaza neden olabilir; 15 gün içinde lokal radyoterapi uygulamasının girişim yerinde metastaz oluşmasını önleyici etkisi göster-

ilmiştir (39). Tek doz RT(radyoterapi) fayda sağlamadığından bölünmüş 3 dozda 21 Gy dozunda radyoterapi önerilmektedir (40).

Antienflamatuvar tedavi plörodez başarısını etkiler mi?

Plevral boşluğun obliterasyonu için gereken inflamasyonu baskıladıklarından dolayı eş zamanlı glukokortikoid kullanımı plörodez başarısını azaltabilir. Yapılan çalışmalar genellikle hayvan çalışmaları olduğundan yeterli kanıt olmamakla birlikte genellikle glikokortikoidlerin işlemden 48-72 saat önce kesilmeleri önerilir. (1).

Fibrinolitik ne zaman uygulanmalıdır?

Loküle efüzyonlarda intraplevral fibrinolitik uygulanmasının yararları konusunda yeterince geniş kapsamlı çalışma bulunmamasıyla birlikte, az sayıda hasta içeren serilerde, streptokinaz ve ürokinaz uygulamasının drenaj miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Fibrinolitik uygulamasını takiben septasyonların açılması sonrası plörodez uygulanabilir (41, 42).

Bu tedavilerin maliyet etkinliği nasıldır?

Maliyet-etkinliğin araştırıldığı bir çalışmada, 3 aylık sağkalm değerlendirildiğinde tekrarlayan torasentezin en az maliyetli yöntem olduğu saptanmış, tüneli kateterin plörodezden daha az maliyetli ve daha fazla etkili olduğu sonucuna varılmıştır; 12 aylık takip durumunda ise yatakbaşı plörodez en az maliyetli yöntem olarak ortaya çıkmıştır (43).

Plörodezde komplikasyonlar nelerdir?

Talk uygulamasında komplikasyon sıklığını ve ağırlığını belirleyen talkın dozu, şekli ve partikül büyüklüğüdür. Öğütülmüş talk (%50 >25 µm partikül içeren) mikst talk'a (%50 <15 µm

Tablo 2. Çeşitli sklerozan ajanların karşılaştırılması ile yapılan çalışmalar

Yazar, Yıl	Çalışma metodu	Ajan	n	Başarı %			Sonuç
				30 gün	90 gün	Ömür boyu	
Dresler (27), 2005	P /Rand.	Talk pudralama	242	78			İki metodun etkinliği benzerdir.
		Talk bulamaç	240	71			
Stefani (23), 2006	P	Talk pudralama	72	87.5*	88.3*	81.9*	Pudralama bulamaçtan daha etkindir.
		Talk bulamaç	37	73*	69.6*	62.2*	
Zimmer (22), 1997	P/Rand.	Talk bulamaç	19			90	İki metodun etkinliği benzerdir.
		Bleomisin	14			79	
Paschoalini (24), 2005	P/Rand.	Talk bulamaç	25	84	100	89	İki metodun etkinliği benzerdir.
		Gümüş nitrat	24	96	100	100	
Mohsen (30), 2011	P/Rand.	Talk pudralama	22			90	İki metodun etkinliği benzerdir.
		İodopovidon	20			85	
Şenyiğit (34), 2000	R	Tetrasiklin	59		76.2		Nitrojen mustard diğer ajanlar kadar etkin değildir.
		C. parvum	29		79.3		
		Nitrojen mustard	29		41.3		

*istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.05)

P: Prospektif, R: Retrospektif, Rand.: Randomize

partikül içeren) göre daha az sistemik inflamatuvar cevaba sebep olmaktadır (44). 1983 yılında yayınlanan bir bildiriye 3 hastada talk plörodez sonrası 72 saat içerisinde ateş, dispne ve solunum yetmezliği şeklinde seyreden ARDS gelişimi izlenmiş, bu ne-

denle diğer ajanların tercih edilmesinin daha güvenilir olacağı vurgulanmıştır. Yazarlar talk plörodez sonrası 72 saat yakın klinik izlem önermişlerdir (45). Talk plörodezi sonrası serebral hava embolisi de bildirilmiştir (46). Janssen ve arkadaşlarının

Tablo 3. Çeşitli ajanlarla yapılan plörodeze bağlı sık görülen yan etkiler

Yazar, yıl	Yan etki	(%)	Ajan
Stefani (23), 2006*	Ateş	37.6	Talk
	Göğüs ağrısı	40.3	
Zimmer (22), 1997*	Yara yeri enfeksiyonu	7.5	Talk, bleomisin
	Ateş	16.3	
Estrado (49), 2003***	Ateş	6.1	İyodopovidon
Olivares-Torres (50), 2002**	Göğüs ağrısı		İyodopovidon
	Hipotansiyon		
Agarwal (51), 2007***	Göğüs ağrısı	100	İyodopovidon
Yeğinsu (52), 2007***	Göğüs ağrısı	8.3	İyodopovidon
Çağlayan (20), 2008*	Göğüs ağrısı	16.2	İyodopovidon
	Ateş	6.9	
	Diğer	6.9	
Das (53), 2008*	Göğüs ağrısı	9.6	İyodopovidon+talk
	Ateş	5.7	
Dey (54), 2010***	Göğüs ağrısı, hipotansiyon	7.8	İyodopovidon
Neto (55), 2010*	Göğüs ağrısı Ampiyem	18	İyodopovidon
		1.8	
Mohsen (30), 2011*	Ateş	11.9	İyodopovidon+talk
Agarwal (56), 2011***	Göğüs ağrısı	53.4	İyodopovidon+talk
	Ateş	5.4	
	Ampiyem	1.3	
Dresler (27), 2005	Ateş	64.7	Talk
	Yara yeri enfeksiyonu	1.4	
	Ampiyem	1.4	
	Fistül	4.7	
	Atelektazi	1.3	
	Pnömoni	12.9	
	Solunum yetmezliği	12.1	
	Disritmi	10	
	Miyokard enfarktüsü	0.9	
	Derin ven trombozu	3.1	
	Pulmoner emboli	1.8	
	Ölüm	14.5	

*Bu çalışmada malign plevral efüzyonlar değerlendirilmiştir.

**Bu çalışmada malign ve benign plevral efüzyonlar değerlendirilmiştir.

***Bu çalışmada plevral efüzyonlar ve/veya efüzyon dışı etiyolojiler değerlendirilmiştir

(47) büyük partiküllü talkın güvenilirliğini araştırdığı bir çalışmada talk pudralama uygulanan 558 hasta değerlendirmeye alınmış, hiçbirinde ARDS gelişmediği görülmüştür. Bu nedenle büyük partiküllü talkın güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Güvenli talk plörodez için, partiküllerin boyutu uygun olmalı (%10'dan daha azı 5-10 micron), 5 g'dan fazla talk kullanılmamalı, toplam dozun fazla olmaması için eşzamanlı bilateral uygulanmamalı ve geniş plevral abrazyon veya biopsiden sonra talk uygulanmamalıdır. Diğer plörodez ajanlarına bağlı ARDS bildirilmemiştir.

Dressler ve arkadaşlarının (27) çalışmasında plöredeze bağlı en sık yan etki ateş olarak bildirilmiştir. Atektazi, pnömoni, solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar pudralama uygulanan hastalarda, diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, %13.5 ve %5.6). Bu çalışmada, solunum yetmezliğine bağlı ölüm oranı %2.9 olarak bildirilmiştir. Stefani ve arkadaşları (23) hem talk pudralama hem de bulamaç yöntemleri ile en sık göğüs ağrısı ve ateş olmak üzere hafif yan etkiler gözlemlenmiştir. Ağrı, bulamaç uygulananlarda daha fazla gözlenmiştir. İşleme bağlı solunum yetmezliği yada mortalite görülmemiştir. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada talk plörodezin komplikasyonları araştırılmış, çoğu minör olmak üzere %52 oranında komplikasyon saptanmıştır. Bu çalışmada, taşikardi, ateş, ağrı ve dispne en sık görülen komplikasyonlar iken, biri ARDS'ye, biri taşikardiye bağlı olmak üzere iki ölüm bildirilmiştir (Tablo 3) (48-56).

Plörodez başarısını etkileyen faktörler nelerdir?

Toraks tomografisinde lokülasyonlar, kalın viseral plevral yüzey ve geniş intraplevral metastazlar plörodez başarısızlığına sebep olur. Viseral plevranın kalınlaştığı durumlarda (tuzaklanmış akciğer), loküle sıvı varlığında, havayolu obstrüksiyonunda ya da hava kaçağının devam etmesi durumunda akciğer tam reekspanse olmayabilir. Bu durum plörodezin başarısını olumsuz etkiler (57). Bununla birlikte viseral ve parietal plevranın %50'den fazlası karşı karşıya geldiğinde plörodez denenmelidir (1). Tuzaklanmış akciğerin bir bulgusu da plevral sıvı drenajı sonrası pnömotoraks gelişmesi ile akciğerin reekspanse olmasının engellenmesidir. Bu durumda plörodez başarılı olmayacağından denenmez (58). Erken plörodez uygulananlarda, kadın hastalarda, Karnofsky skoru %60'ın üzerinde olanlarda, vücut kitle indeksi 25 kg/m²'nin üstünde olanlarda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (59). Reküren semptomatik malign plevral efüzyonlarda prognostik faktörleri belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada talk pudralama uygulanan 85 hasta değerlendirmeye alınmış, 82 hasta yaşam boyu izlenmiştir. Ortalama yaşam 8.1 ay olmuştur. Median survi ise, Karnofsky performans skoru ≥ 70 olanlarda 395 gün iken, Karnofsky performans skoru ≤ 30 olanlarda 34 gün olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı tek belirteç Karnofsky performans skoru olarak bildirilmiştir. Plevra sıvı pH ve glukoz düzeyleri ile yaşın yaşam süresi üzerine etkisi tespit edilmemiştir (60).

Tümör yükünün fazla olması plevral sıvıda düşük pH ile ilişkili olduğundan pH düzeyinin plörodez başarısı üzerine etkisi araştırma konusu olmuştur. Bir çalışmada plevral sıvı pH'nın survi üzerine etkisi belirleyici olmamakla birlikte, başarısızlığı

belirlemede daha önemli olduğu saptanmıştır (61). Bir başka çalışmada pH 7.3'ün altında olduğunda mekanik plörodezin talktan daha başarılı olduğu gösterilmiştir (62).

Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada pH'nın 7.3'ün üstünde olduğu hastalarda talk plörodez ile torakoskopik mekanik plörodez arasında başarı farkı saptanmazken, pH 7.3'ün altına düştüğünde torakoskopik mekanik plörodezin daha başarılı olduğu bulunmuştur (62).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada tümör tipi, düşük performans statüsü, düşük pH, glukoz, albumin ve total protein değerleri erken mortaliteyi belirleyen faktörler olarak saptanmış olup, bunlardan tümör tipi, performans statüsü ve glukoz düzeyi bağımsız değişkenler olarak bildirilmiştir (63). LDH yüksekliği ve glukoz düşüklüğünün başarıyı olumsuz etkilediğine dair yayınlar bulunmakla birlikte, başarıyı tüp kalınlığı, pH ve LDH ile ilişkili bulmayan çalışmalar da mevcuttur (64, 65).

Yakın geçmişte yapılmış 400 hastalık bir değerlendirmede VATS ile yapılan talk plörodezin başarısını etkileyen faktörler düşük Karnofsky performans skoru ve efüzyonun tespiti ile plörodez arasındaki sürenin uzaması olarak bildirilmiştir. Ayrıca tümör tipinin de başarı ile ilişkili olduğu, en iyi sonuçların meme kanserli hastalarda gözlemlendiği belirtilmiştir; bunu over kanseri, lenfoma ve mezotelyoma izlemiştir (66). Bir metaanalizde biyokimyasal parametrelerin plörodez başarısızlığına sebep olmasının sensitivitesi sadece %55-59, spesifitesi %65-78 bulunmuştur (67). Plörodezin başarısız olması durumunda uygun yaklaşım plörodezin tekrar denemesi ya da kalıcı kateter yerleştirilmesidir (1).

Light ve Lee'nin yakın zamanda yayınlanmış karşıt görüş yazılarında birinci yazar kalıcı plevral kateteri, plörodez yerine tercih edilebilir bir yöntem olarak tanımlarken, Lee maliyet-etkinlik analizlerine göre 6 haftadan uzun yaşayan hastalarda plörodezin kalıcı tüpe göre daha etkin olduğunu savunmuştur. Light'a göre torakoskopik plörodezin tüp torakostomiye üstünlüğü yok iken, Lee torakoskopik plörodezin daha etkin olduğunu öne sürmüştür. Güvenlik için iri partiküllü talk kullanılması gerektiği, diğer alternatiflerin tetrasiklin türevleri, gümüş nitrat ve iyodopovidon olduğu belirtilmiştir (4, 68).

SONUÇ

MPE tedavisinde temel hedef hastada semptomatik rahatlama sağlamak ve yaşam kalitesini arttırmak olduğundan en az invaziv, en kolay uygulanabilir, en az maliyetli ve en az morbiditeye sebep olan teknik seçilmelidir. Bu nedenle her hasta için en uygun olan tedavi yöntemi uygulanacak ilk seçenek olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65 Suppl 2: ii32-40. [CrossRef]
2. Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 394-9.

3. Awasthi A, Gupta N, Srinivasan R, Nijhawan R, Rajwanshi A. Cytopathological spectrum of unusual malignant pleural effusions at a tertiary care centre in north India. *Cytopathology* 2007; 18: 28-32. [\[CrossRef\]](#)
4. Lee P. Point: Should thoroscopic talc pleurodesis be the first choice management for malignant effusion? Yes. *Chest* 2012; 142: 15-7. [\[CrossRef\]](#)
5. Feller-Kopman D, Walkey A, Berkowitz D, Ernst A. The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis. *Chest* 2006; 129: 1556-60. [\[CrossRef\]](#)
6. Sorensen PG, Svendsen TL, Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 131-5.
7. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 70-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Sudharshan S, Ferraris VA, Mullett T, Ramaiah C. Effectiveness of tunneled pleural catheter placement in patients with malignant pleural effusions. *Int J Angiol* 2011; 20: 39-42. [\[CrossRef\]](#)
9. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006; 129: 362-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Suzuki K, Servais EL, Rizk NP, Solomon SB, Sima CS, Park BJ, et al. Palliation and pleurodesis in malignant pleural effusion: the role for tunneled pleural catheters. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 762-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, Froeschle PO, Berrisford RG. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16: 120-3.
12. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1049-55. [\[CrossRef\]](#)
13. van den Toorn LM, Schaap E, Surmont VF, Pouw EM, van der Rijt KC, van Klaveren RJ. Management of recurrent malignant pleural effusions with a chronic indwelling pleural catheter. *Lung Cancer* 2005; 50: 123-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Serman DH. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest*. 2001; 119: 1641-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999; 86: 1992-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Fysh ET, Waterer GW, Kendall PA, Bremmer PR, Dina S, Geelhoed E, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest* 2012; 142: 394-400. [\[CrossRef\]](#)
17. Thornton Thornton RH, Miller Z, Covey AM, Brody L, Sofocleous CT, Solomon SB, et al. Tunneled pleural catheters for treatment of recurrent malignant pleural effusion following failed pleurodesis. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 696-700. [\[CrossRef\]](#)
18. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, Dennie C, Bociek G. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 19-25. [\[CrossRef\]](#)
19. Clementsen P, Ewald T, Grode G, Hansen M, Krag Jacobsen G, Faur-schou P. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med* 1998; 92: 593-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Caglayan B, Torun E, Turan D, Fidan A, Gemici C, Sarac G, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2594-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Patz EF Jr, McAdams HP, Goodman PC, Blackwell S, Crawford J. Ambulatory sclerotherapy for malignant pleural effusions. *Radiology* 1996; 199: 133-5.
22. Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997; 112: 430-4. [\[CrossRef\]](#)
23. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 827-32. [\[CrossRef\]](#)
24. Paschoalini Mda S, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo L, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128: 684-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Noppen M, Sahn SA, Hollingsworth H. Talc pleurodesis. Up to date 2011
26. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, Waterer GW, Eaton TE, Davies RJ, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest* 2003; 124: 2229-38. [\[CrossRef\]](#)
27. Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909-15. [\[CrossRef\]](#)
28. Yim AP, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1655-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy & safety of iodopovidone pleurodesis: a systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res* 2012; 135: 297-304
30. Mohsen TA, Zeid AA, Meshref M, Tawfeek N, Redmond K, Ananidou OG, et al. Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 282-6.
31. Lynch T, Kalish L, Mentzer S, Decamp M, Strauss G, Sugarbaker D. Optimal therapy of malignant pleural effusions. *Int J Oncol* 1996; 8: 183-90.
32. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994 ;120: 56-64. [\[CrossRef\]](#)
33. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD002916.
34. Şenyigit A, Bayram H, Babayigit C, Topçu F, Balci AE, Satıcı O. Comparison of the effectiveness of some pleural sclerosing agents used for control of effusions in malignant pleural mesothelioma: a review of 117 cases. *Respiration* 2000; 67: 623-9. [\[CrossRef\]](#)
35. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2383-9.
36. Dryzer SR, Allen ML, Strange C, Sahn SA. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993; 104: 1763-6. [\[CrossRef\]](#)
37. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002; 36: 77-81. [\[CrossRef\]](#)
38. Lorch DG, Gordon L, Wooten S, Cooper JF, Strange C, Sahn SA. Effect of patient positioning on distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. *Chest* 1988; 93: 527-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754-8. [\[CrossRef\]](#)
40. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004; 91: 9-10. [\[CrossRef\]](#)
41. Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, Davies RJ. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest* 1999; 115: 729-33. [\[CrossRef\]](#)
42. Gilkeson RC, Silverman P, Haaga JR. Using urokinase to treat malignant pleural effusions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 781-3. [\[CrossRef\]](#)
43. Puri V, Pyrdeck TL, Crabtree TD, Kreisel D, Krupnick AS, Colditz GA, et al. Treatment of malignant pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 374-9. [\[CrossRef\]](#)

44. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJ. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 377-82. [\[CrossRef\]](#)
45. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 523-6.
46. Gamerre L, Gazon M, Delafosse B, Viale JP. Cerebral air embolism complicating talc pleurodesis: case report. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31: 547-9. [\[CrossRef\]](#)
47. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007; 369:1535-9. [\[CrossRef\]](#)
48. Brant A, Eaton T. Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001; 6:181-5. [\[CrossRef\]](#)
49. Estrada Saló G, Farina Ríos C, Fibla Alfara JJ, Gómez Sebastián G, Unzueta MC, León González C. Spontaneous pneumothorax: pleurodesis with an iodo-povidone hydroalcoholic solution. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 171-4. [\[CrossRef\]](#)
50. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborín R, Chávez-García C, León-Gastelum C, Reyes-Escamilla A, Light RW. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *Chest* 2002; 122: 581-3. [\[CrossRef\]](#)
51. Agarwal R. Iodopovidone: an inexpensive and effective agent for chemical pleurodesis. *Lung Cancer* 2007; 55: 253-4. [\[CrossRef\]](#)
52. Yeginsu A, Karamustafaoglu A, Ozugurlu F, Etikan I. Iodopovidone pleurodesis does not effect thyroid function in normal adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 563-4. [\[CrossRef\]](#)
53. Das SK, Saha SK, Das A, Halder AK, Banerjee SN, Chakraborty M. A study of comparison of efficacy and safety of talc and povidone iodine for pleurodesis of malignant pleural effusions. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 589-90, 592.
54. Dey A, Bhuniya S, Datta Chaudhuri A, Pandit S, Saha-Dutta Chowdhury M, Sengupta A, et al. Iodopovidone pleurodesis: experience of a tertiary hospital in Kolkata. *Singapore Med J* 2010; 51: 163-5.
55. Neto JD, de Oliveira SF, Vianna SP, Terra RM. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions. *Respirology* 2010; 15: 115-8. [\[CrossRef\]](#)
56. Agarwal R, Paul AS, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. *Respirology* 2011; 16: 1064-9. [\[CrossRef\]](#)
57. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342-6. [\[CrossRef\]](#)
58. Heidecker J, Huggins JT, Sahn SA, Doelken P. Pathophysiology of pneumothorax following ultrasoundguided thoracocentesis. *Chest* 2006; 130: 1173-84. [\[CrossRef\]](#)
59. Steger V, Mika U, Toomes H, Walker T, Engel C, Kyriss T, et al. Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 1940-5. [\[CrossRef\]](#)
60. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000; 117: 73-8. [\[CrossRef\]](#)
61. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for draining parapneumonic effusions. *Respiration* 2005; 72: 351-6. [\[CrossRef\]](#)
62. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 432-6. [\[CrossRef\]](#)
63. Ozyurtkan MO, Balci AE, Cakmak M. Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 30-4. [\[CrossRef\]](#)
64. Turan D, Aktürk ÜA, Çağlayan B, Fidan A, Cömert SŞ, Kırıl N, ve ark. Malign Plevral Efüzyonlarda Küçük Çaplı Kateter Kullanılarak Povidon iyot ile Yapılan Hızlı Plöredezin Etkinliği. *Solunum* 2011; 13: 14-20. [\[CrossRef\]](#)
65. Gürsoy S, Usluer O, Yaldız S, Yazgan S, Ülgen M, Başok O. Malign Plevral Efüzyonlarda Tüp Torakostomi ile Talc Plöredez Uygulaması. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15: 22-6.
66. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 523-6.
67. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest* 2000; 117: 87-95. [\[CrossRef\]](#)
68. Light RW. Counterpoint: should thoracoscopic talc pleurodesis be the first choice management for malignant pleural effusion? No. *Chest* 2012; 142: 17-9. [\[CrossRef\]](#)