

ERİŞKİNLERDEKİ TEK TARAFLI PLEVRAL EFÜZYONLARIN ARAŞTIRILMASI: BRİTANYA TORAKS DERNEĞİ PLEVRAL HASTALIKLAR KILAVUZU 2010

Clare Hooper¹, Y. C. Gary Lee², Nick Maskell³

¹Southmead Hospital, Bristol, UK

²Lung Institute of Western Australia, University Dept Med, Perth, Western Australia, Australia

³Department of Clinical Sciences, Southmead Hospital, University of Bristol, Bristol, UK

e-posta: nick.maskell@bristol.ac.uk

doi:10.5152/pb.2011.02

Giriş

Plevral hastalıklar, aralarında plevra ya da altta yatan akciğere sınırlı olan hastalık, sistemik hastalıklar, organ fonksiyon bozuklukları ve ilaçlar olmak üzere 50'den fazla bilinen sebebi olan yaygın bir tıbbi sorundur (1). Plevral efüzyonlar artmış sıvı oluşumunun ve/veya azalmış sıvı rezorpsiyonunun sonucu olarak oluşur. Sıvı birikiminin kesin fizyopatolojisi altta yatan etyolojilere bağlı olarak değişiklik gösterir. Tek taraflı plevral efüzyonunun ayırıcı tanısı çok geniş olduğu için bu araştırmaya sistematik bir şekilde yaklaşılması gereklidir. Amaç gereksiz invaziv tetkikleri en aza indirirken hızlı bir şekilde tanı koymak ve olanaklı olduğunda tedaviye yönelik tekrarlayan aspirasyon gereksinimlerinden kaçınarak tedaviyi kolaylaştırmaktır.

2003 kılavuzundan bu yana, hastanın rahatı ve güvenliği ve optimum plevral sıvı örneklemesi ve işleminin gerçekleştirilmesi için belirgin yarar sağlayan, plevral işlemlerin görüntü kılavuzluğunda yapılması gerektiğine ve torakoskopik plevra biyopsilerinin çok değerli olduğuna ilişkin yeni öneriler getiren klinik açıdan konuyla bağlantılı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu kılavuz aynı zamanda N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP), mezotelin ve tüberküloz plöritinin belirteçleri de dahil olmak üzere yeni biyo-

belirteçlerin kullanılmasına yönelik yeni kanıtların gözden geçirilmesini de içermektedir.

Klinik Değerlendirme ve Öykü

**** Transüdayı kuvvetle düşündüren bir klinik tabloda, atipik bulguların olması veya tedaviye yanıt alınamaması haricinde, bilateral efüzyonlarda aspirasyon uygulanmamalıdır.√**

**** Klinik değerlendirme esnasında tam bir ilaç öyküsü alınmalıdır.√**

Plevral efüzyonlu bir hastanın öyküsü ve klinik muayenesi efüzyonun eksüda mı yoksa transüda mı olduğu konusunda hekime kılavuzluk edebilir. Bu kritik ayırım ayırıcı tanıyı daraltır ve daha ileri araştırmalara yön verir.

Tek başına klinik değerlendirme genellikle transüda formundaki eksüdaların belirlenmesini sağlayabilir. Bu nedenle, bu durumu doğrulayan bir göğüs grafisi ile birlikte sol ventrikül yetmezliği gibi uygun bir klinik tablonun bulunması durumunda atipik bulguların olması veya tedaviye yanıt alınamaması haricinde bu efüzyonlardan örnek alınması gerekmez.

Pulmoner emboli ve plevral efüzyonu olan hastaların yaklaşık %75'inde plevral ağrı öyküsü vardır. Bu efüzyonlar hemitoraksın üçte birinden daha azını işgal ederler

ve dispne genellikle efüzyonun boyutu ile orantılı değildir (2, 3). Plevral sıvıda yapılan testler pulmoner emboli tanısını koymaya yardımcı olmadığından, tanıyı atlamaktan kaçınmak için yüksek bir kuşku düzeyi gerekir.

Hastanın ilaç öyküsü de önemlidir. Her ne kadar nadir olsa da, eksüda tarzında plevral efüzyona neden olan bir dizi ilaç bildirilmiştir (Kutu 1). Daha ayrıntılı bilgi alınabilecek yararlı kaynaklar arasında British National Formulary (Britanya ulusal formülleri) ve <http://www.pneumotox.com/> web sitesi bulunmaktadır.

Bilinen veya kuşkulu asbest maruziyetinin ve ebeveynler ya da eş nedeniyle olası ikincil maruziyetin ayrıntılarını içeren bir meslek öyküsü alınmalıdır. Tek taraflı plevral efüzyonların tetkikine yönelik algoritma Şekil 1’de gösterilmektedir.

İlk Tanısal Görüntüleme

Düz Radyografi

**** Plevral efüzyon kuşkusu olduğunda tetkik için postero-anterior (PA) göğüs grafisi çekilmelidir. ✓**

Plevral efüzyonun düz göğüs grafisindeki bulguları genellikle karakteristiktir. Yaklaşık 200ml plevral sıvının varlığında posteroanterior (PA) göğüs grafisi anormal olur. Buna karşın, yalnızca 50ml plevral sıvı lateral göğüs grafisinde saptanabilir bir kostofrenik açı küntleşmesine neden olabilir (4).

Yoğun bakım ünitelerinde göğüs grafilerinin çoğu yatar durumda AP pozisyonda çekilir, bu da serbest plevral sıvının göğüsün bağımlı bölgesinde arka tarafa yayılmasına neden olur. Sonuç olarak, yatar pozisyondaki grafilerde efüzyonlar damar gölgelerinin korunduğu artmış hemitoraks opasitesi şeklinde görülür. Diğer bulgular, aynı taraftaki hemidiyaframın keskin silüet kaybını ve oblik yada horizontal fissürlere sıvının girmesi sonucunda oluşan fissür kalınlaşmasını içermektedir. Yatar durumdaki grafilerde genellikle plevral sıvının hacmi olduğundan daha az hesaplanır ve “normal” bir görünüm efüzyonun varlığını dışlamaz (5).

Kutu 1. Plevral efüzyona neden olduğu bilinen sık reçete edilen ilaçlar

- > Metotreksat
- > Amiodaron
- > Fenitoin
- > Nitrofurantoin
- > β -blokerler

Kaynak: <http://www.pneumotox.com> (2009)

Akciğerin diyafragmatik yüzeyi ile diyafragma arasında plevral sıvı toplandığında subpulmonik efüzyonlar ortaya çıkar. Bunlar genellikle transüdadır, PA filmlerde tanı konulması zordur ve bir ultrason incelemesi gerektirebilir. PA film çoğunlukla belirgin şekilde yükselmiş hemidiyaframın lateralde tepe oluşturduğunu gösterir, bu tepe lateralde dik bir eğim ve medialde kademeli bir eğim gösterir (Şekil 2’ye bakınız). Lateral grafide hemidiyaframın arka bölümü düz görünümde olabilir ve major fissürde aşağı doğru dik bir eğim görülebilir (6).

Ultrason

**** Yatak başındaki ultrason kılavuzluğu başarılı plevral sıvı aspirasyonu olasılığını belirgin bir şekilde artırır ve organ delinmesi riskini azaltır (B)**

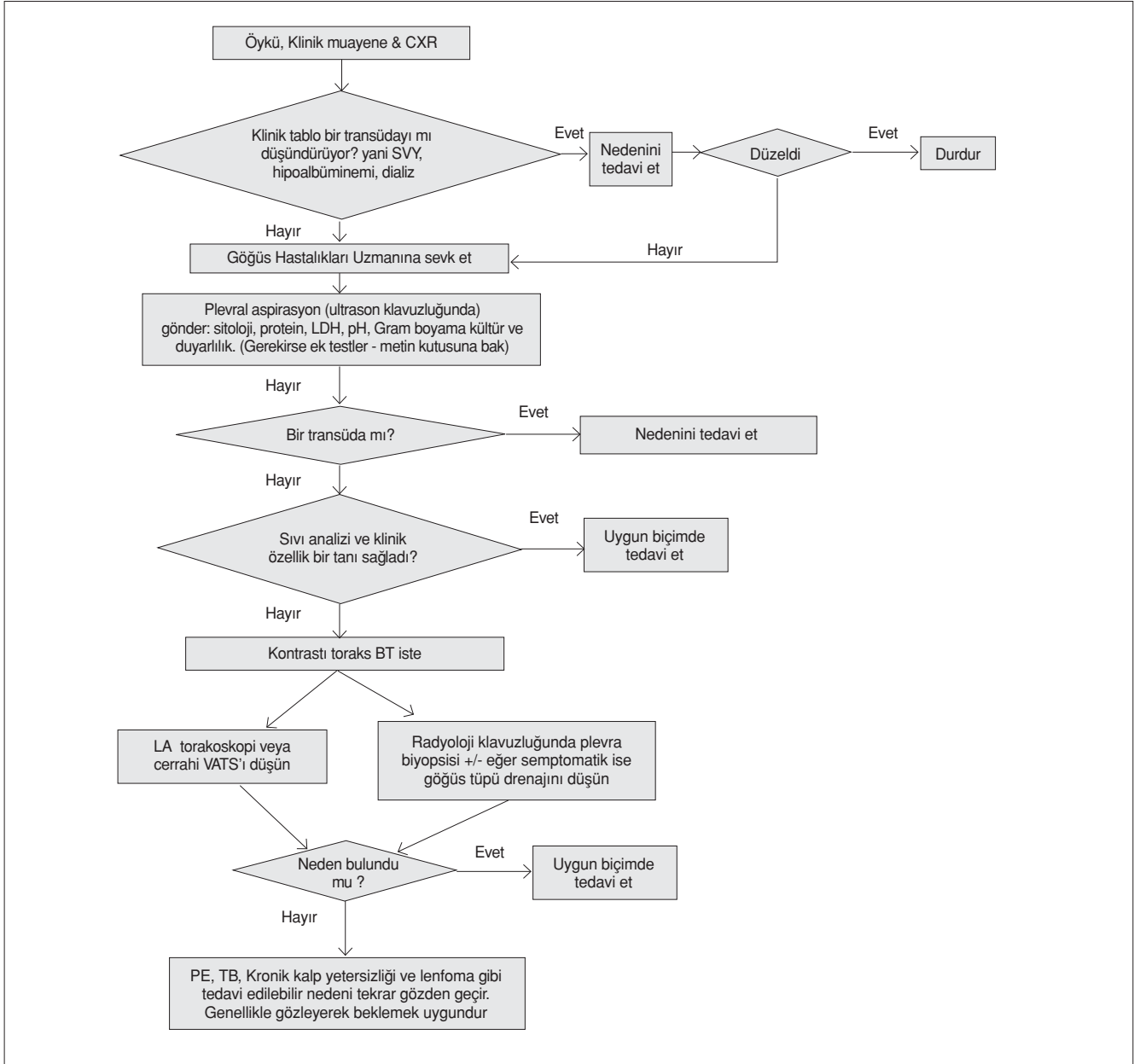
**** Ultrason plevral sıvı septasyonlarını BT’den daha büyük bir duyarlılıkla saptar (C)**

Ultrason kılavuzluğu başarılı plevral aspirasyonların oranını artırır. Pek çok çalışma klinik ve düz grafi kılavuzluğundaki girişimlerin başarısız olduğu hastaların %88’inde ultason kullanılarak sıvının başarılı bir şekilde alınabildiğini göstermiştir (7-9).

Ultrason kılavuzluğu torasentezi takiben iyatrojenik pnömotoraks gelişmesi insidansını azaltır ve pek çok çalışma bu etkinin efüzyonun miktarından bağımsız olduğunu göstermiştir (10, 11). Bu yarar “X ile işaretli yer” yöntemi kullanıldığında kayboluyor gibi görünmektedir, bu da olasılıkla ultrason ve işlem sırasında hastanın pozisyonlarının farklı olmasına bağlıdır (12).

67 hastaya ilişkin 255 hekim değerlendirmesini içeren prospektif bir çalışmada tanısal aspirasyon yerinin belirlenmesinde göğüs grafisinin gözden geçirilmesi ile varılan klinik karar ile ultrason ile verilen karar karşılaştırıldı (4). Ultrason altın standardına kıyasla klinik kararın duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %76.6 ve %60.3 idi. Ultrason doğru yer insidansını %26 oranında arttırdı; klinik olarak belirlenen yerlerin %15’i karaciğer, dalak veya akciğer delinmelerine neden olmaktadır ve her ne kadar küçük ya da loküle efüzyonlarda risk artmaktaysa da olası organ delinmelerinin %60’ı radyolojik olarak fazla veya orta düzeydeki efüzyonlarda meydana geldi.

Ultrason plevral efüzyonların tanısında ve miktarının belirlenmesinde düz radyografilerden daha üstündür. Özellikle de renkli Doppler kullanıldığında plevral sıvıyı plevra kalınlaşmalarından yüksek özgüllükle ayırt eder (13-16). Küçük efüzyonların tanısında veya uygun pozisyon verilemeyen hastalarda (örneğin ventilasyon uygulanan ve ağır hasta olan kişilerde) özellikle yararlıdır; çünkü bu gibi durumlarda düz radyografilerin duyarlılığı düşüktür.



Şekil 1. Tek taraflı pleural efüzyonların tetkikinde tanısal algoritma

Plevral efüzyonların erken tetkiklerinde torasik ultrasonun tanısal rolü sıvının saptanmasından ve güvenli bir şekilde aspire edilmesinden de ötedir.

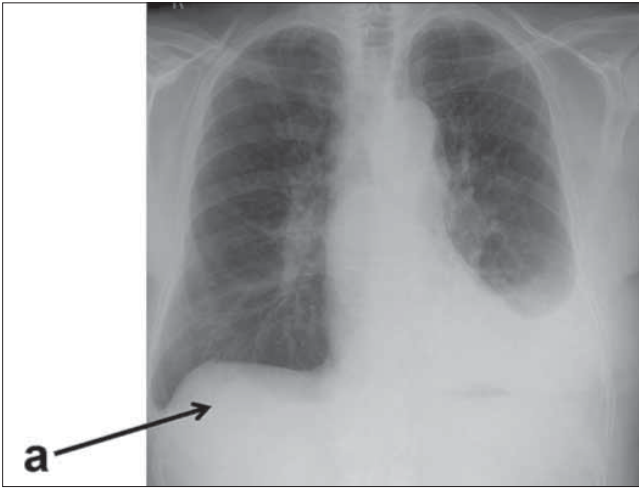
Ultrason pleural sıvı içerisindeki septasyonları saptamada BT incelemesinden daha büyük bir duyarlılığa sahiptir (17). Septasyonlu bir görünüm malign efüzyonlarda veya pleural enfeksiyonlarda gözlemlenebilir ve her iki tanıda da benzer sıklıkta ortaya çıkar (18).

Plevral sıvı kompleks, septasyonlu veya ekojenik olduğunda ultrason eksüdatif efüzyonları pozitif olarak saptar, ancak basit (anekoik) efüzyonlar eksüda veya transüda olabilir (19).

Ultrason bulguları malign efüzyonları benign efüzyonlardan ayırt edebilir. Qureshi ve arkadaşları ultrason incelemesinin malign bir tanı için %95, >1cm olan parietal pleura kalınlaşması için %95, visseral pleura kalınlaşması için %100, >7mm diyafragmatik kalınlaşma için %95 ve diyafragmatik nodüller için %100 özgüllüğe sahip olduğunu gösterdi (20). Ultrasonun malign efüzyonları benignlerden ayırt etmede bir bütün olarak duyarlılığı %79 (%95 CI %61 den %91'e) ve özgüllüğü %100 (%95 CI %82den %100'e) idi ve özgüllüğü (%89) BT taraması ile kıyaslandığında daha üstündü.

Plevral Aspirasyon

- ** Tanı koymak için plevral sıvı ince uçlu bir iğne (21 G) ve 50ml'lik enjektör kullanılarak aspire edilmelidir. ✓
- ** Yatak başında ultrason kılavuzluğu başarı oranını artırır ve komplikasyonları (pnömotoraks dahil) azaltır ve bu nedenle tanısal aspirasyonlar için tavsiye edilmektedir (B).
- ** Plevral sıvı her zaman protein, laktat dehidrogenaz, gram boyama, sitoloji ve mikrobiyolojik kültür için gönderilmelidir (C).



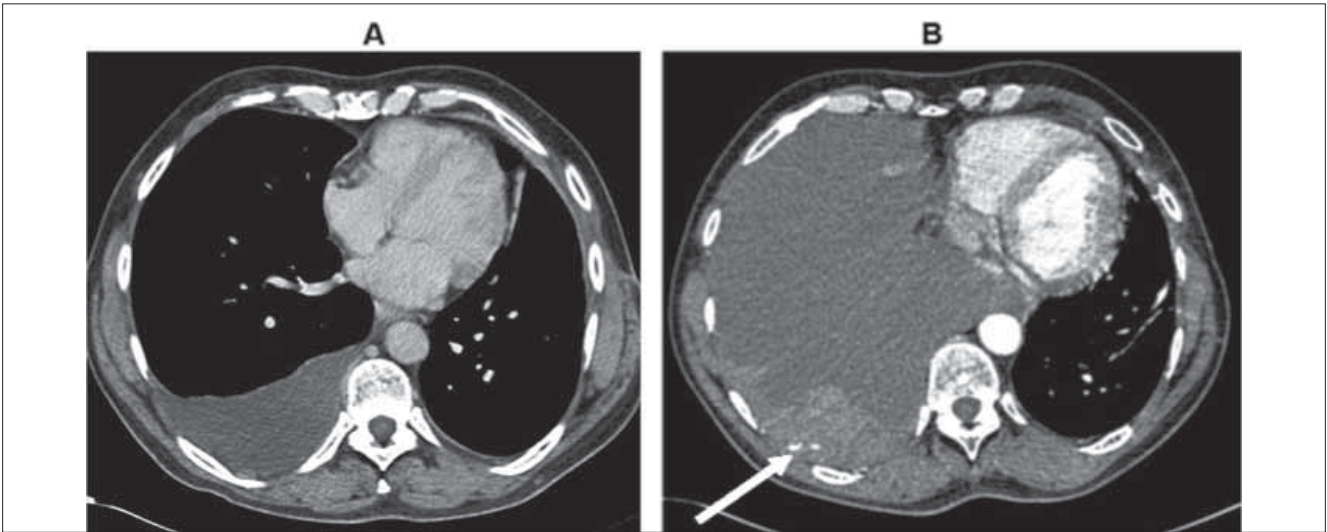
Şekil 2. Orta düzeyde bir sol plevral efüzyonu ve sağda subpulmonik efüzyonu (a) gösteren bir göğüs radyografisi. Sağ hemidiyaframın lateral bölümünde bir tepe oluştuğuna dikkat edin. Auckland Üniversitesinden Profesör David Milne'nin izniyle yayınlanmıştır

Bu plevral sıvının değerlendirilmesinin ilk yoludur ve onun bulguları daha ileri tetkikleri yönlendirmek için kullanılmaktadır.

Plevral ultrason güvenli bir aspirasyon yeri seçmek için yatak başında kullanılmalıdır. Ultrason başarılı bir aspirasyon şansını yükseltir ve tekrarlayan girişim gereksinimini azaltır (21). Doğrudan ultrason kılavuzluğunda aspirasyon veya işlemden hemen önce yatak başında yapılan ultrason, 'X işaretli yer' yaklaşımına tercih edilir. Bu alanda ultrason ile yeterli sıvı olduğunun gösterilmesi durumunda lateral taraf tercih edilir, çünkü interkostal damar travması riski daha posterior veya medialden yapılan girişlerde artmaktadır (Şekil 3'e bakınız).

Hasta onamı ve plevral aspirasyonun daha ileri teknik ayrıntıları plevral işlemlere ilişkin kılavuzun kapsamındadır. Tablo 1 spesifik plevral sıvı testleri için örnek alımı kılavuzluğunu göstermektedir.

Yeşil bir iğne ucu (21 G) ve 50 ml'lik bir enjektör tanısal plevral aspirasyonlar için yeterlidir. Eğer plevral enfeksiyon tanısından kuşulanılıyorsa ve plevral sıvının pH'ı ölçülecekse aspire edilen sıvı derhal heparinli bir kan gazı enjektörüne çekilmeli ve analiz için beklerken sıvının hava ile temas etmesini önlemek için iğnenin kapağı takılmalıdır. Geri kalan örnek mikrobiyolojik (5 ml), biyokimyasal (2-5 ml) ve sitolojik (20-40 ml olan geri kalan örnek) analizler için örnek kapları arasında pay edilmelidir. Bütün plevral sıvı örneklerinde plevral sıvı sedimentinin Gram boyalı mikroskopik incelemesinin yapılması gereklidir. Eğer bir enfeksiyondan kuşulanılıyorsa plevral sıvının bir bölümü kan kültürü şişeleri içerisinde gönderilmelidir; bu özellikle anaerobik organizmalar başta olmak üzere tanısal doğruluğu artırır (22).



Şekil 3. Uygun olmayan medial yaklaşım ile yapılan ve cerrahi girişim gerektiren bir hemotoraksa neden olan interkostal arter delinmesi ile sonuçlanan bir plevral aspirasyondan önce (A) ve 2 gün sonra (B) yapılan BT görüntülemesi. Ok ile gösterilen aktif kanamaya dikkat ediniz

Malignite tanısı için gereken optimum pleval sıvı hacmi konusunda çelişkili kanıtlar bulunmaktadır; duyarlılık alınan hacim kadar alınan örneğin hücreliliğine ve işlem tekniğine de dayanmaktadır (23, 24). Diğer testler yalnızca küçük bir miktar sıvı gerektirdiği için tanısız testi takiben elde edilen 50-60ml örnekten olanaklı olan en büyük hacmi göndermek akla uygundur. Oda ısısında sitoloji için alınan örnek laboratuvara olanaklı olan en kısa sürede gönderilmelidir, ama eğer bir gecikme olacağı tahmin ediliyorsa alınan örnek malignite tanısı verimi açısından her hangi bir bozulma görülmeden 14 güne dek 4°C de buzdolabında saklanabilir (Tablo 1) (25).

Görünüm

- ** Plevral sıvının görünümü ve her hangi bir koku olup olmadığı kaydedilmelidir. ✓
- ** Plevral sıvı hematokriti hemotoraks tanısı konulmasında yararlıdır. ✓

Tablo 2 spesifik nedenlere bağlı pleval efüzyonların görünümünü özetlemektedir. Sıvı seröz, hafifçe kanlı, açıkça kanlı veya pürülan görünümde olabilir. Bulanık veya sütümsü pleval sıvının santrifüje edil-

mesi ampiyem ile lipid efüzyonları birbirinden ayıracaktır. Eğer üstte kalan kısım berrak ise bulanık sıvı hücre döküntülerine bağlıdır ve ampiyem olasılığı yüksektir, oysa hala bulanık ise şilotoraks veya pseudoşilotoraks olasılığı yüksektir (26). Anaerobik enfeksiyonların hoş olmayan kokusu antibiyotik seçimini yönlendirebilir ve amonyak kokusu ürinotoraksı düşündürür.

Belirgin şekilde kanlı pleval sıvı genellikle maligniteye, enfarktüsle birlikte olan pulmoner emboliye, travmaya, benign asbestoz pleval efüzyonlarına veya post kardiyak injüri sendromuna bağlıdır (27, 28).

Tablo 2. Tanıya yararlı pleval sıvısı özellikleri

Sıvı	Kuşkulanılan hastalık
Çürük kokusu	Anaerobik ampiyem
Yiyecek partikülleri	Özofagus rüptürü
Safra ile lekelenmiş	Kolotoraks (bilyer fistül)
Süt görünümünde	Şilotoraks/pseudoşilotoraks
Ançüez ezmesi görünümü	Patlamış amip apsisi

Tablo 1 Plevral sıvı testleri ve örnek toplanması kılavuzu

Test	Notlar
Örnek alınan bütün pleval efüzyonlarda yapılması önerilen testler	
Biyokimya: LDH ve protein	Yerel politikaya göre düz bir kaba veya serum kan toplama tüpüne 2-5 ml. Aynı anda kan da total protein ve LDH biyokimyası için gönderilmelidir, böylece Light kriterleri uygulanabilir
Mikroskopi ve kültür (MC ve S)	Düz bir kap içerisinde 5 ml. eğer özellik pleval enfeksiyondan kuşkulaniyorsa 5 ml daha hem anaerobik hem de aerobik kültür şişeleri içerisinde gönderilmelidir
Sitolojik inceleme ve ayırıcı hücre sayımı	Geri kalan örneğin en fazla hacmi düz universal bir kap içerisinde gönderilmelidir. Eğer süreçte bir gecikme beldiyorsanız (örneğin çalışma saatleri dışındaysa) buzdolabında saklayın
Diğer testler metinde anlatıldığı gibi yalnızca seçilmiş olgularda gönderilenler	
pH	pürülan olmayan efüzyonlarda pleval enfeksiyondan kuşkulaniçığında. Aspirasyondan hemen sonra 0.5-1 ml heparinli kan gazı enjektörüne çekilir. Hava ile temas etmemesi için enjektörün kapağı kapatılır. Güvenilir bir arter kan gazı makinesi kullanılarak incelenir.
Glukoz	Bazen romatoid efüzyonların tanısı için yararlıdır. Fluorid oksalatlı tüpte 1-2 ml biyokimyaya gönderilir
Aside dirençli basil ve Tüberküloz kültürü Trigliseridler ve kolesterol	TB plöriti kuşkusu olduğu zaman. MC ve S talebiyle. Düz bir kaptan 5 ml örnek Sütümsü efüzyonlarda şilotoraksı pseudoşilotorakstan ayırmak için. Genellikle ayırıcı örnek kullanılarak rutin biyokimya sırasında istenebilir
Amilaz	Bazen pankreatite bağlı efüzyonların tanısında yararlı olur. Genellikle rutin biyokimya ile birlikte istenir.
Hematokrit	Hemotoraks tanısı. EDTA'lı tüpte 1-2 ml örnek hematolojiye gönderilir
LDH, laktat dehidrogenaz; PH, pulmoner hipertansiyon; TB, tüberküloz	

Kutu 2. Light kriterleri

- > Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlası uymaktaysa sıvı bir eksüdadır:
- > Plevral sıvı protein bölü serum protein >0.5
- > Plevral sıvı laktat dehidrogenazı(LDH) bölü serum LDH >0.6
- > Plevral sıvı LDH'ı > serum LDH'nin normal laboratuvar değerlerinin üst sınırının 2/3'ü

Kutu 3. Plevral Transüdarın nedenleri**Çok sık rastlanan nedenler**

- > Sol ventrikül yetmezliği
- > Karaciğer sirozu

Daha az rastlanan nedenler

- > Hipoalbuminemi
- > Periton diyalizi
- > Hipotiroidi
- > Nefrotik sendrom
- > Mitral stenozu

Nadir nedenler

- > Konstrüktif perikardit
- > Ürinotoraks
- > Meigs sendromu

Kutu 4. Plevral Eksüdarın nedenleri**Sık rastlanan nedenler**

- > Malignite
- > Parapnömonik efüzyonlar
- > Tüberküloz

Daha az rastlanan nedenler

- > Pulmoner emboli
- > romatoid artrit ve diğer otoimmün plöritler
- > Benign asbestos efüzyonu
- > Pankreatit
- > Post-myokard enfarktüsü
- > Post-koroner arter bypass grefti

Nadir nedenler

- > Sarı tırnak sendromu (ve diğer lenfatik hastalıklar örneğin lenfanjiyoleomiyomatozis)
- > İlaçlar (Tablo 2'ye bakınız)
- > Mantar enfeksiyonları

Hemotoraks diğer kanla lekelenmiş efüzyonlardan plevral sıvının hematokrit bakılarak ayırt edilebilir. Hastanın periferik kan hematokritinin %50'si üzerinde olan bir plevral sıvı hematokriti hemotoraks için tanı koydurucudur (29).

Bir plevral sıvının eksüda ya da transüda olduğunu ayırt etmek

**** Bir plevral sıvının eksüda veya transüda olduğunu ayırt etmek için Light kriterleri kullanılmalıdır (Kutu 2) (B).**

**** Light kriterlerini uygulamak için hem kanda hem de plevral sıvıda total protein ve laktat dehidrogenaz (LDH) ölçülmelidir (B).**

Plevral efüzyonların transüda ve eksüda olarak sınıflandırılması ayırıcı tanının daraltılmasında ve daha sonraki tetkiklerin ve tedavinin düzenlenmesinde önemli bir ilk adımdır (Kutu 3 ve 4'e bakınız).

Klasik olarak, plevral sıvı proteini >30 g/l ise bir eksüdayı ve <30 g/l ise transüdayı gösterir. Bu sınıflandırma serum proteini anormal olduğunda veya plevral sıvı proteinleri 30 g/l'ye çok yakın olduğunda tam olarak doğru değildir ve bu çok sık görüldüğünden daima Light kriterlerinin uygulanması önerilmektedir (30).

Diğer biyokimyasal belirteçlerin dikkate değer bir bölümü Light kriterleri ile karşılaştırılmıştır, ancak bu kriterler %93-%96'lık tanı kesinliği ile sağlam bir yöntem olmaya devam etmektedir (31, 32). Kendisi de bir hata oranı taşıyan klinik tanı ile kıyaslandığında bu ayırt edici kesinliğin 'altın standart' olarak aşılması olanaklı değildir.

Konjestif kalp yetmezliğinde, diüretik tedavisi plevral sıvıdaki protein, laktat dehidrogenaz (LDH) ve lipidlerin konsantrasyonlarını artırır ve bu bağlamda Light kriterlerinin efüzyonların önemli bir bölümünü yanlış olarak eksüda şeklinde sınıflandırdığı anlaşılmaktadır (33, 34).

Özellikle plevral protein ve LDH düzeyleri eşik değerlere yakın olduğunda Light kriterlerinin kesinlik yitiminin üstesinden gelmek amacıyla transüdaya karşı eksüda şeklindeki ikili ayırmadan ziyade sürekli labilite oranlarının kullanılması önerilmişse de, bu kullanışsız istatistiksel yöntemin klinik değerlendirmeler ışığında test sonuçlarının dikkatlice yorumlanması ötesinde olasılıkla pek bir değeri yoktur (35).

N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP)

NT-proBNP hem sistolik hem de diyastolik kalp yetmezliğinin duyarlı bir belirticidir. Kan ve plevral sıvı-

daki düzeyler yakın bir korelasyon gösterir ve her ikisinin de ölçülmesinin konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili transüdatları diğer transüdatif veya eksüdatif nedenlerden etkin bir şekilde ayırt edebildiği pek çok seride gösterilmiştir (36-39). Bununla birlikte bu çalışmaların eşik değerleri 600 ile 4000 pg/ml arasında büyük bir değişiklik göstermektedir (en sık kullanılan 1500 pg/ml eşik değeridir) ve pek çok çalışmaya efüzyonları için birden fazla etyoloji olasılığı bulunan hastalar alınmıştır. Light kriterleri tarafından efüzyonların çoğu yanlışlıkla eksüda olarak nitelendirilirken, NT-proBNP'nin konjestif kalp yetmezliği tanısını doğru olarak koyduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu testin kullanılması kalp yetmezliğine ilişkin güçlü bir klinik kuşku olan hastalarda tekrarlayan invaziv girişimlerin önüne geçilmesini sağlayabilir (40-42). Plevral sıvı ve kan sonuçları kıyaslanabilir düzeyde olduğundan testin yalnızca kana uygulanması yeterlidir (www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sitesinde yer alan kanıt tablosu A'ya bakınız).

BNP (NT-proBNP'nin bağlandığı aktif peptid olan ve aynı zamanda C-terminal BNP olarak da bilinen) ölçümlerini kullanma konusundaki kanıtlar günümüze dek oldukça azdır.

Plevral sıvıda ayırıcı hücre sayımı

- ** **Plevral sıvının hücre oranları ayırıcı tanının daraltılmasında yararlıdır ancak hiç biri spesifik değildir (C).**
- ** **Uzun süre devam eden bütün plevral efüzyonlar lenfositlerle dolu olma eğilimindedir. Plevral malignite, kalp yetmezliği ve tüberküloz lenfositlerin hakim olduğu efüzyonların yaygın spesifik nedenleridir (C).**

Kutu 5. Lenfositik plevral efüzyonların nedenleri (yani lenfosit sayısı >bütün çekirdekli hücrelerin %50'si)

- > Malignite (metastatik adenokarsinom ve mezotelyoma dahil)
- > Tüberküloz
- > Lenfoma
- > Kalp yetmezliği
- > Post-koroner arter bypass grefti
- > Romatoid efüzyon
- > Şilotoraks
- > Üremik plörit
- > Sarkoidoz
- > Sarı tırnak sendromu

Eğer plevral sıvının ayırıcı hücre sayımı lenfosit hakimiyeti gösteriyorsa (hücrelerin >%50'si lenfosit ise) dünyanın her yerinde en olası tanılar malignite ve tüberküloz (TB) (43). Kalp yetmezliği de lenfositik efüzyonun sık rastlanan bir nedenidir. Çok yüksek lenfosit oranları (>%80) en sık olarak TB, lenfoma, kronik romatoid plörezi, sarkoidoz ve geç dönem post-koroner arter bypass greftlemesi (KABG) efüzyonlarında görülür (Kutu 5'e bakınız) (44).

Nötrofilin hakim olduğu plevral efüzyonlar akut süreçlerle ilişkilidir. Parapnömonik efüzyonlarda, pulmoner embolide, akut TB'de ve benign asbestoz plevra efüzyonlarında ortaya çıkar (28, 45).

Hücrelerin \geq 10'u eozinofil olan plevra efüzyonları eozinofilik olarak tanımlanırlar (46). Plevral sıvı eozinofilisinin en sık rastlanan nedeni plevra boşluğunda hava veya kan bulunmasıdır (47). Parapnömonik efüzyonlarda, ilaca-bağlı plözide, benign asbestoz plevra efüzyonlarında, Churg Strauss sendromunda, lenfomada, pulmoner enfarktüste ve paraziter hastalıklarda ortaya çıkabildiği için plevral eozinofili oldukça non-spesifik bir bulgudur (48, 49). Malignite de sık rastlanan bir nedendir; bir seride 60 eozinofilik efüzyonun %37'sinde malignite tanısı konulmuştu (46).

pH

- ** **Pürülan olmayan efüzyonlarda plevral enfeksiyondan kuşkulandığında, uygun toplama tekniklerinin sağlandığı gözlemlendiğinde ve bir kan gazı analizörü bulunduğunda, plevral sıvının pH'ı ölçülmelidir (B).**
- ** **Örneklere hava veya lokal anestetiklerin karışması pH sonuçlarını belirgin bir şekilde değiştirebilir ve bundan kaçınılmalıdır (B).**
- ** **Bir parapnömonik efüzyonda pH'ın <7.2 olması tüp drenajı gerektiğini gösterir (B).**

Plevral sıvı asidozu (pH<7.30), malign efüzyonlarda, komplike plevral enfeksiyonlarda, baş dokusu hastalıklarında (özellikle romatoid artrit), tüberküloz plevral efüzyonlarında ve özofagus rüptüründe ortaya çıkar ve izole olarak bu nedenleri birbirinden ayırt edemez (50).

Plevral sıvı asidozu, lokal olarak artmış metabolik aktiviteye bağlı olarak laktik asit ve karbondioksit üretiminin arttığını gösterebildiği gibi anormal plevral membranlar arasında hidrojen iyonu akışında bir azalma olduğunu da gösterebilir. Glukoz tüketiminin aynı koşullarda yerine konulmadan artması, plevral sıvının çoğunlukla hem düşük pH hem de düşük glukoz konsantrasyonuna sahip olması anlamına gelir (51).

Malign plevral efüzyonlarda düşük pH daha kısa bir sağ kalım süresi, daha yaygın bir hastalık ve başarılı

plöredez olasılığının daha düşük olması ile ilişkilidir (52). Malign pleural efüzyonu olan 417 hastayı kapsayan bir meta-analiz pleura pH'nın 7.28'in altında olmasının 2.5 aylık bir medyan sağ kalım süresi ile ve %38.9 (%95 CI %31.1-%46.8) 3-aylık sağ kalım oranı ile ilişkili olduğunu, buna karşın pH>7.28 olduğunda medyan sağ kalım süresinin 4.3 ay ve 3 aylık sağ kalım oranının %61.6 (%95 CI %55.7-67.4) olduğunu saptadı (53).

Klinik uygulamada, pleural sıvı pH'nın en önemli kullanım alanı pleural enfeksiyonun tüp drenajı ile tedavisine karar verme konusunda yardımcı olmasıdır. Parapnömonik efüzyonu olan hastalarda pleural pH'ı ve göğüs tüpü drenajı ya da cerrahi girişim gereksinimini araştıran bir meta-analiz pH'ın <7.2 olmasının komplike pleural enfeksiyon için en spesifik ayırt edici olduğunu buldu (54). Bu Plevral enfeksiyon kılavuzunda ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Loküle parapnömonik efüzyonlarda, sıvı PH'nın loküller arasında belirgin değişiklikler gösterdiği saptanmıştır, bu nedenle komplike pleural enfeksiyonun diğer klinik göstergelerine sahip olan bir hastada pH'ın>7.2 olmasına ihtiyatla yaklaşılmalıdır (55).

Toplama ve analiz teknikleri de pleural sıvı pH sonuçları üzerinde klinik açıdan önemli etkilere sahip olabilir. Prospektif bir çalışma sıvının enjektör içerisinde havaya maruz kalmasının örneklerin %71'inde ölçülen pleural sıvı pH'ını ≥ 0.05 yükselttiğini ve 0.2 ml lokal anestetik karışmasının pH'da ortalama 0.15'lik (%95 CI 0.13-0.18) bir azalmaya yol açtığını saptadı (56). Bu nedenle pleural sıvı atmosfer havasına maruz kalmadan alınmalı ve nakledilmeli ve pH'ın tedaviyi yönlendirmek için kullanılacağı tanısal aspirasyonlarda lokal anestetik kullanılmasından kaçınılmalıdır. Plevral pH eğer analiz gecikecek olursa oda ısısında bir saate dek önemli bir değişiklik göstermez. Bir arter kan gazı analizörü kullanılmalıdır (57). Rutin klinik uygulamalarda bu örnek alma gerekliliklerini yerine getirmek çoğunlukla zordur ve bunlar yerine getirilemediğinde ideal olmayan pleural sıvı pH sonuçlarına kıyasla bütünsel bir klinik değerlendirme tercih edilebilir.

Glukoz

Plevral patolojinin olmadığı durumlarda glukoz pleural membranlardan serbestçe diffüze olur ve pleural sıvının glukoz konsantrasyonu kanınkine eşittir (1).

Düşük bir pleural sıvı glukoz düzeyi (3.4 mmol/l) komplike parapnömonik efüzyonlarda, ampiyemde, romatoid plöritlerde ve TB, malignite ve özofagus rüptürü ile bağlantılı pleural efüzyonlarda bulunabilir (1). Çok düşük pleura glukozunun (<1.6 mmol/l) en sık rastlanan nedenleri romatoid artrit ve ampiyemdir (58, 59).

Plevra enfeksiyonlarında glukozun genellikle düşük olmasına ve pleura sıvısının pH değerleri ile korelasyon göstermesine karşın, göğüs tüpü drenajı için kesinlikle pH'dan daha az güvenilir bir indikatördür (54). Plevral sıvı glukozu ölçüleceğinde örnek florid oksalatlı bir tüpte gönderilmelidir.

Amilaz

**** Plevral sıvı amilazının veya izoenzimlerinin rutin ölçümü yapılmamaktadır. Buna karşın, özofagus rüptürü veya pankreas hastalıkları ile ilgili olduğundan kuşku edilen olgularda yararlı olabilir (C).**

Plevral sıvı amilaz düzeyleri eğer serum normal değerinin üst sınırından daha yüksekse ya da pleural sıvı/serum oranı >1.0 ise yükselmiş olarak kabul edilir (60). Bu akut pankreatiti, pankreas psödokistini özofagus rüptürünü, rüptüre olmuş ektopik gebeliği ve pleura malignitesini (özellikle adenokarsinomu) düşündürür (61, 62).

Malign efüzyonların yaklaşık %10'u pleural sıvı amilaz düzeylerini yükseltmiştir, (63) ancak malign efüzyonların rutin tetkikinde pleural amilaz değerlendirmelerinin olasılıkla bir rolü yoktur (64).

İzoenzim analizleri yararlı olabilir ancak halen pek çok laboratuvarında bulunmamaktadır. Tükürük amilazının yükselmesi özofagus rüptürünü veya maligniteyi düşündürür (61, 62). Pankreas hastalıklarıyla ilişkili pleural efüzyonlar genellikle pankreatik amilaz içerirler (61). Akut pankreatit ile birlikte pleural efüzyon görülme insidansı %50'den fazladır. Akut pankreatit ve pleural efüzyonu olan hastalar daha ağır bir hastalık gösterme eğilimindedir ve bunu takiben pseudokist gelişme olasılığı efüzyonlu olmayanlardan daha yüksektir (65). Eğer ayıncı tanıda özofagus rüptürü düşünülüyorsa, hemen kontrastlı radyografi veya endoskopi ile daha spesifik tetkikler yapılması gerekir.

Plevral sıvı lipazının ölçülmesine ilişkin pek az veri bulunmaktadır, ancak pankreatite sekonder pleural efüzyon olgularına ilişkin raporlar amilazın yanı sıra onun da yükseldiğini betimlemektedir (66).

Sitoloji

**** Malign efüzyonlara olguların %60'ında pleural sıvı sitolojisi ile tanı konulabilir (B).**

**** İki örnekten (farklı zamanlarda alınmış) fazlasının gönderilmesinin verimi çok düşüktür ve bundan kaçınılmalıdır (B).**

**** Malign hücre tipleri arasında ayırım yapabilmek için immünohistokimya kullanılmalıdır ve onkolojik tedaviyi yönlendirmede çok önemli olabilir (C).**

Eğer maligniteden kuşkulaniyorsa plevral sıvının sitolojik incelemesi bir tanı elde etmenin hızlı ve en az düzeyde invaziv bir yoldur. Plevral sitolojinin malignite açısından tanı oranlarını araştıran seriler yaklaşık %60'lık (%40 ila %87 arasında değişiyor) bir ortalama duyarlılık bildirmiştir (67-70). Farklı zamanlarda alınmış ikiden fazla plevra sıvısı örneği göndermenin verimi düşüktür. Bir çalışma ilk örnek için %65, ikinci örnek için ilave %27 ve üçüncü örnek içinse sadece ilave %5 verim saptamıştır (70). Malignite için tanısız verim örneğin hazırlanmasına, sitoloğun deneyimine ve tümör tipine bağlıdır. Adenokarsinomlardaki tanı oranı mezotelyoma, skuamöz hücreli karsinom, lenfoma ve sarkomdakilerden daha yüksektir.

Swiderek ve arkadaşları 60 ml plevral sıvı gönderilmesinin 10 ml'lik örneklerle kıyasla anlamlı derecede daha iyi bir malignite tanısı duyarlılığı sağladığını saptadı, ancak daha önceki çalışmalar >50 ml sıvı gönderilmesinin tanısız verimi arttırmadığını göstermişti (23, 24). Büyük hacimlerde plevral sıvı gönderilmesine ilişkin kanıtlar ilk tanısız aspirasyon için venflon ve üçlü musluk kullanılması ile bağlantılı artmış komplikasyon riskini haklı çıkaracak kadar güçlü değildir. Mevcut tanı örneğinden olanaklı olduğunca en fazla sıvı sitolojiye gönderilmelidir (olasılıkla 20-40 ml) ve ilk sonuç negatif ise ve maligniteden kuşkulaniyorsa ikinci aspirasyonu takiben daha yüksek hacimde bir sıvının gönderilmesi düşünülmelidir. Eğer ilk aspirasyon hem tanı hem de tedavi amaçlı ise sitolojik inceleme için ≥ 60 ml gönderilmelidir. Plevral sıvı hücresel kısmın malign hücrelerle dolu olabilecek bir fibrin pıhtı oluşturmak üzere ayrılacağı düz bir kaptan gönderilmelidir. Daha sonra bu histolojik incelemeye gidebilir ve sıvı sitolojisi ile birlikte bildirilir. Buna karşın bazı bölümler hücreleri serbest süspansiyon halinde tutmak için sodyum sitrat içeren şişeleri kullanmayı tercih etmektedir. Hücrelerin slaytlara yapışmasını ve immünohistokimya etkileyebileceği için başka antikoagülanlar veya koruyucu maddeler kullanılmamalıdır.

Plevral sıvı örneklerinden hem hücre blokları (örneğin santrifüj ederek ve katı hücresel kısmı çıkarıp alarak oluşturulur) hem de smear hazırlanırsa malignite tanısı verimi artar (71).

Tablo 3 klinik uygulamada sık görülen plevral sıvı sitoloji raporlarının bir yorumunu sunmaktadır.

Morfolojik olarak malignite doğrulandığında farklı malign hücreleri birbirinden ayırmak için immünohistokimya kullanılmalıdır. Bu bir sitoloji örneğine, hücre blokuna veya pıhtıya uygulanabilir (72). Malign mezotelyoma ve adenokarsinoma hücreleri arasında özellik-

le yoğun bir morfolojik örtüşme vardır ve immünohistokimya bunları ayırt etmeye yardım edebilir. Ancak, olanaklı olduğunda malign mezotelyoma tanısını doğrulamak için plevra dokusu elde edilmelidir.

Eğer morfolojik incelemede lenfomadan kuşkulaniyorsa, daha ileri hücre tiplmesi için ideal olarak akım sitometresine bir örnek gönderilmelidir, ancak bu yapılamıyorsa immünohistokimya kullanılabilir (Tablo 3) (73).

Tümör Belirteçleri

**** Plevral sıvı ve serum tümör belirteçlerinin günümüzde plevral efüzyonların rutin incelemesinde bir rolü yoktur (C).**

Malignite tanısı için %100 özgüllüğe ulaşan bir eşik değerinde CEA, CA-125, CA 15-3 ve CYFRA'yı da kapsayan bir plevral sıvı tümör belirteçleri panelinin yalnızca %54'lük bir birleşik duyarlılığa ulaştığı, bu nedenle negatif bir sonucun izleme ve araştırmaya konservatif bir yaklaşımı desteklemekte kullanılamayacağı gösterilmiştir (74).

Bununla birlikte, mezotelin'in daha ümit verici tanı özelliklerine sahip olduğu gösterilmiştir (www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sayfasından ulaşılabilen kanıt tablosu B'ye bakınız).

Mezotelin

Mezotelin, malign mezotelyomalı hastaların kan ve plevra sıvılarında, başka plevral efüzyon nedenlerine sahip olan hastalardakinden daha yüksek ortalama konsantrasyonlarda bulunan glikoprotein yapısında bir tümör belirteçidir (75, 76). Serum ve/veya plevral sıvıda mezotelin düzeylerini araştıran çalışmalar mezotelyoma tanısı için %48-84 duyarlılık ve %70-100 özgüllük göstermiştir (75-80). Testin negatif prediktif değeri, sarkomatoid mezotelyomadaki yanlış negatif sonuçlar nedeniyle sınırlıdır (79). Pozitif sonuçlar aynı zamanda bronkojenik adenokarsinomda, metastatik pankreas karsinomlarında, lenfomada ve over karsinomlarında da saptanmıştır (76, 78, 81).

Pozitif serum ve plevral sıvı mezotelin düzeyleri büyük ölçüde plevral maligniteyi düşündürür ve doku tanısını çabuklaştırmak için kullanılabilir, ama negatif bir sonuç rahatlatıcı olarak değerlendirilemez. Plevral sıvı mezotelininin mezotelyoma tanısında plevra sıvı sitolojisinin ötesinde ek bir değere sahip olduğu gösterilmiştir ve pozitif prediktif değeri açısından kuşku sitoloji sonuçlarının netleştirilmesinde kullanılabilir (80). Her ne kadar mezotelin diğer tümör belirteçlerinden daha büyük bir doğruluğa sahipse de, tanı konulama-

miş bir pleval efüzyonun incelenmesinde, özellikle rutin klinik ve radyolojik incelemelerle birlikte uygulandığında gösterdiği gerçek klinik faydanın, kullanımının rutin olarak önerilmesinden önce daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Daha İleri Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi (BT)

- ** Plevral efüzyonların BT taraması plevranın kontrastı artırılarak ve pleval sıvı tam olarak boşaltılmadan önce yapılmalıdır (C).
- ** BT taramaları tanı konulmamış bütün eksüdatif pleval efüzyonların tetkikinde uygulanmalıdır ve malign ve benign pleval kalınlaşmaları birbirinden ayırt etmede yararlı olabilir (C).
- ** Başlangıçta uygulanan tüp drenajının başarısız olduğu ve cerrahi girişim düşünülen bütün komplike pleval enfeksiyonlarda BT taraması istenmelidir (C).

Bir pleval efüzyon incelenirken, pleval anormallikler daha iyi görülebileceğinden sıvı tam olarak boşaltılmadan önce yüksek kontrastlı bir toraks BT taraması yapılmalıdır (82). Serbest pleval sıvı toraksın en bağımlı bölümünde orak şeklinde bir opasite olarak görülür. Sıvı içerisinde asılı duran hava kabarcıkları septasyonları düşündürür (Şekil 4), ama BT pleval sıvının iç özelliklerini ultrason ile aynı duyarlılıkta ayırt edemez (17).

BT özellikle, pleval sıvının etrafında yoğun bir şekilde arttığında ve genellikle mercimek şeklinde bir opasite oluşturduğunda, ampiyemin tanısında yararlıdır (Şekil 4) (84). Ayrıca BT ampiyemi akciğer apsesinden ayırt eder.

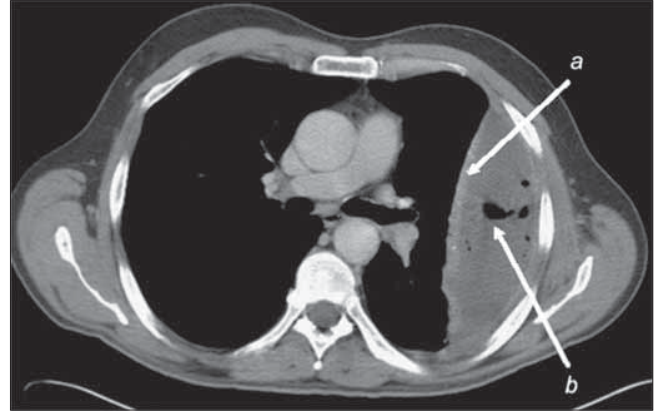
Yüksek kontrastlı toraks BT taramasının benign ve malign hastalıkları birbirinden ayırt etmeye yardımcı olabilecek bazı bulguları vardır (Şekil 5). Leung ve arkadaşları 39'u malign hastalığa sahip olan 74 hastada yaptıkları bir çalışmada nodüler pleval kalınlaşmasının, mediastinal pleval kalınlaşmasının, >1 cm parietal pleval kalınlaşmasının ve sirkumferansiyel pleval kalınlaşmasının malignite lehine olduğunu gösterdiler. Bu bulguların özgüllüğü sırasıyla %94, %94, %88 ve %100 ve duyarlılığı %51, %36, %56 ve %41'dir (85). Leung ve arkadaşlarının pleval malignitenin saptanması için önerdikleri kriterlerin gerçekliği pek çok prospektif çalışmada doğrulanmıştır (82, 86). Pek çok ortak BT bulgusuna sahip oldukları için pleval mezotelyomanın metastatik pleval malignitelerinden ayırt edilmesi çok zordur.

Manyetik rezonans görüntülemesi (MR)

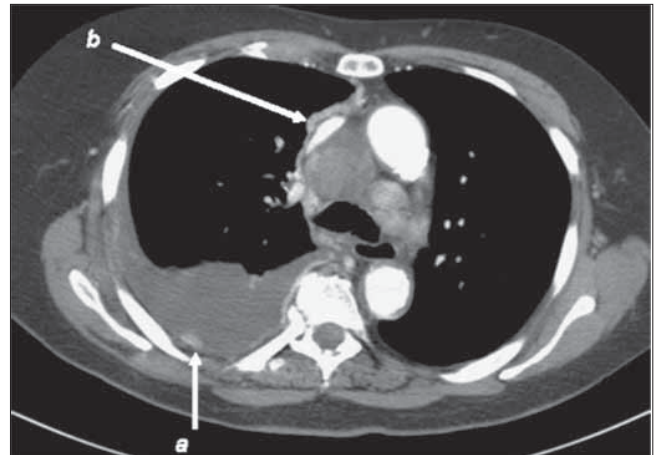
MR T2-ağırlıklı görüntülerinde sinyal yoğunluklarındaki farklılıklar aracılığıyla benign ve malign pleval efüzyonları birbirinden kesin olarak ayırır (87). Bazı çalışmalarda pleval malignitelerin morfolojik özelliklerinin MR ve BT ile eşit derecede ayırt edildiği, diyafragma ve göğüs duvarı tutuluşunu değerlendirmede ise daha üstün olduğu gösterilmiştir (88). MR'a erişim kısıtlıdır ve günümüzde pleval efüzyonların rutin tetkikinde bir yere sahip değildir, ama kontrast maddenin kontrendike olduğu hastalarda pleval hastalığın doğru bir şekilde değerlendirilmesi için kullanılabilir. Dinamik yüksek-kontrastlı MR pleval mezotelyomanın kemoterapiye yanıtını değerlendirmede umut vaat etmektedir (89).

PET-BT görüntülemesi

18-fluorodeoksiglukozun (FDG) tutulumunun malign pleval efüzyonlarda daha fazla olduğu gösterildiği için, PET-BT görüntülemesinin benign ve malign hastalıklara



Şekil 4. Sol taraftaki ampiyemin BT taraması; pleval yükselmesi (a) ve asılı duran hava kabarcıkları (b) görülmektedir



Şekil 5. Sağda malign pleval efüzyon; artmış nodüler pleval kalınlaşma (a) mediastene taşmaktadır (b)

rı ayırt etmedeki değeri sınırlıdır, çünkü plevral enfeksiyon dahil plevra enflamasyonu olan hastalarda ve talk plöredizini takiben yanlış pozitif sonuç verebilir (90-92). PET-BT görüntülemesi günümüzde plevral efüzyonların rutin tetkikinde bir role sahip değildir, ancak dinamik yüksek kontrastlı MR da olduğu gibi plevral mezotelyoma tedavisine yanıtın izlenmesinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündüren kanıtlar bulunmaktadır (93-95).

İnvaziv İncelemeler

Perkutan plevra biyopsisi

- ** **Maligniteden kuşkulanan ve yüksek kontrastlı BT'de plevral nodüleritenin görüldüğü tanı konulmamış efüzyonlar araştırılırken, perkutan plevra biyopsisi için seçilecek yöntem görüntü kılavuzluğunda kesici iğne biyopsisidir (A).**
- ** **Abrams iğne biyopsileri yalnızca TB insidansının yüksek olduğu alanlarda tanısız açıdan yararlıdır, ancak torakoskopik veya görüntü kılavuzluğunda kesici iğne biyopsilerinin daha yüksek bir tanı verimine sahip olduğu gösterilmiştir (C).**

2893 incelemeden elde edilen Abrams plevra biyopsilerinin gözden geçirilmesi malignite için yalnızca %57'lik bir tanı oranı göstermişti (96). Tek başına plevral sıvı sitolojisine eklendiğinde malignite tanısı için verim yalnızca %7-27 oranında artmıştı (68, 69). Abrams plevral biyopsilerinin komplikasyonları uygulama yerinde ağrı (%1-15), pnömotoraks (%3-15), vasovagal reaksiyon (%1-5), hemotoraks (<%2), uygulama yerinde hematoma (<%1), geçici ateş (<%1) ve çok nadiren kanamaya sekonder ölümdür.

Plevral efüzyonlu bir hastanın yüksek kontrastlı toraks BT taraması çoğunlukla fokal bir anormal plevra alanı gösterecektir. Görüntü kılavuzluğunda kesici iğne biyopsisi bu fokal alandan biyopsi yapılmasına olanak verir. Malignite tanısında kör plevra biyopsisinden daha yüksek bir verime sahiptir. Bu teknik özellikle torakoskopiye uygun olmayan hastalar için yararlıdır.

Plevradaki malign birikimler daha çok orta hatta ve diyafragmaya yakın yerlerde olma eğilimindedirler; bunlar da Abrams biyopsisi uygularken en fazla kaçınılması gereken alanlardır. Ancak bu anatomik bölgelerden radyolojik görüntüleme eşliğinde güvenli bir şekilde biyopsi yapılması mümkündür. Yakın zamanda yapılan bir prospektif çalışmada yüksek kontrastlı BT'de görülen plevral efüzyon ve plevral kalınlaşması olan 33 hastaya görüntü-kılavuzluğunda perkutan plevra biyopsisi uygulandı. 24 hastadan 21'inde doğru histolojik tanı konuldu (duyarlılık %88, özgüllük %100)

bunların arasında 14 mezotelyomalı hastadan 13'ü de bulunmaktaydı (duyarlılık %93) (97). Bir bölümde tek bir radyolog tarafından yapılan görüntü kılavuzluğundaki plevral biyopsileri ele alan daha geniş bir retrospektif çalışmada 21 mezotelyoma olgusundan 18'i doğru bir şekilde belirlenmişti (duyarlılık %86, özgüllük %100) (98). Malign hastalıkların tanı veriminde görüntü kılavuzluğunda kesici iğne biyopsisinin Abrams iğne biyopsisinden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Malign plevral efüzyon kuşkusu olan, sitoloji-negatif 50 ardışık hastayı kapsayan randomize kontrollü bir çalışmada Abrams biyopsisi 17 hastadan 8 inde malignite tanısını doğru olarak koydurdu (duyarlılık %47, özgüllük %100, negatif prediktif değer %44, pozitif prediktif değer %100); BT kılavuzluğunda yapılan biyopsi ise 15 hastanın 13'ünde doğru bir şekilde malignite tanısı konmasını sağladı (duyarlılık %87, özgüllük %100, negatif prediktif değer %80, pozitif prediktif değer %100) (99).

Yüksek TB prevalansına sahip bir alanda lokal anestezi ile yapılan torakoskopiye Abrams biyopsisi ile karşılaştıran prospektif bir çalışmada (100) torakoskopinin kombine kültür/histoloji duyarlılığı %100 olarak bulunurken Abrams biyopsisi ile %79 idi. yayınlanan kanıtlar temelinde tüberküloz plöriti için en yüksek tanı oranına sahip teknik, bu yüzden lokal anestezi ile yapılan torakoskopedir. Bununla birlikte, kör plevra biyopsisi oldukça yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu ve bir ilk tanı prosedürü olarak maliyet-etkinlik açısından daha uygun görüldüğü için TB' insidansının yüksek ve kaynakların kit olduğu ülkelerde çoğunlukla ilk seçilecek işlem olacaktır. TB tanısının konulmasında kör plevra biyopsisinin yapılması, TB insidansının uygulayıcıya deneyim kazandıracak kadar yüksek olmadığı yerlerde haklı görülmez ((www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sayfasından ulaşılabilen kanıt tablosu C'ye bakınız).

Torakoskopi

- ** **Tanısal plevral aspirasyonun sonuçsuz kaldığı ve maligniteden kuşkulanan eksüdatif plevral efüzyonlarda seçilecek inceleme yöntemi torakoskopidir (C).**

Tanısal plevral aspirasyonun negatif olduğu veya sonuç vermediği semptomatik plevral efüzyonu olan hastalarda bundan sonra seçilecek inceleme yöntemi olarak işlemin oldukça komplikasyonsuz olması ve olasılıkla plörediz gerekeceği için torakoskopi önerilmektedir.

Lokal anestezi ile yapılan torakoskopi

Lokal anestezi ile yapılan torakoskopi hekimler veya cerrahlar tarafından uygulanabilir ve güvenli ve iyi tolere

edilebilen bir işlemdir. Majör komplikasyonlar (örneğin ampiyem, hemoraji ve pnömoni) yalnızca %2.3'ünde ortaya çıkar (%95 CI %1.9-%2.8) ve ölüm %0.40 gibi bir oranla nadiren görülür (%95 CI %0.2-%0.7). Malign plevral hastalıklar için tanısız duyarlılığı %92.6'dır (%95 CI %91-%93.9) (101-121). Tüberküloz plöritinde de kör plevral biyopsiden daha yüksek bir tanı verimine sahipti. İşlemin sonunda olguların %80-90'ında başarılı bir plörediz sağlayan talk pudrası da verilebilir (Daha ayrıntılı bilgi için BTS'nin torakoskopi kılavuzuna bakınız).

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS)

Bu toraks cerrahları tarafından uygulanır ve genel anestezi gerektirir. Bu nedenle kırılğan bireyler ve eş zamanlı olarak başka ciddi hastalıkları olan kişiler için uygun bir seçenek değildir. Bu işlem ile benzer şekilde malignite için yaklaşık %95'lik bir yüksek duyarlılık oranı bildirilmektedir ve aynı zamanda düşük komplikasyon oranları ile oldukça güvenlidir. 566 incelemeden oluşan bir seride en sık rastlanan yan etki cilt altı amfizemiydi, kardiyak ritim bozuklukları ve hava embolisi <%1 idi ve hiç ölüm görülmedi (122).

VATS'ın lokal anestezi ile yapılan torakoskopiye bir üstünlüğü cerrahi işlemi yapan kişinin işlem sırasında eğer uygun olursa başka toraks cerrahisi seçeneklerine geçebilecek durumda olmasıdır. Özellikle de akciğer hapsolmuş durumda mı yoksa ekspanse olabilecek şekilde serbest mi değerlendirmesi yapılabilir. Hapsolmuş akciğer sendromunda plöredizin etkili olma olasılığı daha azdır bu nedenle VATS esnasında kalıcı plevral kateter yerleştirilebilir (BTS'nin torakoskopi kılavuzuna bakınız).

Bronkoskopi

- ** **Tanı konulmamış plevral efüzyonlar için rutin tanısız bronkoskopi uygulanmamalıdır (C).**
- ** **Hemoptizi varsa veya bronş obstrüksiyonunu düşündüren klinik veya radyolojik bir bulgu varsa bronkoskopi yapılması düşünülmelidir (C).**

Tanısız değeri çok düşük olduğu için tanı konulmamış plevral efüzyonlu hastaların incelenmesinde bronkoskopi sınırlı bir role sahiptir (123-126). Radyolojileri bir kitle varlığını veya hacim kaybını düşündüren hastalar veya hemoptizi, yabancı cisim aspirasyonu olasılığı ya da proksimalinde bir kitlenin olmasından kuşku edilen hastalar için ayrılmalıdır. Eğer bronkoskopinin gerekli olduğuna karar verilirse, havayolları üzerinde plevral sıvıdan kaynaklanan bir dış bası olmaksızın yeterli bir inceleme yapılabilmesi için plevra drenajından sonra uygulanmalıdır.

Spesifik Durumlar ve Testler

Tüberküloz plörezisi

- ** **TB tanı duyarlılığını arttırmak için plevra biyopsileri alındığında hem histolojik incelemeye hem de kültüre gönderilmelidir (B).**
- ** **Torakoskopik plevra biyopsileri pozitif mikobakteri kültürü sağlama olasılığı en yüksek testlerdir (B).**
- ** **Plevral TB'nin belirteçleri insidansın düşük olduğu ülkelerde yararlı 'dışlama' testleridir. Adenozin deaminaz güncel geçerliliği olan en kapsamlısıdır (B).**

Tüberküloz plöriti mikobakteriyel proteine karşı bir tip IV hipersensitivite reaksiyonudur ve plevral sıvıdaki mikobakteriyel yük genellikle düşüktür. Bu nedenle plevra sıvısının aside dirençli bakteri için mikroskopik incelemesi <%5 duyarlılığa ve plevra sıvısı kültürü de %10-%20 duyarlılığa sahiptir (127). Torakoskopik plevra biyopsisinin plevral doku kültürü için >%70 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir ve plevral biyopsi histolojisindeki kazeifiye granüloma kanıtı kültür ile birleştiğinde tümsel tanı duyarlılığı %100'e ulaşmaktadır (100).

Plevral TB'nin belirteçleri

Tüberküloz plöriti lenfositik plevral efüzyonun tedavi edilebilir bir nedenidir. Uygunsuz ve yan etkilere yatkın ampirik tüberküloz tedavisinden kaçınabilmek için lenfositik efüzyonlarda tüberküloz tanısının dışlanabilmesi arzu edilir. İnvaziv tetkikler için fiziksel açıdan uygun olmayan hastalarda plevral sıvı veya kandaki enfeksiyon biyobelirteçleri yararlı olabilir. Adenozin deaminaz (ADA) lenfositlerde bulunan bir enzimdir ve tüberküloza bağlı plevral efüzyonların çoğunda plevral sıvıdaki düzeyi belirgin bir şekilde yükselmektedir. ADA'nın tanıda kullanımına ilişkin 63 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz %92'lik bir duyarlılık, %90'lık bir özgüllük ve sırasıyla 9.0 ve 0.10 pozitif ve negatif olabirlik oranları gösterdi (128). Yükselmiş ADA düzeyleri ayrıca ampiyemde, romatoid plörezide ve bazen malignitede de görülebilir. ADA kullanımının lenfositik efüzyonlarla sınırlandırılması veya izoenzim ADA-2'nin ölçülmesi yanlış pozitif sonuçları anlamlı ölçüde azaltabilir (129). ADA çok ucuzdur, çabuk uygulanır ve 4°C'de tutulduğunda 28 güne dek stabil kalır (130) HIV hastalarında veya immün sistemi baskılanmış (örneğin böbrek nakli yapılmış) hastalarda yararlıdır. TB prevalansının düşük olduğu ülkelerde ADA yararlı bir "dışlama" testidir.

Plevra sıvısındaki uyarılmamış (unstimulated) interferon γ düzeylerinin ADA ile benzer tanı doğruluğuna

sahip olduğu bir meta-analizde gösterilmiştir (131) Ancak bu daha pahalıdır. İnterferon γ salınım analizleri (IGRA) araştırılmıştır. TB insidansının düşük olduğu alanlarda kana uygulandığında %90'a dek ulaşan duyarlılık bildirilmiştir, ancak latent formu aktif TB'den ayırt edemediği için özgüllüğü sınırlıdır (132) Küçük çalışmalarda IGRA plevral sıvıya uygulanmıştır ve daha fazla duyarlılık gösterilmiştir (%96.4) ancak ticari testlerin kan dışında bir sıvıya uygulanması henüz onaylanmamıştır (133). Daha ileri çalışmalar beklenirken bir bütün olarak tanı performansı, kullanım kolaylığı ve maliyeti açısından ADA'ya rakip olması pek olası değildir (134).

Donanımlı bir sağlık merkezinde, mikobakteriyel kültür ve ilaç duyarlılığına uygulanmıştır en doğru yolu torakoskopik plevra biyopsilerden geçmektedir. Ancak 7549 tüberküloz plöriti olgusunun Hastalık Kontrol Merkezi tarafından gözden geçirilmesi ABD'deki plevral TB ilaç direnci paterninin aynı bölgedeki pulmoner TB paternini büyük ölçüde yansıttığını göstermiştir (135). Eğer mikobakteriyel kültür ve duyarlılık testleri elde edilemiyorsa tedavi rejimi yerel direnç paternlerini yansıtmalıdır.

Bağ dokusu hastalıkları

Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) plevrayı en sık tutan bağ dokusu hastalıklarıdır. Bağ dokusu hastalıklarında plevral efüzyon primer otoimmün plörite bağlıdır ya da böbrek, kalp ve tromboembolik hastalıklara sekonder olarak veya ilaç tedavisine bağlı olarak oluşur.

Romatoid artrit ile ilişkili plevral efüzyonlar

**** Romatoid artrite sekonder kronik plevral efüzyonların çoğu <1.6 mmol/l (29 mg/dl) gibi çok düşük bir glukoz düzeyine sahiptir (D).**

Plevra tutuluşu romatoid artritli hastaların %5'inde ortaya çıkar (136). Romatoid artrit ile ilişkili plevral efüzyonlar, hastalığın kendisinin kadınlarda daha yaygın olmasına karşın, daha çok erkeklerde ortaya çıkar (139). Kronik romatoid efüzyonlar TB insidansının düşük olduğu ülkelerde pseudoşilöz (kolesterol) efüzyonların en sık rastlanan nedenidir, ama görünümleri seröz veya hemorajik de olabilir (138, 139). Süt görünümündeki efüzyonlarda trigliserid ve kolesterolün ölçülmesi pseudoşilöz görünüm tanısını doğrulayacak ve romatoid artritin varlığında bu durum efüzyon için başka bir neden olasılığını zayıflatacaktır. Sıvıdaki glukoz düzeyinin >1.6 mmol/l olması durumunda kronik efüzyonun nedeninin romatoid artrit olması olasılık dahilinde değildir, bu yararlı bir tarama testi işlevini görmektedir (58). Romatoid plevral efüzyonların %80'inde plevral sıvı glukozunun serum

glukozuna oranı <0.5 ve pH <7.30'dur (140). Ancak, akut romatoid plözide glukoz ve pH normal olabilir (141). Plevral sıvıda C4 komplemanın ölçülmesi ek bir yardım sağlayabilir; bir çalışmada romatoid artritli olguların tümünde ve 118 kontrol olgusundan yalnızca 2'sinde <0.04 g/l olduğu bildirilmiştir (141). Plevral sıvıda romatoid faktör ölçülebilir ve titresi genellikle >1:320 dir (142). Ancak, diğer etyolojilere bağlı efüzyonlarda da bulunabilir ve genellikle serum değerini yansıtır, tanıya pek az şey katar (141).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

**** Serum düzeylerini yansıttığından ve bu nedenle genellikle yararlı olmadığından plevra sıvısı antinükleer antikorları rutin olarak ölçülmemelidir (C).**

Hastaların %5-10'unda plörit SLE'nin ilk bulgusudur, ancak %25-30'unda erken bir bulgudur ve buna genellikle çoklu sistem tutulumu eşlik eder. Plevral efüzyonlar sıklıkla az miktardadır ve hastaların %50'sinde çift taraflıdır (142).

SLE plöritini diğer eksüdatif efüzyon nedenlerinden kesin olarak ayırt edecek bir test yoktur. Biyokimyasal özellikleri ayırt edici veya tutarlı değildir (144, 145). Artmış plevral sıvı antinükleer antikorları (ANA) ve plevral sıvı bölü serum oranının artmış olması SLE plöritini düşündürür, ancak bu yükselmeler bazen malign efüzyonlarda da görülmektedir (146). Porcel ve arkadaşları içlerinde 15 SLE plöritinin de bulunduğu nedenleri belli plevral efüzyonları olan 266 hastanın plevral sıvılarındaki ANA titrelerini ölçtüler. Plevral sıvı testi için %100'lük bir duyarlılık (%95 CI %97-%100) ve %94'lük bir özgüllük (%95 CI %91-%97) saptadılar ama daha önceki raporlarla uyumlu olarak bu sonuçlar serum incelemelerinde de aynıydı (147). Plevral sıvı ANA ölçümlerinin serum testine ek bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

Pulmoner emboliye bağlı plevral efüzyonlar

Göğüs grafisinde saptanabilir düzeyde plevral efüzyon pulmoner emboli hastalarının %23-48'inde ortaya çıkar (148). Olguların %90'a varan bölümünde efüzyonlar azdır (hemitoraksın üçte birinden az), ama orta düzeyde veya masif efüzyonlarda saptanmıştır (3). Radyolojik olarak saptanan emboliye göre aynı tarafta, karşı tarafta veya iki taraflı olabilirler (2, 3).

Light kriterlerini uygulayan son seriler pulmoner emboli ile ilişkili plevral efüzyonların daima eksüda olduğunu saptadılar (3, 149). Ancak sıvı özellikleri non-spesifiktir ve tanı koymakta yardımcı değildir; büyük ölçüde klinik kuşku ile tanınır ya da standart başlangıç incelemelerinden sonra tanı konulamamış bir efüzyon olarak radyolojik olarak takip edilmesi gereklidir.

Şilotoraks ve Pseudoşilotoraks

**** Eğer bir şilotorakstan veya pseudoşilotorakstan kuşulanılıyorsa plevral sıvı kolesterol kristalleri ve şilomikronlar açısından test edilmeli ve plevral sıvı trigliserid ve kolesterol düzeyleri ölçülmelidir (C).**

Eğer plevral sıvı süt görünümdeyse şilotoraks ve pseudoşilotoraks olasılığı hesaba katılmalıdır. Bazen bir ampiyem şil ile karışabilecek kadar bulanık olabilir. Bankoda yapılabilecek bir santrifüjle ayırt edilebilirler, ampiyemde üstte berrak sıvı kalırken şilöz efüzyonlar sütümsü görünümünü korurlar. Açlık çeken kişilerde şilin sütümsü görünümde olmayabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Gerçek şilöz efüzyonlar (şilotoraks) duktus torasikusun veya yan dallarının yaralanması sonucu şilin plevral boşluğa geçmesi ile oluşur.

Travma, özellikle de toraks cerrahisini takip eden travma, olasılıkla %50'sine neden olur; malignite (özellikle lenfoma), TB ve lenfatik malformasyonlar gibi tıbbi nedenler geri kalan yarısının büyük bir bölümünden sorumludur (Kutu 6) (150).

Diğer eksüdatif efüzyonlardan farklı olarak, şilotoraks veya altta yatan nedeninin tanısı çoğunlukla torakoskopi veya plevral biyopsi ile konulamaz. Cerrahi olmayan olgularda mediastinal patolojilerin (özellikle lenfoma) dışlanabilmesi için toraks BT taramasının yapılması zorunludur. Kaçak yeri lenfanjiyografi ile gösterilebilir.

Şilotoraks kolesterol kristallerinin birikmesinden kaynaklanan pseudoşilotorakstan veya 'kolesterol plörezisi'nden ayırt edilmelidir. Pseudoşilöz efüzyonların en sık bildirilen nedenleri romatoid plörezi ve tüberküloz plöritidir (138, 151) Pseudoşilotoraks genellikle kronik (çoğunlukla yıllar) plevral efüzyondan kaynaklanır ve plevra genellikle belirgin şekilde kalınlaşmıştır (152). İstisnalar olabilir ve kronikliğin ve plevra kalınlaşmasının bulunmadığı durumlarda da tanının dışlanması için hekimler cesaretlendirilmektedir (153).

Şilotoraks ve pseudoşilotoraks sıvının lipid analizi ile birbirinden ayrılabilir. Şilomikronların gösterilmesi şilotoraksı doğrularken, kolesterol kristallerinin varlığı pseudoşilotoraks tanısını koydurur. Gerçek bir şilotoraks genellikle >1.24 mmol/l (110 mg/dl) olan yüksek trigliserid düzeyine sahiptir ve trigliserid düzeyi <0.56 mmol/l (50 mg/dl) ise genellikle dışlanabilir. Bir pseudoşilotoraksta trigliserid düzeyi ne olursa olsun kolesterol düzeyinin >5.18 mmol/l (200mg/dl) olması veya kolesterol kristallerinin varlığı tanı koydurucudur (Tablo 4'e bakınız) (152-154).

Şilotoraks karaciğer sirozuna sekonder olarak ortaya çıkan şilöz asitin diyafragmadan geçmesi ile de oluşabilir. Bu olgularda plevral efüzyon genellikle transüdadır.

Benign asbestoz plevral efüzyonu

Benign asbestoz plevral efüzyonu tanısı genellikle asbeste maruz kalımdan sonraki ilk yirmi yıllık süre içerisinde konulur. Prevalans doza bağlıdır ve asbestle bağlantılı diğer hastalıklardan daha kısa bir latent periyoda sahiptir (155). Efüzyonlar genellikle azdır ve çoğunlukla hemorajik olan plevral sıvı ile birlikte ve asemptomatiktir (156, 157). Efüzyonlar, arkalarında rezidüel diffüz plevra kalınlaşması bırakarak, 6 ay içerisinde rezolüsyona gitme eğilimi gösterir (156, 157). Ayırt edici bir test bulunmadığı için, tanı yalnızca uzun bir izlem periyodundan sonra kesin olarak konulabilir ve

Tablo 4. Pseudoşilotoraks ve şilotoraksta plevra sıvısı lipid değerleri

Bulgu	Pseudoşilotoraks	Şilotoraks
Trigliseridler		>1.24mmol/l (110 mg/dl)
Kolesterol	>5.18 mmol/l (200 mg/dl)	Genellikle düşük
Kolesterol kristalleri	Çoğunlukla var	Yok
Şilomikronlar	Yok	Genellikle var

Kutu 6. Şilotoraks ve pseudoşilotoraksın sık rastlanan nedenleri

Şilotoraks

- > Travma: toraks cerrahisi (özellikle posterior mediasteni kapsayan, örneğin özofagus), toraks yaralanmaları
- > Neoplazmalar: lenfoma veya metastatic karsinom
- > Diğer nedenler: Lenfatiklerin hastalıkları (lenfanjiyoleiomyomatozis dahil), tüberküloz, siroz, santral ven obstrüksiyonu, şiloastitler
- > İdiyopatik (yaklaşık %10)

Pseudoşilotoraks

- > Tüberküloz
- > Romatoid artrit

Tablo 5. Plevral efüzyonların diğer önemli nedenleri

Durum	Klinik özellikler	Plevral sıvının özellikleri	Özel incelemeler ve yönetim
Erken post-KABG plevral efüzyon [158]	KABG den sonraki 30 gün içinde olur. Sol> sağ. Çoğunlukla küçük ve asemptomatik. Prevalans post operatif 7 günde %89	Eksüda. Kanlı (hematokrit >%5). Çoğunlukla eozinofilik	Hasta ateşi ise, plöretik göğüs ağrısından yakınıyorsa veya efüzyon çok fazla ise yalnızca tanısız aspirasyon yapın. Çoğu spontan olarak düzelir.
Geç post-KABG plevral efüzyon [159]	>30 gün post-KABG de oluşur. sol> sağ. Fazla ve dispne ile birlikte olabilir	Eksüda. Berrak/sarı. Lenfositik	Diğer nedenleri ekarte etmek ve tanıyı doğrulamak için tanısız aspirasyon. Semptomatik efüzyonlarda tekrarlayan terapötik torasentezler genellikle yararlı olur.
Ürinotoraks 160	Obstrüktif üropatiye bağlıdır. İdrar retroperitoneal alandan plevra boşluğuna geçer	Plevral sıvı kreatinini > serum kreatinini. Transüda. Düşük pH	genellikle renal obstrüksiyonun giderilmesi ile rezolüsyon görülür
Over hiperstimülasyon sendromu [161]	Ovülasyon indüksiyonunda yaşamı-tehdit eden reaksiyon (hCG veya klomifen). Yalnızca plevral efüzyon olabilir sağ tarafta)veya tüm sendrom görülebilir yaygın asit, böbrek ve karaciğer yetmezliği, tromboemboli ve ARDS	Protein ve LDH'nin eksüda sınırlarında olduğu eksüda	Dispneyi gidermek için genellikle tekrarlayan terapötik aspirasyonlar gerekir
Lenfomaya bağlı plevral efüzyon (162)	Efüzyon BT de görülen mediastinal lenfadenopati ile birlikte olabilir ama genellikle plevral efüzyonun diğer nedenlerinden ayırt edilmesini sağlayacak klinik bulgu yoktur	Eksüda. Lenfositik. Yaklaşık %40'ında pozitif sitoloji. Yaklaşık %15'inde şilotoraks	Plevral sıvı akım sitometresi ve sitogenetik yararlı olabilir. Torakoskopik plevral biyopsiler genellikle negatiftir ancak tanı net değilse diğer nedenleri dışlamak için

plevral efüzyonu ve asbest maruziyeti bulunan, özelliklerde göğüs ağrısından yakınan bir hastada erken torakoskopi ve plevral biyopsisi yapılması düşünülmelidir.

Tablo 5 tek taraflı plevral efüzyonlarının diğer önemli nedenlerini ve bunların klinik ve plevral sıvı özelliklerini özetlemektedir.

Persistan Tanı Konulmamış Efüzyonların Yönetimi

Torakoskopik biyopsiyi de kapsayan tam bir incelemeden sonra bile plevral eksüdalı hastaların önemli bir bölümü 'non-spesifik plörit' tanısı alır ve spesifik bir tanı konulamaz. Bu tür hastalardan 75'inin retrospektif olarak araştırılması 2 yıllık bir izlem periyodundan sonra bunlardan yalnızca %8.3'ünün maligniteye döndüğünü saptadı. Non-spesifik plörit tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu (%91.7) benign bir seyir izledi, olguların %81.8'inde efüzyon spontan rezolüsyon gösterdi (163).

Fiziksel durumları torakoskopi için yeterli olmayan hastalarda, spesifik bir tedavi (örneğin TB, pulmoner emboli, lenfoma ve kronik kalp yetmezliği) uygulayarak tanıları yeniden değerlendirmek akla uygun görünmek-

tedir. Bu kategorideki tanı konulmamış plevral efüzyonların önemli bir bölümü malign süreçlere bağlıdır. Bu gruptaki hastalar için uygun bir yönetim belki de gözlemleyerek beklemek olacaktır.

Çıkar çatışması: Grubunun hiçbir üyesi bilinçli olarak her hangi bir çıkar çatışmasında değildir

Kaynaklar ve yayın öncesi gözden geçirme: Taslak kılavuz online olarak kamuoyu görüşlerine açılmıştır (Temmuz/Ağustos 2009) ve BTS kış toplantısında sunulmuştur (Aralık 2009). Çeşitli hak sahibi kurumlardan geri bildirim istenmiştir (giriş bölümüne bakınız). Taslak kılavuz BTA Tedavi standartları Komitesi tarafından gözden geçirilmiştir (Eylül 2009).

Kaynaklar

1. Sahn SA, Heffner JE. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases. 2nd edn. London: Arnold Press, 2008; 209: e26.
2. Yap E, Anderson G, Donald J, Wong CA, Lee YC, Sivakumaran P. Pleural effusion in patients with pulmonary embolism. Respirology 2008; 13: 832-6.

3. Porcel JM, Madroñero AB, Pardina M, Vives M, Esquerda A, Light RW. Analysis of pleural effusions in acute pulmonary embolism: radiological and pleural fluid data from 230 patients. *Respirology* 2007; 12: 234-9.
4. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol* 1996; 3: 103-9.
5. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148: 681-3.
6. Armstrong P, Wilson AG, Dee P. et al. Imaging of diseases of the chest. 3rd edn, New York: Mosby, 2001.
7. Hirsch JH, Rogers JV, Mack LA. Real-time sonography of pleural opacities. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136: 297-301.
8. Kohan JM, Poe RH, Israel RH, et al. Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenology for thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1124-6.
9. O'Moore PV, Mueller PR, Simeone JF, et al. Sonographic guidance in diagnostic and therapeutic interventions in the pleural space. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 1-5.
10. Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ, et al. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 442-6.
11. Grogan DR, Irwin RS, Channick R, et al. Complications associated with thoracentesis. A prospective randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med* 1990; 150: 873-7.
12. Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, Umali C, Lew R, Irwin RS. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 156: 917-20.
13. Lipscomb DJ, Flower CDR, Hadfield JW. Ultrasound of the pleura: an assessment of its clinical value. *Clin Radiol* 1981; 32: 289-90.
14. Wu RG, Yuan A, Liaw YS, et al. Image comparison of real-time gray-scale ultrasound and colour Doppler ultrasound for use in diagnosis of minimal pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 510-4.
15. Roch A, Bojan M, Michelet P, et al. Usefulness of ultrasonography in predicting pleural effusions >500 ml in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005; 127: 224-32.
16. Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994; 191: 681e4.
17. Kearney SE, Davies CWH, Davies RJO. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000; 55: 542-7.
18. Go'rg CH, Restrepo I, Schwert WB. Sonography of malignant pleural effusion. *Eur Radiol* 1997; 7: 1195-8.
19. 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.
20. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009; 64: 139-43.
21. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites. A prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest* 2003; 123: 436-41.
22. Ferrer A, Osset J, Alegre J, et al. Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 237-41.
23. Abouzgheib W, Barter T, Dagher H, Pratter M, Klump W. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest* 2009; 135: 999-1001.
24. Swiderek J, Marcos S, Donthireddy V, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest* 2010; 137: 68- 73.
25. Manosca F, Schinstine M, Fetsch PA, et al. Diagnostic effects of prolonged storage on fresh effusion samples. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 7-11.
26. Sahn S. Pleural fluid analysis: narrowing the differential diagnosis. *Semin Respir Med* 1987; 9: 22-9.
27. Villena V, Lopez-Encuentra A, Garcia-Lujan R, et al. Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. *Chest* 2004; 125: 156-9.
28. Light RW, Erozan YS, Ball WCJ. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854-60.
29. Ali HA, Lippmann M, Mundathaje U, Khaleeq G. Spontaneous hemothorax. *Chest* 2008; 134: 1056-65.
30. Light RW, MacGreggor I, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13.
31. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 970-80.
32. Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 2002; 122: 1524-9.
33. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 681-6.
34. Gotsman I, Fridlender Z, Meirovitz A, Dratva D, Muszkat M. The evaluation of pleural effusions in patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 375-8.
35. Porcel JM, Pena JM, Vicente de Vera C. Bayesian analysis using continuous likelihood ratios for identifying pleural exudates. *Respir Med* 2006; 100: 1960-5.
36. Liao H, Na MJ, Dikensoy O, Lane KB, Randal B, Light RW. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. *Respirology* 2008; 13: 53-7.
37. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J* 2006; 28: 144-50.
38. Porcel JM, Chorda J, Cao G, Esquerda A, Ruiz-González A, Vives M. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT- proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria. *Respirology* 2007; 12: 654-9.
39. Gegenhuber A, Mueller T, Dieplinger B, Lenz K, Poelz W, Haltmayer M. Plasma B-type Natriuretic peptide in patients with pleural effusions. *Chest* 2005; 128: 1003-9.
40. Tomcsanyi J, Nagy E, Somloi M et al. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 753-6.

41. Porcel JM, Vives M, Cao G, Esquerda A, Rubio M, Rivas MC. Measurement of Pro-Brain Natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Am J Med* 2004; 116: 117-20.
42. Hann CH, Choi JE, Chung JH. Clinical utility of pleural fluid NT-pro Brain Natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with pleural effusions. *Intern Med* 2008; 47: 1669-74.
43. Pettersson T, Riska H. Diagnostic value of total and differential leukocyte counts in pleural effusions. *Acta Med Scand* 1981; 210: 129-35.
44. Ansari T, Idell S. Management of undiagnosed persistent pleural effusions. *Clin Chest Med* 1998; 19: 407-17.
45. Light RW. *Pleural diseases*, 3rd edn. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.
46. O'z kara SK, Turan G, Basyigit I. Clinicopathologic significance of eosinophilic pleural effusions in a population with a high prevalence of tuberculosis and cancer. *Acta Cytol* 2007; 51: 773-81.
47. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915-20.
48. W ysenbeek AJ, Lahav M, Aelion JA, Kaufmann L. Eosinophilic pleural effusion: a review of 36 cases. *Respiration* 1985; 48: 73-6.
49. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 1999; 15: 166-9.
50. Good JT Jr, Taryle DA, Maulitz RM, Kaplan RL, Sahn SA. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980; 78: 55-9.
51. Potts DE, Taryle A, Sahn SA. The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1378-80.
52. Sahn SA, Good JTJ. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988; 108: 345-9.
53. 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.
54. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700-8.
55. Maskell NA, Gleeson FV, Darby M, Davies RJ. Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. *Chest* 2004; 126: 2022-4.
56. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, Davies RJ, Lee YC. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 483-90.
57. Lesho EP, Roth BJ. Is pH paper an acceptable low cost alternative to the blood gas analyser for determining pleural fluid pH? *Chest* 1997; 112: 1291-2.
58. Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225: 257e60. (3).
59. Sahn SA. Pathogenesis and clinical features of diseases associated with low pleural fluid glucose. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleural in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1985: 267-85.
60. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
61. Joseph J, Viney S, Beck P, Strange C, Sahn SA, Basran GS. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest* 1992; 102: 1455-9.
62. Sherr HP, Light RW, Merson MH, Wolf RO, Taylor LL, Hendrix TR. Origin of pleural fluid amylase in oesophageal rupture. *Ann Intern Med* 1972; 76: 985-6.
63. Kramer MR, Saldana MJ, Cepero RJ, Pitchenik AE. High amylase levels in neoplasm related pleural effusion. *Ann Intern Med* 1989; 110: 567-9.
64. Fussell KM, Ayo DS, Branca P, Rogers JT, Rodriguez M, Light RW. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med* 2001; 161: 228-32.
65. Lankisch PG, Dröge M, Becher R. Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1849-51.
66. Iglesias JI, Cobb J, Levey J, Rosiello RA. Recurrent left pleural effusion in a 44-year-old woman with a history of alcohol abuse. *Chest* 1996; 110: 547-9.
67. 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: 536-9.
68. Nance KV, Shermer RW, Askin FB. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol* 1991; 4: 320-4.
69. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158-64.
70. Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 1994; 7: 665-8.
71. Dekker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 855-60.
72. Chandra A, Cross P, Denton K, et al. The BSCC code of practice: exfoliative cytopathology (excluding gynaecological cytopathology). *Cytopathology* 2009; 20: 211-33.
73. Denton K, Giles T, Smith P, et al. *Tissue pathways for exfoliative cytology and fine needle aspiration cytology*. London: Royal College of Pathologists, 2009.
74. Porcel M, Vives M, Esquerda A, et al. Use of a panel of tumour markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3 and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 2004; 126: 1757-63.
75. Sherpereel A, Grigoriu B, Conti M, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1155-60.
76. Creaney J, Yeoman D, Naumoff L, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62: 569-76.
77. Creaney J, Van Bruggen I, Segal A et al. Combined CA125 and mesothelin levels for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2007; 132: 1239-46.
78. Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5076-81.
79. Robinson B, Creaney J, Lake R et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612-6.

80. Davies HE, Sadler RS, Bielsa S et al. The clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 437-44.
81. Hassan R, Remaley A, Sampson M et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumour marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 447-53.
82. Traill ZC, Davies RJO, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol* 2001; 56: 193-6.
83. Mcloud T, Flower C. Imaging of the pleura: sonography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 1145-53.
84. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G. Parietal pleural changes in empyema: appearances on CT. *Radiology* 1990; 175: 145-50.
85. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 154: 487-92.
86. Scott EM, Marshall TJ, Flower CD, Stewart S. Diffuse pleural thickening: percutaneous CT-guided cutting needle biopsy. *Radiology* 1995; 194: 867-70.
87. Falaschi F, Battolla L, Mascalchi M et al. Usefulness of MR signal intensity in distinguishing benign from malignant pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 166: 963-8.
88. Knuutila A, Kivisaari L, Kivisaari A, Palomäki M, Tervahartiala P, Mattson K. Evaluation of pleural disease using MR and CT. *Acta Radiol* 2001; 42: 502-7.
89. Geisel FL, Bischoff H, Von Tengg-Kobligh H, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: a feasibility study of non-invasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome. *Chest* 2006; 129: 1570-6.
90. Duysinx B, Nguyen D, Louis R et al. Evaluation of pleural disease with 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Chest* 2004; 125: 489-93.
91. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Rigo P, Radermecker MF. Evaluation of pleural disease with FDG-PET imaging: preliminary report. *Thorax* 1997; 52: 187-9.
92. Kwek BH, Aquino SL, Fischman J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and CT after talc pleurodesis. *Chest* 2004; 125: 2356-60.
93. Steinert HC, Santos Dellea MM, Burger C, Stahel R. Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer* 2005; 49: S33-5.
94. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4587-93.
95. Francis RJ, Byrne MJ, Van der Schaaf AA et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2007; 48: 1449-58.
96. Tomlinson JR. Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. *Semin Respir Med* 1987; 9: 30-60.
97. Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001; 120: 1798-802.
98. Adams RF, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology* 2001; 219: 510-4.
99. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. Standard pleural biopsy versus CT guided cutting-needle biopsy for the diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1326-30.
100. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589-91.
101. Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: a 6-year retrospective study. *Chest* 2002; 121: 1677-83.
102. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389-93.
103. Hansen M, Faurshou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. *Respir Med* 1998; 92: 228-32.
104. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 271-6.
105. Davidson AC, George RJ, Sheldon CD, Sinha G, Corrin B, Geddes DM. Thoracoscopy: assessment of a physician service and comparison of a flexible bronchoscope used as a thoracoscope with a rigid thoracoscope. *Thorax* 1988; 43: 327-32.
106. Debeljak A, Kecelj P. Medical thoracoscopy: wxperience with 212 patients. *J BUON* 2000; 5: 169-72.
107. Fielding D, Hopkins P, Serisier D. Frozen section of pleural biopsies at medical thoracoscopy assists in correctly identifying benign disease. *Respirology* 2005; 10: 636-42.
108. Fletcher SV, Clark RJ. The Portsmouth thoracoscopy experience, an evaluation of service by retrospective case note analysis. *Respir Med* 2007; 101: 1021-5.
109. Janssen JP, Boutin C. Extended thoracoscopy: a biopsy method to be used in case of pleural adhesions. *Eur Respir J* 1992; 5: 763-6.
110. Lee P, Hsu A, Lo C, Colt HG. Prospective evaluation of flexible pleuroscopy for indeterminate pleural effusion: accuracy, safety and outcome. *Respirology* 2007; 12: 881-6.
111. Macha HN, Reichle G, von Zwehl D, Kemmer HP, Bas R, Morgan JA. The role of ultrasound assisted thoracoscopy in the diagnosis of pleural disease. *Clinical experience in 687 cases. Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 19-22.
112. McLean AN, Bicknell SR, McAlpine LG, Peacock AJ. Investigation of pleural effusion: an evaluation of the new Olympus LTF semiflexible thoracofiberscope and comparison with Abram's needle biopsy. *Chest* 1998; 114: 150-3.
113. Munavvar M, Khan MA, Edwards J, Waqaruddin Z, Mills J. The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease? *Eur Respir J* 2007; 29: 571-4.
114. Oldenburg FA Jr, Newhouse MT. Thoracoscopy. A safe, accurate diagnostic procedure using the rigid thoracoscope and local anesthesia. *Chest* 1979; 75: 45-50.
115. Sakuraba M, Masuda K, Hebisawa A, Sagara Y, Komatsu H. Diagnostic value of thoracoscopic pleural biopsy for pleurisy under local anaesthesia. *Aust NZ J Surg* 2006; 76: 722-4.
116. Schwarz C, Lübbert H, Rahn W, Schönfeld N, Serke M, Loddenkemper R. Medical thoracoscopy: hormone receptor

- content in pleural metastases due to breast cancer. *Eur Respir J* 2004; 24: 728-30.
117. Simpson G. Medical thoracoscopy in an Australian regional hospital. *Intern Med J* 2007; 37: 267-9.
 118. Smit HJ, Schramel FM, Sutedja TG, Ter Laak-Uytenhaak LS, Nannes-Pols MH, Postmus PE. Video-assisted thoracoscopy is feasible under local anesthesia. *Diagn Ther Endosc* 1998; 4: 177-82.
 119. Tassi G, Marchetti G. Minithoracoscopy: a less invasive approach to thoracoscopy. *Chest* 2003; 124: 1975-7.
 120. Wilsher ML, Veale AG. Medical thoracoscopy in the diagnosis of unexplained pleural effusion. *Respirology* 1998; 3: 77-80.
 121. Janssen JP, Ramlal S. The long term follow up of exudative pleural effusion after nondiagnostic thoracoscopy. *J Bronchol* 2004; 11: 169-74.
 122. Viskum K, Enk B. Complications of thoracoscopy. *Poumon Coeur* 1981; 37: 25-8.
 123. Heaton RW, Roberts CM. The role of fiberoptic bronchoscopy in the investigation of pleural effusion. *Postgrad Med J* 1988; 64: 581-2.
 124. Upham JW, Mitchell CA, Armstrong JG, Kelly WT. Investigation of pleural effusion: the role of bronchoscopy. *Aust NZ J Med* 1992; 22: 41-3.
 125. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 1986; 90: 516-19.
 126. Chang SC, Perng RP. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. *Arch Intern Med* 1989; 149: 855-7.
 127. Bueno EC, Clemente GM, Castro CB et al. Cytology and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1190-4.
 128. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med* 2008; 102: 744-54.
 129. Zemlin AE, Burgess LJ, Carstens ME et al. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 214-20.
 130. Antonangelo L, Vargas FS, Almeida LP et al. Influence of storage time and temperature on pleural fluid adenosine deaminase determination. *Respirology* 2006; 11: 488-92.
 131. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 777-86.
 132. Losi M, Bossink A, Codecasa L et al. Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 2007; 30: 1173-9.
 133. Ariga H, Kawabe Y, Nagai H et al. Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1559-67.
 134. Trajman A, Pai M, Dheda K et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? *Eur Respir J* 2008; 31: 1098-106.
 135. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YC, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest* 2007; 131: 1125-32.
 136. Horler AR, Thompson M. The pleural and pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1959; 51: 1179-203.
 137. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 368-78.
 138. Ferguson GC. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax* 1966; 21: 577-82.
 139. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971; 128: 764-8.
 140. Hunder GG, McDuffie FC, Huston KA, Elveback LR, Hepper NG. Pleural fluid complement, complement conversion, and immune complexes in immunologic and non immunologic diseases. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 971-80.
 141. Pettersson T, Klockars M, Hellstrom PE. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1982; 37: 354-61.
 142. Halla JT, Schronhenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-52.
 143. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 471-503.
 144. Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-8.
 145. Carr DT, Lillington GA, Mayne JG. Pleural fluid glucose in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1970; 45: 409-12.
 146. Wang DY, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 1106-10.
 147. Porcel JM, Orid-Ros J, Esquerda A et al. Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus* 2007; 16: 25-7.
 148. Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
 149. Romero Candeira S, Hernández Blasco L, Soler MJ, Muñoz A, Aranda I. Biochemical and cytological characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 465-9.
 150. Doerr CH, Allen MS, Nichols FC 3rd, Ryu JH. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 867-70.
 151. Hillerdal G. Chyliform(cholesterol) pleural effusion. *Chest* 1985; 88: 426-8.
 152. Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J* 1997; 10: 1150-6.
 153. Wrightson JM, Stanton AE, Maskell NA, Davies RJ, Lee YC. Pseudochylothorax without pleural thickening: time to reconsider pathogenesis? *Chest* 2009; 136: 1144-7.
 154. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UB, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and non-chylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 700-4.
 155. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982; 247: 617-22.

156. Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 113-21.
157. Robinson BW, Musk AW. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981; 36: 896-900.
158. Light RW. Pleural effusions following cardiac injury and coronary artery bypass graft surgery. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 657-64.
159. Light R, Rogers J, Moyers J et al. Prevalence and clinical course of pleural effusions at 30 days after coronary artery and cardiac surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1567-71.
160. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Urinothorax: case report and review of the literature with emphasis on biochemical diagnosis. *Respiration* 2004; 71: 533-6.
161. Delvigne A, Rosenburg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003; 9: 77-96.
162. Ceyhan BB, Demiralp E, Celikel T. Analysis of pleural effusions using flow cytometry. *Respiration* 1996; 63: 17-24.
163. Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does 'idiopathic pleuritis' exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration* 2005; 72: 74-8.