

Plevra Hastalıklarına Giriş

Alper Gündoğan
Seyfettin Gümüş

Plevra ve Anatomisi

Plevra yüzyıllar boyunca anatomik bir unsur olarak ihmal edilmiş veya göğüs duvarı ile birlikte değerlendirilmiştir (1). Eski Yunancada “*pleuron*” yan, kanat anlamına gelmekte ve sıklıkla mitoloji, zooloji, geometri gibi diğer alanlarda kullanılmaktaydı. Plevranın ilk kez bir membran olarak tanımlanması Aristo’nun (MÖ 384-322) “*Hayvanların Tarihi*” (*History of Animals*) adlı eserinde yer almaktadır (2). Ancak otopsilerin yapıldığı Rönesans döneminde plevra daha isabetli bir tanıma kavuşmuş, ana bileşenleri ve anatomik ile fizyolojik özellikleriyle kendi kimliğini kazanmaya başlamıştır (3).

Günümüzün anatomik tanımına göre plevra akciğer parankimini, mediasteni, diyaframı ve göğüs kafesini kaplayan seröz bir zardır. Visseral ve pariyetal plevra olmak üzere iki bölümden oluşur. Akciğer parankimini kaplayan visseral plevra, sadece parankimin göğüs duvarı, mediasten ve diyaframa temas eden yüzeylerini değil, aynı zamanda inter lobar fissürlerin yüzeylerini de örter. Pariyetal plevra ise torasik kavitenin iç yüzeyini döşer. Visseral ve pariyetal plevra akciğer hilusunda birleşip pulmoner hilusta, posteriordan itibaren aşağı doğru pulmoner ligamen olarak sonlanır. Visseral ile pariyetal plevra arasında ince bir film tabakası halinde plevrallı sıvı bulunur. Kayganlaştırıcı görevi yapan bu ince film tabaka, akciğer hareketleri sırasında plevra yapraklarının birbirleri üzerinde kaymasına olanak sağlar. Bu iki yaprak arasında çok ince bir film tabakası halinde sıvı bulunduğundan plevrallı boşluk olarak adlandırılan bu boşluk daha çok potansiyel bir boşluktur. Plevrallı hastalıkların büyük bir kısmını oluşturan plevrallı efüzyonlar bu potansiyel boşluk ile ilişkilidir (4,5).

Kotların ve interkostal boşluğun üzerinde yer alan pariyetal plevra, tek sıra mezotel hücreleriyle kaplı gevşek bir düzensiz bağ dokusundan oluşmaktadır. Visseral plevranın anatomisi, özellikle de kalınlığı, türler arasında farklılık gösterir. İnsanlarda kedi, köpek, maymun gibi hayvanlara göre daha kalın bir visseral plevra vardır. Histolojik olarak kalın visseral plevra iki tabakadan (yani mezotelium ve bağ dokusu tabakalarından) oluşur. Lenf, kan damarları ve sinirler bağ dokusu içinde yer alır. Visseral plevradaki bağ dokusu tabakasının iki önemli görevi vardır: akciğerde elastik geriçekilme (*recoil*) sağlar ve akciğere inhale edilen hava hacmini kısıtlar (6). Hem visseral plevra hem de pariyetal plevra tek sıralı mezotel hücrelerle döşelidir. Mezotelium birçok önemli fonksiyonu olan dinamik bir membrandır. Bunların arasında plevral yüzeyler arasında sıvı ve partiküllerin hareketi ve taşınması, inflamatuvar mediyatörlere cevap olarak lökositlerin göçü, sitokin, büyüme faktörleri ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ile anti-jen sunumu yer alır (7).

Pariyetal plevra başlıca interkostal arterler tarafından kanlanır. İnsanlarda visseral plevra bronşiyal venlere dökülen bronşiyal dolaşım tarafından beslenir. Pariyetal plevranın venöz dönüşü öncelikle interkostal venler yoluyla inferior vena kavaya veya brakiosefalik trunkusa olur. Visseral plevranın venöz dönüşü ise pulmoner venleredir (4,8).

Kostal ve diyafragmatik pariyetal plevrada sensöryel sinir uçları vardır. Pariyetal plevrada bulunan bu sensöryel sinir uçlarını interkostal sinirler ve frenik sinir inerve eder. İnterkostal sinirler kostal plevra ve diyafragmanın periferik kısmını inerve ederler. Bu alanlarda herhangi bir uyarın olduğunda bitişik göğüs duvarında ağrı hissedilir. Diyaframın merkezi kısmını inerve eden frenik sinirin uyarılmasına bağlı olarak ise, ağrı duyusu ipsilateral omuz bölgesinde duyulur. Visseral plevra duyu sinirleri içermez ve bu nedenle plöretik göğüs ağrısı pariyetal plevranın inflamasyonu ve iritasyonu ile oluşur (4, 8). Ancak son zamanlarda visseral plevranın da sensöryel sinir uçları içerdiği, ağrı ve dispne gibi duyularda rol alabileceği gösterilmiştir (9).

Plevra Hastalıklarında Prevalans

Plevra hastalıkları günümüzde sık görülmekte ve her bir milyon kişide 3000 kişiyi etkilemektedir. Bu durum, göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi uzmanları için büyük bir işyükü oluşturmaktadır (10). Plevra hastalıklarının büyük bir bölümünü plevral efüzyonlar oluşturur. Türkiye’de plevral hastalık veya efüzyon insidansı ve etiyolojisi için net sayılar verilmesi mümkün değildir. Ancak ABD’de yılda yaklaşık 1,4 milyon hastada plevral efüzyon gelişmektedir. Her ne kadar plevral efüzyonlar plevral hastalıkların başını çekse de, plevranın tümörleri, yüksek mortaliteleri nedeniyle önemlidir. Plevral boşluğun tümörleri primer veya sekonder olabilirler. Akciğerden

ve memeden metastaz şeklinde olan metastatik tümörler daha sıktır. Metastazlar ABD’de yılda 200.000’den fazla insanı etkilemekte ve enfeksiyonlardan sonra eksüdatif plevral efüzyonların en sık rastlanılan sebebinin oluşturmaktadır. Plevranın primer tümörleri ise daha nadir görülmektedir; en sık rastlanılan primer malign plevra tümörü olan mezotelyoma yılda 3000 kişiyi etkilemektedir ve dünya çapında insidansı giderek artmaktadır (4,11,12).

Plevra Hastalıklarında Fizyopatoloji

Plevra hastalıkları çok farklı fizyopatolojik mekanizmalarla oluşabilmektedir. Bu nedenle genellikle sistemik bir yaklaşımla değerlendirilmeleri ve yönetilmeleri gerekir (10). Plevral hastalıkların büyük bir kısmını oluşturan plevral efüzyonların yaklaşık %90’ından konjestif kalp yetmezliği, pnömoni, malignite ve pulmoner embolinin neden olduğu fizyopatolojik mekanizmalar sorumludur. Hastalığın fizyopatolojisi de mevcut sebebe göre şekillenmektedir. Başlıca efüzyon oluşumu hidrostatik ve onkotik basınçlardaki değişikliklere bağlı olarak meydana gelmekte ancak lenfatik drenaj bozukluğu veya kapiller, mezotel geçirgenlik artışı nedeniyle de plevral boşlukta sıvı birikebilmektedir (13). En sık rastlanılan mekanizma konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak artan sıvı oluşumu iken, malign efüzyonlarda lenfatik obstrüksiyona bağlı drenajın azalmasıyla plevral aralıktaki sıvı birikir. Sistemik venöz basınç artışı plevral aralıktan sıvı absorpsiyonunu engelleyerek plevral boşlukta sıvı artışına neden olur. Hidrostatik basınç artışı ise plevral boşluğa sıvı akışını artırarak plevral sıvı birikimine yol açar. Nadir olarak, artmış hidrostatik basınçlara bağlı olarak üçüncü kompartımanlardan (periton, duktus torasikus vb.) plevral aralığa sıvı geçişi olabilir.

Plevra hastalıkları içinde önemli derecede mortaliteye sahip olan mezotelyoma yüksek derecede aneuploidi ile karakterizedir, ancak tümöre neden olacak tek bir onkogen veya tümör supresör gen bulunabilmiş değildir. Asbest maruziyetinden tümörün gelişimine kadar geçen uzun bekleme süresi multipl genetik anormalliklerin gerekli olduğunu göstermektedir. Uzun ince yapıları sayesinde asbest lifleri akciğerin derinliklerine kadar inhale edilmekte ve akciğerden plevral boşluğa geçebilmektedir. Bu lifler pariyetal plevrada toplanmakta ve yıllarca mezotelyal hücrelerle etkileşmektedir. Kat ettikleri yol boyunca bu lifler makrofajlarca alınarak bir kronik inflamasyon başlatırlar. Aynı zamanda mezotelyal hücrelerle de etkileşen lifler, kromozomal hasara yol açan kromozomal ayrılmaya neden olurlar. Ayrıca demir içerikleri ile reaktif oksijen radikallerinin üretimine ve DNA üzerinde oksidan hasara yol açarlar. Asbest liflerinin kronik inflamasyon ile kromozomal ve DNA hasarına yol açıcı etkilerinin kombinasyonu, bu liflerin potent karsinojenik etkilerini açıklar. Tümör supresör genler gibi anahtar genetik bölgelerin bu tür hasarlarla kaybı mezotelyoma gelişiminde kritik basamakları oluşturabilir (8,14).

Plevra Hastalıklarında Öykü

Plevral efüzyonlu hastalar plöretik göğüs ağrısı, dispne veya öksürük şikâyetleri ile başvurabilirler veya fizik muayene bulgularıyla kuşkuyla efüzyon radyolojik olarak akciğer grafilerinde görüntülenebilir. Plevral efüzyon yalnızca toraks hastalıklarına bağlı olarak değil, diyaframa komşu organ hastalıklarında veya sistemik lupus, romatoid artrit gibi sistemik hastalıklarda da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle plevral efüzyonlu bir hastanın değerlendirilmesi öykü ile başlamalı, fizik muayene ile devam etmelidir. Radyoloji ve laboratuvar testleriyle, torasentez ve cerrahi girişimler öncesi ayırıcı tanı spektrumu daraltılmalıdır. Benign asbest plörezisi, romatoid plörezi gibi hastalıklarda plevral efüzyonlu hastalar asemptomatik olabilirler (15-17). Az miktarda plevral efüzyon varlığında altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda da plevral efüzyon asemptomatik seyredebilir. İlk kez Hipokrat tarafından ateş, öksürük, terleme ve yan ağrısı olarak tanımlanan plörezi semptomları uzun yıllardır bilinmektedir (18). Dispne ve göğüs ağrısı en sık karşılaşılan iki semptomdur. Masif veya büyük miktarda plevral efüzyonu olanlarda (hemitoraksın %50'sinden fazla), altta yatan akciğer hastalığı varlığında orta düzeyde efüzyonu olanlarda (hemitoraksın 1/3'ünden fazla %50'sinden az) ve altta yatan ciddi akciğer hastalığı varlığında az miktarda efüzyonu olanlarda (hemitoraksın 1/3'ünden azını kapsayan) dispne şikâyeti görülür. Büyük miktarda veya masif efüzyonu olanlarda kontralateral mediastinal çift ipsilateral hemidiyafram depresyonu ve akciğer kompresyonu izlenebilir.

Plöretik göğüs ağrısı plevral inflamasyon ile birlikte ve tipik olarak plevral efüzyona eşlik eder. Derin inspirasyon ile artar ve hastalar tarafından batıcı nitelikte olarak ifade edilir. Plevranın invazyonunda da ifade edildiği gibi kotal inflamasyona bağlı plöretik göğüs ağrısı, ağrı duyusunu alan interkostal sinirler ile kesin bir şekilde bitişik göğüs duvarında lokalize edilebilir. Lateral, anterior veya posterior diyafram inflame olduğunda ağrı sırtta ve aşağı toraksta hissedilir. Ancak diyaframın merkezinde olan ağrı lokalize ağrıya sebep olmaz, frenik sinirin sensöryel lifleri ile taşınan ağrı ipsilateral boyun arkasına ve omuz bölgesine yansır.

Plevral efüzyon semptomları nonspesifik semptomlar olduğundan, semptomlar ile birlikte değerlendirilecek ayrıntılı bir anamnez almak gerekir. Örneğin birkaç haftadır ateş ve halsizlikten yakınmakta olan ve bilinç bulanıklığı ile acil servise getirilen alkol bağımlısı bir hastada anaerobik ampiyem düşünülmelidir. Yirmi yılı aşkın bir süre tersanede çalışmış veya yaşadığı yere ait özellikler nedeniyle çevresel asbest maruziyeti öyküsü olan bir hastada tek taraflı plevral efüzyon, benign asbest plörezisi veya malign plevral efüzyon ile birlikte mezotelyoma kaynaklı olabilir. Büyük kemik kırığı, kırık cerrahisi veya herhangi bir majör cerrahi sonrası ansızın gelişen nefes darlığı ile birlikte plevral efüzyon, pulmoner emboliyi akla getirir. Anamnezde öğrenilecek sarkoidoz, romatizmal hastalık (SLE, RA), hemodiyaliz veya ilaç (metot-

reksat, mitomisin gibi) kullanım öyküsü bulunması, plevral efüzyon kaynağını saptamada önemli ipuçları sunabilir (17).

Plevra Hastalıklarında Fizik Muayene

Plevra hastalıklarının fizik muayenesinde toraksın inspeksiyonu, perküsyonu, palpasyonu ve oskültasyonu özellikle plevral efüzyon tanısında ve plevral efüzyon miktarı hakkında önemli ipuçları sunabilir. Fizik muayene bulguları sıvı miktarına ve akciğerin kompresyon derecesine bağlı olarak değişir. Plevral aralıkta 300 ml'nin altında efüzyon varlığını fizik muayeneyle saptamak zordur ancak sıvı 500 ml'ye ulaştığında perküsyonda matite, fremitusta azalma, oskültasyonda veziküler solunum sesinde azalma duyulur. Sıvı miktarı 1000 ml'ye ulaştığında ipsilateral göğüs duvarında ekspansiyon azalmış, skapula ve aksilla seviyesine kadar perküsyonda matite, fremitus azalmış veya tamamen kaybolmuş olarak saptanır. Efüzyon seviyesinde egofoni duyulur. Efüzyon tüm hemitoraksı doldurduğunda ipsilateral interkostal boşluklarda şişme ve solunum seslerinin tamamen veya tama yakın kaybolduğu ve diyaframın depresyonuna bağlı olarak karaciğer ile dalağın palpe edilebilir hale geldiği saptanır (19).

Plevra Hastalıklarında Radyoloji

PA akciğer grafisinde 300 ml'ye kadar olan efüzyonlar görülemeyebilir. Kostodiyafragmatik sinüslerde kapalılık izlenebilir. Sıvı miktarı arttıkça sıvının üst sınır açıklığı yukarı ve içe bakan bir parabol çizer. "*Domosyo hattı*" denilen bu çizgi efüzyon için spesifik bir bulgudur. Artan sıvı miktarı ile korele olarak mediastinal şift izlenebilir. Plevral efüzyon lateral duvar boyunca (lameller) uzanabileceği gibi, sınırları düzensiz bir şekilde (loküle) veya mediastinal plevral yüzey boyunca da (ankiste) izlenebilir. Ankisteki sıvılar posteroanterior grafilerde kitle lezyonlara benzeyebilir, bu tür efüzyonlarda lateral grafiler daha tanı koydurucu olabilir. Az miktarlardaki efüzyonları saptamada lateral dekübit grafisi çekilebilir. Akciğer grafisini değerlendirirken yalnızca efüzyon değil, efüzyon sebebine yönelik ipuçları da aranmalıdır. Kalp boyutu, kitle görünümü, nodüler veya kaviter lezyonlar, kot destrüksiyonu, plevral plaklar veya mastektomi etiyojolojiyi saptamada yol gösterici olabilir. Kostofrenik sinüsleri kapatmayan, kostalara paralel şekilde uzanan, kalsifik olabilen, düzgün kenarlı, aralıklı lezyonlar plevral plakları düşündürür. Ani gelişen nefes darlığı ve göğüs ağrısı olan bir hastada PA akciğer grafisi pnömotoraks için tanı koydurucudur. Basit pnömotoraksta visseral plevra hattı görülür. Etkilenen tarafta hacim kaybı ve yükselmiş hemidiyafram izlenebilir. Küçük pnömotoraks standart inspirasyon grafilerinde izlenemeyebilir bu nedenle küçük pnömotoraks tanısında ekspiryum grafisi daha yararlı olur. Acil bir durum olan tansiyon pnömotoraksta karşı tarafa mediastinal *shift* izlenir. Plevral kitleler multipl veya soliter, plevral tabanlı yumuşak doku kitleleri olarak

akciğer grafisinde görülebilir. Plevral efüzyon ve/veya pleval kalsifikasyonla birlikte olabilen yaygın, mediastinal pleval yüzeylere uzanım gösteren pleval tabanlı kitleler mezotelyomanın radyolojik görünümü olabilirler.

Toraks ultrasonografisi loküle pleval efüzyonları saptamada yararlıdır. Sıvı içeriği hakkında bilgi verebilir ve girişimsel prosedürleri yönlendirmede yardımcı olabilir. Tomografiye olan üstünlüğü, hızlı ve kolay yapılabilmesi ve radyasyon içermemesidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) pleval boşluğun görüntülenmesinde en iyi araçtır (20). Toraks BT intravenöz kontrast madde protokolleri ile parankimal ve pleval lezyonların ayırımında en çok yarar sağlayan yöntemdir. Toraks tomografisi küçük boyutlardaki efüzyonları bile gösterebilir ve olası parankimal ve mediastinal lezyonlar ile tanıya katkıda bulunabilir. Özellikle pleval kitlelerin yapısı (düzensiz gibi), içeriği (kalsifikasyon vb.), sayısı, lokal invazyonu ve kot destrüksiyonu gibi karakteristiklerini ortaya koyabilir. Toraks BT göğüs duvarına yakın yerleşimli akciğer abselerinin hava-sıvı seviyesi içeren ampiyemlerden ayırımında oldukça yararlıdır. Toraks BT’de görülebilen en önemli özellik lezyonun sınırlarıdır. Ampiyemde lezyonun iç ve dış duvarı uniform kalınlıktadır ve komşu akciğer sıklıkla ampiyem tarafından baskıyla itilmiştir. Akciğer absesinde ise duvarların düzensiz şekilli olduğu, akciğerin basıya uğramadığı ve lezyonun akciğer içinde yer aldığı izlenir. Diffüz pleval hastalıklarda toraks BT, malignitelerin benign sebeplerden ayırımında kullanılabilir. Toraks BT’de malign pleval lezyonların akciğeri saracak şekilde 1 cm’nin üzerinde pleval kalınlaşmaya, pleval nodülariteye yol açtığı ve mediastinal plevraya yayıldığı görülebilir (8,21).

Plevra Hastalıklarında İnvazif Tanı Testleri

Plevra hastalıklarına tanı koymak için kör veya BT eşliğinde iğne biyopsisi, bronkoskopi, torakoskopi veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (videotorakoskopi–VATS) gibi bazı invazif testler de gereğinde düşünülmelidir.

Kör veya kapalı iğne biyopsisi olarak adlandırılan plevranın iğne biyopsisi ile parietal plevradan küçük örnekler alınabilir. Bunun için en sık kullanılan biyopsi iğneleri Cope ve Abrams iğneleridir. İğne türleri ile ilgili bir çalışmada, tanıya katkıları açısından Cope ile Abrams iğneleri arasında farklılık gözlenmemiştir (22). Malign pleval hastalıklarda pleva iğne biyopsisi pozitifliği %40 ile %60 arasında değişmektedir. İğne biyopsisinin sınırlı bir alanı örneklediği göz önüne alındığında, pleva sıvı sitolojisinden yapılacak incelemenin tüm plevrayı örneklemeyi de akılda tutulmalıdır. Eğer toraks BT plevrada düzensizlik ve nodülarite göstermekte ise BT eşliğinde biyopsi ile doku örneklemek uygun bir seçenektir (23). İğne biyopsisi, parietal plevrayı örneklediğinden tüberküloz tanısı koymada malignitelerden daha yararlıdır. Biyopsilerin %50’den %80’e varan oranlarda granülomları gösterme olasılığı vardır (24).

Görüntüleme eşliğinde iğne biyopsileri (özellikle BT eşliğinde iğne biyopsisi) malignite tanısında kapalı iğne biyopsilerinden üstündür. BT eşliğinde iğne biyopsisinin

etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, BT eşliğinde iğne biyopsisi %87 duyarlılığa sahipken bu oran kör biyopside %47 seviyesindedir (23). Plevral sıvı miktarının az olduğu, plevral sıvının lokülasyon gösterdiği veya plevral kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyonlarda BT eşliğinde plevral biyopsi çok iyi bir tercihtir. PET/BT biyopsi yapılacak noktaların seçimine kılavuzluk edebilir.

Bazen plevral hastalıkların tanısına, eşlik eden akciğer parankim lezyonlarından ulaşılabilir. Bu nedenle tanı konulamayan hastalarda toraks BT çekilmelidir ve parankimal lezyonları olan hastalarda bronkoskopik inceleme ile örnekleme tanıya götürücü yol olabilir.

Medikal torakoskopi (plöroskopi), sıvı analizleri ve iğne biyopsilerinden sonra plevral efüzyon tanısının konulamadığı hastalarda tanısall olabilir. Çoğu vakada özellikle de malignitelerin değerlendirmesinde torakoskopi, iğne biyopsisine göre tanıya olan katkısı ve plöredezis olanağıyla daha ön planda gelir. Plöroskopi göğüs hastalıkları uzmanları tarafından lokal anestezi altında ve sedasyon eşliğinde plevral yüzeyin direkt görüntülenmesi, doku örnekleme ve plöredezis amaçlarıyla yapılabilir. Sıklıkla VATS olarak göğüs cerrahlarınca yapılan torakoskopi ise, genel anestezi altında, çift lümenli entübasyon ile tek akciğer ventilasyonu eşliğinde plevraya ve akciğere cerrahi girişimler için daha geniş bir ulaşım olanağı sağlar (8).

Torakotomi ile plevranın direkt biyopsisi plevra için en iyi görüş açısını ve en iyi örneklerin alınmasını sağlar. Ancak günümüzde daha az invazif torakoskopik girişimler, çoğu durumda torakotominin yerini almıştır. Açık plevra biyopsisinin asıl endikasyonunu diğer tüm invazif girişimler ile tanı konulamayan ilerleyici plevral hastalıklar oluşturur. Geçmişte çoğu malign mezotelyomanın tanısı açık akciğer biyopsisi ile konulmakta iken bugün yerini daha az invazif tekniklere (torakoskopi, iğne biyopsileri) bırakmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wilson A. On the history of disease-concepts: the case of pleurisy. *Hist Sci* 2000 Sep;38 Pt 3(121):271-319.
2. Aristotle, Lennox JG. *On the Parts of Animals*: Clarendon Press; 2001.
3. Tassi GF, Marchetti GP. Plevral Disease: historic perspective, In *Light, Richard W, Lee, YC Gary, Textbook of pleural diseases*: CRC Press; 2008: 1-9.
4. Light RW. *Plevral Diseases*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. Gray H, Williams PL, Bannister LH. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*: Churchill Livingstone; 1995.
6. Lemos M, Pozo RM, Montes GS, Saldiva PH. Organization of collagen and elastic fibers studied in stretch preparations of whole mounts of human visceral pleura. *Ann Anat* 1997 Oct;179(5):447-52.
7. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology* 2002 Sep;7(3):171-91.

8. Broaddus VC, Light RW. *Pleural Effusion, Disorders Of The Pleura*, In Mason J.R.: *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine: 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences; 2010:1719-62.
9. Pintelon I, Brouns I, De Proost I, Van Meir F, Timmermans JP, Adriaensen D. Sensory receptors in the visceral pleura: neurochemical coding and live staining in whole mounts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007 May;36(5):541-51.
10. Du Rand I, Maskell N. *Introduction and methods: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010*. *Thorax* 2010 Aug;65 Suppl 2:ii1-3.
11. Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi M, Pack A. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fourth Edition*: McGraw-Hill; 2008.
12. Larson T, Melnikova N, Davis SI, Jamison P. Incidence and descriptive epidemiology of mesothelioma in the United States, 1999-2002. *Int J Occup Environ Health* 2007 Oct-Dec;13(4):398-403.
13. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 2002 Dec;20(6):1545-58.
14. Pass HI, Liu Z, Wali A, Bueno R, Land S, Lott D, Siddiq F, Lonardo F, Carbone M, Draghici S. Gene expression profiles predict survival and progression of pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2004 Feb 1;10(3):849-59.
15. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982 Feb 5;247(5):617-22.
16. Carr DT, Mayne JG. Pleurisy with effusion in rheumatoid arthritis, with reference to the low concentration of glucose in pleural fluid. *Am Rev Respir Dis* 1962 Mar;85:345-50.
17. Sahn SA. Approach to patients with pleural diseases, In Light, Richard W, Lee, YC Gary, *Textbook of pleural diseases*: CRC Press; 2008:201-206.
18. Adams F, Society S. *The Genuine Works of Hippocrates*: Sydenham Society; 1849.
19. LEOPOLD SS, HOPKINS HU. *Leopold's Principles and Methods of Physical Diagnosis*. [Revised By] Henry U. Hopkins ... Third Edition: W. B. Saunders Company; 1965.
20. Gleeson DC. Diagnostic radiology. In Light RW, Lee GYC (eds): *Textbook of Pleural Diseases* London: Hodder Arnold, 2003:210-37.
21. Planner A, Misra R, Uthappa M. *A-Z of Chest Radiology*: Greenwich Medical Media; 2007.
22. Morrone N, Algranti E, Barreto E. Pleural biopsy with Cope and Abrams needles. *Chest* 1987 Dec;92(6):1050-2.
23. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 19;361(9366):1326-30.
24. Scerbo J, Keltz H, Stone DJ. A prospective study of closed pleural biopsies. *JAMA* 1971 Oct 18;218(3):377-80.