

Bolesti pleure

Biličić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:047058>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Biličić

Bolesti pleure

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom doc. dr. sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis kratica

LDH - laktat dehidrogenaza

IL - interleukin

RA - reumatoidni artritis

SLE - sistemski eritemski lupus

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

PET - pozitronska emisijska tomografija

NT-proBNP - moždani natriuretski peptid (engl. *N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*)

ADA - adenozin diaminaza

VATS - video-asistirana torakoskopska kirurgija (engl. *video-assisted thoracoscopic surgery*)

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

TGF- β - transformirajući čimbenik rasta β (engl. *transforming growth factor β*)

MRSA - meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

DNaza - deoksiribonukleaza

PSP- primarni spontani pneumotoraks

SSP - sekundarni spontani pneumotoraks

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

PDGF - trombocitni faktor rasta (engl. *platelet-derived growth factor*)

CEA - karcinoembrionalni antigen (engl. *carcinoembryonic antigen*)

Sadržaj

Sažetak.....	
Summary.....	
1. Uvod.....	1
2. Anatomija i fiziologija.....	1
2.1 Anatomija pleure i pleuralne šupljine.....	1
2.2 Žilno-živčana opskrba.....	2
2.3 Fiziologija pleuralne tekućine.....	2
3. Pleuralni izljev.....	3
3.1 Epidemiologija.....	3
3.2 Etiologija.....	4
3.2.1 Patofiziologija prometa pleuralne tekućine.....	4
3.2.2 Transudativni izljevi.....	6
3.2.3 Eksudativni izljevi.....	7
3.3 Klinička slika.....	7
3.4 Dijagnostika.....	8
3.4.1 Radiološka dijagnostika.....	8
3.4.2 Torakocenteza.....	9
3.4.3 Analiza pleuralne tekućine.....	10
3.4.4 Invazivne dijagnostičke metode.....	12
3.5 Liječenje.....	14
3.6 Specifične vrste izljeva.....	14
3.6.1 Parapneumonični izljev i empijem.....	14
3.6.2 Maligni izljevi.....	18
3.6.3 Hilotoraks.....	21
3.6.4 Hematotoraks.....	22
4. Pneumotoraks.....	23
4.1 Epidemiologija.....	24
4.2 Etiologija.....	24
4.3 Klinička slika.....	25
4.4 Dijagnostika.....	26
4.5 Liječenje.....	27
5. Tumori pleure.....	29

5.1 Maligni mezoteliom pleure.....	29
5.1.1 Epidemiologija i etiologija.....	29
5.1.2 Patologija.....	30
5.1.3 Klinička slika.....	31
5.1.4 Dijagnostika.....	32
5.1.5 Liječenje.....	33
5.2 Metastatska bolest pleure.....	34
6. Zaključak.....	35
7. Zahvale.....	36
8. Literatura.....	37
9. Životopis.....	43

Sažetak

Naslov rada: Bolesti pleure

Autor: Lucija Biličić

Bolesti pleure predstavljaju veliki broj patologija koje zahvaćaju pleuru, pleuralni prostor i pleuralnu tekućinu. Ove bolesti su česte te se procjenjuje da godišnje pogađaju oko 3000 na milijun osoba. S obzirom na veliki broj stanja koja mogu uzrokovati simptomatologiju na pleuri u i pleuralnom prostoru, važno je sistemski pristupiti dijagnostici. Pleura je serozna plućna ovojnica koja se sastoji od dva lista, visceralne i parijetalne pleure. Između ta dva lista nalazi se pleuralna šupljina koja normalno sadrži oko 0,26 mL/kg pleuralne tekućine. Najčešća patologija pleure je pleuralni izljev, koji nastaje zbog narušenog balansa u proizvodnji i reapsorpciji pleuralne tekućine. Najčešći uzroci su pneumonije, kongestivno zatajenje srca i malignitet. Pleuralni izljevi klasificiraju se na transudate i eksudate prema Light-ovim kriterijima. Dijagnoza se postavlja radiološki, rendgenskim snimkama i ultrazvukom, a ključna je i analiza pleuralne tekućine dobivena torakocentezom. U slučajevima nejasne etiologije, dostupne su i invazivnije dijagnostičke metode poput biopsija. Liječenje je fokusirano na terapiju podlježećeg uzroka. Druga najčešća patologija pleure je pneumotoraks, koji može nastati spontano, traumatski ili iatrogeno. Dijagnoza se postavlja rendgenskom snimkom ili UZV-om. Liječenje se planira prvenstveno prema kliničkoj slici, a uključuje oksigenoterapiju, iglenu aspiraciju i postavljanje torakalnog drena. Od malignih bolesti pleure najčešće se javljaju metastaze, posebno tumora pluća i dojke. Najvažniji primarni tumor pleure je maligni mezoteliom, koji se povezuje s dugotrajnom izloženošću azbestu. Razlikujemo tri histološka tipa mezotelioma: epiteloidni, sarkomatoidni i bifazični. Dijagnozu je nužno histološki potvrditi iz uzorka tkiva dobivenog biopsijom, dok se za određivanje stadija koristi CT. Mezoteliom je neizlječiva bolest pa je skrb fokusirana na palijativnu njegu. Liječenje obuhvaća kemoterapiju, imunoterapiju, radioterapiju i kirurško liječenje.

Ključne riječi: pleuralni izljev, pneumotoraks, maligni mezoteliom pleure

Summary

Title: Pleural diseases

Author: Lucija Biličić

Pleural diseases represent a number of pathologies that involve the pleura, pleural space and pleural liquid. These diseases are common and it is estimated that they affect around 3000 in a million persons yearly. Considering the number of conditions that can cause symptoms involving the pleura and pleural space, it's important to have a systemic approach in diagnosis. Pleura is a serous lung membrane, made up of two layers, visceral and parietal pleura. Between them is the pleural space which normally contains around 0,26 mL/kg of pleural liquid. Most common pathology of the pleura are pleural effusions, which happens due to an imbalance in formation and reabsorption of pleural liquid. Common causes include pneumonia, congestive heart failure and malignancy. They can be divided in transudates and exudates based on the Light's criteria. The diagnosis is made with chest radiography and ultrasound, but the most important part is the analysis of the pleural liquid obtained by thoracocentesis. In case the etiology is unclear, invasive diagnostic methods are available, such as pleural biopsy. Treatment is focused on the underlying cause. The second most common pathology is pneumothorax, which can occur spontaneously or be caused by trauma or iatrogenically. Diagnosis is set with an x-ray image or with ultrasound. Treatment is planned based on the clinical presentation and it involves oxygen therapy, needle aspiration and chest drain insertion. Most common malignant diseases of the pleura are metastases, especially those from lung and breast cancers. Malignant pleural mesothelioma is the most important primary pleural tumour and is associated with long-term asbestos exposure. There are three histological variants of the mesothelioma: epithelioid, sarcomatoid and biphasic. It's necessary to confirm the diagnosis histologically from the tissue sample obtained by biopsy, while CT is used for staging. Mesothelioma is an incurable disease so the focus is on palliative care. Treatment includes chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy and surgical interventions.

Key words: pleural effusion, pneumothorax, malignant pleural mesothelioma

1. Uvod

Bolesti pleure obuhvaćaju širok raspon bolesti i patologija, a često se javljaju i kao jedna od prezentacija teških sistemskih bolesti. Procjenjuje se da je godišnja incidencija pleuralnih bolesti 3000 na milijun, što znači da čine značajan dio svakodnevnog rada liječnika brojnih specijalnosti. (1) S obzirom na to da brojna stanja mogu uzrokovati simptomatologiju na pleuri i u pleuralnom prostoru, važno je dobro poznavati anatomske i fiziološke podloge te sistematski pristupati dijagnostici kako bi se pravilno identificirao podliježeći problem. (2) Najčešća patologija pleure je pleuralni izljev. Danas je poznato više od 50 stanja i bolesti koje mogu dovesti do pleuralnog izljeva, a uzrok ostaje neidentificiran u 25% pacijenata čak i nakon dijagnostičke pleuralne punkcije. (3) Točna identifikacija uzroka važna je za što kvalitetniji pristup daljnjem liječenju. Osim pleuralnog izljeva, česta patologija je i pneumotoraks te primarni tumori pleure i sekundarizami. U ovom radu prikazat će se najčešće bolesti pleure, s osvrtom na etiologiju, dijagnostiku i liječenje.

2. Anatomija i fiziologija

2.1 Anatomija pleure i pleuralne šupljine

Pleura je serozna plućna ovojnica koja se sastoji od dva lista, visceralne pleure (*pleura visceralis*, *pleura pulmonalis*) i parijetalne pleure (*pleura parietalis*). Listovi pleure građeni su od jednog sloja mezotelnih stanica položenog na vezivno tkivo. Visceralna pleura prekriva pluća i s njihovom površinom je čvrsto srasla, ulazeći čak i u interlobularne prostore, što omogućuje da se svaki taj prostor zasebno ekspankira i skuplja. (4) Parijetalna pleura prekriva dijafragmu, medijastinum i unutarnju stijenku prsnog koša, od koje je dijeli *fascia endothoracica*. Listovi pleure međusobno se stapaju na hilusima pluća te između sebe tvore pleuralni prostor, *cavitas pleuralis*. Lijeva i desna pleuralna šupljina međusobno ne komuniciraju. Pleuralna šupljina normalno sadrži male količine serozne tekućine koja omogućava međudobno prianjanje listova i lakše klizanje pri respiraciji. Granice pleure mogu se projicirati na površinu prsnog koša. Na određenim mjestima pleura se proteže

izvan granica rebrenog koša te je tamo posebno osjetljiva na penetrantne ozljede, uključujući i one za vrijeme operacija. Ta mjesta su: 2-3 cm iznad ključne kosti gdje tvori kupulu pleure, ispod kostoksifoidnog kuta s desne strane i bilateralno ispod kostovertebralnog kuta. (5)

2.2 Žilno-živčana opskrba

Arterijsko-venska opskrba visceralne pleure jednaka je onoj pluća, odnosno obavlja se preko bronhalnih krvnih žila. (4) Limfna drenaža provodi se primarno prema hilarnim i interlobarnim limfnim čvorovima. Parijetalnu pleuru arterijski opskrbljuju ogranci *aa. intercostales*, *a. thoracica interna* i *a. musculophrenica*. Venska drenaža se odvija preko interkostalnih vena. (5) Limfna drenaža parijetalne pleure igra važnu ulogu u procesu apsorpcije pleuralne tekućine. Parijetalna pleura na svojoj površini sadrži pore, promjera 2-6 μm (6), koje omogućavaju direktnu komunikaciju između pleuralne šupljine i podležećeg subpleuralnog limfnog sustava. Te pore nalaze se između mezotelnih stanica, koje inače čine kontinuirani niz, na mjestima njihova spajanja s endotelnim stanicama limfnog sustava. Subpleuralne limfne žile međusobno se spajaju u lakune iz kojih tekućina dalje odlazi u interkostalne limfne žile. (7) Endoluminalni zalisci u ovim žilama omogućavaju jednosmjernu drenažu iz pleuralne šupljine prema dijafragmalnim, unutrašnjim mamarnim, retrosternalnim i paraezofagealnim limfnim čvorovima. Bogata inervacija pleure polazi od *nn. Intercostales* i *n. phrenicus*. Trauma ili inflamacija koje iritiraju parijetalnu pleuru percipiraju se kao bol na pripadajućoj razini prsnog koša, dok visceralna pleura ne prenosi osjet boli. (8)

2.3 Fiziologija pleuralne tekućine

Pleuralne šupljine normalno sadrže male količine pleuralne tekućine koja je nužna za održavanje neometane respiracije. Istraživanja o dinamici pleuralne tekućine u normalnom stanju je malo, ali se procjenjuje da je količina tekućine 0,26 mL/kg po pleuralnoj šupljini. (6) Koncentracija proteina normalno je niska, točnije <1,5 g/dL. (9) Kako bi efikasnost pleuralnog prostora ostala

nenarušena, važno je održavanje balansa između stvaranja i resorpcije pleuralne tekućine. Važniju ulogu u prometu tekućine između pleuralne šupljine i ekstrapleuralnog intersticija ima parijetalna pleura, zahvaljujući svojim anatomskim osobitostima. To je prvenstveno zbog postojanja mikrocirkulacije koja je bliže pleuralnom prostoru od onog u visceralnoj pleuri i postojanje pora. Također, na točnost ovog pretpostavljenog mehanizma ukazuje i činjenica da je parijetalna pleura konzistentna u građi kada uspoređujemo različite vrste, za razliku od visceralne koja je jako varijabilna. (5,7) Pleuralna tekućina se kontinuirano filtrira na razini parijetalne cirkulacije iz sistemske cirkulacije u ekstrapleuralni prostor i zatim u pleuralnu šupljinu niz gradijent tlaka. (9) Reapsorpcija pleuralne tekućine provodi se većinom preko pora parijetalne pleure, dok se dio reapsorbira putem venula. Procjenjuje se da je brzina stvaranja i reapsorpcije pleuralne tekućine otprilike jednaka te da iznosi 0,01 mL/kg/h. (5) Brzina reapsorpcije može se povećati čak i do 40 puta kao fiziološki odgovor na povećano nakupljanje tekućine u pleuralnoj šupljini, prije nego što se dodatna tekućina počne u njoj zadržavati. (9)

3. Pleuralni izljev

Pleuralni izljev označava nakupljanje veće količine tekućine u pleuralnoj šupljini, a najčešća je patologija pleure i pleuralnog prostora. (8) Izljevi se najčešće dijele na transudate i eksudate, ovisno o koncentraciji proteina u njima. Također, u pleuralnoj šupljini može se nakupljati i zrak, krv, gnoj ili limfa. Tada govorimo o pneumotoraksu, o kojem će biti riječ u zasebnom dijelu ovog rada, hematotoraksu, empijemu te hilotoraksu. (10) Najčešći uzroci pleuralnog izljeva su malignitet, pneumonije i srčano zatajenje (8), ali važno je imati na umu da je diferencijalna dijagnoza uzroka vrlo široka te da dijagnostici treba pristupiti sistematski kako bismo pravilno identificirali podlogu izljeva i pravilno započeli liječenje.

3.1 Epidemiologija

Liječnici svih specijalnosti susreću se s pacijentima s pleuralnim izljevom zbog velikog broja podležećih stanja koja ga mogu uzrokovati. Kao najčešća bolest

pleuralnog prostora, procjenjuje se da se godišnje javlja kod 1,5 milijuna bolesnika u Sjedinjenim Američkim Državama. (11) Prema studiji provedenoj u centralnoj Češkoj, incidencija pleuralnog izljeva je 0,32% u generalnoj populaciji. Najveći dio izljeva bio je uzrokovan srčanim zatajenjem (46%), a slijedili su maligni izljevi (22%) i parapneumonični izljevi (17%). (12) Incidencija se mijenja ovisno o populaciji koja se promatra pa je tako incidencija pleuralnog izljeva među pacijentima na odjelima intenzivne medicine $22,19 \pm 17\%$. (13) Smrtnost i ishod bolesti ovise o uzroku izljeva. Jednogodišnja smrtnost pacijenata s nemaligim pleuralnim izljevom kreće se od 25% (uzrok zatajenje jetre) do 50% (srčano zatajenje), a prognoza je lošija kod pacijenata s obostranim izljevima te kod onih s transudatom. (14)

3.2 Etiologija

3.2.1 Patofiziologija prometa pleuralne tekućine

Fiziološka količina pleuralne tekućine u pleuralnoj šupljini održava se ravnotežom njenog stvaranja i reapsorpcije. Sukladno tome, pleuralni izljev, odnosno nakupljanje viška tekućine javlja se kada se naruši taj balans, bilo zbog porasta stope ulaska tekućine u prostor ili zbog smanjenja stope izlaska tekućine. Ipak, najvjerojatnije je da do nakupljanja dolazi pod utjecajem ta dva mehanizma zajedno. Izolirani povećani ulaz tekućine mora biti jako velik i brz kako bi nadvladao veliki rezervni kapacitet reapsorpcijskog mehanizma, a smanjenje izlaska tekućine tj. čak i potpuni izostanak reapsorpcije, doveo bi do nakupljanja 500 mL tek nakon mjesec dana (u prosječne žene teške 50 kg). (15) Dodatna tekućina filtrira se iz sistemne cirkulacije ovisno o balansu hidrostatskih i onkotskih tlakova preko polupropusne membrane, prema Starlingovoj jednadžbi: (16)

$$\text{protok} = k \times [(P_{mv} - P_{pmv}) - s (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

gdje je:

k - koeficijent filtracije mikrovaskularne barijere

P_{mv} - hidrostatski tlak kapilare

P_{pmv} - hidrostatski tlak intersticija

s - koeficijent refleksije za ukupni protein

π_{mv} - onkotski tlak plazme

π_{pmv} - onkotski tlak intersticija

Promjena bilo koje od ovih varijabli može uzrokovati povećanje u protoku kroz membrane kapilara. Porast permeabilnosti membrane (bilo zbog povećanja k -a ili smanjenja s -a) dovodi do povećanog protoka tekućine visoke koncentracije proteina. S obzirom na to da apsorpcijski mehanizmi ne mijenjaju koncentraciju proteina u pleuralnoj tekućini, pojava izljeva s visokom koncentracijom proteina (eksudativni izljev) ukazuje na mehanizam njegovog nastanka iz sistemske cirkulacije zbog promijenjene permeabilnosti. (15) S druge strane, povećanje razlike između hidrostatskih i onkotskih tlakova, dovodi do pojave izljeva niže koncentracije proteina (transudativni izljevi). (5) Navedeno stanje se događa kao posljedica porasta sistemskog mikrovaskularnog tlaka (obično zbog porasta venskog tlaka jer se promjene arterijskog tlaka teže odražavaju na mikrocirkulaciju (15)), smanjenog pleuralnog tlaka ili smanjenog onkotskog tlaka cirkulacije. (5) Porast sistemskog tlaka može dovesti do formiranja pleuralnog izljeva, a prvenstveno bi se to odrazilo kroz promjene u vaskulaturi parijetalne pleure. Ako bi vaskularna permeabilnost ostala nepromijenjena, transudat koji bi nastao imao bi nižu koncentraciju proteina nego inače, s omjerom proteina pleuralna tekućina/serum manjim od 0,15. U većine transudativnih izljeva taj omjer je veći, između 0,4-0,5, što ukazuje da postoji još neki izvor nastajanja filtrata osim sistemske cirkulacije pleuralnih listova. Studije na anesteziranim ovcama pokazale su da je najvjerojatniji izvor tog filtrata veće proteinske koncentracije pulmonalna cirkulacija pripadajućeg plućnog krila. (17) Smanjenje pleuralnog tlaka, kakvo se vidi na primjer kod masivnih atelektaza, može dovesti do disbalansa u Starlingovim silama tako što će smanjiti hidrostatski tlak intersticija koji okružuje mikrocirkulaciju. Smanjeni onkotski tlak cirkulacije, što se događa u hipoproteinemijama, također utječe na promjenu u odnosima Starlingovih sila te može dovesti do povećane filtracije u pleuralni prostor. (15) Ipak, taj mehanizam rijetko je samostalni uzrok velikih izljeva, ali se pokazalo da može smanjiti prag nastanka izljeva kada je promijenjena još neka od

Starlingovih sila te dovesti do lakšeg stvaranja izljeva i do izljeva koji su masivniji. (18) Osim porasta u stvaranju tekućine, uzrok pleuralnog izljeva može biti i smanjena reapsorpcija, koja se primarno odvija preko limfnog sustava parijetalne pleure pa su promjene u tom sustavu podloga ovom mehanizmu nastanka izljeva. Faktori koji utječu na aktivnost limfnog sustava mogu biti intrinzični (citokini, endokrini disbalansi, anatomske malformacije, maligna infiltracija) i ekstrinzični (smanjenja respiratorna pokretljivost, mehanička kompresija limfnog sustava, začepljenje pora parijetalne pleure, smanjeni pleuralni tlak, porast sistemskog venskog tlaka). (15) Poznavanje mehanizama koji mogu dovesti do pojave pleuralnog izljeva olakšava nam identificiranje uzroka, posebice uz razlikovanje patofizioloških mehanizama koji dovode do transudativnih i eksudativnih izljeva. Klasificiranje pleuralnih izljeva na transudate i eksudate u kliničkoj praksi provodi se korištenjem Light-ovih kriterija, prema kojima se izljev klasificira kao eksudat ako zadovoljava dva od tri kriterija: 1) omjer proteina u pleuralnoj tekućini / ukupni serumski proteini >0.5 , 2) LDH u pleuralnoj tekućini / serumski LDH >0.6 , 3) LDH u pleuralnoj tekućini $> 2/3$ gornje granice normale za serumski LDH. (19) Ovakvo dijagnostičko pravilo koje zahtjeva da primjerice LDH, samo jedan dijagnostički test, bude pozitivan za dijagnozu, povećava osjetljivost cijelog dijagnostičkog pravila, ali i smanjuje njegovu ukupnu specifičnost. (20) Ta smanjena specifičnost može dovesti do toga da se neki transudati pogrešno klasificiraju kao eksudati, što se na primjer nerijetko događa kod izljeva koji nastaju uslijed kongestivnog zatajenja srca. (21) Osim LDH, u klasificiranju može pomoći i mjerenje koncentracije kolesterola i proteina u izljevu, o čemu će dodatno biti riječ kod dijagnostike pleuralnih izljeva.

3.2.2 Transudativni izljevi

Izljevi koji se nakupljaju posljedično promjenama u hidrostatskim i onkotskim tlakovima obično se okarakteriziraju kao transudati. (22) Najčešći uzrok transudativnih izljeva je srčano zatajenje, koje obično stvara bilateralne izljeve ili češće na desnoj strani ako su unilateralni. Jedan od mogućih uzroka je i ciroza jetre, kod koje ascites može prijeći u pleuralni prostor kroz male deformacije dijafragme, a što se naziva hepatični hidrotoraks. (23) Transudati

se vide i u nefrotskom sindromu, sindromu gornje šuplje vene, hidronefrozi (urinotoraks), atelektaza ili pri peritonealnoj dijalizi (mehanizam kao kod hepatičnog hidrotoraksa). (24)

3.2.3 Eksudativni izljevi

Promjene u permeabilnosti kapilara i promjene u reapsorpciji pleuralne tekućine dovode do pojave eksudativnih pleuralnih izljeva. Najčešće se te promjene javljaju kod upalnih stanja, infekcija ili maligniteta. (23) Najčešći uzrok je pneumonija (tzv. parapneumonični izljevi), koja se može komplicirati i pojavom empijema. Od infektivnih uzroka još su značajni tuberkuloza i izljevi kod HIV infekcije. Maligne bolesti koje najčešće uzrokuju pojavi izljeva su rak pluća, dojke i pleure, ili bilo koji rak koji metastazira u pleuru. Upalne bolesti koje mogu dovesti do eksudativnih izljeva su brojne, a uključuju RA, SLE, pankreatitis, sarkoidozu. Još neki od rjeđih uzroka su plućna embolija (izljev može biti i eksudativan i transudativan), lijekovi (amiodaron, metotreksat, IL-2, fenitoin, nitrofurantoin), ruptura jednjaka, post-radijacijski sindrom, sindrom žutih noktiju itd. (22,24)

3.3 Klinička slika

Pacijenti s pleuralnim izljevom mogu se prezentirati asimptomatski, ali i sa širokim spektrom simptoma koji često ovise o podležećem stanju koje je dovelo do pojave izljeva. Simptomi koji se vežu uz sam izljev, nastaju zbog upalnog odgovora pleure, restrikcije respiracijskih mehanizama ili zbog poremećaja u izmjeni plinova. (25) Najčešći simptom je dispneja, no težina dispneje samo djelomično korelira s veličinom izljeva. Pretpostavlja se da je glavni mehanizam akomodacije na dodatnu tekućinu u pleuralnom prostoru ne kompresija plućnog parenhima, već širenje prsnog koša i pomak dijafragme, a njihov povrat na anatomske pozicije uzrok je i poboljšanju dispneje nakon torakocenteze. (26) Upalni odgovor pleure prezentira se najčešće kao pleuralna bol, a posredovana je inervacijom parijetalne pleure. Ta bol može biti oštra i lokalizirana, povezana s respiratornim ciklusom (bol pri inspiriju ili pri kašlju) ili se može prezentirati kao generalizirani neodređeni pritisak. S

razvojem izljeva, bol može popustiti što dovodi do lažnog dojma rezolucije bolesti. Konstantna bol je obilježje maligne podloge bolesti. (22) S obzirom na inervaciju pleure, bol se može projicirati na torakalni zid ili čak oponašati abdominalnu bol. Nadražaj n. frenicusa može dovesti do širenja boli u vrat i rame. (24) Pacijenti se još mogu tužiti na kašalj, povišenu temperaturu ili bilo koji drugi simptom povezan s bolesti koja je dovela do pojave izljeva. Kod fizikalnog pregleda može se otkriti odsustvo pektoralnog fremitusa, perkutano muklinu, a disanje je oslabljeno ili nečujno na strani izljeva. U inicijalnom stadiju parapneumoničnih izljeva može se javiti pleuralno trenje. Veliki pleuralni izljevi mogu uzrokovati i tahipneju. Kod svih pacijenata važno je dobro uzeti anamnezu kako bismo što bolje procijenili koje stanje je dovelo do izljeva, što će nas voditi u daljnjem pregledu i dijagnostici. (25)

3.4 Dijagnostika

3.4.1 Radiološka dijagnostika

Pri svakoj sumnji na postojanje pleuralnog izljeva, kao početnu dijagnostiku treba napraviti RTG pluća (PA + profilna snimka). (27) PA radiogram otkrit će postojanje pleuralnog izljeva kada je količina nakupljene tekućine veća od 200 mL, jer tada tekućina obliterira kostofrenični kut. S druge strane, na uspravnoj profilnoj snimci ovaj znak se vidi već pri nakupljanju 50 mL tekućine. (22) Takve specifičnosti na radiogramu mogu nam okvirno govoriti o količini nakupljene tekućine; ako je prekrivena dijafragma, nakupilo se barem 500 mL tekućine, a ako zasjenjenje doseže anteriorno do četvrtog rebra, nakupilo se 1000 mL. (5) Izljevi veći od 4 L zasjenjuju cijeli hemitoraks, a mogu i pomicati medijastinum u suprotnu stranu. (24) UZV toraksa pokazao se kao najbolji alat u dijagnostici pleuralnog izljeva, što zbog njegove jednostavnosti i dostupnosti "uz bolesnički krevet", ali i jer je precizniji u dijagnostici i kvantificiranju količine izljeva (28) te razlikovanju izljeva od konsolidacija pluća, posebice kod kritično bolesnih pacijenata. (29) CT nije indiciran u rutinskoj dijagnostici, ali može dodatno poslužiti za otkrivanje manjih izljeva i diferenciranje izljeva od proliferacijskih promjena na pleuri. Osim toga, CT dijagnostika može nam pomoći u otkivanju patologija koje su u podlozi nastanka izljeva, poput plućne

embolije, infekcija i tumora. Do čak 40% pacijenta s plućnom embolijom ima mali izljev s nespecifičnim biokemijskim karakteristikama te je u slučaju sumnje na tu etiologiju potrebno napraviti CT angiografiju. (2) CT s kontrastom omogućava bolje razlučivanje benignih i malignih promjena pleure (30) te je koristan u otkrivanju empijema. Trebao bi se napraviti prije potpune drenaže izljeva. (25) Također se može napraviti i PET-CT sa fluorodeoksiglukozom, čime se identificiraju metabolički aktivne lezije na pleuri, tj. zadebljanja pleure za koja se sumnja da su maligna. (2) Glavni nedostatak CT dijagnostike je u nemogućnosti obavljanja pretraga uz bolesnikov krevet te u izloženosti ionizirajućem zračenju. (31) Upravo iz tih razloga, sve se veća prednost daje ultrazvučnoj dijagnostici, koja je uz to i superiornija u odnosu na CT kod detektiranja septiranih izljeva. (27)

3.4.2 Torakocenteza

Torakocenteza je jednostavan postupak koji ima ključnu ulogu u dijagnosticiranju uzroka pleuralnog izljeva te je indicirana kod svakog pacijenta s novonastalim izljevom nejasne etiologije. Jedna prospektivna studija pokazala je da torakocenteza daje definitivnu dijagnozu u 18% slučajeva, potvrđuje pretpostavljenu kliničku dijagnozu u 56% slučajeva, a u 92% slučajeva rezultira klinički relevantnim informacijama. (32) Kod pacijenata s bilateralnim izljevima, koji ne uzrokuju dišnu nedostatnost i poznata je osnovna bolest, često nema potrebe za provođenjem torakocenteze, bilo dijagnostičke bilo terapijske, već se liječenje započinje u skladu s pretpostavljenom dijagnozom. Tada se torakocenteza radi samo ako simptomi nisu u skladu s veličinom izljeva ili izostane odgovor na terapiju. (25) Kod izvođenja torakocenteze, preporuka je ultrazvukom odrediti mjesto pleuralne punkcije u položaju pacijenta u kojem će se navedena procedura izvoditi. Preferira se lateralni pristup, jer je kod posteriornih i medijalnih mjesta punkcije veća mogućnost ozljede interkostalnih arterija. Za prikupljanje dijagnostičkog uzorka koriste se zelena igla (21 G) i šprica od 50 mL. Izgled, boja i miris tekućine odmah se bilježe. Tekućina se razdjeljuje za biokemijsko (2-5 mL), mikrobiološko (5 mL) i citološko testiranje (20-40 mL). (27) Rizik za nastanak ijtrogenog pneumotoraksa je 0,61 - 6,0% te on obično postaje evidentan

unutar 1-4 nakon torakocenteze pa je tijekom tog razdoblja potrebno nadzirati pacijenta. (25) Kontrolna rendgenska snimka pluća nakon torakocenteze nije potrebna, osim ako je u špricu navučen zrak, postupak je bio težak, ako je bilo potrebno nekoliko pokušaja za ubod ili pacijent počne pokazivati simptome pojave pneumotoraksa. (33) Nakon procedure izvodi se ultrazvuk toraksa kojim se potvrđuje odnosno isključuje pneumotoraks.

3.4.3 Analiza pleuralne tekućine

Prvi korak u analizi pleuralne tekućine je vizualna analiza, pri kojoj treba dobro promotriti i opisati izgled, boju i miris dobivene tekućine. Izljevi svijetlo žute boje obično su transudati, dok nam crvena boja tekućine ukazuje na hematotoraks. Bijela, mliječna boja najčešće ukazuje na hilotoraks ili kolesterolski izljev, smeđa boja na stari krvavi izljev, crna na fungalni uzrok (npr. *Aspergillus*), a gusti, žuti izljevi najčešće su empijemi. Jako viskozni izljevi nastaju često kao posljedica malignih bolesti pleure, posebice mezotelioma. Miris po amonijaku ukazuje na postojanje urinotoraksa. (5) Nakon vizualnog opisa izljeva, potrebno ga je prvo kategorizirati u transudate ili u eksudate. Tradicionalno se u ovoj diferencijaciji koriste već opisani Lightovi kriteriji, gdje eksudativni izljevi zadovoljavaju barem dva od tri kriterija, a u suprotnom se radi o transudatu. Lightovi kriteriji kritizirani su često zbog toga što koriste serumske vrijednosti u dijagnostici, a i zbog činjenice da u oko 20% slučajeva pogrešno identificiraju transudate kao eksudate. (31) Pojava takvog "lažnog eksudata" česta je kod pacijenata s kongestivnim srčanim zatajenjem koji su primili diuretsku terapiju, a javljaju se i kod hepatičkog hidrotoraksa. U slučajevima kada klinička slika jasno ukazuje na uzrok izljeva koji bi trebao dovesti do pojave transudata, a analizom prema Lightovim kriterijima se pokaže da je izljev eksudat, dodatno se mjere još neki parametri u izljevu. Mjerenje razine kolesterola u izljevu kao i omjer kolesterola u izljevu i serumu korisni su u točnom dijagnosticiranju eksudata. (34) Kolesterol >45 mg/dL u izljevu nije sam dovoljan da bi se potvrdio eksudat, ali se promatra u kontekstu drugih mjerenja za razlučivanje vrste izljeva. (20) Osim razine kolesterola, korisno je i mjerenje razine albumina u izljevu i serumu. Kod pacijenata s

kongestivnim zatajenjem srca, računanje gradijenta količine albumina serum-izljev može nam pomoći u razlikovanju transudata i eksudata, dok se kod hepatičkog hidrotoraksa pokazalo da je omjer albumina u izljevu i u serumu bolja metoda za identifikaciju "lažnog eksudata". (35) Povišene razine NT-proBNP-a, koji je biomarker sistoličkog i dijastoličkog srčanog zatajenja, blisko koreliraju u izljevu i u serumu, te se njegovim mjerenjem isto tako može razlučiti postojanje "lažnog eksudata", a može nam pomoći i u razlikovanju transudativnog izljeva nastalog zbog kongestivnog zatajenja srca od onih nastalih zbog nekog drugog uzroka. (27) Uz cut-off vrijednost od 1500 pg/mL, NT-proBNP je barem jednako precizan u određivanju "lažnih eksudata" kod zatajenja srca kao i gradijent količine albumina serum-izljev. (36) Nakon određivanja je li izljev transudat ili eksudat, potrebno je napraviti još neke testove i mjerenja na uzorku tekućine. Određivanje broja stanica i njihove diferencijalne slike može nam dodatno pomoći u sužavanju diferencijalne dijagnoze uzroka, ali nikada nisu specifični za samo jedan uzrok. Dominantno neutrofilni izljevi najčešće su posljedica nekog akutnog procesa, poput parapneumoničnih izljeva, kod plućne embolije ili akutne tuberkuloze. Ako je riječ o limfocitnom izljevu (>50% stanica čine limfociti), uzroci koji najprije dolaze u obzir su malignitet i tuberkuloza. Čest uzrok je i srčano zatajenje. Važno je naglasiti da svaki kronični izljev ima tendenciju da postane limfocitni, neovisno o uzroku. Eozinofilni izljevi (>10% stanica su eozinofili) su rijetki, a najčešće nastaju kao posljedica postojanja zraka ili krvi u pleuralnom prostoru. Pleuralna eozinofilija može se javiti i kod parapneumoničnih izljeva, izljeva uzrokovanih lijekovima, benigne azbestoze, parazitarne bolesti ili maligniteta. Karakterističan za transudativne izljeve je i velik broj mezotelnih stanica u izljevu. (5,27) Kod nepurulentnih izljeva kod kojih se sumnja na infektivni uzrok, potrebno je odrediti pH tekućine koristeći uređaj za analizu plinova u krvi. Normalan pH pleuralne tekućine je oko 7,6, zbog gradijenta bikarbonatnih iona između nje i krvi. (20) Acidoza pleuralne tekućine (pH<7,3) nalazi se kod kompliciranih pleuralnih infekcija, tuberkuloze, maligniteta, RA ili rupture jednjaka. Takvo stanje posljedica je povećanog stvaranje mliječne kiseline te smanjenog prolaska vodikovih iona iz pleuralnog prostora preko promijenjenih pleuralnih membrana. Ukoliko se pH izljeva ne može pravilno izmjeriti, moguće je izmjeriti razinu glukoze koja korelira s pH. Niske razine glukoze (< 60 mg/dL)

ili omjer glukoze pleuralna tekućina-serum veći od 0,5 ukazuju na istu moguću etiologiju kao i $\text{pH} < 7,3$. Ukoliko je $\text{pH} < 7,2$, potrebno je odmah napraviti pleuralnu drenažu. (27) Određivanje pH može biti važno ne samo za otkrivanje etiologije, već i za neke dijagnostičke i terapijske odluke. Tako pacijenti s malignim izljevima i niskim pH imaju veću vjerojatnost za pozitivni citološki nalaz pleuralne tekućine, ali i kraće očekivano vrijeme preživljenja te lošiji odgovor na pleurodezu. (37) Ovisno o pretpostavljenoj etiologiji, može se odrediti i razina amilaze kod sumnje na pankreatitis ili rupturu jednjaka. Mjerenje adenozin deaminaze (ADA) korisno je za razlikovanje tuberkuloznih i malignih izljeva. Kreatinin se određuje za potrebe potvrde urinotoraksa. (20) Bojanje uzorka po Gramu korisno je za otkrivanje uzročnika kod infektivnih pleuralnih izljeva, no točna identifikacija kod nepurulentnih parapneumoničnih izljeva uspijeva samo u 30% slučajeva. Kod empijema uspješnost identifikacije uzročnika je 66%. (36) Mikrobiološka testiranja prati veliki broj lažno negativnih nalaza. (25) Kod sumnje na malignitet u podlozi izljeva potrebno je uzorak tekućine poslati i na citološku dijagnostiku. Citološka analiza pleuralne tekućine ima specifičnost oko 60% za dijagnozu maligniteta te varira ovisno histološkom tipu tumora pa tako za adenokarcinom pluća iznosi 78%, a za mezoteliome 27%. (36) Nakon što se morfološki potvrdi maligna bolest, imunocitokemijskim metodama određuje se točan tip tumora. Određivanje razine tumorskih markera u pleuralnoj tekućini za sada nema mjesta u rutinskoj obradi jer je specifičnost takvih testova premala. (27)

3.4.4 Invazivne dijagnostičke metode

Kod pleuralnih izljeva čija etiologija ostaje nejasna nakon inicijalnog testiranja, poseže se za invazivnijim metodama dijagnostike, prvenstveno biopsijama. Biopsije pleure posebno su značajne kod sumnje na malignitet ili tuberkulozu. (2) Slijepa biopsija Abramsovom iglom korisna je u pacijenata sa sumnjom na tuberkulozu, a posebno u predjelima u kojima je velika prevalencija tuberkuloze. Pokazalo se da je osjetljivost ove dijagnostičke metode, kada se rezultati obrađuju i histološki i na kulturi 79%. No, korištenje slijepe biopsije u kombinaciji s mjerenjem razine ADA u pleuralnoj tekućini i promatranjem

diferencijalnog broja stanica u njoj, dovodi ovaj test do osjetljivosti od 93%. Specifičnost svih ovih testova je 100%. Torakoskopija u kombinaciji s histološkom obradom ima veću osjetljivost, ali se ipak u područjima u kojima je incidencija tuberkuloze velika, a koja uz to imaju manju dostupnost takvim skupljim metodama, kao prvi korak u potvrdi dijagnoze može koristiti kombinirani test sa slijepom biopsijom. (38) Komplikacije biopsije Abramsovom iglom uključuju bol na mjestu uboda (1-15%), pneumotoraks (3-15%), hematotoraks (<2%), prolaznu vrućicu (<1%) i vrlo rijetko smrt zbog hemoragije. (27) Za izljeve kod kojih postoji sumnja na malignitet u podlozi, posebice ako se na kontrastnom CT-u vidi pleuralna nodularnost, prednost ima slikovno vođena biopsija iglom ispred biopsija Abramsovom iglom. Osjetljivost CT-vođene biopsije za potvrdu maligne bolesti iznosi 87%, dok je osjetljivost slijepa biopsije 47% (specifičnost 100% za obje metode). (39) Maligne promjene smještene su najčešće uz središnju liniju tijela te uz dijafragmu, što su područja koja bi se trebala izbjegavati kod biopsije Abramsovom iglom, ali ih je moguće sigurno bioptirati slikovnim vođenjem te je to još jedna prednost ove metode kod pacijenata sa sumnjom na malignitet. (27) Invazivna metoda koja ima najveću dijagnostičku značajnost i za malignitete i za tuberkulozu je torakoskopija. U pacijenata sa simptomatskim pleuralnim eksudativnim izljevimima kod kojih etiologija ostaje nerazjašnjena nakon analize tekućine, preporuča se napraviti torakoskopiju kao idući korak u dijagnostici, s obzirom na to da su komplikacije rijetke te se u istom postupku može napraviti pleurodeza koja je često indicirana. Torakoskopija se može obaviti pod lokalnom anestezijom ili pod općom anestezijom kao video-potpomognuta torakoskopija (VATS). VATS ima nešto veću dijagnostičku osjetljivost od torakoskopije pod lokalnom anestezijom (95% i 92,6%), a sigurnost obje metode je slična te je incidencija komplikacija mala. Torakoskopija s lokalnom anestezijom odabrat će se kod pacijenata koji imaju kontraindikacije za opću anesteziju. Prednost VATS-a je u tome što ga obavlja torakalni kirurg pa se u tijeku zahvata može ovisno o potrebi prijeći na neki torakalni kirurški zahvat. Bronhoskopija se ne provodi rutinski kod nerazriješenih slučajeva pleuralnog izljeva, ali se može razmotriti kod pacijenata s povijesti pojave hemoptize ili onih s radiološkom sumnjom na postojanje bronhalne opstrukcije ili plućne mase. (27)

3.5 Liječenje

Nakon što se točno identificira etiologija pleuralnog izljeva, liječenje se svodi na terapiju podležećeg uzroka. Asimptomatske izljeve najčešće ne treba liječiti jer se spontano resorbiraju. (24) Ako je pacijent dispnoičan, može se napraviti terapijska torakocenteza. Preporučuje se ne uklanjati više od 1,5 L tekućine odjednom jer postoji rizik od pojave re-ekspanzijskog plućnog edema. Izljev se isto tako ne drenira u potpunosti prije nego što se potvrdi dijagnoza, s obzirom na to da u slučaju nejasne etiologije treba ponoviti analizu pleuralne tekućine ili napraviti biopsiju. Uspješno liječenje uzroka izljeva, npr. srčanog zatajenja, dovodi do njegove spontane rezolucije. (40)

3.6 Specifične vrste izljeva

3.6.1 Parapneumonični izljev i empijem

Svaki izljev koji nastaje kao posljedica nekog infektivnog procesa u parenhimu pluća, poput pneumonije ili apscesa pluća, naziva se parapneumonični izljev. Nakupljanje gnoja u pleuralnom prostoru naziva se empijem, koji isto tako može nastati kao komplikacija infektivnih procesa u plućima ili neke penetracijske traume ili nakon torakotomije. (41) Incidencija infekcija pleure u porastu je, a najčešće zahvaćaju pedijatrijsku i gerijatrijsku populaciju. Mortalitet povezan s ovakvim komplikacijama iznosi oko 20%. Čimbenici koji posebno povećavaju rizik za razvoj ovih komplikacija su diabetes mellitus, imunosupresija zbog terapije kortikosteroidima, GERB, zloraba alkohola i intravenskih droga. Povijest aspiracijskih događaja povećava vjerojatnost za pojavu anaerobne infekcije. (42) Čak do 40% pacijenata s pneumonijom razvije pleuralni izljev, što dodatno komplicira tijek bolesti. (41) Patofiziološki nastanak empijema može se podijeliti u tri faze. U prvoj, nazvanoj eksudativna faza, upalni proces povećava permeabilnost vaskularnih i pleuralne membrane, što dovodi do povećanog nakupljanja tekućine u pleuralnom prostoru. U drugoj, fibrinopurulentnoj fazi, mezotelne stanice pojačano luče TGF- β koji potiče fibrozu. Tada kulture pleuralne tekućine postaju pozitivne i izljev se

karakterizira kao “kompliciran”. Ako se upala ne liječi, dolazi do treće faze, tzv. organizacijske faze, gdje nastaju depoziti kolagena i stvara se fibrozni sloj koji zarobljava pluća. (41) Uzročnici koji se najčešće izoliraju variraju ovisno o tome radi li se o infekciji stečenoj u zajednici ili o nozokomijalnoj infekciji. Najčešće izolirani patogeni su iz skupine *Streptococcus milleri*, a prate ih *Streptococcus pneumoniae*, *S. Pyogenes* i *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* češće se nalazi kod starijih, hospitaliziranih pacijenata. U zadnje vrijeme sve je veći broj hospitalnih pleuralnih infekcija uzrokovanih MRSA-om. (43) Anaerobne bakterije značajno doprinose kao uzročnici empijema, a iako ih je teško izolirati, pronalaze se u 36 do 76% slučajeva. (41) Kod sumnje na infektivni proces u pleuralnom prostoru, prvo u dijagnostici treba obratiti pozornost na kliničku sliku pacijenata. Sumnju pobuđuju pacijenti s pneumonijom kod kojih ne dolazi do kliničkog poboljšanja. Pacijenti se mogu prezentirati s boli u prsima, povišenom temperaturom, kašljem, purulentnih iskašljajem i dispnejom, ali niti jedan klinički znak nije specifičan za infekcije pleure. (43) U postupku dijagnostike, prvi korak za potvrdu pleuralnog izljeva uvijek je rendgenska snimka pluća. Izljevi koji se ne vide na PA slikama, mogu se dokazati na lateralnim (profilnim), iako se sve više preferira potvrda izljeva ultrazvukom. Ako se prikaže izjev uz infiltrat na plućima, treba posumnjati na postojanje parapneumotičnog izljeva. (42) Kada izjev nastaje posljedično pneumoniji, može biti i bilateralan, ali obično je tada veći na onoj strani koja je primarno zahvaćena pneumonijom. (43) Izljevi u infektivnim procesima mogu se prezentirati jednostavno kao i svaki drugi izjev na rendgenskoj snimci, ali često su i organizirani, što otežava razlikovanje nakupine empijema od patološke tvorbe. Ultrazvučna dijagnostika olakšava razlučivanje vrste izljeva jer je njome moguće diferencirati postoje li septacije ili lokuliziranje u izljevu. (8) CT s kontrastnim pojačanjem u pleuralnoj fazi može pomoći ako vrsta izljeva ostaje nejasna te pomaže u otkivanju podležećih patologija koje mogu biti potencijalni uzrok empijema, poput ruptur jednjaka ili karcinoma bronha, ili u diferenciranju između empijema i plućnog apscesa. Zadebljanje pleure češći je nalaz kod empijema nego kod parapneumoničnih izljeva. Pojačanje signala parijetalne i visceralne pleure što dovodi do pojave tzv. “split pleura” znaka i odvajanja listova pleure, karakteristično je za empijem. Ultrazvuk i CT pomažu i u daljnjoj odluci o drenaži izljeva, a mogu poslužiti i kao vodilje kod traženja

točne pozicije za postavljanje drena. Klinički je nemoguće razlučiti između jednostavnih izljeva koji će se sami razriješiti samo uz antibiotsku terapiju i kompliciranih izljeva koji zahtijevaju drenažu. Analiza pleuralne tekućine dobivene torakocentezom je najpouzdaniji test kojim se vodi daljnja odluka o terapiji te se preporučuje obavezno napraviti svim pacijentima koji imaju izljeve >10 mm dubine, a povezani su s pneumonijom, nedavnom traumom prsišta ili operacijom na tom području i koji pokazuju znakove razvoja sepse. Preporučuje se napraviti slikovno vođenu torakocentezu kako bi se minimizirala mogućnost nastanka komplikacija. (42) Dobivenu tekućinu prvo se opisuje vizualno te je nalaz dobivenog gnoja dijagnostički za empijem i zahtjeva promptnu drenažu. U slučaju sumnje na infekciju, a izostanka pojave gnoja, dobivenoj tekućini najvažnije je odrediti pH vrijednost i koncentraciju glukoze, jer ćemo na temelju tih parametara odlučiti je li pacijentu potrebno napraviti drenažu ili se može očekivati samostalna rezolucija izljeva uz terapiju. (43) Dobiven $\text{pH} < 7,2$ najvažniji je indikator koji ukazuje na potrebu za torakalnom drenažom, a u slučaju nedostupnosti kvalitetne aparature za određivanje pH, odluku može olakšati mjerenje koncentracije glukoze, koja je indikativna ako iznosi $< 3,4$ mmol/L. Pozitivni nalaz preparata po Gramu ili pozitivna kultura također dokazuju prisutnost infekcije i zahtijevaju drenažnu terapiju. Parapneumonični izljevi koji ne zadovoljavaju ove kriterije, tretiraju se kao jednostavni izljevi uz praćenje kliničkog stanja. Ukoliko se ono ne popravlja ili se pogoršava, potrebno je ponovno reevaluirati pacijenta i ponoviti analizu pleuralne tekućine te opet razmotriti potrebu za drenažom. (42) Svaki pacijent kod kojeg je dokazano postojanje infektivnog procesa u pleuralnom prostoru treba primiti antibiotsku terapiju. Ukoliko su pozitivni nalazi kulture, izbor antibiotika treba biti vođen prema tome, a ukoliko ne, u obzir treba uzeti lokalne preporuke ovisno o rezistencijama na nekom području. (42) Prvu liniju antibiotika za infekcije stečene u zajednici čine aminopenicilini, koje treba davati u kombinaciji s inhibitorima β -laktamaza ili s metronidazolom, kako bi se osigurala pokrivenost uzročnika rezistentnih na peniciline i anaerobnih uzročnika. (2) Kod pacijenata s alergijom na penicilin, alternativa je klindamicin, koji se može davati sam ili u kombinaciji s ciprofloksacinom ili cefalosporinima. (42) Nozokomijalne infekcije zahtijevaju pokrivenost većeg spektra, pogotovo gram negativnih bakterija. Izbor treba uključivati ili barem karbapenemski

antibiotik ili antipseudomonasni penicilin ili cefalosporin treće ili četvrte generacije uz metronidazol. Empirijska terapija bolnički stečenih infekcija treba osigurati pokrivenost i rezistentnih bakterija, prvenstveno MRSA-e. (41) Aminoglikozide treba izbjegavati jer je imaju lošu penetrantnost u pleuralni prostor te ih niski pH pleuralne tekućine može inaktivirati. Početna terapija započinje davanjem intravenskih antibiotika, a na oralnu terapiju može se prijeći uz pojavu kliničkog i biokemijskog (CRP, prokalcitonin) poboljšanja. Antibiotička terapija se najčešće provodi barem 3 tjedna iako nema točno definiranog vremena trajanja, ali može se provoditi od 6-8 tjedana. (42) Indikacije za provođenje torakalne drenaže su već navedene, a nema konsenzusa za točnu veličinu katetera koje treba upotrebljavati. Manji broj komplikacija i veća ugodnost za pacijenta zabilježene su kod korištenja manjih katetera veličine 10-14 F. Kod njihova korištenja preporučuje se redovito ispiranje s 20 mL fiziološke otopine svakih 6 sati ili korištenja sukcije (20 cm H₂O) radi sprječavanja nastanka blokade. (41) Korištenje fibrinolitika intrapleuralno za razrješenje adhezija nije rutinski indicirano, ali mogu se ponekad koristiti kod multilokularnih izljeva koji su rezistentni na drenažu, a koji uzrokuju dispneju ili respiratornu insuficijenciju. Tradicionalno se za fibrinolizu koristi streptokinaza, no ona je povezana s velikim brojem imunoloških nuspojava, poput povišene temperature, slabosti i leukocitoze. Sve se više proučava korištenje kombinacije fibrinolitika i sredstava koji smanjuju viskoznost tekućine i razlažu biofilm, poput streptodornaze i DNaze. (42) Kombinacija tkivnog aktivatora plazminogena i DNaze intrapleuralno pokazala se korisnom za poboljšanje drenaže tekućine, smanjenje potrebe za operativnim zahvatom i skraćivanje trajanja boravka u bolnici. (41) Otvorena drenaža i kirurška intervencija ostaju rezervirani za pacijente koji unatoč adekvatnoj antibiotskoj terapiji i drenaži i dalje imaju rezidualne pleuralne kolekcije te perzistentnu sepsu. (43). Nakon otpusta iz bolnice, unutar 4 tjedna trebalo bi napraviti kontrolnu rendgensku sliku i kontrolu upalnih markera svim pacijentima te ih po potrebi nastaviti pratiti i dalje. (42)



Slika 1. Empijem

3.6.2 Maligni izljevi

Maligne bolesti drugi su najčešći uzrok eksudativnih izljeva. (5) Pojava malignih stanica u izljevu ili na parijetalnoj pleuri označava diseminaciju bolesti i predstavlja smanjenje očekivanog trajanja života za pacijenta. Karcinom pluća najčešći je uzrok malignih izljeva u muškaraca, a karcinom dojke u žena te zajedno čine 50-65% svih malignih izljeva. Limfomi, tumori genitourinarnog i gastrointestinalnog trakta čine oko 25% izljeva, a dio izljeva nastaje i posljedično mezoteliomu pleure. (44) Maligne bolesti mogu uzrokovati i tzv. paramaligne izljeve, kod kojih su nalazi citologije i pleuralne biopsije negativni jer nema infiltracije pleure karcinogenim stanicama, već izljev nastaje zbog nekog drugog učinka maligne bolesti poput bronhalne infiltracije, infiltracije mediastinalnih limfnih čvorova, tromboembolije ili sindroma vene cave. (45) Kada maligne stanice infiltriraju pleuru, mogu dovesti do opstrukcije limfatičnog sustava pleure, a povećava se i permeabilnost kapilara i pleuralnih listova te tim mehanizmima nastaje maligni izljev. (5) Većina malignih izljeva prezentiraju se sa simptomima, iako je oko 25% asimptomatsko i nađu se slučajno. Najčešći simptom je dispneja, pogotovo kod masivnih jednostranih izljeva koji pomiču mediastinum kontralateralno i spuštaju ipsilateralno dijafragmu. Bol u prsima rjeđe se javlja te obično predstavlja infiltraciju parijetalne pleure i interkostalnih struktura. Uz respiratorne simptome javljaju se i opći simptomi vezani uz maligne bolesti poput kaheksije i slabosti. (44) Većina malignih izljeva dovoljno je veliko da se vide na inicijalnoj AP rendgenskoj snimci. Mogu se identificirati i ultrazvukom, koji je osjetljiviji od RTG-a, a kojim isto tako možemo i prepoznati metastaze na zidu prsišta te

procijeniti debljinu pleure. (46) Maligni izljevi često su septirani, a za prepoznavanje takvih izljeva UZV je osjetljivija metoda od CT-a. (27) CT je koristan za otkivanje primarnih tumora koji uzrokuju sam izljev, a nužan je i za stupnjevanje. (2) Pri analizi pleuralne tekućine često se može kod malignih izljeva uočiti pleuralna acidoza. Niski pH malignog izljeva veže se uz kraće očekivano preživljenje, proširenu bolest i smanjenje šanse za provedbu uspješne pleurodeze. (27) Za potvrdu malignog izljeva, potrebno je citološki dokazati postojanje malignih stanica u pleuralnoj tekućini. Oko 60% malignih izljeva može se dokazati nakon jedne torakocenteze, a osjetljivost raste na 80% s ponavljanjem torakocenteze i analize. (40) Morfološki potvrđene maligne stanice kasnije se analiziraju imunocitokemijski kako bi se točno identificirala histološka vrsta tumora, što je posebno važno za razlikovanje malignog mezotelioma i metastatskih stanica adenokarcinoma koje su morfološki jako slične. Ipak, za potvrdu dijagnoze malignog mezotelioma, potrebno je učiniti biopsiju pleure. (27) Prednost kod invazivnih zahvata danas se daje torakoskopiji pod lokalnom anestezijom jer je njome moguće drenirati izljev, uzeti uzorak tkiva za histološku analizu i učiniti pleurodezu, sve u istom postupku. Ponekad je u slučaju "zarobljenog pluća" ili jako septiranih izljeva, potrebno napraviti kirurški zahvat kako bi se dobili uzorci za analizu. (2) Zbrinjavanje malignih izljeva u suštini je palijativne naravi i treba se fokusirati na povećanje kvalitete života pacijenta. Upravo iz tog razloga, asimptomatski izljevi ne zahtijevaju nikakvo tretiranje, sve dok ne postanu simptomatski. (45) Torakocenteza ublažava simptome malignog izljeva, ali tretiranje samo aspiracijom dovodi do česte pojave recidiva te nije preporučeno ako je očekivano trajanje života dulje od jednog mjeseca. Ako se očekuje dulje preživljenje pacijenta, preferira se izvođenje interkostalne drenaže i pleurodeze. Pleurodeza se javlja posljedično uštrcavanju sklerozirajućeg sredstva u pleuralni prostor zbog razvoja difuzne uplane reakcije na parijetalnoj i visceralnoj pleuri i lokalne aktivacije koagulacijskog sustava s odlaganjem fibrina. Kod ekstenzivne tumorske infiltracije pleure, može se javiti pojačana fibrinolitička aktivnost te je takvo stanje povezano s manjom uspješnošću pleurodeze. Postupak započinje postavljanjem drena malog promjera (10-14 F) i kontroliranom evakuacijom tekućine. Izljevi veći od 1,5 L moraju se pažljivo evakuirati u više navrata kako bi se smanjio rizik za pojavu

reekspanzijskog plućnog edema. Točnu poziciju drena treba potvrditi radiološki, a u istom navratu se i kontrolira je li došlo do potpune apozicije listova pleure. Prije aplikacije sklerozanta, u pleuralni prostor injicira se anestetik (lidokain 3 mg/kg, maksimalno 250 mg) kako bi se smanjila nelagoda i bol kod pacijenta. Idealni sklerozant mora imati veliku molekularnu težinu, mali lokalni klirens, brz sistemski klirens te se mora dobro tolerirati s minimalnim nuspojavama. Najčešće korišteni sklerozanti su talk, bleomicin i teraciklin. Nakon aplikacije sklerozanta, dren je potrebno zatvoriti na 1-2 sata te ga ukloniti kroz 24-48 sati ako nema značajne drenaže tekućine. (44) Glavni nedostaci kemijske pleurodeze su značajna postproceduralna bol, rizik za pojavu pleuralne infekcije te rizik od pojave respiratornih komplikacija, posebice ako se koristi talk. (45) Najčešći uzrok neuspješne pleurodeze je nemogućnost postizanja pleuralne apozicije, zbog postojanja zarobljenog pluća, fibrinskih niti ili perzistentnog dotoka zraka u pleuralni prostor. U takvim slučajevima uz nepotpunu reekspanziju pluća i dalje se može pokušati pleurodeza, ali treba razmotriti opciju postavljanja trajnog torakalnog drena kao uspješnije metode liječenja. (44) Za neke pacijente kod kojih je reakumulacija malignog izljeva spora, može se razmotriti i postavljanje trajnog torakalnog drena bez potrebe za izvođenjem kemijske pleurodeze jer uz trajnu drenažu uz sporu akumulaciju izljeva može doći i do spontane pleurodeze. Kod pacijenata kod kojih postavljanje trajne drenaže i kemijska pleurodeza ostaju neuspješne, može se pokušati s ponavljanim pokušajima torakocenteze, produljenje trajne drenaže ili ponovni pokušaj pleurodeze. Postavljanje pleuroperitonealnog shunta i pleurektomija danas se rijetko koriste. (45) Pojava lokalnih metastaza nakon invazivnih terapijskih i dijagnostičkih postupaka na pleuri rijetka je kod ne-mezoteliomskih malignih izljeva, no kod mezotelioma se naseljavanje tumorskih stanica na mjestu izvođenja postupka javlja u čak do 40% pacijenata. Iz tog razloga preporučuje se kod svih pacijenata s dokazanim ili suspektnim mezoteliomom povesti profilaktičku radioterapiju na mjestu obavljanja torakoskopije, operativnog zahvata ili postavljanja drena širokog promjera. Za aspiraciju i pleuralnu biopsiju malo je dokaza koji bi podržavali preventivnu radioterapiju. (44) Prognoza pacijenata s malignim izljevom je loša, ali preživljenje ovisi o brojnim faktorima poput dobi, tipa i stupnja tumora, komorbiditetima, sastavu pleuralne tekućine i odgovoru

primarnog tumora na terapiju. (45)



Slika 2. Maligni sukrvavi pleuralni izljev

3.6.3 Hilotoraks

Hilozni izljev označava pojavu mliječno bijele tekućine u pleuralnom prostoru, a nastaje posljedično disrupciji torakalnog duktusa zbog čega dolazi do nakupljanja hilozne tekućine. Ako dođe do nakupljanja kolesterolskih kristala u pleuralnoj tekućini, nastaje tzv. pseudohilotoraks. Takvo stanje najčešće je posljedica kroničnih pleuralnih izljeva, posebno onih uzrokovanih tuberkuloznom infekcijom ili RA-om te je praćeno zadebljanom, kronično promijenjenom pleurom. (27) Najveći broj hilotoraksa nastaje kao posljedica neke traume, uključujući i kirurške zahvate. Drugi vodeći uzrok su maligne bolesti, od čega čak 75% hilotoraksa nastaje kao posljedica limfoma. Važan uzrok su i poremećaji limfnog sustava, poput limfangioleiomiomatoze, a mogu nastati i kod ciroze. Simptomi koji se javlja u kod hilotoraksa jednaki su onima u drugih pleuralnih izljeva, iako su bol i povišena temperatura nešto rjeđi. (8) Ako se torakocentezom dobije bjelkasta tekućina, potrebno je odmah posumnjati na hilotoraks ili pseudohilotoraks, a iznimno i empijemi mogu nalikovati ovim stanjima. Empijem se može isključiti centrifugiranjem tekućine, jer kod hilotoraksa tekućina nakon centrifuge ostaje mliječna dok se kod empijema pojavljuje bistri supernatant. Hilotoraks i pseudohilotoraks mogu se razlikovati analizom lipidnog sastava tekućine. Pojava hilomikrona potvrđuje dijagnozu hilotoraksa, a pojava kolesterolskih kristala pseudohilotoraksa. (27) Pravi hilotoraks ima visoku razinu triglicerida (>110 mg/dL), omjer triglicerida u

pleuralnoj tekućini i serumu $>1,0$ i omjer kolesterola u pleuralnoj tekućini i serumu $< 1,0$. U svih pacijenata s netraumatskim hilotoraksom potrebno je napraviti CT kako bi se isključio limfom te kod mladih žena limfangioleiomiomatoza. Torakoskopija i biopsije nemaju dijagnostičkog značaja u potvrdi hilotoraksa. Limfangiografija može poslužiti za otkrivanje mjesta iz kojeg curi limfa. Liječenje se fokusira na razrješenje simptoma poput dispneje, smanjenje dotoka limfe, liječenje podlježeće bolesti ili ponekad zatvaranja defekta torakalnog duktusa. Traumatski hilotoraksi često se spontano sami razriješe jer se mjesto oštećenja torakalnog duktusa samo zatvori. Hilotoraksi koji nastaju kao posljedica limfoma obično dobro odgovaraju na liječenje kemoterapijom ili medijastinalnom radioterapijom. Kirurško zbrinjavanje defekta torakalnog duktusa može se provesti VATS-om ili otvorenom torakotomijom. U zbrinjavanju pacijenta s hilotoraksom važno je obratiti pozornost na njihov nutritivni status, jer se vanjskom drenažom hilotne tekućine brzo gube velike količine proteina, masti, elektrolita i limfocita što lagano može dovesti do malnutricije i imunokompromitirati pacijenta. (8)



Slika 3. Hilotoraks

3.6.4 Hematoraks

Hematoraks označava pojavu krvi u pleuralnoj šupljini, odnosno izljeva čiji hematokrit iznosi $>50\%$ hematokrita periferne krvi. Najčešće nastaje nakon traume prsnog koša, neovisno o tome je li ozljeda tupa ili penetrantna. Osim traumatskog hematoraksa, on može nastati i ijtrogeno, nakon zahvata na prsnom košu ili kao komplikacija postavljanja centralnog katetera. Netraumatski hematoraks je rijetka pojava, a najčešće se javlja uz maligne pleuralne bolesti ili nakon davanja antikoagulantne terapije, posebice kod

liječenja plućne embolije. (8) Sumnju na postojanje hematotoraksa pobudit će povijest traume ili nekog zahvata koji mogu biti njegovim uzrokom, a kod pregleda važno je obratiti pozornost na vanjske znakove ozljede, poput kontuzija, abrazija, ekhimoza i slično. (47) Ako torakocentezom dobijemo vizualno krvavu tekućinu, potrebno joj je odrediti hematokrit, jer pleuralni izljevi koji se čine krvavi često imaju hematokrit manji od 5%. (8) Tradicionalno je prvi korak u evaluaciji traumatskih ozljeda prsnog koša rendgenska snimka, no sve se više koristi ultrazvuk za koji se pokazalo da je osjetljiviji te može otkriti količinski manje izljeve. Manji hematotoraksi (<300 mL) obično ne zahtijevaju nikakvu intervenciju jer se kroz nekoliko tjedana resorbiraju te je takve pacijente potrebno opservirati. Veći hematotoraksi zahtijevaju postavljanje torakalnog drena širokog promjera za evakuaciju krvi, a takav pristup koristan je i za točnu kvantifikaciju količine tekućine o čemu ovisi odluka o kirurškoj intervenciji. Indikacije za hitnu torakotomiju su: >1500 mL krvi drenirane kroz 24 sata, kontinuirano dreniranje >300-500 mL/satu kroz 2 do 4 sata, otkrivena ozljeda velike krvne žile ili tamponada perikarda. Najčešće komplikacije neadekvatnog tretiranja hematotoraksa su razvoj empijema i fibrotoraksa, posebice kod retiniranih hematoraksa. (47)

4. Pneumotoraks

Pneumotoraks označava postojanje zraka u pleuralnoj šupljini, između visceralne i parijetalne pleure. Zrak može doći u pleuralni prostor kroz ozljedu zida prsnog koša ili iz pluća kroz prekinutu visceralnu pleuru. Pneumotoraks može nastati spontano ili nakon vanjske ozljede, što nazivamo traumatskim pneumotoraksom, te iatrogeno. Spontani pneumotoraks može biti primaran i sekundaran. Primarni spontani pneumotoraks javlja se kod naizgled zdravih ljudi, dok se sekundarni spontani pneumotoraks javlja kao posljedica neke plućne bolesti. (48) Tijekom normalnog ciklusa disanja, intrapleuralni tlak negativan je u odnosu na atmosferski i alveolarni tlak. Kada nastane komunikacija između pleuralne šupljine i plućnog parenhima ili vanjske atmosfere, dolazi do porasta tlaka intrapleuralnog prostora, što dovodi do kolapsa plućnog krila. (8) Ako kolaps pluća zatvori komunikaciju dišnih puteva s pleuralnom šupljinom te se ona ne otvori ponovno, takav pneumotoraks

naziva se zatvorenim. Nasuprot tome, ako se komunikacija ne zatvori, zrak slobodno prolazi kroz nju te se takav pneumotoraks naziva otvorenim. Takav pneumotoraks može na primjer nastati uz bronhopleuralnu fistulu ili nakon puknuća emfizematozne bule i nosi sa sobom povećani rizik za nastanak infekcije i empijema. Ponekad komunikacija djeluje kao jednosmjerni ventil te dopušta ulazak zraku u pleuralni prostor tijekom inspirija, ali onemogućava izlazak van tijekom ekspirija te nastaje tzv. tenzijski pneumotoraks. Akumulira se velika količina zraka u pleuralnom prostoru te intrapleuralni tlak postaje pozitivan, što dovodi do pomaka medijastinuma na kontralateralnu stranu, kolapsa drugog plućnog krila i smanjenja venskog priljeva u srce, što može dovesti do kardiovaskularnog kolapsa. (40)

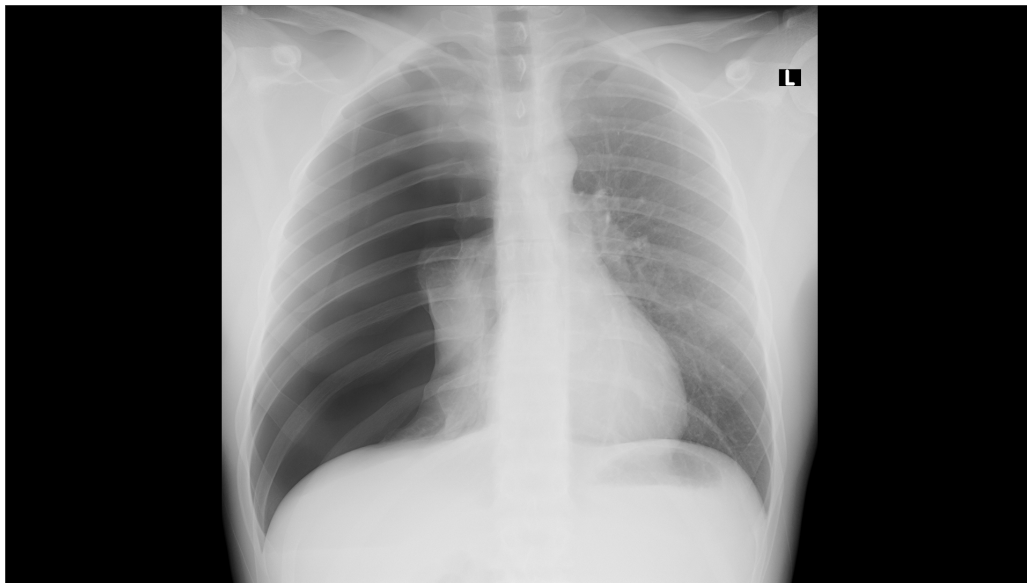
4.1 Epidemiologija

PSP se najčešće javlja kod mladih ljudi između 20 i 30 godina. (48) Incidencija pojavnosti je veća kod muškaraca (18-28/100000) nego kod žena (1,2-6/100000). Česti su i recidivi te rizik za ponovni nastanak pneumotoraksa u prve 4 godine iznosi 54%, posebno uz prisutne rizične faktore poput pušenja, visine i dobi iznad 60 godina. (49) SSP se isto tako češće javlja kod muškaraca nego kod žena, s omjerom 3:1, a vrhunac incidencije je između 60 i 65 godina. (48) Danas u razvijenom svijetu najveći broj pneumotoraksa nastaje iatrogenim putem, s incidencijom koja se povećava sukladno porastu broja invazivnih postupaka koji se provode. (8)

4.2 Etiologija

Najvažniji rizični faktori za pojavu PSP-a su pušenje, visoka i vitka konstitucija tijela, trudnoća te postojanje pneumotoraksa u obiteljskoj anamnezi. (48) Rizik za pojavu PSP-a kod pušača je 12%, u usporedbi s 0,1% kod nepušača. Iako se smatra da se PSP javlja kod naizgled zdravih ljudi, makroskopski se kod čak 75-100% pacijenata mogu otkriti apikalni subpleuralni mjehurići ili prave emfizematozne bule pri torakoskopiji ili na CT-u. Tamo se nalaze slaba mjesta pleure te njihovom rupturom dolazi do protoka zraka u pleuralni prostor. PSP

može imati i genetsku podlogu, te se može javiti kod pacijenta koji boluju od Marfanovog sindroma, tuberozne skleroze, deficita α 1-antitripsina i dr. SSP povezan je s već postojećom plućnom patologijom kod pacijenata, a danas je najčešći uzrok njegove pojave KOPB te se rizik za pojavu SSP-a povećava sukladno težini KOPB-a. Drugi mogući uzroci su cistična fibroza, pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jiroveci*, tuberkuloza, idiopatska pluća fibroza, limfangioleiomiomatoza, histiocitoza Langerhansovih stanica ili skoro bilo koja druga plućna parenhimska bolest. Ijatrogeni pneumotoraks može nastati kao komplikacija transtorakalne iglene biopsije, torakocenteze, postavljanja centralnog venskog katetera ili mehaničke ventilacije. Najveći rizik vidi se kod transtorakalne iglene biopsije, s incidencijom do 24%. Pojavnost traumatskog pneumotoraksa ovisi o težini traume, a može se javiti i uz tupe i uz penetrantne ozljede. (8)



Slika 4. Desnostrani pneumotoraks

4.3 Klinička slika

Tipična klinička slika pneumotoraksa uključuje bol u prsima i dispneju. Pacijenti s PSP-om često imaju slabe simptome ili su čak asimptomatski, dok je kod SSP-a češće izražena klinička slika, posebice dispneja, zbog već

postojeće smanjenje plućne rezerve. Ako se javlja bol u prsištu, ona je jaka, oštra i probadajuća, a može se širiti u ipsilateralno rame. (48) (49) S obzirom na različitu kliničku prezentaciju kod svakog pacijenta, prema težini simptoma ne možemo procijeniti veličinu pneumotoraksa. Fizikalni nalaz uključuje auskultatorno oslabljene zvukove disanja, perkutornu hipersonornost i smanjenu ekspanzibilnost pluća na strani zahvaćenoj pneumotoraksom. (49) Ponekad se čuje pucketav zvuk u ritmu sa srčanim otkucajima, a predstavlja kolekcije zraka koje kardijalni impuls pritišće na zid prsnog koša (Hammanov znak). (8) Prisutnost tahikardije s više od 134 otkucaja u minuti, hipotenzije, distenzije jugularnih vena, cijanoze ili respiratornog zatajenja, ukazuje na mogući razvoj tenzijskog pneumotoraksa, za koji je nužno rano postavljanje dijagnoze, tijekom fizikalnog pregleda. (48) Uz tenzijski pneumotoraks zahvaćena strana prsnog koša može biti povećana, manje se pomicati tijekom ciklusa disanja, a ponekad je i vidljiv pomak trajehe na kontralateralnu stranu. (8)

4.4 Dijagnostika

Postojanje pneumotoraksa potvrđuje se radiološkom dijagnostikom, inicijalno najčešće RTG-om pluća u uspravnom položaju te u inspiriju. (49) Dijagnozu potvrđuje postojanje tzv. "plućnog ruba", odnosno linija visceralne pleure te odsustvo plućnog crteža između nje i parijetalne pleure. (8) U do 50% slučajeva vidi se aerolikvidni nivo u kostofreničkom kutu. Glavni nedostatak RTG dijagnostike je otežano kvantificiranje veličine pneumotoraksa, a zlatni standard za određivanje veličine je CT. Ipak, sama veličina pneumotoraksa često loše korelira sa kliničkom slikom pacijenta te je klinička evaluacija važnija za daljnje određivanje terapijskih postupaka, posebno kod SSP-a. (49) Za brzu procjenu smatra se da je radiološki prikaz prostora ispunjenog zrakom debljine 2,5 cm ekvivalentno 30%-om pneumotoraksu. (48) Sve se češće u dijagnostici koristi ultrazvuk, posebice kod sumnje na traumatski pneumotoraks kod pacijenata s traumom prsišta, evaluaciju potencijalnog ijtrogenog pneumotoraksa, evaluaciju kod pacijenata s akutnom respiratornom insuficijencijom te za procjenu rezolucije pneumotoraksa nakon

postavljanja torakalnog drena. Nalaz plućnog klizanja i/ili plućnog pulsa na UZV isključuje mogućnost postojanja pneumotoraksa, a isto vrijedi i za nalaz B-linija ili plućne konsolidacije. S obzirom na to da se ultrazvukom promatra samo dio prsišta točno ispod postavljene sonde, potrebno je u kratkom vremenu pregledati prsište na višestrukim pozicijama. Izostanak plućnog klizanja ili plućnog pulsa ukazuje na mogućnost postojanja pneumotoraksa, ali to nije specifičan nalaz te je dijagnozu potrebno potvrditi RTG-om. (50) Nedostatak UZV dijagnostike je da jako ovisi o osobi koja ju provodi, ali u iskusnim rukama osjetljivost doseže 94% te specifičnost čak do 100%. U slučaju da je pacijent hemodinamski nestabilan te se sumnja na postojanje tenzijskog pneumotoraksa, slikovna dijagnostika nije prioritet, već se započinje s intervencijom bez odgađanja. (48)

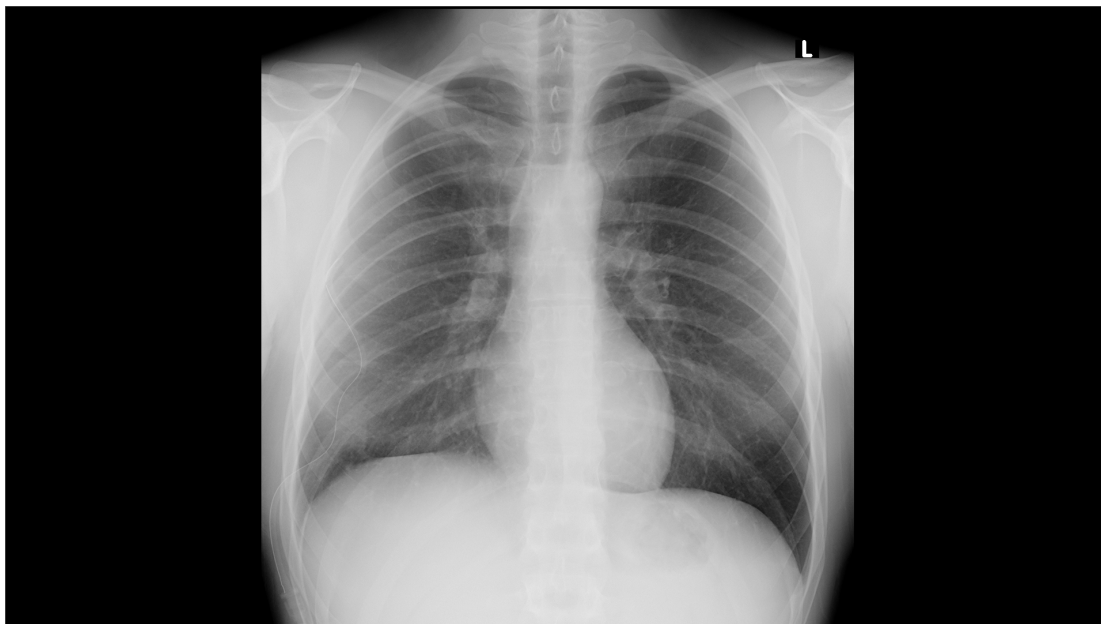
4.5 Liječenje

Zbrinjavanje pneumotoraksa ovisi prvenstveno o kliničkoj prezentaciji. Mali PSP-i (<2 cm) koji ne izazivaju dispneju, mogu se samo opservirati. Opservacija bi trebala trajati barem 6 sati, uz oksigenoterapiju. Ako se na kontrolnom RTG-u ne vidi progresija pneumotoraksa, pacijenti se mogu otpustiti uz kontrolno praćenje kroz 2-4 tjedna. (51) I pacijenti sa SSP-om mogu se prezentirati bez dispneje te ako je pneumotoraks manji od 1 cm, preporučena je opservacija u trajanju od 24 sata uz oksigenoterapiju. (48) Procjenjuje se da je brzina kojom se zrak kod spontanog pneumotoraksa reapsorbira 1,25-2,2% volumena hemitoraksa u 24 sata, a oksigenoterapija ubrzava taj proces čak i četverostruko. Pneumotoraks koji prati dispneja zahtjeva aktivnu intervenciju, neovisno o veličini. Intervencijske opcije uključuju iglenu aspiraciju i postavljanje torakalnog drena. Iglena aspiracija povezana je sa skraćenim trajanjem hospitalizacije te je s manjom boli nego postavljanje drena, ali kod jedne trećine pacijenata postupak bude neuspješan te nije preporučljivo ponavljati ga, već je potrebno postaviti torakalni dren. (49) Kod simptomatskih pacijenata sa SSP-om, iglenu aspiraciju prvi je izbor terapije, a provodi se najčešće sa angiokateterom veličine 14-16 G iznad rebra u drugom interkostalnom prostoru, u medioklavikularnoj liniji. (48) Ako ne dođe

to nestanka simptoma ili pneumotoraks ostane veći od 2 cm, potrebno je postaviti torakalni dren, obično veličine 8-14 F. Potvrđeni SSP veličine 1-2 cm, isto se može inicijalno pokušati tretirati iglenom aspiracijom, dok je za one SSP-e veće od 2 cm, inicijalna terapija postavljanje torakalnog drena, s obzirom na to da je manje vjerojatno da će aspiracija biti uspješna kod SSP-a. Ako mali pneumotoraks prati neproporcionalno izražena dispneja, potrebno je posumnjati na postojanje tenzijskog pneumotoraksa. Terapija uključuje oksigenoterapiju i hitnu iglenu dekompresiju. Nagli izlazak zraka kroz kanilu koji se proteže kroz skoro cijeli respiratorni ciklus važan je znak koji potvrđuje dijagnozu i točnost lokalizacije pneumotoraksa. (49) Jedna od najčešćih komplikacija liječenja pneumotoraksa je perzistentno curenje zraka u pleuralni prostor. Takvo stanje jedna je od indikacija za referiranje pacijenta torakalnom kirurgu te bi ga trebalo što ranije prepoznati, idealno unutar 5 dana. Još neke od indikacija su ponovljeni ipsilateralni pneumotoraks, prvi kontralateralni pneumotoraks, bilateralni spontani pneumotoraks te ako se radi o pacijentu koji se bavi nekim visokorizičnim zanimanjem (piloti, ronoci). Danas se preferira VATS iznad otvorene torakotomije, tijekom kojeg se provodi mehanička ili kemijska pleurodeza. Kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurško liječenje, može se napraviti i samo kemijska pleurodeza kroz torakalni dren, iako taj postupak smanjuje stopu recidiva na 20-25%, dok kirurška intervencija smanjuje incidenciju recidiva na <5%. (2,51)



Slika 5. Torakalni dren (Rocket Medical 12 F)



Slika 6. Torakalni dren (Rocket Medical 12F) postavljen u desno prsište – potpuna reekspanzija desnostranog pneumotoraksa

5. Tumori pleure

Primarni tumori pleure ne susreću se često. Među njima, benigne promjene iznimno su rijetke, a solitarni fibrozni tumor najčešći je od njih. Klinički najrelevantniji primarni tumor pleure je maligni mezoteliom pleure. Većina neoplastičnih procesa u pleuri zapravo su metastaze, posebno one tumora pluća i dojke. (52)

5.1 Maligni mezoteliom pleure

5.1.1 Epidemiologija i etiologija

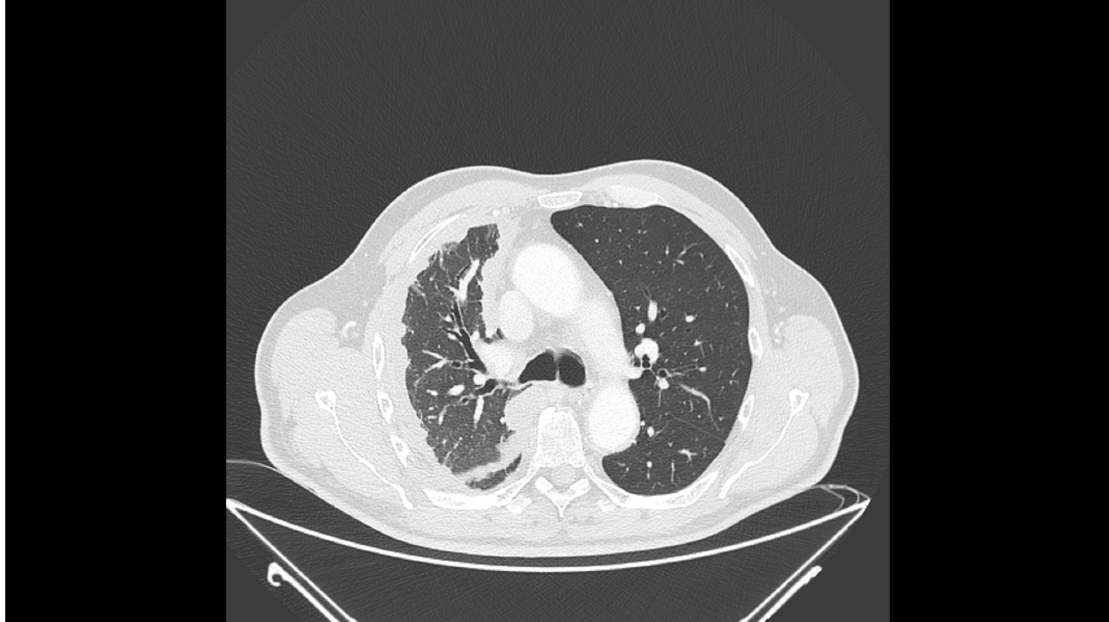
Maligni mezoteliom pleure agresivan je tumor, a čije javljanje se u 87,3% slučajeva kod muškaraca i 64,8% kod žena povezuje s dugotrajnom izloženošću azbestu. (52) Latentni period između prve ekspozicije azbestu i pojava bolesti dug je, oko 30-40 godina. (53) Incidencija pojave rasla je kontinuirano tijekom zadnjeg desetljeća te se predviđao vrhunac incidencije u

2020. godini. Ukupna incidencija najveća je u SAD-u i UK-u, ali problem predstavljaju zemlje u kojima se azbest i dalje nekontrolirano koristi, poput Indije, Brazila i Rusije. Prema podacima iz 2008. godine, procjenjuje se da je ukupna pojavnost u svijetu oko 14200 slučajeva godišnje. (54) Rizik za razvoj mezotelioma ovisi o duljini i intenzitetu izloženosti, ali i o vrsti azbestnog vlakna, odnosno njihovim fizikalnim osobinama pa je rizik najveći kod iglenih vlakana. Medijan preživljenja od postavljanja dijagnoze je 9 mjeseci. (8)

5.1.2 Patologija

Inhalacijom azbestnih vlakana ona migriraju do pleure, gdje pokreću krug tkivnog oštećenja i reparacije. Kada makrofazi fagocitiraju azbestna vlakna, dolazi do oslobađanja slobodnih radikala koji uzrokuju intracelularno oštećenje DNK. Azbestna vlakna ulaze i u mezotelne stanice i interferiraju s mitozom, i mijenjaju DNK i strukturu kromosoma. Takve mezotelne stanice luče inflamatorne citokine, poput TGF- β , VEGF i PDGF, što stvara povoljan ambijent za rast tumora. Osim toga, azbest inducira fosforilaciju raznih protein kinaza, što dovodi do povećane ekspresije protoonkogena. (54) Mezoteliom se najčešće širi difuzno preko oba lista pleure, a u kasnijim stadijima može zahvatiti i pluća, medijastinum, dijafragmu i prsni koš. (52) Širenje u regionalne limfne čvorove je često, a na obdukciji se u do 60% pacijenata pronađu ekstratorakalne metastaze, iako su one rijetko klinički značajne. (8) Rijetko, mezoteliom može imati i lokalizirani oblik, koji je histološki identičan difuznom, ali ima bolju prognozu. Razlikujemo tri histološka tipa mezotelioma: epiteloidni, sarkomatoidni i bifazični. Najčešći je epiteloidni (70%), koji ima i najbolju prognozu u usporedbi s druga dva tipa, dok sarkomatoidni ima najlošiju prognozu. Točno definiranje tipa i podtipa mezotelioma je važno jer histološke varijante često oponašaju druge tumore, što može dovesti do pogrešne dijagnoze. (52) U diferencijaciji mezotelioma od drugih tumora može poslužiti i imunohistokemijska analiza, iako ne postoji jedno antitijelo koje bi bilo potpuno specifično, a posebno je teško razlikovati mezoteliom od plućnog adenokarcinoma. Kalretinin, citokeratin 5/6, WT-1 i D2-40 koriste se kao pozitivni markeri za mezoteliom, a CEA, MOC-31 i Ber-EP4 neki su od

negativnih markera koji govore protiv dijagnoze mezotelioma. Preporuka je napraviti panel od barem dva pozitivna i dva negativna markera, ovisno o dostupnosti u laboratoriju. (55)



Slika 7. Desnostrani mezoteliom pleure

5.1.3 Klinička slika

Najčešći simptomi povezani s mezoteliomom su bol u prsima i dispneja. Pri prvoj prezentaciji čak do 70% pacijenata ima pleuralni izljev, ali oni se s progresijom bolesti prorjeđuju, bilo zbog medicinskih intervencija, bilo zbog obliteracije pleuralnog prostora tumorom. Drugi simptomi uključuju umor, anoreksiju, gubitak tjelesne mase i znojenje, a ovisno o lokalnoj invaziji tumora može se javiti i sindrom vene cave superior, paraliza laringealnog živca ili disfagija. (54) S obzirom na simptomatologiju, dijagnoza mezotelioma pleure najčešće se postavlja upravo kod pacijenata s novootkrivenim pleuralnim izljevom. (8)

5.1.4 Dijagnostika

Postavljanje dijagnoze malignog mezotelioma izazovno je, a za potvrdu dijagnoze i određivanje histološkog tipa potrebno je dobiti uzorak tkiva biopsijom, bilo perkutanom ili pri torakoskopiji. Moguće je napraviti i citološku obradu pleuralne tekućine, no ti nalazi su rijetko dijagnostički. Važnu ulogu za pacijente kod kojih postoji sumnja na maligni mezoteliom ima slikovna dijagnostika te je prvi dijagnostički postupak obično RTG snimka. Nalaz često uključuje pleuralni izljev, gubitak volumena hemitoraksa, nodularna pleuralna zadebljanja, nepravilna zadebljanja fisura ili lokaliziranu leziju, a dok prisutnost pleuralnih plakova može ukazivati na prethodnu izloženost azbestu. (54) Prisutnost malignog mezotelioma može se otkriti i ultrazvučnom dijagnostikom, neovisno o prisutnosti pleuralnog izljeva, a na tu dijagnozu navodi prisutnost nodula ili zadebljanje pleure veće od 1 cm. (50) Od velike je važnosti i CT dijagnostika, a nalazi koji koreliraju s dijagnozom mezotelioma su: pleuralno zadebljanje, zadebljanje i nodularnost interlobarnih fisura, pleuralni izljev, kontrakcija hemitoraksa, pomak medijastinuma i destrukcija rebra. Ipak, ove nalaze može imitirati i metastatska bolest, ali važnost CT-a je i u određivanju težine bolesti nakon što je mezoteliom potvrđen iz uzorka tkiva jer se njime može otkriti invazija tumora u zid prsnog koša, u medijastinum ili transdijafragmalno u abdomen. (56) Upravo zbog toga CT je koristan i za određivanje stadija tumora, no ovi se znakovi invazije često mogu i propustiti te je tada potrebno napraviti PET-CT ili MR, iako se oni ne koriste u rutinskoj obradi. Proučavaju se i razni biomarkeri koji bi mogli poboljšati dijagnostiku i praćenje pacijenata s mezoteliomom. Jedan od najvažnijih je mezotelin (ili serumski proteini srodni mezotelinu) čija je razina u serumu povećana kod pacijenata s mezoteliomom, a dijagnostička značajnost je najveća za pacijente s visokim stadijem epitelooidnog mezotelioma. Osim mezotelina, istražuju se i drugi markeri, npr. megakariocitni potencirajući faktor te glikoproteini osteopontin i fibulin 3. Određivanje stadija mezotelioma je izazovno zbog limitacija slikovne dijagnostike, posebno u preciznom određivanju veličine tumora i uključenosti limfnih čvorova. Zlatni standard je stoga torakoskopija s pridruženom medijastinoskopijom, a slikovno određivanje stadija se koristi kod pacijenata koji ne mogu biti podvrgnuti torakoskopiji. (54)

5.1.5 Liječenje

Mezoteliom je neizlječiva bolest, unatoč raznim modalitetima liječenja. Skrb za pacijenta treba biti fokusirana primarno na palijativnu njegu te poboljšanje kvalitete života i kontrolu boli. Također, važno je održavati dobru kontrolu rekurentnih pleuralnih izljeva, a najčešće se provodi kemijska pleurodeza, ili, kod pacijenata kod kojih se bolest proširila po cijeloj visceralnoj pleuri, trajni pleuralni kateter. (8) Kemoterapija je jedini oblik liječenja koji produljuje životni vijek pacijenata. Kombinacija cisplatine i antifolatnih lijekova, najčešće pemetrekseda, prva je linija kemoterapije za pacijente s malignim mezoteliomom, a kod starijih pacijenata i onih s brojim komorbiditetima cisplatina se može zamijeniti s karboplatinom. Najbolji lijek koji bi služio kao druga linija danas još nije definiran. (54) Istražuje i korištenje monoklonskih protutijela, posebno bevacizumaba (anti-VEGF protutijelo), za koji se u jednom istraživanju pokazalo da produljuje medijan preživljenja u kombinaciji s kemoterapijom. (57) Imunoterapija se prema smjernicama preporuča i kao naknadna terapija nakon prve linije kemoterapije, a može se koristiti monoterapija pembrolizumabom ili nivolumab s ili bez ipilimumaba. Također, pemetreksed može poslužiti i kao naknadna kemoterapija ako nije bio dio prve linije. Osim njega, u tu svrhu mogu se koristiti i vinorelbin ili gemcitabin. (58) Korištenje radioterapije samostalno u kurativne svrhe nije praksa, već se ona koristi kao oblik palijativne kontrole boli, posebno kod infiltracije zida prsnog koša, zahvaćanja korijena živaca ili bolnih perkutanih metastaza. (54) Čak 60-80% pacijenata navodi poboljšanje simptoma nakon radioterapije, no ona ne produljuje očekivano trajanje života. Nedostatak radioterapije leži i u toksičnosti za druge organe. (8) Kirurško zbrinjavanje bolesti svodi se na dvije opcije. Radikalniji zahvat je ekstrapleuralna pneumotomija, kojoj je cilj ukloniti sav makroskopski vidljivi tumor uz uklanjanje pluća, pleure, perikarda i dijafragme. Ovaj postupak danas se sve rjeđe provodi jer je povezan s velikim mortalitetom i morbiditetom te se prednost daje manje radikalnim zahvatima. Pleurektomija s dekortikacijom je operacija koja pošteđuje pluća te je povezana s manjim brojem postoperativih komplikacija i boljim preživljenjem. Neka istraživanja pokazuju korist trimodalnog liječenja, kombinacije kemoterapije, radioterapije i kirurškog zahvata, no danas takav pristup

liječenju još uvijek nije standardiziran za sve pacijente s mezoteliomom. (54)

5.2 Metastatska bolest pleure

Sekundarni tumori, odnosno metastaze, najčešći su malignitet na području pleure te su uzrokom većine malignih pleuralnih izljeva. (52) Do 30% pacijenata s rakom pluća i dojke i 10% onih s limfomom, razvit će za vrijeme bolesti maligni izljev i s njim povezanu dispneju. I rak jajnika, kolona te adenokarcinomi nepoznatog primarnog sjela također često mogu uzrokovati maligne izljeve posljedično pojavi metastaza. (8) Maligne stanice dolaze do pleure ili direktnim kontaktom ili hematogenim ili limfogenim širenjem. Makroskopski se obično prezentiraju kao čvrsti noduli, a mikroskopski izgled odgovara primarnom tumoru. Glavni problem predstavlja diferenciranje metastaza od malignog mezotelioma pleure te je stoga potrebno histološki verificirati tumor nakon dobivanja uzorka tkiva. (52) Tumori koji se prošire na pleuru u veći slučajeva su u tom stadiju neizlječivi te se kirurškim zahvatom i radioterapijom ne mogu eradicirati metastaze. Ako je primarni tumor reaktivan na kemoterapiju, njome se mogu pokušati kontrolirati pleuralni izljevi, ali i oni većinom ostaju rezistentni na takvu terapiju. (8)

6. Zaključak

Svrha ovog rada bila je prikazati najučestaliju patologiju pleure i pleuralnog prostora. To je u prvom redu svakako pleuralni izljev kao najčešća bolest pleure, a predstavlja problem s kojim se u svakodnevnom radu susreću liječnici brojnih specijalnosti. Široka etiologija koja može dovesti do pojave pleuralnog izljeva ukazuje na važnost sistemskog pristupanja dijagnostici, a time i liječenju ovog stanja. Velika je važnost pažljive analize pleuralne tekućine te je ključno razumijevanje podlježećih mehanizama u bolestima koji dovode do promjena u parametrima. U drugoj najvažnijoj patologiji pleure, pneumotoraksu, istaknuta je važnost kliničke slike i dobrog kliničkog pregleda ispred kvantifikacije količine zraka, koji vode u što kvalitetnije liječenje ovog stanja. Na kraju, malignitet pleure nije često stanje, ali učestalost malignih izljeva koji su s njime povezani i težina kliničke slike za pacijente, ukazuju na važnost prepoznavanja malignih izljeva i definiranja primarnog tumora koji ih uzrokuje kako bi pacijente pravilno liječili i što im više popravili kvalitetu života.

7. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Mariji Gomerčić Palčić, na velikodušnoj pomoći i ljubaznosti, i tijekom studija i u izradi ovog rada.

Također, veliko hvala mojoj obitelji što su mi bezuvjetno pružali potporu i bili poticaj tijekom cijelog mog školovanja.

Hvala i svim mojim prijateljima koji su mi olakšali i uljepšali studentske dane i neprestano bili velika podrška.

8. Literatura

1. Du Rand I, Maskell N. Introduction and methods: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii1–ii3. doi: 10.1136/thx.2010.137042
2. Welch H, Bintcliffe OJ, Clive AO, Maskell Na. Pleural disease in respiratory medicine. *Medicine*. 2020;48(4):279-87. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.01.005
3. Lee YCG. Diagnostic evaluation of pleural effusion in adults: Additional tests for undetermined etiology. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 29.03.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
4. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(2):157-63. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.12.001
5. Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin*. 2013;23(1):1-10. doi: 10.1016/j.thorsurg.2012.10.008
6. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1545-58. doi: 10.1183/09031936.02.00062102
7. Broaddus VC. Mechanisms of pleural liquid turnover in the normal state. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 29.03.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
8. Firth JD, Conlon CP, Cox TM. *Oxford Textbook of Medicine*. 6. izd. Oxford:Oxford University Press;2020.
9. D'Agostino HP, Edens MA. Physiology, Pleural Fluid [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2021- [ažurirano 03.09.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513353/>
10. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 10. izd. Oxford:Oxford University Press;2017.
11. Dancel R, Schnobrich D, Puri N, Franco-Sadud R, Cho J, Grikis L, i sur. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Adult Thoracentesis: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med*. 2018;13(2):126-135. doi: 10.12788/jhm.2940

12. Marel M, Zrůstová M, Stasný B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. *Chest*. 1993;104(5):1486-9. doi: 10.1378/chest.104.5.1486
13. Azoulay E, Fartoukh M, Similowski T, Galliot R, Soufir L, Le Gall JR, i sur. Routine exploratory thoracentesis in ICU patients with pleural effusions: results of a French questionnaire study. *J Crit Care*. 2001;16(3):98-101. doi: 10.1053/jcrc.2001.28784
14. Walker SP, Morley AJ, Staddon L, De Fonseka D, Arnold DT, Medford ARL, i sur. Nonmalignant Pleural Effusions: A Prospective Study of 356 Consecutive Unselected Patients. *Chest*. 2017;151(5):1099-1105. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.014
15. Broaddus VC. Mechanisms of pleural liquid accumulation in disease. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 29.03.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
16. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol*. 1896;19(4):312-326. doi: 10.1113/jphysiol.1896.sp000596
17. Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC. Clearance of lung edema into the pleural space of volume-loaded anesthetized sheep. *J Appl Physiol*. 1990;68(6):2623-30. doi: 10.1152/jappl.1990.68.6.2623
18. Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel L. Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia. *Pediatrics*. 2008;121(3):e533-8. doi: 10.1542/peds.2007-0317
19. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77(4):507-13. doi: 10.7326/0003-4819-77-4-507
20. Heffner JE. Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults: Initial testing. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 29.03.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
21. Kummerfeldt CE, Chiuzan CC, Huggins JT, DiVietro ML, Nestor JE, Sahn SA, Doelken P. Improving the predictive accuracy of identifying exudative effusions. *Chest*. 2014;145(3):586-592. doi: 10.1378/chest.13-1142
22. Krishna R, Rudrappa M. Pleural Effusion [Internet]. Treasure Island (FL):

- StatPearls Publishing;2021- [ažurirano 28.10.2020.]. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448189/>
23. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil medicine. 26. izd. Philadelphia (PA):Elsevier;2020.
 24. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V. MSD - priručnik dijagnostike i terapije. Split:Placwbo;2000.
 25. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(21):377-386. doi: 10.3238/arztebl.2019.0377
 26. Thomas R, Jenkins S, Eastwood PR, Lee YC, Singh B. Physiology of breathlessness associated with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(4):338-345. doi: 10.1097/MCP.000000000000174
 27. Hooper C, Lee YC, Maskell N. BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65 Suppl 2:ii4-17. doi: 10.1136/thx.2010.136978
 28. Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, Dorffner R, Hörmann MF, Grabenwöger F. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology.* 1994;191(3):681-4. doi: 10.1148/radiology.191.3.8184046
 29. Yang PC. Ultrasound-guided transthoracic biopsy of peripheral lung, pleural, and chest-wall lesions. *J Thorac Imaging.* 1997;12(4):272-84. doi: 10.1097/00005382-199710000-00005
 30. Yilmaz U, Polat G, Sahin N, Soy O, Gülay U. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005;63(1):17-22. doi: 10.4081/monaldi.2005.653
 31. Akulian J, Feller-Kopman D. The past, current and future of diagnosis and management of pleural disease. *J Thorac Dis.* 2015;7(Suppl 4):S329-S338. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.52
 32. Collins TR, Sahn SA. Thoracocentesis: Clinical value, complications, technical problems, and patient experience. *Chest.* 1987;91(6):817-22. doi: 10.1378/chest.91.6.817
 33. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010.

- Thorax. 2010;65(Suppl 2), i61–i76. doi: 10.1136/thx.2010.137026
34. Shen Y, Zhu H, Wan C, Chen L, Wang T, Yang T, i sur. Can cholesterol be used to distinguish pleural exudates from transudates? Evidence from a bivariate meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:61. doi: 10.1186/1471-2466-14-61
 35. Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, Mas E, Esquerda A, Light RW. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respirology*. 2012;17(4):721-6. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02155.x
 36. 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(5):654-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01109.x
 37. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions: Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med*. 1988;108(3):345-9. doi: 10.7326/0003-4819-108-3-345
 38. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, i sur. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J*. 2003;22(4):589-91. doi: 10.1183/09031936.03.00017103a
 39. 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;361(9366):1326-30. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13079-6
 40. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson R. (ur.). *Davidson's principles and practice of medicine*. 23. izd. Elsevier Health Sciences;2018
 41. Girdhar A, Shujaat A, Bajwa A. Management of infectious processes of the pleural space: a review. *Pulm Med*. 2012;2012:816502. doi: 10.1155/2012/816502
 42. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii41–ii53. doi: 10.1136/thx.2010.137000
 43. Rosenstengel A. Pleural infection-current diagnosis and management. *J Thorac Dis*. 2012;4(2):186-193. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.01.12

44. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii32–ii40. doi: 10.1136/thx.2010.136994
45. Heffner JE. Management of malignant pleural effusions. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 29.03.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
46. Skok K, Hladnik G, Grm A, Crnjac A. Malignant Pleural Effusion and Its Current Management: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):490. doi: 10.3390/medicina55080490
47. Pumarejo Gomez L, Tran VH. Hemothorax [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2021- [ažurirano 10.08.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538219/>
48. McKnight CL, Burns B. Pneumothorax [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021- [ažurirano 16.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441885>
49. MacDuff A, Arnold A, Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii18–ii31. doi: 10.1136/thx.2010.136986
50. Mayo P. Bedside pleural ultrasonography: Equipment, technique, and the identification of pleural effusion and pneumothorax. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 29.03.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
51. Wong A, Galiabovitch E, Bhagwat K. Management of primary spontaneous pneumothorax: a review. *ANZ J Surg*. 2019;89(4):303-308. doi: 10.1111/ans.14713.
52. Karpathiou G, Stefanou D, Froudarakis ME. Pleural neoplastic pathology. *Respir Med*. 2015;109(8):931-43. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.014
53. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseka D, Edey A, Edwards J, i sur. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018;73(Suppl 1):i1–i30. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321
54. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, i sur. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis

and treatment. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):472-486. doi: 10.1183/16000617.0063-2016

55. Serman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology.* 2005;10(3):266-83. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00714.x
56. Stark P. Imaging of pleural plaques, thickening, and tumors. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 29.03.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
57. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, i sur. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10026):1405-1414. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01238-6
58. National Comprehensive Cancer Network. Malignant pleural mesothelioma (version 2.2021). 2021. [Internet] [pristupljeno 20.06.2021.] Dostupno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1442>

9. Životopis

Rođena sam 11. veljače 1997. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Ljubljanka u Zagrebu, a nakon koje sam upisala XV. gimnaziju, informatički smjer. 2015. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2016. godine članica sam Studentske sekcije za kirurgiju, kao članica vijeća od 2018. godine, a u akademskoj godini 2020./2021. djelovala sam kao potpredsjednica sekcije. Sa sekcijom sam aktivno sudjelovala na 7. Hrvatskom kirurškom kongresu s posterom “Naša iskustva u podučavanju studenata kirurškom čvorovanju” te posterom “O radu Studentske sekcije za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu”, koji je aktivno prikazan i na Memorijalu Drago Perović 2019. godine.

Tijekom studija stekla sam status demonstratora na Katedri za anatomiju u akademskim godinama 2016./2017. i 2019./2020. Pisala sam članke za studentski časopis Medicinar i ilustrirala za časopis Gyrus.

Za vrijeme COVID-19 pandemije stekla sam status aktivnog volontera u KB Sveti Duh.

Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.