

## 2011 YILINDA PLEVRA ÇALIŞMALARI

### PLEURAL STUDIES IN 2012

**Dr. Öner Dikensoy**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**e-posta:** dikensoy@yahoo.com

doi:10.5152/pb.2012.04

#### Özet

Bilgi güncelleme bölümünde her sene sonunda veya başında bir önceki yıl içinde yapılmış olan randomize kontrollü ve göğüs hastalıklarının rutin pratiğini etkileyebilecek klinik makaleleri özetliyoruz. Makaleleri seçerken pubmed de "limits" seçeneğine giderek aranacak kelimeler bölümüne "Plevra veya Plevral efüzyon" yazdık. Aranacak zaman aralığı için son 1 yıl ve çalışma türüne de randomize kontrollü insan çalışması yazdık. Arama sonucunda toplam 10 makale çıktı. Bunlardan yukarıda belirttiğimiz özelliklere uygun olan dört tanesini seçtik. Bu makalede 2011 yılında yayınlanmış olan dört çalışmayı özetleyeceğiz.

**Anahtar kelimeler:** Plevra, pleural efüzyon, Kolşisin, doku plazminojen aktivatörü, DNaz, malin mezotelyoma

#### Abstract

In the update knowledge section, we summarize the randomized control trials which were published in the previous year and may change clinical practice in pulmonary medicine. To select the articles we went to the limits section of pubmed and wrote "pleura OR pleural effusion" into the search engine. We chose randomized control human studies published in the last year. The search produced a total of ten studies. We selected the four which e may affect our clinical practice. In this article we summarized these four articles.

**Key words:** Pleura, Pleural effusion, colchicine, tissue plasminogen activator, DNase, malignant mesothelioma

İlk çalışma Amerikan kalp dergisinde eylül ayında yayınlanan ve İmazio ve arkadaşlarınınca İtalya'da yapılmış olan bir çalışma (1). Bu çalışmada erken postoperatif dönemde oluşan perikardiyal veya pleural efüzyonların önlenmesinde kolşisinin etkili olup olmayacağı araştırılmış. Çok merkezli olan bu çalışmada araştırmacılar ardışık olarak kalp cerrahisi uygulanan 360 hastayı çalışmaya dahil etmişler. Olgular randomize kontrollü olarak iki gruba ayrılmış. Her grupta 180 olgu varmış. Operasyonun 3. gününden itibaren bir ay boyunca bir gruba plasebo verilirken diğer gruba kolşisin (ilk gün günde iki kez 1 mg, takiben  $\geq 70$  kg olan olgularda günde iki kez 0.5 mg,  $< 70$  kg olan olgularda ise bunun yarısı doz) verilmiş ve her iki grupta postoperatif efüzyon insidansı araştırılmış. Kolşisinin postoperatif perikardiyal (kolşisin grubu: %12.8, plasebo grubu: %22.8,  $p=0.019$ , rölatif risk azalması: %43.9, tedavi gereken olgu sayısı: 10) ve pleural efüzyonların (kolşisin grubu:

%12.2, plasebo grubu: %25.6,  $p=0.002$ , rölatif risk azalması: %52.3, tedavi gereken olgu sayısı: 8). insidansını anlamlı olarak azalttığı bulunmuş. Bulunan en önemli yan etki gastrointestinal intolerans olmuş. Yan etki açısından gruplar arasında istatistiki fark bulunmamış. Multivariate analizde kadın cins (hazard ratio 1.76, %95 CI 1.03-3.03,  $p=0.040$ ) ve pleural insizyon (hazard ratio 2.58, %95 CI 1.53-4.53,  $p<0.001$ ) postoperatif efüzyonlar için risk faktörleri olarak bulunmuş. Sonuçta yazarlar kolşisinin kardiyak cerrahi sonrası efüzyonların önlenmesinde düşük yan etkili ve etkin olduğunu bildirmişler. Bu çalışma şimdiye kadar ilk kez bir ilacın kardiyak cerrahi sonrası oluşan efüzyonlarda etkin olduğunun bildirilmiş olması açısından önemli. Burada önemli ancak henüz bilinmeyen nokta ise bu tedavinin kardiyak cerrahi sonrası oluşan geç efüzyonların önlenmesinde yada zaten oluşmuş efüzyonların tedavisinde etkili olup olmayacağıdır.

İkinci çalışma 2005 yılında New England Journal of Medicine dergisinde yayınlandığında çok büyük tartışmalara yol açan MIST 1 çalışmasının ikinci ayağı niteliğinde olan bir çalışma (2, 3). Bu çalışmada araştırmacılar komplike parapnömonik efüzyon tedavisinde doku plasminojen aktivatörü (t-PA) ile birlikte DNase emziminin kombine verilmesinin ayrı ayrı ve plasebo ile karşılaştırmasını yaptılar. Bu uzun zamandır sonuçları beklenen bir çalışmaydı. Çünkü daha önce yapılmış hayvan çalışmalarında bu kombinasyonun etkin olduğu gösterilmişti (4). Çok merkezli ve randomize kontrollü olarak birleşik krallıkta yapılan bu yeni çalışmada dahil edilen 210 hastaya üç gün boyunca 4 farklı tedavi şekline biri çift kör olarak uygulanmıştı. Bu tedaviler plasebo+plasebo kombinasyonu, t-PA ve DNase kombinasyonu, t-PA ve plasebo kombinasyonu ve son olarak DNase ve plasebo kombinasyonuydu. Çalışmanın birincil çıktısı 1. ve 7. günlerdeki plevral opasite arasındaki fark olarak alınmıştı. İkincil çıktılar ise cerrahi gereksinimi, hastanede kalma süresi ve yan etkiler olarak planlanmıştı. Çalışma sonuçları gösterdi ki t-PA ve DNase kombinasyonu plasebo ile karşılaştırıldığında akciğer grafisindeki düzelme anlamlı olarak daha iyiydi ancak aynı karşılaştırma her iki ajanın tek başına kullanıldığında plasebodan üstün olmadığını gösterdi. Cerrahi gereksinimi ve hastanede kalış süresi ile ilgili de benzeri sonuçlara ulaşılmıştı. Yan etkiler açısından tedavi grupları arasında bir fark saptanmamıştı. Sonuç olarak araştırmacılar t-PA ve DNase kombinasyonunun gerek plasebo ve gerekse de her iki ilacın yalnız kullanımına kıyasla plevral infeksiyonlu olgularda plevral drenajı belirgin olarak arttırırken, cerrahi gereksinimi ve hastanede kalış sürelerini de anlamı olarak kısalttığını bildirdiler.

Üçüncü çalışma Lancet onkoloji dergisinde yayınlanan ve MARS çalışması olarak anılan çalışma (5). Bu çalışmada ilk kez randomize kontrollü olarak malin plevral mezotelyomada ekstraplevral pnömonektomi (EPP) yapılan ve yapılmayan hastalar hem yaşam süresi hem de yaşam kalite skorlaması yönünden karşılaştırılmış. Çalışma İngiltere'deki 12 hastanede yapılmış. Malin mezotelyomalı ve 18 yaşın üzerindeki tüm hastalar çalışmaya alınmış. Randomizasyon öncesi dönemde tüm olgulara platinium bazlı bir ajanla indüksiyon tedavisi verilmiş. Randomizasyon sonrası hastalar EPP ve postoperatif radyoterapi (RT) veya EPP siz RT koluna randomize edilmiş. Hastalar ve araştırmacılardan tedavi kolları gizlenmemiş. Ekim 2005 ve Kasım 2008 arasında 50 hasta çalışmaya alınmış. Hastaların 24'ü EPP grubuna dahil edilmiş. Randomize edilmeyen has-

talarda bunun nedeni 33 olguda progresyon, 5 olguda inoperabilite, 19 olguda da hasta tercihiymiş. Yirmidört olgunun 16 sında EPP başarı ile tamamlanmış. EPP grubunda iki olgu 30 gün içinde bir diğer olguda hastaneyi terk edemeden ölmüş. Sörvi açısından Hazard oranı iki grup arasında 1.90 (95% CI 0.92-3.93; exact  $p=0.082$ ), bulunmuş. Gruplar randomizasyonda cins, histolojik subtip, evre ve yaş açısından ayarlandığında hazard oranı 2.75 bulunmuş (1.21-6.26;  $p=0.016$ ). Ortanca sörvi EPP grubu için 14.4 ay (5.3-18.7) bulunurken, EPP yapılmayan grup için 19.5 ay (13.4-henüz ulaşılmamış) bulunmuş. Yaşam kalite değerlendirmesi için randomize edilen olgulardan (EPP  $n=23$ ; no EPP  $n=26$ ), EPP grubunda 12 ve EPP yapılmayan grupta 19 olgu anketi tamamlamış. Ortanca skor EPP grubunda daha düşük çıkmasına rağmen istatistiki fark bulunmamış. EPP grubunda 10 EPP yapılmayan grupta da 2 ciddi yan etki bildirilmiş. Çalışma sonucunda mortalitenin daha yüksek olması nedeniyle malin plevral mezotelyoma olgularında EPP yapılmaması sonucuna varılmış. Bu çalışmada çok tartışmalı olan bir konuya açıklık getirmesi açısından önemli.

Dördüncü ve son çalışma yine İngiltere'de ve bir radyoloji kliniğinde yapılmış bir araştırma (6). Plevranın bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmesinde iki farklı kontrast protokolü ilk kez karşılaştırılmış. Olgular iki gruba randomize edilmiş. İlk gruba (grup A) saniyede 2.5 mL hızında 150 mL IV kontrast verilirken ikinci gruba (grup B) 2 mL/sn hızında 100 mL kontrast verilmiş. Görüntüler 60 sn gecikme ile alınmış. Plevra, torasik aorta, portal ven ve superior mezenterik arterin Hounsfield unitesi iki farklı okuyucu tarafından değerlendirilmiş. Sonuç olarak her iki grupta 20 şer hasta değerlendirilmiş. Ortalama plevral kontrastlanma değeri 83 HU (Grup A) ve 59 HU (Grup B) ( $p=0.0004$ ) olarak bulunmuş. Diğer yapılarda ortalama kontrastlanma değeri şöyle bulunmuş: aortik kontrastlanma 241 HU (A) ve 141 HU (B) ( $p<0.0001$ ); ana pulmoner arter 208 HU (A) ve 139 HU (B) ( $p<0.0002$ ); portal ven 169 HU (A) ve 115 HU (B) ( $p<0.0001$ ); ve superior mezenterik arter 215 HU (A) ve 128 HU (B) ( $p<0.0001$ ). Sonuç olarak, gerek plevra gerekse de diğer yapılar daha fazla kontrast maddenin daha hızlı verildiği grupta daha iyi kontrastlanmış. Yazarlar özellikle plevral BT gerektiğinde kontrast protokolünün modifiye edilmesi gerektiğini ve klinisyenlerin özellikle plevral BT istemeleri gerektiği sonucuna varmışlar. Bu çalışmadan çıkan mesaj göz ardı edilmemlidir. Plevral hastalıklarda eğer BT protokolü plevranın daha iyi görüntülenebilmesi için modifiye edilirse bu bize özellikle tanı açısından çok önemli katkı sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. Imazio M, Brucato A, Rovere ME, et al. Colchicine prevents early postoperative pericardial and pleural effusions. *Am Heart J* 2011;162:527-32. [\[CrossRef\]](#)
2. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352:865-74. [\[CrossRef\]](#)
3. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011;365:518-26. [\[CrossRef\]](#)
4. Zhu Z, Hawthorne ML, Guo Y, et al. Tissue plasminogen activator combined with human recombinant deoxyribonuclease is effective therapy for empyema in a rabbit model. *Chest* 2006;129:1577-83. [\[CrossRef\]](#)
5. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011;12:763-72. [\[CrossRef\]](#)
6. Raj V, Kirke R, Bankart MJ, Entwisle JJ. Multidetector CT imaging of pleura: comparison of two contrast infusion protocols. *Br J Radiol* 2011;84:796-9. [\[CrossRef\]](#)