

PLÖREDEZİS BAŞARISINI ETKİLEYEN MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Yard.Doç.Dr. Hüseyin Yıldırım

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

e-mail: heylul2002@yahoo.com

Plevra sıvıları, plevra boşluğunda anormal sıvı birikmesi olarak tanımlanır. Klinik pratikte sık rastlanır ve pek çok farklı etyolojiye bağlı olabilir. Genel olarak bakıldığında malign plevral sıvılar (MPS) eksüda vasfındaki plevral sıvıların en önemli nedenlerinden biridir. Plevral sıvıda malign hücrelerin sitolojik olarak tespit edilmesi ya da perkütanöz plevral biyopsi, torakoskopi, torakotomi ya da otopsi ile elde edilen plevral dokuda gösterilmesi ile MPS tanısı konur. Malign plevral sıvıya sahip hastaların beklenen yaşam süresi altta yatan kanserin tipi ve evresine bağlı olarak ortalama 3-12 aydır (1).

Tedavi seçenekleri semptomu olmayan vakalarda gözlemden, basit torasenteze ve torakoskopi, plöropulmoner şant, plörektomi gibi daha invaziv işlemlere, kemoterapi ve radyoterapiye kadar değişebilir. Malign plevral sıvıların kontrolü için maliyeti uygun, en etkili metot göğüs tüpü drenajı ve kimyasal ajanların intraplevral uygulanmasıdır. Bu işleme "plöredezis" adı verilir. Plöredezisin ana amacı plevral alanda hava yada sıvı birikimini engellemek için visseral ve parietal plevrayı birbirine yapıştırmaktır.

Malign plevral sıvılarda plöredezis uygulanmadan önce cevaplanması gereken bazı noktalar vardır; 1-) semptomlar (özellikle de nefes darlığı) direkt olarak sıvı ile ilişkili midir?, 2-) sıvı tekrarlayıcı mıdır?, 3-) akciğer ekspansiyon olabilir mi?, 4-) yaşam beklentisi ne kadardır? Bazı vakalarda nefes darlığı plevral sıvının kendisinden çok akciğer parankim tutulumu nedeniyle ve bu görüntüleme teknikleri ile belirlenemeyebilir. Plevral sıvının tekrarlayıcı olması plöredezise karar vermede en önemli konulardan biridir.

Bazı klinisyenler er ya da geç hastalığın seyri esnasında plöredezis uygulanacağını savunmaktadırlar. Plöredezise teşebbüs etmeden önce visseral ve parietal plevra yapraklarının karşılıklı olarak bir araya gelip gelmeyeceğinin belirlenmesi önemlidir. Akciğer tam olarak genişleyemez ise ya da plöredezis başarısız olursa, pleuroperitoneal şant ya da plörektomi gibi diğer alternatif yöntemler göz önüne alınmalıdır. Plöredezis gibi agresif tekniklere kısa yaşam süresi beklenen hastalarda teşebbüs edilmemelidir.

Uygun şekilde seçilmiş adaylar ve özenli şekilde uygulanan teknikler ile malign sıvılar, vakaların %90'dan fazlasında plöredezis uygulaması ile kontrol edilebilir. Günümüzde en yaygın kullanılan sklerozan ajan talktır. Yüksek başarı oranlarına rağmen uygulanan işleme veya kullanılan ajana bağlı olarak çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Plöredezise bağlı sıklıkla ateş, göğüs ağrısı, hipotansiyon gibi akut minör komplikasyonlar gelişebileceği gibi, nadiren hayatı tehdit eden ARDS, pulmoner ödem gibi ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir.

Plöredezis başarısını önceden belirleyebilecek parametrelerin tespit edilmesi dolayısıyla uygun hastanın seçimi bu komplikasyonları engellemenin en etkin yolu olabilir. Plöredezis başarısını belirlemeye ve uygun hastanın seçimine yönelik çeşitli klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreler belirlenmiştir. Hastanın genel performans durumu başarıyı etkileyen temel unsurdur. Beklenen yaşam süresi uzun ve iyi performans durumuna sahip hastalarda sıvının tekrarlanmasını önlemek için plöredezis önerilmektedir (1). Ayrıca plevral alan basınç ölçümleri akciğerin ekspansiyon

bilme yeteneği dolayısıyla plöredezis başarısının belirleyicisi olabilir.

Plevral mezotelyal hücreler dinamik, metabolik olarak aktif hücrelerdir. Sklerozan ajan uygulanmasını takiben aktif hale geçerler ve pro-inflamatuvar karakterde IL-8, monosit kemotaksik protein-1, VEGF, TGF- β ve bFGF gibi çeşitli sitokinleri salgılar. Bu biyoaktif maddelerden IL-8 ilk 24 saatte artma eğiliminde iken diğerleri daha geç dönemde artar. IL-8 ve VEGF nötrofil aktivasyonu ve damar geçirgenliğinde artışa neden olur. TGF- β ve bFGF ise fibroblast aktivasyonuna yol açarak plevral yapraklar arasında yapışıklık oluşturacak kollojenin üretilmesini sağlar (2). Gerek tümör hücrelerinden gerek ise inflamatuvar hücrelerden reaksiyonel olarak salgılanan bu biyoaktif maddelerin plevral sıvı veya serumda ölçümü plevral alan içinde meydana gelen inflamasyonu yansıtmaları açısından faydalı olabilir. Bilindiği gibi plöredezisin başarılı olma olasılığı sklerozan ajan uygulandıktan sonra plevral alanda meydana gelen inflamasyonun derecesi ile koreledir (3).

Günümüzde plöredezis başarısını belirlemede en fazla üzerinde durulan parametre plevral sıvı pH değeridir. Mezotelyal hücreler plöredezise neden olan biyolojik kaskadın esas başlatıcısıdır. Başarılı bir plöredezis oluşturmak için sklerozan ajan en geniş mezotelyal yüzeye temas etmelidir. Mezotelyal yüzeyde yaygın tümör dokusu plevral sıvı emiliminden sorumlu stomaların tıkanmasına neden olur. Plevral alandaki geri emilimin ve geçirgenliğin bozulması ile plevral pH değerleri düşecektir. Bilindiği gibi plevral sıvı pH değeri plevral alandaki tumor yükünün en basit göstergesidir (4). Heffner ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde plöredezis başarısını belirlemede plevral sıvı eşik değeri 7.20 olarak bildirilmiş ve bu değerlerin altında plöredezis başarısızlığının yüksek olacağını, plevral sıvıya bağlı nefes darlığından kurtulabilmek için farklı bir tedavi yaklaşımına başvurulması gerektiği bildirilmiştir (5). Bu görüşe karşıt olarak Aelony ve arkadaşları az sayıda hasta ile yaptıkları değerlendirmelerinde düşük plevral sıvı pH değerlerinde bile başarılı bir plöredezis yapılabileceğini bildirdiler (6).

Van den Heuvel ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında talk uygulanmasından 24 saat sonra plevral sıvıda IL-8 düzeylerinin arttığını, MPS'lı hastalarda plevral alan içine nötrofil birikimi olduğunu ve lenfosit sayılarındaki azalmaya karşın nötrofil hakimiyetinin ön plana çıktığını, plöredezis başarısının sklerozan ajanın inflamasyonu arttırabilme yeteneğine bağlı olabileceğini ileri sürdüler (7). Plevral alanda nötrofil sayılarının plöredezis uygulandıktan 3 saat sonra artmaya başladığı ve 24. saatte en yüksek olduğu göste-

rilmiştir. Plöredezisin başarılı olduğu grupta plevral alanda nötrofil artışı başarısız gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve bu anlamlılık 48 saat boyunca sürmektedir (8). Plöredezis oluşumunda nötrofillerin rolü net olmakla birlikte salgıladıkları proteolitik enzimler aracılığı ile plevral fibrozis oluşumunda anahtar rol oynayan mezotelyal hücrelerde hasar meydana getirdiği ileri sürülmektedir. Ayrıca nötrofiller trombositler ile etkileşime girerler ve koagülasyonu aktive ederler. Bu çalışmaların sonuçları göstermektedir ki plevral alanda sklerozan ajana ne kadar yoğun nötrofilik yanıt gelişirse plöredezisin başarılı olma olasılığı o kadar yüksektir (9).

Sklerozan ajanın intraplevral alana uygulanması sonrası yaygın plevral inflamasyon ve fibrin birikimi başarılı plöredezis oluşumu için gereklidir. Bu hipotezi ortaya koymak amacı ile yapılan çalışmalar öncelikle plevral alandaki koagülasyon-fibrinolizis dengesi üzerine odaklanmıştır. İntraplevral koagülasyon doku faktörünün lokal olarak artmış yapımı ile başlar ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'in yapımındaki artışa paralel fibrinoliziste azalma ile devam eder. Rodriquez-Panadero ve arkadaşları intraplevral alanda fibrin oluşumundaki bozulmanın ve fibrinolitik aktivitedeki artışın plöredezis başarısızlığına neden olduğunu göstermişlerdir (10). Fibrinolitik aktivitenin azaldığının bir göstergesi olan D-dimer seviyelerinin sklerozan ajan uygulanmasını takiben 24. saatte azalması başarılı plöredezisin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (9,10).

Adenozin deaminaz (ADA) adenozini inozine çeviren bir enzim olup öncelikle lenfositler ve monosit-makrofajlardan salgılanır ve tüberküloz tanısında büyük yol göstericidir. Bununla birlikte plevral alanda gelişen tümöre karşı konakçı savunmasının yanıt göstergesi olarak plevral sıvı ADA düzeyleri plöredezisin başarılı olduğu grupta başarısız gruba göre anlamlı derecede yükseklik tespit edildi (11).

C reaktif protein (CRP) inflamasyona yanıt olarak karaciğerde sentez edilen ve inflamasyonun ortaya konmasında en sık kullanılan akut faz proteindir. Sklerozan ajan uygulanması sonrası plevral alanda meydana gelen inflamasyonun sistemik dolaşıma yansıtacağı göz önüne alındığında serum CRP seviyeleri etkili bir kriter olarak düşünülebilir. Buna yönelik yapılan araştırmalarda serum CRP seviyelerinde özellikle uygulama sonrası 24. ve 72. saatlerde temele göre anlamlı artışlar tespit edilmekle birlikte plöredezis başarısı sağlanan ve sağlanamayan gruplar arasında fark olmadığı bildirildi (12-14).

Plöredezis başarısını önceden belirleyebilecek biyolojik aktif maddelerin bulunması, hangi hastada başarılı olabileceğimizin erken tespiti, zaman zaman ciddi komplikas-

yonlara yol açabilen bu tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Hastanın genel performans durumu plöredezis başarısını belirlemede temel unsurdur. Yukarıda gözden geçirilen farklı yapıdaki maddelere yönelik önerilen değerler plöredezis uygulaması için bir kontraendikasyon oluşturmaz, sadece bu kriterlere sahip hastalara uygulandığında başarısızlık oranının yüksek olabileceği konusunda klinisyene yol gösteren parametrelerdir.

KAYNAKLAR

1. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000; 55: 981-3.
2. Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, Antonangelo L, Genofre EH, Teixeira LR. Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis. *Eur Respir J* 2006; 28: 929-32.
3. Antony VB. Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 539-44.
4. Yıldırım H, Metintas M, Ak G, Metintas S, Erginel S. Predictors of talc pleurodesis outcome in patients with malignant pleural effusions. *Lung Cancer* 2008; 62: 139-44.
5. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 2003; 123: 1887-94.
6. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions; effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998; 113: 1007-12.
7. Van den Heuvel MM, Smith HJM, Barbierato SB, Havenith CEG, Beelan RHJ, Postmus PE. Talc-induced inflammation in the pleural cavity. *Eur Respir J* 1998; 12: 1419-23.
8. Genofre EH, Vargas FS, Acencio MMP, Antonangelo L, Teixeira LR, Marchi E. Talc pleurodesis: evidence of systemic inflammatory response to small size talc particles. *Resp Med* 2009; 103: 91-7.
9. Psathakis K, Calderon-Osuna E, Romero-Romero B, Martin-Juan J, Romero-Falcon A, Rodriguez-Panadero F. The neutrophilic and fibrinolytic response to talc can predict the outcome of pleurodesis. *Eur Respir J* 2006; 217: 817-21.
10. F Rodriguez-Panadero, A. Segado, J. Martin Juan, R. Ayerbe, I. Torres Garcia and J. Castillo. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 785-90.
11. Yıldırım H, Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Kurt E, Metintas M, Uçgun I. Increased pleural fluid adenosine deaminase levels in patients with malignant pleural effusions: a potential predictor of talc pleurodesis outcome. *Lung* 2007; 185: 349-54.
12. Yıldırım H, Metintas M, Uçgun I, Erginel S, Alatas F, Kurt E, Metintaş S, Ak G. Talc pleurodesis: Systemic inflammatory response. *Turkish Respiratory Journal* 2006; 7: 65-70.
13. Froudarakis ME, Klimathianaki M, Pougounias M. Systemic inflammatory reaction after thoracoscopic talc poudrage. *Chest* 2006; 129: 356-61.
14. Bilgin M, Hasdıraz L, Ozkaya M, Oguzkaya F. Can pleural inflammatory parameters estimate outcome of peurodesis in mesothelioma?. *ANZ J. Surg* 2007; 253-5.