

ALTERNATİF PLÖREDEZİS AJANLARI

Dr. Öner DİKENSÖY

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

e-mail: dicensoy@yahoo.com

Özet

Plöredezis plevral yaprakların birbirine yapıştırılması amacıyla plevral aralığa kimyasal ajanlar verilmesi yada plevranın torakoskopi sırasında mekanik olarak yaralanması işlemidir. Bu şekilde plevrada bir hasarlanmayı takiben inflamasyon ve fibrozis oluşturularak plevral aralık ortadan kaldırılmış olur. Tekrarlayan pnömotoraks ve plevral efüzyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Plöredezis için en sık kullanılan kimyasal ajanlar talk, tetrasiklin deriveleri ve bleomisindir. Bu ajanlar dışında alternatif olarak kullanılan çeşitli ajanlar vardır: kinakrin, iodopovidon ve gümüş nitrat alternatif ajanların başlıcalarıdır. Bu yazıda başlıca bu ajanlar ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: Plöredezis, kinakrin, gümüş nitrat, iodopovidon

Summary

Pleurodesis is the procedure of symphysis of the pleural space by inducing chemical agents to pleural space or abrasion of the pleura during thoracoscopy. Pleural space is obliterated by causing an injury followed by inflammation and fibrosis. It is a commonly used method in the management of recurrent pleural effusion or pneumothorax. The most common chemical agents used for pleurodesis are talc, tetracycline derivatives and bleomycine. There are also alternative agents such as: quinacrine, iodopovidone, silver nitrate. These agents are the topic of this article

Key words: Pleurodesis, quinacrine, silver nitrate, iodopovidon

GİRİŞ

Plöredezis tüm Dünya'da sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Başlıca malin efüzyonların palyasyonunda kullanılır. Bir tekrarlayan efüzyon olgusuna plöredezis yapılması için şu kriterlerin bir arada oluşması gerekir:

- 1- Beklenen yaşam süresi 1 aydan uzun olmalı
- 2- Semptomatik olmalı
- 3- Sıvı boşaltıldığında semptomlar gerilemeli
- 4- Sıvı boşaltıldığında akciğer ekspansiyon olmalı

Bugün en sık kullanılan ajanlar talk, tetrasiklin deriveleri ve bleomisindir. Ancak bunların hiçbirisi ideal ajan değildir.

İdeal ajan her yerde kolay bulunabilen, ucuz, etkin ve yan etkileri olmayan ajandır. Bu nedenle alternatif arayışları sürmektedir. Gümüş nitrat, kinakrin ve iodopovidon en sık kullanılan ve alternatif olarak ileri sürülen ajanlardır (1). Bu yazıda bu ajanlar ile ilgili detaylı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Gümüş Nitrat

Tarihte plöredezis için kullanılan ilk ajan 20. yüzyılın başlarında gümüş nitrat (GN) idi (2). Bunu takiben 1935 de Bethune akciğer kanseri nedeniyle lobektomi yapılan bir hastada talkı kullandı (3). Talk bu tarihten sonra kullanılmaya

başlandı. Ucuz ve kolay bulunur olması en büyük avantajı iken o tarihlerde sadece torakoskopi sırasında veriliyor olması dezavantajı idi. Daha sonra 1958 de sulandırılmış formunun göğüs tüpünden verilebileceğinin rapor edilmesiyle daha sık kullanılabilir hale gelmiştir (4). İlk olarak 1980 de talk verilmesine bağlı ARDS olguları bildirildi (5). Daha sonra özellikle ABD'den benzeri olgular bildirilmeye başlandı (6). Bunun üzerine talkın güvenli olduğuna dair şüpheler oluşmaya ve dolayısıyla alternatif arayışları başladı.

GN plevral aralıkla kostik etki ile plöredezis oluşturan etkin bir ajandır. İlk dönemlerde GN (%1-10) arasında konsantrasyonlarda kullanılmaktaydı. Bu dozlarda verildiğinde şiddetli ağrı ve çok fazla efüzyon oluşmasına neden oluyordu. Muhtemelen bu sebeple kullanımı kısıtliydi. Yakın zamanda 1995 yılında daha düşük konsantrasyonlarda da (% 0.5) etkin plöredezis oluşturduğu tavşan deneylerinde gösterildi (7).

Yakın zamandaki ilk randomize kontrollü çalışmada aynı Brezilya grubu tarafından semptomatik malin efüzyonu olan 60 olguda sulandırılmış talk ile GN kıyaslandı (2). Talk 5 gr. 50 mL salin içinde, GN ise 20 ml %0.5 konsantrasyonda ve göğüs tüpünden verilmişti. Hastalar ağrı ve plöredezis etkinliği açısından değerlendirilmişti. Bu çalışmanın sonuçları şöyleydi: 49 olgu ilk 1 aydaki takiplerde kontrole gelmişti. Bunların 25'i talk 24'ü ise GN kullanılan olgulardı. Total drene edilen sıvı miktarı (GN: 901±125 mL, Talk: 766±74 mL) ve ağrı indeksleri (GN: 2.58±0.26; Talk: 2.62±0.30) açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. İşlemden 1 ay sonra GN alan grupta 23/24 (%96) olgu, talk alan grupta ise 21/25 (%84) olguda etkin plöredezis sağlanmıştı (p=0.35). Benzeri bulgular 60, 90 ve 120 günlük takiplerde de alınmıştı. Bu çalışmanın sonucunda yazarlar GN ında %0.5 konsantrasyonda talk kadar etkin ve minimal yan etkisi olduğu bu nedenle de güvenle kullanılabileceğini bildirdiler.

Takibeden çalışmaların hemen tamamı aynı grup tarafından yapıldı. Genellikle talk ile kıyaslandığı bu çalışmalarda düşük doz GN ın düşük doz talkdan daha az sistemik inflamasyona ancak daha fazla plevral inflamasyona yol açtığı (8), ve metilprednizolon ya da diklofenak sodyum (9) gibi bir antiinflamatuvar bir ilaç verildiğinde hayvanlarda talk plöredezisin etkinliği azalırken GN ın etkinliğinde bir azalma olmadığını gösterdiler. En son yapılan bir hayvan çalışmasında yine aynı grup tarafından bir COX-2 inhibitörü olan parecoxib'in ne talk ne de GN ile yapılan plöredezisi etkilemediği aynı grup tarafından bildirildi (10).

Özet olarak denilebilir ki her ne kadar GN ile yapılan klinik çalışma sayısı çok az ise de görünen o dur ki GN en az talk

kadar etkin bir plöredezis sağlarken ölümcül bir yan etkisi olmaması nedeniyle umut vaat eden ve talka alternatif olarak kullanılabilir bir ajan gibi durmaktadır.

Kinakrin

Özellikle İskandinav ülkelerinde antimalaryal ilaçlar son dört dekaddır plöredezis amacıyla kullanılmaktadır (1). Kinakrin 1993 yılına kadar toplam sekiz çalışmada ve 98 hastada plöredezis için kullanılmıştı (11-18). Her ne kadar sonuçlar oldukça iyi idiyse de yüksek morbidite: ağrı, ateş, bulantı, ve mental durum değişiklikleri bu ilacın kullanımını kısıtladı (19). Şimdiye kadar yapılan en geniş randomize kontrollü çalışmada kinakrin ve talk karşılaştırılmıştı (20). Toplam 110 tekrarlayan plevral efüzyonu olan olgunun (21 olgu non-malin) yarısına 5 gr talk diğer yarısında 500 mg kinakrin /meperidin 200 mL salin içinde ve göğüs tübünden verilmişti. Başarı oranları (ilk sekiz günde 50 mL/24 saat ten daha az sıvı oluşumu) kıyaslanabilir düzeydeydi: kinakrin %91'i talk %96. Kinakrin grubunda %31 olguya yeniden tedavi gerekirken talk grubunda %7 olguya gerekmişti (p<0.05). Yan etkilere bakıldığında, talk grubunda olguların %46'sı, kinakrin grubunda ise %37'sine ağrı için narkotik analjezik gerekti (P=0.45). Her iki grupta da olguların çoğunda ateş olmuş ancak sadece antipiretikler ile kontrol altına alınmıştı (P=0.10).

Özet olarak denilebilir ki kinakrin ucuz ve kolay bulunabilir bir ajan olmakla birlikte yan etki sıklığı bakımından talk ile benzerdir. Ancak şimdiye kadar kinakrine bağlı ölümcül bir yan etki bildirilmemiş olması ve etkinliğinin talka yakın olması nedeniyle akılda bulundurulabilecek bir alternatif gibi gözükmektedir.

İodopovidon

İyot bazlı bir topikal antiseptiktir. Mukozal yüzeylerden yoğun olarak absorbe olabilmektedir. Tiroid glandı tarafından da absorbe edilebilir ve tükürük, ter ve süte geçebilir (21). Çok az metabolize edildiğinden değişime uğramadan olduğu gibi idrar ile atılır (21). İodopovidonun şimdiye kadar az sayıda insan çalışmasında plöredezis için test edilmiştir (21-23). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde başka bir ajanla kıyaslama yapılmamıştı. Bu çalışmalarda başarı oranı %96 ile %65 arasında değişmekteydi (21-23). Olivares-Torres ve ark. prospektif çok merkezli bir çalışmada Meksika'da 14 merkezden malin efüzyonlu ya da tekrarlayan eksüdatif efüzyonu olan toplam 52 olguyu aldıkları bu çalışma da 12 olguda tüb torakostomiden 40 olguda ise torakoskopi

sırasında 20 mL %10 iodopovidon ile 80 mL salin karışımını plöredezis amaçlı kullanmışlardı (21). Toplam 50 (%96) olguda tam başarı bildirmişlerdi. Ayrıca ilk denemede başarısız olunan iki olguda da ikinci deneme ile tam başarı sağlanmıştı. Yan etki olarak ise üç (%5.8) olguda iodopovidon verildikten sonra şiddetli plöretik ağrı ve hipotansiyon bildirmişlerdi.

Yakın zamanda yapılan bir prospektif çalışmada (24) 20 mL %10 iodopovidone ile 80 mL salin karışımı kullanılarak 64 olguda (37 plevral efüzyonu 27 pnömotoraks) tube torakostomiden plöredezis denemişti. Plevral efüzyonlu olguların %86,5'unda ve pnömotorakslı olguların %92,6 sında tam başarı bildirilmişti. Tam başarı efüzyonun veya pnömotoraksın hiç tekrarlamaması olarak tanımlanmıştı. Tüm olgularda değişen şiddette göğüs ağrısı hissedilmişti (vizüel analog skala ile değerlendirildiğinde median: 50,5 range: 10-95). Yedi olguda ateş, immunsuprese bir olguda da işlemleri takiben ampiyem gelişmişti. Takip süresinde beş ay içinde efüzyon grubunda 13 ay içinde de pnömotoraks grubunda hiçbir olguda nüks olmamıştı.

Son yapılan iki klinik çalışma Türkiye'de yapılmıştı (25-26). Bu çalışmalardan ilkinde Yeęinsu ve ark. iodopovidon (yukarıda bildirilen konsantrasyon ve miktarda) ile plöredezis yapılan 12 olguda tiroid fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğine bakmışlardı (25). Plöredezis yapmadan önce, 24 saat ve 72 saat sonra TSH, TT4, TT3, FT4, FT3 düzeylerine bakıldığında işlem öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdi. İkinci çalışmada ise Çaęlayan ve ark. iodopovidon ile yapılan plöredezisin küçük (Pleuracan, Braun, Melsungen, Germany) veya büyük çaplı (32F) tübden verilmesi arasında plöredezis açısından bir fark olup olmadığına bakmışlardı (26). Üç aylık takiplerde olguların tamamı ele alındığında 26 (%60,5) olguda tam yanıtı 12 (%28) olguda kısmi yanıt elde edilmişti. Komplikasyon oranlarında sırasıyla %30.4 ve %35 olup anlamlı fark yoktu. En sık bildirilen komplikasyon olguların %16.2'sinde ağrı idi. Daha nadir bildirilen komplikasyonlar ise ateş, subkutan amfizem, dispne ve hipotansiyondu.

En önemli yan etki Wagenfeld ve arkadaşları tarafından bildirilen görme kaybıydı (27). Bu grup 200 ile 500 mL Jodobac (%10 povidone-iodine solüsyonu) verdikleri toplam üç olguda körlük olduğunu bildirmişlerdi. Oftalmolojik muayenede fluorescein anjiyografi yapıldığında retina pigment epitelyumundaki difüzyon bariyerinin cerrahiden bir gün sonra parçalanmış olduğunu bildirmişlerdi. Ancak onların kullandıkları miktarın daha yüksek olduğunu belirtmek gerekir.

Özet olarak iodopovidon da etkin, kolay bulunabilen ucuz bir ajan olarak iyi bir alternatif gibi durmaktadır. Ancak geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunda bir gerçektir.

SONUÇ

Sonuç olarak denilebilir ki, burada ele alınan gümüş nitrat, kinakrin ve iodopovidon talka alternatif olabilecek özelliklere sahip olmakla beraber daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak talka ulaşmanın zor olduğu yada solunum rezervi kısıtlı olan olgularda alternatif olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Dikensoy O, Light RW. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11: 340-4
2. Paschoalini Mda S, Vargas FS, Marchi E, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest.* 2005; 128: 684-9.
3. Bethune, N Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1935; 4: 251-61
4. Chambers, JS Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *West J Surg* 1958; 66: 26-8
5. Kennedy, L, Rusch, VW, Strange, C, et al Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342-6
6. Campos, JRM, Vargas, FS, Werebe, EC, et al Thoracoscopy talc poudrage: a 15 year experience. *Chest* 2001; 119: 801-6
7. Vargas, FS, Teixeira, LR, Silva, LM, et al Comparison of silver nitrate and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1995; 108: 1080-3
8. Marchi E, Vargas FS, Teixeira LR, Acencio MM, Antonangelo L, Light RW. Intrapleural low-dose silver nitrate elicits more pleural inflammation and less systemic inflammation than low-dose talc. *Chest.* 2005; 128: 1798-804.
9. Teixeira LR, Vargas FS, Acencio MM, et al. Influence of anti-inflammatory drugs (methylprednisolone and diclofenac sodium) on experimental pleurodesis induced by silver nitrate or talc. *Chest.* 2005; 128: 4041-5.
10. Teixeira LR, Vargas FS, Acencio MM, et al. Influence of parecoxib (cox-2 inhibitor) in experimental pleurodesis. *Respir Med.* 2009; 103: 595-600.
11. Bayly TC, Kisner DL, Sybert A, et al. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. *Cancer* 1978; 41: 1188-92.
12. Arvastson B, Boe J, Stika J, et al. Mepacrine in malignant pleural effusion. *Scand J Respir Dis* 1973; 54:132-135.
13. Dollinger MR, Krakoff IH, Karnofsky DA. Quinacrine (Atabrine) in the treatment of neoplastic effusions. *Ann Intern Med* 1967; 66: 249-57.
14. Gellhorn A, Zaidenweber J, Ulmann J, et al. Use of Atabrine (quinacrine) in the control of recurrent neoplastic effusions: preliminary report. *Dis Chest* 1961; 39: 165-76.
15. Hickman JA, Jones MC. Treatment of neoplastic pleural effusions with local instillation of quinacrine (mepacrine) hydrochloride. *Thorax* 1970; 25: 226-9.

16. Rochlin DB, Smart CR, Wagner DE, et al. The control of recurrent malignant effusions using quinacrine hydrochloride. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 991-4.
17. Taylor SA, Hooton NS, MacArthur AM. Quinacrine in the management of malignant pleural effusion. *Br J Surg* 1977; 64: 52-3.
18. Ultmann JE, Gellhorn A, Osnos M, et al. The effect of quinacrine on neoplastic effusions and certain of their enzymes. *Cancer* 1963; 16: 283-8.
19. Stiksa G, Korsgaard R, Simonsson BG. Treatment of recurrent pleural effusion by pleurodesis with quinacrine. Comparison between instillation by repeated thoracenteses and by tube drainage. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 197-205.
20. Ukale V, Agrenius V, Hillerdal H, et al. Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug. *Lung Cancer* 2004; 43: 323-8.
21. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chavez-Garcia C, et al. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusion. *Chest* 2002; 122: 581-3.
22. Morales-Gomez J, Tellez-Becerra JL, Martinez-Ormeno JE, et al. Pleurodesis con yodopovidona en el derrame pleural neoplasico. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1993; 6: 71-4.
23. Kelly-Garcia J, Roman-Berumen JF, Ibarra-Perez C. Preliminary report: iodopovidone and bleomycin pleurodesis for effusions due to malignant epithelial neoplasms. *Arch Med Res* 1997; 28: 583-5.
24. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis through tube thoracostomy. *Respirology*. 2006; 11: 105-8.
25. Yeginsu A, Karamustafaoglu A, Ozugurlu F, Etikan I. Iodopovidone pleurodesis does not effect thyroid function in normal adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007; 6: 563-4. Epub 2007 May 30.
26. Caglayan B, Torun E, Turan D, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. Fidan A, Gemici C, Sarac G, Salepci B, Kiral N. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2594-9. Epub 2008 Jul 2.
27. Wagenfeld L, Zeitz O, Richard G. Visual loss after povidone-iodine pleurodesis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1264-5.