

Parapnömonik Efüzyonda İntralevral Fibrinolitik Tedavi

Doç. Dr. Öner DİKENSÖY

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

e-mail: dikensoy@yahoo.com

ÖZET

Parapnömonik efüzyon oldukça sık görülmesine ve günümüzde çok etkin antibiyotikler geliştirilmesine etkin tedavisi konusunda tartışma devam etmektedir. İntralevral fibrinolitikler komplike parapnömonik efüzyon tedavisinde seçeneklerden birisidir. Yaklaşık altı dekattır bilinmesine ve kullanılmasına rağmen intralevral fibrinolitik tedavi konusunda çelişki devam etmektedir. Bu makalede intralevral fibrinolitik tedavi ile ilgili mevcut literatür gözden geçirilecek ve konu ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

SUMMARY

Parapneumonic effusion is a common disease and very effective antibiotics are developed however the argument on the treatment of parapneumonic effusion continues. Intralevral fibrinolytics are one of the options in the treatment. Although intralevral fibrinolytic therapy is known and used for about six decades, the controversy continues yet. In this article, the literature on the intralevral fibrinolytic therapy in the management of parapneumonic effusion will be reviewed and the subject will be discussed in details.

Parapnömonik efüzyon (PPE) tüberküloz dışı her türlü akciğer enfeksiyonuna sekonder gelişen efüzyonlara verilen addir. PPE pnömoninin en iyi bilinen komplikasyonlarından birisidir. Hastaneye yatırılan pnömoni olgularının yaklaşık %40'ına PPE eşlik eder (1). Tek başına pnömoni tedavisine göre PPE'nin eşlik ettiği pnömonilerde tedavi daha zordur (1). Bu nedenle morbidite ve mortalite de daha yüksek olur. PPE varlığının PaO₂ < 60 mmHg ile eşdeğer bir hastaneye yatış kriteri olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (2).

PPE varlığında tedaviyi zorlaştıran efüzyonun çok kısa sürede komplike olma eğilimidir. Eğer erken ve uygun antibiyotiklerle tedaviye başlanmaz ise çok kısa süre içerisinde sıvıdaki yoğun enflamasyona bağlı pH düşmesi ve lokülasyonlar, plevral kalınlaşmalar meydana gelir (1). Komplike olan PPE'de çoğu zaman antibiyotik tedavi tek başına yeterli olmamaktadır. Çünkü sıvının yoğunluğu artmış ve lokülasyonlar nedeniyle rezolüsyonu zorlaşmıştır. Bu aşamada antibiyotik tedaviye ilave olarak sıvının drene edilmesi gerekmektedir. Drenaj ultrason eş-

liğinde takılan küçük çaplı (8-14 F) veya daha büyük çaplı (24-36 F) göğüs tüpleri ile yapılabilir. Küçük çaplı tüplerin avantajı daha kolay takılabilmesi ve hasta tarafından da daha kolay tolere edilebilmesidir. Geniş tüpler ise özellikle çok yoğun sıvıların drenajında avantaj sağlayabilmektedir.

Bazı sıvılarda sıvının aşırı yoğun olması veya çok sayıda lokülasyonlar olması nedeniyle göğüs tübü ile drenaj başarılı olamamakta ve bu olgularda daha invazif tedavi girişimleri gerekmektedir. Yani ya birden fazla tüb takılması yada torakoskopi, dekortikasyon gibi müdahalelere ihtiyaç doğmaktadır. Aslında itiraf etmek gerekir ki torakoskopi komplike parapnömonik efüzyon ve ampiyem tedavisindeki en başarılı tedavi yöntemidir. Ancak invaziv bir işlem olması ve her yerde yapılamaması en önemli dezavantajlarıdır. Bu nedenledir ki komplike PPE ve ampiyem tedavisinde alternatif drenaj yöntemlerine ihtiyaç vardır. İşte intraplevral (IP) fibrinolitiklerin PPE tedavisinde kullanılma-ya başlamaları bu aşamadaki sıvılarda cerrahi girişime bir alternatif olabilir mi düşüncesinden yola çıkılarak ilk olarak 1950' li yıllarda denenmiştir (3). Tillet ve arkadaşları PPE tedavisinde IP streptokinaz ve streptodornazı (rhDNase) birlikte kullanmışlar ve lokülasyonların kimyasal yıkımında ve efüzyonun drenajında başarı sağladıklarını bildirmişlerdir (3). Ancak daha sonraları IP verilen fibrinolitiklerin sistemik alerjik reaksiyonlara yol açtığının bildirilmesi klinisyenlerin bu tedaviden uzak durmalarına yol açmıştır.

Bugünkü göğüs hastalıkları pratiğimizde komplike parapnömonik hastalarda uygulanan tedavi yaklaşımı sırasıyla: drenaj → IP fibrinolitik → torakoskopi →

torakotomi şeklinde uygulanmaktadır. Yaygın kullanılan fibrinolitikler ve dozları Tablo 1'de verilmiştir.

Bugüne kadar PPE tedavisinde IP fibrinolitiklerin kullanımına dair altı tane randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (4-9). Bu çalışmalardan ilk yapılan dört tanesi ve en son yapılan çalışma IP fibrinolitiklerin faydalı olduğunu bildirmiştir (4-7,9). Bir çalışmada da tam tersine IP fibrinolitiklerin komplike PPE tedavisinde yeri olmadığı sonucuna varılmıştır (8). Negatif sonuç bildiren çalışma şimdiye kadar yapılmış tek çok merkezli ve en çok olgu içeren çalışma olmasından dolayı önemlidir. Burada özellikle randomize kontrollü çalışmalar üzerinde durulacak ve lehte yada alehte olan çalışmaların artı-eksileri tartışılacaktır.

Yapılan ilk randomize kontrollü çalışma 1997 yılında İngiltere'de Oxford Üniversitesinde Davies ve ark. tarafından yapılmıştır (4). Toplam 24 komplike PPE ve ampiyem olgusunun alındığı bu çalışma da olguların yarısına IP streptokinaz, diğer yarısına da serum fizyolojik (SF) verilmişti. Olguların yaş ortalaması 61 ve başvurudan önceki ortalama semptom süresi ise 31 gün olarak bildirilmişti (Buradan anlaşılmaktadır ki olgular genelde kronik safhadaki olgularmış). Bu çalışmada IP streptokinaz ultrason eşliğinde takılan 14 F göğüs tübünden ve ilk günden itibaren altı saatte bir IP yıkama şeklinde verilmişti. Plasebo grubunda ise aynı aralıklarla IP SF ile yıkama yapılmıştı. Gruplar karşılaştırıldığında SF grubunda 3/12 olgu da cerrahi gereksinimi olmuş, ancak streptokinaz grubunda hiçbir olguda cerrahiye ihtiyaç olmadığı bildirilmişti. Aynı şekilde streptokinaz verilen grupta radyolojik düzelmenin daha iyi ve sıvı drenajının da daha fazla olduğu bildirilirken hastanede kalış süreleri açısından iki grup

Tablo 1. Yetişkinlerde parapnömonik efüzyon tedavisinde yaygın kullanılan intraplevral fibrinolitikler ve dozları.

| Fibrinolitikler | Dozları | Veriliş Şekli | Süre |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------|
| Streptokinaz | 150.000-250.000 IU | Günde 1 kez, 50-100 mL SF içinde | 3-5 gün |
| Ürokinaz | 100.000 IU | Günde 1 kez, 50-100 mL SF içinde | 3-5 gün |
| tPA (tissue plasminogen activator) | 10 mg | Günde 2-3 kez, 30-50 mL SF içinde | 3 gün |

SF: Serum fizyolojik.

arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada hiçbir ölüm vakası bildirilmemiştir.

İkinci randomize kontrollü çalışma Yunanistan'da Bouros ve ark. tarafından yapılmıştır ve 1999 yılında yayınlanmıştır (5). Tek merkezde yapılan ve toplam 31 olgunun alındığı bu çalışmada olguların yaş ortalaması 56 olarak bildirilmiş ancak PPE un evresi konusunda bir bilgi verilmemiştir (Yani bu 31 olgunun içinde erken evre PPE olguları olabileceği gibi ampiyem olguları da olabilir). Bu çalışmada bir önceki çalışmadan farklı olarak daha geniş çaplı (28-32 F) göğüs tübü takılmış ve semptom süresi bakımından bilgi verilmemiştir. Bu çalışmadaki bir diğer farklılık ise IP tedavinin hemen başlanmayıp tüb takılmasına rağmen düzelme olmaz ise başlanmış olmasıdır. Onbeş olguya IP ürokinaz, 16 olguya ise IP SF verilen bu çalışmada cerrahi gereksinim değerlendirmeye alınmamıştır. Buna rağmen gruplar karşılaştırıldığında IP ürokinaz verilen grupta klinik iyileşme oranı daha iyi olarak bildirilmiştir (%87 ve %25, $p < 0.01$). Aynı şekilde IP ürokinaz verilen grupta drene olan sıvı miktarı daha fazla, radyolojik düzelmenin daha iyi olduğu buna karşın hastanede kalış süresinin de daha kısa olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da ölüm bildirilmemiştir.

Üçüncü randomize kontrollü çalışma Gaziantep'te Tunçözgür ve ark. tarafından yapılmış ve 2001 yılında yayınlanmıştır (6). Bu çalışmada yaş ortalaması 31 olan 49 komplike PPE yada ampiyem olgusu dahil edilmiştir. Yirmidört olguya IP ürokinaz verilirken 25 olguya ise IP SF verilmiştir. Ancak semptom süresi konusunda bilgi verilmemiştir. Plevral drenaj 24-36 F göğüs tüpleri ile sağlanmıştır. IP ürokinaz olgulara ilk günden itibaren verilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında IP fibrinolitik verilen grupta cerrahi gereksiniminin belirgin olarak daha az olduğu bildirilmiştir (%60 ve %29, $p < 0.001$). Benzeri şekilde ürokinaz grubunda sıvı drenajı daha fazla olurken, hastanede kalış süresinin anlamlı olarak daha az olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da ölüm bildirilmemiştir.

Dördüncü randomize kontrollü çalışma Güney Afrika Cumhuriyeti'nde Cape Town'da Diacon ve ark. tarafından yapılmış ve 2004 yılında yayınlanmıştır (7). Bu çalışmada fibrinopürülan evrede olan ya da loküle sıvısı olan 44 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yarısında IP streptokinaz verilirken diğer yarısında IP SF verilmiştir. Olguların yaş ortalaması 39 idi. Semptom süresi 30 gün olarak bildirilmiştir. Olguların %38'inde eşlik eden komorbid hastalık olduğu bildirilmiştir. Plevral drenaj 24-28F kalın çaplı göğüs tübü ile yapılmış ve IP streptokinaz tüb takıldıktan bir gün sonra verilmeğe başlanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında streptokinaz grubunda cerrahi gereksinimi SF grubuna göre anlamlı olarak daha az idi (%9 ve %45, $p = 0.02$). Drene olan sıvı hacmi diğer çalışmalardakine benzer şekilde streptokinaz grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Ancak radyolojik düzelme hastanede kalış süreleri arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın önceki çalışmalardan farkı ilk kez bu çalışmada ölüm bildirilmiştir ve her iki grupta birer kişiydi.

Beşinci randomize kontrollü çalışma ilk çalışmayı yapan grup tarafından yapılmıştır ve 2005 yılında yayınlandı (MIST 1 çalışması) (8). Bu çalışmanın özelliği ilk yapılan dört randomize kontrollü çalışmanın aksine IP fibrinolitiklerin PPE tedavisinde faydası olmadığını bildirmesiydi. Diğer taraftan bu çalışma şimdiye kadar yapılmış tek çok merkezli ve en çok olgu içeren çalışmaydı. Toplam 52 merkezden 412 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaş ortalaması 61 idi ve %69 olguda komorbid hastalık vardı. Olguların yarısında IP streptokinaz diğer yarısında da IP SF verilmiştir. IP tedaviler kör olarak takılan (ultrasondan faydalanılmadan) 14 F küçük çaplı drenajlardan yapılmıştır. Bu çalışmada da semptom süresi ve PPE un evresi konusunda bilgi verilmemiştir (yani muhtemelen hem erken hem geç olgular vardı). Gruplar karşılaştırıldığında cerrahi gereksinimi, hastanede kalış süreleri ve mortalite oranları arasında streptokinaz verilen grup ile SF verilen grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmanın yazarları PPE te-

davisinde streptokinazın rutin kullanımının etkin olmadığı ve genel olarak kaçınılması gerektiğini bildirmişlerdi.

Son olarak ise, Yunanistan'da Misthos ve arkadaşları postpnömonik ampiyem tedavisinde erken IP fibrinolitik kullanımını araştırdıkları çalışmalarını 2005 yılında yayınladılar (9). Bu çalışmanın öncelilerden farkı dahil edilen olguların ortalama semptom süreleri iki haftadan daha kısa yani nispeten daha erken evrede olan olgulardı. Tek merkezden toplam 135 olgu çalışmaya alınmış ve bunların 70'inde IP streptokinaz, 65'inde ise IP SF verilmişti. Olguların yaş ortalaması 46 idi ve %30 unda komorbid hastalık olduğu bildirilmişti. IP tedaviler 28-32 F kalın çaplı göğüs tübünden ve ilk günden itibaren verilerek yapılmıştı. Gruplar karşılaştırıldığında cerrahi gereksinimi streptokinaz grubunda anlamlı olarak daha düşük bildirilmişti (%13.6 ve %45, $p < 0.05$). Aynı zamanda radyolojik düzelleme, hastanede kalış süreleri ve mortalite oranları da anlamlı olarak streptokinaz grubunun lehine olarak rapor edilmişti. Sonuç olarak yazarlar erken evre postpnömonik ampiyem tedavisinde IP streptokinazın yeri olduğunu bildirdiler.

Bu çalışmaların tamamında yöntem olarak eleştiriyeye açık noktalar mevcuttur. Fibrinolitiklerin lehine gibi sonuçlanan çalışmalarda en önemli problem olgu sayılarının az olmasının yanında, çalışmaya dahil etme kriterleri, takılan tüb çapları, gibi yöntem farklılıkları olmasıdır. Diğer taraftan bu çalışmaların çoğu çift-kör olarak dizayn edilmemiştir. Ancak belki de en önemli problem cerrahiye gereksinim konusunda hiçbir çalışmada standart kriterler bildirilmemiştir. Cerrahi kararı standardize edilmeksizin klinisyenin yorumuna bırakılmıştır. Burada şu soru akla gelmektedir. Fibrinolitiklerin faydalı olduklarını söyleyen çalışmalarda fibrinolitik grubu ile SF grubu arasında mortalite oranları arasında fark bulunmazken cerrahi gereksiniminin SF grubunda daha fazla olması acaba bazı olgularda gereksiz cerrahi müdahale yapıldığı anlamına mı gelmektedir? Çünkü eğer gerçekten fibrinolitik

tedavi SF'den daha iyi olsaydı mortalite oranlarının da bu grupta daha az olması beklenirdi.

Diğer taraftan IP fibrinolitik tedavinin gereksiz olduğunu savunan MIST 1 çalışmasının da ciddi eleştiriye açık noktaları bulunmaktadır (8). Bu çalışmanın çok merkezli olması aslında önemli bir problemi de beraberinde getirmiştir. Fibrinolitikler merüs cerrahisi olduğu bildirilmiştir. Yani bazı olgularda tedavi gecikirken cerrahinin olmadığı merkezlerde cerrahi kararının nasıl verildiği de belli değildir. Diğer taraftan olguların erken veya geç hangi evre oldukları değerlendirilmemiş, standart akciğer grafisi dışında bir görüntüleme yönteminden faydalanılmamıştır. Olgulara küçük çaplı (14F) dren takılmasına rağmen herhangi bir görüntüleme yönteminden yararlanılmadan drenler kör olarak takılmıştır. Dolayısı ile drenlerin doğru lokalizasyonda olup olmadıkları kontrol edilmemiştir. Ancak bu çalışmanın da en önemli eksikliği cerrahi kararının tamamen klinisyenlerin yorumuna bırakılmış olması ve tekrar edilebilir standart kriterlerin olmayışıdır.

Sonuç olarak bugüne kadar mevcut olan veriler ışığında iyi seçilmiş olgularda IP fibrinolitik tedavi faydalı olabilir. Özellikle şikayetleri yeni başlamış (< 2 hafta) yani erken evre olgularda fibrinolitik tedavinin faydalı olma ihtimali daha yüksek gibi görünmektedir. En önemli sorun fibrinolitikten faydalanacak olguların önceden tahmin edilememesi ve kime cerrahinin gerekli olduğunun bilinemesidir. Bizim önerimiz uygun antibiyotik tedaviyi almasına, uygun şekilde göğüs tübü ile drene edilmesine ve IP fibrinolitik verilmesine rağmen halen ateş, lökositoz gibi enfeksiyonun devam ettiğinin klinik işaretlerinin olduğu olgularda cerrahi müdahalenin muhakkak düşünülmesi gerektiğidir. Diğer taraftan kliniğinde ve akut faz reaktanlarında (CRP) gerileme olmasına rağmen radyolojik düzelmeyen olgularda her zaman cerrahi müdahalenin gerekli olmayabileceğini akılda bulundurmak gerekir. Ancak bu düşüncelerimizin yapılacak yeni çalışmalar ile test edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Light RW. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 75-80.
2. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: A metaanalysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
3. Tillett WS, Sherry S, Read CT. *J Thorac Surg* 1951; 21: 275-97.
4. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52: 416-21.
5. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, et al. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema: a randomized, doubleblind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 37-42.
6. Tuncozgun B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: A randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 658-60.
7. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, Van der Wal BW, Bolliger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 49-53.
8. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 865-74.
9. Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, et al. *Europ J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 599-603.