

# Tavşan plevrasında polidocanol ve sodyum tetradecyl sülfatın sklerozan etkisi

Dr. Ünal Sakıncı\* Dr. Fehmi Aksoy\*\* Dr. Nehir Sucu\*\*\*

## ÖZET

Etken plörodeziyi sağlayacak etken bir maddenin tesbiti amacıyla tavşan plevrasına %1 Polidocanol, %1 Sodyum Tetradecyl Sülfat, %3 Sodyum Tetradecyl Sülfat ve kontrol grubu olarak da serum fizyolojik verildi. Çalışmada, her grupta 10'ar adet olmak üzere 4 grupta toplam 40 tavşan kullanıldı. Gruplar A, B, C, D diye adlandırıldı ve hangi grupta hangi maddenin olduğu bilinmedi. Tavşanın sağ hemitoraksına plevra boşluğuna etken madde verildikten 24 ve 72 saat sonra ponksiyon yapıldı. Alınan sıvıda glukoz, protein, lökosit ve pH tayin edildi. 5 gün her gruptan yarısı, 35. gün kalan yarısı kulak veninden pentobarbital verilerek öldürüldü. Plevra biyopsileri alınarak histopatolojik değişiklikler araştırıldı. Sodyum tetradecyl sülfat verilen gruplarda olumlu değişiklikler saptandı.

Anahtar Kelimeler: Plörodezi, Plevral efüzyon.

## GİRİŞ

Malign plevral sıvı (efüzyon) kanserli hastalarda görülen solunum sıkıntısını yaratan en önemli sebeplerden birisidir. Aynı zamanda prognozu etkilemesi bakımından da önemlidir. Minimal efüzyonu olanlar asemptomatik olabilirler bile plevra veya mediasten lenfatik tutulumunu göstermesi bakımından prognozun kötülüğüne işaret eder. Aşırı efüzyonu olanlarda ise solunum sahasının daralması, mediastenin yer değiştirmesi (schiff) önemli solunum ve dolaşım yetmezliğine sebep olur. Bu bakımdan plevral efüzyona mani olucu tedavi önem kazanır.

## AMAÇ

Bu çalışmada malign plevral efüzyonlu olgularda ve ya hava kaçacağı uzun süre devam eden travmatik ya da spontan pnömotoraksı olupta operasyonu tolere edemeyecek hastalarda etkin plörodeziyi sağlayacak etken bir maddenin tesbiti.

\* Ankara Numune Hastanesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerr. Uzmanı

\*\* Ankara Numune Hastanesi Patoloji Servisi Şefi

\*\*\* Ankara Numune Hastanesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerr. Uzm

## SUMMARY

With the purpose to achieve effective pleurodesis, %1 Polidocanol, %1 Sodium Tetradecyl Sulphate, %3 Sodium Tetradecyl Sulphate and serum physiologic were given into the rabbit pleural space. In this study, we used 40 rabbits and separated them into 4 groups which each group have 10 rabbits. We named them as A, B, C, D each one and we didn't know which substance was given to each group. At the 24 and 72 hours after substance were given into the right pleural space of the rabbits, thoracentesis was performed. Glucose, protein, leucocyte and pH were investigated in the pleural fluid. At the fifth day first half of the each group and at the thirty-fifth day the other half of the each group rabbits were killed by way of the pentobarbital given to ear veins. Pleural biopsy specimens were taken and histopathologic changes were evaluated. We obtained positive changes in groups which are given sodium tetradecyl sulphate.

Keywords: Pleurodesis, pleural effusion.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Plörodeziyi sağlayacak etken bir maddenin tesbiti amacıyla çift kör bir çalışma planlandı. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Yetiştirme ve Deney Laboratuvarında yapıldı. Denek olarak 40 adet, ağırlıkları 2350 gr-2800 gr arasında değişen, cinsiyet ayrımı gözletilmeksizin, Yeni Zelanda türü beyaz tavşan kullanıldı. Tavşanlar her grupta 10 adet olmak üzere A, B, C, D diye 4 gruba ayrıldı. Herbir grupta A1, A2, ..... A10, B1, B2, .....B10 diye ayrı ayrı numaralandırıldı. Etken madde olarak varikö venlerin obstrüksiyonu için kullanılan sklerozan maddelerden Polidocanol (Atethoxysklero), Sodyum Tetradecyl Sülfat (Trombovar) ve kontrol grubu içinde serum fizyolojik kullanıldı. Etken maddelerin dozu %1 polidocanol, %1 Sodyum tetradecyl Sülfat, %3 Sodyum Tetradecyl ve serum fizyolojik 2'şer ml olarak kullanılması planlandı. (Etken maddeler Ank. Üniv. Tıp Fak. Göğüs Cerr. Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Vedat İçöz

ve Doç. Dr. Şevket Kavukçu'ya verilerek planlanan dozda hazırlamaları ve herbir madde grubuna A, B, C, D kod numaralarını vermeleri istendi). Her gruptan 10'ar adet 2 ml steril enjektörde alındı, üzerine ait olduğu gruba göre A1, A2.... vs. yazıldı, kullanıma hazır tutuldu. A, B, C, D gruplarında hangi maddenin olduğu tarafımızdan bilinmedi. Herbir tavşana kendi kod numarasına uygun madde, örneğin A1 tavşanına A1 enjektöründeki madde, B1 tavşanına B1 enjektöründeki madde verildi. Her gruptaki madde eşit miktarda 2 ml idi.

Sklerozan madde her tavşanın sağ hemitoraksına (Plevra boşluğuna) verildi. Tavşanın sırtı traş edildikten sonra proc.spina vertebralis ve skapula arasındaki mesafenin tam orta bölümü, betadin ile deri silindi, lokal anestezi ile deri, derialtı dokusu anesteziye edildikten sonra plevra boşluğuna enjekte edildi. Enjeksiyon için 2 ml'lik siyah iğneli plastik enjektör, lokal anestezi için 0.5 ml %1 citanest kullanıldı.

Plevra sıvısında glukoz, protein, lökosit ve pH tayin etmek amacıyla herbir tavşana etken madde verildikten 24 ve 72 saat sonra ventral bölgede sağ 4. İCA'tan ponksiyon yapıldı.

Etken madde verildikten 120 saat sonra (5. gün) her gruptan ilk 5 tavşana (A1..... A5, B1.....B5 ....) kulak veninden 100 mg pentobarbital (Pentotal) verilerek öldürüldü. Steril koşullarda sağ torakotomi yapılarak plevrel sıvı ve yapışıklık olup olmadığına bakıldı. Vissera ve paryetal plevradan biyopsi alındı. Random usulüyle her gruptan 2'şer denekten sol plevradan da kontrol biyopsileri alındı. Biyopsi materyali formalin sıvısında saklandı. Üzerine ait olduğu deney hayvanının numarası yazıldı.

Geriye kalan deney hayvanlarına (A6.....A10, B6 .....B10) etken madde verildikten sonraki 25. gün yine kulak veninden 100 mg pentobarbital verilerek öldürüldü, sağ torakotomi yapıldı. Plevrada sıvı ve yapışıklık olup olmadığı gözlendi, visseral ve paryetal plevradan biyopsi alındı. Yine random usulüyle her gruptan 2'şer adet karşı akciğerden kontrol biyopsisi alındı. Her numunenin üzerine ait olduğu deney hayvanının numarası yazıldıktan sonra toplu olarak patolojiye verildi. (Patolog hangi grupta hangi maddenin olduğunu ve kaçınıcı günde alındığını bilmeden biyopsi materyelindeki plevraları, plevra kalınlaşması ve histopatolojik değişikliklere göre inceledi). Patoloji incelemeleri Ankara Numune Hastanesi Patoloji servisinde yapıldı.

Alınan plevral sıvıda pH ve lökosit sayımı hastanemiz hematoloji kliniğinde, glukoz ve protein tayini ise biyokimya laboratuvarında yapıldı.

## BULGULAR

Intraplevral enjeksiyondan sonra yapılan toraks ponksiyonlarında A, B, C gruplarının hiç birinde sıvı aspire edilemedi. D grubunda ise D1, D2, D6, D10 numaralı

**Tablo -I: Ponksiyonla alınan plevra sıvısının lökosit sayısı, protein konsantrasyonu, glukoz ve pH sonuçları.**

| Denek Kod No.                          | Lökosit              | Protein konsantrasyonu | glukoz    | pH  |
|----------------------------------------|----------------------|------------------------|-----------|-----|
| D <sub>1</sub>                         | 4300/mm <sup>3</sup> | 4.2 gr/L               | 98 mg/dL  | 7.4 |
| D <sub>2</sub>                         | 6100/mm <sup>3</sup> | 4.4 gr/L               | 101 mg/dL | 7.4 |
| D <sub>6</sub>                         | 4400/mm <sup>3</sup> | 4.4 gr/L               | 102 mg/dL | 7.5 |
| D <sub>10</sub>                        | 4600/mm <sup>3</sup> | 4.1 gr/L               | 102 mg/dL | 7.4 |
| 72 saat sonra alınan plevra sıvısında: |                      |                        |           |     |
| D <sub>1</sub>                         | 4200/mm <sup>3</sup> | 4.2 gr/L               | 97 mg/dL  | 7.4 |
| D <sub>2</sub>                         | 4800/mm <sup>3</sup> | 4.2 gr/L               | 103 mg/dL | 7.3 |
| D <sub>6</sub>                         | 4300/mm <sup>3</sup> | 4.1 gr/L               | 107 mg/dL | 7.4 |
| D <sub>10</sub>                        | 4600/mm <sup>3</sup> | 4.3 gr/L               | 101 mg/dL | 7.4 |

**Tablo-II: Beşinci gün alınan plevra biyopsilerinde belirlenen histopatolojik değişiklikler**

| Denek Kod Numarası | Histopatolojik bulgular                           |
|--------------------|---------------------------------------------------|
| A <sub>1</sub>     | N                                                 |
| A <sub>2</sub>     | N                                                 |
| A <sub>3</sub>     | (ikinci gün öldüğü için değerlendirmeye alınmadı) |
| A <sub>4</sub>     | fokal lenfosit infiltrasyonu                      |
| A <sub>5</sub>     | N                                                 |
| A <sub>1K</sub>    | N                                                 |
| B <sub>1</sub>     | N                                                 |
| B <sub>2</sub>     | N                                                 |
| B <sub>3</sub>     | N                                                 |
| B <sub>4</sub>     | N                                                 |
| B <sub>5</sub>     | N                                                 |
| B <sub>4K</sub>    | N                                                 |
| C <sub>1</sub>     | Fibrozis + lenfosit infiltrasyonu                 |
| C <sub>2</sub>     | Ödem, PMN, MN, mezotel hücre proliferasyonu.      |
| C <sub>3</sub>     | Ödem, PMN                                         |
| C <sub>4</sub>     | Ödem, PMN                                         |
| C <sub>5</sub>     | Çok az lenfosit infiltrasyonu.                    |
| C <sub>2K</sub>    | N                                                 |
| C <sub>3K</sub>    | N                                                 |
| D <sub>1</sub>     | Eksudasyon, ödem, PMN                             |
| D <sub>2</sub>     | Fibrozis, mezotel hücre proliferasyon             |
| D <sub>3</sub>     | Eksudasyon, MN hücre artımı.                      |
| D <sub>4</sub>     | Ödem, PMN, MN yoğun mezotel hücre proliferasyonu. |
| D <sub>5</sub>     | Fibrozis, çok az PMN.                             |
| D <sub>3K</sub>    | N                                                 |
| D <sub>3K</sub>    | N                                                 |

PMN: Polimorfonukleer hücre

MN: Monosit

K: Karşı akciğerden kontrol biyopsisi alınanlar.

tavşanlardan her defasında 2 ml sıvı aspire edildi. Alınan sıvının değerlendirmesi Tablo-1'de görülmektedir.

A3 kod numaralı tavşan enjeksiyondan sonraki 2. gün öldü. Torakotomi yapıldı sıvı ve yapışıklık görülemedi. C8 kod numaralı tavşan 33. gün öldü, plevra biyopsisi alındı,

**Tablo-III: 35. gün alınan plevra biyopsilerinde belirlenen histopatolojik değişiklikler.**

| Denek Kod Numarası            | Histopatolojik bulgular                        |
|-------------------------------|------------------------------------------------|
| A <sub>6</sub>                | N                                              |
| A <sub>7</sub>                | N                                              |
| A <sub>8</sub>                | Fokal fibrozis, çok az lenfosit infiltrasyonu. |
| A <sub>9</sub>                | N                                              |
| A <sub>10</sub>               | Fibrozis                                       |
| A <sub>10K</sub>              | N                                              |
| B <sub>6</sub>                | N                                              |
| B <sub>7</sub>                | N                                              |
| B <sub>8</sub>                | N                                              |
| B <sub>9</sub>                | N                                              |
| B <sub>10</sub>               | Materyel bulunamadı.                           |
| B <sub>10K</sub>              | N                                              |
| C <sub>6</sub>                | Ödem, PMN                                      |
| C <sub>7</sub>                | N                                              |
| C <sub>8</sub> (33. gün öldü) | Çok az fibrozis                                |
| C <sub>9</sub>                | N                                              |
| C <sub>10</sub>               | Çok az fibrozis                                |
| C <sub>10K</sub>              | N                                              |
| D <sub>6</sub>                | Eksudasyon, ödem.                              |
| D <sub>7</sub>                | N                                              |
| D <sub>8</sub>                | Fibrozis, MN, lenfosit infiltrasyon            |
| D <sub>9</sub>                | N                                              |
| D <sub>10</sub>               | Eksudasyon, ödem, PMN, fibrozis                |
| D <sub>7K</sub>               | N                                              |

histopatolojik değerlendirmeye dahil edildi.

Torakotomi sırasında makroskopik incelemede B grubu tamamen normal görünümde, A ve C gruplarında minimal, D grubunda ise dikkat çekici değişiklikler gözlemlendi.

Alınan biyopsi materyellerinin histopatolojik değerlendirmeleri, alındıkları süreye göre; 5. gün alınanların biyopsi sonuçları Tablo-II'de, 35. gün alınan biyopsi sonuçları Tablo-III'de görülmektedir.

### TARTIŞMA

Malign plevral efüzyonlar, visseral plevrada tümör emboli ve tortularının lenfatik drenajı tıkamaları veya kapiller permeabilitenin artması sonucu oluşur. Aşırı plevral efüzyon solunum sahasını daraltarak solunum güçlüğüne sebep olur. Hastanın esas hastalığını tedaviden çok, yaşamını rahatlatmak bakımından plevral efüzyona mani olmak önem kazanır. Bunun için, Plörektomi<sup>1,6</sup>, Torasentez ve kapalı sualtı trenajı<sup>2</sup>, Pleuroperitoneal shunt<sup>3</sup> gibi agresiv girişimler ile talc,<sup>4,5,6,11,12</sup> Corynobacterium parvum<sup>6</sup>, Quinacrine<sup>7</sup>, Gümüş nitrat<sup>8,9</sup>, Tetrasiklin<sup>2,5,6,10,11,12,13</sup>, 5FU

ve Bleomisin gibi çeşitli plörodeziyi sağlayan skleroan ajanlar ile radyoterapi gibi hem tedavi edici hem de fibrozis yapıcı tedavi yöntemleri kullanılmıştır. Bu tedavilerin hiç birinde, ya tam başarı elde edilememesi ya da plörektomi gibi komplikasyonları fazla olduğu için fazla uygulama imkanı bulunamamıştır.

Sahn ve ark. tavşan plevrası üzerinde yaptıkları tetrasiklinle plörodezi araştırmasında, plevra sıvısında lökosit miktarında ve protein konsantrasyonunda azalma, ayrıca yüksek doz tetrasiklin verilenlerde düşük doz tetrasiklin verilenlere göre pH'da önemli oranda azalma tesbit etmişlerdir.<sup>12</sup>

Bizim çalışmamızda sadece bir grupta plevra sıvısı alınabilmiş ve sayısı yetersiz olduğundan herhangi bir değerlendirme yapmak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda A, B, C gruplarının hiç birinden sıvı alınmadı. D grubunda ise D1, D2, D6 ve D10 kod numaralı deneklerde ponksiyon ile sıvı alındı. Bu grupta ikisi hariç diğerlerinde (%80) histopatolojik değişiklikler tesbit edildi.

B grubunda hiç bir değişiklik tesbit edilemezken A grubunda 3, C grubunda 8 ve D grubunda da 8 tavşan plevrasında değişik oranlarda fibrozis, ödem, polimorfonükleer hücre artımı ve lenfosit infiltrasyonu tesbit edildi.

Makroskopik bulgulara göre de B grubunda hiç bir değişiklik yokken, A ve C grubunda minimal, D grubunda ise belirgin değişiklik gözlemlendi.

Bu bulgular dikkate alındığında C ve D grubundaki maddelerin plevral yapışıklığın sağlanmasında etkili olabileceği kanaatine varıldı. Ancak, daha uzun sürelerde nasıl bir değişiklik meydana gelebileceği hususu planlanmıştır. Bütün bu deneylerden sonra daha kapsamlı ve kesin bir sonuca varılacağı ümit edilmektedir.

Bu çalışmada kullandığımız maddelerin, plörodezide kullanıldığına dair literatür bilgisi elde edemediğimizden herhangi bir karşılaştırma yapamadık.

### SONUÇ

Çalışmanın bitiminde, sonuçlar alınıp gerekli değerlendirmeler yapıldıktan sonra Prof. Dr. Vedat İçöz'e gidilerek çalışma sonuçları gösterilip hangi grupta hangi maddenin olduğu öğrenildi. A grubunda polidocanol, B grubunda serum fizyolojik, C grubunda %1 Sodyum Tetradeceyl Sülfat ve D grubunda %3 Sodyum tetradeceyl Sülfat olduğu öğrenildi. Bu durumda, Sodyum Tetradeceyl Sülfat'ın plörodezi için etken madde olabileceği sonucu varıldı.

### KAYNAKLAR

- 1 Martini, N., Bains, M.S., Beattice, E.J.: Indications for pleurorectomy in malignant effusions. Cancer, 1975; 35: 734-738.
- 2 Sherman, S., Grady, K.J., Seidman, J.C.: Clinical experience with tetracycline pleurodesis of malignant pleural effusions. South Med. J. 1987; 80(6): 716-719.
- 3 Little, A.B., Ferfusion, M.K. et al.: Pleuroperitoneal shunting for malignant pleural effusions. Cancer 1986; 58 (12): 2740-2743.

- 4 Guerin, J.C., Champel, F., Biron, E., Kalb, J.C.: Pleural talc at thoracoscopy in the treatment of a pneumotoraks. *Rev. Mal. Res.* 1985; 2: 25-29.
- 5 Almind, M., Lange, P., Vlskum, K.: Coparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. *Thorax* 1989; 44: 627-630.
- 6 Çamlıbel, M., Cengiz, Ö., Coşkun, F., Dinçtürk, C., Eroğlu, A.: Malign pleural efüzyonlarda pleurodezis'in yeri. *Ank. Numune Hast. Tıp Dergisi* 1992; 32 (1-2): 15-20.
- 7 Jarrieu, A. J., Tyers, F.O., Williams, E.H., O'Neill, M.J., Derrick, J.R.: Intrapleural instillation of quinacrine for treatment of recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann. Thorac. Surg.* 1979; 28: 146-150.
- 8 Wied, U., Andersen, K., Schultz, A., Rasmussen, E., Watt-Boolsen, S.: Silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981; 15:305-307.
- 9 Wied, U., Halkier, E., Hoeier-Madsen, K., Plucnar, B., Rasmussen, E., Sparup, J.: Tetracycline versus silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.* 1983; 86: 591-593.
- 10 Krasnik, M., Christensen, B., Hoeier-Madsen, K., Jelnes, R., Wied U.: Pleurodesis in spontaneous pneumothorax by means of tetracycline. Follow-up evaluation a method. *Scand. J. Cardiovasc. Surg.* 1985; 21: 181-182.
- 11 Shan, A.S., Good, J.T.: The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124: 65-67.
- 12 Sahn, A.S., Potts, D.E.: The effect of tetracycline on rabbit pleura. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117: 493-499.
- 13 Gravelyn, T.R. Michelson, M.K. et al.: Tetracycline pleurodesis for malignant pleural efusions. A ten-year retrospective study. *Cancer* 1987; 59 (11): 1973-1977.