

# Plöredezis Amaçlı Tetrasiklin ve Talk Pudrası Uygulamasının Köpek Plevrasında Karşılaştırılması

Dr. Levent Elbeyli\*, Coşkun Öz Saraç\*\*, Dr. Koray Dural\*\*\*, Suna Erkılıç\*\*,  
Dr. Hikmet Yıldız\*, Dr. Maruf Şanlı\*, Dr. İpek Pınar\*\*

## ÖZET

Plevral yapışıklık oluşturmak üzere talk pudrası ve tetrasiklin köpeklerde intraplevral olarak kullanıldı. Bir grup (n=9) köpeğe 35 mgr/kg tetrasiklin 10cc serum fizyolojik ile sulandırılarak sağ plevral boşluğa verildi. İkinci gruba (n=9) ise 5 gr talk pudrası sol hemitoraksa göğüs tüpünden insüfle edildi. İşlemden ortalama 44 gün sonra hayvanlar öldürüldü. Plevral mesafe makroskopik olarak plöredezisin varlığı ve mikroskopik olarak fibrozis ve enflamatuvar değişiklikler açısından değerlendirildi. Talklı akciğerlerde belirgin plevral kalınlaşma ve yapışıklık mevcuttu. Intraplevral tetrasiklin enjeksiyonu makroskopik ve mikroskopik olarak plevral fibrozis oluşturması açısından çok etkili bulunmadı. Bu gözlemler sonucu plevral yapışıklık oluşturmak için 5 gr talkın plevral boşluğa insüfle edilmesinin emniyetli ve etkili bir prosedür olduğunu saptadık.

**Anahtar Kelimeler :** Plöredezis, talk, tetrasiklin

## GİRİŞ

Plöredezis bir prosedür olarak, sıklıkla tekrarlayan ve persistan spontan pnömotorakslarda veya kronik malign ve benign effüzyonlarda tedavi amacı ile ve yaşam kalitesini düzeltmek için uygulanmaktadır<sup>(1,2,3,4)</sup>. Plöredezis oluşturmak amacıyla torakotomi (bül rezeksiyonu, mekanik plevral abrazyon, plörektomi), tüp torakostomisi, torasentez, plöperitoneal şant kullanılan etkin yöntemlerdir<sup>(5)</sup>. Ancak bu prosedürlerin morbiditesinin yüksek oluşu, genel anestezi ve teknik ekipman gerektirmesi, daha ucuz ve uygulama kolaylığı nedeniyle kimyasal plöredezisi günümüzde ön plana çıkmıştır. Son dekatta tetrasiklin çoğunlukla plöredezis amacı ile kullanılmaya gelmiştir. Ancak parenteral tetrasiklin üretim ve teminindeki zorluklar alternatif sklerozan madde ihtiyacının doğurmaktadır. Bu amaçla nitrogen mustard, bleomycin, quinacrine, minocycline doxycycline kullanılmıştır<sup>(6)</sup>. Sklerozan maddelerin seçiminde, hasta yatağında ve drenaj tüpü ile uygulanabilme kolaylığı, önemli yan etkilere yol açmaması, kolay temini, etkinliğinin yüksek olması aranmaktadır. Talk bu ajanlara alternatif olarak günümüzde kullanıma girmiştir<sup>(7)</sup>.

Bu çalışmada plöredezis oluşturmak için en çok kullanılan tetrasiklin ve talkın plöredezis oluşturmadaki etkinliğinin deneysel olarak araştırıldı.

## SUMMARY

Talc and tetracycline was used intrapleurally for the creation of pleural adhesion in dogs. The first group (n=9) of dogs received tetracycline in the right pleural space at a concentration of 35mg/kg in 10 ml of saline solution. The second group (n=9) a poudrage containing 5 gm of talc was insufflated into the left pleural space through the chest tube. Mean fourthy-four days after the instillation, the animals were killed, and the pleural spaces were assessed grossly for evidence of pleurodesis and microscopically for evidence of fibrosis and inflammation. There were marked adhesions and pleural thickening in the talc insufflated lungs. The intrapleural injection of tetracycline was not very effective in creating pleural fibrosis, either grossly or microscopically. We conclude from these observations that the insufflation of 5 gm of talc into the pleural space is a safe effective procedure for pleural symphysis.

**Key words :** Pleurodesis, talc, tetracycline

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda resmi makamlardan temin edilen yaşları 3 ay 12 ay arasında değişen 18 melez köpek kullanıldı. Köpekler işlem öncesi aşılandılar ve 10 gün süre ile karantinaya alındılar. Köpeklerde 20 mgr/kg i.m ketamin hidrokloridin ve 5 mgr/kg i.m xylazin HCL ile anestezi sağlandı. İki eşit gruba ayrılan deneklerden I. Grup (n=9) sağ 7. İKA arka aksiller hattın 1.5 cm'lik cilt insizyonu ile interkostal adalelere kadar eksplore edildi. 16 G Cava-Fix kateter hemitoraksa (plevral boşluğa) konulup ilerletildi. Tüm köpeklere 35 mgr/kg veteriner oksitetrasiklin 10 cc serum fizyolojik ile sulandırılıp plevral aralığa verildi. Plevral dağılımı sağlamak için deneye değişik pozisyonlar verildi. Kateter işlem sonrası çekildi. II. Gruba (n=9) sol hemitoraks aynı lokalizasyondan 20 F size nelaton sonda ile baza! tüp torakostomisi uygulandı. 5 grlık poşetlerde buhar otoklavda sterilize edilmiş ticari talk pudrası 50cc lik enjektör içinde basınçlı olarak plevral boşluğa pulvarize edildi. Göğüs tüpü kapalı sualtı drenaj sistemine bağlanıp İntermittant -10cm H<sub>2</sub>O basınçla aspirasyon uygulandı. Tüpler hava drenajı kesilip minimal osilasyon ile 6-8 saat arasında çekildi. Her iki denek grubunda da postoperatif 24 saat içinde akciğer röntgenogramları alındı. Ameliyat sonrası rutin olarak 24 saat sürede 8 saat ara ile rektal ısıları ölçülüp kaydedildi. Deneklere preoperatif ve postoperatif olmak üzere iki kez 1 gr. i.m

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı

\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Ankara Numune Hastanesi Göğüs Cerrahi Uzmanı



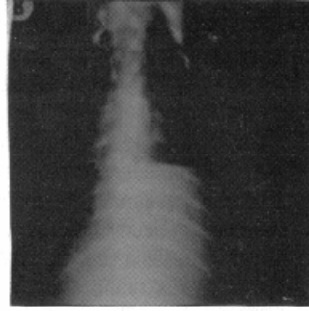
**Resim 1-** : tetrasiklin uygulanan deneğin histopatolojik kesitinde akciğer dokusu, visseral plevradan paryetal plevraya uzanan fibröz adezyon görülme (HEx100).

seftriakson uygulandı. Denekler granümatöz enflamasyon, odak ve plevral yapışıklık gelişiminin süre ve patolojik değerlendirilmesi göz önüne alınarak (8) ortalama 44 (en erken 21-en fazla 55) günde yüksek doz i.v pentotal ile feda edildiler. Eksploratris torakotomi ile plöredезisin etkisi değerlendirildi. Skorlama : 0= yapışıklık yok, 1+minimal yapışıklık mevcut, 2= yaygın yapışıklık mevcut olarak kaydedildi. Visseral ve pariyetal plevradan ve akciğer parankiminden biyopsi alınıp %95'lik alkol içinde patolojik değerlendirmeye gönderildi. Preparatlar Hematoksilen Eozin ile boyanıp ışık mikroskopu altında değerlendirildi.

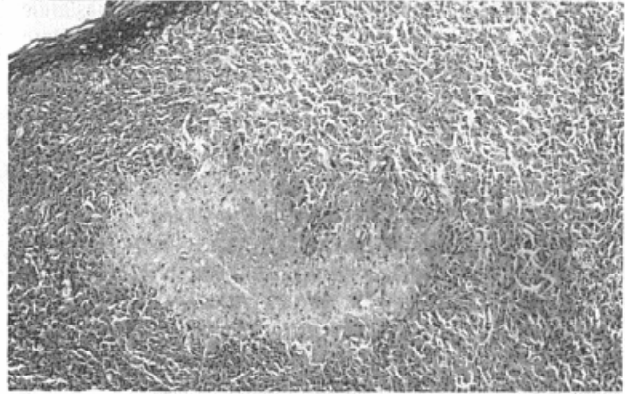
İstatistiki değerlendirme Chi Square testi ile yapılmıştır.

### BULGULAR

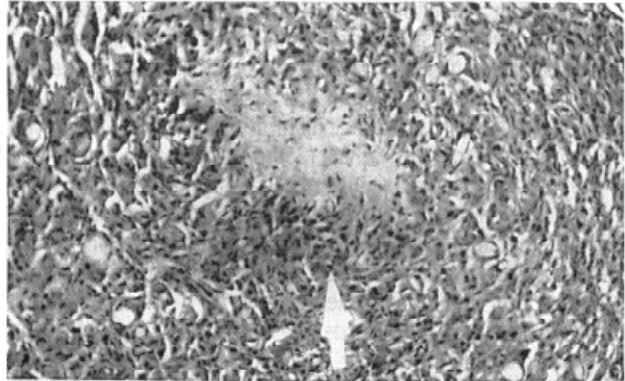
Tetracyclin ile plöredезis uygulanan gruptaki deneklerde postoperatif olarak çekilen tüm PA akciğer grafileri ekspansiyon olarak görüldü. I. gruptaki tüm hastalarda ilk 24 saat içinde ölçülen rektal ısı bir denek dışında (%11.1) normal (<38C) değerlerde idi. Subjektif olarak köpeklerde bir huzursuzluk saptanmadı. Makroskopik olarak torakotomide üç köpekte (3/9'unda, %33.3) plevral yapışıklığın varlığı saptandı. Diğer köpeklerde toraks bulguları normal olarak değerlendirildi. Plevral yapışıklığın makroskopik olarak saptandığı plevraların histopatolojik değerlendirilmesinde visseral ve pariyetal plevrada kalınlaşma ve fibrozis görüldü (Resim 1). Talk pudrası uygulanan ikinci gruptaki iki köpekte postoperatif ilk günde alınan göğüs röntgenogramlarında prosedür uygulanan hemitoraksta hidropnömotoraks saptandı. (Resim 2) Torasentez ve aspirasyon ile boşatıldı. Alınan plevral mayinin biyosimik değerlendirmesi sonucu eksüdatif özellikte olduğu saptandı. Kültürde üreme olmadı. Bu denekler torasentez sonrası ekspansiyon akciğer grafileri ile gözleme devam edildiler. Bu gruptaki beş köpekte (5/9'unda, %55.5) rektal ısı > 38.5 C üzerinde ve subjektif olarak huzursuz biçimde saptandılar. Her iki gruba rutin olarak 48 saat süre ile 2x1 ampul novalgine i.m yapıldı. 48 saat sonra klinik seyir normale döndü. Makroskopik olarak II. gruptaki tüm köpeklerde (9/9, %100) yaygın yapışıklık mevcuttu. Yapışıklık açısından I. grup ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0.01$ ) ( $p = 0.009$ ) bulundu.



**Resim 2-** : Talk uygulama sonrası gelişen hidropnömotoraks.



**Resim 3-** : Talk uygulama sonrası plevrada kalınlaşma ve fibrozis (HEx10)



**Resim 4-** : Talk ile plöredезis sonrası plevrada gelişen granümatöz odak (HEx100)

Histopatolojik değerlendirmede; pariyetal ve visseral plevrada, santralinde nekroz başlamış yabancı cisim granülasyon dokusu biçiminde idi (Resim 4). İki denekte bu bulgulara ek olarak plevral kalsifikasyon, pakiplörit mevcuttu.

### TARTIŞMA

Plöredезis işlemi; plevral effüzyonlarda ve pnömotoroksta etkili lokal tedavi olarak, plevral mesafenin tamamen boşaltılması ve daha sonra efektif sklerozan bir ajanın akciğerin

ekspansiyon olduğu durumda verilmesi esasında dayanır. Bu prosedürün amacı bir kimyasal plörit ile iki plevra yaprağı arasında yapışıklık oluşturarak plevral boşluğun oblitere edilip sıvı toplanmasının engellenmesidir<sup>(4)</sup>. Tetrasiklin plevral mezotelyal hücrelerde hasara yol açarak plevral fibrozis oluşumuna neden olmaktadır<sup>(8,10)</sup>. Talk ise uygulamadan sonra plevral yüzeyde kalmakta fibrinojenik reaksiyonu stimüle ederek pakiplörit oluşturmaktadır<sup>(11)</sup>. Bugünkü sklerozan ajanlarda tercih edilen, biriken çalışmaların önerdiği gibi tetrasiklin ve talktır. Çalışmamızda tetrasiklin uygulanan grupta düşük oranda plevral fibrozis ve yapışıklık gelişti. Uzun süre ucuz, yan etkisinin az oluşu ve tekniği nedeniyle tetrasiklin ve talktır. Çalışmamızda tetrasiklin uygulanan grupta düşük oranda plevral fibrozis ve yapışıklık gelişti. Son zamanlarda tetrasiklinin parenteral formunun teminindeki zorluk nedeniyle analogu olarak doxycycline kullanılmaktadır. Hurewitz ve arkadaşlarının deneyel olarak tetrasiklin ve doxycycline uygulananlarda yapışıklığın visseral plevradan parietal plevraya uzandığı, komplet ve kalın bir obliterasyonun olduğu belirtilmiştir. Histolojik olarak her iki plevrada kalınlaşma ve fibrozis olmaktadır<sup>(12,13)</sup>. Sahn tavşan plevrası üzerinde yüksek doz tetrasiklinin akut enflamatuar etkisini ve fibrozisi göstermiştir, düşük dozda (7mgr/kg) plevral tetrasiklin uygulanan deneklerde 34 gün sonra minimal plevral kalınlaşma oluşmuş, yüksek doz(35mgr/kg) uygulananlarda ise belirgin kalınlaşma ve yapışıklık gözlenmiştir<sup>(9,14)</sup>. Vargas ve arkadaşları yaptıkları deneyel diğer bir çalışmada tetrasiklinin bleomisine göre daha anlamlı fibrozis sağladığını göstermişlerdir<sup>(10)</sup>. Tetrasiklinin çabuk absorpsiyonu ve vücuttan atılımı nedeniyle adezyon etkisi düşük olmaktadır<sup>(15)</sup>. Köpeklerde toraks kavitesinin büyük olması yapışıklık oluşumunu güçleştirmekte, kullanılan dozların artırılmasını gerektirmektedir. Tetrasiklinin doz yüksekliği ile başarı arasında ilişki bazı otörlerce belirlenmiştir, ayrıca doz yüksekliğine bağlı minör yan etki olarak görülen ateş ve özellikle ağrı artmaktadır<sup>(16)</sup>. Almind ve arkadaşları pnömotorakslı olgularda plevral yapışıklık oluşturmak için tetrasiklin (20mlt SF+550mgr tetrasiklin) ve talk (250mlt SF+5gr talk pudrası) tüp torakostomisi ile kullanmışlardır<sup>(17)</sup>. Çalışmamızda tetrasiklini uygulanım kolaylığı nedeniyle bir kateter aracılığı ile plevral mesafeye tatbik edildi ve ortalama 400 mgr tetrasiklin verildi. Bizim çalışmamızda plöredezis yapmadaki etkinlik %34 olarak saptanırken, minör yan etkilerden ateş %11 oranında görüldü. Gravelyn tetrasiklin ile plöredeziste başarılı komplet rezolüsyonu %15.6 oranında saptamıştır. %43.8'inde kısmi yanıt, %40'ında ise sonuç başarısız bulunmuştur. Tetrasiklin ile plöredezis uygulanan grupta %36 oranında rekürrens saptanırken, talk uygulanan grupta %8 nüks olmuş, ağrı ve ateş açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>(16)</sup>. Olsen 390 olgulu spontan pnömotoraks serisinde torakoskopik olarak tetrasiklin ile plöredezis sonrası nüksü %16 olarak gözlemişlerdir<sup>(2)</sup>. Malign plevral effüzyonlarda ilk olarak tüp torakostomisini takiben, tetrasiklin geniş çapta uygulanmış gelmiştir. Ancak zaman içinde bu tedavideki başarısızlık oranı ek ajanların aranmasına neden olmuştur. Talk önceleri torakotomi yoluyla uygulanmış, ancak postoperatif sürenin uzunluğu, morbiditesi nedeniyle kabul görmemiştir. Aelony, Hartman ve

arkadaşları torakoskopi ile talk pulvarizasyonunun minimal morbidite ile başarılı sonuçlarını açıklamışlardır. Yapışıklık talkın enflamatuar etkisi ve fibrozis stimüle edici mekanizma ile olmaktadır. Hartman uygulamalarında 3,6 gr talk kullanmıştır. 39 hastasında talk uygulama sonrası herhangi bir pulmoner komplikasyon saptanmamıştır<sup>(11,18)</sup>. Bizde literatürde belirtilen dozlara uygun olarak tüp torakostomisi ile 5 gr talk uyguladık. Bu gruptaki plevral yapışıklık oranı ve plevral yapışıklığın yaygınlığını önceki çalışmalarla uyumlu idi. %100 'e ulaşan plevral adezyon etkinliğini saptadık. Tüp torakostomisi için kullanılan nelaton sondaya değişik pozisyonlar verilerek talkın daha homojen dağılımına çalışıldı. Webb, Özmen ve arkadaşları talk ile plöredezis uyguladıkları plevral effüzyonlu hastalarda nüks gözlememişlerdir. Talkın emniyetli, yeterli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak malign ve benign plevral effüzyonlarda uygulanabileceğini belirtmişlerdir. İntraplevral talk uygulamasında pulmoner parankimal lezyon tanımlanmamıştır<sup>(19)</sup>. McAlpine İngiltere'de tekrarlayan malign plevral effüzyonların tedavisinde klinik deneyimlerle ilgili yaptığı bir araştırmada toraks cerrahlarının internistlere oranla talkı tercih ettiklerini belirlemiştir<sup>(12)</sup>. Son yıllarda efektif plöredezis için torakoskopik yol ile talk uygulamaları ağırlık kazanmaktadır. Aelony'nin yaptığı çalışmada 2.5 gr talk kullanılmıştır. Yöntem emniyetli, insancıl, kısmen ağrısız ve ekonomik olarak görülmektedir. Yan etki olarak ateş saptanmış, ağrı ise hiçbir olguda görülmemiştir. Kendi çalışmamızda postoperatif ilk 24 saat içinde oluşan ateş yönünden talk uygulanan grupta bu yan etki tetrasiklin uygulanan gruba oranla yüksek bulundu. Talk sonrası major komplikasyonlar doza bağlı olarak görülmektedir. Rinaldo, Owens ve Rogers 10 gr talk uygulamışlar ve respiratuar distress saptamışlardır. 5 gr ve daha az dozlarda ise majör bir komplikasyon ve yan etki görülmemiştir<sup>(20)</sup>. Bresticker ve arkadaşları köpeklerde torakotomi ile değişik ajan ve yöntemleri karşılaştırmış, 165 mgr/kg tetrasiklin ve 1 gr talk kullanmışlardır. Denekler ortalama 30 günde feda edilmişlerdir. Mekanik abrazyon ve talk ile plöredezis sonucu oluşan adezyon daha dens ve keskin diseksiyon gerektirmiştir<sup>(21)</sup>. Mc Gahren ve arkadaşları domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada talk uygulanan plevra yapraklarında belirgin adezyon ve plevral kalınlaşma saptamışlardır. Histopatolojik değerlendirmede talk uygulanan grup ile kontrol grubu arasında akciğer parankimi açısından bir fark görülmemiştir<sup>(22)</sup>. Bizde de talk uygulaması sonrası her iki plevrada fibröz kalınlaşma olmuş, yabancı cisim granülasyon dokusu ve yapışıklık görülmüştür. Talk plöredezis akciğer parankimini etkilememiştir. Weissberg ve Ben - Zeev malign ve benign effüzyonlu, tekrarlayan pnömotorakslı, ampiyem ve şilitoraks tanısı alan 360 hastada talk plöredezis uygulamışlardır. Uygulama plöroskopi ve tüp torakostomisi ile iki değişik yöntemle ve 2 gr talk şeklinde olmuştur. Sonuçlar %84 oranında mükemmel saptanmıştır<sup>(21)</sup>.

Talkın diğer ajanlara göre yapışıklığı oluşturma ve kullanımı açısından birkaç avantajı vardır. Tetrasiklinin son yıllarda büyük bir popülaritesi mevcuttur, ve yaygın bir sklerozan ajan olarak kabul görmektedir. Ancak fazla ağrı oluşturmaktadır. Ayrıca tetrasiklinin etkisi %50'ye kadar inebilmektedir, halbuki bu etki talkta ortalama %90 olarak değerlendirilmektedir<sup>(2,16,17,18,19)</sup>.

Çalışmamız göstermiştir ki, tüp torakostomisi sonrası talk uygulaması, uygulama kolaylığı, maliyet düşüklüğü ve

teknığının yüksek oluşu nedeniyle tercih edilecek bir yöntem ve ajandır.

#### KAYNAKLAR

1. Brande P, Staelens I. Chemical Pleurodesis in Primary Spontaneous Pneumothorax. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1989;37:180-2.
2. Olsen PS- Anderson HO. Long Term Results After Tetracycline Pleurodesis in Spontaneous Pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1992;53:1015-7.
3. Vargas FS, Milanez JRC, Filomeno LTB, Fernandez A, Jatene A, Light RW. Intrapleural Talc for the Prevention of Recurrence in Benign or Undiagnosed Pleural Effusions. *Chest* 1994;106:1771-75.
4. Zaloznik AJ, Oswald McSG, Langin M. Intrapleural Tetracycline in Malignant Pleural Effusions. A Randomized Study. *Cancer*; 51:752-755.
5. Tsang V, Fernando HC, Goldstrow P. Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 1990;45:369-72.
6. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
7. Bethune N. Pleural Poudrage: New Techniques for Deliberate Production of Pleural Adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1935;4:251-261.
8. Hennigar GR. Drug and Chemical Injury Environmental Pathology (chapter 4). *Anderson's Pathology* (ninth Edition). Ed. John M. Kissane. Mosby Company, 1990 Vol I St. Louis Missouri.
9. Sahn SA, Good JT. The Effect of Common Sclerosing Agents on the Rabbit Pleural Space. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:65-67
10. Vargas FS- Wang NS, Lee HM, Gruer SE, Sassoon CSH, Light RW. Effectiveness of Bleomycin in Comparison to Tetracycline as Pleural Sclerosing Agent in Rabbits. *Chest* 1993;104:1582-84.
11. Aelony Y, King R, Boutin C. Thoracoscopic Talc Poudrage Pleurodesis for Chronic Recurrent Pleural Effusions. *Annals Intern Med* 1991;115:778-82.
12. McAlpine LG, Hulks G, Thomson NC. Management of recurrent malignant pleural effusion in the United Kingdom: survey of clinical practice. *Thorax* 1990; 45:699-701.
13. Hurewitz AN, Lidonici K, Wu C?L, Reim D, Zucker S. Histologic Changes of Doxycycline Pleurodesis in Rabbits. *Chest*; 106:1241-45.
14. Sahn SA- Potts' DE. The Effect of Tetracycline on Rabbit Pleura. *Am Rev Respir Disease* 1978;117:493-99.
15. Wooten SA- Barbarash RA, Strange C, Sahn SA. Systemic absorption of tetracycline and lidocaine following intrapleural instillation. *Chest*. 1988;94:960-3.
16. Gravelyn TR, Michelson MK, Gross BH- Sitrin RG. Tetracyclin Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions A 10- Year Retrospective Study. *Cancer* 1987;59:1973-1977.
17. Almind M, Lange P, Viskum K. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. *Thorax* 1989;44:627-30.
18. Hartman DL- Gaither JM- Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:881-6.
19. Webb WR, Özmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural Thorac Cardiovasc Surg 1992;103-881-6.
20. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc J. *Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:523-6.
21. Bresticker MA- Oba J, LoCicero J, Greene R. Optimal pleurodesis: a comparison study. *Ann Thorac Surg* 1993;55:364-66.
22. McGahren, ED, Teague WG, Flanagan T, White B, Rodgers BM. The Effects of Talc Pleurodesis on Growing Swine. *J Pediatric Surg* 1990;25:1147-51.
23. Weissberg D, Ben-zeev I. Talc Pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovas Surg* 1993; 106:689-95.