

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Plevral Glukoz ve Adenozin Deaminaz: İntraplevral Streptokinaz Sonrası Cerrahi Gereksinimini Öngören Belirteçler*

Ezgi DEMİRDÖĞEN¹, Aşlı Görek DİLEKTAŞLI¹, Hüseyin MELEK²,
Funda COŞKUN¹, Ahmet URSAVAŞ¹, Mehmet KARADAĞ¹, Ercüment EGE¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İntraplevral streptokinaz etkinliğinin incelenmesi amacıyla, enfekte plevral sıvıda intraplevral streptokinaz tedavi (İPST) takiben cerrahi ihtiyacı, opere olan ve olmayan olgularda plevral sıvı parametrelerinin bu ihtiyacı öngörmedeki etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Kliniğimizde beş yıllık periyotta İPST uygulanan olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Tüberküloz plörezi olguları çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen İPST uygulanmış 72 hastanın 58'i parapnömonik efüzyon (PPE), 10'u komplike parapnömonik efüzyon (KPE) ve 4'ü ampiyem idi. İPST sonrası 72.saat, 24.saat öncesi ile karşılaştırıldığında plevral sıvı drenajının anlamlı düzeyde arttığı gözlemlenmiştir [0 ml (0-1000) karşı 650 ml (0-2935), p<0.001]. Hastaların %76'sı cerrahi ihtiyacı olmadan başarılı bir şekilde tedavi edilmiş iken, %24'ünde intraplevral tedaviye rağmen cerrahi yapılmıştır. İki grupta İPST öncesi başlangıç plevral sıvı analizleri karşılaştırıldığında, opere olmayan grupta glukoz düzeylerinin daha düşük, plevral adenozin deaminaz (ADA) seviyesinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır [10 mg/dl (0-161) karşı 69 (5-148), 35 U/L (0-234) karşı 19 (3-82), p=0.026, p=0.003, sırasıyla]. İPST plevral drenajı artırıp, operasyon ihtiyacını azaltabilir. Bu çalışmada bulgular, İPST öncesinde plevral sıvı glukoz ve ADA düzeylerinin cerrahi gereksinimini, dolayısıyla İPST etkinliği ve başarısını tahmin etmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntraplevral streptokinaz. Parapnömonik efüzyon. Ampiyem. Plevral glukoz. Plevral ADA.

Pleural Glucose and Adenosine Deaminase: Surrogate Markers Predicting Requirement for Surgery Following Intrapleural Fibrinolysis

ABSTRACT

We aimed to assess clinical efficacy of intrapleural streptokinase, as well as to examine the relationship between the need for surgery following intrapleural streptokinase treatment (IPST) and, ability to predict surgery requirement of the pleural fluid parameters in operated and non-operated groups. We retrospectively analysed data of patients treated with intrapleural streptokinase, within a period of five years, in our clinic. Tuberculosis pleurosis cases were excluded. Seventy-two patients treated with intrapleural streptokinase were recruited. Of the patients 58 with parapneumonic effusion (PPE), 10 with complicated parapneumonic effusion (CPE) and 4 were diagnosed with empyema. A significant increase was observed when the pleural fluid drainage on the 72nd hour of IPST was compared to that measured 24 hours before treatment [0 ml (0-1000) vs. 650 ml (0-2935), p<0.001]. While 76% of the patients were successfully treated without need for surgery, 24% underwent pleural surgery despite intrapleural therapy. When the two groups were compared in terms of initial pleural fluid examination, it was found that pleural fluid glucose levels were lower and adenosine deaminase (ADA) values were significantly higher for the non-operated group, before IPST [10 mg/dl (0-161) vs 69 (5-148), 35 U/L (0-234) vs 19 (3-82), p=0.026, p=0.003, respectively]. IPST improves pleural drainage and may decrease the need for operative intervention. This study has suggested that pleural fluid glucose and ADA levels prior to intrapleural streptokinase administration can be used to predict need for surgery, and hence IPST efficiency and success.

Key Words: İntrapleural streptokinase. Parapneumonic effusion. Empyema. Pleural glucose. Pleural ADA.

Geliş Tarihi: 10.Mart.2020
Kabul Tarihi: 03.Nisan.2020

* Türk Toraks Derneği 2013 Yıllık Kongresi'nde (Nisan 2013, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0532 478 98 72
E-posta: demirdogenezgi@gmail.com

Plevral enfeksiyonlarda, enfekte plevral sıvının tedavisinde kapalı göğüs tüpü drenajı ve sistemik antibiyotikler kabul görmüş tedavilerdir. Tanıda gecikme, uygun antibiyotik tedavisinin uygulanamaması ve yetersiz drenaj morbidite ve mortaliteyi artırır^{1,2}. Komplike parapnömonik efüzyon (KPE) hızla ampiyem ile ilerleyebilir. Enfekte olmuş sıvının fibrin devinimindeki değişiklikler, fibrinöz birikintilere ve membran oluşumuna neden olur³. Bu olgularda, artmış

viskozite, bulanıklık ve fibrin birikimi nedeniyle basit göğüs tüpü drenajı yetersiz olabilir.

İntraplevral fibrinolitikler, plazmin üretimi ile, ve fibrinöz lokulasyon/septasyonları parçalayarak, dolayısıyla drenajı artırarak pleval efüzyon ve ampiyem tedavisinde yararlı olabilir⁴. İntraplevral fibrinolitik tedavi etkinliği konusunda uzlaşma olmamasına rağmen, en sık KPE ve ampiyem tedavisinde uygulanmaktadır. İntraplevral uygulamalarda kullanılan fibrinolitik ajanlar; ürokinaz, streptokinaz, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve t-PA/deoksiribonükleaz (DNaz) kombinasyonudur^{5, 6-13}.

İntraplevral fibrinolitik tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli faktörlerden biri pleval cerrahi gereksinimidir. Araştırmamızda, intraplevral streptokinaz tedavi (İPST) uygulanan pleval efüzyon olgularımızda, intraplevral streptokinaz sonrası sıvı drenajı, enfeksiyon parametreleri, hastanede yatış süresi, sağkalım ve operasyon ihtiyacı olup olmadığının değerlendirilmesi planlanmıştır. Ayrıca İPST sonrası operasyon olan ve olmayan olgularda, tedavi öncesi pleval sıvı parametrelerinin operasyon ihtiyacını öngörmedeki etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

1 Ocak 2007 - 31 Mart 2012 tarihleri arasında üniversite hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde İPST uygulanan tüm olgular retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır (karar numarası 2013-7/3). Tüberküloz plörezi olguları çalışma dışı bırakıldı. Olgular göğüs tüp torakostomi ile akciğeri ekspansiyon olmayan hastalardan oluşmakta idi. İPST endikasyonu, pleval sıvı analizi ve radyolojik görüntüleme ile belirlenmiştir. İntraplevral streptokinaz uygulaması için, septasyon olsun olmasın 24 saat boyunca 100 cc altında pleval sıvı drenajı olan ve akciğerin ekspansiyon olmadığı olgular seçilmiştir. MIST-1 çalışmasından uyarlanan intraplevral streptokinaz uygulama protokolüne uygun olarak, tüm vakalara göğüs tüpünden 30 ml % 0.9 NaCl içerisinde 250.000 uluslararası birim (IU) streptokinaz verilmiştir. Tüp iki saat boyunca klempelenmiş ve uygulama başına toplam 250.000 IU dozu aşılmamıştır⁵. İşlem, hastanın klinik durumu, akciğer grafisinde gözlenen ekspansiyon durumu ve önceki 24 saatte drene edilen pleval sıvı miktarına göre, maksimum 6 kez tekrarlanmıştır. Günlük drenaj 100 ml ve üzerinde seyrettiği sürece intraplevral streptokinaz dozları 12 saat aralıkla tekrar edilmiştir. Maksimum uygulanacak miktar 1.500.000 IU olarak belirlenmiştir. Pleval sıvı ve kan kültürü mikrobiyolojik incelemesi ile antibakteriyel tedavi tekrar düzenlenerek, C-reaktif protein (CRP) normale dönene kadar intravenöz antibiyotik tedavisine devam edilmiştir. Demografik özellikler, semptomlar, komorbiditeler, göğüs tüpü drenaj

süresi, streptokinaz dozları, komplikasyonlar kayıt altına alınmıştır. Ayrıca Biyokimyasal parametreler, toplam hücre sayısı ve pH seviyesini içeren pleval sıvı analizleri kaydedilmiş, ve pleval efüzyon sınıflaması Light kriterlerine göre yapılmıştır¹⁴.

Radyografik düzelme, total veya totale yakın akciğer ekspansiyonu olarak tanımlanmıştır. İntraplevral streptokinaz uygulaması sonrasında cerrahi gerekmeyen olgular başarılı tedavi edilmiş olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında 90 güne dek herhangi bir nedene bağlı ölüm, hastanede yatış süresi, drene olan pleval sıvı volümü (İPST uygulamasından 24 saat önce ve 72 saat sonra) ve inflamatuvar belirteçler kaydedilmiştir.

Tüm pleval sıvı analizleri, İPST uygulanmadan önce ölçülen parametrelerden oluşmaktadır. Yetersiz drenaj ve yetersiz ekspansiyon, persistan ateş ve diğer semptomların varlığı, yada İPST'ye rağmen radyolojik iyileşme gözlenmeyen olgular cerrahiye yönlendirilmiştir. Cerrahi kararı, vaka bazında gün gün yapılan klinik-radyolojik değerlendirmeler ve cerrahi kliniğinin yoğunluğuna göre alınmıştır. Hastalar, İPST sonrası opere edilen ve edilmeyenler olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta demografik ve klinik özellikler, İPST öncesi pleval sıvı analizleri karşılaştırma olarak değerlendirilmiştir.

Biyoistatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) nitel veriler için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı örneklemelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret sıra testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında başlangıç ölçüme göre yüzde değişim değeri (yüzde değişim=(son ölçüm - ilk ölçüm) / ilk ölçüm) hesaplanarak yapılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

Bulgular

Üniversite hastanesi göğüs hastalıkları kliniğinde Ocak 2007- Aralık 2012 yılları arasında İPST uygulanan toplam 72 pleval efüzyonlu hasta çalışmaya alındı. Olguların tanı anında yaşları ortanca değeri 54 (20-89 arasında) olup, % 74'ü (n = 53) erkek idi. En sık görülen semptomlar dispne, öksürük, ateş, balgam, yan ağrısı ve göğüs ağrısı idi (%64, %51, %40, %43,

İntraplevral Streptokinaz Tedavisi Sonuçları

%46, %14, sırasıyla). Hastaların demografik ve klinik özellikleri, plevral sıvı analizi, plevral efüzyon nedenleri, plevral efüzyon sınıflaması ve mortalite oranları Tablo I'de özetlenmiştir. Plevral sıvı kültürleri 20 olguda (% 31) pozitif idi. İlk streptokinaz dozu uygulaması sırasında, medyan serum CRP değerinin 10.7 mg/dl (0.3-45) olduğu görülmüştür. Hastaların 62'sinde toplam 1500 000 IU intraplevral streptokinaz (250 000 IU 12 saatte bir 3 gün boyunca) uygulandığı saptanmıştır.

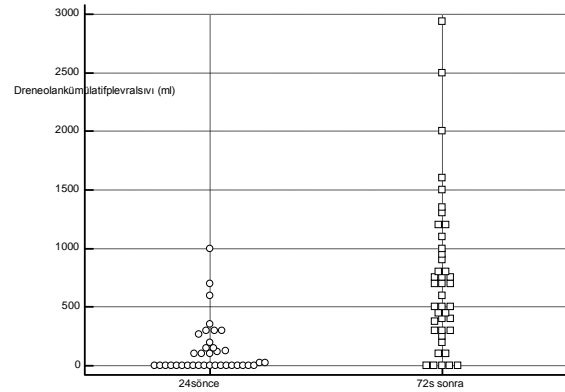
Tablo I. Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

Yaş - ortanca (min-max)	54 (20-89)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	19/53
Plevral efüzyon hemitoraks--n %	
Sağ	39 (54)
Sol	33 (46)
Komorbiditeler -no. %	
Yok	24 (33)
Diabetes mellitus	11 (15)
Koroner arter hastalığı	8 (11)
Hipertansiyon	3 (4)
Multiplmiyelom	2 (3)
Romatoidartrit	2 (3)
Kollajen doku hastalığı	2 (3)
Kronik böbrek yetmeliği	1 (2)
Diğer	19 (26)
Plevral efüzyonnedeni -n. %	
Parapnömonik efüzyon	58 (80)
Ampiyem	4 (6)
Komplike parapnömonik efüzyon	10 (14)
Light plevral efüzyon sınıflama -n. %	72
Sınıf 2	18 (25)
Sınıf 3	12 (16)
Sınıf 4	28 (39)
Sınıf 5	10 (14)
Sınıf 6	2 (3)
Sınıf 7	2 (3)
Plevral septasyon-n. %	
Evet	14 (19)
Hayır	58 (81)
Plevral efüzyon analizi- ortanca (min-max)	
Total BK sayısı (/mm ³)	3050 (20-326000)
pH	7.05 (5.6-8.0)
Glukoz (mg/dl)	14 (0-161)
LDH (IU/L)	2182 (7.3-57000)
Protein (g/dl)	4.5 (1.2-8.0)
Albumin (g/dl)	2.3 (0.4-4.1)
ADA (U/L)	30 (0-234)
Plevral drenaj süresi(gün)-ortanca (min-max)	14 (2-80)
Hemorajik komplikasyon -no.%	10 (14)
İPST sonrası cerrahi gereksinimi -no.%	
Evet	17 (24)
Hayır	55 (76)
Hastanede yatış süresi (gün)-ortanca (min-max)	20 (10-42)
İPST sonrası hastanede yatış (gün)-ortanca (min-max)	8 (1-30)
Hastane içi mortalite -n.%	4 (6)
30 günlük mortalite -n.%	3 (4)
90 günlük mortalite -n.%	5 (7)

BK: beyazküre, LDH: Laktatdehidrogenaz, ADA: Adenosindeaminaz, İPST: İntraplevral streptokinaz tedavisi

İntraplevral streptokinaz hastaların %76'sında (n = 55) etkili olmuştur. Bu hastalar opere edilmeden başarıyla tedavi edilerek taburcu edildi. Dört hasta hastanede kaldıkları süre içinde sepsis nedeniyle kaybedildi. Hastanede yatışta kaybedilen olguların 2'si opere olmayan olgular idi. İlk streptokinaz uygulamasının ardından medyan hastanede kalış süresi 8 gündü (1-30) olarak bulundu. Telefon görüşmeleri ile, olguların 64'ünde 30 günlük, 52'sinde 90 günlük sağ kalım bilgisine ulaşılabilmektedir. Bu verilere göre belirlenen, 30 ve 90 günlük mortalite oranları sırasıyla % 4 ve % 7 bulunmuştur (Tablo I).

İPST ile tedavi öncesi 24.saatteki drenaj, streptokinaz sonrası 72.saat sonundaki drenaj ile karşılaştırıldığında sıvı drenajında anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır [0 ml (0-1000), 650 ml (0-2935), p<0.001] (Şekil 1). Olguların hastaneye yattığı dönemde tedavi öncesi beyaz küre (WBC) (/mm³), CRP (mg/dl) değerleri taburculuk değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi ile klinik olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür [11.600 (1300-47500) karşı 7960 (2100-32000), p<0.001 ve 10 (0.3-45) karşı 4.8 (0.3-66), p<0.001, sırasıyla].



Şekil 1.

İPST öncesi ve sonrası plevral sıvı drenaj miktarının karşılaştırılması.

Minör plevral hemoraji komplikasyonu 10 olguda gözlenmiş olup hiçbirinde transfüzyon ihtiyacı olmamıştır. Bunun dışında streptokinaza bağlı sistemik yan etki kaydedilmemiştir.

Tüm hastalar İPST sonrası cerrahi olan (opere) ve olmayanlar (opere olmayan) olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların %76'sı cerrahi ihtiyacı olmadan tedavi edilmiş iken, %24'ü intraplevral tedaviye rağmen opere olmuştur. Yaş, cinsiyet, etkilenen taraf, septasyon varlığı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo II). Her iki grupta, İPST öncesi sıvı sonuçları karşılaştırıldığında opere olmayanların plevral sıvı glukoz değerleri anlamlı derecede daha düşük, adenosin deaminaz (ADA) düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur [10 mg/dl (0-161) karşı 69 (5-148), 35 U/L (0-234) karşı 19 (3-82), p=0.026, p=0.003, sırasıyla] (Tablo II).

Tablo II. Opere olan ve olmayan grupta plevral sıvı analizlerinin karşılaştırılması.

	Opereolan (N=17)	Opereolmayan (N=55)	p
Yaş -ortanca (min-max)	55 (24-73)	54 (20-89)	0.438
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	4/13	15/40	1.0
Plevral efüzyonhemitoraks-n. %			
Sağ	7 (41)	32 (58)	0.219
Sol	10 (59)	23 (42)	
Plevral septasyon-no. %			
Evet	3 (18)	11 (20)	1.0
Hayır	14 (82)	44 (80)	
Plevral efüzyonanalizi-ort (min-max)			
Total BK sayısı (/mm ³)	2080 (20-145000)	6595 (20-326000)	0.150
pH	7.30 (5.6-8.0)	7.00 (6.0-8.0)	0.182
Glukoz (mg/dl)	69 (5-148)	10 (0-161)	0.026
LDH (IU/L)	913 (7-17000)	2484 (82-57000)	0.054
Protein (g/dl)	4.5 (1.6-5.9)	4.5 (1.2-8)	0.600
Albumin (g/dl)	1.8 (0.7-3.6)	2.4 (0.4-4.1)	0.587
ADA (U/L)	19 (3-82)	35 (0-234)	0.003
Total İPST dozu (IU)- ortanca (min-max)	1.5×10 ⁶ (0.6×10 ⁶ - 1.5×10 ⁶)	1.5×10 ⁶ (1.25×10 ⁶ - 1.5×10 ⁶)	0.141
Plevral drenaj süresi (gün)-Med (min-max)	19 (3-27)	14 (2-80)	0.250
Plevral sıvıkültürü -n. %			
Pozitif	7 (41)	18 (33)	0.568
Negatif	10 (59)	37 (67)	
Plevral efüzyonnedeni-n. %			
PPE	15 (88)	43 (78)	0.754
KPE	2 (12)	8 (15)	
KPE	0 (0)	4 (7)	
Ampiyem			
Hastanede yatış süresi (gün)-ortanca (min-max)	20 (12-30)	20 (10-42)	0.852
30 günlük mortalite - no.%	1 (8) 2 (15)	2 (4) 3 (8)	0.500 0.589
90 günlük mortalite - no.%			

BK: Beyazküre, LDH: Laktatdehidrogenaz, ADA: Adenozindeaminaz, İPST: İntraplevral streptokinaz tedavi, PPE: Parapnömonikefüzyon, KPE: Komplikeparapnömonikefüzyon

Tartışma ve Sonuç

Kliniğimizde beş yıllık periyotta intraplevral streptokinaz uygulamaları incelendiğinde, tedaviden 24 saat öncesindeki plevral drenajın İPST sonrası 72. saatte anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Ayrıca hastaneye yatışta ve taburculuk öncesi CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı düşme olduğu gözlenmiştir. Takip eden dönemde olguların 17'sinde torakoskopik plevral dekortikasyon operasyonu uygulandığı belirlenmiştir. Opere edilen ve edilmeyen olguların İPST öncesi plevral sıvı analizleri karşılaştırıldığında, opere olmayanların plevral sıvı glukoz değerleri anlamlı derecede daha düşük, ADA düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Olguların hastane mortalitesi, 30 günlük ve 90

günlük mortalite ise %6, %4, %7 sırasıyla bulunmuştur.

Bugüne dek yapılmış küçük çaplı bazı araştırmalarda intraplevral fibrinolitik ajanların plasebo ile karşılaştırıldığında cerrahi gereksinimini azalttığı, radyolojik düzelmeye sağladığı ve enfekte plevral sıvının etkin drenajını sağladığı gösterilmiştir^{7,8,10-12}. Yapılan ilk randomize, çift kör çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında İPST'nin, cerrahi ihtiyacını, mortaliteyi ve hastanede yatış süresini azaltmadığı ve anlamlı radyolojik iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir⁵. Sözü geçen çalışmada streptokinazın etkin bulunmaması, enfekte sıvının göğüs tüpü drenajına dirençli olması ve, fibrin adezyonların lizisini sağlayan intraplevral streptokinazın püviskozitesini azaltmaması ile açıklanmaktadır^{5,15}. "Plevral Hastalıklar Kılavuzu", intraplevral fibrinolitiklerin rutin uygulamasını kanıt A düzeyi ile önermemektedir¹⁶. Ancak aynı kılavuzda, komorbiditeler ve cerrahi ünitesinde yoğunluk gibi sorunlar nedeniyle cerrahi uygulanamayacak olan, tüp drenaja dirençli, dispne ve solunum yetmezliğine neden olabilecek multiloküle plevral sıvı koleksiyonu olan hastalarda intraplevral fibrinolitik uygulamanın endike olabileceği belirtilmektedir.

Ampiyem gelişimi progresif bir süreçtir ve 3 evreden oluşmaktadır. Erken eksudatif evrede plevral sıvıda beyaz küre sayısı düşük, laktat dehidrogenaz (LDH) serum LDH'nin yarısından az, Ph ve glukoz düzeyleri normaldir. Bu evrede eksuda sterilidir ve olguların çoğunda göğüs tüpü drenaj gerekmemektedir. Uygun tedavi edilmediğinde basit parapnömonik efüzyon fibrinopürülan evreye ilerler. Organizasyon evresinden önce erken eksudatif evrede intraplevral fibrinolitik uygulamasının fibrin lokülasyonları parçaladığı, drenajı arttırdığı ve cerrahi drenaj ihtiyacını ortadan kaldırdığı düşünülmektedir^{3,17}. Retrospektif bir araştırmada KPE ve ampiyem tanılı olgularda erken dönemde intraplevral fibrinolitik kullanımının mortalitede azalma, cerrahisiz sağkalımda artış ve daha kısa süre hastanede yatış ile ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁸. Bizim araştırmamızda da operasyon ihtiyacı olmayan grupta tedavi öncesi plevral sıvı ADA düzeyleri daha yüksek ve plevral glukoz değerleri daha düşük bulunmuştur. Bulunan anlamlı fark, erken dönemde intraplevral streptokinaz uygulamasının cerrahi ihtiyacı azalttığı şeklinde yorumlanabilir. Plevral sıvı ADA ve glukoz düzeylerinin operasyon ihtiyacını, dolayısıyla İPST'nin başarısını öngörmeye katkı sağlayabileceği görüşündeyiz. Prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada, tüp torakostomi ve İPST kombinasyonu grubunda, sadece tüp torakostomi yapılan gruba göre tedavi yanıtı daha iyi, hastanede kalma süresi daha kısa ve mortalite daha düşük bulunmuştur⁶. Hangi olguya, ne zaman cerrahi gerektiğine dair objektif kriterler yoktur. Cerrahi müdahale için her araştırma kendi kriterlerini belirlemiş olsa da bu karar tüm çalışmalarda temel olarak, bizim çalışmamızda da oldu-

Intraplevral Streptokinaz Tedavisi Sonuçları

ğu gibi klinik yargıya göre verilmiştir. Kesin tedavi cerrahi olmakla birlikte, genel anestezi riskleri ve komorbiditeler nedeniyle yaşlı olgular cerrahi aday olamamaktadır. Torasik cerrahi merkezine sevk gecikme de sepsise sebep olabilmektedir. Intraplevral fibrinolitik tedavinin rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, özellikle erken evrede uygulanması, bu hasta grupları için iyi bir seçenek olabilir.

Çalışmamızda her iki grupta 30 günlük ve 90 günlük mortalite açısından fark saptanmadı. Üç ayrı metaanalizde de plevral fibrinolitik tedavinin mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür^{19,20,21}. Ancak Nielsen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yedi yıllık süreçte plevral ampiyem olgularında lokal fibrinolitik tedavi ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ters korelasyon bulunmuştur²². Bu çalışmadaki olguların çoğunda enfekte plevral örneklerin bizim olgularımızda gözlediğimiz gibi nonpürülan olduğu saptamıştır²².

Parapnömonik sıvıda yüksek plevral ADA düzeyleri yaygındır. Parapnömonik efüzyon (PPE) vakalarının kabaca 1/3'ü tüberküloz plörezi için belirlenmiş ADA sınır değerlerini aşmaktadır^{23,24}. Plevral sıvı ADA ≥ 40 U/L ve non-lenfositik olan tüberküloz plörezi ve PPE olgularının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, diğer araştırmalar ile uyumlu olarak bir hafta içinde yapılan ikinci torasentezde PPE tanılı olguların aksine, tüberküloz plörezi olgularının büyük çoğunluğunda efüzyonda lenfosit hakimiyetinin oluşmaya başladığı görülmüştür²⁵. Tekrarlanan torasentezlerde PPE olgularının çoğunda plevral sıvı ADA düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda operasyon ihtiyacı olmayan olgularda plevral ADA düzeylerinin daha yüksek olduğu düşünülürse erken dönemde uygulanan İPST'nin operasyon ihtiyacını azalttığı bilgisi desteklenmektedir.

Araştırmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle retrospektif dizaynı olası veri kaybına yol açmaktadır. Ayrıca randomize kontrollü bir çalışma olmadığından İPST etkisine dair kesin bir kanaate varılamaz. Standart protokol ve algoritmaların olmayışı nedeniyle uniform bir yaklaşım söz konusu olamamıştır. Klinik yaklaşım ve kararlar, klinisyenlerin ve hastaların tercihlerine göre uyarlanmıştır. Ayrıca plevral sıvı kültürlerinde kaydedilen yüksek üreme oranlarının muhtemel nedeni olan kontaminasyon oranları mevcut verilerle değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, ampiyem ve KPE olgularında antibiyotik ve göğüs tüp drenaja yanıt alınamıyorsa cerrahi müdahale önerilmektedir. Ancak komorbiditesi nedeniyle opere edilemeyecek hastalarda, cerraha ulaşmada güçlük çekiliyorsa ya da, ameliyat listesindeki yoğunluk nedeniyle kısa sürede opere edilemeyecek olgularda İPST fayda sağlayabilir. Ayrıca bu tedavi enfekte plevral sıvının drenajını kolaylaştırmak için bir alternatif olabilir. Operasyon ihtiyacının da İPST etkinliğinin saptanmasında önemli bir parametre olduğu gözününe alındığında, çalışmamız erken evredeki

KPE olgularında intraplevral streptokinazın daha başarılı olacağı görüşünü desteklemektedir. Bu çalışmada İPST öncesi plevral sıvı glukoz ve ADA düzeyleri ile operasyon ihtiyacının ve dolayısıyla İPST başarısının öngörülebileceği düşünülmüştür. Intraplevral tedavide yeni fibrinolitik ajanların etkinliği ve en iyi sonuç için ideal uygulama zamanını belirlemeye yönelik randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Güven Özkaya'ya katkıları için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Ashbaugh DG. Empyema thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. *Chest*. 1991 May;99(5):1162-5.
2. Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can Respir J*. 2008 Mar;15(2):85-9.
3. Idell S, Girard W, Koenig KB, McLarty J, Fair DS. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:187-194.
4. Janda S, Swiston J. Intrapleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2012 Aug;142(2):401-11.
5. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):865-74.
6. Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, Athanassiadi K, Skottis I, Lioulis A. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28: 599-603.
7. Thommi G, Shehan JC, Robison KL, Christensen M, Backemeyer LA, McLeay MT. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med*. 2012 May;106(5):716-23. doi: 10.1016/j.rmed.2012.02.005.
8. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, Van de Wal BW, Bolliger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170: 49-53
9. Tuncozgur B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, Dikensoy O, Topal M, Sanli M, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2001;55: 658-60.
10. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159: 37-42.
11. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax*. 1997;52: 416-21.
12. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax*. 2002;57: 343-7.

13. Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R, Popowicz N, Smith NA, Brockway B, et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov;11(9):1419-25. doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-329OC.
14. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest*. 1995 Aug;108(2):299-301.
15. Simpson G, Roomes D, Heron M. Effects of streptokinase and deoxyribonuclease on viscosity of human surgical and empyema pus. *Chest*. 2000 Jun;117(6):1728-33.
16. Davies HE, Davies RJ, Davies CW; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii41-53. doi: 10.1136/thx.2010.137000.
17. Sahn SA. Use of fibrinolytic agents in the management of complicated parapneumonic effusions and empyemas. *Thorax* 1998;53(Suppl 2):65S-72S.
18. Tsang KY, Leung WS, Chan VL, Lin AW, Chu CM. Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis: microbiology and predictors of adverse outcomes. *Hong Kong Med J*. 2007 Jun;13(3):178-86.
19. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Chest*. 2006 Mar;129(3):783-90.
20. Nie W, Liu Y, Ye J, Shi L, Shao F, Ying K, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J*. 2014 Jul;8(3):281-91. doi: 10.1111/crj.12068.
21. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; Apr 16;(2): CD002312.
22. Nielsen J, Meyer CN, Rosenlund S. Outcome and clinical characteristics in pleural empyema: a retrospective study. *Scand J Infect Dis*. 2011 Jul;43(6-7):430-5. doi: 10.3109/00365548.2011.562527.
23. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007;131:880-9.
24. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med*. 2010 Oct;21(5):419-23. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.011.
25. Lee J, Lee SY, Lim JK, Yoo SS, Lee SY, Cha SI, et al. Radiologic and laboratory differences in patients with tuberculous and parapneumonic pleural effusions showing non-lymphocytic predominance and high adenosine deaminase levels. *Infection*. 2015 Feb;43(1):65-71. doi: 10.1007/s15010-014-0697-y.