

## Tavşanlarda Plevral Sklerozan Ajan Olarak Klaritromisin

Birgül Kıran<sup>1</sup>, Mustafa Hikmet Özhan<sup>1</sup>, Ali Veral<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, <sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalları, İzmir

### ÖZET

Lokal inflamasyon ve kimyasal flebit klaritromisinin periferik ven yoluyla uygulanmasının komplikasyonlarıdır. İlacın bu özelliği plevra boşluğunda benzer etkilere neden olabilir. Bu çalışmada, hayvan modelinde plevral sklerozan ajan olarak klaritromisinin etkinliği ve tolerabilitesi araştırılmıştır. On adet tavşanın plevral boşluğuna klaritromisin 15 mg/kg dozunda ve kontrol grubunu oluşturan diğer 10 tavşana bleomisin 1 mg/kg dozunda verilmiştir. Tüm tavşanlar çalışmayı komplikasyonsuz olarak tamamlamıştır. Enjektörden 28 gün sonra tavşanlar öldürülmüş ve plevra boşluğu makroskopik ve mikroskopik olarak incelenmiştir. Makroskopik incelemede, klaritromisin verilen 10 tavşanın dördünde birkaç dağınık yapışıklık ve ikisinde inflamasyon ve fibrin depolanması bulguları gözlenmiştir. Mikroskopik incelemede ise klaritromisin verilen 10 tavşanın sekizinde visseral plevrada değişik derecelerde kalınlaşma ve fibrozis saptanmıştır. Bleomisin grubunda makroskopik olarak plevral boşluktaki yapışıklıkların yoğunluğu anlamlı olarak daha az bulunmuştur (p <0.05). Bu çalışmada, klaritromisinin tavşanlarda fibrozis oluşturmada bleomisininden daha etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Plöredez, klaritromisin, bleomisin, tavşan

*Toraks Dergisi, 2000;1(3):40-43*

### ABSTRACT

#### Clarithromycin As A Pleural Sclerosing Agent in Rabbits

Local inflammation and chemical phlebitis are the complications of clarithromycin administration via a peripheral vein. This feature of the drug may cause the same effect into the pleural space. We tested the tolerability and effectiveness of clarithromycin as a pleural sclerosing agent in an animal model. Clarithromycin at a dose of 15mg/kg was given into the pleural space of ten rabbits and ten more rabbits received bleomycin 1mg/kg as control. No animal loss has occurred. The rabbits were sacrificed 28 days after the injections and pleural space is macroscopically and microscopically examined. The macroscopic examination showed evidence of inflammation and fibrin deposition in two and few scattered adhesions in four of ten rabbits that received clarithromycin. Thickening of visceral pleura and fibrosis at different degrees were detected in 8 of ten rabbits in the microscopic examination of clarithromycin-administrated animals. On macroscopic observation the density of the adhesions in the pleural space was significantly less in bleomycin group (p< 0.05). Our results suggest that clarithromycin is a well-tolerated agent for pleurodesis and is more effective than bleomycin in creating fibrosis in rabbits.

Key words: Pleurodesis, clarithromycin, bleomycin, rabbit

### GİRİŞ

Plöredez, tekrarlayan malign plevral sıvılar ve pnömotoraksta uygulanan semptomatik bir tedavi yöntemidir. Plöredez, göğüs tüpü ya da torakoskop aracılığıyla plevral boşluğa sklerozan ajan verilmesidir. Başarı oranları kullanılan ajana, dozuna ve uygulanan tedavi yöntemine bağlıdır [1].

Son 15 yıldır kimyasal plöredez oluşturmak için en sık

kullanılan ajanlar tetrasiklin, doksisisiklin ve *C. parvum*'dur [2,3,4]. Bununla birlikte, bu ajanlar birçok ülkede piyasada bulunmamakta ve etkinliklerinin talktan daha düşük olduğu bildirilmektedir.

Toz olarak torakoskopik yolla veya sulandırılmış formunda tüp torakostomi yolu ile uygulanabilen steril ve asbestsiz talk, plöredez oluşumunda tetrasiklin veya antineoplastik ajanlardan daha etkili ve ucuzdur. Talk ile plöredezin başarı oranları, torakoskopi ile uygulandığında %100'e ulaşabilmektedir [5]. Bununla birlikte, torakoskopinin genel aneste-

Yazışma adresi:

Dr. Mustafa Özhan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD 35100 İzmir

zi gerektirmesi ve hastanede kalış süresini uzatması gibi dezavantajları vardır [6]. Ayrıca, talk birçok ülkede ticari olarak bulunmamakta ve kullanımında önemli yan etkiler, özellikle doza bağlı olarak oluşan Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) bildirilmektedir [7].

Malign plevral sıvılarda, antineoplastik ajanlar sıklıkla tercih edilmektedir. Bu ajanlar; tiotepa, 5-fluorourasil, bleomisin, doksorubisin, etoposid ve radyasyondur. Antineoplastik ajanların plevral sıvıları kontrol altına almadaki başarı oranları %25-85 arasında değişmektedir [8]. Bleomisin insanlarda en etkili ajan olduğu, ancak farelerde plevral boşluğa enjekte edildiğinde fibrozis oluşturmada başarısız olduğu gösterilmiştir [9].

Bu nedenlerle, ülkemizde plöredez için daha etkili, daha ucuz, daha kolay bulunabilir bir ajana gereksinim vardır. Klaritromisin, infeksiyonlarda yaygın kullanılan etkili bir antimikrobik ajandır [10]. Klaritromisin'in İV uygulanması lokal inflamasyon, ağrı ve bazen periferik venlerin inflamasyonuna neden olabilir. Bu iritasyon özelliği, plöredez için istenen bir özelliktir ve bu bize ilacın İV formunun endikasyonları dışında plöredez amaçlı kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın amacı, klaritromisin'in tavşanların plevra boşluğunda inflamasyon ve fibrozis yapabilme yeteneğinin değerlendirilmesi, sklerozan ajan olarak güvenliliğinin ve tolerabilitesinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada, ilacın etkinliği bleomisinle karşılaştırılmıştır. Bleomisin'in tavşanlarda plöredez oluşturmada etkisiz bir ajan olduğu gösterilmiştir olması nedeniyle kontrol ilacı olarak seçilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 3-4 kg ağırlığında 20 tavşan üzerinde yapılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda kullanılmış olan yöntemin benzeri uygulanmıştır [11,12]. Tavşanlar 35 mg/kg ketamin hidroklorid ile anestezi sağlandıktan sonra sağ göğüs duvarına steril şartlarda 3 cm'lik kesi yapılarak, parietal plevranın izlenmesini sağlayacak kadar disseke edilmiştir. Paryetal plevraya 25 G kateter ile ilaç dikkatli bir şekilde enjekte edildikten sonra kas ve deri tabakaları kapatılmıştır.

Tavşanlar iki gruba ayrılmıştır. On tavşandan oluşan ilk gruba klaritromisin 15 mg/kg dozunda (pH=5.00) intraplevral olarak enjekte edilmiştir. Yine 10 tavşandan oluşan ikinci gruba ise bleomisin 1 mg/kg dozunda verilmiştir. İlaçlar bakteriyostatik salin solüsyonuyla total 2 mililitreye seyreltilmiştir.

Tüm tavşanlar 28 gün sonra kulak venine letal dozda fenobarbital enjeksiyonuyla öldürülmüştür. Toraks kafesi blok halinde çıkarılarak plevra boşluğu bilateral disseke edilmiş ve makroskopik olarak incelenmiştir. Nekropsi, patoloji kliniğinden hangi ajanın kullanıldığını bilmeyen bir kişi tarafından yapılmıştır. Plöredez derecesi, makroskopik olarak şu

ölçeğe göre belirlenmiştir: 0= normal plevra boşluğu, 1= yapışıklık olmadan plevral boşluğun inflamasyonu, 2= birkaç dağınık yapışıklık, 3= yaygın dağınık yapışıklık, 4= plevra boşluğunun plevral yapışıklıklarla tamamen oblitere olması.

Daha sonra her iki hemitorakstan parietal, visseral plevra ve akciğerden örnekler alınarak %10'luk formalin solüsyonunda bekletilmiştir. Tüm örnekler hemotoksilen eozinle boyanarak histolojik inceleme yapılmıştır. Mikroskopik bulgular; hiç yok, minimal, hafif, orta ve belirgin inflamasyon ya da fibrozis olarak 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Bu çalışma, hayvanların bakım ve kullanımı konusunda hastane kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bulgular, Fisher non-parametrik kesin olasılık testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

## SONUÇLAR

Klaritromisin ve bleomisin'in intraplevral uygulanması tüm hayvanlar tarafından iyi tolere edilmiştir. İnfeksiyon veya ilaç uygulanmasına bağlı nedenlerle hayvan ölümü görülmemiştir.

Klaritromisin verilen 10 tavşanın beşinde, birkaç dağınık yapışıklık (skor 2) ve birinde de makroskopik bakıda inflamatuar plevra kalınlaşması (skor 1) saptanmıştır. Şekil 1'de klaritromisin verilen bir tavşanın makroskopik toraks görünümü gösterilmiştir. Bleomisin verilen 10 tavşanın ikisinde inflamasyon belirtileri olarak yorumlanan kızarıklık ve fibrin depolanması saptanmıştır. Makroskopik incelemede yapışıklık saptanan tavşan sayısı, bleomisin grubu (0/8) ile karşılaştırıldığında klaritromisin verilen tavşanlarda (5/9) daha fazla bulunmuştur (p <0.05). Makroskopik inceleme sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Klaritromisin ile plöredez uygulanan bir tavşanın toraks boşluğunun makroskopik görüntüsü. Sağ plevral boşluktaki yapışıklıklar okla gösterilmiştir (skor 2).

**Tablo 1. Sklerozan ajanların intraplevral verilmesinden 28 gün sonra izlenen makroskopik bulgular**

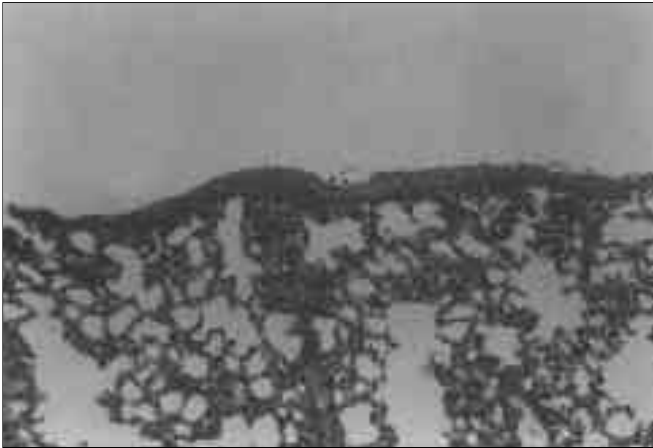
Skor	Klaritromisin (n=10)	Bleomisin (n=10)
0	4 (%40)	8 (%80)
1	1 (%10)	2 (%20)
2	5 (%50)*	0
3	0	0
4	0	0

\* p <0.05, Bleomisin grubu ile karşılaştırıldığında

Mikroskopik incelemede, klaritromisin verilen iki tavşanda skor 4, iki tavşanda skor 2 ve dört tavşanda skor 1 değişiklikler izlenmiştir. Bleomisin verilen tavşanlardan dördünde skor 1, birinde skor 2 ve birinde de skor 3 bulguları saptanmıştır. Bleomisin verilen 10 tavşanın 4'ünde mikroskopik olarak hiç değişiklik saptanmamıştır. Şekil 2'de klaritromisin verilen bir tavşanda visseral plevranın mikroskopik görünümü gösterilmektedir. Tablo 2'de çalışma grubundaki tavşanların mikroskopik inceleme sonuçları özetlenmiştir. Her iki grupta mikroskopik değişiklikler düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, klaritromisinin intraplevral uygulamada tavşanlar tarafından iyi tolere edilen bir ajan olduğunu göstermek-



**Şekil 2.** Klaritromisin ile plörediz uygulanan bir tavşanın visseral plevrasının fotomikroskopik görüntüsü. Plevral dokudaki ılımlı kalınlaşma ve fibrozis dikkat çekicidir (Hemotoksilen-eozin boyama, x 40)

**Tablo 2. Sklerozan ajanların intraplevral verilmesinden 28 gün sonra izlenen mikroskopik bulgular**

Skor	Klaritromisin (n=10)	Bleomisin (n=10)
0	2 (% 20)	4 (% 40)
1	4 (% 40)	4 (% 40)
2	2 (% 20)	1 (% 10)
3	0	1 (% 10)
4	2 (% 20)	0

tedir. Ayrıca, klaritromisinin tavşanların plevral boşluğuna enjekte edilmesinin makroskopik düzeyde anlamlı derecede plörediz oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Klaritromisin, intraplevral uygulanan bleomisinle karşılaştırıldığında, fibrojenik aktivitesinin daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak, çeşitli ajanların değişik türlerde farklı plevral reaksiyonlara neden olması klaritromisinin diğer canlılardaki plevral fibrojenik aktivitesi hakkında yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Klaritromisin toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarında sıklıkla kullanılan etkili ve pahalı olmayan antimikrobik bir ajandır. İlacın parenteral yolla uygulanması, bazen uygulandığı damarda inflamasyona neden olabilmektedir. Bu yan etkinin nedeni çok iyi anlaşılmamakla birlikte, muhtemelen ilacın dilüsyonunda kullanılan solüsyonun pH derecesi ile ilişkili olabilir.

Klaritromisinin plörediz oluşturmadaki etkili dozu bilinmemektedir. Bu çalışmada intraplevral uygulanan klaritromisin dozu, bu konuda yapılan başka çalışma olmaması nedeniyle, standart antimikrobik dozu olan 15 mg/kg olarak belirlenmiştir. Daha yüksek dozlarda, daha fazla fibrinogenik aktivitesinin olması mümkündür.

Carvalho ve ark. [13], sklerozan ajan olarak intraplevral eritromisin uygulanan 17 tavşanda visseral plevrada, tedavi edilmeyen ya da salin uygulananlarla karşılaştırıldığında 10 kat daha fazla kalınlaşma olduğunu saptamışlardır. Eritromisinin tetrasiklinle karşılaştırılabilecek düzeyde plevral skleroz yapabildiğini ve potansiyel sklerozan ajan olarak kullanılabilceğini öne sürmüşlerdir.

Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda, tavşanlarda nitrojen mustard'ın en az sitarabin ve dakarbazin kadar sklerozan özelliğinin olduğu saptanmıştır. Marchi ve ark. [14], nitrojen mustard'ın 0.8 mg/kg dozunda intraplevral enjeksiyonunun, tavşanlarda diğer ajanlarla karşılaştırıldığında, makroskopik ve mikroskopik plörediz oluşturduğunu göstermiş-

lerdir. Nitrojen mustard tavşanların %62'sinde plevral boşluğunun tam obliterasyonuna neden olmuştur. Bizim çalışmamızda da klaritromisin enjekte edilen tavşanların %60'unda plevral değişiklikler saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları antineoplastik ajanlarla karşılaştırılabilir düzeydedir.

Bu çalışmada, kontrol ajanı olarak bleomisin tercih edilmiştir. Bleomisin antineoplastik etkisinden çok sklerozan etkiye bağlı plöredez oluşturan antitümör bir ajandır. Bleomisinin 1 mg/kg dozunda intraplevral uygulanması, malign plevral sıvıların %44-80'inde tam yanıt oluşturmaktadır (17). Bununla birlikte, bleomisinin tavşanlarda benzer fibrojenik etkisi görülmez. Vargas ve ark (9), 12 tavşanın 11'inde 1.5-3 Ünite/kg dozunda bleomisin intraplevral uygulamasının gros inflamasyon ve fibrozis oluşturmadığını göstermişlerdir. Sadece bir tavşanda sınırlı derecede inflamasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bleomisin verilen 10 tavşanın sadece ikisinde makroskobik olarak inflamasyon ya da fibrozis bulgusu saptanmıştır. Yine, Vargas ve ark. [18], normal tavşanlarda *C. parvum* ve tetrasiklinin plöredez oluşturmadaki etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, *C. parvum*'un 4 ve 8 mg dozlarında fibrojenik etkilerinin olmadığını gözlemişlerdir. *C. parvum* dozunun yetersiz olması ya da bu tavşanlarda malign durum olmaması gibi nedenlerle etkisiz olabileceği belirtilmiş ve *C. parvum* un pnömotoraks ya da malign olmayan plöredezlerde sklerozan ajan olarak önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır.

Plöredez ajanların çoğu intraplevral uygulanmasından sonra ağrıya neden olur. Özdemir ve ark. [19] tavşanlarda talk, oksitetrasiklin ve talk-oksitepasiklin kombinasyonu ile oluşan plöredezi karşılaştırdıkları çalışmalarında oksitetrasiklini tek ya da kombinasyon halinde alan tavşanlarda, morbidite ve mortalitenin daha yüksek olduğu, talk içeren gruplarda doza bağlı olarak plöredezin daha etkili olduğu, oksitetrasiklinin plöredezi artırmakla birlikte, yan etkilerinin fazla olması nedeniyle, tek başına yüksek doz talk uygulanmasının daha uygun olacağı sonucuna varmışlardır. Bizim deneyimlerimizde intraplevral uygulamadan sonra hayvanların davranışlarında herhangi bir anormallik gözlenmemiştir. Ampiyem ve lokal infeksiyonlar, plöredezin nadir komplikasyonlarıdır, ancak infeksiyon talkın sulandırılmış uygulamasını takiben %11 ve pudra uygulamasını takiben %3 kadar yüksek düzeyde görülebilmektedir [15,16]. Bu çalışmada ise, hiçbir tavşanda işlem sonrası 28 günde infeksiyon belirtisi gözlenmemiştir.

Bu çalışmada kullanılan metodun zorluğu, ilacın uygulanması sırasında pnömotoraks ya da hemotoraks olasılığının yanlış negatif ya da pozitif sonuçlara neden olabilmesidir. İlacın uygulanmasından en az 5 dakika sonra parietal plevra ve akciğerin hareketleri gözlenmiş ve açılan sahada işlem sı-

rasında pnömotoraks ya da hemotoraks bulgusu saptanmamıştır. Ayrıca pnömotoraks olasılığını dışlamak için cerrahi sonrası göğüs radyografisi de çekilmiş ve hiçbir hayvanda pnömotoraks saptanmamıştır.

Plevral boşluğa göğüs tüpü uygulaması ajanın sklerozan kapasitesini artırabilir. Ancak, tavşanlarda uzun süreli göğüs tüpü uygulaması olanaksız olduğundan klaritromisinin göğüs tüpüyle verilmesi durumundaki etkisi test edilememiştir.

Bu çalışma bulgularıyla, klaritromisinin plevral fibrozis yapma potansiyelinin bulunduğu ve ciddi yan etkilerin gelişmemesi nedeniyle güvenilir bir ajan olduğu saptanmıştır. Klinik uygulamaya geçmeden önce, plevral skleroz oluşturmak için etkili dozu ve uzun süreli etkinliğinin saptanması için daha fazla hayvan çalışmasına ihtiyaç vardır. Klaritromisin, özellikle görece olarak daha ucuz olması ve kolayca ulaşılabilir olması nedeniyle ilgi çekicidir.

## KAYNAKLAR

1. Light RW, Vargas FS. Pleural sclerosis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Lung* 1997;175:213-23.
2. Heffner JE, Standerfer RJ, Torstveit J, Unruh L. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest* 1994;105:173-77.
3. Light RW, Wang NS, Sassoon SCH, et al. Comparison of effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1994; 106:577-82.
4. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
5. Hausheer FH, Yarbo JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1985;5:24-28.
6. Webb WR, Ozman V, Moulder PV. Ionized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:881-86.
7. Rinaldo J, Owens G, Rogers R. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural installation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:523-26.
8. Lynch JT. Management of malignant pleural effusions. *Chest* 1993; 103:385S-389S.
9. Vargas FS, Wang NS, Lee HM, et al. Effectiveness of bleomycin in comparison to tetracycline as pleural sclerosing agent in rabbits. *Chest* 1993;104:1582-84.
10. Neu HC, Chick TW. Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. *Chest* 1993; 104:1393-99.
11. Light RW, Wang NS, Sassoon CSH, et of. Comparison of the effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1994;106:577-82.
12. Light RW, Vargas FS, Sassoon CSH, et al. Induction of a pleurodesis by the intrapleural injection of talc slurry in rabbits. *Chest* 1993;104:161S.
13. Carvalho P, Knight LL, Olson RD, et al. Effects of erythromycin on the rabbit pleura: its potential role as a pleural sclerosant. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1228-32.
14. Marchi E, Vargas FS, Teixeira LR, et al. Comparison of nitrogen mustard, cytarabine and dacarbazine as pleural sclerosing agents in rabbits. *Eur Respir J* 1997;10:598-602.
15. Sorenson PG, Svendsen TL, Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without installation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 131-5.
16. Todd TRJ, Delarue NC, Ilves R, et al. Talc poudrage for malignant pleural effusions. *Chest* 1980; 78: 542-43.
17. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. *Chest* 1991; 100: 1528-35.
18. Vargas FS, Wang NS, Teixeira LR, et of. Corynebacterium parvum versus tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Eur Respir J* 1995; 8: 2174-77.
19. Özdemir H, Soysal Ö, Kuzucu A, Özen S. Tavşanlarda talk, tetrasiklin ve talk-tetrasiklin kombinasyonu ile plöredezis. *Solumum Hastalıkları* 1999; 10 :343-8.