

Otuz haftalık prematüre bir olguda gelişen rezistan atelektazide rhDNase kullanımı

Use of rhDNase in a 30-week premature baby with resistant atelectasis

Midhat KUŞKAYA

Özel Avrupa Şafak Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Atelektazi, akciğerin tamamı veya bir parçasının kollabe olması olarak tanımlanır. Bu durum, genellikle birçok akciğer ya da göğüs hastalıkları ile birlikte ve altta yatan hastalığın belirtileri ile birlikte belirgin hale gelir. Mukus plaklarında oldukça fazla miktarda deoksi ribonükleik asit (DNA) bulunur. Rekombinan insan DNase'ı (rhDNase) mukustaki ekstraselüler DNA'yı parçalayarak, mukusu yapışkan ve koyu bir jelden akışkan sıvıya çevirir. Yenidoğanlarda dirençli atelektazilerdeki geleneksel tedavi yöntemlerinin yetersizliği, güvenli ve etkin yeni tedavi yöntemleri arayışına neden olmuştur. Bu makalede 30. gestasyon haftasında doğan ve yatışının 15. gününde atelektazi tespit edilen, dirençli atelektazisi nedeniyle inhale rhDNase ile tedavisi yapılan bir olgu ele alınarak, prematüre bebeklerde rhDNase kullanımının tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Atelektazi, rhDNase, yenidoğan, prematüre

ABSTRACT

Atelectasis is defined as partial or complete collapse of one lung. This condition generally accompanies many lung or chest diseases, and becomes manifest with the symptoms of the underlying disease. Mucous plugs contain a lot of deoxyribonucleic acid (DNA). Recombinant human DNase (rhDNase) liquefies the extracellular deoxyribonucleic acid (DNA) in mucous plugs and transforms it from a viscous gel to a flowing liquid. Limited therapeutic options in newborns with resistant atelectasis created the need for a new treatment which would be safe and effective. In this article, a 30-week premature baby who was diagnosed as atelectasis and hospitalized 15th day after birth and treated with a non-invasive nebulized rhDNase is presented, and discussion of rhDNase treatment in newborns is aimed.

Key words: Atelectasis, rhDNase, newborn, premature

Alındığı tarih: 07.03.2012

Kabul tarihi: 05.04.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Midhat Kuşkaya,
Maden Mah. Boğaziçi Cad. Efsun Sok. No:10,
Sarıyer-34450-İstanbul
e-mail: mithatkuskaya@mynet.com

GİRİŞ

Atelektazi, hava yollarının yetersiz ekspansiyonu nedeniyle akciğer parankiminde hacim kaybı olmasıdır. Atelektazi nedeniyle kanın oksijenlenmesi azalmış, enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır.

Koyu ve akışkan olmayan mukus plaklarının hava yollarını tamamen tıkaması yenidoğan yoğun bakım-

larında tedavi güçlüğü yaratan önemli bir sorundur. Pulmoner enfeksiyonlar veya diğer solunum yolları hastalıkları sonucu oluşan inflamasyon sırasında nötröfillerin hava yollarına invazyonu, ayrıca proteolitik enzimler ve oksidan maddeler mukus plaklarının oluşmasına neden olur. Dejenere olmuş nötröfillerdeki DNA molekülleri, mukusun daha koyu ve akışkan olmayan bir hale gelmesine önemli ölçüde katkıda

bulunur ⁽¹⁾.

Rekombinan insan DNase'ı (rhDNase) mukustaki ekstraselüler DNA'yı parçalayarak sulandırır ve onu yapışkan bir jelden akışkan sıvıya çevirir. Son yıllarda nebül formdaki ve inhalasyon yoluyla uygulanan rhDNase, yoğun bakım ünitelerinde başta kistik fibrosis olgular olmak üzere, diğer solunum sistemi hastalıklarında da kullanılan bir tedavi yöntemi olmuştur ^(2,3).

Yenidoğanlarda ve özellikle prematüre olgularda, dirençli atelektazilerdeki geleneksel tedavi seçeneklerinin yetersizliği, güvenli ve etkin yeni tedavi yöntemleri arayışına neden olmuştur. Yenidoğan atelektazilerinde rhDNase kullanımı, bu yeni yaklaşımlardan bir tanesidir.

Prematüre olgumuz, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan ve RDS tanıları ile izlendi. İzlem sırasında 10 gün mekanik ventilasyon tedavisi aldıktan sonra, postekstübasyon 5. gününde atelektazi gelişti. Geleneksel yöntemlere yanıt alınamayan hastaya, rhDNase inhalasyon yoluyla kullanıldı. Bu makalenin amacı, yenidoğan bebeklerin izlemi sırasında dirençli atelektazi geliştiğinde; geleneksel yöntemlere yanıtız olgularda, invaziv olmayan yöntemle inhalasyon yoluyla verilebilen ve tedavi başarı oranı yüksek olan rhDNase tedavisinin tartışılmasıdır.

OLGU SUNUMU

Hastamız 35 yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 30. gebelik haftasında, 790 gr ağırlığında sezaryen ile erkek ve ikiz eşi olarak doğdu. Doğduktan hemen sonra başlayan solunum sıkıntısı ve çekilmeli solunum nedeniyle endotrakeal entübe edilerek SIMV modunda ventile edilmeye başlandı. Hastanın akciğer grafisinde tip 3 RDS bulguları olması üzerine sürfaktan uygulandı. Altı saat sonra çekilen kontrol akciğer grafisinde RDS bulgularının gerilediği görüldü. Sürfaktan dozu yinelenmedi. İlk yatış grafi bulgularında atelektazi görülmedi. Hastaya mekanik ventilasyon uygulandığı dönemde ampisilin ve amikasin ikili antibiyoterapi başlandı. Alınan hemokültürde ve

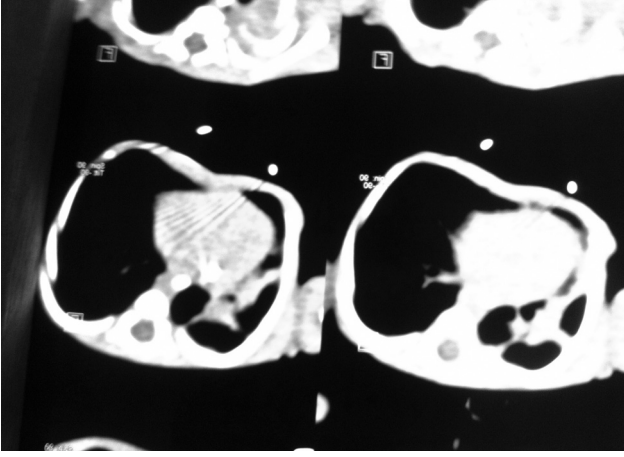
diğer kültürlerinde üreme olmadı. Yedinci günde antibiyoterapi kesildi. Mekanik ventilasyon tedavisi sonrası ekstübe edildikten sonra 48 saat Nazal CPAP tedavisi aldı. Bu dönemde çekilen akciğer grafilerinde atelektazi bulgusu görülmedi.

Hastanın prenatal düzenli izlemlerinde patolojik bulgu saptanmamıştı. Mekanik ventilasyon tedavisi sonlandırıldıktan 5 gün sonra (hastanın doğum sonrası 15. gününde), başlık ile oksijen tedavisi alırken sağ akciğer oskültasyonunda solunum seslerinin alınmadığı saptandı. Çekilen akciğer grafisinde sağ akciğerde total atelektazi, mediastanda sağa şift ve solda havalanma artışı gözlemlendi (Resim 1).

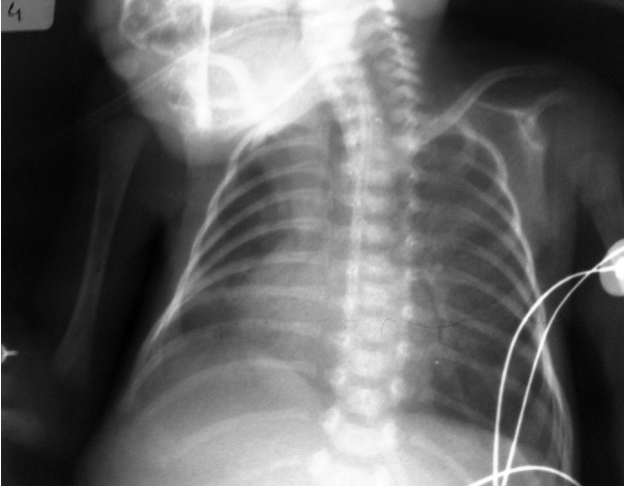


Resim 1. Sağ akciğerde total atelektazi.

Bebeğin takipnesinin ve subkostal çekilmelerinin olduğu gözlemlendi. Hastaya geleneksel atelektazi tedavisi olarak ikili antibiyoterapi, parenteral sıvı tedavisi, postural drenaj, fizyoterapi, salbutamol ve N-Asetil sistein nebülizasyonla verilmeye başlandı. Hastaya derin trakeal aspirasyon uygulandı. Hastanın bu dönemde alınan infeksiyon yönünden laboratuvar değerlerinde CRP: negatif, lökosit: 7800/mm³, periferik yaymada PNL: %32 Lenfosit: % 68 olarak değerlendirildi. Hemokültürde üreme olmadı. Çekilen akciğer grafilerinde pnömoni bulgularına rastlanmadı. Hastaya ampisilin ve sefotaksim olarak ikili antibiyoterapi başlandı. Hastaya önce nazal IMV ile non-invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Kırk

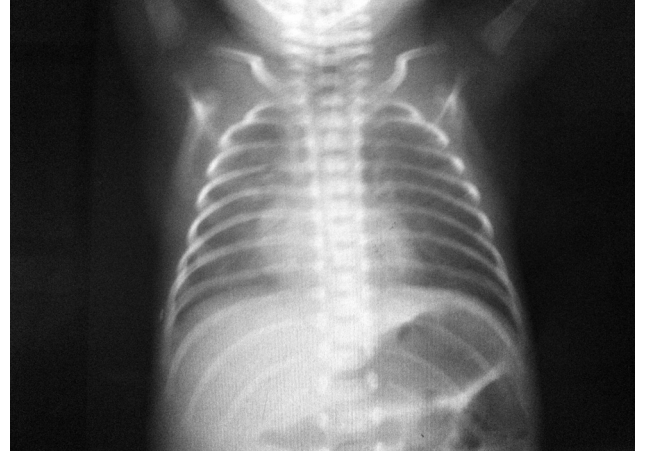


Resim 2. Sağ akciğerde oluşan atelektazinin tomografik görüntüsü.



Resim 3. 2 günlük tedavi sonrası sağ akciğerde olan atelektazik bölgenin kısmi iyileşmiş görünümü.

sekizinci saatte çekilen kontrol akciğer grafisinde sağdaki total atelektazide değişiklik olmadığı görüldü. Hasta yine entübe edilerek SIMV modunda mekanik ventilasyon tedavisine devam edildi. Yine derin trakeal aspirasyon uygulandı. Hastanın günlük yapılan kontrol akciğer grafilerinde atelektazi bulgularında gerileme olmaması üzerine hasta ekstübe edilerek başlık ile oksijen tedavisine geçildi. Olası konjenital akciğer parankim hastalıklarını ekarte etmek için çekilen toraks tomografisinde; sağda tıkanmış sağ ana bronşa bağlı sağ total atelektazi, mediasten ve trakeanın sağa çekilmiş olması ve solda havalanma artışı dışında başka bir patolojik bulgu görülmedi (Resim 2).



Resim 4. 4 günlük tedavi sonrası tam iyileşme sonucu bilateral normal akciğer grafisi.

Uygulanan geleneksel tedavi yöntemleri ile kliniğinde ve radyolojik bulgularında düzelme olmayan, atelektazisi açılmayan hastaya, rhDNase günlük iki saat arayla 1.25 mg iki doz, her doz 15 dk'da bitecek şekilde ayarlanarak, inhalasyon tedavisi olarak uygulandı. İkinci uygulamadan sonra hastaya postural drenaj yapıldı ve pozisyon verildi. İkinci günde çekilen kontrol akciğer grafisinde hastanın atelektazisinde gerileme olduğu ancak tam düzelme sağlanamadığı görüldü (Resim 3).

Bunun üzerine tedavi 2 gün daha sürdürüldü. Toplam 4 gün rhDNase tedavisi alan hastanın atelektazisi tamamen açıldı (Resim 4).

Hastanın izlemlerinde ve aralıklı çekilen kontrol akciğer grafilerinde atelektazi bulguları yinelemedi. Hastanın taburcu edildikten sonraki izlemlerinde de atelektazi bulguları görülmedi. Halen poliklinik kontrollerine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Kistik fibrosisli hastalarda, rhDNase uzun yıllardır başarı ile uygulanan bir tedavidir ^(2,3). Visköz mukus plaklarını hidrolize ederek akışkan bir jel haline dönüştürmektedir. Yoğun kıvamlı akciğer sekresyonları solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda sık gözlenen bir klinik durumdur. Yenidoğanda mukus plakları oluşumu; akciğer infeksiyonu, uzamış mekanik ventilasyon, respitauvar distress sendromu gibi

nedenlerle oluşmaktadır. Bu mukus birikiminin neden olduğu atelektazilerde antibiyoterapi, mukolitik tedavi, göğüs fizyoterapisi veya inhaler bronkodilatatörlerle tedavi her zaman etkili olamamaktadır. Bu gibi durumlarda rhDNase ile yapılan tedavinin erişkinlerde ve çocuklarda atelektazik alanların açılmasını sağlamada etkili olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁻⁶⁾. rhDNase kistik fibrozisli erişkinlerde ve çocuklarda güvenle ve etkin olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında son yıllarda RSV bronşioliti, bronkopulmoner displazi gibi diğer solunum yolu hastalıklarında da kullanıldığına yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir⁽⁵⁾.

Küpeli ve ark.⁽⁶⁾ 29. gebelik haftasında doğan prematüre bir bebeğe rhDNase tedavisini inhaler olarak uygulamışlar ve uygulama sonunda mukus plaklarının akışkan sıvı hale geldiğini ancak sık aspirasyon yapılmasına rağmen tekrar oluşan fazla miktardaki sekresyonun atelektazik alanların yinelemesine yol açtığını bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada; Erdeve ve ark.⁽⁷⁾ 12 prematüre olguya rhDNase tedavisi uygulamış ve olguları klinik ve radyolojik olarak tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 12 olgunun 10'unda (%83) hızlı klinik ve radyolojik düzelmeye bildirilmiştir. Aynı makalede 3 günlük nebül tedavisine yanıt alınamayan iki olguda ise endotrakeal uygulama ile düzelmeye sağlandığı belirtilmiştir.

Yine Erdeve ve ark.⁽⁸⁾ 3 günlük term bir bebekte oluşan atelektaziyi önce geleneksel yöntemlerle tedavi ettiklerini, tedavi sonrası düzelmeye olmayan olguya 3 günlük rhDNase tedavisi uygulanması sonucu sol akciğerde gelişen atelektazinin tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir.

Hendriks ve ark.⁽⁹⁾, kistik fibrosis olmayan çocuklarda rhDNase tedavisinin etkinliğini göstermek için yaptıkları çalışmada, RSV bronşioliti sonucu atelektazi gelişen düzeltilmiş yaşları 6 ve 7 ay olan iki prematüre olguya günde iki kez 2,5 mg rhDNase tedavisini endotrakeal tüpten uygulamış; uygulama sonrası hidrolize olan mukus plaklarının oluşturduğu geçici oksijen saturasyonu düşmesi dışında, herhangi

bir yan etki olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada adenovirüs enfeksiyonu sonucu atelektazik alanlar oluşan 6 aylık bir başka olguya da aynı tedaviyi uygulamışlardır. Tedavi sonrası bu hastalarda atelektazinin tamamen açıldığı ifade edilmiştir.

Bu çalışmada 25 hastanın 17'sinde (% 68) atelektazinin açıldığını göstermişlerdir.

Riethmueller ve ark.⁽¹⁰⁾, pediatrik yoğun bakım ünitesinde, 46 kistik fibrosis dışı nedenle tedavi gören hastaya, intratrakeal rhDNase tedavisi vermişlerdir. Radyolojik, klinik ve inflamatuvar belirleyici ölçümleri yaparak hastalarını değerlendirmişler, geleneksel tedavi seçeneklerine göre daha etkin bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir.

Olgumuzda uygulanan tedavi dozu iki saat arayla 1.25 mg 15 dk.'da inhalasyon tedavisi olarak uygulandı. İkinci uygulamadan sonra hastaya postural drenaj yapıldı ve fizyoterapi uygulandı. Olgumuzda 4 günlük tedavi ile tam açılma sağlandı. Olgumuzda ilaca bağlı herhangi bir yan etki görülmedi.

rhDNase'nin ses değişikliği, larenjit, farenjit, pulmoner kanama, dispepsi, yüzde ödem ve uygulama sonrası geçici oksijen saturasyonu düşmesi gibi çeşitli yan etkileri vardır. Tatlı ve ark.⁽¹¹⁾ prematüre bir bebekte rhDNase tedavisi sonucu pulmoner hemoraji gelişen bir olgu bildirmiştir. Pulmoner hemoraji gelişiminin olası nedeni olarak, sekresyonlar içindeki artmış elastaz aktivitesi gösterilmiştir.

Sağ total atelektazinin tedavi sonrası tamamen açılmış olması, ilacın herhangi bir yan etkisinin görülmemesi, literatürde bildirilen olgular ile birleştirildiğinde, inhaler yoldan kullanılan rhDNase tedavisinin, prematüre doğan bebeklerde geleneksel tedavi yöntemlerine yanıt alınmayan hastalarda iyi bir alternatif tedavi olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Peroni DG, Boner AL. Atelectasis:Mechanisms, diagnosis and management. *Pediatr Resp Rev* 2000;1:274-8. <http://dx.doi.org/10.1053/prrv.2000.0059> PMID:12531090
2. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations on respiratory symptoms and pulmonary function in patients with

- cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
PMid:7503821
3. Harms HK, Matouk E, Tounier G, Hardt HVD, Weller PH, Romano L. Multicenter open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Ped Pulmonol* 1998;26:155-61.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199809\)26:3<155::AID-PPUL1>3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199809)26:3<155::AID-PPUL1>3.0.CO;2-K)
 4. Berge MT, Wiel E, Tiddens HA. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J Cyst Fibros* 2003;2:183-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(03\)00090-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(03)00090-0)
 5. Boogaard R, Smit F, Schornagel R. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2007;131:788-95.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2282>
PMid:17356094
 6. Kupeli S, Teksam O, Dogru D. Use of recombinant human DNase in a premature infant with recurrent atelectasis. *Pediatr Int* 2003;45:584-6.
PMid:14521538
 7. Erdeve O, Uras N, Atasay B. Efficacy and safety of nebulized recombinant human DNase as rescue treatment for persistent atelectasis in newborns: case-series. *J Croat Med* 2007;48:139-44.
 8. Erdeve Ö, Akın O, Caner İ. Erken neonatal atelettazide kurtarıcı rhDNase tedavisi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;61:96-9.
 9. Hendriks T, de Hoog M, Lequin MH. DNase and atelectasis in noncystic fibrosis pediatric patients. *Crit Care* 2005;9:351-6.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc3544>
PMid:16137347 PMCID:1269442
 10. Riethmueller J, Kumpf M, Borth-Bruhns T. Clinical and in Vitro Effect of Dornase Alfa in Mechanically Ventilated Pediatric Non-Cystic Fibrosis Patients with Atelectasis. *Cell Physio Biochemis* 2009;23:205-10.
<http://dx.doi.org/10.1159/000204109>
PMid:19255515
 11. Tatlı MM, Kumral A, Duman N. Pulmonary Hemorrhage after RhDNase Treatment in a Preterm Infant with Chronic Lung Disease. *International Pediatrics* 2004;19:234-6.