
Çocuklarda Komplike Parapnömonik Efüzyon ve Ampiyem Tedavisinde Fibrinolitiklerin Kullanımı

Ayten PAMUKÇU UYAN*, Hamit ÖZYÜREK**, Ebru YILMAZ**

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi, BOLU

** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

ÖZET

Çocuklarda bakteriyel pnömonilerde pleural efüzyon insidansı yüksektir. Parapnömonik efüzyonlar eğer hasta uygun antibiyotikler ile tedavi edilirse genellikle spontan olarak düzelir. Ancak parapnömonik efüzyonların az bir kısmı loküle non-pürülan sıvı veya ampiyem olarak komplike olabilir. Komplike parapnömonik efüzyonlarda klasik tedavi yaklaşımı tüp ile drenaj ve sistemik antibiyotiklerdir. Sıvı, fibrinöz adezyonlarla loküle ise tüple drenaj yetersiz kalır ve cerrahi operasyon gerektirir. Fibrinolitiklerin intrapleural uygulaması parapnömonik efüzyonların ve ampiyemlerin tedavisinde sistemik fibrinolitik veya lokal kanama olmaksızın drenajı arttıran etkili bir tedavidir. Genellikle başarı oranı %44-100 arasında olup, olguların çoğunda %80'in üzerindedir. Streptokinaz ve ürokinazın her ikisi de bu amaçla kullanılmaktadır, ancak çocuklarda kullanımları ile ilgili veriler azdır. İntrapleural streptokinaz ve ürokinazın, komplike parapnömonik efüzyon ve ampiyemin tedavisinde etkileri eşittir. Fibrinolitiklerin intrapleural uygulaması, komplike parapnömonik efüzyonların ve pleural ampiyemin tedavisinde etkili ve güvenilir olup, invaziv cerrahi girişim ihtiyacını azaltırlar.

Anahtar Kelimeler: İntrapleural fibrinolitikler, komplike parapnömonik efüzyon, ampiyem.

SUMMARY

Using of Fibrinolytics in the Treatment of Complicated Parapneumonic Effusion and Empyema in Children

Bacterial pneumonia is associated with a high incidence of pleural effusions in children. These parapneumonic effusions usually resolve spontaneously if patients are treated with appropriate antibiotics. However, a small percentage of parapneumonic effusions will become complicated, either loculated nonpurulent fluid or an empyema. The traditional therapeutic approaches for complicated parapneumonic effusions includes catheter drainage and systemic antibiotics. Tube drainage

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ayten PAMUKÇU UYAN, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Gölköy, BOLU - TÜRKİYE
e-mail: cihangirayten@superonline.com

often fails if the fluid is loculated by fibrinous adhesions and surgical operation require. Intrapleural administration of fibrinolytics is an effective treatment for complicated parapneumonic effusions and pleural empyemas, improving the drainage without causing systemic fibrinolysis or local hemorrhage. The global success rate were between 44% and 100%, in most cases more than 80%. Both streptokinase and urokinase have been used for this purpose but there are few reports of their use in the children. Intrapleural streptokinase and urokinase are equally efficacious in treating complicated parapneumonic effusions and empyemas. Intrapleural instillation of fibrinolytics is an effective and safe mode of treatment for complicated parapneumonic effusions and pleural empyemas, and may reduce the need for more invasive surgical procedures.

Key Words: Intrapleural fibrinolytics, complicated parapneumonic effusion, empyemas.

Bakteriyel pnömoniler çocuklarda sıklıkla plevral efüzyon ile komplike olur ve insidansı %20-91 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (1-3). Plevral efüzyon uygun antibiyotikler ile tedavi edildiğinde genellikle spontan olarak düzelir. Uygun olarak tedavi edilmediğinde ise plevral kavitede fibrin depolanması, bakteriyel ürünler ve lökosit toplanması sonucu, drenajı gerektiren komplike parapnömonik efüzyon gelişir [düşük pH, düşük glikoz ve yüksek laktat dehidrogenaz (LDH)] (1). Komplike parapnömonik efüzyonda (KPE) klasik tedavi yaklaşımı sistemik antibiyotikler ve etkili kapalı tüp drenajıdır (1-4). Torasik bir ampiyemin ya da komplike (persistan veya loküle) parapnömonik efüzyonun seyrinde tüpü tıkayıcı fibrinöz debrisli visköz sıvı ve birbiri ile ilişkili olmayan sıvı lokülleri gelişebilir, bu durumda tek bir göğüs tüpü ile drenaj yetersiz kalır (2,3,5,6). Fibrinopürülan dönemde yetersiz tedavi; plevral kavite ile komşu akciğerde organizasyon ve skar formasyonunun gelişmesine neden olur (3). Sistemik antibiyoterapi ve drenaj ile cevap alınamayan hastalarda cerrahi girişim (torakotomi, dekortikasyon, açık drenaj, kosta rezeksiyonu) kaçınılmazdır (1-3,7,8).

Plevral efüzyonlarda, plevral zedelenmenin yanı sıra, fibrin oluşum yolunda ve temizlenmesinde oluşan anormallikler sonucu, plevral sahada fibrin depolanması nedeniyle drenaja katkıda bulunarak bu problemi çözmek ve cerrahi işlemlerden kaçınmak amacı ile KPE ve ampiyem tedavisinde fibrinolitik ajanların [streptokinaz ve ürokinaz] intraplevral olarak uygulanması önerilmektedir (1,2,7-11). İntraplevral streptokinaz ve ürokinaz; loküle, pürülan, düşük pH ve düşük glikozlu komplike parapnömonik efüzyonların erken fazında (yedi-on gün), fibrin adezyonları henüz organize olmamışken, fibrinöz adezyonun lizisi ile drenajı arttırarak etkili olmaktadır

(2,6,12-15). Başarı oranları çoğunlukla %80'in üzerinde olup, %44-100 arasında bildirilmektedir (8,13,16). Başarı oranındaki farklılıklar; plevral hastalıklarda ve klinik seyirdeki değişiklikler, farklı başarı kriterleri, fibrinolitik ajanların farklı dozları, klampe göğüs tüpü drenaj sürelerinin farklılığı ve hastanedeki seyir esnasında tedaviye başlama noktalarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır (16).

Fibrinolitik ajanların intraplevral olarak kullanılması 50 yıldır uygulamadadır ancak klinik önem kazanması son 20 yılda olmuştur (16). Fibrinolitiklerin intraplevral uygulaması değerli bir alternatif olarak kabul edilmektedir (8). İlk uygulanan fibrinolitik ajan streptokinaz ve streptodor nazdır (3).

Erişkinlerde ampiyem olgularında streptokinaz ve ürokinaz gibi fibrinolitik ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır (3,7,13,17). Bu amaçla KPE ve ampiyemli erişkin hastalarda ampirik antibiyotik kullanımının yanı sıra drenajı hızlandırmak amacıyla verilen intraplevral streptokinaz, drene olan hacimde anlamlı artış, aynı zamanda hastanede yatış süresinde anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır (3,6,9,12,14,16,18,19).

Günümüzde fibrinolitik ajanların çocuklarda intraplevral kullanımı halen tartışmalıdır (9). Çocuklardaki deneyim oldukça sınırlı olup, bu ajanların emniyet ve etkinliği tam olarak tanımlanmamıştır (3,17). İntraplevral fibrinolitiklerle ilgili çalışmaların çoğu kontrolsüz, retrospektif ve küçüktür, bu nedenle istatistiksel önemleri sınırlıdır (16). Streptokinaz ve ürokinazın uygulama teknikleri henüz standardize edilmemiştir (13).

ETKİ ve YAN ETKİLER

Streptokinaz, bakteri kaynaklı bir protein derivesi olup plazminojen aktivatörü olarak rol oynar (3). Plazminojen ile kompleks yaparak, plazmi-

nojenin aktive olmasını sağlar ve plazminojen ayrıldığı zaman tripsin-like protein, plazmin meydana gelir (3,20,21). Plazmin de fibrini hidrolize ederek solubl hale getirir (3). Streptokinazın intravenöz verilmesinden sonra aktivatör kompleksin plazma yarılanma ömrü 23 dakikadır (4). İntraplevral streptokinaz pleval drenajı sağlayarak, sistemik fibrinolizise neden olmaksızın etkili olmaktadır (2,4,16,18). Streptokinazın intraplevral kullanımı ile ilgili olarak bildirilen yan etkiler (ateş, solukluk, baş ağrısı, bulantı, artralji) pürifiye streptokinaz kullanılması ile çok az görülmektedir (3). Streptokinazın intraplevral uygulanması, komplike parapnömonik efüzyonların ve pleval ampiyemlerin tedavisinde etkili ve güvenli olup, cerrahi girişime olan ihtiyacı azaltmaktadır (1,7,11,15,20,22-24). Pediatrik hastalarda uygulanan streptokinaz ve ürokinaz tedavileri de drenajı arttırmak sureti ile güvenli ve etkili bir ek tedavi olarak düşünülmektedir (20,25).

Ürokinaz, insan idrarından elde edilen, streptokinaza benzer bir protein olup, direkt plazminojen aktivatörüdür ve 1987 yılında ilk kez kullanılmıştır (3). Plazminojeni plazmine çevirerek fibrin lizisi ve pleval adezyonların lizisi yoluyla komplike pleval efüzyonlarda drenaja katkıda bulunarak etkili olduğu bildirilmektedir (14,15,20). İntraplevral ürokinaz uygulaması erken dönemde düşünülmeli, geciktirilmemelidir (6,13,17). İnsan kaynaklı bir protein olduğu için allerjik reaksiyon ve sistemik antikor gelişme riski düşüktür (3,23). Ürokinaz göğüs tüpü ile tam drenaj sağlaması yönünden güvenli ve genellikle komplikasyonsuz tolere edilmektedir (3,6). Çocuklarda loküle pleval efüzyon olgularının tedavisinde ürokinazın intraplevral uygulanmasının güvenli ve etkin bir metot olduğu düşünülmektedir (17). Yan etki açısından güvenli gözükmeyle birlikte streptokinazdan daha pahalıdır (13,23). Ancak komplike pleval efüzyon ve ampiyemde yarım doz ürokinazın da "cost-efektif" ve güvenli olduğu bildirilmektedir (26).

İnaplevral fibrinolitik tedavi nadir yan etkilere sahiptir ve anlamlı sistemik fibrinolitik aktivitesi yoktur (4,13,16,18). Streptokinazın intraplevral olarak tek doz ve kümülatif doz uygulaması son-

rasında koagülasyonun herhangi bir indeksinde değişiklik saptanmamış, sistemik fibrinolizise veya lokal hemorajiye neden olmadığı bildirilmiştir (1,2,4,18). Ancak streptokinaza karşı sistemik antikorların oluşumu söz konusu olduğundan hastanın sonraki yaşamında fibrinolitik veya trombolitik tedavi ihtiyacı olabileceği düşünülmelidir (3,16). Fibrinolitik ajanların kullanımı ile ilişkili hipertansiyon, kanama, ateş veya titreme gibi sistemik toksik reaksiyonlar da oldukça azdır (3). Allerjik tipte yan etkiler streptokinazda daha fazladır (13,23). Streptokinaz ile yapılan çalışmalarda yan etki olarak 1/20 hastada ateş yüksekliği, 11/28 hastada yan ağrısı ve ateş yüksekliği saptanmış ve 1/28 hastada hemorajik pleval sıvı, 1/28 hastada ise burun kanaması kaydedilmiştir (8,11). İntraplevral streptokinaz uygulanan bir grup ampiyemli hastada yeterli drenaj sağlanmış olup, 1/8 hastada hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir (10). İntraplevral fibrinolitik tedavi sonrası mortalitede azalma olduğu, tedaviye bağlı komplikasyon gözlenmediği bildirilmektedir (6,7,19).

KLİNİK KULLANIM

İnaplevral fibrinolitik tedavi uygulaması; loküle pleval efüzyon veya pleval sıvının biyokimyasal karakteristikleri (düşük pH, düşük glikoz, yüksek LDH), drenajı gerektiren KPE veya ampiyem gelişim riskini düşürdüğünde ileri sürülmüştür (1,8-11,23). Fibrinolitikler ampiyemden ziyade parapnömonik efüzyonlarda, erken dönemde kullanıldıkları takdirde daha başarılı olmaktadır (5,13). Torakostomiye rağmen yetersiz drene olan semptomatik, loküle, KPE veya ampiyemi olan hastalara uygulanan intraplevral streptokinaz ve ürokinaz sonuçta eşit olarak etkili olmakta ve invaziv cerrahi girişim ihtiyacını azaltmaktadır (1,7,8,11,23,24,27).

Tedaviye yanıt; klinik düzelme, drenaj miktarı, akciğer grafisi, toraks ultrasonu, bilgisayarlı tomografi (BT), cerrahi girişim ve hastanede yatış süresi gibi parametrelerle değerlendirilmektedir (1,23). İntraplevral streptokinaz sonrasında drenaj miktarında artış ile birlikte %92 oranında loküle pleval kolleksiyonda tam rezolüsyon, klinik, radyolojik ve spirometrik incelemelerde düzelme olmaktadır (8,11,22). Streptokinaz ve

ürokinaz tedavisi uygulanan bir çalışmada hastaların sonuçları toraks BT ve klinik göstergeler ile takip edilmiş ve %77 hastada tam ampiyem rezolüsyonu saptanmıştır (7).

Komplike parapnömonik efüzyonu olan çocuk hastalara uygulanan intraplevral streptokinaz sonrası drenajın arttığı ve rezolüsyonda dramatik düzelme meydana geldiği bildirilmektedir (20,25).

Komplike plevral efüzyonu olan erişkinlere, drenaj ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen multiloküle plevral efüzyonu olan çocuklara uygulanan ürokinaz tedavisi sonrası, tam veya tama yakın rezolüsyon ve klinik düzelme sağlanmış, komplikasyon gözlenmemiştir (6,17).

Göğüs tüpü drenajı; intraplevral streptokinaz; streptokinaz + erken cerrahi girişim uygulanan karşılaştırmalı bir çalışmada, üçüncü grupta hastanede yatış süresi diğer iki gruba nazaran anlamlı olarak kısa bulunmuş, ayrıca mortalite oranı da bu grupta anlamlı olarak daha az bulunmuştur (19). Kapalı göğüs tüpü drenajı ile buna ek olarak intraplevral streptokinaz etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, intraplevral streptokinazın plevral ampiyemlerde drenajı arttırdığı ancak morbidite ve mortaliteyi azaltmadığı bildirilmiştir (14).

Sonuç olarak intraplevral fibrinolitik tedavi; KPE, plevral ampiyem ve hemotoraksın tedavisinde yararlı bir yöntemdir. Komplike efüzyonların erken fazında, fibrinöz adezyonların lizisi ile drene olan plevral sıvı hacminde artış sağlamak ve daha invaziv cerrahi girişime olan ihtiyacı azaltmaktadır. Ayrıca, plevral koagüle ve loküle kolleksiyonların tedavisinde; klinik, radyolojik ve solunum fonksiyon testleri ile gösterilebilen bir iyileşme sağlamakta olup, erişkin ve çocuklarda antibiyotik ve plevral drenaja ilave, etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

Tedavide standardizasyonun sağlanması için, uygulama zamanı, ideal doz ve potansiyel uzun dönem yan etkilerin belirlenmesi amacı ile çalışmalarına ihtiyaç vardır.

UYGULAMA

İnaplevral fibrinolitik tedavi öncesinde ve sonrasında protrombin zamanı, aktive parsiyel protrombin zamanı, trombin zamanı, trombosit sayı-

sı, fibrinojen ve D-dimer seviyelerine bakılması, akciğer grafisi, toraks BT ve ultrasonu gibi radyolojik incelemeler ve klinik takip önerilmektedir.

Streptokinaz genellikle 250.000 U, olarak 100 mL serum fizyolojik içinde, günde tek doz, tüpten 10-15 dakikada uygulanır ve tüp iki-dört saat klampe edilir, bu arada hasta değişik pozisyonlarda yatırılır, ardından klamp açılarak drenaj sağlanır (2,7,8,11,16,23).

Ürokinaz, genellikle 100.000 U, 100 mL serum fizyolojik içinde günde tek doz uygulanır, tüp iki-dört saat klampe edilir, hastaya değişik pozisyonlar verilir ve daha sonra açılarak drenaj sağlanır (3,7,17,23).

İnaplevral fibrinolitik tedavinin genellikle üç-on gün (ortalama altı gün) süre ile uygulandığı bildirilmektedir (1,8,11,16).

KAYNAKLAR

1. Sahn SA. Use of fibrinolytic agents in the management of complicated parapneumonic effusions and empyemas. *Thorax* 1998; 53(Suppl 2): 65-72.
2. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52: 416-21.
3. Krishnan S, Amin N, Dozor AJ, Gustavo S. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusions in children. *Chest* 1997; 112: 1579-83.
4. Davies CWH, Lok S, Davies RJO. The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 328-30.
5. Mitchell ME, Alberts WM, Chandler KW, Goldman AL. Intrapleural streptokinase in management of parapneumonic effusions. Report of series and review of literature. *J Fla Med Assoc* 1989; 76: 1019-22.
6. Pollak JS, Passik CS. Intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusions. *Chest* 1994; 105: 868-73.
7. Robinson LA, Moulton AL, Flemin WH, et al. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 803-13.
8. Laisaar T, Puttsepp E, Laisaar V. Early administration of intrapleural streptokinase in the treatment of multiloculated pleural effusions and pleural empyemas. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 252-6.
9. Troilloud C, Pedespan L, Demarquez JL, et al. Intrapleural fibrinolytic treatment and infectious pleuresies: Three pediatric cases. *Arch Pediatr* 2001; 8: 294-8.
10. Aasebo U, Helbekkmo N. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase in the treatment of loculated empyema. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999; 119: 2812-4.

11. Bouros D, Schiza S, Panagou P, et al. Role of streptokinase in the treatment of acute loculated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Thorax* 1994; 49: 852-5.
12. Chin NK, Lim TK. Treatment of complicated parapneumonic effusions and pleural empyema: A four year prospective study. *Singapore Med J* 1996; 37: 631-5.
13. Bouros D, Schiza S, Siafakas N. Fibrinolytics in the treatment of parapneumonic effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 258-63.
14. Chin NK, Lim TK. Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1997; 111: 275-9.
15. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, et al. 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.
16. Kemper P, Kohler D. Current value of intrapleural fibrinolysis in the treatment of exudative fibrinous pleural effusions in pleural empyema and hemothorax. *Pneumologie* 1999; 53: 373-84.
17. Kornecki A, Sivan Y. Treatment of loculated pleural effusion with intrapleural urokinase in children. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1473-5.
18. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52: 416-21.
19. Lim TK, Chin NK. Empirical treatment with fibrinolysis and early surgery reduces the duration of hospitalization in pleural sepsis. *Eur Respir J* 1999; 13: 514-8.
20. Stringel G, Hartman AR. Intrapleural instillation of urokinase in the treatment of loculated pleural effusions in children. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1539-40.
21. Corrigan JJ. Anticoagulant and thrombolytic therapy. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics: Thrombotic Disorders*. 14th ed. WB Saunders Company, 1992: 1284-7.
22. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ, et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: A multicenter trial. *Chest* 1996; 109: 1514-9.
23. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, et al. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: A prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 291-5.
24. Henke CA, Leatherman JW. Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 680-4.
25. Rosen H, Nadkarai V, Theroux M, et al. Intrapleural streptokinase as adjunctive treatment for persistent empyema in pediatric patients. *Chest* 1993; 103: 1190-3.
26. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, et al. Intrapleural urokinase in the treatment of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Eur Respir J* 1996; 9: 1656-9.
27. Lindstrom ST, Kolbe J. Community acquired parapneumonic thoracic empyema: Predictors of outcome. *Respirology* 1999; 4: 173-9.