

Erken Neonatal Atelektazide Kurtarıcı rhDNase Tedavisi: Olgu Sunumu

rhDNase Rescue Treatment In Early Neonatal Atelectasis: Case Report

Ömer Erdeve, Onur Akın, İbrahim Caner, Volkan Hepyandar, Serdar Ümit Sarıcı

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

İnflamatuvar hücrelerin neden olduğu yıkım sonucu oluşan müküs tıkaçlarında yüksek oranda deoksi ribonükleik asit (DNA) bulunur. DNA bir polianyon molekül bileşiği olarak akciğer sekresyonlarının yoğunluk ve yapışkanlık özelliğinden sorumludur. Rekombinan insan DNase'ı (rhDNase) müküsteki ekstraselüler DNA'yı hidrolize ederek müküsü dakikalar içerisinde sulandırır ve onu yapışkan bir jelden akışkan sıvıya çevirir. Yenidoğanlarda, dirençli atelektazilerdeki sınırlı tedavi seçenekleri güvenli ve etkili yeni tedavi yöntemleri arayışına neden olmuştur. Bu yazıda doğumdan sonra 48. saatte solunum sıkıntısı nedeniyle hastaneye yatırılan, atelektazi tespit edilen ve non-invaziv bir yöntem olan nebül rhDNase ile kurtarıcı tedavisi yapılan bir olgu sunularak, yenidoğanda rhDNase kullanımının tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: **atelektazi, rhDNase, yenidoğan**

Due to the lysis of inflammatory cells, there are large amounts of DNA present in the mucous plugs. DNA is a polyanion molecular compound that contributes to the increased viscosity and adhesiveness of lung secretions. Recombinant human DNase (rhDNase) liquefies the mucus within minutes by hydrolysing extracellular DNA in mucus and transforms it from a viscous gel to a flowing liquid. Limited therapeutic options in newborns with unresponsive atelectasis created the need for a new treatment which would be safe and effective. In this report; a newborn who was hospitalized for respiratory distress at 48th hour after birth and diagnosed as atelectasis, and treated by a non-invasive method which was nebulized rhDNase is presented, and discussion of rhDNase treatment in newborns is aimed.

Key Words: **atelektasis, rhDnase, newborn**

Hava yollarındaki inflamatuvar yanıt, solunum epitelinin nekrozuna ve bu epitel hücrelerinin hava yoluna dökülmesine neden olur. Buna doku ödeminin ve müküs üretiminin eklenmesi ile hava yolunda kalın müküs tıkaçları oluşur. Bu durum solunum yollarının normal fonksiyonlarını bozar. Tam tıkanmalar atelektazilere, kısmi tıkanmalar ise hava hapsine neden olur (1-3).

İnflamatuvar hücrelerin sebep olduğu yıkım sonucu oluşan müküs tıkaçlarında yüksek oranda deoksi ribonükleik asit (DNA) bulunur. DNA bir polianyon molekül bileşiği olarak akciğer sekresyonlarının

yoğunluk ve yapışkanlık özelliğinden sorumludur. Rekombinan insan DNase'ı (rhDNase) müküsteki ekstraselüler DNA'yı hidrolize ederek müküsü dakikalar içerisinde sulandırır ve onu yapışkan bir jelden akışkan sıvıya çevirir (2-4). Nebül formdaki ve inhalasyon yoluyla uygulanan rhDNase, kistik fibroziste kabul görmüş etkin bir tedavi yöntemidir (5). Birkaç olgu sunumunda, respiratuar sinsityal virüs (RSV) bronşioliti ve müküs tıkaçları gibi bazı solunum yolu hastalıklarında da etkili olduğu iddia edilmektedir (6-9).

Yenidoğanlarda, dirençli atelektazilerdeki sınırlı tedavi seçenekleri

Başvuru tarihi: 13.01.2008 • Kabul tarihi: 25.03.2008

İletişim

Uzm. Dr. Ömer Erdeve
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Tel : (505) 481 21 51
E-posta adresi: omererdeve@yahoo.com

güvenli ve etkili yeni tedavi yöntemleri arayışına neden olmuştur. Yenidoğan atelektazilerinde rhDNase kullanımı bu yeni yaklaşımlardan bir tanesidir. Literatürde, rhDNase kullanılarak atelektazisi tedavi edilmiş sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir (4-9). Bu yazıda doğumdan sonra 48. saatte solunum sıkıntısı nedeniyle hastaneye yatırılan, atelektazi tespit edilen ve non-invaziv bir yöntem olan nebül rhDNase ile kurtarıcı tedavisi yapılan bir olgu sunularak, yenidoğanda rhDNase kullanımının literatür bilgisi eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu

Otuz iki yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 2. yaşıyan olarak 3050 g ağırlığında normal vajinal yol ile miadında doğan erkek hasta, doğum sonrası 2. günde başvurduğu poliklinik kontrolü sırasında değerlendirildi. Bebeğin takipnesinin ve subkostal retraksiyonlarının olduğu gözlemlendi.

Özgeçmişinde annenin gebeliğinin takipli olduğu ve problemsiz geçtiği, doğum salonunda resüsitasyon ihtiyacının olmadığı, APGAR skorlarının 1. dakikada 8, beşinci dakikada ise 10 olarak kaydedildiği öğrenildi. Postnatal birinci gününde sorunları olmayan anne ve bebeğin taburcu edildikleri ve bebeğin hastane dışında geçirdiği bir gün boyunca solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan herhangi bir bireyle temasının olmadığı öğrenildi. Hasta postnatal 2. gününde fizik muayenede saptanan solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan servisine yatırıldı.

Ayrıntılı fizik muayenesinde; oda havasında oksijen saturasyonu %90 olarak ölçülen hastanın, solunum sayısı 70/dakika idi ve subkostal ile interkostal retraksiyonlarının olduğu gözlemlendi. Oskültasyonda sol

akciğerde solunum seslerinin azaldığı ve krepitan rallerin olduğu tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Akciğer grafisinde sol akciğerde total atelektazi, sağ akciğerde havalanma fazlalığı ve mediyastende sola kayma görüldü (Şekil 1). Hastanın laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde kan gazında respiratuvar asidoz ve hipoksi bulguları saptandı (pH: 7.17, pCO₂: 56 mmHg, pO₂: 44 mmHg, HCO₃: 18 mmol/L). Enfeksiyon açısından akut faz reaktanları negatif olan hastaya atelektazi tablosu göz önünde bulundurularak, kültürleri (kan ve akciğer aspirasyon materyali) alındıktan sonra ampicilin-netilmisin tedavisi başlandı. Hastanın RSV enfeksiyonu olabileceği düşünülerek akciğer aspirat materyalinde PCR tekniği ile RSV antijeni çalışıldı, ancak negatif sonuçlandı. Antibiyotik tedavisinin yanı sıra O₂, intravenöz mayi ve fizyoterapi şeklinde destek tedavisi uygulanan hastanın atelektazisi devam ettiği için, muhtemel konjenital parankimal anomalileri ekarte etmek amacıyla akciğer tomografisi çekildi. Akciğer tomografisinde; ana mediyastinal yapılar belirgin sola kaymış, sol akciğer üst lob bronşu oblitere görünümde, sol akciğer üst lobu total atelektazik ve alt lob süperiyor segmentte konsolidasyon alanları mevcut olarak belirlendi.

Uygulanan tedavi ile kliniğinde düzelme olmayan ve atelektazisi açılmayan hastaya kurtarıcı tedavi olarak rhDNase (Pulmozyme®, Roche, Genentech Inc, San Fransisco, CA, USA) iki saat arayla 1,25 cc inhale nebül tedavisi olarak uygulandı. İkinci uygulamadan sonra hastaya postüral drenaj yapıldı ve pozisyon verildi. İkinci günde çekilen kontrol grafisinde hastanın atelektazisinde gerileme olduğu, ancak tam düzelme sağlanamadığı için tedavisine devam edildi (Şekil 2). Toplam 3 gün tedavi alan hastanın

atelektazisi tamamen açıldı (Şekil 3). Kliniği tamamen düzelen ve alınan kültürleri negatif sonuçlanan hasta, antibiyotik tedavisi 7 güne tamamlanarak taburcu edildi. Taburculuk sonrası takiplerinde hastada herhangi bir solunum sıkıntısı gelişmedi.

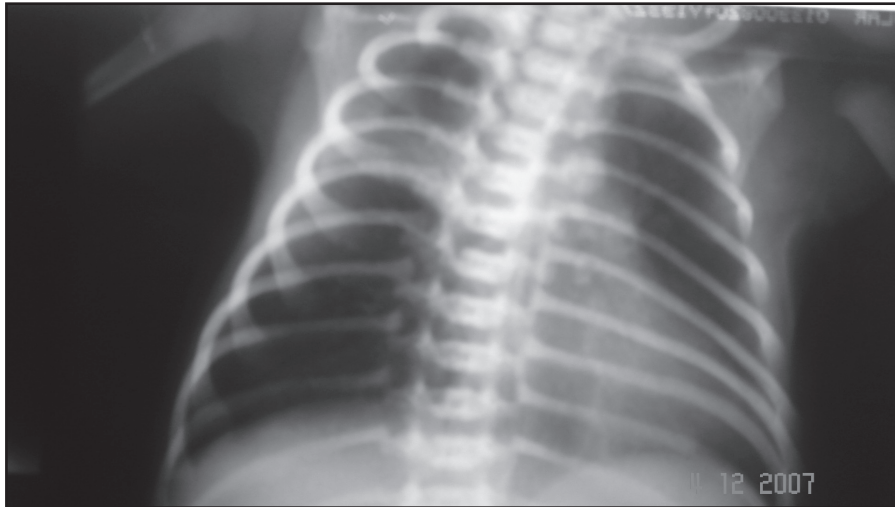
Tartışma

Aşırı ve yoğun kıvamlı akciğer sekresyonları solunum semptomları olan yenidoğanlarda sık gözlenen bir klinik durumdur. Yenidoğanda müküs birikimi varlığı; akciğer enfeksiyonu, uzamış mekanik ventilasyon, akciğer dokusunda ve dolaylı olarak diğer organlarda zarar açısından risk faktörüdür. Bu müküs birikiminin neden olduğu atelektazilerde göğüs fizyoterapisi veya nebül bronkodilatatörlerle tedavi her zaman etkili olamamaktadır. Bu gibi durumlarda rhDNase ile yapılan kurtarma tedavisinin erişkinlerde ve çocuklarda hava yolu devamlılığını tekrar sağlamada etkili olduğu bildirilmiştir. Etkinliğinin en iyi kistik fibroziste gösterilmiş olmasının yanında, diğer solunum sistemi sorunlarında da faydalı olduğunu bildiren olgu sunumları mevcuttur (4-10).

Hendriks ve arkadaşları, kistik fibrozis olmayan muhtemel enfeksiyona bağlı atelektazisi olan pediatrik hastaların tedavisinde rhDNase kullanmış ve iki saat içinde hızlı klinik gelişme ve radyolojik düzelme sağlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki 16 hasta bir yaşından küçüktü ve bunlardan 2 tanesi düzeltilmiş yaşları 6 ay ve 7 ay olan prematüre doğmuş bebeklerdi. Bu seride, günde iki kez 2,5 mg rhDNase nebülizatörden spontan soluma veya bu dozun %10'unun 5 ml % 0.9 NaCl içinde endotrakeal tüp vasıtasıyla günde iki kez damlacıklar halinde verilmesi olmak üzere iki ayrı yöntem uygulanmıştı (8). Yenidoğan-



Şekil 1: Hastanın sol total ateletazisine mediyastinal şift eşlik ediyordu.



Şekil 2: İlk kür tedaviden sonra ateletazide kısmi açılma oldu



Şekil 3: 3 günlük tedavi sonrası sol total ateletazi açılmıştı

da rhDNase uygulaması ile ilgili çok az olgu bildirimi mevcuttur. Merkus ve arkadaşları yenidoğan dönemini henüz geçmiş, mekanik ventilatöre bağlı iki hastaya 2.5 mg nebülize dozu günde iki kez uygulamış ve takiplerinde hızlı bir klinik ve radyolojik gelişme rapor etmişlerdir (2). Ülkemizden Küpeli ve arkadaşları ise, 29. gebelik haftasında doğan preterm bir bebeğe 5 gün boyunca günde bir kez 0.2 mg rhDNase'ı 15 dakikayı aşan bir sürede nebülizatörle uygulamışlar ve müküs plaklarının ilaca cevap olarak sıvılaştığını ancak sık aspirasyon yapılmasına rağmen fazla miktardaki sekresyonun yeni ateletazik alanlar yarattığını bildirmişlerdir (2). El Hassan ve arkadaşları rhDNase'ı mekanik ventilatöre bağlı üç preterm hastaya (2 bronkopulmoner displazi, 1 respiratuvar distres sendrom) uygulamışlar ve rhDNase'in kurtarma tedavisi olarak hava yolu devamlılığını yeniden sağlamada etkili olduğunu belirtmişlerdir (4).

Yenidoğan döneminde yapılmış olan kontrollü tek çalışmada; Erdev ve arkadaşları 12 preterm olguya nebül rhDNase tedavisi uygulamış ve olguları klinik ve radyolojik olarak tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir (7). Bu çalışmada 12 olgunun 10 tanesinde (%83) hızlı klinik ve radyolojik düzelme bildirilmiştir. Üç günlük nebül tedavisine yanıt alınamayan iki olguda ise endotrakeal uygulama ile düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışma ile dirençli ateletazisi olan yenidoğanlarda rhDNase kullanımının klinik olarak solunum sayısını ve O₂ ihtiyacını azalttığı, laboratuvar olarak da akciğer grafisinde ateletazi skorunda ve arteriyel kan gazında belirgin bir düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bizim olgumuzda uygulanan tedavi dozu ve yöntemi bu çalışmaya dayanmaktaydı ve olgumuzda 3 günlük tedavi sonucunda sol total atelet-

tazide tam açılma sağlandı.

rhDNase'in literatürde ses değişikliği, larenjit, farenjit, dispepsi ve yüzde ödem sıklığında artış şeklinde çeşitli yan etkileri rapor edilmişse de, bizim olgumuzda hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır (11).

Yenidoğan döneminde ortaya çıkmış total atelektazisi olan olgumuzda uygulanan tedavi kurtarıcı tedavi olmasına rağmen, non-invaziv bir yöntemdi. Elde edilen sonucun yüz güldürücü olması, literatürde bildirilen nadir olgular ile birleştirildiğinde, nebül rhDNase

tedavisinin yenidoğanlarda etkin ve güvenilir bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Ancak rhDNase tedavisinin yenidoğan yoğun bakım servislerinde yaygın olarak kullanılabilmesi için geniş serili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001;120:203-8.
2. Merkus PJ, de Hoog M, van Gent R, et al. DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J* 2001;18:734-7.
3. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, et al. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2005;116:e549-54.
4. El Hassan NO, Chess PR, Huysman MW, et al. Rescue use of DNase in critical lung atelectasis and mucus retention in premature neonates. *Pediatrics* 2001;108:468-70.
5. Kupeli S, Teksam O, Dogru D, et al. Use of recombinant human DNase in a premature infant with recurrent atelectasis. *Pediatr Int* 2003;45:584-6.
6. Kamin W, Klar-Hlawatsch B, Truebel H. Easy removal of a large mucus plug with a flexible paediatric bronchoscope after administration of rhDNase (Pulmozyme). *Klin Padiatr* 2006;218:88-91.
7. Erdeve O, Uras N, Atasay B, et al. Efficacy and safety of nebulized recombinant human DNase as rescue treatment for persistent atelectasis in newborns: case-series. *Croat Med J* 2007;48:139-44.
8. Hendriks T, de Hoog M, Lequin MH, et al. DNase and atelectasis in non-cystic fibrosis pediatric patients. *Crit Care* 2005;9:R351-6.
9. Riethmueller J, Borth-Bruhns T, Kumpf M, et al. Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:61-6.
10. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998;113:1329-34.
11. Bryson HM, Sorkin EM. Dornase alfa. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cystic fibrosis. *Drugs* 1994;48:894-906.