

# Çocukluk çağı ampiyem olgularında fibrinolitik tedavi

Gülşen EKİNGEN, B. Haluk GÜVENÇ, Selami SÖZÜBİR, Metin AYDOĞAN\*, Ayşe TUZLACI, Ayşe GÖKALP

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dallar, İzmit

## Özet

**Amaç:** Komplike parapnömonik effüzyonlu olguların tedavisinde, tüp torakostomi ile her zaman etkili bir drenaj sağlanamayabilir. Bu nedenle komplike plevral effüzyon tedavisinde fibrinolitik ajanların kullanımı önerilmektedir. Çalışmada, komplike plevral effüzyonlu olgular fibrinolitik ajan olarak streptokinaz uygulandı ve bu tedavinin etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Ocak 2001-Aralık 2002 tarihleri arasında, pnömoniye bağlı plevral effüzyonlu 22 olgu başvuru. Tüm olgulara ikili antibiyotik tedavisi verildi. Eksudatif evredeki üç olgu sadece torasentez veya tüp torakostomi ile, komplike effüzyon evresindeki 19 olgu tüp torakostomi ve intraplevral streptokinaz uygulanarak tedavi edildi. Streptokinaz uygulanan ve uygulanmayan olgularda başvuru sırasında mevcut şikâyetlerinin süresi, tüp kalıtı ve hastanede yatış süresi tespit edildi. Streptokinaz uygulanan olgularda tedavi öncesi ve sonrası plevral sıvının toplam drenaj miktarı ve biyokimyasal parametrelerin değişiklikleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 3.95 yaş (6 ay-10y) olan on dört kız, sekiz erkek toplam 22 plevral effüzyonlu olgunun 21'ine göğüs tüpü takıldı. Bu olgulardan 19'una tüp takıldıktan ortalama iki gün sonra intraplevral streptokinaz uygulandı. Drene olan plevral sıvı miktarı ve USG bulgularının sonuçlarına göre ortalama 2.8 kez (1-4) doz tekrarı yapıldı. Şikâyetlerin başlangıcı ile başvuru arasında geçen süre SK uygulanmayan olgularda 5.32 gün, uygulanan olgularda 9.78 gündü. SK uygulanan olguların plevral sıvı analizlerinde, tedavi sonrası drene olan sıvı miktarında artış ve biyokimyasal analizlerinde (Glukoz, pH ve LDH) belirgin değişiklik kaydedildi. SK uygulanan olgularda ortalama tüp süresi  $9.51 \pm 5.82$  (3-30) günken yatış süresi  $25.2 \pm 12.36$  (14-45) gün olarak tespit edildi. Bronkoplevral fistülü olan dört olgu takip sırasında kendiliğinden düzeldi. İki olguda tedaviye bağlı yeterli düzelmeye olmadığından cerrahi girişim uygulandı. SK uygulamasına bağlı % 89.4 oranında başarı tespit edildi.

**Sonuç:** Çocuk ampiyem olgularının tedavisinde intraplevral streptokinaz uygulamasının etkili ve güvenilir bir drenaj sağladığını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Plevral effüzyon, fibrinolitik tedavi, streptokinaz

**Adres:** Dr. Gülşen Ekingen Yıldız, Kocaeli Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 41100, Sopalı-İzmit  
**Yayına kabul tarihi:** 12.5.2004

## Summary

### Fibrinolytic therapy in pediatric age empyema

**Aim:** In complicated effusions the increased production of fibrin results in formation of loculations and septations within the thoracic cavity, leading to ineffective chest tube drainage. Intrapleural fibrinolytic agents are employed to avoid thoracotomy in such complicated pleural effusions. Our study reviews the results of streptokinase treatment in children with pleural disease beyond the exudative stage following tube thoracostomy.

**Methods:** Between October 2001-December 2002, twenty-two patients with pleural effusions were admitted to our hospital. Twenty-one patients were inserted a chest tube. Nineteen patients were treated with intrapleural streptokinase. Intrapleural streptokinase treatment was started in an average of two days following initial chest tube placement in complicated pleural effusion. The effectiveness of the therapy was assessed by monitoring the volume of the fluid, the level of LDH, Glucose and pH pre and post instillation.

**Results:** Nineteen patients were treated by intrapleural streptokinase instillation. Mean of total number of instillations were 2.8 (1-4) in patients. The chest tube was removed at a mean of  $9.51 \pm 5.82$  days following completion of streptokinase instillation. The total length of hospital stay was  $25.2 \pm 12.36$  days in the group of treatment with streptokinase. A significant difference was also determined in the pleural LDH, glucose and pH, pre and post treatment. Four patients developed bronchopleural fistula and all of fistula healed spontaneously. Finally, surgical intervention was necessary in two intractable cases.

**Conclusion:** Intrapleural streptokinase is an effective and safe adjunct in facilitating complete drainage of complicated empyemas.

**Key words:** Pleural effusion, intrapleural fibrinolytic therapy, streptokinase

## Giriş

Çocukluk çağı pnömonilerinin yaklaşık % 36-57'sinde parapnömonik effüzyon olduğu, oluşan bu plevral effüzyon olgularının da % 15-20'si enfekte olarak ampiyem geliştiği bildirilmektedir (3,12). Çocuklarda, plevral effüzyon sıklıkla pnömoni, travma ve toraks cerrahisi sonrası görülmektedir. Uygun tedavi edilemeyen bazı pnömoni olgularında ajan bakteriler plevral aralığı istila ederek nötrofil hücre artışına yol açar. Hücre fagositozuna bağlı artan plevral sıvı üretimi ve endotel hasarı sonucu lenfatik drenajın azalması plevral aralıkta sıvı toplanmasına neden olur (2,4,11,12). Enfeksiyona sekonder oluşan bu reaksiyonel plevral sıvı erken dönemde tedavi edilemez ise, ortama gelen fibroblast hücreleri tarafından fibrin yapımı başlar ve bu fibrin artıkları, septasyon ve lokulasyona yol açar (1,8,12). Farklı üç aşamalı seyir gösteren plevral effüzyon, 1962 yılında, Amerikan Toraks Derneği tarafından belirlenen kriterler doğrultusunda erken eksudatif (Evre I), fibrinopürülan (Evre II) ve geç organize (Evre III) evre olarak gruplandırılmıştır (Tablo 1) (1,3). Parapnömonik plevral effüzyon tedavisinde öncelikle tüp drenaj ve uygun antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır (4,11). Fakat, ileri evrelerde oluşan septasyon ve fibrin bantlar nedeniyle tüp drenaj her zaman yeterli olmadığından, bazı yazarlar tarafından komplike plevral effüzyonun tedavisinde intraplevral fibrinolitik ajanların kullanılması önerilmektedir (3,9,5,12).

Tablo 1. Plevral effüzyon evrelendirmesi.

|          | Sıvının karakteri      | LDH      | Glukoz  | pH    |
|----------|------------------------|----------|---------|-------|
| Evre I   | Eksudatif              | < 500 IU | > 40 mg | > 7.0 |
| Evre II  | Fibrinopürülan         | > 500 IU | < 40 mg | < 7.0 |
| Evre III | Organzi+multilokülated | > 500 IU | < 40 mg | < 7.0 |

Çalışmamızda, komplike parapnömonik plevral effüzyonlu 22 olguda uygulanmış olan intraplevral fibrinolitik tedavi ve sonuçları değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Aralık 2001-2002 döneminde çocuk hastalıkları kliniğine başvuran parapnömonik plevral effüzyonlu

toplam 22 olgu tarafımızdan değerlendirildi. İlk yatış sırasında olguların hepsine standart ampisilinsulbactam ve sefotaksim tedavisi başlandıktan sonra kültür antibiyogram sonucuna göre antibiyotik tedavi protokolü değiştirildi. Tüm olgular rutin iki yönlü akciğer grafisi, toraks ultrasonografisi ve tomografisi ile değerlendirildi. Olgular torasentez sonrası Amerikan Toraks Derneği sınıflandırmasına göre evrelendirilerek göğüs tüpü takıldı. Plevral sıvı incelemesinde Evre II ve Evre III olarak tespit edilen olgularda plevral aralığa Streptokinaz (SK) verildi. Tedavi öncesi ve sonrası, plevral sıvı drenaj miktarı ve biyokimyasal parametreleri (glukoz, LDH, pH) analiz edildi. SK uygulamasının takiben yapılan USG tetkiki sonucuna ve plevral sıvının drenaj miktarına göre SK doz tekrarına karar verildi. Günlük plevral sıvı drenajı 50 ml altına indiğinde tüp çekildi.

## SK uygulama yöntemi:

Tüm olgulara lokal anestezi altında 4-5 interkostal aralıktan 14-18F göğüs tüpü takıldı. Drenajın kesilmesini takip eden ilk 12 saat sürecinde, intraplevral aralığa 50-100 ml serum fizyolojik içine, SK 20.000 IU/kg veya 250.000 IU katılarak göğüs tüpünden verildi ve 4 saat süreyle tüp kapatılarak hastaya aralıklı olarak pozisyon değişikliği yaptırıldı. Serbest drenaj sonrası drene olan sıvı miktarı ve tekrarlanan USG bulgularında plevral sıvı ve septasyonların varlığına göre yaklaşık 12 saat sonra doz tekrarlandı.

*İstatistiksel Çalışma:* SK uygulaması öncesi ve sonrasında drene olan sıvının miktarı ve incelenen biyokimyasal parametrelerin istatistiksel sonuçları olarak Wilcoxon-Signed Ranks testi karşılaştırıldı. SK tedavisi uygulanan ve uygulanmayan grubun yatış ve tüp süresi arasındaki istatistiksel fark Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı.

## Sonuçlar

Yaş ortalaması 3.95y (6 ay-10y) olan, 13 kız, 8 erkek toplam 21 olguya plevral effüzyon nedeniyle toraks tüpü takıldı. Tüm olgularda ateş, öksürük ve halsizlik şikâyetleri vardı (Tablo 2).

Şikâyetlerin başlaması ile başvuru arasında geçen süre, SK uygulanmayan olgularda ortalama 5.3±1.51 gün (4-6), uygulanan olgularda 9.78±15.13 gün (7-

**Tablo 2. Plevral effüzyonlu olguların dağılımı ve özellikleri.**

|                                       | SK uygulanmayan | SK uygulanan |
|---------------------------------------|-----------------|--------------|
| Cinsiyet<br>E / K                     | 1 / 2           | 7 / 12       |
| Localization<br>sağ / sol / bilateral | 1 / 1 / 1       | 11 / 8       |
| Semptom süresi (gün)                  | 5.32±1.51 †     | 9.78±15.13 † |
| Tüp süresi (gün)                      | 4.20±1.92 †     | 9.51±5.82 †  |
| BP fistula                            | yok             | 4            |
| Hastanede yatış süresi<br>(gün)       | 20.20±13.10 †   | 25±12.36 †   |
| Cerrahi girişim                       | yok             | 2            |

†: iki grup arası semptom, tüp ve yatış süresi açısından anlamlı farklılık p=0.000.

**Tablo 3. SK uygulama öncesi ve sonrası plevral sıvı analizi.**

|                      | SK öncesi | SK sonrası | İstatistiksel fark* |
|----------------------|-----------|------------|---------------------|
| Plevral sıvı miktarı | 224.85    | 466.9      | Fark var            |
| Glukoz               | 19        | 36         | Fark var            |
| LDH                  | 1684      | 995        | Fark var            |
| pH                   | 6.92      | 7.2        | Fark var            |

\*:p=0.001 (Wilcoxon-Signed testi).

**Resim 1.**

20) olarak tespit edildi. Olguların tümünde başvuru öncesi antibiyotik kullanım hikâyesi vardı. Basit plevral effüzyon tespit edilen üç olgudan birisi torasentez, diğer ikisi ise yalnızca tüp torakostomi ile tedavi edildi. Komplike plevral effüzyonlu 19 olguda tüp torakostomi ve intraplevral SK tedavisi uygulandı. Bu olguların ikisinde septasyon ve çok sayıda lokulasyon nedeniyle ikinci bir göğüs tüpü takılması gerekti. 22 olgunun sadece beşinde plevral sıvı kültüründe bakteri üretilebildi. Bu mikroorganizmaların üçü  $\alpha$ -hemolitik streptokok, biri pnömokok ve biri de acinetobakterdi. Evre I plevral effüzyonlu olgularda tüp süresi ortalama 4.20±1.92 (3-6) günken, yatış süreleri ortalama 20.20±13.10 (8-21)gündü. Evre II ve III komplike parapnömonik plevral effüzyonlu olgularda ortalama tüp süresi 9.51±5.82 (3-30) gün iken yatış süresi 25.2±12.36 (14-45) gün olarak tespit edildi. SK uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasında yatış ve tüp süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. SK uygulanması öncesi ve sonrasında drene olan plevral sıvı miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi (Tablo 3). Aynı şekilde plevral sıvının biyokimyasal analiz sonuçları incelendiğinde, SK sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olduğu gözlemlendi. SK tedavisi uygulanan olguların dördünde, lokulasyon nedeniyle daha önce klinik bulgu vermeyen, ancak fibrinolitik tedavi sonrası bulgu vermeye başlayan bronkoplevral fistül konservatif tedavi ile kendiliğinden kapandı. Etkili bir tedavi elde edilemeyen iki olgunun birinde dekortikasyon, diğerinde fibrin yapışıklıkların açılması için torakoskopik cerrahi girişim uygulandı. Hiçbir olguda alerjik reaksiyon, pıhtılaşma zamanında uzama ve kanama gibi ciddi yan etkiler tespit edilmedi. Üç olguda SK uygulamasını takiben ateş ve bir olguda göğüs ağrısı gözlemlendi.

### Tartışma

Ampiyem tedavisinde klasik yaklaşım antibakteriyel tedavi ve göğüs tüpü ile drenajdır. Tüp torakostomi ile drenaj yönteminin % 35-80 oranında başarılı olduğu bildirilmektedir (8,10). Plevral effüzyonun komplike hale gelmesi ile mevcut fibrin artıkları ve debris göğüs tüp lümenini tıkayarak etkili bir drenaj elde edilmesini engeller. Ayrıca, fibrin yapışıklıkları sonucu oluşan çok sayıdaki lokulasyon nedeniyle tek bir tüp bu boşlukların drenajını sağlamakta yetersiz kalır (3,7). Bundan dolayı organize plevral effüzyon-

lu olguların tedavisinde torakotomi ve dekortikasyon gerektiği bildirilmiştir (7,9,12). Komplike parapnömonik plevral effüzyonların tedavisinde intraplevral yolla fibrinolitik ajan uygulaması, ilk kez 1949 yılında Tillett ve Sherry tarafından bildirilmiştir. O dönemde fazla kabul görmeyen uygulama 1977 yılından itibaren tekrar popülerite kazanmaya başlamıştır (4,10,12). Erişkin yaş grubunda SK kullanımına bağlı ateş, kanama hipertansiyon ve alerjik reaksiyon gibi yan etkiler bildirildiği için, yan etkisi daha az olan urokinazın, fibrinolitik ajan olarak kullanılması önerilmiştir (3,6,7). Literatürde çocukluk çağı ampiyem olgularında fibrinolitik tedavi kullanımına ait sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Birçok seride belirtildiği gibi, urokinazın (UK) temin edilmesindeki zorluk ve SK'ye göre maliyetinin yüksek olması nedeniyle çalışmamızda da fibrinolitik ajan olarak SK tercih edilmiştir.

Yayınlarda, SK uygulama tekrar aralığı ve kür sayısı ile ilgili standart bir tedavi protokolü bildirilmemekte ve uygulamanın tedavinin cevabına göre düzenlendiği belirtilmektedir (4,12). Etkin bir tedavi için genel yaklaşım fibrinolitik tedaviye mümkün olduğu kadar erken dönemde başlanması ve yoğun fibrinli olgularda yeterli drenaj için birden fazla SK uygulanması şeklindedir (2,4,8). Çalışmamızda tüp takıldıktan ortalama 24 saat sonra tedaviye başlanmış ve ortalama 2.8 kürlük (1-4) SK tedavisi uygulanmıştır. Lim ver ark. çalışmalarında 24 saat arayla ortalama 2-5 SK kürlü uyguladıklarını bildirmişler (8).

Çalışmalarda, SK uygulaması sırasında günlük plevral drenaj miktarının, serum fizyolojik ile yapılan plevral irrigasyonlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Fibrinolitik ajanların plevral sıvı üretimini arttırması, bu artışın nedeni olarak ileri sürülmüştür (1,5,11). Çalışmamızda da SK sonrası drene olan plevral sıvı miktarında tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış tespit edildi. Literatürde tedavi öncesi ve sonrası plevral sıvının biyokimyasal parametrelerindeki değişikliği değerlendiren çalışmalara rastlanılmadı. Çalışmamızda SK uygulama öncesi ve sonrasında plevral sıvının biyokimyasal parametreleri incelendi ve tedavi sonrası plevral sıvının LDH seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş, pH değeri ile glukoz seviyesinde anlamlı bir artış kaydedildi.

Fibrinolitik tedavinin yatış süresi ve tüp süresine etkisi açısından farklı sonuçlar ileri sürülmektedir. Lim ve ark. kendi serilerinde yatış süresini ortalama 23 gün olarak bildirmektedir (7,8). Çalışmamızda yatış süresinin uzunluğunu etkileyen en önemli faktör, olguların çocuk hastalıkları kliniğinden üç haftalık antibiyotik tedavisi bitiminde taburcu edilmeleridir. Bu nedenle biz tüp drenajın sonlandığı tarihi kendimize esas aldık ki, bu süre  $4.62 \pm 2.57$  gün (3-7) olarak saptandı. Bronkoplevral fistülü açığa çıkan ve takip sırasında kendiliğinden düzelen dört olgumuzda tüp ve yatış süresinin uzaması bu sürenin uzun olmasında etkili olmuştur. Bu olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde, kalan 15 olgunun yatış süresi ortalama 21.15 gün olup yayınlanan serilerle benzerlik göstermektedir.

Ampiyemli olgularda SK uygulaması sonucu % 60-90 oranında başarı bildirilmekte ve tedavinin kullanılan tüp sayısını ve cerrahi girişim gereksinimini azalttığı ileri sürülmektedir (12,13). Fibrinolitik tedavi sonucu % 89.4 oranında başarı saptanan çalışmamızda iki olguya ikinci bir tüp takılması ve bir olguya da dekortikasyon amaçlı torakoskopik girişim uygulanması gerekti. Yayınlarda SK uygulaması sırasında ciddi yan etkiler bildirilmesine rağmen, çalışmamızda ateş ve göğüs ağrısı dışında hiçbir olguda ciddi bir yan etki tespit edilmedi (2,4,11).

Sonuç olarak, komplike parapnömonik plevral effüzyonlu olgularda intraplevral SK uygulamasının güvenilir ve etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ve komplike ampiyeme bağlı gelişebilecek cerrahi girişim sayısını azalttığını düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Bouros D, Schiza S Tzanakis N: Intrapleural Urokinase in the Treatment of Complicated Parapneumonic Pleural Effusions and Empyema. *Eur Respir J* 9:1656, 1996
2. 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* 155:291, 1997
3. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV: Randomised Controlled Trial of Intrapleural Streptokinase in Community Acquired Pleural Infection. *Thorax* 52:416, 1997
4. Henke CA, Leatherman JW: Intrapleural Administered Streptokinase in The Treatment of Acute Loculated Nonpurulent Parapneumonic Effusion. *Am Rev Respir Dis* 145:680, 1992

5. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ, et al: Intrapleural Fibrinolysis with Streptokinase as an Adjunctive Treatment in Hemothorax and Empyema. Chest: A Multicenter Trial 109:1514, 1996
6. Kılıç N, Çelebi S, Gürpınar A, et al: Management of Thoracic Empyema in Children. Pediatr Surg Int 383/0628/3, 2001
7. Krishnan S, Amin N, Dozor AJ, et al: Urokinase in The Management of Complicated Parapneumonic Effusions in Children. Chest 112:1579, 1997
8. Lim TK, Chin NK: Empirical Treatment with Fibrinolysis and Early Surgery Reduces The Duration of Hospitalization in Pleural Sepsis. Eur Respir J 13:514, 1999
9. Ozan Ç, Çelik A, Ergün G, Ergün O, Erdener A: Çocuklarda Ampiyemin Torakoskopik Tedavisi. Ege Tıp Dergisi 41:219, 2002
10. Pollak JS, Passik CS: Intrapleural Urokinase in The Treatment of Loculated Pleural Effusion. Chest 105:868, 1994
11. Robinson LA, Amoulton AL, Fleming WH, et al: Intrapleural Fibrinolytic Treatment of Multiloculated Thoracic Empyemas. Ann Thorac Surg 57:803, 1994
12. Sahn SA: Use of Fibrinolytic Agents in The Management of Complicated Parapneumonic Effusions and Empyemas. Thorax 53(supply 2):S65-S72, 1998
13. Shoseyev D, Bibi H, Shatzberg G, et al: Short-term course and Outcome of Treatments of Pleural Empyema in Pediatric Patients: Repeated Ultrasound Guided Needle Thoracentesis vs Chest Tube Drainage. Chest 121:836, 2002



## **INTERNATIONAL PEDIATRIC COLORECTAL SURGERY SYMPOSIUM & WORKSHOP**

**Workshop at Istanbul University, Cerrahpaşa Medical  
Faculty MESEM Meeting Room**

**&**

**Symposium at Hyatt Regency Hotel**

**28-30 April, 2005**

**İstanbul, Turkey**