

# Özofagus Atrezisi Operasyonu Sonrası Gelişen Dirençli Atelektazinin rhDNase ile Tedavisi

## Treatment of Resistant Atelectasis After Esophageal Atresia Repair with rhDNase

Engin YILMAZ<sup>1</sup>, Çağatay Evrim AFŞARLAR<sup>1</sup>, Ahmet ERTÜRK<sup>2</sup>, Ayşe KARAMAN<sup>1</sup>, İbrahim KARAMAN<sup>1</sup>, Nurullah OKUMUŞ<sup>3</sup>, Emrah ŞENEL<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Bitlis Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi, Bitlis, Türkiye

<sup>3</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZET

Özofagus atrezisinin cerrahisi sonrası dirençli atelektazi gelişen hastaların tedavisinde rhDNase uygulanması daha önce literatürde bildirilmemiştir. Bu çalışmayla biz, özofagus atrezisi operasyonu sonrasında gelişen ve konvansiyonel yöntemlerle düzelmeyen, sağ akciğer atelektazili iki olgunun rhDNase ile tedavi sonuçlarını sunmayı amaçladık.

On beş günlük kız bebek özofageal atrezi ve distal trakeoözofageal fistül nedeniyle opere edildikten 11 gün sonra sağ akciğerinde atelektazi gelişti. Standart tedavilere cevap alınamadı. Postoperatif 20. gün rijit bronkoskopi yapıldı. Atelektazi kısmen açıldı ancak tekrar etti. 26. gün nebulizatörle rhDNase tedavisi başlandı. 2 gün boyunca, günde 3 kez 1.25mg dozda rhDNase uygulandı. Her 3 dozluk tedavi sonunda kontrol akciğer grafileri çekildi. İkinci gün sonunda hastanın atelektazisinin tamamen düzeldiği görüldü ve tekrar etmedi.

Özofageal atrezi ve distal trakeoözofageal fistül nedeniyle 3 günlükken opere edilen, 7 günlük erkek bebekte, sağ akciğerde atelektazi gelişti. Hastaya standart atelektazi tedavileri uygulandı, fakat atelektazide düzelme olmadı. Postoperatif 9.gün hastaya rhDNase tedavisi başlandı. Hastaya, ilk olguda uygulandığı şekliyle, 2 gün boyunca rhDNase tedavisi uygulandı. İkinci gün sonunda hastanın atelektazisinin tamamen düzeldiği görüldü ve tekrar etmedi.

Özofagus atrezisi operasyonu geçirmiş yenidoğanlarda postoperatif gelişen dirençli atelektazilerin tedavisinde rhDNase alternatif olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Dornaz alfa, Özofagus atrezisi, Postoperatif akciğer atelektazisi, rhDNaz, Yenidoğan

### ABSTRACT

There is no previous literature report on the use of rhDNase treatment in patients developing resistant atelectasis after esophagus atresia surgery, to the best of our knowledge. We aimed to present the results of rhDNase treatment in two cases that developed right lung atelectasis after esophageal atresia repair and did not respond to conventional treatment.

A 15-day-old girl was operated for esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula and developed right lung atelectasis on the postoperative 11th day. Standard conservative treatment failed and rigid bronchoscopy was performed on the postoperative 20th day. The atelectasis partly improved but subsequently recurred. We started nebulization with rhDNase on postoperative day 26 and three doses per day were administered for 2 days with each dose containing 1.25 mg of rhDNase. A chest X-ray was obtained at the end of the three doses. A full recovery in the patient's atelectasis was observed after 2 days and no recurrence occurred.

A 7-day-old boy who underwent esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula repair when 3 days old developed right atelectasis. The patient received standard treatment but the atelectasis did not improve. The patient was treated with rhDNase for two days starting on the 9th postoperative day using the same dose as the first case. A full recovery in the patient's atelectasis was observed after 2 days and no recurrence occurred.

We found rhDNase treatment to be potentially useful to cope with resistant atelectasis of postoperative origin in newborns that have undergone surgical intervention for esophagus atresia.

**Key Words:** Dornase alpha, Esophageal atresia, Postoperative pulmonary atelectasis, rhDNase, Newborn

## GİRİŞ

Atelektazi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan bir problemdir. Bu problem sıklıkla sekresyon ve mukus tıkaçlarının hava yolunu obstrükte etmesi ve neticede alveollerdeki havanın rezorbe olmasıyla meydana gelir (1). Ayrıca toraks cerrahisi geçirmiş hastalarda cerrahi müdahalelerin yol açtığı göğüs ağrısı, akciğerin ekspansiyonunu ve öksürüğü sınırlayarak atelektazi oluşumuna katkı sağlamaktadır (2). Özefagus atrezisi operasyonları sonrası da erken postoperatif dönemde hastaların yaklaşık yarısında atelektazi ve akciğer enfeksiyonu gibi akciğer komplikasyonlarının geliştiği bildirilmiştir (3).

Atelektazinin tedavisi öncelikle göğüs perküsyonu, postural drenaj ve mukolitik ajanların inhalasyonu ile sekresyonların mobilizasyonunu sağlamak ve gerektiğinde entübasyonla trakeobronşiyal sistemden sekresyonların aspirasyonu şeklindedir (4). Bronkoskopi ile sekresyonların temizlenmesi gibi daha invaziv tedavilerin ise dirençli atelektazilere saklanması önerilmektedir (5).

rhDNase (dornaz alfa) havayollarındaki mukusun içerisindeki DNA'yı hidrolize ederek viskozitesini azaltmak ve akciğerlerdeki sekresyonların atılımını kolaylaştırmak amacıyla kistik fibrozisli hastalarda sıklıkla kullanılan bir ajandır ve çocuklarda kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişen atelektazilerde kullanımının etkin olduğu bildirilmektedir (6,7). Biz İngilizce literatürde çocuk cerrahisi yenidoğan kliniklerinde postoperatif dirençli atelektazi tedavisinde rhDNase kullanımına dair yayına rastlamadık. Bu yazıda, özefagus atrezisi ameliyatı sonrası atelektazi gelişen ve konvansiyonel tedavi yöntemlerine cevap vermeyen dirençli iki olgunun rhDNase ile tedavi sonuçları sunulmaktadır.

## OLGU 1

On beş günlük kız bebek özofageal atrezi ve distal trakeoözofageal fistül nedeniyle opere edildikten 11 gün sonra solunum zorluğunun artması üzerine çekilen akciğer grafisinde sağ akciğerde atelektazi saptandı. Hasta entübe edildi. Düzenli toraks fizyoterapisi, buhar, serum fizyolojik ile endotrakeal tüp içi irrigasyonu ve aspirasyonu ile standart tedaviler yapılmasına rağmen uygulanan bu tedavilerle atelektazi düzeltilemedi. Bunun üzerine, postoperatif 20. gün hastaya genel anestezi altında rijit bronkoskopi yapıldı. Bronkoskopi esnasında sağ trakeobronşiyal sistemde belirgin olan sekresyonlar serum fizyolojik ile irriye ve aspire edilerek temizlendi. Her iki tarafta da bronşiyal sistem havayolu açılarak parankimin havalanması sağlandı. İşlem sonrasında atelektazi kısmen düzeldi. Buna rağmen 2 gün sonra hastanın solunum sıkıntısı tekrar etti ve çekilen akciğer grafisi ile sağda yeniden total atelektazi saptandı (Şekil 1). Standart tedavilere devam edildi ancak atelektazinin sebat etmesi üzerine postoperatif 26. gün (atelektazinin 15.günü) rhDNase tedavisine karar verildi. Hastaya nebülizatörle (Aeroneb Professional Nebulizer System; Aerogen, Dangan, Ireland) 2 gün

boyunca, günde 3 kez 1.25mg dozda rhDNase (Pulmozym®, Roche, Genentech Inc, San Fransisco, CA, USA) inhalasyonu uygulandı. Her 3 dozluk tedavi sonunda kontrol akciğer grafileri çekildi. İkinci gün sonunda çekilen akciğer grafisi ile hastanın atelektazisinin tamamen düzeldiği görüldü (Şekil 2). Sonrasında atelektazi tekrar etmedi.

## OLGU 2

3 günlük erkek bebek özofageal atrezi ve distal trakeoözofageal fistül nedeniyle opere edildikten 4 gün sonra solunum sıkıntısının artması üzerine çekilen akciğer grafisi ile sağ akciğerde atelektazi saptandı. Hastaya önceki olguda sunulan standart atelektazi tedavileri yapıldı. Ancak standart tedaviler sonucunda çekilen kontrol akciğer grafilerinde çok az düzelmeye görülmesine rağmen atelektazi sebat etmekteydi (Şekil 3). Postoperatif 9. güne kadar atelektazisi sebat eden bu hastaya önceki hastadan farklı olarak bronkoskopi yapılmadan rhDNase tedavisi başlandı. Hastaya, ilk olguda uygulanan şekliyle, 2 gün boyunca rhDNase tedavisi uygulandı ve günlük akciğer grafileri ile takip edildi. İkinci gün sonunda çekilen akciğer grafisinde atelektazinin tamamen düzeldiği görüldü (Şekil 4). Hastanın sonraki takip grafilerinde atelektazisi tekrar etmedi.

## TARTIŞMA

Erken bebeklik döneminde akciğer henüz gelişmekte olduğundan, havayolu obstrüksiyonu erişkinlere nazaran daha sık atelektaziyle sonuçlanır. Bunun sebebi havayollarının daha küçük ve kollapsa daha yatkın olması, göğüs duvarının kompliyasının yüksek olması ve intraalveolar ve bronkoalveolar gözenekler aracılığıyla sağlanan kollateral ventilasyonun tam gelişmemiş olmasıdır. Neticede atelektazi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaygın görülen bir komplikasyondur ve ek morbiditeye sebep olur (1). Postoperatif ağrı ise atelektazi oluşumuna katkı sağlar (2). Cerrahi sonrası mekanik ventilasyon uygulanan çocuklarda atelektazi % 8-15 oranında görülmektedir (8). Özefagus atrezisi operasyonu sonrası ise %35 ve %57'lik yüksek bir oranla, en sık gelişen komplikasyonlardan birisi olarak bildirilmiştir (3,9,10). Özefagus atrezisi nedeniyle opere edilen hastalarda sık görülmesinin nedeni bu hastaların yaklaşık yarısında trakeanın sirküferansiyel kartilaj parçasının uzunluğunun membranöz parçanın uzunluğuna olan oranının (C/M) azalması ve bu durumun atelektaziye yatkınlığı artırması ile açıklanmaktadır (10). Neticede atelektazi çocuk cerrahisi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, özellikle özefagus atrezisi cerrahisi sonrası, sık karşılaşılan bir problemdir.

Atelektazinin tedavisinde prensip hava yolu obstrüksiyonun açılması için sekresyonların temizlenmesi ve alveolar düzeyde havalanmanın sağlanmasıdır. Bu amaçla yapılan sık pozisyon değiştirme, göğüs fizyoterapisi, sekresyonların serum fizyolojik irrigasyonu ve aspirasyonu, postural drenaj ve erken dönem-

de postoperatif analjezinin sağlanması gibi müdahaleler ile çoğunlukla tedavi mümkün olmaktadır. Ancak bazen de tüm bu konvansiyonel yöntemlerin uygulanmasına rağmen bebeklerde dirençli atepektazilerle sıklıkla karşılaşmaktadır (4). Burada sunulan ve özefagus atrezisi cerrahisi nedeniyle postoperatif takip edildiği dönemde atepektazi gelişen, ancak benzer konvansiyonel yöntemlere rağmen atepektazisi düzelmeyen her iki olgu

da dirençli atepektazi olarak kabul edilmiştir. Ancak, biz İngilizce literatürde özefagus atrezisi cerrahisi sonrası dirençli atepektazi ve tedavisine ilişkin herhangi bir yayına rastlamadık.

rhDNase (alfa dornaz) ekstraselüler DNA'yı hidrolize edip, dakikalar içinde müküsü visköz formdan sıvı forma değiştirerek akışkan hale getirir. Bu etki mekanizması nedeniyle kistik fibrozisli hastaların tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır (6). Yakın



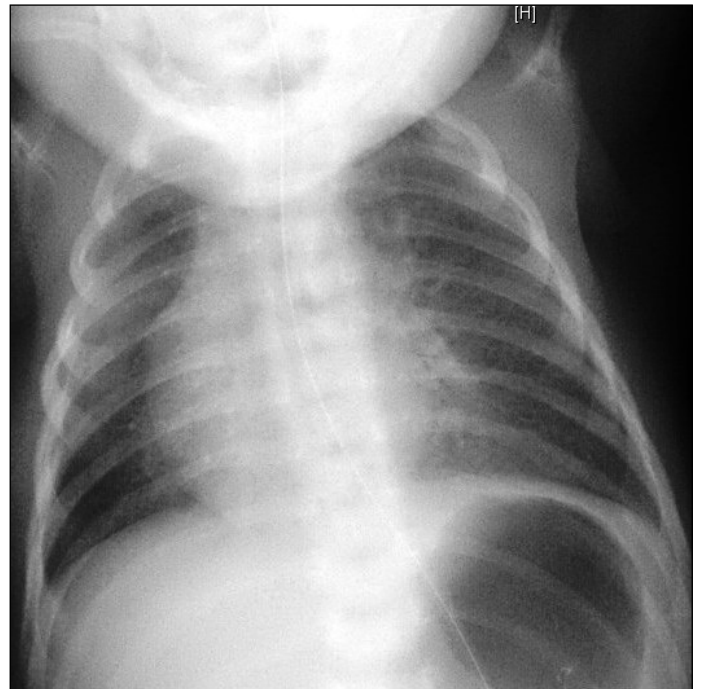
**Şekil 1:** Olgu 1'in akciğer grafisinde sağda atepektazi görünümü.



**Şekil 2:** Olgu 1'in rhDNase ile tedavisi sonrası çekilen akciğer grafisinde atepektazinin iyileştiği görülüyor.



**Şekil 3:** Olgu 2'nin akciğer grafisinde sağda atepektazi görünümü.



**Şekil 4:** Olgu 2'nin rhDNase ile tedavisi sonrası çekilen grafide havalanması düzelmiş sağ akciğer görünümü.

dönemde kistik fibrozis dışında akciğer atelektazisinin tedavisinde de başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Erdeve ve ark. (11) konvansiyonel yöntemlere cevap vermeyen dirençli atelektazili yenidoğanların tedavisinde nebulize rhDNase mokolitik ajan olarak kullanımının etkili ve güvenli bir tedavi alternatifi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak tedavi dozu ve süresini 3 gün boyunca günde 2 kez ve 2 saat arayla 1.25 mg olarak uygulamışlardır. Dilmen ve ark. (12) ise yenidoğanlarda akciğer atelektazisinin tedavisinde hipertonic NaCl ve rhDNase'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında aynı dozda kullanmışlardır. Ancak her iki ajanın etkili olmasına rağmen, Hipertonik NaCl'ün daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Altunhan ve ark.(4) ise yenidoğan atelektazisinde Hipertonik NaCl ile rhDNase'nin kombine uygulandığında daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır. rhDNase ek olarak potansiyel antibakteriyel ve antienflamatuvar etkiye sahiptir, ayrıca mekanik ventile edilen dirençli atelektazili yenidoğan bebeklerde iyi tolere edilmektedir (4). Reithmueller ve ark. (13) çocuk yoğun bakımda ventilatöre bağlı ve kistik fibrozisi olmayan çocuklarda dirençli atelektazinin tedavisinde rhDNase'nin konservatif tedavilere ek olarak intratrakeal instilasyonla 0.1 mg/kg günde iki kez verildiğinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çocuk cerrahisi yoğun bakım ünitelerinde özellikle özefagus atrezisi geçirmiş hastalarda sık rastlanan dirençli atelektaziler ile ilgili uygulanacak tedavi süresi ve yöntemleri ile ilgili literatürde standart bir yaklaşım yoktur (3). Bu yazıda sunulan olgularda nebülizatör ile 1.25 mg 3 doz/gün verilen rhDNase ile dirençli akciğer atelektazileri başarı ile tedavi edilmiştir ve tekrar etmemiştir.

## SONUÇ

Özefagus atrezisi operasyonu geçirmiş yenidoğanlarda postoperatif gelişen dirençli atelektazilerin tedavisinde bir alternatif olarak rhDNase kullanılması düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Peroni DG, Boner AL. Atelectasis: Mechanisms, diagnosis and management. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:274-8.
2. Kaditis AG, Motoyama EK, Zin W, Maekawa N, Nishio I, Imai T, et al. The effect of lung expansion and positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics in anesthetized children. *Anesth Analg* 2008; 106:775.
3. Okada A, Usui N, Inoue M, Kawahara H, Kubota A, Imura K, et al. Esophageal atresia in Osaka: A review of 39 years' experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:1570-4.
4. Altunhan H, Annagür A, Pekcan S, Ors R, Koç H. Comparing the efficacy of nebulizer recombinant human DNase and hypertonic saline as monotherapy and combined treatment in the treatment of persistent atelectasis in mechanically ventilated newborns. *Pediatr Int* 2012;54:131-6.
5. Abu-Hasan MN, Chesrown SE, Jantz MA. Successful use of bronchoscopic lung insufflation to treat left lung atelectasis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:306-9.
6. Wagener JS, Kupfer O. Dornase alfa (Pulmozyme). *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:609-14.
7. Ozturk E, Tanidir IC, Haydin S, Onan IS, Odemis E, Bakir I. The use of dornase alpha for post-operative pulmonary atelectasis after congenital heart surgery. *Cardiol Young* 2013;6:1-6.
8. Galvis AG, Reyes G, Nelson WB. Bedside management of lung collapse in children on mechanical ventilation: Saline lavage-simulated cough technique proves simple, effective. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:326-30.
9. Uchida K, Inoue M, Otake K, Okita Y, Morimoto Y, Araki T, et al. Efficacy of postoperative elective ventilatory support for leakage protection in primary anastomosis of congenital esophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 2006;22:496-9.
10. Usui N, Kamata S, Ishikawa S, Sawai T, Okuyama H, Imura K, et al. Anomalies of the tracheobronchial tree in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1996;31:258-62.
11. Erdeve O, Uras N, Atasay B, Arsan S. Efficacy and safety of nebulized recombinant human DNase as rescue treatment for persistent atelectasis in newborns: Case-series. *Croat Med J* 2007;48:234-9.
12. Dilmen U, Karagol BS, Oguz SS. Nebulized hypertonic saline and recombinant human DNase in the treatment of pulmonary atelectasis in newborns. *Pediatr Int* 2011;53:328-31.
13. Riethmueller J, Kumpf M, Borth-Bruhns T, Brehm W, Wiskirchen J, Sieverding L, et al. Clinical and in vitro effect of dornase alfa in mechanically ventilated pediatric non-cystic fibrosis patients with atelectases. *Cell Physiol Biochem* 2009;23:205-10.