

OLGU SUNUMU – CASE REPORT

PEDİATRİK BİR OLGUDA YARIK DAMAK OPERASYONU SIRASINDAKİ MALİGN HİPERTERMİ ŞÜPHESİ

SUSPECTED MALIGNANT HYPERTHERMIA IN A PEDIATRIC PATIENT DURING THE CLEFT PALATE SURGERY

Derya BERK, Tülay ŞAHİN, Murat TEKİN, Mine SOLAK, Kamil TOKER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Kocaeli University Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation

ÖZET

Malign hipertermi (MH) genel anestezi esnasında volatil ajanların veya depolarizan kas gevşeticilerin kullanımı ile tetiklenen, iskelet kaslarının hipermetabolik myopatisi olup nadir fakat hayatı tehdit edici bir durumdur.

Daha önceki genel anestezi deneyimi sırasında malign hipertermiye ait bir hikayesi olmayan 14 aylık bir çocukta, yarık damak nedeniyle sevofluran kullanılarak gerçekleştirilen genel anestezi esnasındaki MH şüphesi uyandıran klinik parametreleri sunmayı amaçladık.

Malign hipertermide başarılı tedavi; erken hızlı tanı, tetikleyici ajan maruziyetinin hızla sonlandırılması, yeterli dozlarda dantrolenin iv dozunun verilmesi ve semptomatik tedavinin başlatılmasına dayalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Malign Hipertermi; Yarık Damak; Dantrolen

SUMMARY

Malignant hyperthermia (MH) is a rare, but life-threatening condition which is the hypermetabolic myopathy of skeletal muscles triggered by the use of volatile agents or depolarizing muscle relaxants during general anesthesia.

We aimed at presenting the clinical parameters which evoke suspicion of MH during general anesthesia by using sevofluran in a 14-month-old patient who had a cleft palate surgery, and who did not have any history of MH experience before.

Success of the treatment of malignant hyperthermia is based on early and fast diagnosis, immediate cessation of triggering agents, intravenous administration of dantrolene in a sufficient dosage and beginning an adequate symptomatic treatment.

KEY WORDS: Malignant Hyperthermia; Cleft Palate; Dantrolene

GİRİŞ

Malign hipertermi (MH) genel anestezi esnasında vücut sıcaklığında hızlı artış ($1^{\circ}\text{C}/5\text{ dk}$) ve ileri derecede asidozun meydana geldiği, kas dokusunda gelişen akut hipermetabolik bir durumla karakterize klinik bir sendromdur.

Anestezi sırasında en erken belirtiler masseter kas spazmı, taşikardi ve artan CO_2 üretimine bağlı hiperkarbidir. MH teşhisi için klinik parametreler, kontraktür testi ve genetik çalışmalardan faydalanılır. Ateş, terleme, siyanoz, taşikardi, taşipne, generalize rijidite ve kardiyak aritmi gibi klinik parametrelerden iki yada daha fazla olması MH olasılığını artırır. Laboratuvar de-

ğerlendirmesinde mikst metabolik ve respiratuvar asidoz, hiperkalemi, hipermagnezemi, düşük mikst venöz oksijen satürasyonu görülür. Hastalarda tipik olarak serum myoglobin, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz ve aldolaz seviyesi artar. Serum kreatin kinaz seviyesi genellikle 20.000 IU/L 'yi (Normal değeri: $4-226\text{ IU/L}$) geçer.

Malign hipertermi gelişmesi halinde, erken tanı ve hızlı tedavi yaşam kurtarıcıdır. Bu tedavi sürecinde dantrolen bilinen tek spesifik antidottur. Dantrolen bir hidantoin türevidir ve esasında antibiyotik olarak üretilmiştir. İskelet kasındaki kalsiyum kanallarını bloke ederek sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum iyonunun ser-

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 07/03/2011

Kabul tarihi/Accepted: 16/08/2012

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Tülay ŞAHİN, Şehit Ekrem Mah. Ayazma Cad. Altınşehir Sk. Ayazma Villaları No: 18 Bahçecik, Kocaeli

E-posta (E-mail): tulaydogac@gmail.com

bestleşmesini engeller. Böylece yükselmiş olan kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak, MH epizodunu geri çevirdiği bildirilmiştir (1).

Malign hipertermi yatkınlığını artıran girişimler arasında ortopedik olgular (eklem dislokasyon onarımı), oftalmik cerrahi (pitoz ve şaşılık), baş-boyun girişimleri (yarık damak onarımı, tonsillektomi, diş cerrahisi) yer almaktadır. Bu olgu sunumunda yarık damak onarımı nedeniyle genel anestezi alan bir çocuk hastada malign hipertermi şüphesi yaratan klinik tabloyu ve tedavi yaklaşımımızı sunmayı amaçladık.

OLGU

Yarık damak nedeniyle 14 aylık (kilo:10 kg, boy:70 cm) erkek hastaya, plastik cerrahi bölümü tarafından operasyon planlandı. Daha önce 4,5 aylıkken yarık damak onarımı yapılan hastada volatil ajan olarak sevofluran ile induksiyon yapıp, kas gevşetici olarak mivakuronyum kullanılmış, idamede O_2+N_2O ve sevofluran kullanılmış. Operasyon esnasında malign hipertermi dahil herhangi bir sorun yaşanmamış. İkinci operasyonunun preoperatif değerlendirmesinde solunum sesleri doğal, öksürük, hırıltılı solunum, burun akıntısı gibi solunum yolu enfeksiyon bulguları bulunmayıp, ASA I olarak değerlendirildi. Mallampati sınıflandırılması net olarak değerlendirilemeyip önceki yarık damak operasyonuna ait skarı mevcuttu.

Olgu operasyon odasına alındıktan sonra standart anestezi monitöörizasyonu olan EKG, puls oksimetre ve kan basıncı parametreleri uygulanıp, tiopental (5 mg kg^{-1}) ve fentanil (1 µg kg^{-1}) ile anestezi induksiyonu yapıp mivaküronyum ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) ile kas gevşemesi sağlandı. Olgu 3,5 mm endotrakeal tüp ile orotrakeal yoldan entübe edildi. Laringoskopi görüntüsü Cormack Lehaene

3 olarak tespit edildi. Anestezi idamesi $\%50 O_2+\%50 N_2O$ ve $\%2$ sevofluran ile gerekli sıvı replasmanı olarak $1/3$ Polideks'den 1.saat için 160 ml sa^{-1} , 2. ve 3. saatler için 100 ml sa^{-1} uygulandı. Olgu, ısıtıcı battaniye kullanılmadan direkt olarak ısıtıcı (Warm Touch, Nellcor, USA) ile ısıtıldı. Isı probu yerleştirilmedi.

Peroperatif üç saat stabil seyreden olgu, operasyon bitimine doğru kalp atım hızı 130 atım dk^{-1} 'dan $180-190 \text{ atım dk}^{-1}$ 'a çıkması üzerine analjezi amaçlı tramadol 1 mg kg^{-1} ve fentanil $0,5 \text{ µg kg}^{-1}$ uygulandı. Olgunun nabız sayısında düşme olmaması, terleme görülmesi ve $EtCO_2$ değerinin de $32-33 \text{ mmHg}$ 'dan $55-60 \text{ mmHg}$ 'ya artış göstermesi üzerine malign hipertermiden şüphelenilerek hastaya rektal ısı probu takıldı. Ölçülen vücut sıcaklığı 42°C olması üzerine ön planda MH düşünülerek cerrahi işlem sonlandırıldı. $\%100 O_2$ tedavisine geçilip, hiperventile edildi. Tüm volatil anestezi ajanları kapatıldı, anestezi devresi ve soda lime değiştirildi ve olguya buz aküleri ve ıslak spançlar ile periferik soğutma uygulandı. Soğuk serum fizyolojik ile mide lavajı uygulandı. Taşikardisi ve ateşi düşmeyen olguya tek doz Dantrolen (Dantrolen, iv 20 mg , Procter & Gamble, Germany) 2 mg kg^{-1} iv puşe uygulandı. Dantrolen uygulanması esnasında alınan kan gazı örneğinde pO_2 : 45 mmHg pCO_2 : 24 mmHg , pH: $7,40$, K: $5,89 \text{ mmol/l}$, iCa: $0,93 \text{ mmol/l}$, BE: $-7,9 \text{ mmol/l}$ $HC03$: $18,2 \text{ mmHg}$ olarak tespit edildi. Hiperkalemi için $1 \text{ Ü insülin} / 5 \text{ gr dektroz}$ infüzyonu $0,1 \text{ Ü kg sa}^{-1}$ uygulanıp, $\%8,4$ molar $NaHCO_3$ 1 mEq kg^{-1} olacak şekilde verildi. Ateşi ve taşikardisi dakikalar içinde gerileyen olgunun alınan kan biyokimya parametrelerinde glukoz: 98 mg/dl , LDH: 377 U/L , K: $5,3 \text{ mEq/L}$, Ca: $7,8 \text{ mg/dl}$, CPK: 520 IU/L (Normal değeri: $4-226 \text{ IU/L}$) olarak görüldü. Solunum sesleri kaba, hırıltılı solunum ve stridoru olan hastaya operasyon yerinde üst

Tablo I. RAW SKORLAMASI (7)

KLİNİK GÖSTERGELER	PUANLAR
Süksinilkolin uygulaması sonrası masseter spazmı gelişimi	15
Serum K: 6 mEq/L	3
Uygun kontrollü ventilasyona rağmen $EtCO_2$: 55 mmHg	15
Perioperatif dönemde vücut sıcaklığında $38,8^\circ\text{C}$ yi aşan hızlı bir artış	10
Sinüs taşikardisi	3
Arteriyel pH: $7,25$	10
TOPLAM	71

RAW SKORU	MH DERECE	KLİNİK TANI
0	1	KESİNLİKLE YOK
3-9	2	DÜŞÜK OLASILIK
10-19	3	OLMA OLASILIĞI DAHA AZ
20-34	4	OLMA OLASILIĞI DAHA ÇOK
35-49	5	YÜKSEK OLASILIK
50+	6	NEREDEYSE KESİN

hava yolunda ödem ön tanısı ile prednizolon 1 mg kg⁻¹ uygulandı. Olgu, ateşi 38°C ve kalp atım hızı 150 atım dk⁻¹'a düşmesi, bilinç açık olup tidal volumün yeterli olması üzerine ekstübe edilerek, yakın takip amaçlı yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Pediatri konsültasyonu istenen olguya üst hava yolunda ödem ve sekresyon artışı için Prednizolon 1mg kg⁻¹, ateş için parasetamol 4x10-15 mg kg⁻¹, stridor ve hırıltılı solunumu için Atrovent/Ventolin 4x1/2 nebül tedavisi önerildi. Olgu monitörize, maske ile O₂ tedavisi altında bir gün yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Yoğun bakıma geldikten sonraki 6. saatinde alınan biyokimyasında CPK: 1184U/L, K: 5,3mEq/L olup azalarak normale döndü. Arter kan gazı analizi ve hemodinamisi stabil olan hasta plastik cerrahisi servisine transfer edildi. Olgunun ailesine bilgi verilerek sonraki işlemlerde hazırlıklı olmaları açısından dosyasına yapılan işlemler özenle not edildi.

TARTIŞMA

Malign hipertermi iskelet sistemine ait farmakogenetik bir bozukluk olup, halotan, sevofluran, desfluran gibi potent volatil anestezikler ve/veya süksinilkolin gibi kas depolarizasyonu sağlayan ajanlara veya nadir de olsa strese, yüksek ortam ısısına, aşırı egzersize bağlı gelişen bir tablodur (2). Genellikle anestezi indüksiyonunu takiben görülen MH, girişim süresince ve sonrasında da meydana gelebilir. Olgumuzda inhalasyon ajanı olarak sevofluran %2 kullanılmıştır. Genel anestezi uygulamasında en sık olarak halotan ile MH'ye rastlanmıştır. İlerleyen zamanlarda sevofluran kullanımının artması ile birlikte sevoflurana bağlı MH vakaları da bildirilmeye başlanmıştır.

K. Wragg ve ark. (3), MH reaksiyonunda başlangıç zamanını halotan için (ortalama 20 dk. 5-25 dk.), enfluran (55 dk, 20-480 dk), sevofluran (60 dk, 10-210 dk), isofluran (30 dk, 5-210 dk) olarak ölçülmüş. Olgumuzda ise operasyonun 180. dakikasında klinik parametrelerde değişim başlamıştır.

Malign hiperterminin tanı koydurucu temel parametreleri; açıklanamayan EtCO₂ artışı, kas rijiditesi, taşikardi, asidoz, hipertermi ve hiperkalemi olarak sayılabilir (2). Olguda EtCO₂ değerinde artış, 42°C ateş, hiperkalemi, taşikardi mevcut olup genel anestezi altında olduğundan kas rijiditesi saptanamamıştır. Hipertermi esnasında alınan arter kan gazı değerinde asidoza rastlanmayıp, takip eden ilk 6 saatte alınan arteriyel kan gazında asidoz (pH: 7,29, pO₂: 200 mmHg, pCO₂: 34,2 mmHg, BE: -9,1 mmol/L) ortaya çıkıp, sonrasında normale dönmüştür.

Genetik çalışmalarda, MH tanısı alan olguların ortaya çıkardığı kliniğe, çizgili kaslardaki otozomal dominant geçişli bir mutasyonun (Ryanodin tip 1 reseptör ge-

ninde, 19q13.1 kromozom) sebep olduğu gösterilmiştir (4). Bu mutasyonun, tetikleyici ajanlara maruz kalındığında zaman, çizgili kaslardaki hücre içi kalsiyum seviyesinde artış, sarkoplazmik retikulumda yer alan defektif kalsiyum kanallarında (Ryanodine reseptörü) Ca⁺ salınımına ait bozukluk ve gevşeme-kasılma mekanizmasında bir anomaliye neden olduğu düşünülmektedir (5).

Son 30 yıl içerisinde, in vitro kas kontraksiyon testi, bireylerin MH'ye duyarlılıklarının tahmininde kullanılan en güvenli testtir. Tanı için altın standart olarak kullanılan test, biyopsi ile alınmış kas örneğinin in vitro olarak artan dozlarda özel test ajanlarına (halotan veya kafein) maruz tutularak, kontraksiyon yanıtının değerlendirilmesi esasına dayanır. Bu test, Avrupa Malign Hipertermi Grubu tarafından %99 hassasiyet ve %93,6 duyarlılıkta bulunarak, standardize edilmiştir (6). Olguda önceki genel anestezi uygulamasında herhangi bir sorunla karşılaşmamış, herhangi bir test uygulanmamıştır. Olguda aile öyküsü de bulunmamaktadır.

Larach Mg ve ark. (7) tarafından, MH şüphesi olan ancak in vitro kontraktür testi ve genetik testi uygulanamayan hastalarda klinik tanıyı desteklemek için bir derecelendirme sistemi olarak Raw skorlanması geliştirilmiştir. Klinik bulgular ile puanlama yapılarak MH olma olasılığı hesaplanmaktadır (Tablo I). Bu olgu, EtCO₂ değerinin 55 mmHg ve üstü olması, sinus taşikardisi varlığı, 38,5°C' yi aşan ısı artışı ile 28 puan alarak, 4. derece olan MH olasılığı yüksek grupta yer almıştır.

Olguda CPK değerinin en yüksek 1184 U/ L olup tanıda CPK: 20.000 U/ L ve üstü olarak verilen değer in altında olması, MH şüphesi esnasında alınan arter kan gazında metabolik ve respiratuvar asidoz olmaması, verilen tek doz dantrolen sonrasında klinik parametrelerin düzelmesi ve ateşin düşmesi, ek doza ihtiyaç duyulmaması, aile öyküsünün ve daha önceki genel anestezi deneyiminde MH şüphesi yaratacak durumun olmaması iyatrojenik hipertemiyi de ayırıcı tanıda düşündürmüştür. Ancak MH şüphesi duyan klinisyenin olguyu MH kabul ederek hızlı bir şekilde tedavi protokolünü uygulamasının hayat kurtarıcı olacağı görüşündeyiz. Tedavi protokolünde tetikleyici ajanların sonlandırılması, oksijenasyon, asidoz ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, mekanik soğutma ve dantrolen kullanımı çok önemli yer tutmaktadır.

Sonuç olarak; klinisyenin malign hipertermiden şüphe duyduğunda, olgu tanı kriterlerini tamamen karşılamasa da, akut MH kriz tedavi protokolünü uygulamasının uygun olacağı görüşündeyiz. Müdahale edilmediği zaman %70 ' e varan mortalitesi olan bu klinik sendrom varlığında erken tanı ve Dantrolen kullanımının hayat kurtarıcı olduğu akıldta tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN: Malignant Hyperthermia in: Miller RD Anesthesia 5th edition. NewYork Churchill Livingstone; 2000; 1033-1019.
2. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare. 2007; 24; 2-21.
3. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. Br J Anaesth 2011;107: 48-56.
4. Migita T, Mukaida K, Kawamoto M, Kobayashi M, Nishino I, Yuget O. Propofol-induced changes in myoplasmic calcium concentrations in cultured human skeletal muscles from RYR1 mutation carriers. Anaesth Intensive Care. 2007 Dec; 35: 894-898.
5. Claxton BA, Cross MH, Hopkins PM. No response to trigger agents in a malignant hyperthermia-susceptible patient. Br J Anaesth 2002; 88: 870-873.
6. Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 955-966.
7. Larach MG, Locallia AR, Allen GC, et al: A clinical grading scala to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 1994; Apr; 80: 771-779.