OLGU SUNUMU / CASE REPORT

KOSTMANN SENDROMLU OLGUDA ANESTEZİK YAKLAŞIM

ANESTHETIC MANAGEMENT IN KOSTMANN SYNDROME

Ebru BİRİCİK, Feride KARACAER, Murat ILGINEL, Yasemin GÜNEŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Adana, Turkey

ÖZET

Kostmann sendromu otozomal resesif geçişli, nötropeni ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Bu tanıyı almış hastalar sık enfeksiyon öyküsü, büyüme-gelişme geriliği gibi özellikler taşımaktadırlar. Konjenital nötropenili hastalar, immünmodülasyon amacıyla uygun tedaviler almaktadırlar. Uygulanan anestezik ilaçlar immün sistem üzerine etkili olabilmektedir. Biz de uygulayacağımız anestezi yöntemini ve anestezik ilaçları seçerken bu özelliklerini göz önünde bulundurmalıyız. Bu hastalarda immünsupresif ilaçların kullanımından kaçınmalıyız. Hastaların preoperatif değerlendirilmesi kadar peroperatif anestezik yaklaşımın da önemli olduğunu vurgulamak gerektiğini düşünmekteyiz. Bu olguda spinal kist nedeniyle opere olan 3.5 yaşında Kostmann Sendromu tanılı çocukta uyguladığımız anestezi sunulmaktadır. Operasyon sırasında motor uyarılmış potansiyellerin monitörizasyonu gerekli olduğundan total intravenöz anestezi uygulanmıştır. Bu nedenle olgumuzda total intravenöz anestezi uygulanacak konjenital nötropenili hastalara yaklaşımı vurgulamayı amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: *Kostmann Sendromu, Anestezi*

SUMMARY

Kostmann is an autosomal ressesive inherited syndrome characterized by neutropenia. The patients received this diagnosis have frequent infection and growth retardation. Neutropenic patients, in order to immuno modulation receive appropiate treatment. Anesthetic medications can have affects on immune system. We need to consider anesthetic drugs and anesthetic management in immuno compromised patients. We should avoid the use of immuno supressive drugs in these patients. We believe there is a need to emphasize the importance of preoperative evaluation and peroperative anesthetic management for these patients. In this case, an 3.5-year-old baby with Kostmann Syndrome who was operated with a diagnosis of spinal cysts is presented. Total intravenous anesthesia was administered during the operation due to the necessity of motor evoked potantial monitoring. Therefore, in our case we aim to emphasize the approach to the patients with congenital neutropenia who are going to be applied total intravenous anesthesia.

KEY WORDS: *Kostmann syndrome, Anesthesia*

GİRİŞ

Rolf Kostmann tarafından ilk kez 1956 yılında İsveçli bir ailede tanımlanmış olan Kostmann sendromu doğuştan nötropeniye yol açan kalıtsal bir hastalıktır (1). Hayatın erken döneminde başlayan ağır nötropeni, otit, pnömoni, tekrarlayıcı cilt enfeksiyonları, gingivit, peridontit ve sepsis ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu olgularda kemik iliği incelendiğinde nötrofil gelişimindeki promiyelosit/miyelosit evresinde duraksama olduğu belirlenir (2). Tedavide granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılmaktadır (3,4). Bu sunumumuzda spinal kist nedeniyle operasyona alınan Kostmann sendromu tanılı bir çocuk olguda anestezik yaklaşımımızı ve bu tür olgularda kullanılan anestezik maddelerin immün modülasyona etkisinin önemini vurgulamayı amaçladık.

OLGU

Onsekiz aylıktan beri Kostmann sendromu (konjenital nötropeni) tanısı ile dış merkezde takip edilen, boyu 88 cm (5. persentilin altı), vücut ağırlığı 15 kg (5. persentil) olan 3.5 yaşında (bir kardeşi aynı hastalıktan kaybedilmiş) kız hasta spinal kist nedeniyle hasta yakınlarından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındıktan sonra operasyona alındı.

Preoperatif değerlendirme sırasında öyküsünde sık sık üriner enfeksiyon ve üst solunum yolu enfeksiyonuna yakalanan olgunun, 1 yıl önce ağızda yaygın mukozit, sağ mastoidit ve bilateral kronik otitis media, leptomenenjit nedeniyle dış merkezde hospitalize edildiği öğrenildi. Aynı merkezde gelişen hidrosefali nedeniyle ventrikülo-peritoneal şant takıldığı ve yaklaşık 6 ay önce idrar ve

Çıkar çatışması/*Conflict of Interest*: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ *Authors do not report any conflict of interest.*
Geliş tarihi/*Received*: 04/03/2016 Kabul tarihi/*Accepted*: 05/03/2016

Yazışma Adresi (Correspondence):
Dr. Ebru BİRİCİK, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana , Türkiye
E-posta (E-mail): ebrubiricik@mynet.com

gaita kaçırma nedeniyle çekilen serviko-torako-lomber MR'da spinal kord içerisinde T4-T7 uzantılı subdural ampiyem olması nedeniyle opere edildiği (dış merkezde uygulanan anestezi ile ilgili bilgiye ulaşılamadı) ve operasyon sonrası bir komplikasyon yaşanmadığı öğrenildi. Üç hafta önce pnömoni nedeniyle hastanemize yatış yapıldığı, antibiyoterapi ile birlikte nötropenisi için haftada iki-üç kez Neupogen (granülosit stimüle edici faktör) kullandığı öğrenildi. Tedavide ayrıca meropenem 3x400 mg, vankomisin 4x180 mg aldığı belirlendi. Akciğer grafisinde bilateral infiltratif görünüm mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 11.7 gr dL^{-1}, hematokrit %40.3, platelet sayısı 362 10^3 µL, lökosit 10.8 10^3 µL, nötrofil %16.3 (normal değeri 50-70), ALT 36 U L^{-1}, CRP 8.2 mg dL^{-1} (normal değerler 0-0.8) olarak belirlendi.

Nörolojik problemleri nedeniyle hastanın yeniden çekilen servikal ve torakal MR'ında spinal kanal içerisinde bu kez C5-T4 uzantılı intradural, ekstramedüller, medulla spinalise belirgin bası etkisi oluşturan kistik kitlesel lezyon saptanması üzerine tekrar operasyona alınması planlandı. Fizik muayenede şuur açık, aktif ve koopere, orofarinks muayenesi normal olan çocuğun ilk bakışta derisinin renginin kırmızı (yer yer eritem ve telenjiektazik görünüm) olduğu ve yüzeyel deri venlerinde belirginlik dikkati çekmekteydi. Göbeğin sağ tarafında daha önceden hidrosefali nedeniyle takılan ventrikülo-peritoneal şant izi bulunmakta idi. Büyüme gelişme problemi de olan hastanın dinlemekle akciğerlerinde minimal ronküsler mevcuttu.

Konjenital nötropeni nedeniyle operasyon öncesi ve sırasında asepsiye dikkat edilerek anestezi ve cerrahi planlandı. Hastaya Sefazolin 50 mg kg^{-1} 2x1 ve Neupogen (G-CSF) 0.5 mIU kg^{-1} $gün^{-1}$ tedavisine devam edildi.

Hastada elektrokardiyogram, noninvaziv kan basıncı, puls oksimetre ile rutin monitörizasyon sağlandı. Hastanın sistolik ve diastolik kan basıncı 96/58 mmHg, kalp atım hızı 138 dk^{-1} ve periferik oksijen satürasyonu %97 idi. Anestezi indüksiyonu yüz maskesi kullanılarak %6 sevofluran ve %50 N_2O - %50 O_2 karışımı ile gerçekleştirildi. Damar yolu açılarak %0.45 NaCl solüsyonu 10 ml kg^{-1} gidecek şekilde ayarlandı. Nöromusküler bloker olarak rokuronyum 0.6 mg kg^{-1} kullanıldı ve 4.5 numara spiralli tüp ile endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon sonrasında idrar takibi için foley sonda, sürekli kan basıncını ve kan gazlarını takip etmek amacıyla da invaziv arter kateterizasyonu yapıldı. Ayrıca nöromonitörizasyon için daha önceden belirlenmiş olan bölgelere elektrotların yerleştirilmesine izin verildi. Nöromonitörizasyonu takiben at nalı kullanılarak hastaya pron pozisyonu verildi. Sevofluran sonlandırıldı ve midazolam-remifentanil kombinasyonu ile anestezi idamesi sürdürüldü (100 ml serum fizyolojik içerisine 10 mg midazolam, 1 mg remifentanil; 100-200 µg kg^{-1} sa^{-1} midazolam, 7.5-15 µg kg^{-1} sa^{-1} remifentanil). End-tidal karbondioksit basıncı 30-35 mmHg olacak şekilde, tidal volüm 6-8 ml kg^{-1}, solunum sayısı 16-20 dk^{-1} arasında ayarlandı. Ek doz nöromusküler blokaj yapılmadı. Operasyon başlamadan önce ilk motor ve duyusal uyarılmış potansiyeller alındı ve kaydedildi. Operasyon süresince hastanın sistolik kan basıncı 80-112 mmHg, diastolik kan basıncı 45-62 mmHg arasında seyretti.

Zaman zaman cerrahinin torakal mesafeye bası yaptığı dönemlerde havayolu basıncının arttığı belirlendi. Operasyonun son 45 dakikasında end-tidal karbondioksit değerinin arttığı (48 mmHg) gözlendi. Bu dönemde alınan kan gazında pH: 7.2, pO_2: 168 mmHg, pCO_2: 53 mmHg, BE: -6.2 olarak bulundu. Akciğer aspirasyonu yapılan olgudan pürülan sekresyon geldiği belirlendi, solunum sayısı artırıldı. Cerrahi olarak laminektomi ile kist eksizyonu yapılan hastada monitörizasyon ekibi ile koordine olarak aralıklı MEP ve SEP ölçümleri alındı. Antiödem amaçlı metilprednizolon 2mg kg^{-1} uygulandı. Operasyon yaklaşık 3 saat 20 dakika sürdü. Bu süre içerisinde hastaya kan ve kan ürünü transfüzyonu uygulanmadı. Postoperatif hematokrit düzeyi 10 gr dl^{-1}, hematokrit ise % 31 olarak saptandı. Operasyon süresince yaklaşık 90 mL idrar çıkardı. Postoperatif analjezik olarak tramadol 2 mg kg^{-1} uygulandı. Operasyon sonunda atropin 0.015 mg kg^{-1} ve prostigmin 50 µg kg^{-1} uygulanan hasta pron pozisyonundan supin pozisyona çevrildi ve spontan solunumu yeterli hale geldiğinde (solunum düzenli ve satürasyon> %96) ekstübe edildi. Postoperatif dönemdeki laboratuvar değerleri Hb 10 gr dL^{-1}, lökosit 10.7 103 $µL^{-1}$, nötrofil %16.5, CRP 0.46 mg dL^{-1}, sedimantasyon ise 38 sa^{-1} olarak belirlendi. Operasyon sonrası dönemdeki hemogram değerleri stabil seyreden hastada herhangi bir komplikasyon yaşanmadan postoperatif 6. günde taburcu edildi.

TARTIŞMA

İnfantil genetik agranülositozis olarak da bilinen Kostmann sendromu nötrofil matürasyonundaki bozuklukla seyreden otozomal resesif (OR) bir hastalıktır (5). Kalıtsal geçiş OR olmakla birlikte farklı genotipik geçişler de gösterebilir (6). Tedavi edilmezse mortalite genellikle yaşamın ilk yılında yaklaşık %70 civarındadır. G-CSF tedavisi %90 hastada efektif bir tedavi olanağı sağlar (3,4). Ancak G-CSF'ye yanıt vermeyen olgularda kemik iliği transplantasyonu düşünülebilir (3). Biz bu makalede Kostmann sendromu tanısı olan ve spinal kisti bulunan hastada operasyon süresince motor ve duyusal uyarılmış potansiyel monitörizasyonu gerektiren cerrahi

sırasındaki uyguladığımız anestezi yöntemini sunmayı amaçladık.

Motor uyarılmış potansiyeller (MEP) spinal kordun motor fonksiyonunu ve indirekt olarak da metabolizmanın monitörizasyonunu gösterir. Özellikle travma gibi durumlarda omurga ve omurilik cerrahisi sırasında patolojik süreci göstermesi açısından MEP'in izlenmesi motor yolakların monitörizasyonu açısından oldukça özgüllük ve hassasiyet sağlamaktadır. Spinal cerrahi operasyonlarında inhalasyon anesteziklerinin özellikle MEP'i etkilediği (daha çok amplitüd üzerinedir) ve o nedenle total intravenöz anestezinin tercih edilmesi gerektiği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (7). Total intravenöz anestezide propofol ve kısa etkili bir opioid olan remifentanil sıklıkla kullanılan ajanlardır (8). Son yıllarda intravenöz anesteziklerin yoğun bakımda sedatif amaçla kullanılmasıyla birlikte antiinflamatuvar özellikleri daha fazla araştırılmaya başlanmıştır. İntravenöz anesteziklerden propofol ve midazolam, deneysel modellerde çeşitli antiinflamatuvar özellikler göstermişlerdir (9). Örneğin bir çalışmada propofolün IL-2 seviyesini düşürdüğü, midazolamın ise IL-2 seviyesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (10). Yuki ve ark. (11) yaptığı bir çalışmada propofol, midazolam ve deksmedetomidinin intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1(LFA-1)' e bağlanması üzerine etkileri araştırılmış ve propofolün yarışmalı olarak IFA-1' in T hücrelerde ICAM-1' e bağlanmasını inhibe ettiği ve T hücre proliferasyonu ile IL-2 üretimini baskıladığını göstermişlerdir. Ancak midazolam ve deksmedetomidin ile bu immünolojik analizlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Aynı şekilde Inada ve ark. septik ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada propofolün midazolamdan daha fazla nötrofil hidrojen peroksit üretimini deprese ettiği, ancak her iki anesteziğin de adezyon molekülü CD11b7c'nin up-regülasyonuna etkisinin benzer olduğu gösterilmiştir (12). Propofolün inflamasyon üzerine etki mekanizmasını araştırmak üzere yapılan bir çalışmada N-formil proteinin FPR1 (formilpeptid reseptör) ile bağlanarak nötrofilleri aktive ettiği ve propofolün de FPR1'i yarışmalı olarak bloke ettiği gösterilmiştir (13). Bu makalede septik hastalarda midazolamın propofole tercih edilebileceği belirtilmiştir.

Olgumuzda operasyon öncesi laboratuvar sonuçları nötropeni varlığını göstermektedir. Aynı zamanda CRP ve sedimantasyondaki yükseklik, klinik olarak akciğerlerde infiltrasyon varlığı hastada akut bir enfeksiyonu işaret etmektedir. Hastanın öyküsünde nötropeni nedeniyle sık sık enfeksiyon geçirdiği de belirtilmektedir. Hastanın daha önceki operasyonlarındaki anestezi yöntemine ait bilgilere ulaşılamadığından postoperatif dönemle ilgili yorum yapılamamaktadır. Biz bu olgumuzda propofolün immün sistem üzerine etkileri ile ilgili olan çalışmalar ışığında propofol-remifentanil uygulaması yerine midazolam- remifentanil kombinasyonunu tercih ettik. Bu uygulama ile nöromusküler monitörizasyona izin vererek, nötrofil fonksiyonlarında herhangi bir bozulmaya neden olmadan genel anestezi sağlamış olduk.

Bu olguda; konjenital nötropenili hastada anestezi uygulamamız sırasında kullandığımız intravenöz anestezik ajanların immün sistem üzerine etkileri olabileceği, kullanılacak ajanın dikkatle seçilmesi gerektiği ve midazolamın propofole tercih edilebileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis: a new recessive lethal disease in man. Acta Paediatr Suppl. 1956; 45: 1-78.
2. Boztug K, Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 21-26.
3. Holt NF. Diseases Related to Immune System Dysfunction In: Stoelting'sAnesthesia and Co-Existing Disease. Chapter 24. 517-518.
4. Bando H, Nagao H, Nishio T, Hirota R, Sakaguchi H, Imamura T, et al. Laryngeal Stenosis in a Patient With Severe Congenital Neutropenia. Laryngoscope. 2013; 123: 455-457.
5. Carlsson G, Melin M, Dah N, Ramme KG, Nordenskjo M, Palmblad J, Henter J, Fadeel B. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part two: understanding the underlying genetic defects in severe congenital neutropenia. Acta Pædiatrica 2007; 96: 813-816.
6. Barış S, Aydıner EK, Kıykım A, Cağan HH, Boztug K, Barlan I. Doğuştan ağır nötropenide fenotip-genotip ilişkisi. Turk Ped Arş 2012; 47: 272-277.
7. Banoub M, Tetzlaff JE, Schubert A. Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials: implications for perioperative monitoring. Anesthesiology 2003; 99: 716-721.
8. Lerman J, Jöhr M. Pro-Con Debate Inhalational anesthesia vs total intravenous anesthesia (TIVA) for pediatric anesthesia. Pediatric Anesthesia 2009; 19: 521-534.
9. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation. Crit Care Clin. 2009; 25: 551-519.
10. Helmy SA, Al-Attiyah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. Anaesthesia 2001; 56: 4-8.
11. Yuki K, Soriano SG, Shimaoka M. Sedative Drug Modulates T-Cell and Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 Function. AnesthAnalg 2011; 112: 830-838.
12. Inada T, Taniuchi S, Shingu K, Kobayashi Y, Fujisawa J, Nakao S. Propofol Depressed Neutrophil Hydrogen Peroxide Production More Than Midazolam, Whereas Adhesion Molecule Expression was Minimally Affected by both Anesthetics in Rats with Abdominal Sepsis. Anesth Analg 2001; 92: 437-444.
13. Yang SC, Chung PJ, Ho CM, Kuo CY, Hung MF, Huang YT, Chang WY. Propofol Inhibits Superoxide Production, Elastase Release, and Chemotaxis in Formyl Peptide–Activated Human Neutrophils by Blocking Formyl Peptide Receptor 1. J Immunol 2013; 190: 6511-6518.