

Yenidoğanda nadir görülen bir anestezi komplikasyonu: malin hipertermi

A rare complication of anesthesia in newborn: malignant hyperthermia

Emel Okulu, Gül Kazancı, İlke Mungan Akın, Begüm Atasay, Saadet Arsan, Tomris Türmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Malin hipertermi, anestezi ile ilişkili nadir görülen ancak ölümcül olabilen bir hastalıktır. Burada genel anestezi sonrası, malin hipertermi gelişen ve dantrolen tedavisi ile düzelen bir yenidoğan olgusu sunulmaktadır. Hastaya genel anestezi altında üst hava yollarının muayenesi planlanarak sevofluran ile anestezi uygulanmıştır. Anesteziden bir saat sonra hastada hipertermi, taşikardi, takipne ve kas rijiditesi gelişti, klinik ve laboratuvar bulguları ile malin hipertermi tanısı konuldu. Dantrolen tedavisi ile hastadaki bulgular dramatik olarak düzeldi. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 210-2*)

Anahtar sözcükler: Anestezi, malin hipertermi, yenidoğan

Summary

Malign hyperthermia is a rare anesthesia-related disorder which may be fatal. Here, we present a newborn who developed malignant hyperthermia after general anesthesia and recovered with dantrolene treatment. Anesthesia with sevoflurane was performed in the patient planning examination of the upper airways under general anesthesia. One hour after anesthesia the patient developed hyperthermia, tachycardia, tachypnea and muscle rigidity and a diagnosis of malignant hyperthermia was made with clinical and laboratory findings. The findings improved dramatically with dantrolene treatment. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 210-2*)

Key words: Anesthesia, malignant hyperthermia, newborn

Giriş

Malin hipertermi (MH), inhalasyon ajanları, kas gevşeticiler, nadiren de aşırı egzersiz ve ısı gibi streslere karşı ortaya çıkan hipermetabolik bir yanıttır. Yaşamsal tehlike oluşturan bu genetik duyarlılık durumunun sıklığı, erişkinlerde 1: 50 000, çocukluk çağında 1:15 000 anesteziye bir olarak bildirilmiştir. Erkeklerde kızlara oranla iki kat fazla görülmektedir (1).

Malin hipertermi tanısı, klinik bulgular ya da laboratuvar testlerine dayanmaktadır. Klinik bulgular, hipertermi, açıklanamayan karbondioksit basınç (PCO₂) artışı, kas rijiditesi, taşikardi, asidoz ve hiperkalemi. Tanıda altın standart, in vitro kontraktür testidir (İVKT). Yapılan genetik çalışmalarda, 19. kromozomda ryanodin almaç (RYR1) genindeki mutasyonların MH ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Tedavide, tetikleyici ajanın kesilmesi, destekleyici yaklaşımlar ve bilinen tek özgün ilaç olarak dantrolen kullanılmaktadır (1-5).

Burada genel anestezi sonrası MH gelişen ve dantrolen tedavisi ile düzelen bir yenidoğan olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Akraba olmayan anne ve babadan, 39. gebelik haftasında, sezaryenle 4050 g ağırlığında, 6/8 APGAR ile doğan erkek bebeğe, doğum salonunda pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı, sonrasında solunum sıkıntısı ve koanal atrezi şüphesi ile yenidoğan birimine yatırıldı. Koanal atrezi ve üst hava yolu darlıkları açısından hastanın genel anestezi altında muayenesi planlandı. Anestezik madde olarak sadece inhale sevofluran verilen bebeğin anesteziden bir saat sonra 38,8°C'ye ulaşan ateşi saptandı. İzleminde ateşi dakikalar içinde 42°C'ye ulaştı, beraberinde takipne, taşikardi ve kas rijiditesi belirdi. Solunumu duran hasta entübe edildi. Kan gazı incelemesinde pH: 7,24 ve PCO₂: 65 mmHg (respiratuvar asidoz, hiperkapni) olan hasta mekanik ventilatöre bağlandı. Laboratuvar testlerinde, serum potasyum düzeyi 6,3 mmol/L, kreatin kinaz (CK) düzeyi 414 U/L (N: 38-174 U/L) idi. Pıhtılaşma testleri normal olarak saptandı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile, Larach ve ark. (2) geliştirdiği skorlamaya göre, MH düşünülen hastaya destek tedavileri

yanında damar yoluyla dantrolen toplam 2,5 mg/kg dozunda yükleme olarak verildi. Dantrolen tedavisinden sonra iki saat içinde hastanın vücut ısısı 36,4 °C'ye düştü, kas rijiditesi düzeldi. Solunum desteği gereksinimi azalan hasta 12 saat içinde ekstübe edilerek mekanik ventilatörden ayrıldı. Dantrolen tedavisine 1 mg/kg dozunda 48 saat süreyle devam edildi. Hastanın laboratuvar izleminde CK düzeyi 16185 U/L'ye kadar yükseldi, hiperpotasemisi düzeldi, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) gelişmedi. Hastanın ailesinde benzer öykü olmadığı öğrenildi. Klinik bulgular, laboratuvar testleri ve dantrolene gösterdiği yanıt ile MH düşünülen bebekte henüz çok küçük olduğu için İVKT yapılamadı ve aile onay vermediği için RYR1 mutasyonu için genetik inceleme yapılamadı. Şu anda 19 aylık olan ve sorunsuz büyüyen bebeğin, aile bireyleri MH açısından bilgilendirildi.

Tartışma

Anestezik maddelerle tetiklenen MH, ölümcül olabilen anestezi ile ilişkili nadir bir komplikasyondur. Nitrik oksit dışındaki tüm inhalasyon anestetikleri ve kas gevşetici süksinil kolin MH'ye neden olabilmektedir. Malin hipertermi krizi, anesteziye ilk maruziyet sırasında gelişebilmekte, bazen krizin tetiklenmesi üçüncü anestezi sonrasında bile olabilmektedir.

Anestezi süresince herhangi bir zamanda ve erken cerrahi sonrası dönemde gelişebilmektedir (1,3,6). Hastamızda bulgular, bir inhale anestezik olan sevofluran ile ilk anesteziden sonraki bir saat içinde gelişmiştir.

En erken klinik bulgular, hızlı vücut ısısı artışı ile beraberinde gelişen taşikardi, takipne ve PCO₂ yükselmesidir. Hipertermi geliştiğinde vücut ısısı her beş dakikada 1-2°C artar. Anestezik maddeye maruz kalındığında, çizgili kaslarda hücre içi kalsiyum (Ca⁺²) düzeyinde artış, sitoplazma içine aşırı Ca⁺² boşalmasına bağlı olarak miyofibriler kontraksiyon ve kas rijiditesi gelişir. Gelişen kontrolsüz hipermetabolizma, hücresel hipoksi ve giderek kötüleşen metabolik asidoza neden olur. Tedavi edilmezse miyozit ölümü ile gelişen rabdomyoliz, yaşamı tehdit eden hiperkalemi ile sonuçlanır, miyoglobüri ise akut böbrek yetersizliğine neden olur. Diğer komplikasyonlar, kalp yetersizliği, bağırsak iskemisi ve kompartman sendromudur. Vücut ısısının 41°C üzerinde kalması ile organ işlev bozukluğu ve YDP gelişimi ile ölüm gerçekleşebilmektedir (1,7). Hastamızda ilk ortaya çıkan bulgu, hipertermi olup vücut ısısı dakikalar içinde 42°C'ye kadar yükselmiştir. Ardından gelişen kas rijiditesi, taşikardi, takipne ve pCO₂ birikimi ile hasta ventilatöre bağlanmıştır. Hiperkalemisi olan hastamızda miyoglobüri ve YDP gelişmemiştir.

Tablo 1. Malin hipertermi tanısında kullanılan skorum sistemi (2)

Bulgular	Belirtiler	Puan
Kas rijiditesi	Yaygın kas rijiditesi	15
	Şiddetli masseter kas rijiditesi	15
Kas yıkımı	Serum CK düzeyi >20 000 IU, (süksinilkolin içeren anestezi sonrası)	15
	Serum CK düzeyi >10 000 IU, (süksinilkolin içermeyen anestezi sonrası)	15
	Cerrahi sırasında idrar renginde koyulaşma	10
	İdrar miyoglobin düzeyinde artış	5
	Serum miyoglobin düzeyinde artış	5
	Kan/plazma/serumda potasyum >6 mEq/L	3
Respiratuvar asidoz	Uygun kontrollü ventilasyon ile PCO ₂ >55 mmHg	15
	Uygun kontrollü ventilasyon ile PaCO ₂ >60 mmHg	15
	Kendiliğinden ventilasyon ile PCO ₂ >60 mmHg	15
	Kendiliğinden ventilasyon ile PaCO ₂ >65 mmHg	15
	Hiperkapni	15
	Takepne	10
Vücut ısısı artışı	Vücut ısısının hızla yükselmesi	15
	Vücut ısısının >38,8°C olması	10
Kalp tutulumu	Açıklanamayan sinüs taşikardisi	3
	Ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon	3
Aile öyküsü	Birinci derece akrabalarda MH öyküsü	15
	Birinci derece olmayan akrabalarda MH öyküsü	5
Diğer	Kan gazında baz açığı >-8 m/Eq	10
	Kan gazında pH <7,25	10
	Dantrolen ile metabolik ve/veya respiratuvar asidoz bulgularının hızla düzelmesi	5
	Aile öyküsü ile beraber başka bir ölçütü sağlama (istirahat halinde yüksek CK düzeyi dışında)	10
	İstirahat halinde serum CK düzeyinin yüksek olması (MH aile öyküsü olan hastada)	10

Tablo 2. Skorlamamın değerlendirilmesi (2)

Puan aralığı	MH derecesi	Olasılık tanımı
0	1	Olası değil
3-9	2	Olma ihtimali çok düşük
10-19	3	Olma ihtimali düşük
20-34	4	Olma ihtimali var
35-49	5	Olası
>50	6	Kesin

MH: malin hipertermi

Malin hipertermi yatkınlığını belirlemede kabul edilen belirli tanı testi, İVKT'dir. Bu test, açık kas biyopsisi ile alınan kas örneğinin in vitro olarak artan dozlarda özel test maddeleri (halotan ve kafein gibi) ile karşılaştırılarak, kontraksiyon yanıtının değerlendirilmesi esasına dayanır. 'Avrupa Malin Hipertermi Grubu' tarafından test, standardize edilmiş ve %99 hassas, %93,6 özgün olduğu bildirilmiştir. Test, özellikle bebek olgularda biyopsi güçlüğü ve yüksek maliyeti nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (4,8,9). Bu test uygulanmadığında, tanı Larach ve ark. (2) geliştirdiği klinik skorlama ile konulabilmektedir (Tablo 1 ve 2). Bu skorlamaya göre hastamız (1) yaygın kas rijiditesi (15 puan), (2) süksinilkolin içermeyen anestezi ile CK >10 000 IU (15 puan), (3) kendiliğinden ventilasyon ile PaCO₂ mmHg (15 puan), (4) hızla vücut ısısının yükselmesi (15 puan), (5) açıklanamayan sinüs taşikardisi (3 puan), (6) kan gazı pH <7,25 (10 puan) ile toplam 73 puan aldı, "altıncı derecede" ve "kesin" MH tanımlamasına uygundu. Ayrıca dantrolen tedavisine yanıtı ile de MH tanısı desteklendi.

Sarkoplazmik retikulumun Ca²⁺ salıcı kanalı ryanodin almacıdır. Genetik çalışmalar, MH kliniği olan olgularda RYR1 geninde otozomal baskın geçişli mutasyonlar olduğunu göstermiştir. Bu mutasyonlar, hücre içine aşırı Ca²⁺ salınımı ile iskelet kasında oksidatif metabolizmada kontrolsüz artış, aşırı oksijen tüketimi ve pCO₂ üretimini beraberinde getirmektedir. Genetik incelemenin İVKT üstünlüğü, girişimsel olmaması, daha düşük maliyetli olması ve kas biyopsisi ile ilişkili olumsuzluklara sahip olmamasıdır (10-12). Aile onayı alınmadığı için hastamızda genetik inceleme yapılamamıştır.

Malin hipertermi tedavisi, öngörülen tetikleyici ilaç ya da durumun sonlandırılması, oksijenizasyon, asidoz ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, mekanik soğutma ve dantrolen uygulamasıdır. Hipertermi için soğutma yöntemleri kullanılarak, vücut ısısının 38,5°C'ye kadar soğutulması önerilmektedir. Hastalarda pıhtılaşma profili 6-12 saatte bir kontrol edilmelidir. Tedavi edilmezse ölümcül olabilen MH'nin özgün ilaç tedavisi

dantrolendir (1,11). Hastamızda anestezi sonrası gelişen klinik ve laboratuvar bulgularının dantrolen tedavisi ile düzelmesi tanıyı desteklemiştir.

Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1970'li yıllarda, MH genel anestezi ile doğrudan ilişkili en sık ölüm nedeni olup, ölüm oranı %70-80 olarak bildirilmiştir. Günümüzde, hastalığın anlaşılması ve tanısal gelişmeler, tedavide dantrolenin kullanımı ile ölüm oranı %10'un altına inmiştir (12).

Cerrahi anestezi sırasında ve anestezi sonrası dönemde, MH beklenmedik bir şekilde gelişebilmektedir. Hekimlerin bu ölümcül olabilen durumda hızla tanı koyabilmesi ve hemen dantrolen tedavisine başlaması önemlidir. Yenidoğan döneminde ise çok nadir görülen bu durumun hızlı tanı ve acil müdahalesi yaşam kurtarıcıdır. Ayrıca genetik yatkınlık nedeniyle aile bireylerinin bilgilendirilmeleri önemlidir.

Kaynaklar

- Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 21.
- Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 1994; 80: 771-9.
- Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth 2000; 85: 118-28.
- Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Registry. Anesthesiology 1992; 76: 16-27.
- Chamley D, Pollock AN, Stowell KM, Brown RL. Malignant hyperthermia in infancy and identification of novel RYR1 mutation. Br J Anaesth 2000; 84: 500-4.
- Hsu SC, Huang WT, Yeh HM, Hsich AYJ. Suspected malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia. J Chin Med Assoc 2007; 70: 507-10.
- Nelson TE. Porcine malignant hyperthermia: critical temperatures for in vivo and in vitro responses. Anesthesiology 1990; 73: 449-54.
- 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: 955-66.
- Allen GC, Larach MG, Kunselman AR. The sensitivity and specificity of the caffeine-halothane contracture test: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS. Anesthesiology 1998; 85: 579-88.
- 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; 35: 894-8.
- Girard T, Litman RS. Molecular genetic testing to diagnose malignant hyperthermia susceptibility. J Clin Anesthesia 2008; 20: 161-3.
- Anderson-Pompa K, Foster A, Parker L, et al. Genetics and susceptibility to malignant hyperthermia. Crit Care Nurse 2008; 28: 32-6.
- Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F. Dantrolene-a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia 2004; 59: 364-73.
- Rosenberg H, Fletcher JE. An update on the malignant hyperthermia syndrome. Ann o Acad Med Singapore 94; 23: 84-97.