

POSTOPERATİF DÖNEMDE GELİŞEN BİR MALİGN HİPERTERMİ OLGUSU

A CASE OF MALIGNANT HYPERTHERMIA DEVELOPING IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Başak AKYILDIZ¹, Türkan PATIROĞLU², Meda KONDOLAT³, Leyla HASDIRAZ⁴
Fahri OĞUZKAYA⁴, Mehmet BİLGİN⁴, Yasemin ALTUNER², Arzu EKİCİ³
Demet HAFIZOĞLU³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi Pediatri Yoğun Bakım
Ünitesi, KAYSERİ

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakül-
tesi Pediatri Hematoloji Bilim
Dalı, KAYSERİ

³Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı,
KAYSERİ

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göğüs Cerrahisi
Anabilim Dalı, KAYSERİ

Yazışma Adresi
Dr.Başak AKYILDIZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri Yoğun Bakım Ünitesi
38039 / KAYSERİ
e-posta :
basaknurbesra@gmail.com

ÖZET

Malign hipertermi inhalasyon ajanları, özellikle halojenli olanlar ve/veya süksinilkolin gibi kas depolarizasyonu sağlayan ajanlara maruz kalmaya bağlı olarak oluşan genetik bir sendromdur. Malign hipertermi genellikle anestezi induksiyonunu takiben görülür, ancak girişim süresince ve sonrasında dahi ortaya çıkabilir. Operasyon sonrası dönemde görülen ağrı ve stres tetikleyici olabilir. 6 aylık nöroblastom nedeni ile opere edilen hasta operasyondan sonra antipiretiklere dirençli ve giderek yükselen ateş, solunum sıkıntısı nedeni ile yoğun bakıma alındı. Takibinde hiperpotasemi ,hiperkarbi, derin metabolik asidoz, serum kreatin fosfokinaz ve transaminaz değerlerinde aşırı yükselme tespit edildi. Başta santral sinir sistemi olmak üzere karaciğer ve böbrek yetmezliğine bağlı multiorgan yetmezliği gelişti. Dantrolen sodyum bulunamayan hasta destek tedavileri ile tedavi edilerek taburcu edildi. Bu olgu ile malign hipertermide postoperatif dönemde tanı ve tedavi yöntemleri tartışılmak istendi.

Anahtar Sözcükler: Malign hipertermi, çocuk, dantrolen.

ABSTRACT

Malignant hyperthermia is a genetic syndrome that is due to exposure to potent inhaled general anesthetics (halothane, isoflurane, sevoflurane) and/or depolarizing muscle relaxant succinylcholine. It occurs generally after the induction of general anesthesia, but it may emerge during or even after the operation. Postoperative pain and stress may be the predisposing factors. A 6-month-old baby was admitted to ICU for his fever resistant to antipiretics and progressive inspiratory distress after a neuroblastoma operation. On the follow up, hyperpotasemia, hypercarbi, severe metabolic acidosis, increased creatinine and transaminase levels were detected. A multiorgan failure beginning primarily in the central nervous system, involved hepatobiliary and urinary systems. The patient was successfully treated with supportive therapy despite the absence of dantrolene. early diagnosis and treatment of malignant hyperthermia in postoperative period is discussed in the content of this case report.

Key words: malignant hyperthermia, children, dantrolen

GİRİŞ

Malign hipertermi, farmakogenetik bir miyopati olup eğilimi olan kişilerin tetikleyici ajanlarla karşılaşması sonucu kas hipermetabolizması, rigor ve şiddetli ateş yükselmesi ile karakterize bir durumdur (1). Malign hipertermiye neden olabilecek tetikleyici ajanların en bilineni halojenli inhalasyon ajanları olup bunun yanı sıra süksinil kolin gibi depolarizan kas gevşeticiler, ağrı, stres gibi nedenler de yer almaktadır (1,2).

Çocukta rastlanma sıklığı erişkinlere göre daha fazla olup yaklaşık olarak 1/3- 15.000 civarındadır. 3 yaş altı ve 50 yaş üzerinde nadirdir. Nadiren yenidoğan döneminde de tanımlanmıştır (1). İlk tanı konulduğu dönemlerde mortalite yaklaşık %70 oranında iken bugün % 5'ler civarındadır (1,3). Dantrolen halen tedavide bilinen tek ajandır. Bunu yanı sıra tetikleyici ajanın kesilmesi, hastanın soğutulması, elektrolit bozukluğu ve asidozun düzeltilmesi tedavinin en az dantrolen kadar önemli kısmını oluşturmaktadır (4).

Biz bu vaka ile postoperatif dönemde teşhis edilen bir malign hipertermi olgusunda destek tedavisinin önemini vurgulamak istedik.

OLGU SUNUMU

6 aylık erkek hasta nöroblastom tanısı alarak opere edildi. Postoperatif dönemde pediatri yoğun bakım ünitesine alınan hastanın takibinde sekizinci saatte ateş saptandı. Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı normal sınırlarda olup, biyokimyasal incelemesinde Na 128 mEq/l (135-145 mEq/l), K 8 mEq/l (3.5-4.5 mEq/l), serum glutamat oksaloasetat transaminaz (SGOT) 250 IU/l (N:0-50 IU/l), serum glutamat piruvat transaminaz (SGPT) 385 IU/L (N: 0-50 IU/l), kreatin kinaz (CK) 35380 IU/l (N: 4-226 IU/l) idi. Protrombin zamanı (PT) 26 sn (N:11-13 sn), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ise 58 sn (N:35-45 sn) idi. İdrar incelemesinde kan reaksiyonu 3 (+) saptandı ve myoglobulinürisi mevcuttu.

İnfeksiyon geliştiği düşünülen hastadan tüm kültürler alınarak antibiyoterapi başlandı. Ateşi progresif olarak yükselen ve antipiretiklere cevapsız olan hastanın yatışının 10. saatinde rektal ısı 42 C0 üzerinde idi. Solunum yetmezliği olan hastanın kan gazında hiperkarbi (PCO2 97 mmHg) saptanması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. EKG'sinde ventriküler taşikardi saptanan hastaya 1 mg/kg lidokain verildi. Takibinde generalize tonik klonik konvülsiyonları olan hastaya fenobarbital ve beyin ödemi tedavisine yönelik % 3'lük NaCl 0.1 mg/kg/saat ve deksametazon başlandı. Yatışının 12. saatinde hipotansiyonu ve idrar çıkarmı < 1 cc/ kg/saat olan hastaya 20 ml/kg 2 kez % 0.9 NaCl yüklendi ve sonrasında 10 µ/kg/dk dozunda dopamin başlandı. Enjeksiyon yerlerinden sızıntı şeklinde kanaması olan hastanın PT, PTT değerleri de uzun olduğu için taze donmuş plazma verildi. Ateşlerini düşürmek amacı ile buzlu su ile gastrik lavaj uygulandı. Hiperpotasemi ve derin metabolik asidoz nedeni ile NaHCO3 defisiti verildi. Hasta hemodinamik olarak 18. saatte düzelmesine rağmen idrar çıkışı < 1 cc/kg saat olduğu için 2 mg/kg furosemid yapıldı ve cevap alınması üzerine 0.1 mg/kg/saat dozunda furosemid infüzyonuna devam edildi. Hastanın alınan enfeksiyon parametrelerinin normal sınırlarda olması ve tüm kültürlerinde herhangi bir üreme ve etken mikroorganizma tespit edilmemesi nedeniyle sepsis tanısı dışlanmaktaydı. Ayırıcı tanıda malign hipertermi olabileceği düşünülen hastanın anestezisi esnasında sevofluran ve fentanil kullanıldığı öğrenildi. Ameliyat esnasında herhangi bir kan ürünü transfüzyonu yapılmamış ve ameliyat esnasında herhangi bir problemle karşılaşılmamıştı. Bunun yanı sıra anesizde operasyon sırasında anestetik ajanlara bağlı benzer semptomları olduğu ve operasyona ara verildiği öğrenildi. Tanıyı desteklemek amaçlı testler ailenin maddi yetersizliği nedeni ile yapılmadı.

Tablo-1. Malign hipertermili hastamızın preoperatif ve postoperatif kan değerleri

GÜNLER	CK(IU/L)	K(mEq/L)	BUN(mg/dl)	Cr mg/dl	SGOT(IU/L)	SGPT(IU/L)	LDH(IU/L)	Laktat mmol/L
Preoperatif	80	3.6	12	0.3	38	42	-	-
Postoperatif	200	4.1	28	0.5	52	65	-	-
12.saat	35380	8	45	0.9	250	385	-	4.3
1.gün	66750	6.6	72	2.4	482	356	656	2.1
2.gün	42000	5.4	68	1.6	300	184	748	1.5
3.gün	12680	4.8	56	1.4	255	140	564	0.6
5.gün	3920	4.6	40	1.1	180	103	125	0.5

Annesinin alınan CK (252 IU/L)değerlerinde ılımlı bir yükseklik saptandı. Babadan alınan değer (51 IU/L) ise normal sınırlarda idi. Aileye malign hipertermi hakkında bilgi verildi. 3. gününde mekanik ventilatörden ayrılan hasta 5. gününde hematoloji servisine devredildi. Hematoloji servisinde tedavisi düzenlenen hasta servis yatışının 13.gününde kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Malign hipertermi olasılığı nadir olmakla birlikte daima akılda tutulması gereken bir durumdur. Belirtiler genel anestezi sırasında çıkabildiği gibi postoperatif dönemde de görülebilmektedir. Postoperatif dönemde ağrı ve stresin tetikleyici etkisi olabileceği bildirilmektedir (3-5). Literatürde onkolojik hastalıklar (lösemi, lenfoma), sepsis yada konjenital metabolik hastalıklara bağlı intraoperatif dönemde bildirilen hipertermi epizodları mevcuttur (6-8). Özellikle B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B- ALL) vakalarında malign hiperterminin diğer onkolojik hastalıklara göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (6). Neuroblastoma bağlı literatürde bildirilen bir malign hipertermi vakasına rastlamadık. Literatürde sadece intraoperatif dönemde hipertermi gelişen bir neuroblastom vakası bildirilmiştir (8). Bu vakada ateş (40 C0) ve taşikardi dışında bildirilen malign hipertermi tanısını destekleyecek bulgular olmamakla birlikte, soğuk uygulama ve antipiretik (asetaminofen) verilmesi sonrasında ateşinin (38 C0) düştüğü, semptomlarının gerilediği bildirilmiştir. Nöroblastom nedeni ile opere edilmiş olgumuzda postoperatif 10. saatte giderek yükselen ve antipiretiklere dirençli ateş, miyoglobulinüri, oligüri, hiperkarbi ve derin metabolik asidoz mevcuttu. Takibinde başta santral sinir sistemi olmak üzere karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişmişti. Laboratuvar bulgusu olarak hiperpotasemi, keratinfosfokinaz ve transaminaz değerlerinin çok yüksek olması yanısıra malign hipertermiye neden olabilecek anestezi ajanlarının kullanılmış olması ve annesinde benzer hikaye malign hipertermi ile uyumlu idi.

Malign hipertermide klinik tablo hızlı bir şekilde gelişen şiddetli krizden yavaş olarak gelişebilen hipermetabolik belirtilerin yanısıra tek başına görülen miyoglobulinüriye kadar değişebilir. Değişen su ve elektrolit, asid baz dengesinin yanısıra erken evrede en fazla etkilenen sistem hipertermi nedeni ile santral sinir sistemi olmaktadır (9-11). Vücut ısısının progresif olarak yükselmesine bağlı sistemik arteriyel basınçta, serebral kan akımında ve serebral oksijen tüketiminde

azalma meydana gelir. Bu tabloya serebral enzimatik harabiyetinde eklenmesi ile kafa içi basınç artışı (KIBAS) kaçınılmazdır. Hastalar KIBAS'a bağlı beyin ödemi ve hipermetabolik değişikliklere bağlı multiorgan yetmezliği nedeni ile kaybedilir (11,12).

Diagnostik testler pahalı ve invaziv olduğundan, herhangi bir şüphe durumunda hasta malign hipertermi gibi değerlendirilip o şekilde tedavi edilmelidir. Malign hipertermi tedavisi spesifik ajan tedavisi ve destek tedavisi olarak iki gruba ayrılır. Spesifik olarak bilinen tek ajan dantrolendir (3). İlk defa 1967 yılında Syndret tarafından bir kas gevşetici olarak tanıtılmıştır. Daha sonra Ellis ve Bryant tarafından başlıca etkisinin ekstasyon ve kontraksiyon üzerine olduğu gösterilmiştir. Dantrolen selektif olarak iskelet kasında Ca++ kanallarını bloke eder. Sarkoplazmik Ca++ serbestleşmesini antagonize eder, yüksek Ca++ konsantrasyonunu düşürür (1-3). Biz hastamızda elimizde dantrolen bulunmaması nedeni ile destek tedavisi uyguladık. Dantrolenin kas zayıflığı, baş dönmesi, yutma güçlüğü, kas gevşetici etkisinin potansiyelize olacağı ve kalsiyum kanal blokleri ile etkileşeceği hatırla tutulmalıdır (13). Destek tedavileri ise hastamızda olduğu gibi özellikle erken dönemde KIBAS'a yönelik antiödem, mekanik ventilasyon desteği yanı sıra uygun sıvı tedavisi, miyoglobulinüriye bağlı renal yetmezliği önlemeye yönelik furosemid ve idrar alkalinizasyonu, internal soğutma (buzlu su ile gastrik lavaj) gibi tedavi yöntemlerinden oluşmaktadır (2,3).

Malign hipertermi çocuklarda nadir görülmekle birlikte postoperatif dönemde ani olarak gelişen hipertermi ve multiorgan yetmezliği olgularında akılda tutulmalıdır. Halen spesifik bir ajan olarak kabul edilen dantrolen kullanılmadığı olgularda erken dönemde teşhis konularak hipertermi ve KIBAS' ı önlemeye yönelik tedavilerin mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anesthesia* 2000;85:118-128.
2. Brownell AK. Malignant hyperthermia: relationship to other diseases. *Br J Anesthesia* 1988;60:303-308.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: 452-451.
4. Yeler H, Özan F, Özan Ü, Yeler D. Malignant Hipertermi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakülte Dergisi* 2005;8:138-145.
5. Girnberg R, Edelist G, Gordon A. Postoperative malignant hyperthermia episodes in patients who received "safe" anaesthetics. *Can Anaesthe Soc J* 1983;30:273-276.
6. Schnorr C, Müller H, Menges T, Bachman-Mennenga B, Hempelmann G. Hyperthermic reaction in preoperative phase in 2 children with acute lymphoblastic leukemia of B-cell type. *Anaesthesist* 1989;38:85-88.
7. Lees D, Gadde PI, Macnamara TE. Malignant hyperthermia association with Burkitt's lymphoma: report of third case. *Anesth Analg* 1980;59:514-515.
8. Mayhew JF. Intraoperative hyperthermia in a child with neuroblastoma. *Pediatric Anesthesia* 2006;16:890-891.
9. Wappler F. Malignant Hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:632-652.
10. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:519-533.
11. Gönüllü M, Ergünger MF. Malign hipertermi. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1989;1:33-36.
12. Larach MG, Rosenberg H, Larach DR, Broennle AM. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology* 1987;66:547-550.
13. Özyurt G, Şahin S, Uluçay M. Bir olgu nedeniyle dantrolen tedavisinin yan etkileri. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi* 1988;16:156-159.