

Hereditör Anjiyoödemli Çocukta Anestezi Yönetimi

Anesthesia Management in a Child with Hereditary Angioedema

Resul YILMAZ,^a
Dilruba GÜNGÖR,^a
Emine VURAL YALÇIN,^a
Aybars TAVLAN^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 27.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Resul YILMAZ
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.r.yilmaz@gmail.com

ÖZET Hereditör anjiyoödem (HAÖ), C1 esteraz inhibitör eksikliği nedeni ile ortaya çıkan ve otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Genellikle çocukluk ve puberte dönemlerinde, ataklar hâlinde ağrısız ve kaşıntısız şişlikler görülmesiyle başlar. Cerrahi sırasında, atakların en fazla sebebi basıya bağlı travmalar ve strestir. HAÖ hastalarının anestezi yönetiminde oluşabilecek ataklar göz önünde bulundurulmalı ve acil havayolu yönetimi için bütün hazırlıklar yapılmalıdır. Uygulanacak anestezi yöntemi cerrahinin tipine, hasta-cerrah-anestezist görüşlerine göre belirlenmelidir. Bu çalışmada, testis torsiyonu nedeni ile acil operasyon planlanan, HAÖ nedeni ile izlem altında olan çocuk olgudaki anestezi deneyimimizin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödemler, hereditör; anestezi, genel; kompleman C1 inhibitör protein

ABSTRACT Hereditary angioedema (HAE) is a hereditary disease with autosomal dominant inheritance, resulting from C1 esterase inhibitor deficiency. It usually starts with painless and without pruritus swellings in childhood and puberty. During surgery, the most common causes of attacks are pressure-related traumas and stress. Considerations should be given to the possible attacks in anesthesia management of hereditary angioedema patients and all preparations must be made for emergency airway management. The anesthetic method to be applied should be determined according to the type of surgery and patient-surgeon-anesthesiologist's opinion. In this case report, we aimed to present our experience of anesthesia in a follow-up pediatric patient for HAE who was scheduled for an emergency operation due to testicular torsion.

Keywords: Angioedemas, hereditary; anesthesia, general; complement C1 inhibitor protein

Hereditör anjiyoödem (HAÖ), C1 esteraz inhibitör eksikliği nedeni ile ortaya çıkan ve otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır.¹ C1 esteraz inhibitörü, bir serin proteaz enzim inhibitörü olup, C1'in aktif forma dönüşmesini engellemektedir. Eksikliği ise yüksek aktive C1 varlığı nedeni ile klasik kompleman kaskadı ve intrinsek koagülasyon kaskadının aktive olmasına yol açmaktadır. Böylece vasküler geçirgenlik artmaktadır.² Spontan olarak veya stres, travma, cerrahi, enfeksiyon, menstrüasyon, alkol, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve oral kontraseptif kullanımı ile anjiyoödem ortaya çıkabilmektedir.¹ Genellikle çocukluk ve puberte döneminde ataklar hâlinde ağrısız ve kaşıntısız şişlikler görülmesiyle başlamaktadır.³ Anjiyoödem gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, intestinal obstrüksiyon oluşturabileceği gibi, solunum sisteminde görüldüğünde ölümcül havayolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedir.⁴

Bu çalışmada, testis torsiyonu nedeni ile acil operasyon planlanan, HAÖ nedeni ile izlem altında olan çocuk olgudaki anestezi deneyimimizin sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Genital bölgeye travma sonrası, testislerinde ağrı ve şişlik şikâyetleri ile hastanemize başvuran ve pediatrik cerrahi kliniği tarafından testis torsiyonu ön tanısıyla acil operasyon planlanan 13 yaşındaki erkek olgu, preoperatif olarak değerlendirildi. Fizik muayenesi, travma bölgesindeki ağrı ve hassasiyet dışında normal bulunan olgunun, preoperatif rutin laboratuvar tetkikleri [hemogloblin (Hb): 14, g dL⁻¹, hematokrit (**htc**): %40,5, lökosit: 14.200 (mm³)⁻¹, nötrofil: %73,2, lenfosit: %22,2, monosit: %4,3, eozinofil: %0,1, aspartat aminotransferaz (AST): 17 U/L⁻¹, alanin aminotransferaz (ALT): 14/U L⁻¹, kan-üre-nitrojen (BUN): 20,8 mg/dL⁻¹, kreatinin: 0,68 mg/dL⁻¹) ve elektrokardiyogramında herhangi bir anormal bulguya rastlanmadı.

Öyküsünde, yaklaşık bir yıl önce düşme sonrası gelişen anjiyoödem tablosu sonrası yapılan tetkiklerde C1 esteraz inhibitör düzeyi 0,41 g/L⁻¹ (0,15-0,35 g/L⁻¹), C1 esteraz inhibitör fonksiyonu %59 (%70-130) olması üzerine Tip 2 HAÖ tanısı aldığı öğrenildi. Olgunun annesi ve annesinin akrabalarında da travma sonrası gelişen ağrısız ve kaşıntısız şişlik şikâyetlerinin olduğu saptandı.

Olgu ve yakınları, uygulanabilecek anestezi yöntemleri hakkında bilgilendirildi. Ebeveynlerinin rejyonel anestezi seçeneğini kabul etmemesi nedeni ile genel anestezi uygulanması planlandı. Olgunun babasından hem anestezi uygulaması hem de yayın olarak sunulması için onam alındı.

Operasyon öncesi C1 esteraz inhibitörü 500 IU (Cetor 500 IU 5 mL⁻¹, Centurion Pharma, Türkiye) intravenöz (IV) yoldan 10 dk. da uygulandı ve intraoperatif veya postoperatif (4. saatte) 500 IU Cetor 5 mL⁻¹ flakon tekrarlanması planlandı. Gerek duyulması hâlinde verilmek üzere taze donmuş plazma (TDP) ve traneksamik asit temin edildi. Acil havayolu müdahalesi açısından, olgunun ameliyathaneye alınmasından yoğun bakımdan çıkarılmasına kadar geçen süre içerisinde, görüntülü laringoskop, entübasyon gereçleri ve

acil trakeotomi seti olgunun baş ucunda bulundu.

Hazırlıklar sonrası operasyon odasına alınan olguya, rutin monitörizasyon (elektrokardiyografi, periferik oksijen satürasyonu, tansiyon manşonu) uygulandı. Preoperatif nabız: 92/dk, kan basıncı: 124/72 mmHg, SpO₂: %98 idi. Yüz maskesinin fazla bası yapmamasına dikkat edilerek olgu ventile edildi. Anestezi indüksiyonu için fentanil (1 µg/kg⁻¹), propofol (2 mg/kg⁻¹), rokuronyum (0,6 mg/kg⁻¹) uygulandı. Kan basıncı manşonunun basıya neden olabileceği düşünülerek, invaziv arter kateterizasyonu yapıldı. Endotrakeal entübasyon, 6 numara düz tüp kullanılarak, nazik bir şekilde gerçekleştirildi. Tüp balonu, kaçağı engelleyecek minimum basınçla şişirildi. Anestezi idamesi O₂-hava ve sevoflurane (%1-1,5) ile sağlandı. Supin pozisyonda opere edilen olguda, bası bölgeleri silikon yastıklarla desteklendi. Olgunun operasyon süresince hemodinamik parametreleri normal sınırlarda (nabız: 85-100/dk, kan basıncı: 124/70 mmHg-102/64 mmHg, SpO₂: %100-98) seyretti. Postoperatif analjezi için parasetamol 500 mg ve tramadol 100 mg IV yapıldı.

Operasyon sonunda spontan solunumu yeterli hâlde gelen olgu ıkmadan ekstübe edildi. Ekstübasyon sonrası üst dudakta şişlik gelişmesi üzerine, önceden hazırlanmış olan TDP (10 mL/kg⁻¹) verildi. Derlenme odasında dudaktaki şişliği gerileyen ve solunum sıkıntısı olmayan olgu yoğun bakım ünitesine çıkarıldı. Dördüncü saatte tekrarlanması planlanan 500 IU dozundaki C1 esteraz inhibitörü yoğun bakım ünitesinde uygulandı. Olgu operasyon sonrası 24 saat yoğun bakımda izlendikten sonra postoperatif yedinci gününde sorunsuz olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

HAÖ, otozomal dominant genetik geçişli bir hastalık olup, patogeneğinde C1 esteraz enzim inhibitörünün eksikliği veya fonksiyon bozukluğunu barındırmaktadır.^{5,6} Semptomlar sıklıkla çocukluk ve puberte döneminde görülmeye başlamaktadır. Semptomlar subkutanöz doku ve mukozada ödem ile karakterizedir. Hormon dalgalanmalarının hastalığın seyrini etkileyebileceği ve androjen steroid hormonların C1 esteraz inhibitör seviyesini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastalık erkeklerde daha hafif seyretmektedir.⁷

En sık rastlanan belirti ağrısız ve kaşıntısız şişliktir. Lezyonlar iki-beş gün süreyle devam etmektedir. Tutulumlar genellikle yüz ve ekstremitelerde olmakla birlikte, gastrointestinal sistem ve havayolu da görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde tekrarlayan cilt ödemi, karın ağrısı ve larinks ödemi vardır. Larinks ödemi gelişen hastaların %25-30'unun mortal seyrettiği bildirilmiştir. Akut batın, plevral efüzyon, öksürük, kafa içi ödemi, epilepsi görülebilecek nadir semptomlardır.¹ Ciddi akut HAÖ atağında sızımın ekstrasvasküler alanda sekestre olmasıyla hipotansiyon gelişebilmektedir.⁸

HAÖ tablosu gelişen hastalarda, olgumuzda da olduğu gibi, %75 oranında aile öyküsü bulunmaktadır.⁹ Bu nedenle detaylı anamnez çok önemlidir.

C1 esteraz inhibitör eksikliği sonucu, kompleman kaskadları kontrolsüz olarak aktive olmaktadır. Atak dönemlerinde, atak şiddetiyle korelasyonu olmamakla birlikte C4 düzeyi azalır, C3 düzeyi normaldir.¹⁰ Diğer anjiyonörotik ödem tiplerinden farklı olarak patogenezi histamin etkisi yoktur. Patogenezi rol oynayan anahtar mediyatör bradikininidir. Bradikinin nötrofil kemotaksisi, kapiller dilatasyon ve düz kas relaksasyonunda görevli bir inflamatuvar mediyatördür. Anjiyoödem diğer formasyonlarıyla da ilişkilidir.¹¹⁻¹³ Hastalığın tanımlanmış üç alt tipi bulunmaktadır (Tablo 1).¹

Hastalığın izlem ve tedavisinde üç temel yaklaşım 3 mevcuttur. Akut atakların tedavisi, kısa ve uzun dönem profilaksi. Uzun dönem profilakside tetikleyici faktörlerden korunma ön plandadır. Atakların tedavisi ve kısa dönem profilaksi ise medikal yaklaşım gerektirmektedir. Bu nedenle HAÖ tanılı hastaların perioperatif yönetimi çok önemlidir. C1 esteraz inhibitörleri, TDP, kinin kaskadı inhibitörleri, antifibrinolitik ajanlar, androjen steroidler, spazmolitik ajanlar medikal tedavide etkilidir. C1 esteraz inhibitörleri, atakların tedavisinde ve kısa dönem

profilakside (cerrahi öncesi gibi) sık tercih edilen ajanlardır. İnsan plazmasından elde edilmektedir, yarı ömrü 64 saattir. IV yol ile 25 IU/kg⁻¹ dozunda verilmesi sonrası semptomlar yaklaşık bir saat içinde gerilemeye başlamaktadır. Temin edilemediği durumlarda TDP verilmesi de etkin bir tedavidir. Profilaktik olarak kullanıldığında erişkin hastalara işlem öncesi 2 U TDP verilmesi önerilmektedir. Kortikosteroidlerin ve antihistaminiklerin yararları sınırlıdır.^{9,14} Uzun dönem profilaksi için sıklıkla androjen steroidler tercih edilmektedir. Sıklıkla kullanılan danazol, profilaksi uygulanacağı dönemde öncelikle 600 mg/kg⁻¹ yüksek doz olarak başlanmakta, 200 mg/kg⁻¹'a düşürülüp ve azaltılarak kesilmektedir.^{10,15,16} Hiperfibrinolitik durumlarında etkili olan traneksamik asit de ataklar için kullanılabilirlikle birlikte, etkinliği hakkında net veriler bulunmamaktadır.¹⁷ Traneksamik asidin en yüksek günlük doz kullanımı oral formlar için 4 g, IV formlar için ise 10 mg'dır.¹⁴

Rejyonal veya genel anestezi tercihi konusunda literatürde kesin bir veri yoktur.¹⁸ Cerrahi sırasında atakların en fazla nedeni basıya bağlı travmalar ve strestir. Rejyonal anestezide; hastanın koopere olması ve özellikle ekstremit ve yüzün pozisyonunun değiştirilebilmesi nedeni ile, basıya bağlı komplikasyonlar daha az olabilmektedir. Ancak, bu durumda da havayolu obstrüksiyonu gelişmesi anestezi yönetimini güçleştirebilmektedir.¹⁹ Genel anestezide tercih edilebilecek ilaçlar için net veriler yoktur. Pediatrik yaş grubu olması, gelişebilecek komplikasyonların yönetimini zorlaştıracığı düşüncesiyle ve olgu yakınının da rejyonal anestezide isteksiz yaklaşımı nedeni ile olgumuzda genel anestezi uygulanmıştır. Genel anestezi uygulanan hastalarda basının da tetikleyici faktörlerden olduğu göz önüne alınarak, bası bölgelerinin sili-kon yastıklarla desteklenmesi önerilmektedir.¹⁹

Sonuç olarak, HAÖ'lü hastaların anestezi yönetiminde oluşabilecek ataklar göz önünde bulundurulmalı ve larinks ödemi göz önüne alındığında acil havayolu yönetimi için bütün hazırlıklar yapılmalıdır. Uygulanacak anestezi yöntemi cerrahinin tipine, hasta-cerrah-anestezist görüşlerine göre belirlenmelidir. Etkin ilaç tedavisi, yeterli önlemlerin alınması ve yakın izlem ile sorunsuz bir anestezi yönetimi mümkündür.

TABLO 1: Hereditör anjiyoödem sınıflandırılması.

Klinik tipleri	Tip1 (en sık görülen tip)	Tip 2	Tip 3
C1 esteraz inhibitörü düzeyi	Düşük	Normal	Normal
C1 esteraz inhibitörü fonksiyonu	Bozulmuş	Bozulmuş	Normal
F12 gen mutasyonu	Yok	Yok	Var

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir ve Tasarım: Aybars Tavlan; **Vaka Yönetimi:** Dilruba Güngör, Emine Vural Yalçın; **Makale Yazımı:** Resul Yılmaz; **Değerlendirme:** Tüm yazarların katkıları olduğunu bildiririz.

KAYNAKLAR

- Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(3):153-61.
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceeding of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
- Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139(3):379-94.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005;45(11):1774-84.
- Visentin DE, Yang WH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(6):457-61.
- Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334(25):1666-7.
- Mesçi B, Tınazlı M, Oğuz A. [Hereditary angioedema]. *Göztepe Tıp Dergisi* 2011;26(1):39-41.
- Cüre E, Şahin M. [A case of hereditary angioedema]. *Genel Tıp Derg* 2006;16(4):191-4.
- Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med* 1991;20(3):139-42.
- Laurent J, Guinépain MT. Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17(4):513-23.
- Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angioedema: new clinical observations and autoimmun screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med* 1996;239(2):119-30.
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):532-41.
- Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with danazol. *Immunol Lett* 2003;86(3):271-6.
- Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Dumestre C, Pernollet M, Bonerandi JJ, et al. Acquired angioneurotic edema. Clinical and biological characteristics in 9 patients. *Presse Med* 2000;29(12):640-4.
- Phillips KM, Glick M, Cohen SG. Hereditary angioedema: report of case. *Spec Care Dentist* 1989;9(1):23-6.
- McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012;72(5):585-617.
- Moraes RS, Vieira AS, Primo LG. Management of a dentigerous cyst in a child with hereditary angioedema. *J Dent Child (Chic)* 2010;77(1):59-63.
- Türkkan M, Güleç E, Hatipoğlu Z, Küçükbingöz Ç, Yılmaz M, Güneş Y. Anaesthetic management of a patient with hereditary angioedema. *Turk J Anaesth Reanim* 2014;42(4):217-9.