

Byler Hastalığı ve Anestezi

ANESTHESIA IN BYLER DISEASE

Dr. Zekiye BİGAT,^a Dr. Neval BOZTUĞ,^a Dr. Göksel KÜTÜK,^a Dr. Aslı DİKİCİ,^a Dr. Ertuğrul ERTOK^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Byler hastalığı olarak da bilinen progresif familial intrahepatik kolestazis, hepatosellüler orjinli kalıtsal bir kolestazdır. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olup hayatın ilk 6 ayında ortaya çıkar ve intrahepatik kolestaz ve ilerleyici fibrozis ile siroz gelişir. Olgular genellikle adolesan çağ öncesinde karaciğer yetmezliği sebebiyle hayatlarını kaybederler.

Olgumuz sağ femur diyafiz kırığı nedeniyle genel anestezi altında pelvipedal alçı yapılması planlanan, yaşamının 1. haftasında Byler hastalığı teşhisi almış olup karaciğer nakil programına alınmış olan 16 aylık bir kız bebektir.

Bu olguda Byler Sendromlu olguların anestezi uygulaması yönünden özelliklerinin gözden geçirilmesi planlandı.

Anahtar Kelimeler: Byler hastalığı; anestezi

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:139-142

Abstract

Progressive familial intrahepatic cholestasis is a hepatocellular originated genetic disease; also known as Byler Disease. It's an autosomal recessive disease and appears in the first 6 months of life with intrahepatic cholestasis and progressive fibrosis resulting with cirrhosis. Patients usually die because of hepatic deficiency before adolescent period.

Our patient is a 16 months female who is undergoing a pelvipedal plaster because of a fracture on right femoral diaphysis. Our patient was diagnosed as Byler's disease in the first week of life and was waiting for liver transplantation.

In this case we planned to see the features of anaesthesia on patients with Byler's Syndrome.

Key Words: Byler disease; anesthesia

Byler hastalığı olarak da bilinen Progresif Familial İntrahepatik Kolestazis, hepatosellüler orjinli kalıtsal bir kolestazdır. Otozomal resesif geçişli olan bu hastalık hayatın ilk 6 ayında ortaya çıkar, intrahepatik kolestaz ve ilerleyici fibrozis ile siroz gelişir. Genellikle adolesan çağ öncesi karaciğer yetmezliği sebebiyle ölümlerle sonuçlanır.¹⁻⁴

Byler hastalığına veya diğer familial intrahepatik kolestaz sendromlarına sahip olan çocuklar hafif bir enzim yüksekliğinden, özefagus varis

kanamasına kadar değişik klinik tablolarda bulunabilirler ve hastalığın herhangi bir döneminde, herhangi bir nedenle cerrahi girişime ve anestezi uygulamasına gereksinimleri olabilir.

Familial intrahepatik kolestaz sendromlu olgularda anestezi açısından karşılaşılabilecek sorunları ve uygulanabilecek yaklaşımı bir olgu nedeniyle tartışmayı planladık.

Olgu Sunumu

Byler hastalığı tanısını yaşamının 1. haftasında alan ve karaciğer nakil programına alınmış olan 16 aylık kız bebekte düşme sonucu sağ femur diyafiz kırığı oluşmuş ve ortopedi kliniğine başvurmuş. Genel anestezi altında pelvipedal alçı yapılması planlanan bebeğin özgeçmişinde Byler sendromu tanısının yanı sıra konvülsyon öyküsü de mevcuttu. Preoperatif anestezi değerlendirmesinde şuuru açık, koopere, genel durumu orta, soluk görünümlü

Geliş Tarihi/Received: 28.10.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.01.2006

TARK 2003'de poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zekiye BİGAT
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANTALYA
zekiyebigat@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4

idi. Üst batin ultrasonografik incelenmesinde hepato-nefromegali tespit edilmiş olan olgu demir eksikliği anemisi teşhisi ile tedavi edilmekteydi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde; Hb: 6.1gr/dl Htc: %18.8 AST: 106 U/L, ALT: 68 U/L, GGT: 82 U/L, Trombosit: 42.000 mm³ idi. Sürekli olarak ursodezoksilik asit, fenobarbital, multivitamin tableti kullanmaktaydı. Olguya karaciğeri koruyucu anestezi protokolünün uygulanması planladı. Anestezi yöntemi olarak da yapılacak girişimin kısa süreli bir işlem olduğu göz önünde bulundurulurken maske anestezisine karar verildi. Genel anestezi hazırlıkları tamamlandıktan sonra operasyon salonuna alınan olgu monitörize edildi (EKG, SpO₂, NIBP). Giriş TA: 113/63 mmHg Nb:145 atım/dk SPO₂: %99 olan olguya indüksiyonda; İV 50 mg Tiopental Na, 0.01 mg fentanil uygulandı. İdame maske ile 2 lt/dk O₂, 2 lt/dk kuru hava (%50 O₂-%50 kuru hava), %2-2,5 Sevofloran ile sağlandı. 20 dakika süren işlem sırasında hemodinami stabil seyretti. Periferik oksijen saturasyonunda herhangi bir düşme gözlenmedi ve işlem sırasında herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadı. Olgu girişim sonrası sorunsuz olarak servise gönderildi. Girişimden sonraki 1., 2. ve 3. günlerde karaciğer fonksiyon testleri incelendi ve minimal yükselme olduğu gözlemlendi. ALT-AST(U/L): 1. gün: 62-120, 2. gün: 57-96, 3. gün: 56-142. GGT(U/L): 2. gün 76 olarak ölçüldü.

Tartışma

Byler hastalığı olarak da bilinen "Progressive Familial İntrahepatic Cholestasis" (PFIC) hepatosellüler orjinli kalıtsal bir kolestaz olup sıklıkla neonatal dönemde ortaya çıkan kolestaz ile karakterizedir. Genellikle yenidoğan ile adölesan dönem arasında değişen bir zamanda karaciğer yetmezliğine bağlı ölümlere neden olur. Otozomal resesif geçişli olup etyolojisi çok anlaşılammış olmakla birlikte, yapılan çalışmalar PFIC, içinde en az 3 alt kategori içeren bir heterojeniteyi desteklemektedir.²

İlk alt tip erken bir başlangıç ile karakterize olup, sıklıkla neonatal dönemde ortaya çıkar ve ciddi kaşıntı, normal serum gama-glutamil transferaz (GGT) aktivitesi ve kolesterol düzeyi,

yüksek konsantrasyonda serum primer safra asidi, safrada çok düşük veya hiç olmayan safra asitleri ve standart optik karaciğer histolojisinde duktal proliferasyon yokluğu ile karakterizedir. Karaciğer yetmezliğine bağlı birkaç yıl içinde, nadiren de adölesan dönemden sonra ölümler sonlanır. Bu büyük olasılıkla doğuştan primer safra asiti sekresyonunda bir hataya bağlıdır.²

İkinci subtip, etkilenen çocuklarda normal serum GGT aktivitesi ve kolesterol düzeyi mevcut olup duktal proliferasyon yoktur. Kaşıntı gözlenmez ve sadece serumda primer safra asiti kalıntıları vardır. Doğumsal hata primer safra asiti sentezindedir.²

Üçüncü subtip, yaşamın ilerleyen yıllarında ortaya çıkar. Yüksek portal hipertansiyon ve gastrointestinal kanama riski mevcut olup ileri yaşlarda karaciğer yetmezliği ile sonlanır. Daha hafif ve sabit olmayan kaşıntı, yüksek serum GGT aktivitesi, serum primer safra asitleri konsantrasyonunda orta dereceli bir artış, normal bir bilier primer safra asiti konsantrasyonu ve duktal proliferasyon ve intra ve ekstrahepatik safra kanallarında infiltrasyonla karakterizedir.²

Byler hastalığı PFIC'in en sık rastlanan formudur. Hastalık yenidoğan döneminde ortaya çıkar ve başka bir organ tutulumu olmaksızın karaciğer ile sınırlı kalır. D vitamini malabsorpsiyonu sonucu raşitizm, E vitamini eksikliği ile ilgili nörolojik sendromlar, retinal pigmental değişiklikler ve kolestazın ekstrahepatik tutulumları olabilir. Hastalar çoğunlukla mental retardedir ama karakteristik bir yüz görünümüleri yoktur.³

Byler hastalığı veya PFIC'in herhangi bir tipine sahip olgular yaşamlarının herhangi bir döneminde, hastalıklarının değişik evrelerinde operasyon için anestezi uzmanlarının karşısına çıkabilir. Normal karaciğer fonksiyon testlerine sahip veya hafif bir sarılık tablosundan son dönem karaciğer yetmezliğine veya özefagial varisleri nedeniyle acil kanamaya kadar giden durumlar ile karşılaşılabilir. Anestezi öncesi normal bir pediatrik muayene yapılmalıdır. Hepatik fonksiyon testlerini de içeren laboratuvar tetkikleri, çocuğun beslenme durumu da dikkatlice incelenmelidir. Sıvı dengesi, ısı kont-

rolü ve kan kaybı anestezi sırasında veya öncesinde problem yaratabilir. Ciddi sarılıklı çocuklarda siyanoz kolayca tanınmadığından hipoksemi görülebilir. Hiperbilirubinemide puls oksimetre ile arteriyel hemoglobün oksijen saturasyonunun ölçümü yararlı değildir. SpO₂ değeri %90'ın altına düşerse kan gazı analizi ile oksijen saturasyonu takibi gerekir.⁵ Bizim olgumuzda girişde ve anestezi idamesinde %50 oksijen ile periferik oksijen saturasyonu %99 olduğu için invaziv kan gazı analizi yapmadık. Dal ve ark.nın olgusunda da %50 oksijen ile periferik oksijen saturasyonu %99'un altına inmediği için invaziv kan gazı analizi kullanmamışlar.⁴ Byler sendromlu hastalarda rutin noninvaziv monitorizasyonun (EKG, noninvaziv kan basıncı ölçümü, pulsoksimetre) yanı sıra, kapnograf ve ısı monitorizasyonu da yapılmalıdır. Yapılacak cerrahi girişimin süresine ve invazivliğine göre invaziv monitorizasyon yöntemleri de (arteriyel ve santral venöz yollar) kullanılabilir. Bizim olgumuzda yapılacak cerrahi girişim noninvaziv ve kısa süreli bir işlem olduğu için invaziv monitorizasyon yapmamıza gerek kalmadı.

Byler sendromlu olgularda anestezi uygulamasında hepatotoksik etkisi hiç olmayan ya da çok az olan anestetik ajanlar seçilmelidir. Bizim olgumuzun 16 aylık olması ve konvülsyon öyküsünün de bulunması nedeniyle induksiyon için düşük doz intravenöz tiyopental Na ve fentanil kullandık. İdameyi maske ile devam ettirdik ve inhalasyon ajanı olarak hepatotoksitesi en az olan sevofloran tercih ettik. Karaciğer hastalığı olan vakalarda karaciğer harabiyetini engellemek için, hepatotoksitesi hiç olmayan veya çok az olan etkili inhalasyon ajanları seçilmelidir. Seçilecek inhalasyon ajanı hepatotoksik etkisinin minimal olması ve hepatik kan akımına olan etkisi izofloraninkine benzemesi nedeniyle sevofloran olmalıdır.⁶ Sevofloran, halotan, enfloran, isofloran ve desfloran gibi volatil ajanlar bir hapten olan triflorasetikasit (TFA) oluştururlar, bu da hipersensiviteyi indükler.⁷ Bu durum TFA'ya ikinci maruziyetten sonra karaciğer harabiyetini artırır. Maymunlarda birçok kez sevofloran uygulamaları sonucunda büyük histopatolojik, patolojik veya yapısal değişiklikler olmaksızın serum karaciğer

enzimlerini geçici olarak yükseltmiştir.⁸ Bizim olgumuzda da anestezi sonrası karaciğer enzimleri minimal bir yükselme göstermiştir. Daha büyük çocuklarda ekstrahepatik metabolizmaya sahip olan ve karaciğer kan akımına etkisi olmadığı bilinen iv ajanlardan propofol induksiyon ve idamede kullanılabilir.⁹ Dal ve ark. 6 yaşındaki olgularında propofol infüzyonu kullanmışlar. Dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda intravenöz ajanların dozu hasta cevabına göre titre edilmeli ve hipoalbuminemili olgularda proteine bağlanan intravenöz ajanların dozunun azaltılması gerekliliği unutulmamalıdır.⁴ Opioidler oddi sfinkterinin spazmına neden olabileceğinden, intrahepatik kolestazi veya posthepatik obstrüksiyonu olan olgularda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Kas gevşeticiler karaciğer kan akımını etkilemez ama karaciğer hastalıklarında etki süreleri uzar. Karaciğer hasarında plazma potasyumu artabileceğinden süksinilkolin kısmen kontrendikedir. Cisatrakuryumun eliminasyonu karaciğere bağlı değildir ve güvenle kullanılabilir. Atrakuryum da diğer bir seçenek olabilir. Her iki kas gevşetici de karaciğerden bağımsız olarak Hoffman reaksiyonu ile metabolize edilmektedir. Biz olgumuzu entübe etmedik ve yapılan girişim için gerekli olmadığından kas gevşetici hiç kullanmadık.

Karaciğer harabiyeti derecesine bağlı olarak özefagus varisleri oluşmuş olgularda trakeal entübasyon çok dikkatli yapılmalıdır. Asit olan olgularda krikoid basınç uygulanarak ve tecrübeli bir anestezi uzmanı tarafından entübasyon gerçekleştirilmelidir. Bizim olgumuzda özefagus varisleri ve asit tespit edilmemişti ve kısa bir girişim yapılacaktı bu nedenle entübasyon yapmadık.

Familial intrahepatik kolestatik sendromun herhangi bir çeşidine sahip olan olgularda seçilecek anestezi tekniği ve anestezi yönetiminde; hipoksi, hiperkarbi, hipokarbi ve hipotansiyondan kaçınılmalıdır.¹⁰ Bizim uyguladığımız anestezi yöntemi ve anestezi idamesinde bu sorunlardan herhangi biriyle karşılaşmadık. Olgumuzda hemodinami, end-tidal karbondioksit ve periferik oksijen saturasyonu oldukça stabil seyretti ve olgumuz sorunsuz bir şekilde servise gönderilip 3

gün sonra da taburcu edildi. Yine Dal ve ark.nın olgusunda da herhangi bir sorunla karşılaşılma-
mış ve olguları sorunsuz taburcu edilmiş.⁴

PFIC sendromlarından herhangi birisine sahip olgulara anestezi uygulayacak anestezi-
stlerin; olgularının klinik evreleri ve laboratuvar değerleri hakkında ayrıntılı verilere ve bilgilere sahip olması ve bu bilgilerin ışığında yapılacak girişimin gerek-
tirdiği en uygun anestezi yöntemini seçmeleri ha-
linde sorunsuz, başarılı ve güvenli bir anestezi uygulaması yapmalarını ve hastaların bu girişimle-
ri zararsız bir şekilde atlattıklarını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Riely CA. Familial intrahepatic cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 1987;7:119-33.
2. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis and hereditary anomalies of hepatic metabolism of bile acids. *Arch Pediatr* 1998;5:45-53.
3. Müller G, Veyckemans F, Carlier M, et al. Anaesthetic considerations in progressive familial intrahepatic cho-
lestasis (Byler's disease). *Can J Anaesth* 1995;42:1126-33.
4. Dal D, Salman E, Başgül E. Byler's disease and anesthetic consideration. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2003;45:74-7.
5. Veyckemans F, Baele P, Guillaume JE, Willems E, Robert A, Clerbaux T. Hyperbilirubinemia does not interfere with hemoglobin saturation measured by pulse oximetry. *Anesthesiology* 1989;70:118-22.
6. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Can J Anesth* 1998;45:789-93.
7. Christ DD, Kenna JG, Kammerer W, Satoh H, Pohl LR. Enflurane metabolism produces covalently bound liver adducts recognized by antibodies from patient with halothane hepatitis. *Anesthesiology* 1988;69:833-8.
8. Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, Hartley C, Merin RG, Chelly JE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1992;77:541-5.
9. Raoof AA, Obberg JV, Verbeeck RK. Propofol pharmacokinetics in children with biliary atresia. *Br J Anaesth* 1995;74:46-9.
10. Walton B. Liver function and safety of anaesthesia. In: Taylor TH, Major E, eds. *Hazards and Complications of Anaesthesia*. 2nd ed London: Churchill Livingstone; 1993: p.113-28.