

17 Alfa Hidroksilaz/17,20 Liyaz Eksikliği olan Hastada Anestezi Yönetimi

Anesthesia Management in a Patient with 17 Alpha Hydroxylase/17,20 Lyase Deficiency

Metin Alkan, Naciye Türk Özterlemez, Çağrı Özdemir, Ömer Kurtipek, Mustafa Arslan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Besevler, Ankara, Türkiye

ÖZET

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kortizol ve seks steroidlerin biyosentezinde yer alan enzimlerden herhangi birinin kalıtsal kusurundan kaynaklanan otozomal resesif bozukluktur. En sık 21-hidroksilaz eksikliği (% 90-95) görülmesine rağmen 17 α -hidroksilaz/17,20 liyaz eksikliği en az görülen tipidir (<% 1). Bu enzim eksiklikleri sonucunda kortizol üretiminde yetersizlik ve buna bağlı olarak da kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve adrenokortikotropin hormon (ACTH) üretiminde artış olmaktadır. Oluşan bu hormonal üretim bozukluğunun tedavisinde glukokortikoidler ve seks steroidleri uzun süreli kullanılmaktadır. Dolayısıyla anestezi yönetimi bu hasta grubunda özellik arz etmektedir. Biz bu vakada 17 α -hidroksilaz/17,20 liyaz eksikliği olan ve bu nedenle uzun süreli steroid kullanım öyküsü mevcut 38 yaşında kadın hastaya guatr nedeniyle planlanan tiroidektomi operasyonu için genel anestezi yönetimini sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: 17 α Hidroksilaz/17,20 Liyaz eksikliği, miyopati, genel anestezi

Geliş Tarihi: 27.12.2017

Kabul Tarihi: 25.01.2018

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder resulting from a defect in any of several enzymes involved in biosynthesis of cortisol and sex steroids in adrenal cortex. 21-hydroxylase deficiency (90-95%) is the most common form and 17 α -hydroxylase / 17,20 lyase deficiency is the least common (<1%). These enzyme deficiencies result in inadequate cortisol production and consequently increased production of corticotropin-releasing hormone (CRH) and adrenocorticotropin hormone (ACTH). Glucocorticoids and sex steroids are used for this hormonal production disorder as a long time treatment. Therefore, anesthesia management is characteristic in this patient group. We aimed to present general anesthesia management for a thyroidectomy operation planned for a 38-year-old female patient with 17 α -hydroxylase / 17,20 lyase deficiency with a history of steroid use.

Key Words: 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency, myopathy, general anesthesia

Received: 12.27.2017

Accepted: 01.25.2018

GİRİŞ

17 α -hidroksilaz 17,20 liyaz (P450c17) enzim eksikliğinde pregnenolon ve progesteronun, seks steroidi öncülü 17 α -hidroksipregnenolon (17-OH Preg) ve kortizol öncülü 17- α hidroksi progesterona (17-OHP) dönüşümünde kusur vardır. P450c17 enzim eksikliğinde kortizol, androjen ve östrojen üretimi yapılamaz ve feedback mekanizması ile adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretimi kortizol üretimini sağlamak için artar ve bu durum adrenal bezde hiperplaziye neden olur (1). ACTH üretimindeki artış güçlü mineralokortikoid olan 11 deoksikortikosteron (DOC) ve kortikosteron üretimini uyarır. Mineralokortikoid üretiminin artışı ise total vücut sıvısında artışa, hipertansiyona ve hipokalemiye neden olur (1). Seks steroidlerindeki yetersizlik bu enzim eksikliğine sahip erkek bireylerde belirsiz ya da dışı dış genital görünümüne neden olur. Dişi bireylerde ise doğumda normal dışı dış genital görünüm olmasına rağmen gecikmiş puberte ile kendini gösterir (2).

17 α -hidroksilaz 17,20 liyaz enzim eksikliğinin tedavisinde temel hedef yetersiz miktarda bulunan adrenal steroidlerin yerine konulmasıdır. Uzun süreli kullanılan bu steroidlerin birçok yan etkisi mevcuttur. Miyopati glukokortikoid tedavisinin bilinen bir yan etkisidir. İlaça bağlı miyopati en sık glukokortikoid kullanımından kaynaklanır. Glukokortikoid ilişkili miyopati ağrısız kas güçsüzlüğü, yorgunluk ve atrofi ile karakterizedir (3). Miyopati, glukokortikoidlerin protein sentezini azaltması ve protein yıkımını artırması ile ortaya çıkar. Steroid ilişkili miyopatinin başlangıcı genellikle sinsi ve spesifik laboratuvar bulguları mevcut değildir. Yapılan kas biyopsisinde non-spesifik tip 2 fiber atrofi saptanmıştır. Patofizyolojisi tam aydınlatılmamış olsa da son çalışmalar glutamin sentetazın steroid ilişkili miyopatide önemli rol aldığı söylenmektedir (4).

Biz bu vaka sunumunda 17 α -hidroksilaz 17,20-liyaz eksikliği olan ve uzun süreli steroid kullanımı olan 38 yaşındaki kadın hastanın tiroidektomi cerrahisinde uygulanan genel anestezi yönetimini tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Multinodüler guatr nedeniyle hastanemiz endokrinoloji ve metabolizma kliniğinde takipli olan 38 yaşında 80.7 kg ağırlığında 171 cm boyunda kadın hasta genel cerrahi bölümü tarafından tiroidektomi amacıyla yatırıldı. Hastanın özgeçmiş sorgusunda KAH tanısı olduğu öğrenildi. Hasta thyromazol 5 mg /günde bir defa, dekort 0.25 mg /günde bir defa, seroquel 25 mg /günde bir defa, paxera 40 mg /günde bir defa, delix 2.5 mg /günde bir defa ve östrojen+progesteron tedavilerini almaktaydı. Özgeçmişinde KAH dışında kronik depresyon hastalığının da olduğunu ve bu nedenle hastaya dış merkezde 7 kez elektrokonvülsif tedavi (EKT) yapıldığı öğrenildi. Preoperatif dönemde yapılan laboratuvar testlerinde tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda tespit edildi. Tiroit fonksiyon testleri tedavi altında normal olarak tespit edildi. Elektrokardiyografi de anormal bulgu saptanmadı ve posterior-anterior akciğer grafisinde parankim doğal olarak değerlendirildi. Preoperatif değerlendirmede kas güçsüzlüğü saptanan hasta nöroloji kliniği tarafından değerlendirildi. Bu amaçla yapılan elektromiyografi (EMG) tetkikinde hastanın miyopatisi olduğu saptandı. Miyopatinin kronik steroid kullanımına bağlı ortaya çıktığı düşünüldü. Yapılan tetkikleri ile birlikte değerlendirilen hastaya operasyon kararı alınarak olası riskler hakkında bilgilendirilme yapılarak ameliyat için yazılı onamı alındı.

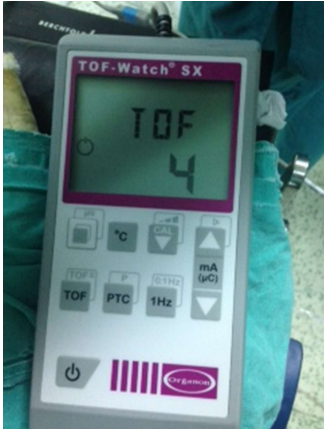
Yazışma Adresi/ Address for Correspondence: Dr.Metin Alkan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Besevler, Ankara, Türkiye
E-posta: metoalkan@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.44>

Hastaya kronik steroid kullanımı nedeniyle addison protokolü uygulandı (operasyon günü metilprednizolon 10 mg/ günde 4 defa, postoperatif 1. gün 10 mg/ günde 3 defa, postoperatif 2. gün 10 mg/ günde 2 defa). Bu protokolle birlikte steroidi uygulamasının olası gastrointestinal yan etkileri nedeniyle ranitidin 25 mg intravenöz (i.v.) uygulandı. Kronik steroid kullanılan hastada olası immün baskılanma ve enfeksiyona yatkınlık göz önüne alınarak sefazolin i.v. 1 gr dozda cerrahi cilt kesisi öncesinde uygulandı. Operasyon odasına alınan hastaya standart monitörizasyon (EKG, noninvasif kan basıncı monitörizasyonu, pulseoksimetre ile SpO₂) yanı sıra “ train-of-four (TOF)” cihazı (TOF Watch SX, Organon Teknika, İrlanda) elektrotlarının yerleştirileceği cilt bölgesi alkol ile silindikten sonra, önkol ulnar sinir trasesine iki adet elektrot yerleştirildi ve TOF monitörizasyonu yapıldı (Resim 1). Anestezi indüksiyonundan sonra akseleeromiyografik TOF stimülasyonu (50 mA'lık akım, 2 Hz frekans ve 0,2 milisaniye her bir uyarı süresi) ile ulnar sinir uyarılarak adductor pollicis kasının kontraksiyonu kontrol edildi. Preoperatif mallampati skoru 2 saptanan hastada zor entübasyon beklenmedi. Nöromusküler monitörizasyonu (TOF) altında remifentanil (1 µg/kg/dk, yükleme dozu) ve propofol (2 mg/kg) i.v. yoldan verildi. Hastanın TOF değeri ölçülerek rokuronyum (0.375 mg/kg) uygulandı. TOF değeri 1 olan hasta 7.5 numara kafli endotrakeal tüp ile başarılı bir şekilde entübe edildi. Anestezi idamesi desfluran (MAK 1), remifentanil (0.2 µg/kg/dk infüzyon) ve O₂/hava (% 50) ile sağlandı. Operasyon boyunca TOF ile takip edildi ve herhangi bir ek kas gevşetici uygulanmadı. Operasyon bitiminde TOF değeri baz alınarak sugammadex (2 mg/kg) uygulandı. TOF kontrolü yapılan hasta ekstübe edilerek ayılma odasına alındı. Ayılma odasında herhangi bir problem yaşanmayan hasta takip amacıyla servisteki yatağına gönderildi. Perioperatif dönemde adrenal supresyona bağlı gelişen herhangi bir bulgu izlenmedi(Resim 1).



Resim 1: Hastanın TOF monitörizasyonu

TARTIŞMA

Biglieri ve ark. (5) tarafından 1966 yılında hipertansiyon, seksüel infantilizm ve primer amenore olan 35 yaşında kadın bir hastada tanımlanan 17 α-hidroksilaz eksikliği nadir görülen (1/50000-100000) bir KAH tipi olup; tüm KAH olgularının yaklaşık % 1'ini oluşturmaktadır. Konjenital adrenal hiperplaziye en sık 21-hidroksilaz ve 11 β-hidroksilaz eksikliği görülmektedir. Bu enzim eksikliklerin ortak özelliği kadın hastalarda hiperandrojenizm ve heteroseksüel erken puberte ile karakterizedir. 17 α-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliğinde seksüel infantilizm görülür. Ancak diğer enzim eksikliklerinden farklı olarak hiperandrojenizm bu hastalarda görülmemektedir (6).

Sağlıklı bireylerde azalmış steroid sentezi sonrasında ACTH üretimi steroid sentezini normal düzeye döndürmek için artar. Fakat KAH hastalarında steroid sentezinin yetersiz olması ACTH üretimini artırarak mineralokortikoid sentezinin aşırı olmasına ve adrenal hiperplaziye neden olmaktadır.

Mineralokortikoidlerin aşırı üretimi ise sodyum ve su tutulmasına, potasyum ve hidrojen atılmasına, hipokalemik alkalozis ve hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır (6, 7). 17 α-hidroksilaz/17,20-liyaz enzimi adrenal bezde ve gonadlarda bulunmakta, fetal hayatta ve pubertede seksüel gelişimi sağlamaktadır. Bu nedenle 17 α-hidroksilaz/17,20-liyaz enzim eksikliğinde etkilenen erkek bireylerde ambigus genitalya ya da dişi dış görünüm olabilmektedir. Etkilenen dişi bireylerde ise normal dişi dış genital olmasına rağmen seksüel yapılar tam gelişmemiş olup, primer amenore görülmektedir (5, 7).

Hastalığın tanısı klinik, biyokimyasal ve moleküler tetkikler sonucunda konulmaktadır. Tedavisinde ise eksik olan glukokortikoidleri ve seks steroidlerinin replasmanı yer almaktadır. Hormon replasmanı tedavisi sonucunda sıvı elektrolit dengesi sağlanmakta ve hipertansiyon giderilmektedir. Seks steroidlerinin replasmanı adölesan dönemde sekonder seks karakterlerinin gelişimini sağlamak için kullanılmaktadır (2). Bizim hastamız da östrojen+progesteron tedavisini adölesan döneminden itibaren düzenli olarak kullanmaktaydı. Hastalığın tedavisinde kullanılan steroidlerin uzun süreli kullanımı miyopati dahil olmak üzere birçok yan etkisi mevcuttur. Miyopati glukokortikoid tedavisinde protein sentezinin azalması ve yıkımının artmasına neden olan protein katabolizması ile ilişkili olduğu söylenmektedir (3). Dolayısıyla bu tür uzun süreli steroid tedavisi alan hastaların preoperatif dönemde iyi değerlendirilip, miyopati yönünden araştırılması gerekir. Miyopatisi olan hastaların preoperatif dönemde değerlendirilip solunum yolu problemleri açısından dikkatli muayenelerinin yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Hastaların intraoperatif dönemde nöromusküler blokaj amaçlı kullanılan kas gevşeticilerin mümkün olduğunca düşük dozlarda kullanılması ve mümkünse nöromusküler monitörizasyon yapılarak ek dozların yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca bu hasta grubunda kısa ve orta etki süreli kas gevşeticilerin tercih edilmesi gerekir. Biz de sunduğumuz vakada rokuronyum gibi orta etki süreli bir ajanı düşük dozda kullandık ve nöromusküler monitörizasyon sağlayarak ek doz kullanma ihtiyacı duymadık.

Bizim hastada da olduğu gibi ekzojen steroid tedavisi gerektiren çok sayıda klinik durum olmasına rağmen en sıklıkla romatoid artrit, crohn hastalığı ve bronşiyal astım tedavisinde uzun süreli steroid tedavisi gerekebilmektedir. Bu tedaviler sonucunda da sıklıkla hipotalamo – piüiter- adrenal aks baskılanması görülebilmektedir. Dışarıdan alınan her steroid vücutta oluşan endojen kortizol düzeyini baskılamaktadır. Anestezi indüksiyonunu takiben plazma kortizol düzeyi, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde 2-10 kat artabilmektedir. Maksimum ACTH ve kortizol düzeyi anestezi denetlenen ve ekstübasyon sonrasında görülmektedir. Ancak kortikosteroid tedavisi alan hastalar perioperatif dönemde cerrahi strese uygun endojen kortizol sentezi ile yanıt veremeyebilirler. Vücuttaki kortizol epinefrin, norepinefrinin etkinliği için, homeostazisin sürdürülmesi ve şokun önlenmesi için hayati önem taşımaktadır. Bundan dolayı anestezi sırasında steroid replasmanı için dikkatli plan yapılması gerekir (8, 9). Biz de hastamızın uzun süreli steroid tedavisi altında almasından dolayı peroperatif dönemde kliniğimizin addison protokolü çerçevesinde steroid replasmanı uyguladık.

Sonuç olarak; konjenital adrenal hiperplazi tanılı hastalarda uzun süreli steroid tedavisine bağlı gelişen miyopati nedeniyle bu hastalarda uygun nöromusküler ajanın seçilmesi ve nöromusküler monitörizasyon sağlanarak dozunun düşük tutulması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca peroperatif dönemde uygun steroid replasmanının yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Auchus RJ. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:101-19.
2. Miller WL. Androgen synthesis in adrenarache. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:3-17.
3. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015;95:1025-109.
4. Kanda F, Okuda S, Matsushita T, Takatani K, Kimura KI, Chihara K. Steroid myopathy: pathogenesis and effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I administration. *Horm Res* 2001;56 Suppl1:24-8.
5. Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 1946-1954.
6. Kim SM, Rhee JH. A case of 17 alpha-hydroxylase deficiency, *Clin Exp Reprod Med* 2015 Jun;42:72-6.
7. Xu S, Hu S, Yu X, Zhang M, Yang Y. 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency in congenital adrenal hyperplasia: A case report. *Mol Med Rep* 2017;15:339-344.
8. Wakim JH, Sledge KC. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids. *AANA J* 2006;74:133-9.
9. Shaikh S, Verma H, Yadav N, Jauhari M, Bullangowda J. Applications of Steroid in Clinical Practice: A Review. *International Scholarly Research Network ISRN Anesthesiology Volume 2012, Article ID 985495, 11 pages doi:10.5402/2012/985495.*