

OLGU SUNUMU

SEVOFLURAN VE MALİGN HİPERTERMİ: GECİKEN DANTROLEN TEDAVİSİ

Hale BORAZAN, Mine ÖZDEN, Tuba B. ERDEM,
Alper YOSUNKAYA, Selmin ÖKESLİ

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Konya

ÖZET

Malign hipertermi (MH), çoğunlukla anestezi ile ilişkili olan, volatil anestezikler ve depolarizan kas gevşeticilerle tetiklenen, hipertermi, taşikardi, asidoz ve kas rijiditesi ile karakterize bir durumdur.

Bu olguda, serebral palsy nedeniyle alt ekstremitte spastisitesinin tedavisi için ameliyat edilecek 5 yaşındaki kız çocuğu sunulmaktadır. Sevofluran ile yapılan maske indüksiyonundan 60 dakika sonra MH'den şüphelendiren semptomlar görülmüş ve hasta ancak 36 saat sonra temin edilebilen dantrolen ile tedavi edilerek sekelsiz iyileşmiştir. Malign hiperterminin klinik belirtilerinden şüphelenilmesinin hızlı tanı ve tedaviye olanak sağlayacağı kanaatindeyiz.

özellikle ülkemizdeki anestezi kliniklerinde, dantrolenin ulaşılabilir olmasının önemi belirtilmek istenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Malign hipertermi, sevofluran, dantrolen, serebral palsy.

SUMMARY

SEVOFLURANE AND MALIGNANT HYPERTHERMIA: DELAYED DANTROLENE TREATMENT

Malignant hyperthermia (MH) is almost associated with anesthesia, triggered by volatile anesthetics, depolarizing neuromuscular blockers and is characterized by hyperthermia, tachycardia, acidosis and muscle rigidity.

In this case report, we present a five-year-old girl who was operated for treatment approaches for lower extremity spasticity in cerebral palsy. After sixty minutes of anesthesia induction with only sevoflurane via facemask, symptoms of suspicious malignant hyperthermia was seen in the patient and she was treated with dantrolene that was found thirty-six hours later the acute crisis and she recovered without sequel. We think that suspecting clinical signs of malignant hyperthermia would allow fast diagnosis and treatment.

Here, we want to mention the importance of dantrolene availability in the anesthesia clinics especially in our country.

KEYWORDS: Malignant hyperthermia, sevoflurane, dantrolene, cerebral palsy.

GİRİŞ

Malign Hipertermi (MH), otozomal dominant geçişli, asidoz, hipertermi, taşikardi, kas rijiditesi, rabdomyoliz ve CO₂ üretiminde artış ile karakterize nadir görülen farmakogenetik bir hastalıktır (1). Tetikleyici ajanların başında inhalasyon anestezikleri ve süksinil kolin gelmektedir. Potent inhalasyon ajanları ile süksinil kolini birlikte kullanan kliniklerde MH görülme insidansının erişkinde 1/40-50 bin, çocukta 1/15 bin'e kadar yükseldiği belirtilmiştir. Erken tanı konulmaz ve tedavi edilmezse mortalitesi yüksektir.(2,3)

Serebral palsy sekeli nedeniyle kalça ve aşil tendonunda gevşetme operasyonu sırasında kas gevşeticisiz entübasyon sonrası gelişen, klinik bulgulara dayanılarak şüphelenilen malign hipertermi olgusu ve temin edilememesi nedeniyle geç dönemde verilen Dantrolen tedavisi malign hipertemi olgularına örnek olarak sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Serebral palsy sekeli nedeniyle kalça ve aşil tendonunda gevşetme operasyonu planlanan 5 yaşındaki kız hasta ortopedi ameliyathanesine alındı. Operasyondan bir gün önce yapılan preoperatif vizitte görülen hastanın anne babasının hala-dayı çocukları olduğu, anne ve abisinin daha önce problemsiz operasyon geçirdiği öğrenildi. Preoperatif tetkiklerinde tam kan ve biyokimyasında tüm değerleri (LDH: 200 ü L⁻¹, CK: 34 ü L⁻¹) normaldi. Vücut ağırlığı 18 kg olan ve bu anomalisi dışında bilinen başka bir patolojisi olmayan hastaya premedikasyon uygulanmadı. Preoperatif kalp atım hızı (KAH) 118 dk⁻¹, kan basıncı (KB) 95/70 mmHg, saturasyon (SpO₂) %98 olarak ölçüldü. Anestezi indüksiyonunda %8 sevofluran ile maske indüksiyonu yapılarak damar yolu açıldıktan sonra 0,5 µg kg⁻¹ remifentanil bolus yapılarak 5 numara endotrakeal tüp (ETT) ile kas gevşetici uygulanmadan entübe edildi. İndüksiyon ve entübasyonda

herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. Anestezi uygulaması % 1–2 sevofluran, 0,15 µg kg⁻¹ dk⁻¹ remifentanil infüzyonu ve %50 O₂- %50 hava karışımı ile sürdürüldü. İndüksiyondan bir saat sonra end-tidal CO₂ (EtCO₂) basıncının ve inspiyum CO₂'nin artması (EtCO₂=60 mmHg ve insp. CO₂=4–5) ve eş zamanlı KAH'nın 135 dk⁻¹ olması üzerine olgunun arteriyel kan gazı (AKG) değerleri öğrenilip (pH=7.277, pCO₂=46.6, pO₂=110.9, BE=5.5) hiperventile edilmeye başlandı. Bu arada anestezi derinliğinin yeterli olmadığı düşünülerek i.v. ek remifentanil uygulanarak, sıvı açığı olabileceği nedeniyle de sıvı yüklemesi yapıldı, buna karşın taşikardi düzelmedi. Bu sırada aksillerden ölçülen vücut ısısı 38.8 °C idi. Bunun üzerine MH düşünülerek sevofluran kapatıldı, soda-lime ve anestezi devresi değiştirilerek, hasta %100 O₂ ile ventile edilmeye başlandı ve operasyonun sonlandırılması için cerrahlar uyarıldı. Hastada kısa sürede EtCO₂ yükselmeye devam etti (EtCO₂=80) ve taşikardisi arttı (180–190 dk⁻¹). Ateşi daha fazla yükselmeye (39,1°C) başlayan hastanın yüzünde flushing oldu. Bu arada ETT'ü çıktığı da fark edilen hastada üst ve alt ekstremitelerinde kasılma ve masseter spazmı gelişince maske ile ventile edilmeye başlandı. Maske ile ventilasyonda sorun olmadı. Masseter spazmı nedeniyle ağzı hiç açılmayan hastaya kör nazal entübasyon uygulandı ve bir dakika sonrasında aksillerden ölçülen ateşinin 39,8°C olduğu görüldü. Buz kalıpları ve ıslak havlularla periferik soğutma yapılmaya başlanıp, sonda takılarak mesaneyeye soğuk irrigasyon uygulandı. Hastaya 1/2 amp antihistaminik, 20 mg prednol ve 5 mg furosemid iv uygulandı ve AKG tekrarlandı (pH=7.17, PaO₂=172, PaCO₂=66, HCO₃=19.8, BE=-8.7, K+=6.01, Lac=3.7). Hastanın AKG'da metabolik asidozu olması üzerine baz eksiğine göre hesaplanarak 1 ampul NaHCO₂ yapıldı. Kan biyokimyasında Na⁺=138 mEq L⁻¹, K⁺=6,3 mEq L⁻¹, Ca⁺⁺=9,3 mEq L⁻¹, üre=30 mg dL⁻¹, Cr=0.36 mg dL⁻¹, LDH=229, CK-MB=13,5, glukoz=368, myoglobin=3323, Troponin I=0,02, AST=36, ALT=20, CK=8385 olarak ölçüldü. Yaklaşık 1 saat sonra spontan solunumu gelen ve rektal ateşi 38,1 °C ölçülen hasta reanimasyon ünitesine alındı. Reanimasyon ünitesinde EKG, SpO₂, ısı, invaziv arteriyel monitörizasyon ve AKG izlemi yapıldı. SIMV modunda mekanik ventilatöre bağlanarak midazolam infüzyonu başlandı. Hastaya 0,5 gr kg⁻¹ mannitol infüzyonu, 5 ml sa⁻¹ HCO₂ infüzyon, furosemid infüzyonu, nötralize glukoz-insülin sıvı infüzyonu ve profilaktik olarak iv ampicilin-sulbaktam başlandı. Tüm mayiler buzdolabında soğutulmuş olarak verildi. Fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) normal sınırlarda saptandı (Fibrinojen=292 mg dL⁻¹, FYÜ<5). İkinci gün bakılan kan biyokimyasında SGOT=183 ü L⁻¹, SGPT=54 ü L⁻¹, CPK=10632 ü L⁻¹,

myoglobin 4186 ng mL⁻¹, LDH=495 ü L⁻¹ idi. Üçüncü gün karaciğer enzimleri ve LDH'sı artmaya devam etti (SGOT=191, SGPT=84, LDH=756, CK=10864). Masseter spazmı ve tüm vücutta kas spazmı devam eden hastaya, ancak 3.gün Dantrolen sodyum temin edilerek 2,5 mg kg⁻¹ yükleme yapıldıktan sonra 1mg kg⁻¹ 6 saatte gidecek şekilde 48 saat infüzyon uygulandı. Dantrolen verildikten sonra spazmı düzelen, halen nazal entübe halde izlenen hasta, ekstübe edilerek oral entübasyon uygulandı. LDH, CK, SGOT, SGPT ve myoglobin değerleri düşmeye başladı (4. gün SGOT=87, SGPT=69, 5. gün CK=954, LDH=542, SGOT=61, SGPT=61, myoglobin=50.8, 6. gün CK=399, LDH=507, myoglobin=41.2, 7.gün SGOT=38, SGPT=50, myoglobin=28.6, 8.gün LDH=458, CK=74, SGOT=31, SGPT=44, myoglobin=20, CK-MB=2.3). Toplam 10 mg kg⁻¹ Dantrolen uygulanan hasta yatışının 8.gününde antibiyotik tedavisini tamamlamak üzere çocuk intaniye servisine devredildi ve yatışının 10. gününde sorunsuz olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Tüm volatil ajanların ve/veya süksinil kolinin MH'yi tetiklediği bilinmekle birlikte, halotanın en belirgin ve potent tetikleyici olduğu, sevofluranın daha az potent bir tetikleyici ajan olduğu ve ayrıca sevofluran ile oluşan MH'nin diğer ajanlardan farklı olarak kademeli başlangıç gösterdiği ya da inkomplet formda olduğu belirtilmişse de(4) bizim hastamızda böyle olmayıp akut başlayıp hızlı bir seyir göstermiştir. Sevofluranın tetiklediği MH'nin indüksiyondan 30–40 dk sonra ortaya çıktığı 2 pediyatrik olguda bildirilmiş (4), bizim olgumuzda bu süre 60 dk civarındadır. MH'nin başlaması için geçen sürenin hücre içi Ca⁺ konsantrasyonunun artışı yansıttığını düşünüyoruz ki bu da ilacın verildiği şahıstaki Ca⁺ iyonunun hemostatik işlevinin fizyolojik değişkenliğini yansıtabilir.

Malign Hipertermiyi gösteren klinik işaretler tek tip olmadığı gibi başlangıç zamanları da değişkendir. Bu klinik belirtiler, intrasellüler Ca⁺ artışının tetiklediği hipermetabolizmanın sonucu olarak görülür. Metabolik stimülasyon CO₂ üretiminde artışa yol açar. En sık, en erken ve en güvenilir belirteç açıklanamayan bir EtCO₂ yükselmesi ve buna eşlik eden nedeni açıklanamayan bir taşikardidir. MH şüphesi için en duyarlı gösterge EtCO₂ artışıdır. EtCO₂ yükselmesinin nedenleri, kardiyak outputun ve CO₂ üretiminin artmasıdır. Sıcaklık artışı ise daha geç ortaya çıkan, MH nin sensitif bir indikatördür ve teşhisde önemli bir parametredir (5). Olgumuzda da ateş, EtCO₂ yükselmesi ve taşikardiden sonra görülmüştür. Taşikardiye neden olabilecek nedenler araştır-

rılmış, anestezi derinliğinin yeterli olmadığı düşünülerek i.v. ek remifentanil uygulanmış ve sıvı açığı olduğu düşünülerek sıvı yüklemesi yapılmış ve buna karşın taşikardi düzelmemiştir. Ek olarak olgunun vücut sıcaklığının artışı, flushing gelişmesi, ciltte renk değişikliğinin fark edilmesi üzerine MH'den şüphelenilerek sodalime ve anestezi devreleri değiştirilerek olgu % 100 O₂ ile ventile edilmeye başlanmıştır. Isı artışı da MH'nin özgül olmayan önemli bulgularındandır. MH, bir hipermetabolizma sendromudur ve ısı buna bağlı olarak artmaktadır (2,5).

Hastamızdan alınan AKG örneğinde de sıklıkla fulminan MH'de beklenen respiratuar ve metabolik asidoz saptanmıştır. Laktat düzeyinin yüksek ölçülmesi de yine erken diyagnostik bulgulardandır (6). MH'de beklenen bulgulardan biri olan ve erken fazda oluşan hiperpotasemi de olgumuzda görülmüştür. Ayrıca MH'nin akut fazında K⁺ ile birlikte Ca⁺, Mg⁺ ve P düzeylerinde artış olacağı da belirtilmiştir.(5) Olgumuzda da akut dönemde furosemid uygulanmasına rağmen Ca⁺ 9,0 mg dL⁻¹, P 5,2 mg gün⁻¹ ile yüksek bulunurken, Mg düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur. Kan glukoz düzeyindeki artışların erken dönemde beklenen bir bulgu olduğu bilinmektedir(5) ve olgumuzda da erken dönemde kan glukoz düzeyleri yüksek seyretmiştir.

Kas hasarının en hassas göstergesi CK artışıdır ve MH'de CK yükselmesi de beklenen bir bulgudur. Kas hasarından 2 saat sonra CK salınımı başlar ve 24–48. saatlerde pik yapar. Kan CK düzeyinin ölçülmesi ile hem tanı konulması hem de rabdomiyolizinin ciddiyetinin değerlendirilmesi olasıdır. Miyoglobulin, kas yıkımından kaynaklanmakta ve idrarla atılmaktadır. MH gelişen olguların çoğunda miyoglobulinüri gelişebileceği de belirtilmiştir (7). Olgumuzda da miyoglobulin düzeyinin oldukça yüksek bulunması yine MH olasılığının diğer bir göstergesidir.

Malign hipertermik kriz, ani gelişmesi ve ciddi seyretmesi nedeniyle acil tedavi gerektiren bir durum olup, mortalite hızı başlangıçta %70-80'lerdeyken günümüzde bu oran büyük olasılıkla anestezi uzmanları arasında durumun farkına varılmasıyla ve spesifik tedavisinde tek ilaç olan dantrolen kullanımıyla %2–3'lere kadar gerilemiştir.(8) Dantrolen, orijinali antibiyotik olarak geliştirilmiş bir hidantoin türevidir. Selektif olarak iskelet kas hücrelerinin sarkoplazmik retikulumundan Ca⁺ salınımını bloke ederek yüksek Ca⁺ konsantrasyonunu düşürür, böylece MH epizodunu geri çevirir (9). Dantrolen tedavisi verildikten sonra 30 dk içinde tüm semptomların gerilediği, hatta düzeldiği ve bu nedenle erken dönemde verildiğinde daha etkin olduğu bildirilmiştir. Ancak dantrolenin yarı ömrünün 9 saat civarında olduğu unutulmamalı,

tekrarlayan yüksek ateş durumunda 4–8 saatte bir devam edilmelidir (10). Dantrolenin ryanodin reseptörüne bağlanarak etki ettiği, mutasyonlarının MH patofizyolojisinde önemli olduğu bilinmekle birlikte bunun dışında 6 adet daha farklı şüpheli genetik lokasyonun olduğu, bunlardan birinin dihidropirodin reseptörünün ana subunitinin bağlandığı CACNL1A3 geni olduğu ayrıca Na⁺ kanallarındaki değişikliklerin de MH'nin klinik manifestasyonunu (özellikle kas rijiditesi) etkileyebileceği bildirilmiştir (11,12). Olgumuzda, Dantrolen elimizde olmadığından dolayı ancak 36. saatte tedaviye başlanabilmiş, gelişmiş olan masseter spazmı da ancak dantrolen tedavisi başladıktan sonra düzelmiş ve ağız açıklığı sağlanarak oral entübe edilmiştir. Dantrolen ile spazmın çözülmesi, enzim düzeylerinin ve vücut ısısının düşmesi bize bunun gerçek bir MH olgusu olduğunu ve MH'nin farklı bir klinik ekspresyonu olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca klinik bir derecelendirme skalası olan Larach skalasına (Olgu malign hipertermisinin klinik derecelendirme skalasında: genel kas rijiditesi 15 puan, süksinil kolin kullanılmayan anestezi sonrası CK düzeyi>10000 iu olması 15 puan, serum myoglobin>170 olması 5 puan, uygun kontrollü solutmaya rağmen EtCO₂>55 mmHg olması 15 puan, uygun kontrollü solutmaya rağmen PaCO₂>60mmHg olması 15 puan, vücut sıcaklığında beklenmeyen artış 10 puan, beklenmeyen taşikardi 3 puan, AKG pH<7.25 olması 10 puan, BE>-8 mEq L⁻¹ olması 10 puan, dantrolene hızla yanıt veren metabolik ve respiratuar asidoz 5 puan olacak şekilde değerlendirildiğinde, toplam 108 puan aldı) dayanarak olgumuzda skorun 108 olmasından dolayı neredeyse kesin olarak MH geliştiğini söyleyebiliyoruz (7,13). Sonuç veren ve altın standart olarak belirtilen tek preoperatif test hastanın kas lifleri üzerinde uygulanabilen in vitro kontraktür testidir. Pozitif test sonucuna sahip hastalar MH şüpheli olarak sınıflandırılabilirler. Testin spesifikliğin %93'lerde, sensitivitesinin % 100'e yakın olduğu bilinmektedir. Öyle ki, önceden test sonucunun negatif olduğu bilinen hiçbir hastada MH atağı geliştiği bildirilmemiştir.(14) Ancak aile öyküsü veya önceki anestezi deneyimlerinde benzer bir yakınması olmadığı sürece testin rasgele uygulanması da olası değildir. Bu nedenle tanı klinik belirtilerle konulmaya çalışılmalıdır. Ancak, kas biyopsisi ve kafein-halotan kontraktür testi yapabilecek bir merkez bulunmadığından, şüpheli MH tanısı kesinleşmemiştir. Bu olgu, sevofluranın tek başına tetikleyici ajan olması ve olgunun gürlütlü bir malign hipertermi kliniği geliştirmesi ve en önemlisi tablonun ancak 36. saatte başlanabilen dantrolen tedavisi ile düzelmesi açısından kayda değer bulunmuştur.

Malign hipertermimin başarılı tedavisi ancak erken tanı ile tetikleyici ajanların kesilmesi ve dantrolen uygulanabilmesi ile olasıdır. Kolay ulaşılabilir büyük merkezlerde acil kullanım için bulundurulmasının, MH'den şüphelenilmesi ve akla getirilmesi kadar önemli olduğu kanaatindeyiz.

Yazışma Adresi: Dr. Hale BORAZAN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
42080 Meram / KONYA
Tel: 0 332 223 6294

KAYNAKLAR

1. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle and Nerve* 2000; 23: 4-17.
2. Claxton BA, Cross MH, Hopkins PM. No response to trigger agents in a malignant hyperthermia-susceptible patient. *Br J Anaesth* 2002; 88: 870-3.
3. Gerçek A, Tural S, Konya D, Özek MM. Malign Hipertermi Öyküsü Olan Çocuk Olguda Genel Anestezi Yönetimi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2008; 36(4): 250-52.
4. Bonciu M, De La Chapelle A, Delpech H, et al. Minor increase of endtidal CO₂ during sevoflurane-induced malignant hyperthermia. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 180-2.
5. Hopkins PM. Malignant Hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000; 85: 118-28.
6. Larach MG, Locallio AR, Allen GC, et al. A Clinical Grading Scale to Predict Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80: 771-9.
7. Antognini JF. Creatine kinase alterations after acute malignant hyperthermia episodes and common surgical procedures. *Anesth Analg* 1995; 81: 1039-42.
8. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F. Dantrolen-a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364-73.
9. Podranski T, Bouillon T, Schumacher PM, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Compartmental Pharmacokinetics of Dantrolen in Adults: Do Malignant Hyperthermia Association Dosing Guidelines Work?. *Anesth Analg* 2005; 101: 1695-9.
10. Ducart A, Adnet P, Renoud B, Riou B, Krivosic-Horber R. Malignant Hyperthermia During Sevoflurane Administration. *Anesth Analg* 1995; 80: 609-11.
11. Monnier N, Proccacio V, Stieglitz P, Lunardi J. Malignant Hyperthermia Susceptibility is Associated with a Mutation of the alpha 1-Subunit of the Human Dihydropyridine-Sensitive L-type Voltage-Dependent Calcium-Channel Receptor In Skeletal Muscle. *Am J Hum Genet* 1997; 60(6): 1316-25.
12. Marchant CL, Ellis FR, Halsall PJ, Hopkins PM, Robinson RL. Mutation analysis of two patients with hypokalemic periodic paralysis and suspected malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2004; 30(1): 114-17.
13. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology* 2008; 108: 603-611.
14. Ordning H, Brancadoro V, Cozzolino S, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol European MH group: Results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 955-66.