

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

ERKEN DÖNEMDE DANTROLLEN İLE TEDAVİ EDİLEN MALİGN HİPERTERMİ

MALIGNANT HYPERTHERMIA TREATED WITH DANTROLENE IN THE EARLY PERIOD

Süheyla KARADAĞ ERKOÇ, Menekşe ÖZÇELİK, Ahmet Onat BERMEDE, Sacide DEMİRALP

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

Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

ÖZET

Malign hipertermi (MH) nadir ancak hayatı tehdit eden volatil anestezikler veya depolarizan kas gevşeticilere maruziyetle tetiklenen otozomal dominant bir hastalıktır. Önemli tanı kriterleri kas rijiditesi, hipertermi, end-tidal karbondioksitte (ETCO₂) açıklanamayan yükselme, asidoz, hiperkalemi, miyoglobüri ve rabdomiyolizdir. MH'nin potansiyel ölümcül sonuçları göz önüne alındığında, tanıdan şüphelenildiğinde dantrolen tedavisine başlanması önerilmektedir. Dantrolen MH'deki patofizyolojik değişikliklerin spesifik bir antagonistidir ve genel anestezi uygulanan merkezlerde hazır bulundurulması gerekmektedir. Bu olguda, anestezi idamesi sevofluran ile sağlanırken MH'den şüphelenilen ve dantrolen uygulanan 32 yaşındaki bir erkek hasta sunulmaktadır. Dantrolen tedavisi ile klinik ve laboratuvar bulguları düzelen hastada ameliyat sonrası MH'nin herhangi bir komplikasyonu veya nüks gözlenmedi. Bu olgu ile MH'de dantrolen tedavisinin etkinliğine ve dolayısı ile acil durumlarda ulaşılabilir, hayat kurtarıcı bir ajan olduğuna dikkat çekmek istedik.

ANAHTAR KELİMELER: Malign hipertermi, Dantrolen, Torakotomi

SUMMARY

Malignant hyperthermia (MH) is a rare, but life-threatening, autosomal dominant pharmacogenetic disorder triggered by exposure to volatile anesthetics and/or depolarizing muscle relaxants. The key diagnostic features include an unexplained elevation of expired carbon dioxide, muscle rigidity, rhabdomyolysis, hyperthermia, acidosis and hyperkalemia. Given the potential fatal outcome of MH, treatment with dantrolene should be initiated once the diagnosis is suspected. Dantrolene sodium is a specific antagonist of the pathophysiologic changes of MH and should be available wherever general anesthesia is administered. In this case report, we present a 32-year-old male patient in whom MH was suspected while providing maintenance of anesthesia with sevoflurane. The patient responded to the Dantrolene treatment. Complications or recurrence of MH was not observed postoperatively. We want to emphasize that the efficacy of dantrolene treatment in the management of malignant hyperthermia and therefore it can be accessed in case of emergency, as a life-saving agent.

KEY WORDS: Malignant hyperthermia, Dantrolene, Thoracotomy

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 17/12/2015

Kabul tarihi/Accepted: 06/06/2016

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Süheyla KARADAĞ ERKOÇ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İbni-Sina Hastanesi D- Blok 3.Kat, Ankara, Türkiye

E-posta (E-mail): suheylakaradag@hotmail.com

GİRİŞ

Malign hipertermi volatıl anestezi ve/veya depolarizan kas gevşetici gibi tetikleyici ajanlara maruz kaldıktan sonra duyarlı bireylerde iskelet kasında metabolik krize yol açan, nadir ancak hayatı tehdit eden, bir otozomal dominant hastalıktır (1). Erkekler özellikle çocuklar ve genç yetişkinler daha çok etkilenirler (2-4). Klinik MH ataklarının insidansı bölgesel olarak 1:5000-100.000 arasında değişirken tahmin edilen genetik yaygınlığı 1:2000 olarak bildirilmektedir (2,5,6). MH günümüzde anestezi ilişkili önemli bir komplikasyon olmaya devam etmektedir ve zamanında tedavi edilmediğinde ölümcül olabilir. Bir MH krizinin prognozu ne kadar kısa sürede MH'den şüphelenildiğine ve uygun tedaviye başlandığı ile yakından ilişkilidir.

Bu olguda; sol bronş alt lobda kitle ön tanısı ile lobektomi yapılan anestezi idamesinde sevofluran kullanılan hastada ciddi MH gelişmesi sırasında anestezi yönetimi ve erken dönemde uyguladığımız dantrolen tedavisinin etkinliğinin önemi vurgulanmaktadır.

OLGU SUNUMU

Anamnezinde 3 ay önce başlayan hemoptizi şikayeti olan 35 yaşında (boy:172 cm; vücut ağırlığı: 77 kg) erkek hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla göğüs cerrahisi servisine kabul edilmiş ve yapılan tetkikler sonucunda sol alt lobda kitle tanısı ile sol alt lobektomi planlanmış. Preoperatif değerlendirilmede; ek hastalığı ve alerji öyküsü olmadığı, herhangi bir ilaç, sigara ve alkol kullanmadığı, 3 yıl önce lokal anestezi altında septum deviasyonu nedeniyle opere edildiği öğrenilmiştir. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde herhangi anormal bir bulguya rastlanmadı. PA akciğer grafisinde sol alt lobda 4 cm boyutlarında kitle ile uyumlu görünüm, elektrokardiyografi (EKG) incelemesinde sinüzal taşikardi (111 atım dk⁻¹) olduğu görüldü. Preoperatif intravenöz kontrastlı kranial bilgisayarlı tomografi (BT) sonucu normaldi. Fizik muayenede herhangi bir özellik saptanmadı. Hasta intramusküler atropin 0.5 mg ve meperidin 25 mg ile premedikasyonu takiben operasyon masasına alındı. EKG, pulsoksimetre ve noninvasif kan basıncı ile standart moni-

törasyon uygulandı. Hafif taşikardi (107 atım dk⁻¹) dışında problemi olmayan hastanın 6 mg kg⁻¹ tiyopental sodyum, 0.5 mg kg⁻¹ remifentanil ile anestezi induksiyonunu ve 0.6 mg kg⁻¹ rokuronyum ile kas gevşemesi sağlandı. Endotrakeal entübasyon 37 Fr sağ çift lümen endotrakeal tüp ile yapıldı ve oskültasyonla yerleşimi doğrulandı. Anestezi idamesinde % 50 N₂O-O₂ ve MAC 1.3 olacak şekilde %2-3 sevofluran kullanıldı. Hastaya pozisyon verildikten sonrada taşikardinin (110-120 atım dk⁻¹) devam etmesi üzerine anestezi derinliğinin yeterli olmadığı düşünülerek remifentanil 30 µg uygulandı ve sıvı açığı olabileceği düşünülerek 15 ml kg⁻¹ sıvı yüklemesi yapıldı. Cerrahi işlem başladıktan yaklaşık bir saat sonra kalp atım hızı 145 olan, ETCO₂ değeri 90 ölçülen hastada elle bakılan vücut ısısının yüksek saptanması nedeniyle malign hipertermiden şüphelenilerek nazofaringeal vücut ısısı monitorize edildi ve 41.3°C saptandı. Olgunun malign hipertermi olduğu düşünülerek anestezi devresi ve sodalime değiştirildi ve %100 O₂ ile hiperventile edildi. Tüm volatıl anestezi ajanlar kapatılıp total intravenöz anestezi ile anestezi idamesine devam edildi. İntravenöz sıvılar soğuk sıvılarla değiştirildi ve olguya buz aküleri ile periferik soğutma uygulandı. Hastaya invaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Arter kan gazında (AKG) pH: 6.98, pO₂: 164 mmHg, pCO₂: 115 mmHg, K: 5.57 mmol L⁻¹, Ca: 1.054 mmol L⁻¹, BE: -8.2 mmol L⁻¹, HCO₃: 26.6 mmol L⁻¹ olarak tespit edildi (Tablo1). NaHCO₃ 1 mEq kg⁻¹ verildi. Hastaya furosemid 20 mg iv uygulandı. Dantrolen (Dantrolene, iv 20 mg, Procter & Gamble, Germany) 2,5 mg kg⁻¹ iv uygulandı. Dantrolen infüzyonu başladıktan yaklaşık 30 dk sonra ateş 37.5 °C'ye geriledi ve kalp hızı normal düzeye (70-80 atım dk⁻¹) geriledi. İnfüzyona başladıktan sonra alınan AKG'da pH: 7, 27, pO₂: 378 mmHg, pCO₂: 45 mm Hg, K: 6.7 mmol L⁻¹, Ca: 0.74 mmol L⁻¹, BE: -6.1 mmol L⁻¹, HCO₃: 20.5 mmol L⁻¹ olarak tespit edildi (Tablo1). Hiperkalemi tedavisi için 1 U insulin/5 gr dekstroz infüzyonu 0.1 U kg saat⁻¹ başlandı. Hasta entübe şekilde yoğun bakıma alındı. Kan biyokimya parametrelerinde glukoz: 156 mg dL⁻¹, K: 5.6 mEq L⁻¹, LDH: 306 U L⁻¹, Ca: 7.7 mg dL⁻¹, CPK: 1635 U L⁻¹ (38-174 U L⁻¹), Mg: 1.51 mg dL⁻¹, Albü-

Tablo 1. Hastadan alınan AKG sonuçları.

	pH	pO ₂ (mmHg)	pCO ₂ (mmHg)	K (mmolL ⁻¹)	Ca (mmolL ⁻¹)	BE (mmolL ⁻¹)	HCO ₃ (mmolL ⁻¹)
AKG-1	6.98	164	115	5.57	1.05	-8.2	26.6
AKG-2	7.27	378	45	6.7	0.74	-6.1	20.5
AKG-3	7.34	146	38	6.85	0.85	-4.8	20.2

AKG-1: MH düşünüldüğünde alınan ilk örnek.

AKG-2: Dantrolen infüzyonuna başladıktan sonraki örnek.

AKG-3: Dantrolen infüzyonu tamamlandıktan sonraki örnek

min: 2.9 g dL⁻¹, CK-MB: 20.9 ng mL⁻¹, Troponin I: 0,08 ng mL⁻¹, Myoglobin: 2042.93 ng mL⁻¹ olduğu görüldü. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Takiplerinde vital bulguları stabil seyreden, ateşi en yüksek 36.8 °C ölçülen ve tamamen uyanan hasta yaklaşık 5 saat sonra ekstübe edildi. Hastaya yapılan sürrenal BT normaldi. Yoğun bakımda üç gün takip edilen hastanın vital bulguları stabil seyretti ve laboratuvar değerleri düzeldi. Hasta göğüs cerrahisi servisine çıkarıldı ve bir hafta sonra sorunsuz taburcu edildi.

TARTIŞMA

Malign hipertermi (MH) insanlarda güçlü bir egzersiz veya ısı gibi stres durumlarına, halotan, sevofluran, desfluran inhalasyon ajanlarına ve süksinilkoline bağlı olarak gelişen hipermetabolik bir yanıtıdır. MH otozomal dominant geçişlidir ve tüm ırklarda görülür (2). MH klinik belirtileri, fulminan MH'den hafif veya orta şiddette semptomları olan vakalar arasında değişkenlik gösterir. Bizim olgumuzda preoperatif değerlendirmede ve intraoperatif dönemde görülen taşikardi MH'nin erken bulgularından biri olarak karşımıza çıkmış olabilir. Ancak biz bu durumun daha çok stres, yetersiz anestezi derinliği, sıvı açığı ve tanı almamış hipertroidi gibi nedenlerle ortaya çıkmış olabileceğini düşündük. Ancak bu durumlara yönelik uygulanan tedavilere yanıt alınamadı ve MH'nin diğer bulguları ortaya çıktı.

MH sırasındaki patolojik değişiklikler, hiperkalemiye ve rabdomiyolize yol açan devamlı bir iskelet kas kontraksiyonu ve hücresel bütünlük kaybıyla sonuçlanan miyoplazmik kalsiyumun kontrolsüz artışına dayanır (7). Ayrıca aerobik ve anaerobik metabolizmanın sürekli aktivasyonu artan oksijen tüketimine neden olur, sonuç olarak hipoksi, ilerleyici laktik asidoz, CO₂ aşırı üretimi ve artan vücut sıcaklığına yol açar. Bu olguda MH'de görülen klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişiklikler ortaya çıktı. Erken dönemde hiperkalemi, asidoz, hipertermi gibi olumsuz durumlara yönelik tedavilere ve dantrolen tedavisine başlandı. Bu olgularda hiperkalemi tedavi edilmezse yaşamı tehdit edebilir ve miyoglobüri akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Yaşamı tehdit eden diğer komplikasyonlar dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), konjestif kalp yetmezliği, bağırsak iskemisi ve kas ödemeine ikincil bacaklarda kompartman sendromunu içerir. Vücut sıcaklığı yaklaşık 41°C'yi aştığında, DIC ölüm nedeni olabilmektedir. Bizim hastamızda hiperkalemi, miyoglobüri, 41°C'ye ulaşan sıcaklık artışı görülmesine rağmen bunlarla ilişkili komplikasyonlar gelişmedi. Bu durumda semptomatik tedavinin ve dantrolen ile erken tedavinin etkili oldu-

ğunu düşünmekteyiz.

Duyarlı olan neredeyse tüm hastalarda "tetikleyici" anestezi ajanlara maruz kalmadan veya spesifik tanı testi yapılmadan duyarlılığı teşhis etmek mümkün değildir. MH'ye duyarlılığı belirlemede kullanılan tanı testi, in vitro kas kontraksiyon testi (İVKT)'dir. Bu test, biyopsi ile alınmış kas örneğinin in vitro olarak artan dozlarda özel test ajanlarına maruz bırakılarak, kontraksiyon yanıtının değerlendirilmesi esasına dayanır. Bu test, Avrupa Malign Hipertermi Grubu tarafından standartize edilmiştir ve %99 sensitif, %93.6 spesifik olarak bildirilmektedir (8). Ancak ülkemizde kas kontraksiyon testi yapabilecek bir merkez olmadığından MH tanısı kesinleşmedi. Klinik tanı belirtilerin sırası ve başlangıç zamanındaki değişkenlik nedeniyle oldukça zor hale gelebilir. Larach ve arkadaşları MH geçiren bir hastada MH olasılığını değerlendirmeye yardımcı olmak amacıyla Klinik Değerlendirme Skalası (Clinical Grading Scale) oluşturmuşlardır (9). Rijidite, kas hasarı, solunumsal asidoz, sıcaklık artışları ve aile öyküsü MH olasılığını değerlendirmek için skorlanmaktadır. Doğru bir skorlama elde etmek için klinik olayların dikkatli dökümantasyonu, sıvı monitörizasyonu ve kan gazı analizi gerekmektedir.

Klinik Değerlendirme Skalası, 6 olarak derecelendirilen (neredeyse kesinlikle MH) durumlarda yararlıdır, daha düşük derecelendirmeler gerçek tanı için kabul edilmemelidir (2). Bu skorlamaya göre hastamız;

1. Serum miyoglobin düzeyinde artış (5 puan),
2. Kan/plazma/serumda potasyum >6 mEqL⁻¹ (3 puan),
3. Uygun kontrollü ventilasyon ile PCO₂>55 mmHg (15 puan),
4. Uygun kontrollü ventilasyon ile ETCO₂>55 mmHg olması (15 puan),
5. Vücut ısısının hızla yükselmesi (15 puan),
6. Açıklanamayan sinus taşikardisi (3 puan),
7. Kan gazı pH<7.25 (10 puan),
8. Kan gazında baz açığı>-8 mEq L⁻¹ (10 puan),
9. Dantrolen ile metabolik ve/veya respiratuvar asidoz bulgularının hızla düzelmesi (5 puan)

toplam 81 puan aldı, "altıncı derecede" ve "kesin" MH tanımlamasına uygundu.

Malign hipertermi tedavisinin temeli tetikleyici ajanın hemen kesilmesi, oksijenasyon, asidoz ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, mekanik soğutma ve dantrolen uygulamasıdır. Güncel kılavuzlara göre dantrolen uygulaması MH krizi tedavisinin önemli bir parçasıdır (10). Hızlı seyreden ve ciddi metabolik ve biyokimyasal bozuklukları olan hastalarda dantrolen uygulaması ile daha sonra bu bozuklukların hızlı bir şekilde tersine dönmesi MH'yi kuvvetle düşündürür (3,11). Uygulanan

dantrolenin gerçek dozu önemli olmamasına rağmen, MH' nin ilk işareti ile ilk dantrolen dozu verilmesi arasındaki sürenin uzunluğu komplikasyon olasılığını artırır (3). Hastamızda MH bulguları görüldükten yaklaşık 30 dk. sonra dantrolen infüzyonuna başlandı, bu uygulama ile metabolik ve biyokimyasal bozuklukların düzeldiği görüldü. Bu durum malign hipertermi tanısını desteklemektedir.

Dantrolen dozu başlangıçta 2.5 mg kg⁻¹ uygulanır ve bu doz gerektiğinde tekrar edilir. Hastada taşikardi ve hiperkarbi düzelinceye kadar maksimum doz 10 mg kg⁻¹a titre edilebilir (3). Bu ilacın etki mekanizması sarkoplazmik retikulumun içine kalsiyum iyonlarının geri alınmasını artırmadan, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımının inhibisyonuna dayanır (12). Kas güçsüzlüğü, flebit, gastrointestinal bozukluk ve solunum yetmezliği dantrolen uygulaması ile ilişkili en sık görülen komplikasyonlardır (13). Bizim olgumuzda dantrolen uygulaması ile ilişkili herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Sıcaklık artışı MH'nin erken veya geç bulgusu olabilir ve MH atağı sırasında önemli bir doğrulayıcı işaret olduğu için genel anestezi sırasında tüm hastalarda monitörize edilmelidir (2,3). Tedavide dantrolen infüzyonuna devam edilirken, mevcut tüm yollarla hipertermi kontrol edilmelidir. Hızlı soğutmaya merkezi vücut sıcaklığı 38.5 °C olana kadar devam edilir. Daha sonraki bakım 36 saat 48 saat süreyle yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilir. Hasta aritmi, biyokimyasal ve metabolik bozukluklar açısından izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Sıvı infüzyonu, gerektiğinde mannitol ve furosemid uygulanarak idrar çıkışı 2 ml kg⁻¹ saat⁻¹ yükseltilmelidir (2). Hastamızda saatlik 2-3 ml kg⁻¹ idrar çıkışı olduğu için mannitol ve furosemid uygulanmadı.

Ayırıcı tanıda sepsis, tiroid fırtınası, feokromositoma, iyatrojenik aşırı hipertermi ve nöroleptik malign sendrom dikkate alınmalıdır. Hastanın kullandığı ilaçların bilinmesi, ETCO₂ ölçülmesi, arteriyel ve venöz kan gazı alınması kadar bu hastalıklardan şüphelenilmesi MH'den ayırıcı tanıda esastır. Kliniğin yanı sıra ateş düşürücü ajanlara verilen cevap hipertermik yanıtı MH'den ayırt etmede genellikle yardımcı olur. Ameliyathane dışında beyin omurilik sıvısı içine iyonik kontrast ajanların enjekte edilmesinden, kokain aşırı dozundan sonra MH benzeri sendrom ortaya çıkabilir (2). Hastamızdan cerrahi sırasında kan örneği alınarak tiroid fonksiyon testleri çalışıldı ve sonuçları normaldi. Postoperatif dönemde çekilen sürrenal BT normaldi. Ayrıca hastanın kliniği ve laboratuvar bulguları MH ile uyumlu idi.

SONUÇ

Anestezi uygulamaları sırasında görülen MH erken tanı ve tedavi ile olumlu klinik sonuçlanabilen bir komplikasyondur. Anestezi ve reanimasyon uzmanları bu nadir, fakat potansiyel ölümcül komplikasyonun erken klinik belirti ve bulguların farkında olmalıdır. Bu durum göz önüne alındığında, tanıdan şüphelenildiği anda dantrolen ile tedaviye başlanmalıdır. Bu nedenle MH'yi tetikleyen ajanların anestezi için kullanıldığı yerlerde güncel kullanma tarihli dantrolen uygulama için hazır bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth 2000; 85: 118-128.
2. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 21.
3. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg 2010; 110: 498-507.
4. Chamley D, Pollock NA, Stowell KM, Brown RL. Malignant hyperthermia in infancy and identification of novel RYR1 mutation. Br J Anaesth 2000; 84: 500-504.
5. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 2002; 97: 1067-1074.
6. Ording H. Epidemiology of malignant hyperthermia. In: Schulte Am Esch J, Scholz J, Wappler F, editors. Malignant Hyperthermia. Lengerich, Germany: Pabst Science Publishers; 2000.
7. Schuster F, Müller-Reible CR. Malignant hyperthermia—diagnostics, treatment and anaesthetic management. Anasthesiol Intensivmed-Notfallmed Schmerzther 2009; 44: 758-763.
8. Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 955-966.
9. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 1994; 80: 771-779.
10. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth 2010; 105: 417-420.
11. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. Anesthesiology 2009; 110: 89-94.
12. Gerbershagen MU, Fiege M, Krause T, Agarwal K, Wappler F. Dantrolene. Pharmacological and therapeutic aspects. Anaesthesist 2003; 52: 238-245.
13. Brandom BW, Larach MG, Chen MS, Young MC. Complication associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. Anesth Analg 2011; 112: 1115-1123.