

MALİGN HİPERTERMİ*

Dr. Mustafa GÖNÜLLÜ**

Dr. M. Fikret ERGÜNGÖR***

ÖZET: Bir Malign Hipertermi (MH) olgusu Dantrolene Sodyum (DS) kullanmaksızın tedavi edildi. Bu olgudaki tedavi yöntemleri tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Malign Hipertermi, Dantrolene Sodyum, Kafa içi basınç artması (KİBAS), Kortikosteroid.

SUMMARY: A case of malignant hyperthermia (MH) treated successfully without using dantrolene sodium (DS) is reported. The method of treatment used in this case and suggestions are discussed.

Key Words: Malignant Hyperthermia, Dantrolene Sodium, Intracranial Pressure, Corticosteroid.

GİRİŞ

MH, çeşitli anestezi ajan ve kas gevşeticilerle ortaya çıkan nadir bir genetik bozukluktur^{4,5,12,15}. 1:2000-1:200000 arası sıklıkta görülen MH'nin etiolojisi ve spesifik tedavisi bilinmemektedir. Cerrahi girişim sırasında vücut sıcaklığında dramatik bir artma, taşikardi ve siyanoz gibi klinik bulgularla seyrederek. Hiperkalemi ve myoglobiniyuriye neden olur. Tedavisinde spesifik ilaç olarak DS önerilmektedir^{2,3,8,11,13,14}.

OLGU SUNUMU

39 yaşında erkek hasta (H.A., Protokol no: 237694) lomber disk cerrahisi amacıyla 4.7.1988 tarihinde hastaneye kabul edildi. Özgeçmişinde septum deviasyonu ve guatr nedeniyle iki kez anestezi aldığı ve anesteziye bağlı bir sorunu olmadığı öğrenildi. Preoperatif yapılan fizik ve laboratuvar muayeneleri sonucu anestezi ve cerrahi girişime engel patolojik bir bulgu saptanmadı.

Anestezi induksiyonunda thiopental (350 mg), succinylcholine (80 mg), N₂O (% 50) ve halothane (% 1) verildi. Çenenin iyi açılmaması nedeniyle entübasyonu zor oldu ve ikinci doz succinylcholine'e (40 mg) gereksinim duyuldu.

Anestezinin 45. dakikasında nedeni açıklanamayan taşikardi, vücut ısısında hafif artma (37.5°C) ve üst ekstremitelerde belirgin musküller rijidite saptanması, soda-lime renginin değişmesi, kanisterin ısınması ve renk değişimi saptanması üzerine soda-lime değiştirildi. Vü-

cut ısısının giderek yükselmesi (38°C), mevcut bulguların şiddetlenmesi nedeniyle diğer olasılıklar da ekarte edilerek MH düşünüldü. Cerrahi girişimin en kısa sürede bitirilmesi istenerek sırasıyla şu işlemler yapıldı: Tüm anestezi ajanlar kesildi. İntravenöz (İV) droperidol (5 mg) yapılarak % 100 oksijen ile hiperventilasyona başlandı. Buz torbaları vücut yüzeyine kondu, İV soğuk serumlar infüze edilmeye başlandı. İntrakraniyal basınç artmasını (KİBAS'ı) önlemeye ve böbrek fonksiyonlarını düzeltmeye yönelik olarak İV dexamethasone, mannitol (% 20), furosemide ve dopamine verildi. Asidoza karşı NaHCO₃ (1 mEq/kg) uygulandı.

Anestezinin 65. dakikasında cerrahi işlem bitirilerek hasta ayılma odasına alındı. İlk laboratuvar verilerine göre hastada elektrolit bozukluğu saptanmadı. EKG'de ventriküler taşikardi saptanması nedeniyle İV procaine verildi. Daha sonra hasta dijitalize edildi. Arteriyel kan basıncı dopamine infüzyonu ile 90 mmHg'nin altına düşmeyecek şekilde kontrol altında tutuldu.

Ayılma odasında, kullanılan anestezi ajanlarının eliminasyonu için beklenen süre geçtikten sonra yapılan ilk nörolojik muayenede; hastanın şuurunun kapalı olduğu, ağırlı uyaranları algılamadığı ve Cheyne-Stokes tipi solunumun mevcut olduğu tesbit edildi. Vücut ısısı rektal olarak 42°C nin üzerinde idi. Rektal, gastrik ve mesane sondaları içerisinden buzlu serum fizyolojik ile irrigasyonlara başlandı. Aktif soğutma yöntemleri ile vücut ısısı, artmaya başlamasından 50 dakika sonra 37°C ye düşürülebildi.

Yoğun bakım altında tutulan hastanın solu-

* XXII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde (26-28 Ekim 1988, Ankara) sunulmuştur.

** Doçent Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

*** Yardımcı Doçent Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

numunun daha da bozulması üzerine trakeotomi açıldı. KİBAS'ı önlemeye yönelik tedavi eşliğinde cerrahi girişimden 12 saat sonra hastanın bilinci açılmaya başladı. 18 saat sonra ise bilinci tamamen açıldı.

Post-operatif olarak hastada, SGOT, SGPT, GGT ve amilaz değerleri hızla, BUN ve kreatinin değerleri ise giderek yükselmeye başladı. Bu bulgular hepato-renal bir bozukluğu telkin ediyordu (toksik hepatit + nonoligürik akut renal yetmezlik) (Tablo I). Post-operatif 2. günden itibaren BUN ve kreatinin değerlerinin daha da artması üzerine post-operatif 6., 10. ve 11. günlerde hasta hemodiyalize alındı.

Post-operatif 19. günde trakeotomi kapatıldı ve 26. günde (4.8.1988 tarihinde) şifa ile taburcu edildi. 26.8.1988 ve 20.9.1988 tarihlerinde iki kez kontrole gelen hastada klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir patoloji tesbit edilemedi (Tablo II).

TARTIŞMA

İlk bilinen MH olgusunun 1922 yılında rapor edilmesinden ve 1951 yılında Guedel tarafından ilk kez bir sendrom olarak tanıtılmasından bu güne değin, 170 ten fazla olgu bildirilen, genel anestezi sırasında yüksek ateş ve sıklıkla kas-iskelet sisteminin rijiditesi ile seyreden bu ender hastalıkta, hâlen bilinen ve kullanılan tedavi yöntemlerine karşın mortalite % 64 tür^{5,7,8,14,15}.

Mortalite ve morbiditede, değişen su-elektrolit ve asid-baz dengesinin yanı sıra kardiyak ve renal bozukluklara yol açan hipermetabolik durum büyük bir rol oynuyorsa da, kuşkusuz en erken devrede, en fazla etkilenen sistem hipertermi nedeniyle santral sinir sistemi, dolayısıyla, beyin olmaktadır. Hasta, giderek artan şiddetli KİBAS nedeniyle girdiği erken serebral komadan çoğunlukla çıkamadan, hipermetabolik değişikliklerin de eklenmesiyle kaybedilmektedir.

Vücut ısısı yükseldikçe serebral kan akımında ve serebral oksijen tüketiminde hızlı ve şiddetli artış olmaktadır. Serebral oksijen tüketimi, vücut ısısı 37°C den 41°C'ye çıktığında, % 35 oranında artar. Vücut ısısı 42°C ye ulaştığında ise sistemik arteriyel basınçta, serebral kan akımında ve serebral oksijen tüketiminde ani ve şiddetli bir azalma meydana gelir. Halbuki nöronların ve beynin destek hücreleri olan glial hücrelerin fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri ise, ancak oksijenli ortamda, normatensif koşullarda, kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilen ve beynin tek besleyicisi olan gliko-

zun beyin hücrelerine ulaştırılması ile olasıdır. Böylelikle 1 glukozun 6 oksijen ile reaksiyona girmesiyle yüksek enerjili fosfat bağları 38 adenozintrifosfat (ATP) elde edilir. Halbuki hipertermide, sistemik ve serebral hipotansiyon ile serebral hipoksinin oluşması, ayrıca ısı bağımlı serebral enzimatik harabiyet, serebral ödeme ve dolayısı ile KİBAS'a neden olur. Çünkü, bu durumda oksidatif yolla elde edilen ATP'nin ancak % 5'i, glukozun anaerobik metabolizması (glikolizisi) sonucu elde edilir ki bu da normal serebral fonksiyonların yerine getirilebilmesi için yetersizdir^{1,6}.

MH'nin etkili tedavisinde spesifik bir ilaç olarak kabul edilen, ilk kez 1967 de Synderet tarafından bir kas gevşeticisi olarak tanıtılan, 1972 de Ellis ve Bryant tarafından başlıca etkisinin eksitasyon-kontraksiyon üzerinde olduğu gösterilen ve 1975 de Harrison tarafından MH'de ilk kez kullanılan⁵, yan etkileri fazla bir ilaç olan DS^{3,10,13} olsun veya olmasın, akut KİBAS'ı önlemeye yönelik ilaç ve yöntemler hayat kurtarıcı olacaktır.

Nitekim, sunulan bu olguda tanı konur konmaz KİBAS'ı önleyici olarak steroid, osmotik diüretik ve loop diüretikleri kullanılmıştır. Steroidlerin şu üç yolla etkili oldukları ileri sürülmektedir: 1- Kan damarları üzerinde etki yaparak vasküler intimadan geçen transüda miktarını azaltırlar. 2- Ödem mayininin uzaklaştırılmasında etkili metabolik mekanizmaları uyarırlar. 3- Serebral doku bütünlüğünün devamında rol oynarlar. Ayrıca lizozomlar üzerinde stabilize edici etkileri gösterilmiş olup, anoksiye karşı serebral kortikal mitokondriaları korurlar. Yine hücre membranlarının yapısal bütünlüğünün devamını sağlayarak lezyon bölgesinden öteye serebral ödemin yayılmasına engel olarak ödemi azaltırlar⁶. Cain ve Ellis ile Austin ve Denborough'a göre aynı membran stabilize edici etki halothane'a bağlı kas kontraksiyon etkisini azaltmaktadır⁵. Steroidin ayrıca beyin-omirilik sıvısı (BOS) yapımını yavaşlattığı da söylenmektedir⁶. Yine steroidin renal doku bütünlüğünü de koruduğu kabul edilebilir. Osmotik diüretiklerden bu olguda kullanılan % 20'lik mannitol, Pappius ve Dayes'e göre kan damarlarının ve kan-beyin bariyerinin sağlam olduğu bölgelerde maksimum etki göstermektedir⁹. Ancak, etkisi ödem bölgesine spesifik olmayıp beyindeki sıvı miktarında genel bir azalma şeklindedir. Ayrıca şiddetli kas spazmı sonucu ortaya çıkabilecek miyoglobinin renal tübüllerde birikmesini önleyerek renal yetmezliğe de engel olur⁵. Bir loop diüretiği olan furosemide ise Clasen'e göre BOS yapım hızını azaltarak ve Cottrell'e göre de kullanılan osmotik diü-

Tablo I: Malign Hipertermili Olgumuzdaki Laboratuvar Değerlerinin Preoperatif (Pre-op), Preoperatif (1.) ve Postoperatif (2-26.) Günlere Dağılımı

GÜNLER	BUN	CREATİNİN	SGOT	SGPT	GGT	AMİLAZ
Pre-op	20	1.7	5	18	27	-
1.	21	2.1	-	-	-	-
1.	28	2.3	83	64	45	-
1.	25	2.5	1210	63.7	340	1770
2	30	2.2	-	-	-	-
3	52	5.5	1230	1340	249	1803
4	76	5.8	1345	1601	-	-
5	79	6.5	545	1365	260	-
6	42	4.5	-	-	-	-
7.	52	4.7	127	569	-	-
8	57	4.9	109	418	152	-
9	67	6.5	74	50	-	-
9	79	6.5	-	-	-	-
10.	89	5.3	62	209	155	-
10.	48	2.8	-	-	-	-
11.	66	4.0	35	128	144	705
11.	39	1.6	30	113	-	-
12.	50	3.5	-	-	-	-
13.	56	3.6	31	96	-	-
14.	54	3.9	-	-	-	-
15.	63	3.9	-	-	-	-
16.	58	3.9	-	-	-	-
17.	55	2.4	-	-	-	-
18.	68	2.4	-	-	-	-
19.	52	2.5	35	115	104	408
20.	43	2.2	36	81	-	-
21.	37	2.5	-	-	-	-
22.	39	1.9	-	-	-	-
23.	33	1.7	37	82	-	-
24.	29	2.1	29	71	-	-
26	20	1.8	37	65	96	200

* = İşaretlenmiş Rakamlar Hemodializ Öncesi ve Sonrasına Ait Değerleri Göstermektedir.

Tablo II: Malign Hipertermili Olgumuzun Pre-operatif ve Post-operatif Laboratuvar Değerleri

GÜNLER	BUN	CREATİNİN	SGOT	SGPT	GGT	AMİLAZ
PRE-OPERATİF	20	1.7	5	18	-	-
POST OPERATİF						
01. GÜN	25	2.5	1210	63.7	340	1770
26. GÜN	20	1.8	37	65	96	200
56. GÜN	15	1.2	36	58	72	-
86. GÜN	18	1.2	5	19	45	120

retinin etkisini arttırarak ve süresini uzatarak ödem tedavisinde önem kazanmaktadır⁹.

Bu olguda da kullandığımız, bilinen klasik destekleyici klinik ve laboratuvar takip yöntemleri ile yine destekleyici diğer tedavi yöntemlerinin -Örneğin; hiperpireksi ile mücadele, periferik dolaşımı sağlamak, su/elektrolit(özellikle hiperkalemi) ve asid/baz dengesi (özellikle asidoz) ile kardiyak fonksiyonları stabil tutmak gibi - yanı sıra bu makalenin okuyucuya vereceği en önemli mesajlardan bir diğeri de erken hemodiyalizin faydasıdır⁴.

Nitekim steroid, osmotik ve loop diüretiklerine rağmen muhtemelen myoglobiniye bağlı oluşan non-oligürik akut renal yetmezlikle mücadelede, erken başlanan hemodiyaliz hem mortaliteyi hem de morbiditeyi önlemiştir.

Şiddetli kas spazmı sonucu ortaya çıkan, kardiyak ritim bozukluklarına ve hatta mortaliteye neden olabilen hiperkaleminin bu olguda görülmeşi yine KİBAS'ı önlemeye yönelik ilaçlarla açıklamak mümkündür. Nitekim steroidini hücre membranını stabilize edici etkisi ile bir hücre içi iyonu olan potasyumun ekstraselüler sıvıya aşırı miktarda çıkışının önlenmesi açıklayıcı bir faktör olabileceği gibi osmotik ve loop diüretiklerinin kullanılması da ikinci bir açıklayıcı neden olabilir⁵.

Sonuç olarak, MH tedavisinde halen spesifik bir ilaç olarak kabul edilen DS kullanılmaksızın mortalite ve morbiditenin primer nedeni olan hipertermiye bağlı erken akut KİBAS'ı önlemeye yönelik tedavinin hayat kurtarıcı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Altenau LA, Kindt GW: Cerebral metabolism and blood flow. In Howe JR (ED): Patient Care in Neurosurgery. Boston: Little, Brown and Co., pp 3-16, 1977
2. Aypar Ü, Erdem K, Özenc A, ve ark: Malign hipertermi. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası 16: 150-152, 1988
3. Bayhan N, Pekcan M, Göktürk H: Bir olgu nedeniyle malign hipertermi krizinde dantrolen tedavisi. Türk Anst ve Rean Cem Mecmuası 16: 156-159, 1988
4. Britt BA, Kalow W: Malignant hyperthermia. A statistical review. Can Anaesth Soc J 17: 293-315, 1970
5. Ellis FR: Malignant hyperpyrexia. In Ellis FR (ED): Inherited Disease and Anaesthesia. Amsterdam: Elsevier/North-Holland: Biomedical Press, 1981 pp, 163-199
6. Ergüngör MF: Akut kafa travmalarının tıbbi tedavisi. Kafa Travmaları ve Akut Kafa Travmalarının Tıbbi Tedavisi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları No: 22, 1988 pp, 140-204
7. Hein HAT, Roewer N, Jantzen JAH: Malignant hyperthermia: Are we really prepared?. Anesthesiology 66: 448-449, 1987
8. Larach MG, Rosenberg H, Larach DR, et al: Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. Anesthesiology 66: 547-550, 1987
9. Miller CD: The management of cerebral oedema. In Harrison MJG (ED): Contemporary Neurology. London: International Thompson Publishing Ltd. and Butterworth Co., 1983 pp, 530-542
10. Mora CT, Eisenkraft JB: Dantrolen prophylaxis and neuromuscular disorders. Anesthesiology 66: 702-703, 1987
11. Moulds RFW, Denborough MA: Biochemical basis of malignant hyperpyrexia. Br Med J 2: 241-244, 1974
12. Ording H, Ranklev E, Fletcher R: Investigation of malignant hyperthermia in Denmark and Sweden. Br J Anaesth 56: 1183-1190, 1984
13. Özyurt G, Şahin S, Uluçay M, ve ark.: Bir olgu nedeniyle dantrolen tedavisinin yan etkileri. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası 16: 156-159, 1988
14. Rosenberg H, Fletcher JE: Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. Anesth Analg 65: 161-164, 1986
15. Schvaneveldt JA, Stankiewicz JA: Malignant hyperpyrexia: An update for the otolaryngologist. The Laryngoscope 91: 918-926, 1981