

Olgu Sunumu

Kardiyak Cerrahi Geçiren ve Monoamin Oksidaz İnhibitörü Kullanan Parkinson Hastasında Fentanil Reaksiyonu

Tülün ÖZTÜRK*, Cengizhan ÇIKRIKCI*, Funda YILDIRIM**, Adnan Taner KURDAL**, Melek ÇİVİ*

ÖZET

Monoamin oksidaz inhibitörleri kullanan hastalarda kardiyak cerrahi yapılması durumunda bu ilaçların fentanil ile ortaya çıkabilecek etkileşimi yüzünden fentanil kullanımı tartışmalı bir konudur. Bu olgu sunumunda, monoamin oksidaz tip B inhibitörleri (rasajilin) ile birlikte selektif serotonin geri alım inhibitörü (paroksetin) de almakta olan, 57 yaşında, 45 kg kadın hastada, mitral yetmezlik nedeni ile mitral kapak değişimi cerrahisi sırasında fentanil ile ilaç etkileşimi tanınmıştır. Anestezi ve cerrahi normal seyrederken, kardiyopulmoner baypasın ısınma ve kalbin uyanması sırasında, hızlı ventriküler yanıtı supraventriküler taşikardi, hipertansiyon, terleme, kızarma ve hipertermi gözlemlendi. Kardiyoversiyon ve beta bloker tedavisi ile taşikardi kontrol edildi. Isı, pompa aracılığı ile 37°C de tutuldu. Fentanil infüzyonu kesildi. Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra kardiyopulmoner baypas tan ayrıldı. Toplam fentanil tüketimi 2.8 mg idi. Parkinson tedavisine postoperatif 1. gün yeniden başlandı. Yedinci gün taburcu edildi.

Anahtar kelimeler: fentanil, monoamin oksidaz inhibitörleri, kardiyak cerrahi

SUMMARY

Fentanyl Reaction in a Parkinsonian Patient Receiving Monoamine Oxidase Inhibitor while Undergoing Cardiac Surgery

Use of fentanyl is a controversial issue because of possible adverse drug interactions in patients using monoamine oxidase inhibitors during cardiac surgery. In this case report we described a drug interaction with fentanyl in a parkinsonian patient who was 57 years old, 45 kg weigh and required mitral valve replacement surgery while he was taking a selective monoamine oxidase inhibitor type B (Rasajilin) with selective serotonin reuptake inhibitor (paroxetine). Despite anesthesia and surgery were maintained normally, supraventricular tachycardia, hypertension, sweating, flushing and hyperthermia were observed during warming of the heart and the weaning period of cardiopulmonary bypass. Tachycardias were treated by cardioversion and beta-blocker therapy. Patient's body temperature was controlled at 37°C by using pump perfusion. Fentanyl infusion was discontinued. After hemodynamic stability was achieved, cardiopulmonary bypass was terminated. Total fentanyl consumption was 2.8 mg. Parkinson's therapy was resumed at the first day postoperatively. Patient was discharged at the 7th day.

Key words: fentanyl, monoamine oxidase inhibitors, cardiac surgery

GİRİŞ

Kardiyak cerrahi geçiren yaşlı hasta grubunda, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi dejeneratif

Alındığı tarih: 11.09.2014

Kabul tarihi: 09.10.2014

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Tülün Öztürk, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Mah. 45020 Manisa

e-mail: ozturktulun@yahoo.com

nörolojik hastalıklar, günümüzde ömrün uzaması ile birlikte sık görülmeye başlanmıştır. Son yıllarda Parkinson hastalığının tedavisinde monoamino oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri (selejilin, rasejilin) dopaminerjik etkileri ile, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) de anti-psikotik özellikleri ile yaygın olarak kullanılmaktadırlar^[1]. MAO-B inhibitörleri ile fentanil birlikte kullanıldığında, titreme, terleme, ateş, hipertansiyon ve taşikardi ile birlikte hipermetabolik bir durum gelişebilmektedir^[2,3]. MAO-B inhibitörleri kullanan kardiyak cerrahi hastalarında, fentanil ile

anestezi uygulaması tartışmalıdır. Ölümcül olabilen^[4] veya baş edilebilen ilaç reaksiyonları yanında^[5-8], sorunsuz tamamlanan olgular da^[9,10] bildirilmiştir.

Bu olgu sunumunun amacı, mitral kapak cerrahisi geçiren, atriyal fibrilasyonlu, MAO-B (rasajilin) ve SSRI (paroksetin) kullanan Parkinson hastasında, perioperatif dönemde yaşanan hemodinamik instabilite ve fentanil- MAO-B ilaçların etkileşimlerini vurgulamaktır.

OLGU SUNUMU

On yıldır Parkinson hastalığı olan, günlük gereksinimlerini yarımsız gerçekleştiremeyen, 57 yaşında, 45 kg kadın hastaya, mitral yetmezlik nedeni ile mitral kapak replasmanı planlandı. Özgeçmişinde geçirilmiş ameliyat öyküsü bulunmayan hastanın EKG'sinde; atrial fibrilasyon, ekokardiografisinde; sol atrial büyüme (6 cm), yüksek pulmoner arter basıncı (50 mmHg), ciddi derecede mitral yetmezlik, hafif aort yetmezliği, orta derecede triküspit yetmezliği mevcut olup, LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) % 45 idi. Koroner angiografisi normaldi. Preoperatif dönemde, beta broker, asetil salisilik asit (ASA), düşük molekül ağırlıklı heparin, parkinson tedavisi için günde 1 mg MAO-B inhibitörü (Rasajilin; Azilect®, 1 mg tablet, Lundbeck İlaç Tic. Ltd. Şt. İstanbul) ve 40 mg SSRI (paroksetin; Nocturn® 20 mg tablet, Sanoel Tic. Ltd. Şt) almakta idi. Bir hafta önce ASA kullanımı kesilen hastada, düşük molekül ağırlıklı heparine 12 saat öncesine kadar ve MAO-B ve SSR inhibitörüne ameliyat sabahına dek devam edildi.

Ameliyat sabahı, intravenöz 2 mg midazolam ile premedikasyon uygulanan hastanın arteriyel oksijen saturasyonu (pulse oksimetre), kalp atımları (EKG), invaziv radyal arter basıncı, sağ ve sol kalp basınçları (pulmoner arter kateteri) monitorize edildi. Hastanın anestezi derinliği bilinçsizlik indeksi (IoC: index of consciousness: IoC-view, Morpheus Medical, Spain) ile izlendi. Hastanın kardiyak ritmi atriyal fibrilasyon, kalp atım hızı 71-87 atım/dk., ortalama arter basıncı 68 mmHg idi. Pulmoner arter kateteri ile ölçüm sonucunda, düşük kardiyak indeks (KI) ve artmış pulmoner arter basıncı (PAB) saptandı: Kİ; 1.2 L dk./m², ortalama PAB 42 mmHg. Pulmoner arter kama basıncı (PAKB) 29 mmHg, santral venöz basınç (SVB) 12 mmHg, sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI)

4660 DS/m²/cm⁵, pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI) 877 DS / m² /cm⁵ idi. Midazolam (0.1 mg kg⁻¹), fentanil (6 µg kg⁻¹) ve rokuronyum (1.2 mg kg⁻¹) ile anestezi induksiyonu uygulandı. Anestezi idamesi fentanil infüzyonu (15 µg kg⁻¹h⁻¹) ve aralıklı 2 mg midazolam bolus dozlarla (IoC <50 olacak şekilde) sürdürüldü. Orta derecede hipotermi ile kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulandı. Mitral kapak replasmanı öncesi sol atriya unipolar ablasyon tedavisi uygulandı. 23 nolu St. Jude kapak yerleştirildi. Cerrahi işlemin bitiminde elektrolitler, asid-baz dengesi ve anestezi derinliği normal iken, 2 mg magnesium uygulanarak kros klemp kaldırıldı. Rektal ısı 35.0°C idi. Kalp atımları düşük sayıda ve bloklu (35 atım/dk.) olarak, kalp derlenmeyi sürdürürken 2 dk. sonra aniden hızlı ventriküler yanıtı supraventriküler taşikardi (146/dk.) ve hipertansiyon (129/88 mmHg) gelişti. Hastaya 5 joule (j) ile 1 kez kardiyoversiyon uygulandı ve normal sinüs ritmi görüldü. Supraventriküler taşikardinin tekrarlaması üzerine 2 kez daha 5 ve 10 j ile kardiyoversiyon uygulandı ve yeniden normal sinüs ritmi görüldü. Hastada yüzde terleme, kızarma fark edildiğinde rektal ısı ise 38°C idi. Anestezi derinliği normal (I°C 45) görünmesine karşın ek 2 mg midazolam intravenöz uygulandı, spontan solunumun olmadığı da doğrulandı. Hipoksi, hiperkarbi ve elektrolit bozuklukları araştırılarak normal oldukları saptandı. Pompanın vücut ısısını 37°C'de tutması sağlandı. Fentanil infüzyonu sonlandırıldı. Ablasyon uygulanan olgularda kliniğin rutini olan amiodaron infüzyonuna yükleme dozunda (5 mg kg⁻¹ 30 dk. içinde) başlandı. Hipotansiyon (MAB: 45 mmHg) gelişmesi üzerine, dopamin (5 µg kg⁻¹dk⁻¹) ve dobutamin (8 µg kg⁻¹dk⁻¹) infüzyonu destekleri eşliğinde KPB dan ayrıldı. Kardiyak ölçümlerde kardiyak indeks değişmez iken, pulmoner arter basınçlarında ve sistemik ve pulmoner rezistansta bir miktar düşme saptandı (ortalama PAB 22 mmHg, PAKB 18 mmHg, SVB 8 mmHg, SVRI 2890 DS/m²/cm⁵, PVRI 352 DS/m²/cm⁵). KPB'dan ayrıldıktan sonra terleme, kızarıklık ve hipertermi devam etmedi. Kros klemp süresi 78 dk., pompa süresi 99 dk., anestezi süresi 260 dk. idi. Toplam fentanil tüketimi 2.8 mg, midazolam tüketimi 16 mg idi. Belirtilen destek tedavileri eşliğinde hasta yoğun bakıma alındı.

Postoperatif yoğun bakımda ünitesinde kardiyak ritm; normal sinüs ritmi, supraventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon şeklinde instabil olarak devam etti.

Hipotansiyonun (MAB 50 mmHg) inotropik tedaviye rağmen, düzelmemesi üzerine ek olarak noradrenalin infüzyonuna ($0,3 \mu\text{gkg}^{-1}\text{dk}^{-1}$) başlandı. Kan gazı değerlerinde hipoksi, hiperkarbi ve elektrolit bozukluğu saptanmadı. Hastada, parkinsona bağlı otonom disfonksiyonun yanında, amiodarona bağlı MAO-B veya SSRI ilaç etkileşimlerinin de hipotansiyona neden olabileceği düşünülerek amiodaron idame infüzyonu kesildi. Preoperatif dönemde de kullanmakta olduğu beta bloker grubuna, infüzyon formunda (esmolol, Breviblok®, Eczacıbaşı, İstanbul) başlandı. Postoperatif 4. saatte, hipotansiyon yanıtının düzelmeye ve supraventriküler taşikardi ataklarının aralarının açılmaya başlaması ile inotrop ve vazokonstriktör desteği tedricen azaltılarak, 12.-16. saatlerde kesildi. Yalnızca esmolol infüzyonuna devam edildi. EKG sinde hemodinamiğini etkilemeyen atriyal fibrilasyonu devam etmekte idi. Ventilatörle uyum, aralıklı midazolam dozları ile sağlandı. Hasta postoperatif 18. saatte sorunsuz ekstübe edildi. Hastanın preoperatif dönemde almakta olduğu Parkinson tedavisine postoperatif 1. gün oral olarak yeniden başlandı. Postoperatif 48. saatte oral beta bloker (metoprolol 50 mg, Saneloc®, Sandoz İlaç Tic. Ltd. Şt, İstanbul) tedavisine geçilerek esmolol infüzyon tedavisi sonlandırıldı. Ajitasyon-deliryum saptanmayan hasta ameliyat sonrası 3. gün servise alındı ve 7. gün taburcu edildi.

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı beyinde dopamin üreten substansiya nigra hücrelerinin hasarlanarak, yeterli dopamin yapılamaması nedeni ile oluşmaktadır. Klinikte, ekstremelerde istemsiz tremor, rijidite, hareket yavaşlığı, postür bozukluğu ve denge sorunları gibi yaşam kalitesini bozan bulgulara yol açmaktadır. Tedavisinde, direkt (L-dopa, dopamin agonistleri) veya indirekt ((MAO-B inhibitörleri, Katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri) yollarla dopaminin yerine konması ve semptomların azaltılmasına (amantadin, antikolinergik ilaçlar) yönelik çoklu ilaç tedavisi kombinasyonları uygulanmaktadır^[1].

Bu olgu sunumunda, MAO-B inhibitörü tedavisi almakta olan ve mitral kapak replasmanı uygulanan parkinsonlu hastada, kardiyopulmoner baypasın ısınma döneminden başlayarak postoperatif 4. saatte devam eden, hipertansiyon, ısrarlı yineleyen supraventriküler taşikardi atakları, yüzde kızarıklık

ve terleme şeklindeki sempatik aktivite artışı ve sonrasında inotropik ajan ve vazokonstriktör destek tedavi gerektiren hemodinamik instabil dönem irdelendi. Olgumuzda görülen ani sempatik aktivite artışından hastamızın ameliyat öncesi dönemde MAO-B inhibitörü kullanıyor olmasına bağlı olarak anestezi aşamalarında kullandığımız fentanil ile MAO-B inhibitörü etkileşiminin sorumlu olduğu düşünülerek, Parkinson hastalarının kardiyak anestezileri sırasında bu ilaç etkileşiminin olabileceğine dikkat çekilmesi amaçlandı.

Hayvan deneysel modellerinde, sentetik opioidlerin (fentanil, alfentanil ve sufentanil), sempatik sinir sonlarından nor-epinefrinin salınımını arttırdığı ve geri alımını inhibe ettiği gösterilmiştir^[2]. Ayrıca fentanil, meperidine benzer şekilde adrenerjik ajanların prekürsörü olan 5-Hidroksi Triptamin'in salınımını artırmaktadır. Sonuçta, katekolamin seviyeleri farklı düzeylerde artarak hiperdinamik bir yanıt oluşturabilmektedir^[3]. Hiperdinamik yanıtın görülme olasılığı yüksek doz fentanil verildiğinde daha da artmaktadır. Ancak, olgumuzda olduğu gibi fentanil, indirekt etkili semptomimetik ilaçlarla (MAOI) birlikte kullanıldığında bu yanıtlar daha düşük fentanil dozlarında da ortaya çıkabilmektedir. Benzodiyazepinler ve B-adrenerjik blokerler ile hiperdinamik durum düzellebilmektedir^[2].

Literatürde, olgumuza benzer olarak MAOI almakta olup, fentanil anestezisi ile kardiyak cerrahi uygulanan 6 olgu bildirilmiştir^[4-10]. Altı olgunun 2'sinde advers reaksiyon bildirilmemiştir^[9,10]. Olgularda bildirilen klinik yanıtlar, titreme, terleme ve ateş ile sepsis benzeri hipermetabolik durumlardır^[5-7]. Insler ve ark.^[8] koroner cerrahisi uyguladıkları olgularında KPB dan ayrılma sırasında olgumuzdakine benzer şekilde hipertansiyon ve supraventriküler atak bildirmişlerdir. Bir diğer olgu, koroner arter baypas cerrahisi sonrası erken dönemde artmış sempatik aktiviteyi takip eden dirençli hipotansiyon atakları ile kaybedilmiştir^[4]. Bildirilen olgulardan 1'i dışında tüm olgularda benzodiyazepin ile premedikasyon uygulanmıştı. Benzodiyazepinlerin hiperaktif durumu yatıştırıcı oldukları bildirilmiştir. Olgumuzda premedikasyon ve anestezi yönetiminde kullanılan midazolam, semptomları yatıştırıcı etki sağlamış olabilir. Bu olgular ışığında, MAOI alan hastalarda kardiyak cerrahide fentanil ve diğer sentetik opioidlerin kullanımının güvenliği sorgulanabilir.

Olgumuz literatürde bildirilenlerden farklı olarak, MAO-B inhibitörü yanında SSRI (paroksetin) de kullanılmakta idi. Paroksetine, ilaçla indüklenen aritmi kayıtlarında, aritmilere neden olmayan (QTc uzaması) Class 4 grubu içinde yer almaktadır ve bugüne dek bu ilaçla aritmi gelişen olgu bildirilmemiştir^[11]. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri, beyinde serotonin transmisyonunu modüle ederler. SSR inhibitörleri; MAO inhibitörleri, meperidin ve tramadol ile kombine edildiklerinde, tremor, ajitasyon, myoklonus, hipertermi ve/veya hipertansiyon kliniği ile kendini gösteren serotonin sendromu geliştirebilmektedirler^[12]. Olgumuzda, serotonin sendromunun da akıldaki tutulması ile birlikte, somatik ve kognitif bulgulara rastlanmaması ve literatürdeki olgularla benzerliği MAO-B inhibitörü ile fentanil ilaç etkileşimi olasılığını düşündürmüştür.

İlaç etkileşimleri yanında, parkinson hastalarının anestezisi sırasında, hedefe yönelik sıvı tedavisinin sağlanması, perioperatif dehidrate ve hipovolemik kabul edilen hastaların yönetiminde önemlidir. Bu şekilde Parkinson hastalarında sık gözlenen, hastalığa veya kullanılmakta olan ilaçlara bağlı (direkt etkili dopamin agonistleri; bromokriptin ve lisurid, ve antidepressanlar; amitriptiline) gelişen ortostotik hipotansiyondan başka, hipovolemiye bağlı oluşabilecek ek ciddi hemodinamik dalgalanmalar engellenecektir^[1]. Perioperatif dönemde kullanılacak anestezi ve analjezik ajanların ortak özellikleri, hemodinamik stabiliteyi sağlaması, etki mekanizmaları ile anti-dopaminergik etki veya dopaminergik etki oluşturmaması, semptomları (kas rijiditesi) ağırlaştırmamasıdır^[1,14].

Parkinson tedavisinde hastanın kullanmakta olduğu ilaçlara postoperatif en erken dönemde başlanması, akinetik kriz adı verilen ciddi kas rijiditesini, dolayısıyla postoperatif ventilasyon sorunlarını engellemektedir. Ayrıca, ilaçların ani kesilmesi hiperpireksi-parkinsonizme (rijidite, hiperpreksi, distoni ve kreatininde artış, malign nöroleptik sendroma benzer klinik) neden olabilmektedir^[13].

Sonuç olarak, MAO-B inhibitörü kullanmakta olan parkinsonlu hastalarda kardiyak cerrahi ameliyat gerektiğinde fentanil kullanılması durumunda ilaç etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkabilecek artmış sempatik yanıtlara karşı uyanık ve tedbirli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Nicholson G, Pereira AC, Hall GM.** Parkinson's disease and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002;89(6):904-16. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aef268>
2. **Thomson IR, Putnins CL, Friesen RM.** Hyperdynamic cardiovascular responses to anesthetic induction with high-dose fentanyl. *Anesth Analg* 1986;65:91-5. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-198601000-00015>
3. **Sebel PS, Bovill JG, Schellekens APM, Hawker CD.** Hormonal responses to high-dose fentanyl anesthesia: a study in patients under going cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1981;53:941-7.
4. **Noble WH, Baker A.** MAO inhibitors and coronary artery surgery: a patient death. *Can J Anaesth* 1992;39:1061-6. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03008376>
5. **El-Ganzouri AR, Ivankovitch AD, Braverman B, McCarthy R.** Monoamine oxidase inhibitors; should they be discontinued preoperatively? *Anesth Analg* 1985;64:592-6. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-198506000-00006>
6. **Michaels I, Serrins M, Shier NQ, Barash PG.** Anesthesia for cardiac surgery in patients receiving monoamine oxidase inhibitors. *Anesth Analg* 1984;63:104-14. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-198411000-00017>
7. **Cerza RF.** Beta-Selective Monoamine Oxidase Inhibitors and Cardiac Anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9(6):717-19. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(05\)80235-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(05)80235-6)
8. **Insler SR, Kraenzler EJ, Licina, Savage RM, Starr NJ.** Cardiac Surgery in a Patient Taking Monoamine Oxidase Inhibitors: An Adverse Fentanyl Reaction. *Anesth Analg* 1994;78:593-7. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199403000-00030>
9. **Noorily SH, Hantler CB, Sako EY.** Monoamine oxidase inhibitors and cardiac anesthesia revisited]. *South Med J* 1997;90(8):836-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-199708000-00014>
10. **Fobe F, Kestens-Servaye Y, Baele PH, Goenen M.** Heart transplant and mono-amine oxidase inhibitors. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989;40:131-8.
11. **Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC.** QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics* 2013;54:1-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psym.2012.11.001>
12. **Shanmugam G, Kent B, Alsaiwadi T, Baskett R.** Serotonin syndrome following cardiac surgery. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2008;7:657-58. <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2007.173104>
13. **Kalenka A and Schwarz A.** Anaesthesia and Parkinson's disease: how to manage with new therapies? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:419-24. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e32832a4b31>
14. **Burton DA, Nicholson G, Hall GM.** Anaesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders. *Drugs Aging* 2004;21:229-42. <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200421040-00002>