

Porfiri hastalığı ve anestezi*

Osman ARPAZ (**), Sibel DEVRİM (***), Aydemir YALMAN (****), Melek ÇELİK (*****)

SUMMARY

Porphyria disease and anaesthesia

Porphyria is a result of a specific enzyme deficiency at hem biosynthesis steps. The precursors are ALA and PBG at porfirin synthesis and the disorders at these steps are named as porphyria.

Acute porphyrias are metabolic disorders at biochemical processes on liver. Porphyria disease is very important for anaesthetists. We wanted to emphasize which anesthesia method is safer at a patient which has diagnosed as porphyria.

Key words: Porphyria, Anesthesia, Thiopental, Propofol

Anahtar kelimeler: Porfiri, Anestezi, Tiyopental, Propofol

OLGU SUNUMU

49 yaşında bayan hasta Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği'ne başvurusu sonrası "myoma uteri" tanısı koyularak "total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO)" planlanmış ve anestezi polikliniğine gönderilmiş. Hastanın Anestezi Polikliniğinde yapılan rutin tetkikleri normal sınırlarda bulunmuş. Herhangi bir sistemik hastalığı mevcut değil, sigara ve alkol kullanmıyor. Sürekli kullandığı bir ilaç yok. Özgeçmişinde; hasta 1981 ve 1984 yıllarında iki kez genel anestezi altında (GAA) sezeryan (C/S) operasyonu geçirmiş. Her iki operasyon sırasında ve sonrasında herhangi bir problem olmamış.

1988 yılında; şiddetli bir karın ağrısı, bulantı-kusma, kabızlık, kırmızı renkte idrar şikayetleriyle hastaneye başvurmuş. Abortus/uterin kanama ön tanıları ile yapılan tetkikler sonucunda bir tanı konulamayarak bir üniversite hastanesine sevk edilmiş. Burada yapılan ayrıntılı tetkiklerde "Porfiri" tanısı konmuş ve her ilacı kullanmaması konusun-

da uyarılmış.

Hasta bu dönemden sonra 1991 yılında GAA kolesistektomi operasyonu geçirmiş. Peroperatif ve postoperatif herhangi bir problem olmamış. Ancak C/S'lerden farklı olarak hasta bu operasyon öncesinde porfiri hastası olduğunu anestezi uzmanına belirtmiş.

Hasta ameliyathaneye geldiğinde TA: 170/89 mmHg, nabız 87/dk. ritmik, SpO₂: 99 % idi. Anestezi induksiyonunda 0.5 mg fentanil, 150 mg propofol, 6 mg vekuronyum bromid uygulandı. İdamede N₂O-O₂ (3 lt/dk-3 lt/dk.) ve peroperatif hemodinamik bulgulara göre 4 ila 10 mg/kg/saat dozdan propofol infüzyonu ile TİVA (Total İntravenöz Anestezi) uygulandı. Peroperatif gereksinime göre 2 mg vekuronyum bromid ek doz olarak uygulandı. Bir saat 35 dakika süren sorunsuz operasyondan sonra; hasta 0.5 mg atropin ve 1.5 mg prostigmin ile dekürarize edildi ve ekstübe edildi.

Hastaya post-op ilk 10 dk. 6 lt/dk'dan O₂ verildi. Postoperatif analjezi yönetimi de güvenli ilaçlar listesine dayanarak, 4 saatte bir olmak üzere 1.5 mg morfin ile düzenlendi. Postoperatif 6 saat boyunca hasta düzenli aralıklarla kontrol edildi. Şikayeti olmayan ve cerrahi açıdan da herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ne gönderildi.

TARTIŞMA

Porfiriler hem biyosentezindeki kalıtsal ya da kazanılmış enzimatik defektler grubudur. Her bir porfiri tipi hem sentezindeki eksik enzime bağlı olarak hem prekürsörlerindeki fazla üretim ve birikim ile tanımlı farklı özellikler gösterir. Hem sentezindeki hız kısıtlayıcı basamak; mitokondrial bir enzim

TARK 2007 de poster olarak sunulmuştur*; S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kl. Asist. Dr.**; Uz. Dr.***; Kl. Şef Yard. Dr.****; Kl. Şefi Doç. Dr.*****

olan ALA sentetazın katalizlediği süksinil coenzim A'nın yoğunlaşması ve glisin'in δ-aminolevulinik asite dönüştüğü basamaktır (3). Biyosentez sonucu oluşan Hem, ALA sentetaz aktivitesini negatif feedback ile regüle etmek için çaba sarf eder (3,8). Her bir porfiri tipindeki spesifik enzim defektleri hem biyosentezinde kısmi blok ve düşük mitokondri içi hem seviyeleri ile sonuçlanır. Hem'in azalmış negatif feedback etkisi ve ALA sentetaz aktivitesindeki artış porfiriler için karakteristiktir (3). Hastalık belirtilerinin ALA sentetaz aktivitesindeki artmaya, dokularda porfirin birikimine ve azalmış hem üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir (3,8). ALA sentetaz aktivitesindeki artış aynı zamanda Hem prekürsörlerinin artmasına neden olur. Bu prekürsörler renksiz ve flöresans vermeyen porfirinojenlerdir. Bu porfirinojenlerin geri dönüşümsüz oksidasyonu fizyolojik özelliği olmayan ve yüksek oksidan etkisi olan porfirinlerin oluşmasına sebep olur. Porfirinlerin epidermiste aşırı birikmesi ise fotosensitivite ile karşımıza çıkar (8).

Akut porfiri üç benzer kalıtsal hastalık için kullanı-

Resim 1. Porfiri'de görülen semptom ve bulgular.

Semptom / Bulgu	%
Karın ağrısı	97
Başka bir bölgede ağrı	25
Kusma	85
Konstipasyon	46
Psikolojik semptomlar	8
Konvülsiyon	5
Kas güçsüzlüğü	8
His kaybı	2
Hipertansiyon (DAB >85 mmHg)	64
Taşikardi (KTA >80/dk)	65
Hiponatremi (<135nmol/l)	37

Resim 2. Anestezi'de sık kullanılan bazı ilaçların güvenilirlikleri.

İlaçlar	Güvenli olanlar	Dikkatli olunması gerekenler	Güvenilir olmayanlar
İndüksiyon anestezikleri	Propofol	Ketamin, Midazolam	Tiopental, Etomidat
İnhalasyon anestezikleri	N2O	İsofluran, Sevofluran	Metoksifluran, Halotan, Enfluran
Nöromusküler blokerler	Vekuronyum, Atrakuryum, Süksinil kolin	-	Depolarizan kas gevşeticiler
Narkotikler, Sedatifler, Analjezikler	Fentanyl, Alfentanyl, Morfin, Fenotiazin	-	Pentozasin
İnotrop ajanlar	Adrenalin, Noradrenalin	Dopamin, Dobutamin	-
Diğer ilaçlar	Atropin, Neostigmin, Sodyum bikarbonat, Dextran, Furosemid, Parasetamol, Prednizolon	Verapamil, Flumazenil, Naloxan	-

lan ortak bir terimdir: Akut intermitan porfiri (AIP), variegate porfiri (VP) ve kalıtsal koproporfiri (HCP). AIP yalnızca akut atakların yaşandığı ve derinin hiçbir zaman etkilenmediği en sık rastlanan tiptir (8).

VP ve HCP'de ise deri de etkilenebilir. VP'de, deri belirtileri ve akut porfiri atakları aynı anda ortaya çıkmayabilir. Akut ataklar sıklıkla ilaçlar, alkol kullanımı, menstrüel siklus gibi hormonal değişiklikler, infeksiyonlar ve stres ile ortaya çıkabilir. En sık yaşandığı dönem ergenlik çağı ile sonları ile kırklı yaşlar arasındadır. Çoğu hasta yalnızca bir ya da birkaç akut atak yaşar. Hastaların çoğu tam olarak iyileşir. Kadınlarda akut atak riski erkeklere göre üç kat daha fazladır. Semptom ve bulgular Tablo 1'de sıralanmıştır.

Anestezist, özgün olmayan abdominal ağrı ve nörolojik semptomlarla karşılaştığında mutlaka porfiri'den şüphelenmelidir. Daha sonra ise dikkatli bir anamnez ve aile hikayesi alınmalıdır. Hastanın yakınlarında porfiri olduğunu söylemesi; karın ağrısı, kabızlık, bulantı-kusma gibi şikayetlerinin olduğunu belirtmesi ve koyu (kırmızı) renk idrardan bahsetmesi mutlaka porfiri'yi düşündürmelidir.

Tiyopental atakları hızlandıran ilaçların en başında sayılabilir (2,5-7). Dehidratasyon, enfeksiyon, ateş ve endojen steroid hormonları ALA sentetazı indükleyerek ataklara neden olabileceği de tetikleyici olarak genelde ilaçlar suçlanır (4,9). İşin ilginç yanı atakları tetikleyici olduğu bilinen bir ajan atağa sebep olmayabilir (4,8). Örnek vermek gerekirse, Ward (5) barbitürat ile indüksiyon yapılan 36 vaka-

nın hiçbirinde post-operatif porfirik kriz olmadığını yayınlarda belirtmiştir. Bir başka çalışmada tiyopental verilen 27 akut porfiri olgusunda per ve post-operatif krize rastlanmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmadaki 10 hastada anestezik induksiyona bağlı akut krize rastlanmış olup, bu hastaların 7 tanesinde daha önceden porfiri semptomları mevcutmuş (6,9). Bu çalışmalar porfirijenik ilaçların tek başına ataklara sebep olmadığı, atakların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığını göstermiştir. Ancak bazı ilaçların kullanılması krizi tetikleyen tek faktör de olabilir. Sonuç olarak, tiyopental her zaman krizi tetikleme de porfiri olan kişilerde barbitüratların kullanılması kontrendikedir (6,7).

Etomidat hayvan modellerinde porfirojenik bulunmuştur (10,11). Latent porfirili bir hastada anestezik induksiyonu amacıyla kullanıldığı ve krize neden olduğu bildirilmiştir (11). Ketaminin de porfiri krizini tetiklediği söylenmesine karşın birçok araştırmacı porfiri hastalarında güvenli bir ajan olduğunu söylemektedir (10). Bu yüzden ketamin kullanımında tartışmalar devam etmektedir.

Propofol anestezik induksiyonunda kullanılacak en güvenilir ajan olarak tavsiye edilmektedir. Birçok porfiri hastasında propofol ile sağlam ve güvenli bir anestezik sağlanmış olup herhangi bir akut krize de rastlanmamıştır (6,12,13). Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda ALA sentetazın propofol ile indüklediği gösterilmiştir (14). Harrison ve ark. (2), Meissner ve ark. (6) yaptığı çalışmalarda Propofol kullanımının üriner porfirinlerin atılımını arttırmadan başka herhangi ciddi bir semptom ya da komplikasyona sebep olmadığını rapor etmişlerdir. Propofol anestezik induksiyonu ve idamesinde güvenilir ilaçlar arasında yerini almıştır. Ancak her şeye rağmen dikkatli bir monitörizasyon çok büyük önem taşımaktadır (2).

Volatil anestezikler genelde güvenli grupta sayılır. Ama yine de dikkatli olunması gereklidir. Sevofluran ve isofluran nispeten daha güvenli volatil anesteziklerdir. Deneysel araştırmalar ve klinik çalışmalarda halotanın kontrendike olduğunu ortaya koymuşlardır (2,7). Bununla birlikte enfluran da hayvan çalışmalarında porfirojenik olarak bulunmuştur (15). N₂O ve opioidler güvenli grupta yer alırlar (2,7).

Süksinilkolin kullanılmasında meydana gelen hiperkalemik cevabın nedeni bilinmemekle birlikte süksinilkolin kendisine güvenli grupta yer bulmuştur (1,7). Diğer kas gevşeticilerden non-depolarizan olan vekuronyum ve atrakuryumun güvenli olduğu rapor edilmiştir (1,7).

Her ne kadar günümüzde yeni induksiyon ajanları çıkmışsa da, ülkemizde halen en yaygın kullanılan induksiyon ajanı tiyopental sodyumdur. Bu nedenle son derece nadir görülmesine rağmen Porfiri hastalığının gündemden düşmemiş olduğunu hatırlatmak amacıyla bu olguyu sunduk.

Olgu sunumumuzda olduğu gibi, hasta hiçbir bulgu olmaksızın karşımıza çıkabilir. Bizim şansımız, hastanın porfiri hastalığı olduğunu bilmemiz ve anestezik uygulamamızı buna göre planlamamız oldu. Çok nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen Porfiri mutlaka ekarte edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. <http://www.porphyrria-europe.org> available at: <http://www.porphyrria-europe.org/02-for-healthcare/the-porphyrrias.asp> (06/06/2007)
2. **Harrison GG, Meissner PN, Hift RJ:** Anaesthesia for the porphyric patient. *Anaesthesia* 48:417-21, 1993.
3. **Moore MR, McColl KEL, Remington C, Goldberg A:** Disorders of porphyrin metabolism. New York: Plenum Medical Book Company, 1987.
4. **Yeung Laiwah AC, McColl KEL:** Management of attacks of acute porphyria. *Drugs* 34:604-16, 1987.
5. **Ward RJ:** Porphyria and its relation to anesthesia. *Anesthesiology* 26:212-5, 1965.
6. **Meissner PN, Jarrison GG, Hift RJ:** Propofol as an I.V. anaesthetic induction agent in variegate porphyria. *Br J Anaesth* 66:60-5, 1991.
7. **Hift RJ, Meissner PN, Meissner DM:** Porphyria: a guide for people with porphyria and their doctors. Johannesburg: MRC/UCT Liver Research Centre 1-45, 1991.
8. **Disler PB, Eales L:** The acute attack of porphyria. *S Afr Med J* 61:82-4, 1982.
9. **Mustajoki P, Heinonen J:** General anesthesia in "inducible" porphyrias. *Anesthesiology* 53:15-20, 1980.
10. **Harrison GG, Moore MR, Meissner PN:** Porphyrogenicity of etomidate and ketamine as continuous infusions. *Br J Anesth* 57:420-3, 1985.
11. **Famewo CE:** Induction of anesthesia with etomidate in a patient with acute intermittent porphyria. *Can Anesth Soc Jc* 32:171-3, 1985.
12. **Hodkinson B:** Porphyria and propofol. *Anaesthesia* 89:613, 1989.
13. **Hughes PJ:** Propofol in acute porphyrias. *Anaesthesia* 45:415-6, 1990.
14. **Bohrer H, Schmidt H, Augenstein T, et al:** Porphyrogenicity and metabolic effects of propofol in an AIA-primed rat model. *Eur J Anaesthesio* 8:486, 1991.
15. **Buzaleh A, De Salamanca R, Del C Battle A:** Porphyrogenic properties of the anesthetic enflurane. *Gen Pharmacol* 23:665-9, 1992.