

# Malign Hipertermi Riski Olan Progresif Musküler Distrofli Olguda Profilaktik Dantrolen Uygulaması

Ebru Efetürk Ekmekçioğlu, Cüneyit Aksu, Belgin Akan, Demet Albayrak, Nermin Göğüş

## Özet:

**Progresif musküler distrofi (PMD) genellikle çocukluk çağında başlangıç gösteren kalıtsal ve ilerleyici bir hastalıktır. Bu hastalıkta ekstremitelere sekellerin düzeltilmesi için sık cerrahi müdahale gerekebilmektedir. Diğer kas hastalıklarında olduğu gibi PMD'de de artmış malign hipertermi (MH) riski vardır. Biz, bu olguda genel anestezi ile ameliyatı planlanan PMD'li bir hastada, MH riskine karşı uygulanan dantrolen profilaksisi ve anestezi takibi ile ilgili deneyimlerimizi sunduk.**

**Anahtar kelimeler: Progresif Musküler Distrofi, malign hipertermi, dantrolen sodyum**

Progresif musküler distrofi; primer olarak kas dokusunun tutulması ile karakterize bir grup genetik hastalık için kullanılmaktadır. Yaklaşık 20 değişik tipte distrofi bildirilmiştir. Hastalığın başlangıcında sadece bir grup kasta güçsüzlük olması tiplendirme için güçlük yaratır. Klinik bulgular arasında alt ekstremitelere başlayıp üst ekstremitelere yayılan kas güçsüzlüğü ve atrofiler, bazı kas gruplarında psödohipertrofiler, lordoz artışı ve efor güçlüğü dikkati çeker. Duyu bozukluğu görülmez. Erken dönemde kalp tutulumu, solunum yolu enfeksiyonları, beslenme eksikliği nedeni ile hastalar kaybedilebilir (1).

PMD'lerin etyopatogenezi hakkında kesin bilgi yoktur. Yapısal ve matris proteinlerinin primer genetik defekti yanında glikolizasyon yolağındaki enzimlerin defekti söz konusudur (2). Matris-hücre ilişkisinin kaybı ile tanınır. Biyokimyasal incelemede serum kreatin fosfokinaz (CK), aldolaz, laktik dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin arttığı görülebilir (1). Tanı koyabilmek için klinik bulguların yanı sıra EMG, kas biopsileri ile histolojik ve elektrofizyolojik çalışma yapılması ile moleküler genetik yöntemlerden yararlanılır (2).

Malign hipertermi (MH); kasın farmakogenetik metabolik bir hastalığıdır. Kalsiyumu regüle eden

proteinlerin mutasyonu ile ilgilidir. Sarkoplazmik retikulumdan, miyoplazmik kalsiyumun anormal yüksek salınımı vardır. Otozomal dominant geçişlidir. Asidoz, hipertermi, kas rijiditesi, rabdomiyoliz ile karakterize klinik tablo ile seyrederek defektif gen taşıyanlarda tetikleyici etken ile ortaya çıkar (3-5)

Dantrolen, orijinali antibiyotik olarak geliştirilmiş bir hidantoin türevidir. Selektif olarak iskelet kasında kalsiyum kanallarını bloke eder. Sarkoplazmik kalsiyum serbestleşmesini antagonize ederek yüksek kalsiyum konsantrasyonunu düşürür. Böylece MH epizodunu geri çevirdiği bildirilmiştir (3). MH riski olan olgularda ise profilaksi amacıyla kullanılması yanında; MH tedavisi, nöroleptik malign sendrom, spastisite ve ekstazi intoksikasyonunda da kullanılmaktadır (6-8).

Biz, sunumuzda MH riski olabileceğini düşündüğümüz ve profilaktik olarak dantrolen kullandığımız progresif musküler distrofli çocuk hasta ile ilgili anestezi deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

## Olgu

12 yaşındaki (23kg,123cm) erkek hasta yürümede zorluk, kas güçsüzlüğü ve yutma güçlüğü şikayetleri ile nöroloji kliniğine başvurdu. Yapılan sorgulamasında; yakınmalarının 3 yıl önce başladığı ve kız kardeşinde de benzer semptomların bulunduğu saptandı. Fizik incelemede; bilateral aşıl tendonu kontraktürleri ve kardiyovasküler sistemde mezokardiyak odakta 2/6 derece sistolik üfürüm

26.10.2006 tarihinde L. TARD kongresinde poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma adresi:** Dr. Belgin AKAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

duyulması dışında bir patoloji saptanmadı. Yapılan ekokardiyografi normal sınırlarda bulundu. Laboratuvar incelemelerinde serum CK seviyelerinin yüksek gelmesi (10 katı kadar) üzerine kas biyopsisi yapılması planlanan olgunun sağ bacağından yapılan lateral vastus kası biyopsisinin sonucu "Progresif Musküler Distrofi" olarak belirlendi ancak tiplendirme yapılmadı.

Aşıl kontraktürlerinin düzeltilmesi amacıyla ortopedi konsültasyonu istenen olguya ortopedi kliniği tarafından bilateral aşıloplasti operasyonu yapılması planlandı. Preoperatif değerlendirme sonucunda CK düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. MH profilaksisi yapılabilmesi için dantrolen temin edildi. Operasyondan 30 dakika önce klinikte venöz girişim yapıldı ve sonrasında 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda iv dantrolen yavaş infüzyon ile uygulandı. Ameliyathaneye alınan hastada EKG monitörizasyonu yapıldı. DII ve V5 derivasyonundan kalp hızı ve ritmi takip edildi. Non invaziv yoldan sistemik arter basıncı 5 dakika aralıklarla kaydedildi. Sürekli olarak periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>), solunum sonu karbondioksit basıncı (ETCO<sub>2</sub>) ve periferik ısı monitörizasyonu sağlandı.

Anestezi induksiyonunda 7 mg.kg<sup>-1</sup> tiyopental ve 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> vekuryonum kullanıldı. Anestezi idamesi ise %2-3 sevofluran ve %50 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> karışımı ile sağlandı. İntraoperatif dönemde vital bulgular, vücut ısısı takipleri, ETCO<sub>2</sub> değerleri normal sınırlarda seyretti. Operasyon 45 dakika sürdü. Analjezi için operasyon sonunda iv parasetamol infüzyonu başlandı. Problemsiz ekstübasyon sağlanan olgu, postoperatif derlenme ünitesine çıkarıldı. Hemodinamik yönden stabil seyretti. Biyokimya değerleri ve postoperatif 48.saatte bakılan CK düzeyleri normal sınırlarda idi. Postoperatif 2. gün servise gönderilen olgu, postoperatif 7. gün kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Tekrarlayıcı ameliyatlara gerekebileceği belirtilerek MH gen çalışması için üst merkeze başvurması önerildi.

### Tartışma

MH; ilk kez 1940 yılında tanımlanan sıcaklık artışı, CO<sub>2</sub> üretimi ve O<sub>2</sub> tüketiminde artma ile karakterli hipermetabolik bir durumdur. Anesteziye kullanılan ilaçlar tarafından tetiklendiği bilinir. Tanımlandığı tarihten itibaren genetik geçişi, patofizyolojisi ve tedavisinde gelişmeler sürmüştür (5). İskelet kasını gevşeten dantrolenin MH'nin spesifik tedavisinde kullanılan tek ilaç olduğu bilinmektedir. Bu ilacın kullanımı ile %80'lerde olan mortalite %10'lara kadar düşmüştür. Dantrolenin, iskelet kasının eksitasyon-kontraksiyon ikilisindeki intrinsek mekanizmaları deprese ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, aktivitesi ve moleküler hedefleri ile ilgili detay henüz tam olarak bilinmemektedir. Son çalışmalarda dantrolenin rıyanadin reseptörlerine

bağlandığı ve reseptörlerin direkt ya da indirekt yoldan inhibisyonu sonucu intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (6).

CK; M ve B olarak iki alt grubu olan bir enzimdir. İskelet kası, kalp kası ve beyinde bulunur. Sadece MH atağı sırasında değil kas hasarına yol açan cerrahiler sırasında da CK salınımı olur (9,10). Kas hasarından 2 saat sonra CK salınımı başlar, 24-48. saatlerde pik yapar. Kan CK düzeylerinin ölçülmesi ile hem tanı koyulması hem de rabdomiyolizinin ciddiyetinin değerlendirilmesi mümkün olur. Antognini ve ark (10); CK değişikliklerinin MH atağı ya da cerrahi sürecin kendisi ile ilgili olup olmadığını araştırmak amacı ile yaptıkları çalışmalarında, olguları önce MH öyküsü olan ve MH öyküsü olmayan olarak ikiye ayırmışlar; daha sonra her iki grubu da dantrolen kullanılan ve kullanılmayanlar olarak tekrar ikiye ayırmışlardır. Bundan sonra bütün gruplarda kan CK düzeylerini ölçmüşler ve dantrolen kullanımının CK düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Farklı bir çalışmada ise Beinhardt ve ark (11); akrabalarında MH öyküsü olan ve preoperatif değerlendirmede CK düzeylerinin yüksek olduğunu tespit ettikleri hastalara 3 gün günde 4 mg.kg<sup>-1</sup> oral dantrolen vermişlerdir. Bütün olgularda CK düzeyleri ilaç verildikten 3 gün sonra düşmeye başlamış ve 8. günde normal değerlere inmiştir. Özel anestezi teknikleri kullanılsa bile bunun yeterli olmadığını MH riski olan hastalarda profilaktik olarak dantrolen kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (11). Büyükokuroğlu ve ark (12) Adriamisin'in kardiyotoksik etkilerini araştırmak için sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında dantroleni intraperitoneal olarak 30 dakika önce vermişler ve CK artışının olmadığını göstermişlerdir. Biz de olgumuzda ailede MH öyküsü olmasa bile CK düzeyleri çok yüksek olduğu için preoperatif dönemde profilaksi amacıyla dantroleni iv olarak kullanmayı uygun gördük. 30 dakika beklemeden sonra anestezi induksiyonuna başladık ve daha sonra genel anestezi uyguladık. Ameliyat süresince herhangi bir problemle karşılaşmadık. CK düzeylerinin normale inmesi ile olgumuza uyguladığımız dantrolen dozunun yeterli olduğuna karar verdik.

Genel anestezi uygulamasında en sık olarak Halothane ile MH'ye rastlanmış olup daha sonra kullanıma giren sevofluran güvenli olarak bildirilmiştir. Sevofluran kullanımının artması ile birlikte sevoflurana bağlı MH vakaları da bildirilmeye başlamıştır. Ancak Sevofluranın MH için tetikleyici ajan olduğu konusu tartışmalıdır. Cohen ve ark (13), dantrolen ile profilaksi yapmadan Sevofluran uyguladıkları hastalarında ameliyat sırasında ciddi kas rijiditesi, ETCO<sub>2</sub> ve CK artışı saptamışlar fakat hipertermi ve disritmi

saptamadıklarını bildirmişlerdir. Girshin ve ark (14), Duchenne's musküler distrofi olguda Sevofluran ile uygulanan genel anestezi sonrası postoperatif dönemde hiperkalemik kardiyak arrest geliştiğini bildirmişlerdir. Takahashi ve ark (15), yine Duchenne's musküler distrofi olguda Sevofluran ile genel anestezi uygulamışlar, postoperatif dönemde CK yüksekliği, ısı artışı ve idrar renginde koyulaşma belirlemişlerdir. Daha sonra bu bulgular normale dönmüştür.

Yomosa ve ark (16), miyotonik distrofi ve progressif musküler distrofi iki pediatrik olguda 2mg.kg<sup>-1</sup> iv Dantrolen ile profilaksi sağladıktan sonra Sevofluran ve Vecuronium ile genel anestezi uygulamışlar ve yöntemin güvenilirliğini savunmuşlardır. Biz de Dantrolen profilaksisi sonrasında Sevofluran ile genel anestezi uyguladık ve herhangi bir sorunla karşılaşmadık.

Anestezik ajanlar yanında postoperatif dönemde görülen ağrı ve stress de malign hipertermiyi tetikleyebilir. Bu nedenle etkin postoperatif analjezi sağlanması önemlidir. Biz de postoperatif dönemde 2 gün süre ile iv parasetamol ile analjezi sağladık.

Bu tür olgularda MH tanısı için DNA analizi aydınlatıcı olacaktır. Çünkü olguların yaşadığı süre içinde tekrarlayıcı anestezilere gereksinimi olabilecektir. Olgumuzda da görüldüğü gibi riskli vakalarda Dantrolen ile profilaksi yapılması önemlidir. Ayrıca peroperatif ve postoperatif dönemde dikkatli monitörizasyon ve yakın izlem yapılması, postoperatif dönemde analjezinin sağlanması önemlidir.

### Prophylactic Dantrolene Administration in a Case of Progressive Muscular Dystrophy with Malignant Hyperthermia Risk

#### Abstract:

*Progressive myopathy (PMD) is a congenital and progressive disease which usually starts in childhood. For these patients, many surgical procedures might be necessary in the management of extremity sequels. Like the other muscular diseases, there is a high risk of MH in PMD. We present anaesthetic maintenance and Dantrolene prophylaxis in this particular PMD case who underwent a surgical procedure under general anaesthesia., .*

**Key words:** Progressive muscular dystrophy, malignant hyperthermia, Dantrolene Sodium

#### Kaynaklar

1. Tunçbay T, Tunçbay E: Musküler Distrofiler: Nöromusküler Hastalıklar. İzmir, Nobel Tıp Kitabevi, 418-497, 2004.
2. Kanagawa M, Toda T: The genetic and molecular basis of muscular dystrophy: roles of cell-matrix linkage in the pathogenesis. J Hum Genet 51: 915-926, 2006.
3. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN: Malignant Hyperthermia in: Miller RD Anesthesia 5<sup>th</sup> edition. NewYork Churchill Livingstone; pg:1033-19,2000.
4. Larach Mg, Locallia AR, Allen GC et al: A clinical grading scala to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 80:771-775, 1994.
5. Halliday NJ: Malignant hyperthermia. J Craniofac Surg Sep 14:800-802, 2003.
6. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weissborn R, Wappler F: Dantrolen-a review of its pharmacology, therapeutic use and new development. Anaesthesia 59:364-373, 2004.
7. Gerbershagen MU, Fiege M, Krause T, Agarwal K, Wappler F: Dantrolene. Pharmacological and therapeutic aspects. Anaesthetist 52:238-245, 2003.
8. Podranski T, Bouillon T, Schumacker PM,et al: Compartmental pharmacokinetics of dantrolene in adults: Do malignant hyperthermia association dosing guidelines work. Anesth Analg 101:1695-1699, 2005.
9. Yousef MA, Vaida S, Somri M,et al: Changes in creatine phosphokinase concentrations after minor and major surgeries in children. Br J Anaesth 96:786-789, 2006.
10. Antognini JF: Creatine kinase alterations after acute malignant hyperthermia episodes and common surgical procedures. Anesth Analg 81:1039-1042, 1995.
11. Bernhardt D: Transient normalisation of CK blood levels in patients susceptible to malignant hyperthermia by oral administration of dantrolene. Anaesthetist 31:248-252, 1982.
12. Büyükokuroğlu ME, Taysi S, Büyükcavcı M, Bakan E: Prevention of acute adriamycin cardiotoxicity by dantrolene in rats. Hum Exp Toxicol 23:251-256, 2004.
13. Cohen IT, Kaplan R: Repeat episodes of severe muscle rigidity in a child receiving sevoflurane. Paediatr Anaesth 16:1077-1079, 2006.
14. Girshin M, Mukherjee J, Clowney R, et al: The postoperative cardiovascular arrest of a 5-year-old male: an initial presentation of Duchenne's muscular dystrophy. Paediatr Anaesth 16:170-173, 2006.
15. Takahashi H, Shimokawa M, Sha K, et al: Sevoflurane can induce rhabdomyolysis in Duchenne's muscular dystrophy. Masui, 51:190-192, 2002.
16. Yomosa H., Nakahashi K., Hayashi M., et al: General anesthesia with sevoflurane and vecuronium for patients with dystrophia myotonica and progressive muscular dystrophy. Masui 40:1730-1735, 1991.