

MALİGNANT HİPERTERMİ

MALIGNANT HYPERTHERMIA

Hasan YELER*
Ülkü ÖZAN **

Fatih ÖZAN *
Defne YELER***

ÖZET

Malignant hipertermi (MH) yaygın olmayan, yaşamı tehdit edici, iskelet kas hücrelerinin akut farmakogenetik hastalığıdır. Halojenli gaz anestetiklerine ve depolarize edici kas gevşeticilerine maruz kalan hipermetabolik cevap oluşturma eğilimi olan kişilerde görülür. Krizin patofizyolojisinde, sarkoplazmik retikulumdan kontrolsüz biçimde sitoplazmik serbest kalsiyumun salınması ve böylece enerji üretici biyokimyasal reaksiyonların aktive edilmesi vardır. Yüksek ateş, hiperkalemi ve asidozis sonucu organ sistem yetmezliği ve rbdomyolizis oluşabilir. Sarkoplazmik retikulumunun kalsiyum salıcı kanalı olan ryanodin reseptörü, malignant hipertermi eğiliminin ana belirleyicisidir. Ryanodin reseptör geninde oluşabilecek birden fazla mutasyonlar buna neden olabilir. Diğer genlerde oluşabilecek mutasyonlar da böyle bir sonuç doğurabilir.

Klasik ani krizin bulguları yüksek Et-CO₂ (end-tidal: Et), iskelet kası katılığı, taşikardi, hipertermi ve asidozistir. Eğer sendrom teşhis edilemez ve zamanında müdahalede edilmez ise, ölüm oranı yaklaşık %70'e kadar yükselebilmektedir. Triger ajanın uygulanmasının hemen kesilmesi, oksijenasyon, asidozisin ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi, hastanın soğutulması ve dantrolen uygulanması, sendrom tedavisinin ana basamaklarıdır.

Anahtar kelimeler: Malignant hipertermi, ryanodin reseptörü, halothan, kafein, kalsiyum iyonu, dantrolen, in vitro kasılma testi.

SUMMARY

Malignant hyperthermia (MH) is an uncommon, life-threatening, acute pharmacogenetic disorder of the skeletal muscle cell. It is appeared in susceptible individuals as a hypermetabolic response on exposure to halogenated volatile anaesthetics and depolarizing muscle relaxants. There may also be a relationship between susceptibility to MH, heat stroke and exercise-induced rhabdomyolysis. The pathophysiology of the crisis involves an uncontrolled release of cytoplasmic free calcium from the sarcoplasmic reticulum leading to activation of energy-producing biochemical pathways. Organ system failure and rhabdomyolysis may occur as a result of high fever, hyperkalaemia and acidosis. The ryanodine receptor, the calcium-release channel of the sarcoplasmic reticulum, is the primary locus for malignant hyperthermia susceptibility. Multiple mutations in the gene for the ryanodine receptor protein are causative. Other genes may also be involved.

A classical fulminant crisis presents with a rising end-tidal carbon dioxide, skeletal muscle rigidity, tachycardia, hyperthermia and acidosis. Mortality may be as high as 70% if the syndrome is not recognized and treated. Immediate discontinuation of triggering agents, oxygenation, and correction of acidosis and electrolyte abnormalities, cooling and dantrolene are essential for treatment of the syndrome.

Key words: Malignant hyperthermia, ryanodine receptor, halothane, caffeine, calcium ion, dantrolene, in vitro contracture test.

GİRİŞ

Malignant Hipertermi (MH) yaygın olmayan, ölümlerle sonuçlanabilen farmakogenetik bir hastalıktır. Patofizyolojisinde, iskelet kaslarında metabolizmanın yükselmesine öncülük eden sarkoplazmik retikulumdan

stoplazmik serbest kalsiyumun kontrolsüz biçimde salınması yatmaktadır. Genellikle hastanın inhale anestetik ajanlara ve/veya süksinilkoline maruz kalmasıyla başlar.^{1,2}

Anestezi, hipertermi ve kalıtsal geçiş arasındaki bağlantı ilk defa 1960 yılında fark edilmiştir.

* Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, SİVAS.

** Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Bilim Dalı, SİVAS.

*** Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji Bilim Dalı, SİVAS.

Denborough,³ aynı aileden on kişiden fazla üyenin anestezi esnasında öldüğünü ve ölümlere kalıtsal dominant geçiş özelliği gösteren doğumsal metabolizma bozukluğunun neden olduğunu varsaymıştır. Kalew ve Britt⁴ iskelet kaslarının kasılabilirliğini in vitro deneylerle araştırmışlar ve köpek kaslarının kloroforma maruz kaldığında kasıldığını bulmuşlar. Bu çalışma MH'ye yatkınlığı olan hastaların kaslarının kafeine maruz kaldığında aşırı kasıldığını anlaşılmaya öncülük etmiştir. Takip eden yılda Ellis ve ark.⁵ benzer sonucu halotan ile elde etmişlerdir. Çok önemli bir gelişme dantrolene sodyumun MH'ye yatkın domuzlarda sendromun klinik durumunu değiştirdiğinin ve önlediğinin bulunması olmuştur.^{6,7}

MH'ye yatkın kişilerdeki primer defekt, yaygın olarak ryanodin reseptörü (RyR1) olarak bilinen kalsiyum serbestleştirici kanallardadır.⁸ MH'yi tetikleyen ajan, RyR1 aktivitesini arttırmakta, kalsiyum iyonu regülasyonunu bozmakta ve sonuç olarak da kaslarda sürekli kasılmaya ve hipermetabolizmaya neden olmaktadır.⁸

MH erkeklerde daha yaygındır. Ne aile hikayesi ne de daha önceden anestetik ajana maruz kalma hekime güvenilir bilgi vermemektedir. MH oluşan hastaların yaklaşık yarısı daha önceden aldıkları anestezide herhangi bir sorun yaşamamışlardır. Sendromun bebeklerde ve hamilelerde olumsuz fetal etkisinin olmadığı rapor edilmiştir.^{9,10} Uygulanma şekline bağlı olarak tetikleyici ajanın MH'ye yatkın kişilerde kullanılması sendromun oluşmasına neden olabilmektedir. MH'ye yatkın bazı kişilerde, 3,4-metilendioksi metamfetamin (MDMA=ekstazi olarak da bilinir) gibi belli bazı ilaçlar kullanıldığında ateş basması, rhabdomyolizis, hipertermi ve asidoz gelişebilmektedir. Bu klinik koşullarda hiperkalemi, asidozis ve/veya hipertermiye bağlı olarak kalp krizi de gelişebilir.

MH, anestezinin komplikasyonu olarak ilk tanımlandığı zaman, ölüm oranı yaklaşık olarak %70 idi. Bugün dantrolenin zamanında uygulanması, bulgular, teşhis testleri hakkında bilgilendirilmeler ile ölüm oranı %5'in altına çekilmiştir.¹¹

Patofizyolojisi

MH'ye yatkınlık kalıtsaldır; insanlarda bu durum otozomal dominant iken, domuzlarda otozomal resesif özellik göstermektedir.

Tetikleyici ajanın uygulanması (halojenli anestetik ajanlar ve/veya süksinilkolin) sarkoplazmik retikulumdan serbest kalsiyumun kontrolsüz salınımına yol açar. Hatta

MH'ye yatkınlığı olan bazı kişilerde sıcak ortamda yapılan aşırı egzersizler, enfeksiyonlar, nöroleptik ilaçlar ve infantlarda yüksek ateş de MH krizini tetikleyebilmektedir.¹² Aşırı sıcaklık durumunda, fosfor-31 nükleer magnetik rezonans spektroskopisi yöntemi kullanılarak yapılan incelemede, sadece halotan ve kafeinin in vitro koşullarda MH'ye yatkınlığı olan kişilerin kaslarının kasılabilirliğini arttırmadığı aynı zamanda anoksia ve iskeminin de in vitro ve in vivo koşullarda MH'ye yatkın kişilerin kaslarında benzer yolla kas metabolizmasını arttırdığı gösterilmiştir.¹³ RyR1 üreten sorumlu gen 19. kromozom üzerindedir.¹¹ Aynı zamanda aynı gende olan mutasyon santral-core hastalığını da oluşturmaktadır ki bu hastalığı olanlarda MH krizinin oluşması yatkınlığı artmaktadır.¹¹

MH'ye yatkın kişilerde, RyR1 istirahat döneminde normalden daha fazla açıktır, bu da kalsiyum iyonu yükleme kapasitesinin ve yükleme hızının %50 azalmasına neden olmaktadır. MH'ye yatkın kişilerde miyoplazmik kalsiyum iyonunun (Ca^{+2}) aniden yükselmesi kritik olaydır; hücre içi Ca^{+2} salınım hızı normal bir kişinkinden 3 kez daha fazladır. Sitoplazmik Ca^{+2} salınım eşiği MH'ye yatkın domuzlarda sağlıklı domuzlara nazaran çok daha düşüktür.¹⁴ Bu mekanizmalar aktin ve myozin arasındaki iletişimi devamlı kılmaktadır ve kas kasılması devamlı olmaktadır. Ayrıca biyokimyasal yollarla salınan kalsiyumun tekrar alınmasına çalışılmaktadır. Bu da ATP'nin yıkılmasına, laktik asidoza, hiperkarbiye ve hipertermiye neden olmaktadır.¹⁵

Hücre içi kalsiyum seviyesinin artmasını açıklamaya çalışan farklı teoriler de sunulmuştur. İnositol-1, 4-trifosfat (IP3), dihidroprimidin reseptörlerini açan ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımına neden olan ikinci bir hücre içi mesajcıdır. İn vitro çalışmalar, IP3-bağımlı Ca^{+2} salınımının MH'ye yatkın kişilerde çok daha fazla etkili olduğunu ve dantrolenin bu etkiyi ortadan kaldırdığını göstermiştir.¹⁶ Buna ek olarak IP3'ün bazal seviyesinin MH'ye yatkın kişilerde daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁷

Serotonin (5-HT) plazma konsantrasyonlarının stres boyunca ve halotanla indüklenen MH'li domuzlarda arttığı bulunmuştur.¹⁸ Spesifik bağlayıcılarla, iskelet kaslarındaki 5-HT reseptörlerinin direkt stimülasyonunun MH'yi başlatabileceği belirtilmektedir. 5-HT agonist ve antagonistlerinin kullanılması ile elde edilen sonuçlara göre 5-HT sisteminin MH gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Bütün bunlara rağmen, MH krizini tetikleyen durumun ne olduğu tüm açıklığıyla ortaya

konulamamıştır.²⁰ Klasik MH'de iskelet kasları, devamlı kasılı kalmaları nedeniyle, oluşan hipermetabolizmanın primer yeri olarak görülmektedir. Bu durum vücudun ATP kullanımını arttırmakta, aynı zamanda metabolizmayı stimüle etmesi ile de karbondioksit üretimi ile beraber laktik üretilmesine ve respiratuar asidozise öncülük etmektedir. Generalize iskelet kası sertliği göstermekte ve kaslar uzun süre ATP üretememektedir ki ATP'nin tekrar üretilmesi MH'nin geri dönüşümü için çok önemli bir basamaktır. ATP kaynaklarının tüketilmesi sonucu iskelet kası hücresi bozulmaya başlar, potasyum, kalsiyum, kreatinin kinaz ve myoglobin hücre dışı sıvıya sızar. Kas hücrelerinin potasyum kaybetmesi, metabolik asidoza ve kardiyak aritmiye neden olur. Kas nekrozu sonucu, mikroskobik alanlarda oluşan kas hücresi yıkılması ile salınan myoglobin myoglobinüriye, damar içi koagülasyonun yayılmasına ve muhtemelen böbrek yetmezliğine neden olur.²¹

Vücut ısısı çevrenin ısısı ile ilişkilidir, hastanın ilk vücut sıcaklığı ve vazokonstriksiyonun derecesi vazodilatasyona karşıdır. Sekonder sistemik bulgular kardiyak aritmi, damar içi koagülasyonun yayılması ve böbrek yetmezliğidir. Ölüm kalp krizi, beyin hasarı, internal hemoraji veya diğer organ sistemlerinin yetmezliği sonucu oluşabilir.²¹

Anestetiklere bağlı olmayan MH'nin klinik seyri

MH sadece anestezi uzmanlarının değil aynı zamanda nörologist, dahiliye uzmanı, böbrek uzmanı vs. gibi farklı alandaki uzmanların da ilgi alanına girmektedir. Çünkü MH'li myopatinin kalp krizi, çeşitli tetikleyici ajanlara bağlı oluşan aşırı rhabdomyolizis, kronik olarak yüksek olan CK seviyesi, kas ağrıları, nöroleptik malignant sendromu (NMS) ve ani infant ölümlü (SID) gibi birbirinden farklı klinik oluşum şekilleri de vardır.¹⁰ MH'ye benzeyen hastalıklar Tablo I'de sunulmuştur.

Tedavisi

Teşhis konulduğunda derhal tetikleyici ajanın uygulanması durdurulmalı ve %100 oksijen uygulanmasına başlanmalıdır. Normalin 2-3 katı kadar daha fazla hiperventilasyon yapılır. Gerekliyse opioidler, sedatifler ve nondepolarize kas gevşeticiler kullanılarak anestezinin devamlılığı sağlanır. Derhal 2.5 mg/kg dozajla dantrolen sodyum bolus olarak uygulanır, MH kriz bulgusu ortadan kalkana kadar da uygulanmaya devam edilir. Sonraki 24 saat boyunca 10 mg/kg dozajla dantrolen sodyum gönderilmeye devam edilir.²⁰ Eğer 20

Tablo I. MH'yi taklit eden hastalıklar

1. Tiroid fırtınası
2. Nöroleptik malignant sendromu
3. İatrojenik ısı artışı
4. Feokromositoma
5. Sepsis
6. Hipoksik ensefelopati
7. Myopatili hastada ani kalp krizi

mg/kg'lık dozajla başarı sağlanamıyor ise konulan teşhis yeniden gözden geçirilmelidir.²⁰ Bikarbonat ile yaşamı tehdit eden asidoz tedavi edilir. Eğer aritmi oluşur ise kalsiyum kanal blokörleri kullanılmamalıdır. Bu tip aritmiler asidoz ve hiperkalemi tedavisine cevap olarak gelişir. Ventriküler aritminin tedavisinde lidokain kabul edilebilen bir ilaçtır.

Gerekliyse hasta farklı teknikler kullanılarak soğutulur. Güçlendirilmiş hava ve gezici su invaziv olmayan tekniklerdir; eğer bunlar yeterli olmaz ise peritoneal lavaj veya hastanın buzlu suya batırılması düşünülmelidir.²² Vücut ısısı 38°C'ye düştüğünde soğutma işlemi durdurulmalıdır; çünkü ısı düşmesinin devam etmesi ihtimali vardır. Soğuk intravenöz sıvılar da uygulanabilir. Eğer akut epizod dantrolen tarafından durdurulamamış ise metabolik asidoz için bikarbonat kullanılabilir. MH krizinde oluşan aritmilerin tedavisinde kalsiyum kanal blokörlerinin hiçbir gerekliliği yoktur ve kullanımları da kontrendikedir. Bu ilaçlar yüksek doz dantrolen ile etkileşime girerler ve ciddi hiperkalemiye ve kalp krizine neden olabilirler.²³ Hiperkalemi yaşamı tehdit edebilir; glukoz, insülin, bikarbonat, hiperventilasyon ve kalsiyum kullanılarak derhal tedavisi yapılmalıdır. Rhabdomyolizis hidrasyon ile tedavi edilebilir, eğer gerekliyse diüretikler de kullanılabilir.

Hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra en az 36 saat daha dantrolen uygulanmaya devam edilir. 48 saat içinde hastaların %25'inde MH'nin tekrar oluştuğu rapor edilmiştir.

Laboratuvar testleri derhal yapılmalı ve belli aralıklarla tekrar edilmelidir. Kriz boyunca daha sık olmak üzere arteriyel ve venöz kan gazları, elektrolitler, koagülasyon parametreleri değerlendirilmelidir. Myoglobinürinin acil kontrolünde haeme testi yapılır ve kırmızı kan hücrelerinde ürün aranır. Eğer haeme testi pozitif ve kırmızı hücreler görülmemiş ise myoglobinüri durumu düşünülür. Her

12-24 saatte bir CK seviyesi belirlenmelidir; çünkü kriz epizodundan sonraki 14. saatte CK en üst seviyeye çıkmaktadır. MH krizinin tedavisi Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II. Malignant hipertermi krizinin tedavisi

Teşhis
1. Tanımlanamayan, beklenmeyen Et-CO ₂ artışı (en hassas indikatördür)
2. Tanımlanamayan, beklenmeyen taşikardi ve masseter kas spazmı (genellikle karbon dioksit artışını takiben oluşur)
3. Respiratuar asidoz ve metabolik asidoz
4. İskelet kas sertliği
5. Isının yükselmesi (genellikle geç bulgusudur)
6. Laboratuvar bulgularının anormalliği: kan-koagülasyon profili, elektrolitler, arteriyel kan gazı, kreatinin kinaz, ürine- myoglobin
Tedavisi
1. Etken inhalasyon ajanının ve süksilin kolinin uygulanması durdurulur
2. Et-CO ₂ miktarını azaltmak için dakikalık ventilasyon artırılır
3. Yardım istenir
4. Başlangıç dozu olarak 2,5mg/kg'lık dantrolen uygulanır. Tavsiye edilen üst limit 10mg/kg'dır, fakat gerek görürse daha da fazla verilebilir.
5. Eğer hipertermi varsa soğutma işlemlerine başlanır: kasık bölgesine, boyuna ve koltuk altına buz paketleri konulur. Buzlu solusyon ile nazogastrik lavaj yapılır. 38,5°C'ye gelindiğinde soğutma işlemi durdurulur.
6. Gerekli ise aritmi tedavisi yapılır. Kalsiyum kanal blokörü kullanılmaz.
7. Kan gazlarını, elektrolit durumunu, CK, koagülasyon durumunu, kan ve ürin myoglobin'i tespit edilir: değerler her 6-12 saatte bir kontrol edilmeli. Eğer gerekli ise hiperkalemi tedavisi için hiperventilasyon, glukoz ve insülin kullanılmalı.
8. 24-48 saat boyunca her 4-8 saate bir 1mg/kg dantrolen uygulamaya devam edilmeli
9. Mannitol, furosemis, sıvı kullanarak idrar çıkışını 2ml/kg/saat olacak şekilde temin edilmeli.
10. İnvazif kontrolün ve mekanik ventilasyonun devam etme durumu değerlendirilir

Dantrolen Sodyum

İlk olarak antibiyotik olarak üretilen dantrolen sodyumun hayvanlarda kas zayıflığına neden olduğu bulunmuştur. Kas zayıflığının sebebinin sarkoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salınımının inhibe edilmesi olduğu belirtilmiştir.²⁴ Akut malignant hipertermi krizinin spesifik tedavisi, dantrolen kullanılmasıdır. Bunun yanında nöroleptik malignant sendrom gibi diğer etyolojik nedenlere bağlı oluşan yaşamı tehdit edici durumların da ilk müdahalesinde ve çeşitli ilaçların aşırı dozda kullanılması ile oluşan hipertermide de kullanılmaktadır.

Oral dantrol 1967 yılında serebral palsy ve benzer hastalıklarda görülen kas spazmlarının tedavisinde kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir. İlk defa 1975 yılında MH gelişen domuzda etkili olduğu rapor edilmiştir.¹² Bununla beraber hem çözünürlük özelliğinin zayıf olması hem de oral alınan ilaçların kapsüllerinin ilaçların çözünürlüğünü oldukça azaltmasından dolayı 1979 yılında I.V. kullanım için liyofilize formu üretilmiştir.

Dantrolenin yarılanma ömrü yaklaşık 9 saattir. Hamilelik veya işlem öncesi diazepam veya fenobarbitol gibi ilaçların kullanılması bu süreyi belirgin biçimde

değiştirmektedir.²⁵ İlaç primer olarak KC de 5-hidroksidantrolene metabolize edilerek idrarla atılmaktadır. Farmakolojik olarak 5-hidroksidantrolen ana maddenin yaklaşık olarak yarı aktivitesine sahiptir ve yarılanma süresi de yaklaşık 15 saattir. Farmakokinetik durumlar, pediatrik hastalarda da aynıdır. Dantrolenin direkt moleküler hedefi RyR1'dir.

Dantrolen, Ca⁺² salınımını bloke eder, muhtemelen bunu Ca⁺² ve kalmodulin arasındaki etkileşimi sınırlandırarak yapmaktadır.¹ Dantrolen MH reaksiyonunun oluşumunu tamamen önleyemez; fakat Ca⁺² salınımını engelleyerek kas tonusunun artmasını sağlayan eşik değere ulaşmasını engeller.

MH'ye yatkınlığın değerlendirilmesi

1970'lerin ortasından beri MH'nin diagnostik testi, hastalardan alınan kas hücrelerinin in vitro olarak farklı konsantrasyonlarda kafein ve halotan ile muamelelerde bulunması ile oluşan kasılmalar ölçülerek yapılmaktadır. Bu yöntemle göre testler kafein-halotan kasılma testi (CHCT) veya in vitro kasılma testi (IVCT) olarak adlandırılmaktadır. Bu test MH'ye yatkınlığın değerlendirilmesinde standart testtir.

Bugün dünyada 40 tane MH merkezi vardır ve bunların 11 tanesi Amerika ve Kanada'dadır. Amerika Birleşik Devletlerinde bu testlerin yapılması için hastanın vermesi gereken miktar 2500 dolardan fazladır. Çoğu sağlık sigortası bu miktarı karşılamaktadır.

Test, vastus lateralis veya vastus medialis kasından alınan yaklaşık 2 gr kas üzerinde yapılmaktadır (biyopsi ile test arasında en fazla 5 saat olmalıdır). Hastada genel anestezi veya femoral sinir bloğu ile veya bunun varyanslarından biri ile hissizlik sağlanır. Tüm hastalarda kullanılan anestetik MH'ye yatkın kişiler için güvenilir olandan seçilmelidir. Lokal anesteziğin doğrudan kas içine infiltrasyonu dokunun cevabını etkileyeceğinden kontrendikedir. Genellikle 5 yaş altı çocuklarda, büyük miktarda kas gerektiğinden, biyopsi işlemi tavsiye edilmemektedir.

Avrupa ve Kuzey Amerika olmak üzere iki farklı test yöntemi vardır. Avrupa yönteminde kas halotana aralıklı olarak maruz bırakılırken, Kuzey Amerika yönteminde doğrudan %3'lük halotana maruz kalmaktadır ve Avrupa yönteminde her bir ilaç için iki kas hüzmeye gerekirken Kuzey Amerika yönteminde her bir ilaç için 3 kas hüzmeye gerekmektedir. Kuzey Amerika test sisteminde kafeine ve halotana pozitif cevap verilmesi;

ama ikisine birden pozitif cevap vermese de MH'ye yatkın olarak nitelendirilirken, Avrupa testinde bu durum şüpheli olarak görülmektedir. Yine de bu tip hastalar sanki MH'ye yatkınmış gibi tedavi edilmelidirler.²⁶

Bu standart test protokollerinin hassaslığı %97-99 ve spesifitesi %89-90 arasındadır.²⁷ Klorokrezol (4-kloro-m-cresol) ve ryanodine (RyR1'in spesifik bağlayıcısı) gibi diğer farmakolojik ajanlar da bazen kullanılmaktadır, spesifisiteyi %100'ün altındadır.

MH'nin teşhisi için farklı yeni yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılmaktadır.²⁸ Moleküler genetik, biyokimya ve hücre fizyolojideki önemli gelişmeler bu sonucu doğurmuştur. Bu yaklaşımlardan bazıları, az miktarda kas hücrelerinin alınıp hücre kültüründe çoğaltılmasıdır. Spesifik boyaların kullanılmasıyla, halotan, kafein veya diğer ilaçların neden olduğu hücre kalsiyum salınımı ile ilgili oluşan değişiklikler görülebilmektedir. MH'ye yatkın hastalardan alınan hücreler kalsiyumu fazla serbestleştirmektedir, bununla birlikte kafein veya klorokrestale maruz kaldıklarında pH'de oldukça fazla düşüş olmaktadır. B-lenfositlerinin de kas hücreleri kadar ryanodin reseptör alanları (kalsiyum serbestleştirici kanal) olduğu bulunmuştur. MH'li kaslardan alınan B lenfositler normaleri ile karşılaştırıldığında kafein ve diğer kalsiyum serbestleştirici ajanlara maruz kaldıklarında hücre kalsiyum seviyelerinde değişiklik göstermektedirler.

MH'ye yatkın kişiler enerji sarf ettiklerinde yüksek enerjili fosfatları daha fazla tüketmektedir ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında pH düşüşü daha fazla olmaktadır.

Bir grup araştırmacı da kafeinin kas hücrelerine in vivo enjeksiyonunun CO₂ çekişinde ve H⁺ iyonunun oluşumunu MH yatkın kişilerde belirgin arttırdığını göstermiştir.²⁹ Moleküler genetik testler tekrarlanabilir, oldukça spesifik ve sadece çok ufak biyolojik materyale gereksinim duyan, ayrıca göreceli olarak daha ucuz olan oldukça avantajlı bir metottur.

1990'ların başlarında yapılan araştırmalarla iskelet kaslarındaki Ca⁺² serbestleştirici kanalları kodlayan gendeki mutasyonların, MH'ye yatkınlıktan önemli ölçüde sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu gende olan 40'dan fazla mutasyonun MH'ye yatkınlığı arttırdığı bununla beraber diğer genlerin de MH'ye yatkınlığa neden olduğu; fakat bu sayının çok az olduğu belirtilmiştir.

Avrupa merkezlerinde moleküler genetik analizinin kullanılması ile başarılı sonuçlar alınması MH hikayesi

olduğu bilinen kişilerde invaziv biyopsi tekniklerinin kullanılmasını azaltmıştır.

Diş hekimliği ve malignant hipertermi

Ağrı, sadece doku hasarı veya uyarı sonucu oluşan bir olay değildir. Ağrı aynı zamanda korku ve anksiyete ile ilişkili olarak oluşabilen fizyolojik bir hadisedir. Anksiyete ve stres açık biçimde ağrı eşliğini düşürmektedir.

Ağrıyı ortadan kaldırmak için emosyonel ve motivasyonel faktörlerden de faydalanılmaktadır. Tüm hastaların korku, stres ve anksiyete durumları belki de özellikle MH'ye yatkınlığı olan hastalarda anlaşılmalıdır. Geçmişte MH hastaları ile bağlantılı kötü tecrübeler yaşanmış ve bu hastaların herhangi bir lokal anestetikten olumsuz etkileneceği görüşü hakim olmuştur; hatta güvenli olur gerekçesi ile bu hastaların bazılarında daha az etkili daha toksik lokal anestetikler kullanılmıştır.³⁰ Bunun sebebi de modern, etkili amid tip lokal anestetiklerin kas hücrelerinde bulunan kalsiyum taşıma sistemini olumsuz etkilemesi olarak düşünülmekteydi ki bu sistem MH reaksiyonunu tetikleyen sistemin benzeridir.³⁰ Epinefrin (veya adrenalin) de benzer etkiye sahiptir.

Ester tip lokal anestetiklerin bu tip etkileri yoktur.³⁰ Ester tip lokal anestetiklerin, diş hekimliğinde uzun süreli işlemlerde kullanılması tavsiye edilmez; çünkü dişlerde ve kemikte ağrı blokajı yapmaz, bunun yerine çevre diş eti dokularında uyuşukluk sağlar.

Her ne kadar MH'nin tetiklenmesinde stresin major rol oynadığı kesinleşme de, stresi ve anksiyeteyi dental tedavi öncesinde ve esnasında minimumda tutmak akıllıca olacaktır.³⁰ Buna göre MH'ye yatkın diş hastalarının tedavisinde ağrının, stresin ve anksiyetenin kontrol altına alınması çok büyük önem arz etmektedir. Bunun için de yapılacak en iyi şey lokal anesteziyi sağlamasıdır, bununla beraber elektronik anestezi, hipnoz ve akupunktur gibi diğer seçenekler de göz önünde tutulabilir.³⁰ Stresiz bir ortamın diş hekimi tarafından sağlanması ile ofiste hasta tedavisi daha rahat yapılabilir. Stresli hastalarda sedasyon yapılarak işleme başlanabilir.³¹

Lokal anestetikler doğal yapılarına göre amidler (lidokain, bupivakain) ve esterler (prokain, tetrakain) olmak üzere iki farklı gruba ayrılmaktadır. Ester lokal anestetikler zaten MH'ye yatkın hastalarda güvenli olarak tanımlanmaktadır, ama 1960'ların sonlarında amid lokal anestetiklerle yapılan bir deneyde amid tip lokal anestetiklerin kurbağa kas hüzmelerinde kafeine

bağlı kasılmaları etkilemesinden dolayı güvensiz olarak tanımlanmaktaydı.³⁰

1980'lerde hem insanlardan hem de hayvanlardan elde edilen bulgulara göre amid lokal anestetiklerin güvenilir olduğu ifade edilmiştir.³⁰ MH'ye yatkın domuzlara amid lokal anestetikler verilmiş; fakat MH reaksiyonu gelişmemiştir; MH şüpheli birçok hastaya amid tip lokal anestetik verilmiş; fakat hiçbirisinde MH reaksiyonu geliştiğine dair herhangi bir olay rapor edilmemiştir.³⁰ Pek çok MH test merkezi, kişilerden kafein halotan testi için kas örneği alırken amid tip lokal anestetiklerle anestezi sağlamaktadır. Amid tip lokal anestetiklerin güvenilir olduğu kesinleşmiştir; fakat adrenalinin eklenmesi güvenilir midir? Tekrar hem insan hem de hayvan çalışmalarına bakmak gerekmektedir. MH şüpheli domuzlara intravenöz adrenalini solusyonu verilmiş ve MH reaksiyonu oluşmadığı gözlenmiştir.³⁰ MH şüpheli domuzlara MH reaksiyonunu tetikleyen anestetik verilmiş aynı zamanda adrenalini de uygulanmış ve adrenalini MH reaksiyonunu şiddetlendirmedeği gözlemlenmiştir.³⁰

MH şüpheli domuzlar üzerinde lokal anestetikler ve adrenalini yapılan deneyler ve aynı zamanda adrenalini ihtiva eden lokal anestetiklerin insanda uygulanması sonucu gözlemlenen klinik tecrübeler göre adrenalini ihtiva eden lokal anestetikler MH şüpheli hastalarda kesinlikle güvenilirlerdir.^{32,33}

Sonuç olarak diş hekiminin uygulayacağı lokal anestetiklerin her hangi bir riski bulunmamaktadır. Bunun yanında hastanın stressiz veya en azından daha az stresli olmasını sağlamak diş hekiminin en önemli görevidir. Stresi azaltmak için de sedatif ilaçlar rahatlıkla kullanılabilir. MH için güvenli ve tetikleyici ajanlar Tablo III'te sunulmuştur.

Literatür taramasında diş hekimisi ofisinde MH krizi geliştiğine dair her hangi bir rapor bulunmamakla beraber, genel anestezi altında yapılan ortognatik cerrahi ameliyatında ve pediatrik hastaya inhalasyon anestezi uygulanması sonucu MH krizi oluştuğuna dair raporlar bulunmuştur.^{34,35}

Hastanın bilgilendirilmesi

İnsanlarda MH'ye yatkınlık otozomal dominant geçiş göstermektedir. Ne aile hikayesi ne de daha önceden anestezi alınmış olması güvenilir değildir. MH'ye yatkın kişilerin birinci derecede akrabalarında da %50 ihtimalle MH'ye yatkınlık vardır.²¹ Olası yatkın

hastalar ve bu hastaların akrabaları, MH krizinin oluşumunu önleyici metotlar konusunda bilgilendirilmelidirler.

Tablo III. MH için tetikleyici ve güvenli ajanlar

Tetikleyici Ajanlar
1. Depolarize edici kas gevşeticileri
I. Süksilinkolin
2. Uçucu anestetik ilaçlar
I. Halotan
II. Isofluran
III. Enfluran
IV. Sevofluran
V. Methoxyfluran
VI. Desfluran
Güvenli Ajanlar
1. Tüm non-depolarize kas gevşeticileri
I. Vecuronium
II. Rocuronium
III. Tubocurarin v.s.
2. Nitroz Oksit
3. İntravenöz anestetikler
I. Ketamin
II. Propofol
III. Etomidat
IV. Thiopental
4. Vazopresörler
I. Noradrenalin (norepinefrin)
II. Adrenalin (epinefrin)
III. Dopamin
IV. Dobutamin
5. Diğerleri
I. Lokal anestetikler
II. Opioidler
III. Benzodiazepinler
IV. Barbitüratlar

Genel anestezi eldesinde güvenli ilaçların kullanıldığı ve dantrolenin kesinlikle elde olacağı söylenmelidir. MH reaksiyonunun oluşabileceğinden şüphelenilen kişilerle ilgili olarak, sorumlu anestezi uzmanı ile konsültasyon yapıp detaylı anamnez alınmalıdır.²⁴ Hastalar MH riski açısından yeterli biçimde bilgilendirilmelidir.

Diagnostik testler pahalı ve invaziv olduğundan dolayı, herhangi bir şüphe durumunda hasta MH yatkın biri gibi değerlendirilir ve o şekilde tedavisi yapılır.

Örneğin suksinilkolinin uygulanmasından sonra hastada masseter kas sertliği var ise şunlar göz önünde tutulmalıdır. MH'nin diğer bulguları oluşmamıştır, çünkü;

- a. MH'ye yatkınlığı olmayan hastaların %50 sinde masseter spazmı oluşur.^{36,37}
- b. Uygulanması durdurulan anestezi (dentrolen tedavisi ile veya tedavisiz) diğer semptomların oluşumuna izin vermez.
- c. Hasta yatkındır, ancak MH tetiklenmemiştir.

Hastaya yaklaşık olarak %50 oranında yatkınlık riskinin olduğu ve teşhisin belirlenmesi için kas biyopsisinin yapılması gerektiği söylenmelidir.

SONUÇ

MH iskelet kas hücrelerinin yaygın olmayan, yaşamı tehdit edici, aktif farmakolojik bir hastalıktır. Yatkın kişilerin halotanlı gaz anestetiklerine, depolarize kas gevşeticilerine maruz kalmaları sonucu hipermetabolik reaksiyon olduğu, stoplazmik serbest kalsiyumun kontrolsüz salınmasına ve ardarda sistemik organ yetmezliğine neden olan bir durumdur. Moleküler genetik, iskelet kası ryanodin reseptörünü kodlayan 19. kromozomunun MH'ye yatkınlığa neden olduğunu göstermiştir.

Klasik akut MH krizinde, artmış Et-CO₂, iskelet kası rijiditesi, taşikardi, hipertermi ve asidozis bulguları vardır; şayet tedavi edilmezse ölüme öncülük eder. Tetikleyici ajanın hemen kesilmesi, destek oksijenasyon, asidozisin ve elektrolit anormalliğinin düzeltilmesi, aritminin tedavisi, soğutma ve dantrolenin uygulanması terapinin en büyük basamaklarıdır. RyR1, dantrolenin direkt moleküler hedefidir. Morbidite ve mortalite oranını daha da düşürmek için, anestezi uzmanı MH krizi hakkında çok iyi bilgilendirilmelidir. Diş hekimliği açısından hekimin göz önünde bulundurması gereken en önemli şey stressiz, son derece rahat ve çok iyi lokal anestezinin sağlandığı bir ortamın oluşturulmasının gerekliliğidir. Artık çok iyi bilinmektedir ki amid tip lokal anestetikler ve adrenalini lokal anestetiklerin MH krizini tetikleme gibi her hangi bir yan etkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Jurkat-Rott K, McCarthy T and Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle and Nerve* 2000; 23: 4–17.

2. O'Sullivan GH, McIntosh JM and Heffron JJ. Abnormal uptake and release of Ca⁺² ions from human malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 1479–1485.

3. Denborough MA. Anaesthetic deaths in a family (letter). *Lancet* 1960; 2: 45.

4. Kalow W, Britt BA and Terreau ME. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 1970; 2: 895–898.

5. Ellis FR, Harriman DG and Keaney NP. Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 1971; 43: 721–724.

6. Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 1975; 47: 62–65.

7. Austin KL and Denborough MA. Drug treatment of malignant hyperpyrexia. *Anaesth Intensive Care* 1977; 5: 207–213.

8. Kolb ME, Horne ML and Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1982; 56:254–262.

9. Sewall K, Flowerdew RM and Bromberger P. Severe muscular rigidity at birth: malignant hyperthermia syndrome? *Can Anaesth Soc J.* 1980; 27: 279–282.

10. Faust DK, Gergis SD and Sokoll MD. Management of suspected malignant hyperpyrexia in an infant. *Anesth Analg* 1979; 58: 33–35.

11. MacLennan DH, Duff C and Zorzato F. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990; 343: 559–561.

12. Michael Denborough. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998;352: 1131-1136

13. Foster PS, Hopkinson K and Denborough MA. P-NME spectroscopy: the metabolic profile of malignant hyperpyrexia porcine skeletal muscle. *Muscle Nerve* 1989;12:390–396

14. Ohnishi ST, Taylor S and Gronert GA. Calcium-induced Ca⁺² release from sarcoplasmic reticulum of pigs susceptible to malignant hyperthermia. The effects of halothane and dantrolene. *FEBS Letters* 1983; 161:103–107.

15. Mickelson JR and Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation–contraction coupling. Ca⁺² release channel, and cell Ca⁺² regulation defects. *Physiol Reviews* 1996; 76: 537–592.

16. Lopez JR, Perez C and Linares N. Hypersensitive response of malignant hyperthermia-susceptible skeletal muscle to inositol 1,4,5-triphosphate induced release of calcium. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995; 352: 442–446.

17.Scholz J, Steinfath M and Roewer N. Biochemical changes in malignant hyperthermia susceptible swine: cyclic AMP, inositol phosphates, alpha 1, beta 1- and beta 2-adrenoceptors in skeletal and cardiac muscle. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 575–583.

18.Gerdes C, Richter A and Annes R. Increase of serotonin in plasma during onset of halothane-induced malignant hyperthermia in pigs. *Eur J Pharmacol* 1992; 220: 91–94.

19.Wappler F, Roewer N and Kochling A. Effects of the serotonin2 receptor agonist DOI on skeletal muscle specimens from malignant hyperthermia-susceptible patients. *Anesthesiology* 1996; 84:1280–1287.

20.Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 632–652.

21.Ali SZ, Taguchi A and Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2003;17:519-533

22.Plattner O, Kurz A and Sessler DI. Efficacy of intraoperative cooling methods. *Anesthesiology* 1997;87: 1089–1095.

23.Abraham RB, Adnet P and Glauber V. Malignant hyperthermia. *Post Med J* 1998; 74:11–17.

24.Ellis KO and Bryant SH. Excitation–contraction uncoupling in skeletal muscle by dantrolene sodium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1972; 274: 107–109.

25.Ward A, Chaffman MO and Sorkin EM. Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. *Drugs* 1986; 32: 130–168.

26.Loke J and MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca^{+2} release channels. *Am J Med* 1998;104:470-486

27.Allen GC, Larach MG and Kunselman AR. The sensitivity and specificity of the caffeine–halothane contracture test: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS. *Anesthesiology* 1998; 88: 579–588.

28.Rosenberg H, Antognini JF and Muldoon S. Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2002; 96:232–237.

29.Anetseder M, Hager M and Muller CR. Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia by use of a metabolic test. *Lancet* 2002; 359: 1579–1580.

30.<http://www.mhacanda.org/dentistry>

31.Haas DA, Young ER and Harper DG. Malignant hyperthermia and the general dentist: current recommendations. *J Can Dent Assoc* 1992; 58:351-352

32.Dershwitz M, Ryan JF and Guralnick W. Safety of amide local anesthetic in patients susceptible to malignant hyperthermia. *J Am Dent Assoc* 1989;118:276–280

33.Minasian A and Yagiela JA. The use of amide local anesthetics in patients susceptible to malignant hyperthermia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:405–415

34.Monaghan A and Hindle I. Malignant hyperpyrexia in oral surgery: case report and literature review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:190-193

35.Steelman R and Holmes D. Outpatient dental treatment of pediatric patients with malignant hyperthermia: report of three cases. *ASDC J Dent Child* 1992;59:62-65

36.Hackl W, Mauritz W, Schemper M, Winkler M. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility: statistical evaluation of clinical signs. *Br J Anaesth* 1990; 64: 425–429.

37.Rosenberg H and Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. *Anaesth Analg* 1986; 65: 161–164.

Yazışma Adresi:

Dt. Fatih Özan

Cumhuriyet Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

58140 Kampüs / SİVAS

Tel : 0 346 2191010 / 2798

Fax : 0 346 2191237

E-posta : fozan@cumhuriyet.edu.tr