

İKİ YAŞINDAKİ BİR ÇOCUKTA KONJENİTAL PSÖDOKOLİNESTERAZ ENZİM EKSİKLİĞİNE BAĞLI UZAMIŞ APNE

Prolonged Apnea Due To Kongenital Pseudocholinesterase Deficiency In A Two Years Old Child

Mustafa ÖZGÜR, Müge ÇAKIRCA**, Halil İbrahim EKEN****

**Antakya Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, HATAY*

***Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ANKARA*

****Antakya Devlet Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, HATAY*

ÖZET

Mivakuryum, plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edilen klinik uygulamalarda özellikle endotrakeal entubasyon düşünülen kısa cerrahilerde sıklıkla tercih edilen kısa etkili nondepolarizan nöromuskuler bir ajandır. Bu makalede, genel anestezide mivakuryum uygulanımı sonrası uzamış apne gelişen ve konjenital psödokolinesteraz eksikliği (serum düzeyi 1658 IU/L, normal: 4000-11.000 IU/L) tespit edilen olgu sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELELER:

Mivakuryum, psödokolinesteraz eksikliği, uzamış apne

SUMMARY

Mivacurium is a short-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agent hydrolyzed by plasmacholinesterase, especially used for endotracheal intubation for short time surgeries. In this article a case of prolonged apnea after mivacurium administration and kongenital pseudocholinesterase deficiency (serum level of pseudocholinesterase was 1658 IU/L, normal: 4000-11.000 IU/L) was reported.

KEY WORDS:

Mivacuryum, pseudocholinesterase deficiency, prolonged apnea

Geliş Tarihi / Received: 14.05.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 23.06.2013

GİRİŞ

Mivakuryum, klinik uygulamalarda özellikle endotrakeal entübasyon düşünülen kısa cerrahi işlemlerde sıklıkla tercih edilen ve plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edilen kısa etkili nöromuskuler bir ajandır. Mivakuryum bir benzil izokinolin türevidir. İndüksiyon ajanı olarak verildiğinde $0,2 \text{ mg/kg}^{-1}$ dozunda 2-2,5 dakikada trakeal entübasyon için uygun kas gevşemesini sağlar. Nöromuskuler blok süresi ise doza bağlı olarak değişebilmektedir (1).

Hızlı etki başlangıçlı, nondepolarizan bir nöromuskuler bloker olan mivakuryumun ester hidrolizi ile yıkılımı, plazma psödokolinesteraz (Pche) ile yapılır ve bu yıkım yaklaşık 15-30 dakika sürer. Pche, karaciğerde sentezlendikten hemen sonra plazmaya salınan bir enzimdir (2). Yarı ömrü yaklaşık 12 gündür (3). Bu enzimin miktar olarak yetersiz ya da atipik olması ile mivakuryum yıkılımı bozulur, nöromusküler blokajın etkisi devam eder (4). Bu durumda ventilasyonun süresi uzar ve ona eşlik edecek sedasyon da uzun süre devam etmelidir (5). Taze tam kan veya taze donmuş plazma transfüzyonu plazma enzim seviyesini artırarak nöromuskuler blokajın ortadan kalkmasını sağlar ve uzamış apneyi sonlandırır (4).

Bu olgu sunumunda mivakuryum kullanımı sonrası, Pche eksikliği nedeniyle iki yaşındaki bir çocukta gelişen uzamış apne tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elektif şartlarda, inguinal herni nedeniyle opere olacak 2 yaşındaki erkek çocuğa genel anestezi planlandı. Yapılan preoperatif değerlendirmesinde 13 kg, ASA 1, normal gelişimde ve yandaş hastalığı olmayan bir olgu idi. Hastaya sağ koldan 22 G damar yolu açılarak izolyat P infüzyonu başlandı. Elektrokardiyografi (EKG), non invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (sPO₂) monitorize edildi. Anestezi indüksiyonu propofol (2 mg./kg^{-1}), fentanil (1 µg./kg^{-1}), kas gevşemesi ise mivakuryum (0.2 mg./kg^{-1}) ile sağlandı. Hasta 3,5 numara kafsız endotrakeal tüple entübe edildi. Anestezi idamesine Sevofluran ve % 50 Azot Protoksit + %50 O₂ kombinasyonu ile devam edildi. Cerrahi 25 dakikada sonlandı. Anestezi sonlandıktan sonraki 15 dk. içinde hastanın spontan solunumunun olmadığı, hiçbir uyarıya yanıt vermediği ve kas gücünün yeterli olmadığı görüldü. Ventilasyona devam edilirken sedasyon midazolam ile sağlandı. Mivakuryum sonrası uzamış apne nedeniyle konjenital Pche eksikliği düşünüldü. Hastadan kan alınarak eş zamanlı hemogram, biyokimya, kan grubu, arteriyel kan gazı ve serum Pche düzeyi çalışıldı. Nöromusküler monitörizasyon yapılamadığından blok düzeyi gösterilemedi. Zaman kaybı olmaması için hastanın kan grubuyla aynı gruptan fakat akrabası olmayan birinden taze tam kan hazırlatıldı. Tetkik sonuçlarında hemogramında ve kan biyokimyasında anormal sonuç görülmedi. AKG'de PaCO₂: 33.8 mmHg, PaO₂: 184 mmHg,

pH: 7.38, SaO₂: %98.8, BE: -1.2 mmol.L⁻¹, HCO₃: 23.1 mmol.L⁻¹ saptandı. Kan transfüzyonu öncesi hastaya Metilprednisolon 1mg.kg⁻¹ ve Feniramin maleat 20 mg uygulandı. Hastaya hazırlanan taze tam kan transfüzyonuna 10 ml/kg⁻¹ dozundan başlandı. On beş dakikada 30 ml. transfüzyonu takiben spontan solunum çabası batın solunumu şeklinde görüldü. Kan transfüzyonu 50 ml. de sonlandırıldı ve kan transfüzyonundan yaklaşık bir saat sonra kas gevşeticinin etkisi ortadan kalktı. Hastanın sözel ve ağrılı uyarana yanıt vermesi ve yeterli kas gücünün geri gelmesi üzerine ekstübe edilerek maske ile O₂ almasına devam edildi. Ekstübasyon sonrası hasta cerrahi yoğun bakımda EKG, SpO₂, non invaziv kan basıncı monitörizasyonu ile 24 saat takip edildi. Serum psödokolinesteraz düzeyi eksikliği tetkikle doğrulandı [Pche düzeyi = 1658 IU/L (normal: 4000-12.000 IU/L)]. Sorunsuz olarak servise çıkarılan hasta bir gün sonra hastaneden taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kısa etki süresine sahip olması nedeniyle mivakuryum özellikle kısa cerrahi gerektiren durumlarda sıklıkla kullanılır (6). Mivakuryumun etkisi serum Pche aktivitesine bağlıdır (7). Karaciğerde bir glikoprotein olarak sentezlenen Pche, dolaşıma katılır. Fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmese de detoksifikasyon reaksiyonlarında rol aldığı öne sürülmüştür. Eksikliği, süksinil kolin ve mivakuryum gibi eksojenöz kolinester grubu ilaçların degradasyonunda eksiklikle sonuçlanır (5).

Pche enzim eksikliği konjenital ya da edinsel nedenlerle ortaya çıkabilir. Pche yetersizliğine neden olabilecek faktörler; radyoterapi, kemoterapi, organik fosfor zehirlenmesi, hiperpireksi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, üremi, hipoproteinemi, gebelik, şişmanlık, miksödem durumları veya siklofosfamid, ekotiofat göz damlası, prokainamid, kinidin, fenotiazin, ketamin, pankuronyum ve propanidid kullanımınıdır (8). Bizim olgumuzda, bahsedilen edinsel nedenlerin bulunmaması ve hastanın yaşı enzim eksikliğini konjenital olduğunu düşündürmüştür.

Konjenital Pche eksikliği 3q26 kromozomundaki çeşitli mutasyonlara bağlı olarak otozomal resesif geçiş gösteren bir bozukluktur (9). Pche düzeyindeki veya aktivitesindeki azalma mivakuryumun etkisinin uzamasına ve bunun sonucunda solunum paralizisinin devam etmesine neden olmaktadır (6). Bu durumda ventilasyon desteğine devam edilmeli ve sedayon sağlanmalıdır. Bizim olgumuzda etCO₂ 30-35 arasında tutacak şekilde ventilasyona devam edildi ve gerekli sedasyon midazolamla sağlandı.

Olgumuzda nöromusküler monitorizasyon yapmadığımız ve bloğun seviyesi hakkında bilimiz olmadığımız için plazma Pche düzeyi çalışarak eksikliği tespit etmek istedik. Daha

önce anamnezinde süksinilkolin veya mivakuryum kullanımı sonrası uzamış blok hikâyesi olan hastalarda mivakuryum kullanılmamalıdır. Aynı zamanda ailede de enzim düzeyleri araştırılarak kontrol edilmelidir (10).

Bloğun geri döndürülmesinde neostigmin uygulaması hakkında literatürde farklı yaklaşımlar mevcuttur. Solunum çabası başladıktan sonra neostigmin uygulaması bloğun ortadan kalmasını hızlandırmaktadır (11). Ancak paralizi sürerken kullanılması plazma kolinesteraz aktivitesini inhibe etmektedir. Eğer neostigmin uygulanmışsa kan verilmesi, bu ilacın etkisi sonlandıktan sonra olmalıdır (10). Bu nedenlerle mivakuryum sonrası gelişen uzamış nöromuskuler blokta periferik sinir stimülatörü ile bloğun derinliği araştırılmalıdır (12). Ancak bizim olgumuzda hiçbir nöromuskuler yanıt olmadığından antikolinergik ajanlar kullanılmamış ve transfüzyon tedavisi işlemleri hızlandırılarak Pche enzim seviyesinin yükseltilmesi amaçlanmıştır.

Transfüzyon ile ilgili sorunlar tam kanın elemanlarının bölünüp, endikasyonuna göre tercih edilerek verilmesini gerektirir (13). Ancak konjenital Pche eksikliğinde hastaya hidrolize olmadan serumdaki Pche transfüzyonunu yapabilmek için taze tam kana ihtiyaç vardır. Bizim olgumuzda da hızlı bir şekilde hazırlanan taze tam kan kullanılmıştır.

Pediyatrik yaş grubunda mivakuryum kullanımında dikkat edilmesi gereken bir nokta daha vardır. Mivakuryum histamin salınımına neden olsa da M₂ muskarinik reseptör blokajı ile de bronkospazmı tetikleyebilen bir ajandır. Fakat klinikte kullanılan dozlarından çok daha fazla miktarda kullanıldığında bu etki oluşur. Özellikle pediatrik astımlı çocuklarda bronkospazma neden olduğunu bildiren olgular vardır. Ancak bu ilacın bronkospazm yönünden incelenmesi gerektiği ve alternatiflerin risk grubundaki kişilerde düşünülebileceği bildirilmiştir (13). Astım öyküsü bulunmayan bu olguyu entübe ederek, bronkospazma karşı hazırlıklı ve tedbirli olmayı amaçladık. Anestezi başlangıcından sonuna kadar bronkospazm oluşmadı.

Sonuç olarak; çocuklarda mivakuryum kullanımı sonucu gelişen uzamış apne olgularında konjenital Pche enzim eksikliği yönünden dikkatli olmalıyız. Şüpheli aile öyküsü olan hastalarda da gerekli önlemler alınıp serum Pche düzeyi mutlaka araştırılmalıdır. Uzamış apne oluştuğunda taze tam kan veya taze donmuş plazma transfüzyonu hazırlığına hemen geçilmeli ve özellikle pediatrik yaş grubunda transfüzyonda gelişebilecek sorunlar için önlemler mutlaka alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Frampton JE, McTavish D: Mivacurium. A review of its pharmacology and therapeutic potential in general anaesthesia. *Drugs* 1993;45:1066-89
2. Savarese JJ, Lien CA, Belmont MR, Wastila WB. The clinical pharmacology of new benzyloisoquinoline-diester compounds. with special consideration of cisatracurium and mivacurium. *Anesthetist*. 1997;46:840-9.
3. Ostergaard D, Mogensen JV, Hanel HK, Skovgaard LT. Halflife of plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988;32:266-9.
4. Muscle function and neuromuscular blockade. In *Textbook of Anesthesia 4th edition*. Edited by: Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. Spain: Churchill Livingstone; 2001:223-37.
5. Somers R, Jacquemyn Y, Sermeus L, Vercauteren M. Corrected Scoliosis, Cholinesterase Deficiency, and Cesarean Section: A Case Report. *Case Report Med*. 2009;2009:957479.
6. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988;68(5):723-32.
7. Goudsouzian NG, d'Hollander AA, Viby-Mogensen J: Prolonged neuromuscular block from mivacurium in two patients with cholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 1993;77:183-5.
8. Kayhan Z. Sinir kas iletimi ve kas gevşeticiler. *Klinik Anestezi*. 3. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004;151-80.
9. C. L. Leadingham, "A case of pseudocholinesterase deficiency in the PACU," *Journal of Perianesthesia Nursing*. 2007; 22(4): 265-74.
10. Zencirci B. Pseudocholinesterase enzyme deficiency: a case series and review of the literature. *Cases Journal* 2009;2:9148-53.
11. Sockalingam I, Green DW. Mivacurium-induced prolonged neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995;74(2):234-6.
12. Kaiser E, Petit D, Quinot JF, Suppini A, Sallaberry M. Prolonged neuromuscular block after administration of mivacurium caused by plasma pseudocholinesterase deficiency. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1995;14(6):505-7.
13. Bishop MJ, O'Donnell JT, Salemi JR. Mivacurium and bronchospasm. *Anesth Analg*. 2003;97(2):484-5.