

Olgu Sunumu

Miyastenia Gravisli Bir Olguda Sugammadeks Kullanımı

Yakup Tomak, Habib Bostan, Hızır Kazdal

Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Miyastenia gravis, postsinaptik asetilkolin reseptörlerine karşı antikor gelişimiyle karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalarda nondepolarizan kas gevşeticilere karşı duyarlılık artmıştır. Sugammadeks, roküronyum ve veküronyum gibi steroid yapılı nondepolarizan kas gevşeticileri seçici şekilde bağlayarak, etkilerini kaldırmak üzere tasarlanmış yeni bir ilaçtır. Bu makalede kas gevşetici olarak 0.6 mg kg^{-1} roküronyum kullanılan miyastenia gravisli bir olguda, kas gücünün geri dönüşünü sağlamada 4 mg kg^{-1} sugammadeks kullanımı sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Miyastenia gravis, sugammadeks, roküronyum

SUMMARY

The Use of Sugammadex in a Patient with Myasthenia Gravis

Myasthenia gravis is an autoimmune disease characterized by antibody formation against postsynaptic acetylcholine receptors. Patients demonstrate increased sensitivity to nondepolarizing muscle relaxants. Sugammadex is a new selective nondepolarizing muscle relaxant-binding agent designed to reverse the effect of steroidal muscle relaxants like rocuronium and vecuronium. This article reports the use of 4 mg kg^{-1} Sugammadex to reverse neuromuscular blockade in a myasthenia gravis case, where 0.6 mg kg^{-1} rocuronium was used as a neuromuscular blocking agent.

Key words: Myasthenia gravis, sugammadex, rocuronium

J Turk Anaesth Int Care 2011; 39(6):341-345

Alındığı Tarih: 22.11.2010

Kabul Tarihi: 21.03.2011

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Yakup Tomak, İslampaşa Mah. Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 53100, Rize

e-posta: tomakyakup@hotmail.com

GİRİŞ

Miyastenia gravis, postsinaptik asetilkolin reseptörlerine karşı antikör gelişimiyle oluşan otoimmün bir hastalıktır.⁽¹⁾ Gelişen antikörler total reseptör miktarında azalmaya neden olup, nöromüsküler iletiyi azaltır. Pitozis, dizartri, çiğneme ve yutma güçlüğü, yineleyen hareketlerle ortaya çıkan kas güçsüzlüğü ve yorgunluk ile karakterizedir.⁽²⁾ Miyastenia gravisli olgularda anestezi yönetimi önemlidir. Rejyonal veya periferik sinir blokları tercih edilmesine rağmen, bazı olgularda genel anestezi ve kas gevşemesi gerekmektedir.⁽³⁾

Nondepolarizan kas gevşeticilere karşı duyarlılıkta büyük değişkenlik ve ilaca aşırı duyarlılık vardır. Nöromüsküler blok süresinde uzama, hatta operasyon sonrası etkinin uzamasına bağlı mekanik ventilatör gereksinimi bile olabilmektedir.⁽⁴⁾ Bu nedenle kas gevşemesi gereken olgularda, sürekli objektif nöromüsküler monitörizasyon uygulanmalı ve rezidüel bloktan kaçınılmalıdır. Sugammadeks, roküronyum ve veküronyum gibi steroid yapılı nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini geri çevirmede kullanılan yeni bir ilaçtır. Dolaşımdaki ve sinir kas kavşağındaki steroid yapılı kas gevşeticileri bağlayıp bir kompleks oluşturarak, metabolize olmadan böbrekler yolu ile atılımını sağlar.⁽⁵⁾ Bu makalede miyastenia gravisli bir olguda sugammadeks kullanımını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında kadın hasta (Vücut ağırlığı: 53 kg, boyu: 160 cm), 13 yıl önce miyastenia gravis tanısı konulmuş, timektomi operasyonu olmamış, yalnızca medikal tedavi alıyor. Preoperatif değerlendirmesinde fizik muayene, solunum fonksiyon

testi, biyokimya ve hemogram değerleri normaldi. Başka bir otoimmün hastalık tanısı yoktu. Operasyon öncesi 180 mg gün⁻¹ pridostigmin kullanıyordu. Bu tedavi ile hasta rahattı, miyastenik semptomlar yoktu ve normal yaşamını sürdürabiliyordu. Septorinoplasti operasyonu planlanan hastadan aydınlatılmış anestezi onamı alındı. Operasyon öncesi 8 saat aç bırakıldı ve premedikasyon uygulanmadı. Anestezi indüksiyonu öncesinde noninvasiv arteriyel kan basıncı, Kalp Atım Hızı (KAH) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) (Drager Infinity kappa-Germany) monitörize edildi. Nöromüsküler ileti monitörizasyonu için TOF-Watch®-SX (Organon, Dublin, İrlanda) cihazı kullanıldı. Ulnar sinir stimülasyonu için 2 adet yüzey elektrodu sağ el bileğine ulnar sinir traseşi üzerine yerleştirildi. Başparmak serbest kalacak şekilde el sabitlendi. Başparmağın ulnar sinir uyarısına olan addüksiyon yanıtını değerlendirecek olan akselerasyon transüderi başparmağın geniş yüzeyine yerleştirildi. Cihazın ısı probu ise tenar bölgeye tespit edildi. Başparmak sıcaklığını 32°C'nin üzerinde tutmak için fiziksel önlemler alındı. İndüksiyon öncesi KAH: 85 atım dk⁻¹, arteriyel kan basıncı: 115/70 mmHg ve SpO₂: % 98 idi. Anestezi indüksiyonunda propofol (2,5 mg kg⁻¹) ve fentanil (1,5 µg kg⁻¹) kullanıldı. İndüksiyon sonrası kas gevşetici verilmeden önce cihazın kalibrasyonu yapıldı. Bu sürede hastaya maske ventilasyonu uygulandı. Kalibrasyon sonrası TOF uyarı formu ile nöromüsküler monitörizasyona başlandı. Hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanıp, roküronyumun % 95 blok sağlayan (ED₉₅) dozu olan 16 mg uygulandı. Ardından derin nöromüsküler blok sağlanana kadar dört kez daha 3 mg'lık dozlarla roküronyum yapıldı (T1 normal kalibrasyon değerine göre=% 0 olana kadar). Roküronyum'un ilk dozundan 140 sn sonra endotrakeal

entübasyon uygulandı.

Entübasyon sonrası özofagiyal ısı probu yerleştirilip santral vücut ısı monitörize edildi. Anestezi idamesi % 50 oksijen + % 50 medikal hava, propofol (5-7 mg kg⁻¹ sa⁻¹) ve remifentanil (0,1-0,2 µg kg sa⁻¹) infüzyonları ile sağlandı. Roküronyum dozundan 65 dk. sonra T1'in normal değerinin % 25'ine ulaşması üzerine 7 mg roküronyum ek doz uygulandı. Uygulamadan 60 sn sonra T1 normal değerine göre % 0 oldu. Operasyon boyunca tüm rutin monitörizasyon ve TOF değerleri kaydedildi. İndüksiyondan itibaren 130 dk. süren operasyon sonunda, propofol ve remifentanil infüzyonu kesilip, % 100 O₂ ile ventile edildi. Son roküronyum dozundan 60 dk. sonra T4/T1 oranı % 30 iken, 4 mg kg⁻¹ sugammadeks iv uygulandı. Uygulamadan 180 sn sonra T4/T1 oranı % 90 olduğunda hasta ekstübe edildi. Ekstübasyon sonrası hasta başını 5 sn'den fazla yukarıda tutabiliyor, spontan gözlerini açabiliyor ve kooperasyon kurabiliyordu. Derlenme odasında 2 saat takibin ardından problemsiz olarak servise gönderildi. Servisteki takiplerinde de sorun yaşanmadı ve operasyondan üç gün sonra taburcu edildi.

TARTIŞMA

Miyastenia graviste postsinaptik membranda bulunan asetilkolin reseptörlerinin otoimmün hasarı veya fonksiyon görememesi sonucu reseptör sayısı azalır.⁽⁶⁾ Güçsüzlük, sık kullanım ile iskelet kaslarında yorgunluk ve dinlenme ile düzelme hastalığın ayırt edici özelliğidir.⁽⁴⁾ Hastalık genç kadınlarda ve yaşlı erkeklerde daha sık görülür.⁽²⁾ Klinik olarak remisyon ve ataklarla seyreder. Birçok hastada infeksiyon, stres, cerrahi uygulama ve gebelik semptomlarda şiddetlenmeye neden olur.⁽⁷⁾ Miyastenia

graviste nondepolarizan kas gevşeticilere karşı aşırı duyarlılık nedeni ile operasyon sonrası etkinin uzamasına bağlı mekanik ventilatör gereksinimi bile olabilmektedir.⁽⁴⁾ Bu nedenle kas gevşemesi gereken olgularda, nöromüsküler monitörizasyon uygulanmalı ve rezidüel bloktan kaçınılmalıdır.

Biz de olgumuzda nöromüsküler bloğu, TOF-Watch@-SX monitörü ile operasyon süresince monitörize ettik. Olguda volatil anestezik yerine propofol ile total intravenöz anestezi (TIVA) uygulandı. Çünkü volatil anestezikler hem presinaptik hem de postsinaptik alanda nöromüsküler iletiyi inhibe edip, özellikle miyastenia gravisli olgularda nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize edebilmektedir.⁽⁸⁾

Roküronyum gibi steroidal nöromüsküler blokerler genel anestezide endotrakeal entübasyon, ventilasyon ve rahat bir cerrahi için yaygın olarak kullanılmaktadır.⁽⁹⁾ Bunun yanında yeterli derecede antagonize edilmezlerse postoperatif dönemde rekürarizasyona neden olup, hava yolu obstrüksiyonu, hipoventilasyon ve hipoksiye neden olabilmektedirler.⁽¹⁰⁾ Bu komplikasyonlar özellikle miyastenia gravisli hastalarda daha belirgindir. Nondepolarizan kas gevşeticiler genellikle kolinesteraz enzim inhibitörleri (neostigmin, pridostigmin vb.) ile antagonize edilmektedir.⁽¹¹⁾ Kolinesteraz enzim inhibitörleri nikotik etkinin yanında muskarinik etki de gösterdikleri için, bradikardi, hipersalivasyon ve bronkospazm gibi istemeyen etkilere neden olabilmektedirler.⁽¹²⁾ Ayrıca derin bloklarda yeterli süre antagonistik etki gösteremediklerinden rekürarizasyona neden olabilmeleri kullanımlarını sınırlandırmaktadır.⁽¹³⁾ Ayrıca bu olgularda antikolinesterazlar tedavide kullanılmasına rağmen, yüksek dozda

kullanımı, artmış kas güçsüzlüğü, hiper-salivasyon, diyare, miyozis ve bradikardi gibi aşırı muskarinik etkilerle karakterize kolinerjik krizi tetikleyebilir. Kolinerjik ve miyastenik kriz birbirine karışabilir. Ayrırcı tanıda edrofonyum testi yardımcı olabilir.⁽¹⁴⁾ Yeni bir bileşik olan sugammadeks; ilk selektif steroid yapılı nondepolarizan kas gevşetici bağlayan siklodekstrin yapısında bir ajandır. Özellikle steroid yapılı olan roküronyum ve veküronyum üzerine etki göstermektedir.⁽⁵⁾ Sugammadeks'in roküronyuma bağlanmasıyla plazmada serbest dolaşan ve nikotinik reseptörlere bağlı olarak bulunan miktarı hızla azalır. Plazmada sugammadeks ile bağlanmış roküronyum miktarı artar. Bu form sinir kas kavşağı üzerine etkisizdir. Sonuçta kas aktivitesi hızla geri döner.⁽¹⁵⁾ Bu nedenle, hem derin hem de yüzeysel nöromüsküler blokta, özellikle miyastenia gravisli olgularda ideal bir ajan olarak görülmektedir.⁽³⁾ Ayrıca bu olgularda nondepolarizan kas gevşetici ilaçlara duyarlılık çok değişken olması nedeni ile ilaç titrasyonları dikkatli yapılmalıdır.⁽³⁾ Olgumuzda, entübasyon öncesi nöromüsküler monitorizasyon altında, hastanın kilosuna göre hesaplanan, roküronyumun % 95 blok sağlayan (ED₉₅) dozu uygulanıp, derin nöromüsküler blok sağlanana kadar dört kez aralıklı doz ve bir kez ek doz olmak üzere, toplam 35 mg roküronyum kullanıldı. Entübasyon ve ekstübasyon T1 ve T4/T1 oranı değerlerine göre yapıldı. Operasyon sonunda, T4/T1 değeri % 30 iken, 4 mg kg⁻¹ sugammadex iv uygulandı. Uygulamadan 180 sn sonra T4/T1 oranı % 90 olduğunda hasta ekstübe edildi. Unterbuchner ve ark.⁽³⁾ miyastenia gravisli olguda, entübasyon öncesi roküronyum dozunu ED₉₅ değerine göre hesaplayıp, aynı şekilde titre etmişler ve elektromiyografik monitorizasyon uygulamıştır.

Sonuçta, miyastenia gravisli hastalarda, herhangi bir nedenle operasyon için roküronyum ve veküronyum gibi steroid yapılı kas gevşeticilerin, sugammadeks ile geri çevrilerek güvenle kullanılabileceği düşüncesine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Vincent A, Palace J, Hilt-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)05186-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)05186-2)
2. Hirch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007;99:132-8. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aem144> PMID:17573397
3. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2010;65:302-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06236.x> PMID:20105151
4. Erkal H, Özyurt Y, Arıkan Z. Myasthenia gravis ve Anestezi: olgu sunumu. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006;2:141-3.
5. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH. Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 2006;96:201-6. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei306> PMID:16377646
6. Book WJ, Abel M, Eisenkraft JB. Anesthesia and neuromuscular disease. *Anesthesiol Clin North Am* 1996;14:515-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8537\(05\)70288-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8537(05)70288-1)
7. Ceremuga TE, Yao XL, McCabe JT. Etiology, mechanisms, and anesthesia implications of autoimmune myasthenia gravis. *AANA J* 2002;70:301-10. PMID:12242929
8. Nitahara K, Sugi Y, Higa K, Shono S, Hamada T. Neuromuscular effects of sevoflurane in myasthenia gravis patients. *Br J Anaesth* 2007;98:337-41. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ael368> PMID:17251207
9. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995;332:1691-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199506223322507> PMID:7760871
10. Herbstreit F, Zigran D, Ochterbeck C, Peters J, Eikermann M. Neostigmine/glycopyrrolate administered after recovery from neuromuscular block increases upper airway collapsibility by decreasing genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 2010;113:1280-8. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181f70f3d> PMID:20980910
11. Osmer C, Vogele C, Zickmann B, Hempelmann G. Comparative use of muscle relaxants and

- their reversal in three European countries: a survey in France, Germany and Great Britain. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:389-99.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003643-199607000-00016>
PMid:8842663
12. van Vlymen JM, Parlow JL. The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the perioperative period. *Anesth Analg* 1997;84:148-54.
PMid:8989016
13. Booij LH, de Boer HD, van Egmond J. Reversal agents for nondepolarizing neuromuscular blockade: reasons for and development of a new concept. *Semin Anesth Perioperative Med Pain* 2002;21:92-8.
<http://dx.doi.org/10.1053/sane.2002.34114>
14. Morgan G.E. *Clinical Anesthesiology*, 3rd edition. New York: *The McGraw-Hill Companies*; 2002, 752-3.
15. Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41:266-70.
PMid:12491405