

# Mivakuryum Sonrası Uzamış Apne: Olgu Sunumu

## PROLONGED APNEA FOLLOWING MIVACURIUM: A CASE REPORT

Dr. Yetkin ÖZER,<sup>a</sup> Dr. Ozan ÖZ,<sup>a</sup> Dr. Mehmet ERDOĞAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

<sup>b</sup>KBB Kliniği, Konya 100 Yataklı Hava Hastanesi, KONYA

### Özet

Mivakuryum, psödokolinesteraz ile farmakolojik olarak inaktif metabolitlerine, çocuklarda 30 dakikanın altında, hızlı bir şekilde hidrolize olmaktadır. Genetik olarak veya kazanılmış düşük psödokolinesteraz aktiviteli hastalarda, süksinilkolin veya mivakuryum sonrası, uzamış kas felci ortaya çıkabilir. Sinir-kas bloğunun süresi psödokolinesterazın genetik özellikleri hakkında bilgi verebilir. Bu olgu sunumunda, tonsillektomi operasyonu sonrası beklenmedik uzamış apne gelişen bir çocuk hastayı, konuyla ilgili literatürle birlikte tartışarak sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Mivakuryum, apne, psödokolinesteraz

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:34-37**

### Abstract

Mivacurium is rapidly hydrolyzed by pseudocholinesterase into pharmacologically inactive compounds in less than 30 min in children. Patients with an inherited or acquired reduced pseudocholinesterase activity may exhibit prolonged paralysis after receiving either succinylcholine or mivacurium. The length of neuromuscular blockade may point out the genotypic characteristics of pseudocholinesterase activity. We present a case of unexpected prolonged apnea after mivacurium in a child operated for tonsillectomy and discuss recent reports.

**Key Words:** Mivacurium, apnea, pseudocholinesterase

**K**ısa süreli cerrahi operasyonlarda tercih edilen mivakuryum, bis-kuaternar benzilzokolinonyum yapısında, günümüzde bilinen en kısa etkili non-depolarizan kas gevşetici. Anestezi indüksiyonunda kullanılan dozu (0.2-0.25 mg/kg), 2.5 dk içinde entübasyon için gerekli optimum kas gevşemesini sağlamaktadır. Klinik etki süresi 15-30 dk arasında değişmektedir.<sup>1</sup> Kısa süreli cerrahi girişimlerde süksinilkoline alternatif olabilmektedir. Serum psödokolinesteraz (PChE) (EC 3.1.1.8, bütirilkolinesteraz, plazma kolinesteraz) enzimi ile hidrolize edilir. Düşük enzim aktivitesine sahip olanlar ile PChE gen varyantı olanlarda, mivakuryum veya süksinilkolin uygulaması sonrası beklenmedik sürede uzamış

kas paralizisi ile karşılaşılması klinikte ‘uzamış apne’ olarak tanımlanmaktadır.<sup>2</sup>

Bu olgu sunumunda, planlanan operasyon (adenotonsillektomi) dışında başka herhangi bir özelliği olmayan olguda, mivakuryum uygulamasından sonra gelişen ‘uzamış apne’ nedenleri literatür eşliğinde incelenmiştir.

### Olgu Sunumu

Adenotonsillektomi planlanan 3 yaşında, 15 kg erkek olgunun özgeçmiş ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Devamlı kullanımı gereken bir ilaç öyküsü tanımlanmadı. Tam kan sayımı, elektrolitleri, üre, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Preoperatif premedikasyon uygulanmayan, ancak el sırtındaki belirgin bir ven üzerine operasyondan 60 dk. önce topikal anestezi krem sürülen olgunun, damar yolu açılıp %5 dekstroz ve %0.2 NaCl karışımı mai ile sıvı-elektrolit infüzyonu başlandı. Kalp hızı ve ritmi, kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu monitörize edildi.

**Geliş Tarihi/Received:** 08.03.2005

**Kabul Tarihi/Accepted:** 26.05.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Yetkin ÖZER  
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ZONGULDAK  
yetkin.ozer@tr.net

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Operasyon odası olguda normotermiyi devam ettirecek şekilde klimatize edildi. Anestezi induksiyonunda 40 mg propofol ve 3 mg (0.2 mg/kg) mivakuryum sonrasında endotrakeal entübasyon yapıldı. İdamede oksijen içinde %50 nitroz oksit (N<sub>2</sub>O) ve %3 sevofluran kullanıldı ve normokapnik kontrollü ventilasyon uygulandı. Operasyon süresince ek doz kas gevşeticiye ihtiyaç duyulmadı. Operasyonda herhangi bir problemle karşılaşılmadı. Operasyon bitiminden 10 dk sonra (indüksiyonun 40. dakikası) pupil çapında büyüme ve göz yaşarması gibi uyanma belirtileri olmasına rağmen, hiçbir spontan solunum belirtisi yoktu. Aksiller ısısının 36.5 C derecenin altına inmesi yüzey ısıtıcı örtüler ile önlemlendi. Operasyon öncesi ve sırasında benzodiyazepin, opioid ve kas gevşetici ile etkileşebilecek bir antibiyotik verilmemesi, vücut ısısının korunması ve rezidüel inhalasyon ajanı etkilerinin ekarte edilmesi nedeniyle uzamış kas paralizisinden şüphelenildi. Bu dönemde periferik sinir stimülatörü temin edilemediği için sinir-kas iletim gücü monitörize edilemedi. Amnezi sağlanması amacıyla, oksijen içinde % 60 N<sub>2</sub>O giderken, i.v. 0.75 mg midazolam verildi. Taze donmuş plazma temin edilemediğinden, olguya induksiyondan 90 dk sonra A Rh pozitif taze tam kandan aralıklı olarak toplam 25 cc verildi. Spontan solunum belirtileri gözlemlendikten sonra, 0.15 mg atropin ve 0.45 mg prostigmin uygulandı ve 105. dk'da ekstübe edildi. Aile, enzim düzeylerinin ölçülmesi ve genetik danışmanlık için üçüncü basamak tedavi kurumuna yönlendirildi. Olgunun bilimsel bir dergide sunumu için aileden bilgilendirilmiş onay alındı. Hazırlanan 'uzamış apne uyarı kartı' nı olgunun sürekli taşınması önerildi.

### Tartışma

Hem mivakuryum hem de süksinilkolin, PChE ile metabolize olan kısa etkili kas gevşeticilerdir. Enzim aktivitesinde görülen azalma durumunda, klinikte uzamış apne ile karşılaşılmaktadır. PChE aktivitesi; karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde, malnütrisyon ve bazı malignitelerde, neostigmin, oral kontraseptif gibi bazı ilaçlarla, organofosfat, karbamat ve kimyasal silahlar ile oluşan toksik inhibisyonunda, gebelik ve ilerleyen yaş gibi bazı

fizyolojik durumlarda azalabilmektedir.<sup>3</sup> Daha önceki anestezi uygulamalarında başarıyla süksinilkolin ve mivakuryum kullanılan bir olguda, akut malnütrisyon sonrasında aynı ilaçların uzamış apneye neden olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> PChE enzimi, kısa etkili kas gevşeticiler dışında daha birçok ilacın faz I metabolizmasında etkilidir. Lipit ve lipoprotein metabolizması, serbest kolin konsantrasyonunun kontrolü, bütirikolin birikiminin önlenmesi, büyüme ve tümörögenез ile detoksifikasyon mekanizmaları ve çevresel toksinlere karşı bariyer gibi fizyolojik fonksiyonları da mevcuttur.<sup>5</sup>

Kas paralizisinin uzaması, düşük PChE enzim düzeyi ile ilişkilendirilebileceği gibi, enzim düzeyi normal olmasına rağmen PChE gen varyansı nedeniyle de oluşabilir. PChE aktivitesi, bir lokal anestezi olan dibukain ile inhibisyona göre 3 farklı gruba ayrılmaktadır: 'Mutat' (UU) enzim (%80 inhibisyon), 'atipik' (AA) homozigot (%20 inhibisyon) ve 'atipik' (AU) heterojen (%60 inhibisyon). Bunun dışında 'florid dirençli' varyant da mevcuttur. Atipik ve florid dirençli enzimler normal miktarlarda üretilirken, fonksiyonel olarak yetersiz olabilmektedirler.<sup>6</sup> Kantitatif olarak enzim aktivitesinin azaldığı durumlar ise, daha çok 'sessiz' S-varyant enzim tipleridir.<sup>7</sup> Mutasyon veya polimorfizme bağlı varyantlardan K-varyant en sık gözlenenidir ve tek bir nükleotid değişimini içermektedir.<sup>8</sup> K-varyant PChE, enzim aktivitesinde yaklaşık %30'luk azalmayla karakterizedir ve mivakuryumun klinik etki süresini uzatmaktadır.<sup>9</sup> K-varyantın özellikle homozigot atipik enzimle birlikteliği (AK/AK veya AK/A gibi) saatler süren sinir-kas bloğuna yol açabilmektedir.<sup>9</sup> Türk populasyonunda K-varyant PChE enzim sıklığı ve aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada; %42.8 heterozigot ve %5.2 homozigot allel sıklığı tespit edilmiştir.<sup>10</sup> Heterozigot grupta ortalama enzim aktivitesi normal sınırlarda iken, homozigot (KK) varyant grubunda %43'lük azalmayla alt-normal sınırlarda enzim aktivitesi ölçülmüştür. 0.2 mg/kg entübasyon dozu sonrasında mivakuryumun klinik etki süresi; normal enzim aktivitesi (UU) olanlarda 30.7 dk iken, heterozigotlarda (UA) 48.2 dk, homozigot atipiklerde (AA) 2.5-8 saat arasında

değişmektedir.<sup>11</sup> Kendi olgumuzun indüksiyondan 1.5 saat sonra başlanan transfüzyon tedavisine kadar hala spontan soluyamaması, PChE için homozigot (AA) veya heterozigot (AK), (AS) varyanslarını düşündürmektedir. Tedavide taze donmuş plazma veya taze tam kan transfüzyonu ile eksik enzim seviyesinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca insan plazma kolinesterazının hazır preparatı ile spesifik tedavi sağlanabilir.

Derin mivakuryum bloğu sırasında, bir kolinesteraz inhibitörü olan neostigmin kullanılması tartışmalıdır. Sinir-kas bloğunun geri döndürülmesinde, neostigmin kavşakta asetilkolin miktarını artırarak, non-depolarizan ajanlarla yarışabilir. Aynı zamanda PChE aktivitesinde baskılanmaya da yol açabilir. Devcic ve ark.<sup>12</sup> %70 düzeyindeki enzim aktivitesinin, neostigmin uygulandıktan 60 dk sonra %40 oranında deprese olduğunu göstermişlerdir. Olgumuzda taze tam kan infüzyonu sonrasında hafif spontan solunumun başlaması bize, derin bloğun ortadan kalktığını düşündürmüştür. Bu dönemde neostigmin uygulanarak mivakuryumun oluşturduğu bloğun başarılı bir şekilde geriye dönmesine katkıda bulunulmuştur.

Cerf ve ark.,<sup>13</sup> moleküler biyoloji ve biyokimyasal yöntemlerle A varyantın araştırıldığı kohort tipi bir çalışmada mivakuryum sonrası apne süresini 301 dk (120-720 dk) bildirmişlerdir. Bu olgular arasında, yüksek dozda (0.65 mg/kg) mivakuryum verilen yanı sıra, PChE inhibisyonu yapabilen metoklopramid, propranolol, siklosporin ve neostigmin tedavisi uygulananlar da mevcuttur. Bu çalışmada, PChE düzeyi ile dibukain sayısı düşük olan ve biyokimyasal olarak homozigot (AA) tanımlananların bir kısmının, aspartik asit-glisin mutasyon yöntemiyle tekrar analizinde gerçekte heterojen (UA) olduğu bildirilmiştir.<sup>13</sup> Moleküler düzeyde çalışma, biyolojik tanıda netliği sağlamakla birlikte olgular için klinik anlamı henüz zayıftır.<sup>13</sup>

Uzamış apne olgularında, apneik dönemde solunum desteği yanı sıra, sedasyon ve amnezi için uygun medikasyon, sıvı tedavisi, uygun pozisyonun verilmesi ve ısı kaybının önlenmesi gibi diğer faktörler de ihmal edilmemelidir.<sup>14</sup> Olgumuzun

yaşının küçüklüğü nedeniyle, apneik dönemle ilgili anımsadıkları ayrıntılı öğrenilememekle birlikte, pupil çapı, gözyaşı oluşumu ve kalp hızı gibi parametrelerle izlenen anestezi derinliğinin, N<sub>2</sub>O ve midazolam ile yeterli düzeyde sağlanabildiği kanısındayız.

Sonuç olarak, mivakuryum sonrası karşılaşılan uzamış sinir kas bloğunda, apne süresi, tanı ve tedavide yol gösterici olabilir. 40-60 dk içinde spontan solunumu geri dönmeyen olguların, düşük PChE aktivitesi yanı sıra, S ve K-varyantla birlikte veya değil atipik homozigot enzime sahip olabileceği hatırlanarak izlem ve tedavi planının oluşturulmasını önermekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988;68: 723-32.
2. Rosenberg MK, Lebenbom-Mansour M. Markedly prolonged paralysis after mivacurium in a patient apparently heterozygous for the atypical and usual pseudocholinesterase alleles by conventional biochemical testing. *Anesth Analg* 1997;84:457-60.
3. Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia* 1997;52:244-60.
4. Niazi A, Leonard IE, O'Kelly B. Prolonged neuromuscular blockade as a result of malnutrition-induced pseudocholinesterase deficiency. *J Clin Anesth* 2004;16:40-2.
5. McQueen MJ. Clinical and analytical considerations in the utilization of cholinesterase measurements. *Clin Chim Acta* 1995;237:91-105.
6. Jensen FS, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Identification of human plasma cholinesterase variants in 6,688 individuals using biochemical analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:157-62.
7. Primo-Parmo SL, Bartels CF, Wiersema B, van der Spek AF, Innis JW, La Du BN. Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (BCHE) gene. *Am J Hum Genet* 1996;58:52-64.
8. Bartels CF, Jensen FS, Lockridge O, et al. DNA mutation associated with the human butyrylcholinesterase K-variant and its linkage to the atypical variant mutation and other polymorphic sites. *Am J Hum Genet* 1992;50:1086-103.
9. Gatke MR, Viby-Mogensen J, Ostergaard D, Bundgaard JR. Response to mivacurium in patients carrying the k variant in the butyrylcholinesterase gene. *Anesthesiology* 2005;102:503-8.

10. Babaoglu MO, Ocal T, Bayar B, Kayaalp SO, Bozkurt A. Frequency and enzyme activity of the butyrylcholinesterase K-variant in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:875-7.
11. Ostergaard D, Jensen FS, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:314-8.
12. Devcic A, Munshi CA, Gandhi SK, Kampine JP. Antagonism of mivacurium neuromuscular block: Neostigmine versus edrophonium. *Anesth Analg* 1995;81:1005-9.
13. Cerf C, Mesguish M, Gabriel I, Amselem S, Duvaldestin P. Screening patients with prolonged neuromuscular blockade after succinylcholine and mivacurium. *Anesth Analg* 2002;94:461-6.
14. Kendrick K. Prolonged paralysis related to mivacurium: A case study. *J Perianesth Nurs* 2005;20:7-12.