

Postoperatif Stupor: Santral Antikolinerjik Sendrom?

Postoperative Stupor: Central Anticholinergic Syndrome?: Case Report

Ruslan ABDULLAYEV,^a
Bünyamin ÖZTÜRK,^a
Fezyi KURT^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
^bGenel Cerrahi AD,
Adıyaman Üniversitesi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Adıyaman

Geliş Tarihi/Received: 22.05.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 29.08.2012

*Bu olgu sunumu TARK 2012 Kongresi
(7-11 Kasım 2012, KKTC)'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ruslan ABDULLAYEV
Adıyaman Üniversitesi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Adıyaman,
TÜRKİYE/TURKEY
ruslan_jnr@hotmail.com

ÖZET Genel anestezi sonrası derlenme erken döneminde bellek ve yüksek serebral fonksiyonlarda bozulma gözlenebilir. Kognitif fonksiyonlardaki bu bozulma kendini santral sinir sistemi ekzitasyonu veya depresyonu şeklinde gösterebilir. Santral sinir sistemi depresyonu şeklinde ortaya çıkan kognitif disfonksiyonun tanısı oldukça güçtür, zira mental durumdaki bu değişiklikler sıklıkla anestezi maddelerinin kalıcı etkilerine bağlanmaktadır. Kognitif bozuklukların en çok bilinen şekillerinden biri olan stupor kendini dikkat ve bellek bozukluğu, oryantasyon ve kooperasyon kaybı, ağırlı uyarana yanıt alınmaması bulguları ile gösterir. Bu olgu sunumunda sorunsuz laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren genç bir kadın hastada postoperatif derlenmenin erken döneminde gelişen stupor sunulup, ayırıcı tanısı ve literatür taraması eşliğinde tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Kolinerjik antagonistler; stupor; atropin; deliryum

ABSTRACT Disruption of memory and high cerebral functions may occur during the early phase of recovery from general anesthesia. This cognitive dysfunction may present itself as excitation or depression of the central nervous system. The diagnosis of the cognitive dysfunction that present itself as central nervous system depression is quite hard, because these changes in mental state are often attributed to the residual effects of anesthetic agents. Stupor, the one of the most famous forms of cognitive dysfunction, present itself as attention and memory impairment, disorientation and loss of cooperation and unresponsiveness to noxious stimuli. In this case report we represent and discuss with a differential diagnosis and literature review a stupor in the early phase of recovery in a young female patient undergone smooth laparoscopic cholecystectomy.

Key Words: Cholinergic antagonists; stupor; atropine; delirium

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2014;12(1):50-4

Santral sinir sistemindeki kolinerjik aktivitenin azalması sonucunda antikolinerjik sendrom ortaya çıkmaktadır. Sendromun santral belirtileri somnolans, konfüzyon, amnezi, ajitasyon, halüsinasyon, dizartri, ataksi, deliryum, stupor, koma şeklindedir.¹ Periferik belirtiler ise azalmış sekresyonlar, kuru, sıcak ve kırmızı cilt, taşikardi, kardiyak disritmiler, midriyazis, gözde akomodasyon bozukluğu, fotofobi, azalmış peristalzis ve idrar retansiyonu şeklindedir.² Bu reaksiyonlar atropine duyarlılıkta kişisel değişikliklerden kaynaklanmaktadır (idiyosenkrazi). Ayrıca toksik etkiler atropinin terapötik dozlarında da ortaya çıkabilmektedir.³ Antikolinerjik sendrom, eskiden skopolaminin sık kullanılmasına bağlı olarak sıkça ortaya çıkan bir tabloydu. Şimdi daha az ortaya çıkmasından dolayı postoperatif

olarak hastalarda gelişen akut mental ve kognitif fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısında ilk sıralarda yer almamaktadır. Bununla birlikte santral sinir sisteminin ajitasyon ve deliryum gibi eksitasyon belirtilerinden stupor ve koma gibi depresyon belirtilerine kadar geniş bir yelpazede belirtiler verdiği için tanısı da oldukça güçtür.² Postoperatif antikolinergik sendrom stupor veya somnolans gibi bulgularla ortaya çıktığı zaman tanısı bir hayli güçtür, çünkü bu bulgular genelde anestezik maddele- rin kalıcı etkilerine bağlanmaktadır. Ayrıca, anestezi alan vakalarda antikolinergik sendrom geliştiğinde, bu sendromun periferik belirtileri tipik olarak ortaya çıkmamaktadır; bu da tanıyı iyice zorlaştırmaktadır.² Bu makalede, elektif şartlarda sorunsuz laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren genç bir kadın hastada derlenme döneminde antikolinergik sendrom gelişmesini sunduk.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında, daha önceden hiçbir kronik rahatsızlığı, ilaç kullanımı, allerji öyküsü olmayan kadın hasta (boy: 165 cm, vücut ağırlığı: 64 kg) akut kolesistit atağı sonrası acil servise başvurdu. Safra yolları ultrasonografi görüntülemesinde “porselen kese” görüntüsü ortaya çıkan hasta, acil servisteki takibinin ikinci günü kolesistektomi operasyonu planlanmak üzere genel cerrahi servisine yatırıldı. Sekiz saatlik açlığı takiben hasta ameliyathaneye alındı. Preoperatif olarak hastanın fizik muayenesinde abdominal üst kadran ağrısı dışında pozitif bir bulgu yoktu. EKG ve akciğer röntgenografisi normaldi. Kan laboratuvar tetkiklerinde patolojik bir değer yoktu. Hastaya EKG, NİBP ve SpO₂ monitörizasyonu yapıldı, damar yolu açıldı. Anestezi induksiyonu için tiyopental sodyum 450 mg, atracurium 40 mg, fentanil 75 µg kullanıldı. Zor entübasyon olması nedeniyle ikinci denemede entübe edildi. Vokal kord ödemi gelişmesini önlemek amacıyla metilprednizolon 80 mg yapıldı (ranitidin 50 mg eşliğinde). Enfeksiyon profilaksisi için sefazolin 1 g uygulandı. Anestezi idamesinde hastaya %50/%50 oranında oksijen ve kuru hava karışımı içinde ortalama %2 konsantrasyonda sevofluran verildi. Operasyon boyunca hastanın vital bulguları normal sınırlarda seyretti. Hastanın

takibinde anestezik veya cerrahi açıdan hiçbir sorun olmadı. Bir saatlik sorunsuz operasyon sonrası hastaya kas gevşeticinin etkisini antagonize etmek amacıyla neostigmin 2 mg ve bunun muskarinik etkilerini antagonize etmek için atropin 1 mg verildi. Hasta ekstübe edilerek uyanma odasına nakil edildi. Analjezik ilaç olarak tramadol 100 mg infüzyon şeklinde verilmeye başlandı. Uyanma odasında vital bulguları normal sınırlardaydı. Oksijen maskesi ile 5 mL/dk’dan oksijen verildi. Uyanma odasındaki bir saatlik takibe rağmen hasta uyanmayınca nörolojik muayenesi yapıldı. Hastanın bilinci açık, fakat kooperasyon ve oryantasyonu yoktu. Ağrılı uyarana herhangi bir yanıtı yoktu. Tramadol infüzyonu kesildi (o ana kadar 50 mg verilmişti). Nöroloji bölümüne danışıldı; pupilleri izokorik, bilateral ışık refleksi pozitif, göz hareketleri serbest, motor defisit yok, ense sertliği yok, babinski refleksi bilateral negatif şeklinde nörolojik muayenesi kaydedildi; epilepsi nöbeti veya SVO düşünülmeydi; SVO ekartasyonu açısından kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kraniyal difüzyon MRG yapıldı, sonuçları normal çıktı. Hastanın bu durumunun psikiyatrik olabileceği düşünülerek psikiyatri konsültasyonu istendi; akut psikiyatrik bir tablo düşünülmemeyerek “malingering” olabileceği söylendi. Metabolik sebepleri dışlamak için hastadan kan tetkiki istendi, parmaktan kan glukozu bakıldı; sonuçları normal sınırlardaydı. Arteryal kan gazı sonucu normal sınırlarda idi. Vücut sıcaklığı normaldi. Hasta yakın takip amaçlı yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Postoperatif 6. saatte hastanın bilinci açıldı, kooperasyon ve oryantasyonu başladı. Nöroloji ve psikiyatri tarafından yeniden değerlendirilen hastada herhangi bir patoloji saptanmadı. Genel cerrahi servisindeki bir günlük sorunsuz takip sonrası hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Anestezi sonrasında kognitif fonksiyonların preoperatif değerlere dönmesi en az 3-4 saat alabilir ve mental durum değerlendirme testlerindeki bozulma 1-3 gün sürebilir.⁴ Deliryum, akut ya da subakut başlangıçlı, geri dönüşümlü beyin metabolizma bozukluğu ile karakterize birden fazla

nöropsikiyatrik bozuklukları da içeren organik bir beyin sendromudur.⁵ Psikomotor aktivite ve uyanıklık düzeyine göre; hiperaktif (ajite, hiperalert), hipoaktif (letarjik, hipoalert) veya kombine olabilir.⁶ Bu olgu, psikomotor aktivite ve uyanıklık düzeyine göre hipoalert olduğundan hipoaktif deliryum olarak tanımlanabilir.

Bu olgu sunumunda postoperatif olarak bilinç, dikkat, biliş ve algı bozuklukları, dizartri, afazi, stupor gibi bulguların anesteziden uyanma evresinin akut döneminde gelişmesi deliryumun temel özellikleri olmasına rağmen, olgunun genç kadın olması, deliryum gelişmesi açısından o anda aklımıza gelebilecek herhangi bir risk faktörünün olmaması ve çok komplike olmayan ameliyatın sorunsuz bir şekilde tamamlanması aklımıza öncelikte postoperatif deliryum (POD) ön tanısını getirmedir.

POD'un risk faktörleri şu şekilde sayılabilir:^{5,7,8} İleri yaş (>50), erkek cinsiyet, önceden bilinen kognitif disfonksiyon öyküsü, alkol kullanımı, elektrolit ve glukoz değerlerinde anormallik, anstabil sistemik hastalığın bulunması, major cerrahi girişimler, ameliyat süresinin uzun olması, intraoperatif hipotansiyon, hipoksi, aşırı kanama sonucu Hb<10 g dl⁻¹ olması, metabolik asidoz olması, postoperatif ağrı, malnütrisyon, dehidratasyon, enfeksiyon, idrar sondasının yarattığı huzursuzluk, postoperatif serum elektrolit ve Hb değerlerinde anormallikler, meperidin veya transdermal fentanil gibi analjezik kullanımı, antikolinergik ilaç kullanımı.

Bu olgu bilinen sistemik bir hastalığı ve herhangi bir kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan hastaydı. Genç kadın olması yaş ve cinsiyet bakımından riskli grupta olmadığını gösteriyordu. Preoperatif laboratuvar tetkikleri normal sınırlar içindeydi. Cerrahi girişim bir saat kadar kısa bir sürede tamamlanmıştı. Operasyon sırasında anormal bir kanama gözlenmedi. Anestezi idamesi sırasında hipotansiyon, hipoksi, herhangi bir metabolik bozukluk gözlenmedi. Postoperatif serum glukoz, elektrolit, hemoglobün değerleri normal sınırlar içindeydi. Hastanın idrar sondası yoktu, bu yüzden idrar sondasına bağlı oluşmuş olabilecek rahatsızlık söz konusu olamazdı. Vaka o masada günün ilk vakasıydı, bu yüzden operasyonun geç saatlere kalmasının getirdiği stres ve buna ek ola-

rak hastada dehidratasyon gelişmesi de söz konusu olamazdı.

Operasyon sonrası aile bireylerinden aldığımız bilgiye göre hasta son iki gündür geceleri uykusuz kalıyor ve karın ağrısı çekiyormuş. Bu risk faktörlerinin POD tablosuna zemin hazırladıkları düşünülebilir. Postoperatif olarak hastaya analjezik ilaç derlenme odasında infüzyon olarak başlanmış olup stupor durumunun ortaya çıkmasıyla beraber nörolojik muayene yapılmadan önce kesilmiştir. Yetersiz ağrı kontrolü de POD tablosuna yol açmış olabilir. Anestezi indüksiyonunda kullandığımız tiyopentalin M1 ve M3 kolinerjik reseptör antagonistinin, rokuronyumun M2 ve M3 kolinerjik reseptörlere afinitesinin olmasının ve idamede kullandığımız sevofluranın doza bağımlı olarak M1-M3 reseptör fonksiyonlarını baskılamasının da santral antikolinergik sendroma neden olmuş olabileceğini düşünebiliriz.⁷ Anestezi indüksiyonunda uygulanan fentanil de santral antikolinergik sendroma neden olmuş olabilir. Hastaya kas gevşeticinin etkisini antagonize etmek için toplamda 2 mg neostigmin ve 1 mg atropin yapılmıştı. Son olarak da atropin santral antikolinergik sendroma yol açmış olabilir. Literatürde kas gevşeticilerin etkilerinin antagonize edilmesini takiben gözlenen santral antikolinergik sendrom vakaları vardır.⁹

Santral antikolinergik aktivitesi olduğu bilinen ilaçlar şu şekilde sayılabilir:¹⁰ parasempatolitikler (atropin, skopalamın, siklopentolat¹¹), trisiklik antidepressanlar (özellikle amitriptilin), fenotiyazinler, antihistaminikler (H1 ve H2 blokerler), antiparkinson ajanlar (benztropin), serotonin geri alım inhibitörleri, gastrointestinal kanal antispazmodikler (disiklomin), droperidol, β-blokerler, toksik bitkiler (datura stramonium).

Sık kullanılmakta olan birçok anestejik ajan antikolinergik özellik taşımaktadır. Schneck ve Ruprecht, lokal anestezikler, nitroz oksit dâhil volatil ajanlar, morfin ve fentanil dâhil opioidler, droperidol, benzodiyazepinler, propofol ve ketaminin antikolinergik özellik taşıdıklarını rapor etmişler.² Potent volatil ajanların santral sinir sisteminde kolinerjik yolları baskıladığı gösterilmiştir.⁷ Opioidlerin beyindeki muskarinik reseptörlere kom-

petitif antagonistik bir şekilde bağlandığı ve beyin uyanmayı modüle eden bölgelerinde asetilkolin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.¹² Antikolinergik sendromun antikolinergik özellik taşıyan ilaçların bir arada verilmesiyle ortaya çıkması daha olasıdır.¹³

Olgumuzdaki hastaya santral antikolinergik özellik taşıyan ilaçlardan fentanil, ranitidin, sevofluran, atropin uygulanmıştır.

Santral antikolinergik sendromun tanısında fizostigmin önemli yer tutmaktadır.¹ Tersiyer amin grubu taşımasından dolayı diğer asetilkolinesteraz inhibitörlerinden farklı olarak santral sinir sistemine geçerek beyinde etki edebilmektedir. Fizostigmin uygulanan hastalarda POD semptomlarında belirgin düzelme olmaktadır. Hastanemizde fizostigmin olmadığı için hastamıza uygulanmadı.

Deliryum tedavisinde öncelikle deliryumu başlatan geri döndürülebilir tüm nedenlerin ortadan kaldırılması ve sonrasında antipsikotikler, benzodiyazepinler, kolinerjik ilaçlar, etiyolojiye bağlı vitaminler veya elektrokonvulziv tedavi düşünülebilir.^{5,6,8} İlaçlardan haloperidol, droperidol, risperidon, olanzapin kullanılabilir.⁸

Santral antikolinergik sendrom tanısı esasında deliryuma neden olabilecek diğer sebeplerin ekartasyonu sonucunda konduğu için ayırıcı tanısı büyük önem taşımaktadır. Ayırıcı tanısında mental durumu etkileyen metabolik bozukluklar ve primer santral sinir sistemi hastalıkları vardır. Metabolik bozukluklar arasında hipoksi, hiperkarbi, hipoglisemi, asit-baz ve elektrolit bozuklukları, endokrin bozukluklar, hipotermi, karaciğer ve böbrek yetmezliği vardır. Primer santral sinir sistemi bozuklukları ise serebral ödem, anoksik beyin hasarı, inme, intrakraniyal kanama, nöbet şeklinde sayılabilir. Hastada hipertermi varsa ayırıcı tanıda malign hipertermi, nöroleptik malign sendrom, tiroksikoz veya enfeksiyon düşünülebilir.

Bizim olgumuzda preoperatif ve postoperatif laboratuvar tetkiklerinde metabolik herhangi bir bozukluğa rastlanmadı. Çekilen kraniyal MRG sonucu normal olduğu için primer santral sinir sistemi patolojisi düşünülmedi. Hastanın ayrıca vücut

sıcaklığı normal sınırlarda olduğu ve hiperkarbisi olmadığı için malign hipertermi, nöroleptik malign sendrom veya tiroksikoz gibi tanılardan uzaklaşıldı.

Literatürde laparoskopik herniyorafi operasyonu sonrası CO₂ absorpsiyonuna bağlı olarak gelişen respiratuar asidoza rastladık.¹⁴ Fakat bizim olgumuzda operasyon sırasında end-tidal CO₂ değerleri normal sınırlardaydı ve postoperatif arteriyel kan gazı değerlerinde asidoz tablosuna rastlanmadı.

Hastaya steroid uygulandığı için ve literatürde steroidlere bağlı stupor vakaları bildirildiği için hastamızda gelişen bu durumun steroidlere bağlı olabileceğini düşündük.¹⁵ Fakat Kaufman ve ark., steroidlere bağlı stupor gelişmesinin kronik steroid ilaç kullanımında esas olarak ilk beş gün içinde, bazen de 4 haftaya kadar uzayabileceğini belirtmiştir.¹⁶

Son olarak, hastada “malingering” olabileceğini düşündük. Genç kadın olması, evde üç küçük çocuğuna bakmakla yükümlü olması ve son iki gündür geceleri uykusuz kalması risk faktörleri olarak düşünülebilir. Sekonder kazançlar elde etmek amaçlı hasta taklidi yapmış olabilirdi. Fakat laparoskopik kolesistektomi gibi postoperatif ağrısı çok olan bir operasyon sonrası sadece induksiyon sırasında yapılmış olan 75 µg fentanil ve uyanma odasında verilen 50 mg tramadol ile ağrısını kontrol altında tutması, bununla birlikte nörolojik muayene sırasında ağrılı uyarana hiç cevap vermemesi “malingering” ile çelişmektedir.

Sonuç olarak, olgumuzdaki hastada uyanma sırasında özellikle uygulanmış olan 1 mg atropine bağlı olarak, muhtemelen önceden var olan preoperatif risk faktörleriyle birlikte induksiyonda kullanılan diğer ilaçların additif etkisi ile santral antikolinergik sendrom geliştiği kanısındayız. Risk faktörlerinin az olması ve rutin dışında uyguladığımız ilaç olmaması tanıyı koymamızı geciktirdi. Postoperatif deliryum gelişen her vakada bir taraftan diğer önemli sebepler araştırılırken, diğer taraftan da santral antikolinergik sendromdan şüphelenilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ruprecht J, Dworacek B. [Central anticholinergic syndrome during postoperative period]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9(3):295-304.
2. Schneck HJ, Ruprecht J. Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989;40(3):219-28.
3. Economacos G, Kanakis J. [A case of hypersensitivity to atropine]. *Anesth Analg (Paris)* 1981;38(11-12):748.
4. Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K. Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery. *Br J Anaesth* 1996;76(2):194-7.
5. Tuğlu C, Yıldırım E. [Delirium: A frequent psychiatric syndrome encountered in hospitalized patients]. *Balkan Medical Journal* 2002;19(1):55-64.
6. Türkcan A. [Delirium]. *Psychiatry World* 2001;5(1):15-23.
7. Praticò C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses* 2005;65(5):972-82.
8. Arpacı H, Günaydın B, Özköse Z, Alkan G, Koç C. [Approach to agitation during the early postoperative period in a young male]. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2008;36(2):128-33.
9. Sun KO. Central anticholinergic syndrome following reversal of neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 1993;21(3):363-5.
10. Brown DV, Heller F, Barkin R. Anticholinergic syndrome after anesthesia: a case report and review. *Am J Ther* 2004;11(2):144-53.
11. Özgür ÖR, Erdoğan N, Oral Y, Doğan ÖK. [Cyclopentolate eye drop-induced central anticholinergic syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2008;17(4):286-9.
12. Mortazavi S, Thompson J, Baghdoyan HA, Lydic R. Fentanyl and morphine, but not remifentanyl, inhibit acetylcholine release in pontine regions modulating arousal. *Anesthesiology* 1999;90(4):1070-7.
13. Laufen PM, Stoekel H. Flumazenil (Ro 15-1788) and physostigmine. *Resuscitation* 1988;16 Suppl:S41-8.
14. Nunes QM, Gemmill EH, Eastwood JR, Lobo DN. Carbon dioxide narcosis and grand mal seizure complicating laparoscopic herniorrhaphy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17(1):52-3.
15. Doherty M, Garstin I, McClelland RJ, Rowlands BJ, Collins BJ. A steroid stupor in a surgical ward. *Br J Psychiatry* 1991;158:125-7.
16. Kaufmann MW, Casadonte PE, Peselow ED. Steroid psychosis; treatment advances. *N Y State J Med* 1981;81(12):1795-7.