

Sodium Nitroprusside Toksisitesi (Vak'a Takdimi)

THE TOXICITY OF SODIUM NITROPRUSSIDE (CASE REPORT)

Yard.Doç.Dr.Meral KANBAK, Dr.Sibel KAHRAMAN, Dr.İlhan PAŞAOĞLU, Prof.Dr.Kcmal ERDEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, ANKARA

ÖZET

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 57 yaşındaki ekek hastada peroperatif ve postoperatif dönemde sistolik kan basıncı 30-250 mmHg arasında labil seyretti. Operasyon sırasında kan basıncının yüksek olduğu dönemlerde sodium nitroprusside (SNP) 2-8 μ g/kg/dk dozunda, total 45 mg, 225 dakikada uygulandı. Pompa flow'u kısa bir süre için çok düşük tutuldu. Yoğun bakım ünitesine alındığında şuuru kapalı ve arefleksik olan hastanın pupilleri dilate ve ışık refleksi bilateral negatifti. Bu dönemde hastada şiddetli metabolik asidoz gelişti. SNP inoksikasyonu düşünülerek sodium thiosulfate 12,5 gr. uygulandı, metabolik asidozu düzeltilmeye çalışıldı. Ertesi gün şuur açılan hastada yapılan kan tetkikinde methemoglobin düzeyinin yüksek olduğu ve siyanomelhemoglobinemi olduğu saptandı. Postoperatif 2. günde ekstübe edilen hastanın kooperasyonu tamdı. Yapılan tetkiklerde karaciğer fonksiyon testleri yüksek bulundu. Postoperatif 4. günde ise solunum sıkıntısı başladı, hipotansiyonu gelişti. 4 saat sonra kardiyak arrest gelişti ve resüsitasyona cevap vermedi.

Anahtar Kelimeler: Sodium nitroprusside, İnoksikasyon

T Klin Araştırma 1991, 9:286-289

SUMMARY

A 57-year-old man who underwent coronary artery bypass graft surgery exhibited an unstable systolic arterial pressure between 30-250 mmHg intra and post-operatively. During the high systemic arterial blood pressure periods, sodium nitroprusside (SNP) was infused at an average rate of 2-8 μ g/kg/min. to a total of 45 mg in 225 minutes. During the cardiopulmonary bypass, a very-low pump flow was needed for a short time. When the patient was admitted to the intensive care unit he was unconscious and unresponsive to the painful stimuli, his reflexes were absent, the pupils were dilated and nonreactive to light. At that time he was found to have a severe metabolic acidosis. We were suspicious of SNP toxicity so that we gave 12,5 gm. sodium thiosulfate and tried to correct the acidosis. On the next day the patient wake up completely and the blood analysis showed us that the methemoglobin level was high and there was cyanomethemoglobinemia. On the second day postoperatively he was extubated, lie was quite alert, and communicating appropriately. On the fourth day he died after a revision operation.

Key Words: Sodium nitroprusside, Toxicity

Turk J Resc Med Sci 1991, 9:286-289

Geliş Tarihi: 8.10.1990

Kabul Tarihi: 16.2.1991

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr. Meral KANBAK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD
ANKARA

Sodium nitroprusside (SNP), hipertansiyon ve miyokardial disfonksiyonun değişik formlarının tedavisinde ya da kontrollü hipotansiyon amacı ile anestezide yaygın olarak kullanılan, kısa etkili vazodilatör bir ilaçtır. Kanda hemoglobin

tarafından hızla ve nonenzimatik olarak toksik bir ajan olan siyanid parçalanır. Siyanidin bir kısmı karaciğer ve böbrekte tiosiyanata dönüşür. Tiosiyanat ise böbreklerden yavaş olarak atılır. Endojen tiosülfat yetmezliğinde, doku rodenezinin konjenital veya edinsel (örn. ilaçlara bağlı olarak) yetersizliğinde alt ürünlerin yeterince detoksifiye edilememesi sonucu SNP inöksikasyonu görülür (1).

Biz sodium nitroprusside inöksikasyonu oluşan bir hastayı sunduk.

Vaka Takdimi

Göğsünde ağrı ve sıkışma hissi ile hastanemize başvuran 57 yaşındaki erkek hasta koroner arter hastalığı tanısı ile operasyon için yatırıldı. Hastanın özgeçmişinden 40 yıldır günde 1-2 paket sigara kullandığı, 10 yıl önce trafik kazasında kafa travması geçirdiği ve 15 yıldır günde 1-2 duble alkol aldığı öğrenildi. Hipertansiyon öyküsü yoktu. Soygeçmişinde özellik olmayan hastanın laboratuvar bulguları normal sınırlarda idi.

Operasyondan bir saat önce 50 mg I.M. Dolantin verilerek premedike edilen hastanın anestezi induksiyonundan önce sistolik arter basıncı (SAB) 160 mmHg, nabız 60 vuru/dk idi. 5 mg morfin I.V. verildi. Preoksijenizasyonu takiben 1 mg I.V. pancuronium ile prekürarizasyon yapıp sodium thiopental 500 mg I.V. ve succinyleholine 100 mg I.V. verilerek induksiyon ve endotrakeal intübasyon gerçekleştirildi. Hastanın sık ventriküler ekstrasistolli (VES) olması üzerine 100 mg citanest I.V. verildi. İndüksiyondan sonra %50-50 O₂-N₂O ve %0,5 halothane ile anesteziye devam edildi. Kas gevşekliği pancuronium ile sürdürüldü.

İndüksiyondan kısa süre sonra SAB'nın 230 mmHg'ya çıkması üzerine SNP (2 u.g/kg/dk) başlandı. SAB 5 dakika içinde 120 mmHg'a düştü fakat, kısa süre sonra tekrar 250 mmHg'ya çıktı. Bunun üzerine SNP dozu yükseltildi (6 u.g/kg/dk). Daha sonra kan basıncı 250 mmHg ile 30 mmHg arasında çok ani değişikliklerle labil olarak seyretmeye başladı. Yükselen kan basıncı SNP ve Halothane ile kontrol altına alınamadı.

Bu dönemde sık VES oluşması üzerine citanest 100 mg I.V. verildi ve citanest infüzyonuna başlandı (20-30 u.g/kg/dk) ve kardiyopulmoner bypass (KPB) başlangıcına kadar infüzyona devam edildi.

KPB başlangıcına kadar yeterli anestezi derinliğini sağlamak için total 15 mg morfin I.V. verildi.

Kan basıncının düştüğü dönemlerde halothane kesildi.

KPB'ye geçildikten sonra aort klemp süresince (AKZ) Mean arterial basınç (MAP) 80-100 mmHg arasında SNP desteği ile (max 2 u.g/kg/dk dozda) ve pompa flow'u minimum 1,6 l/m²'e düşülerek stabil tutuldu. AKZ 48 dk idi.

Aort klemp kalktıktan ve kalp çalışmaya başladıktan sonra (proksimal anastomozlar yapılırken) kan basıncı yükselmeye başladı. SNP ile (2-8 u.g/kg/dk) kontrol altına alınamadığı için pompa flow'u çok düşürüldü ve cevap alınmadığı için SNP kesildi. Bu sırada hastanın pupilleri dilate olmaya başladı. CPB'den çıkıldığı anda pupiller liks dilate ve ışık refleksi bilateral negatifti.

KPB öncesi 150 cc idrar çıkarken hasta operasyon süresince mannitol ve lasix desteği ile toplam 300 cc idrar çıkardı.

225 dakika süren operasyon sonunda hasta kontrollü solunumda yoğun bakım ünitesine alındı. Burada SAB 200 mmHg ile 40 mmHg arasında labil olarak devam ettili. Kan basıncı nitroglyserine (NTG) infüzyonu ve adrenaline, Ca gibi inotropiklerle kontrol altına alınmaya çalışıldı.

Hasla; şuuru kapalı, pupiller dilate ve ışık refleksi bilateral negatif, ağrılı uyaranlara cevapsız ve arefleksik olduğu için, istenilen beyin cerrahisi konsültasyonunda anoksik beyin sendromu olarak değerlendirildi.

Operasyon süresince kan gazları analizi normal sınırlarda olan hastanın yoğun bakım ünitesinde melabolik asidozu gelişmeye başladı. Hastada SNP inöksikasyonu olabileceği düşünülerek (postoperatif 7. saatte) sodium thiosulfate 12,5 gr (50 cc %5 Dextrose içinde, 10 dk'da) uygulandı. Metabolik asidozu düzeltilmeye ve idrar outputu mannitol ile artırılmaya çalışıldı. Sodium thiosulfate uygulamasından yaklaşık 4 saat sonra hastanın şuuru açılmaya ve kan basıncı stabil seyretmeye başladı. 6 saat sonra ise (postoperatif 13. saat) hastanın şuuru açıldı, sözel uyaranlara işaretle cevap veriyordu. Bu dönemde yapılan kan tetkikinde; hemoglobinin redükte durumda olduğu (siyanid ilavesi ile 630 n.m'de hemoglobin absorbanasının düştüğü) ve siyanomelhemoglobin miktarının %3-5 arasında olabileceği saptandı.

Postoperatif 20. saatte hastanın şuuru açık, kooperasyonu tam, arteriel kan gazları ve elektrolitleri normaldi. Kanama miktarının fazla olması üzerine hasta tekrar operasyona alındı ve cerrahi kanama durduruldu. Revizyon süresince kan basıncı NTG ile kontrol altında tutuldu.

Ertesi gün kan basıncı, kalp hızı, santral vcnöz basınç ve kan gazları normal ve kooperasyonu tam olan hasta ekstübe edildi.

Postoperatif 2. günde karaciğer fonksiyon testleri çok yüksek bulundu. (SGOT: 7729 IU, SGPT - 4954 IU, kreatin kinaz 3184 İÜ, BUN - 60 mg/dk kreatininin 5,2 mg/dl).

Postoperatif 4. günde solunum sıkıntısı (takipne) başlaması ve hipotansiyon gelişmesi üzerine intübe edilen hasta 4 saat sonra arrest oldu ve resüsitasyona cevap vermedi.

TARTIŞMA

Klinikte ilk olarak 1929'da uygulanmaya başlanan SNP'nin %1'lik solüsyonu 1962'den beri cerrahi sırasında kontrollü hipotansiyon amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır.

SNP kanda hemoglobin tarafından hızla ve nonenzimatik olarak parçalanır. Elektron transferi ile hemoglobin (Fe^{2+}) methemoglobin (Fe^{3+}) durumuna gelirken, stabil olmayan SNP beş siyanid grubuna ayrılır. Methemoglobinin siyanide afinitesi sitokromoksidoza oranla daha fazla olduğundan siyanomethemoglobinemi oluşur. Bu da oksijen taşınmasını bozarak metabolik asidoza neden olur. Geri kalan dört siyanid grubu tiyosülfat varlığında rodenaz enzimi ile karaciğer ve böbrekte tiyosiyanata dönüşür. Tiyosiyanat ise böbreklerden yavaş olarak atılır. %90'ı glomerüllerden reabsorbe olur ve plazma konsantrasyonu artar. SNP kesilip tekrar başlansa bile tiyosiyanat düzeyi yüksek olur (1,2).

Endojen tiyosülfat yetmezliğinde, doku rodenazının konjenital azlığında ya da edinsel (ilaçlar ve kimyasal bileşikler nedeniyle) yetersizliğinde alt ürünlerin yeterince detoksifiye edilememesi sonucu SNP toksisitesi görülür.

SNP'ye cevap kişiden kişiye büyük değişiklikler gösterir. SNP'ye direnç gösteren hastalarda kan basıncının kontrolü için daha yüksek dozlar gerekir ve yüksek dozlarda bile intoksikasyon bulguları gözlenmeyebilir. Ancak, infüzyona başladıktan 5-10 dk sonra halen belirgin direnç görülüyorsa SNP'nin kesilmesi önerilmektedir (3). Antihiperlan-sif ilaç kullananlar ya da hipovolemik veya dehidrate hastalar ise SNP'ye karşı daha duyarlıdır ve düşük dozlar hipotansif etki için yeterli olur. Ganglion blokörleri, volatıl anestetikler (halothane, enflurane gibi) ve diğer kardiovasküler depresan ilaçlar SNP'nin hipotansif etkisini artırır (4,5).

Vakamızda kan basıncının indüksiyondan itibaren labil seyretmeye başlaması öncelikle has-

tanın myokard infarktüsü geçirmekte olabileceğini düşündürdü. EKG bulgusu olarak yalnızca VES'ler vardı ve citanest infüzyonu ile kontrol altına alındı. Bu dönemde SNP'ye direnç ya da duyarlılık düşünmediğimiz için SNP infüzyonuna devam ettik.

Palmer (6) operasyon sırasında SNP'nin başlangıç dozunun 0,5-1,5 u.g/kg/dk olduğunu, belirtmişlerdir. Buna karşın Humprey (7) 8 p-g/kg/dk ve McIlino (8) 7 u-g/kg/dk dozda (24 saatte) SNP uyguladıkları hastalarda laktik asidoz geliştiğini bildirmişlerdir. Vessey (9) ise, maksimum güvenilir dozun 4 u.g/kg/dk olması gerektiğini, maksimum total dozun ise 14 günden az sürede ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 70 u.g/kg olduğunu söylemektedir. Ammon ve Fogdall ise (1) kısa süreli uygulamada (5 saat - 10 u.g/kg/st) maksimum doz olduğunu bildirmişlerdir.

Hastamızda SNP dozu 8 u.g/kg/dk'nın üzerine çıkılmamıştır. Total verilen SNP dozu 45 mg/225 dk'dır ve önerilen dozlardan yüksek değildir.

SNP loksitesinin bulguları; anestezi altında: Derin hipotansiyon, metabolik asidoz, nabız alınamaması, dilate pupil, pembe renk, kalp seslerinin derinden gelmesi; anestezi sonunda ise; Uyanmada gecikme, yüzeysel solunum ve arefleksi şeklindedir (1). SNP infüzyonu sırasında metabolik asidozun oluşması toksik doz sınırına yaklaşıldığını gösterir (10). Metabolik asidozun atması, mbced-venöz oksijen tansiyonunun artması ve arteriel-mixed vcnöz oksijen kontent farkının azalması siyanid intoksikasyonu ve sellüler hipoksiyi düşündürmelidir (3). McDov/all (10) çalışmasında yüksek dozda (80 u.g/kg/dk üzerinde) SNP uyguladığı hayvanlarda şiddetli metabolik asidoz geliştiğini, serebral oksijen tutulumunun belirgin derecede deprese olduğunu göstermiştir. Bazı yazarlar, SNP toksisitesinin ilk bulgusunun şiddetli metabolik asidoz olduğunu ve SNP kesildikten 30-60 dakika sonra görüldüğünü bildirmişlerdir (3,4,11).

MeCarc (12) 43 u.g/kg/dk dozda, total 250 mm/90 dk SNP uyguladıkları hastada postoperatif 1. saatte; Merrifield ve arkadaşları (13) 33 mg/kg/dk dozda total 750 mg/5 st. SNP verdikleri hastada anestezi sonrası, Jack (2) 370 u.g/kg/dk dozda total 750 mg SNP verdiği hastasında erken postoperatif dönemde arrest olduğu anda; Davics ve arkadaşları (11) ise 400 mg/80 dk (120 u-g/kg/dk) SNP uyguladıkları hastada SNP kesildikten sonra kardiyak arrest olduğu anda şiddetli metabolik asidoz gözlediklerini bildirmişlerdir.

Hastamızda SNP kesildikten sonra erken postoperatif dönemde metabolik asidoz oluşmaya başlamıştır. Siyanid toksisitesi bulgularının postoperatif dönemde görülmesinin, intraoperatif hipotermi nedeniyle oluşumunun gecikmesine bağlı olabileceği daha önce bildirilmiştir (11).

Vassey (9) sigara içenlerde içmeyenlere oranla siyanid konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu göstermiştir. 1 sigara 0,5 mg siyanid ve 1 mg nitriles (in vivo olarak siyanid açığa çıkarır) içmektedir. 12 saatte 50 sigara içilmesi hemen hemen 1 u.g/kg/dk SNP infüzyonuna eşittir.

Hastamızda 40 yıldır günde 20-40 adet sigara içme öyküsü vardı. Ayrıca, koroner bypass hastalarında ekstraselüler mayi dolaşımına ve renal atılıma bağlı olarak plazma tiyosülfat düzeyinin düşük olduğu bildirilmektedir (14). Anürik köpeklerle yapılan çalışmalar da bu fikri doğrulamıştır (15).

Kunadhai ve arkadaşları (16) kardiopulmoner bypass sırasında ve sonrasında total $2,6 \pm 2,3$ mg/kg dozda, $32,4 \pm 19$ saat SNP uyguladıkları 22 çocukta tiosiyanat seviyesini ölçmüşler ve hiçbir toksisite oluşmadığını belirtmişlerdir.

Elzubeir ve Davis (17) yaptıkları çalışmada civcivlerde 20 gün SNP içeren diyet uyguladıktan sonra plazma ve idrarda tiosiyanat seviyesinin arttığını ve kronik siyanid toksisitesi oluşabileceğini göstermişlerdir.

Başlangıçta, hastamızdaki postoperatif klinik tablonun KPB sırasındaki hipoperfüzyona bağlı olabileceğini ve geçirilmiş kafa travmasının bunda rol oynayabileceğini düşündük. Ancak; toksik dozdan düşük olmasına rağmen rutin kullandığımız dozdan daha yüksek miktarda SNP kullanmış olmamız ve plazma tiyosülfat düzeylerinin büyük kişisel varyasyonlar gösterebildiği düşüncesi mevcut klinik tabloyu "SNP toksisitesi" şeklinde yorumlamamıza neden oldu. Bunun üzerine hastaya sodium tiyosülfate uyguladık. Ertesi gün hastanın klinik bulgularının düzelmesi, şuurunun tamamen açılması, kan analizinde siyanomelhemoglobin ve methemoglobin düzeylerinin yüksek bulunması (4,18) tanımımızı destekledi.

SNP toksisitesinde tanı için kan ve idrarda tiosiyanat ve siyanid düzeylerini ölçmek gerektiği bildirilmişse de, ölçümdeki ve peak kan düzeyi zamanını saptamadaki zorluklar nedeniyle, bunların SNP toksisitesini tam olarak göstermediği belirtilmiştir (10,19).

Siyanid toksisitesini gösteren en iyi bulgular; metabolik asidoz, laktat düzeyinin yükselmesi, lak-

tal/piruvat oranının artması ve mixed venöz oksijen kontentinin artmasıdır (4).

Bu vaka bize; SNP kullanırken, siyanide karşı cevabın kişiden kişiye büyük değişiklikler gösterebileceğini akılda tutarak, SNP'ye cevap alınmadığı durumlarda infüzyonu kesmek ve oluşabilecek toksisite bulgularına karşı uyanık olmak gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Ammon JR, Richard PF: Acute Cardiovascular Management (Amesthsia and intensive Care), 1982, 365-370
2. Jack RD: Toxicity of sodium nitroprusside. Br J Anaesth 1974;46:952.
3. Greiss L, TRcmblay NAG: The toxicity of sodium nitroprusside. Can Anaesth Soc. J 1976, 23.
4. linker .III, Michcnfeldcr .ID: Revie article-Sodium nitroprusside: Pharmacology, Toxicology and Therapeutics. Anaesth 1976, 45:340-355
5. Trelewicz M: Physician's desk reference, 42 nd edition, 1988, 1731-33.
6. Palmer RF: Lassctcr KD: Sodium Nitroprusside N Ong J Med 1975;293:294-7.
7. Humphrey SII, Nash DA: lactic acidosis complicating sodium nitroprusside therapy. Ann Int Med 1978;88:58.
8. Mellino M, Philips DF: Severe lactic acidosis in a case of nitroprusside' resistance. Cleveland Clin Quart 1980, 47:119
9. Vesey CJ, Cole PV: Blood cyanide and thiocyanate concentrations produced by long-term therapy with sodium nitroprusside. Br J Anaesth 1985;57:148-55.
10. McDowall DO, Keaney NP: The toxicity of sodium nitroprusside. Br J Anaest 1974;46:327-32.
11. Davics DW, Kadar D: a sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anaesthesia. Can Anaesth Soc J 1975, 22:547-52.
12. McGarc WR, owen M: Severe metabolic acidosis following hypotensiyon induced with sodium niroprusside. Br.I Anaesth 1974;46:795.
13. Merrifield A.I, Blundel MD: Toxicity of sodium nitroprusside. Br J Anaesth 1974;46:324.
14. Ivankovich AD, Braverman B: Sodium thiosulfate disposition in humans: Relation to sodium nitroprusside toxicity. Anesthesiology 1983. 58:11-7.
15. linker .III, Michcnfeldcr .ID: Increased resistance to nitroprusside-included cyanide toxicity in anuric dogs-anesthesiology 1980;52:40-7.
16. Kunathai S, Sholler OF, Celcmajer JM et al: Original Articles: Nitroprusside in children after cardiopulmonary Bypass: A Study of "Tiyocyasate Toxicity. Pcdiatr Candol 1989. 10:121-4.
17. LI/ubcir HA, Davis RII: Sodium Nitroprusside, a Convenient Source of dietary cyanide for the study of chronic cyanide toxicity. British Poultry Science 1988, 29:779-83.
18. Smith RP, Krus/yna II: Nitroprusside produces cyanide poisoning via a reaction with hemoglobin. The J Phar Hxp Ther 1974. 131:557-63.
19. Nimno WS, Smith G: anaesthesia. Blackwell Scientific Publications. Oxford London 1989. 1:832-3.