MALİGN HİPERTERMİ
AKIL NOTLARI
Referans Kaynaklar Sizin İçin Özetlendi !



Dr. Nilay Boztaş, Dr. Volkan Hancı

Malign hipertermi kontrol altına alındıktan sonra bile tekrarlayabileceğinden 10-12 saat sonra 2.5 mg/kg dozda dantrolen tekrar uygulanmalıdır.

Tanım

- Malign hipertermi (MH), güçlü volatil ajanlara ve süksinilkoline (Sch) maruz kalındığında ortaya **çıkan öngörülemeyen** ve genetik geçişi olan subklinik bir miyopatidir.
- Malign hipertermi, tetikleyici bir ajana maruz kalmadan **önce** neredeyse hiçbir karakteristik fenotipe sahip değildir. Genlerin ve **çevresel** koşulların etkileşiminin güzel bir **örneğidir.**
- Moleküler genetik araştırmalarda, MH'nin temel nedeni olarak iskelet kası kalsiyum (Ca^{+2}) kanalını kodlayan Ryanodin reseptörü tip 1 (RyR1) geninde mutasyon belirlenmiştir.
- Akut olarak iskelet kas hücrelerinde serbest Ca^{+2} iyonlarının, sarkoplazmik retikulumdan (SR) stoplazmaya kontrolsüz bir **şekilde** salınmasıyla ortaya **çıkar.**
- Malign hipertermi duyarlılığı; iskelet kasının Ryanodin reseptöründe (RyR1) 230 **çeşit** mutasyonla bağlantılıdır.
- **Özellikle** 1., 7., 17., 19. otozomal kromozomlar suçlanmaktadır. Ryanodin reseptörü (RyR); 19q **üzerinde** kodlanır. Aynı gende olan mutasyon santral *core* hastalığına da yol açmaktadır.
- Bunun dışında MHS2,3,4,5,6, LİPE, DM1 ve distrofin; MH'den **şüpheli** olduğu düşünülen diğer gen bölgeleridir. CACNA1S'in MH ile ilişkili olduğu kesinleştirilmiştir.
- L-tipi Ca^{+2} kanalı (Cav1.1) ile RyR1 arasındaki fiziksel etkileşimler, iskelet kasının uyarılma kasılma eşleşmesinin başlamasını ve sonlanmasını sıkı **şekilde** düzenler.
- Malign hipertermi heterojen bir hastalıktır **çünkü** RyR1 genindeki mutasyonlar tüm MH olgularının %70'ni oluşturmaktadır.
- Malign hipertermi anesteziye bağlı en yıkıcı komplikasyonlardan biridir.
- Fulminan MH atağı; 5 dakikada bir derece kadar hızla artan vücut sıcaklığı sonucu kas hipermetabolizmasına ve hücre içi iyonize Ca^{+2} kontrolünün akut kaybının bir sonucu olarak aşırı asidoza neden olur

Tarihçe

- 1915-1925 yılları arasında aynı aileden **üç** kişiye anestezi uygulaması sonrası rijidite ve hipertermi ile seyreden ve **ölüme** yol açan tablonun nedeni yıllarca belirlenememiş.
- *Ombredanne* **çocuklarda** kayda değer mortalitenin eşlik ettiği anestezi kaynaklı postoperatif hipertermiyi 1929'da tanımlamış ancak herhangi bir ailesel ilişki saptamamış.
- Dünya **çapında** kritik ilgi; 1960 yılında *Denboroug* ve ark'nın, açık bacak kırığı olan ve on akrabası halotan ile genel anestezi sırasında veya sonrasında **ölen** bir Avustralyalı hastayı bildirmesiyle başladı. *Denborough* ve ark, bu hastaya başlangıçta yeni bir ajan olan halotan ile anestezi uygulamışlar. MH belirtileri ortaya **çıktığında** anesteziyi durdurup ve semptomları başarıyla tedavi etmişler daha sonra spinal anesteziyle devam etmişler.
- *Saidman* ve ark, 1964 yılında hipertermiyle birlikte kas rijiditesinin olduğunu göstermişler.
- *Hall* ve ark, 1966 yılında halotan ve Sch uygulamasıyla domuzlarda MH ile benzer semptomları gösteren bir sendromun indüklenebileceğini bildirmişler ve bu sendromun RyR1 genindeki mutasyona bağlı olduğu tespit edilmiş.
- *Isaacs* ve *Barlow*, 1970 yılında MH'si olan aile fertlerinde serum kreatin kinaz konsantrasyonlarının arttığını göstermişler.
- *Harrison*, 1975 yılında domuz MH'sinde dantrolenin **önleyici** ve tedavi edici etkisini göstermiş.
- Dantrolen, 1979 yılında insanlarda tedavide kullanılmaya başlanmış.
- *Nelson* ve *Flewellwn*, 1983 yılında hastalığa malign hipertermi sendromu ismini vermiş, %70-80 olan mortalite oranı erken tanı ve dantrolenin tedavide kullanımı ile %5'in altına inmiş.

İnsidans

- Populasyondaki MH yatkınlığının prevalansı kesin olarak bilinmemektedir
- Erkeklerin (%75) klinik bir MH atağı geliştirmeye kadınlardan daha yatkın olduğu görülmektedir.
- Malign hipertemi görülme olasılığı 3 yaş altı ve 50 yaş **üstünde çok** düşüktür.
- Malign hipertermi riski; erişkinde 1/40.000, çocukta 1/15.000.
- **Çocuklar tüm MH reaksiyonlarının %52'sini oluşturur.**
- MH duyarlı (MHD) olduğu bilinen hastaların akrabaları içinde MH mutasyonu prevalansı 1:2000 kadar yüksek olabilir.

Fizyopatoloji

- Normal kas kasılması nöromuskuler kavşakta başlatılmaktadır
- Asetilkolin; motor nöronun terminal ucundan salınır ve postsinaptik membranda bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak, transvers (T) tübülleri uyaracak olan depolarizasyon dalgasını tetikler.
- Sarkolemma kılıfları; T tübülleri olarak adlandırılır.
- T-tübüller; aksiyon potansiyelini sarkoplazmik retikuluma (SR) ve miyofibrillere taşıyan yollardır.
- Ryanodin reseptörü, SR ile T tübül arasında bulunur
- Fonksiyonel olarak Ryanodin reseptörleri; SR'dan Ca^{+2} salınımını yapan Ca^{+2} kanallarıdır.

- Sarkoplazmik retikulum; ayaksı **çıkıntılar** ile T-tübüllerine tutunmuştur, bu **çıkıntılar** bitki alkaloidi olan riyanodine yüksek afinite gösterir.
- Ryanodin bir bitki alkaloidi olup SR **üzerindeki** Ca^{+2} salınım kanallarına bağlanır.
- Bağlanmanın olduğu bu protein Ryanodin Reseptörü (RyR) olarak adlandırılır, bu protein ayak **şeklinde** SR ile T-tübülleri arasında köprü işlevi görür.
- T-tübüllerinde bulunan voltaj algılayıcıları (dihidropiridin reseptörleri) tarafından aksiyon potansiyelinin algılanması → Ryanodin reseptörünün dizilimsel değişimi → kalsiyumun, SR'dan miyoplazma içerisine salınımına yol açar.
- Normalde SR'dan Ca^{+2} salınımı, kas stoplazmasında Ca^{+2} konsantrasyonunun artmasına yol açar. Kalsiyum troponine bağlanınca troponin/tropomiyozin kompleksinin **şekli** değişir, aktin **üzerindeki** miyozin bağlayan yerler açığa **çıkar** ve miyozin gelip buralara bağlanır
- Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınması, kasılma için esansiyel bir basamaktır.
- Miyoplazmadaki Ca^{+2}, SR tarafından geri alınarak ortamdan uzaklaştırılır.
- Malign hiperterminin etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir.
- Malign hipertermiye yatkın hastalarda SR membranında lokalize Ca^{+2} kanalı defektiftir. Bu kanal Riyanodin reseptörü ile sonlanır. Riyanodin reseptöründe gelişen mutasyon; sitoplazma içine aşırı Ca^{+2} boşalması sonucu gelişen reaksiyonlar zincirine yol açar.
- Bir halojenli ajan tek başına bir MH atağını tetikleyebilir.
- Aynı hastada bir tetikleyici ajana her maruz kalıştan sonra MH'nin neden oluşmadığı bilinmemektedir.
- Bir MH atağı geçiren **çoğu** hastanın, benzer bir epizodu olan veya bir anormal halotan kafein kontraktür testine sahip akrabaları vardır.
- Solunum gibi tüm istemli kas kontraksiyonları, DHPR ve RyR1 reseptör etkileşimi ile gerçekleşmektedir.
- RyR1 Modülatörleri: **Çeşitli** hücresel süreçler, farmakolojik substratlar ve farklı proteinler RyR düzenlenmesinde rol oynamaktadır.
- Eksojen substratlar: riyanodin, kafein, dantrolen, prokain, tetrakain bulunmaktadır.
- Düzenleyici olan fizyolojik ajanlar: Ca^{+2}, ATP, Mg^{+2}, calmodulin
- Temel endojen modülatör kalsiyumdur. Kalsiyumun ve riyanodinin bifazik etkisi vardır. Düşük konsantrasyonda RyR1 kanalını etkinleştirir yüksek konsantrasyonda kanalı inhibe eder.
    - Magnezyum RyR1'in **önemli** bir inhibitörüdür.
    - Malign hiperterminin tetiklenmesiyle sarkoplazmik kalsiyum artışını düzeltmeye çalışan pompaların artan aktivitesi ATP ihtiyacını artırır bu da ısı üretimine yol açar.
- Atak sırasındaki rijidite, kalsiyum pompalarının sarkoplazmik kalsiyumu kasılma eşiğinin altına indirememesi sonucudur.
- Dantrolen sarkoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu kasılma eşiğinin altına düşürdüğü için etkili bir ilaçtır ancak bunu nasıl yaptığı karmaşıktır ve tam anlaşılamamıştır.
- Kas içindeki Ryanodin reseptörleri (SR'da bulunan kalsiyum salınım kanalı), bir bitki alkaloidi olan riyanodini spesifik olarak bağladıkları için bu adı alırlar. **Üç** adet RyR izoformu bulunur: RyR1; Iskelet, RyR2; kardiyak, RyR3; beyinde bulunur.
- Kas membranı hasarı miyoglobin, kreatin kinaz, K^+ ve LDH gibi kas hücresi içeriklerinin salınımına yol açmaktadır.

- Tetikleyici ajanın uygulanması → anormal Ryanodin reseptörleri → iskelet kasında hücre içi Ca^{+2} düzeyi kontrolünün kaybı ve Ca^{+2} düzeyinin hızla artması → iskelet kas metabolizmasının akut ve kontrolsüz artışı → rabdomiyoliz → hiperkalemi, asidoz → VF → ani **ölüm**
- Hipermetabolik durum → aerob ve anaerob glikolitik metabolizmanın aşırı stimulasyonu → artmış oksijen ve ATP tüketimi (ATP düzeyinde azalmaya bağlı olarak membran bütünlüğünde bozulma ile K+ ve kreatin kinaz salınımı) → CO_2 **üretiminde** artış → metabolik ve respiratuvar asidoz, hipertermi, değişmiş hücre permeabilitesi, miyoglobinüri, renal yetersizlik, kaslarda yaygın **ödeme** bağlı ekstremitelerde kompartman sendromu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, DİC, multiorgan yetersizliği.

Malign Hipertermi de Kas Hücresi içindeki Ca^{+2}'un Artma Nedenleri

- Sarkoplazmadan SR'a Ca^{+2} geçişinde azalma
- SR'dan sarkoplazmaya Ca^{+2} salınımında artma
- Mitokondride kusurlu Ca^{+2} birikimi
- Sarkolemma geçirgenliğinde artmaya bağlı olarak ekstraselüler ortamdan sarkoplazmaya Ca^{+2} geçişinde artma

Malign Hipertermiyi Tetikleyen İlaçlar

- Eter, siklopropan, halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, desfluran,
- sevofluran, süksinil kolin, fenotiyazinler, potasyum tuzları, verapamil

Malign Hipertermide Güvenli İlaçlar

- Azot protoksit, non-depolarizan nöromuskuler blokerler, propofol, barbituratlar, benzodiyazepinler, ketamin, droperidol, lokal anestezikler (ester tipi), oksitosin, vazopressörler, vazodilatatörler, etomidat, kolin esterazlar, antikolinesterazlar

Malign Hipertermide Klinik

- Aile hikayesinde MH olmaması ya da daha önceden anestezik ajana maruz kalma öyküsünün olması, MH görülmeyeceği anlamına gelmez.
- Malign hipertermide belirtiler genel anestezi indüksiyonunu takiben ortaya çıkabileceği gibi daha sonra da (girişim sonrası, ertesi gün) görülebilir.
- Olay bir kere başladıktan sonra tetikleyici ajandan bağımsızdır. Isı yapımı artar ve erken dönemde CO_2 yapımında hızlı bir artış görülür.
- En erken belirtileri; açıklanamayan taşikardi, dakika ventilasyonunun arttırılmasına rağmen end-tidal karbondioksitin ($ETCO_2$) artması ve özellikle Sch sonrası masseter kas rijiditesidir.
- Süksinilkolin verilmesinden sonra gelişen ve entübasyon sırasında fark edilen masseter kas spazmı ilk belirti olabilir.
- En önemli belirti vücut sıcaklığının artması ve kas kontraktürüdür.
- Malign hipertermi denmesine rağmen ateş sabit bir bulgu değildir.
- Vücut sıcaklığı 43^0 C'yi, P_aCO_2 100 mmHg'yi aşabilir, pH 7'nin altına düşebilir.
- Kas rijiditesi; sınırlı, uzamış ve bazen geri döndürülemeyen bir kontraktürdür.
- Oksijen tüketimindeki artış sempatik aktivite ile kompanse edilmeye çalışılır, kan basıncı yükselmeye başlar, cilt önce kızarır, kompanzasyon mekanizma-

larının yetersiz kalması ile siyanoz başlar. Aralıksız kasılma; kas dokusundaki perfüzyonu bozar; sonuçta toksik metabolit birikimi ve ateş görülür.

- Oksijen açığı arttıkça metabolik asidoz gelişir. Bu olay miyokardı deprese etmeye başlar, hipotansiyon ve kardiyak outputta düşme olur, oksijen transportu bozulur, myokard depresyonu şiddetli olduğunda ise arrest gelişir.
- Vücut sıcaklığındaki progresif artış 2° C/sa hatta 1^0 C/5 dk'ya kadar çıkabilir ancak genellikle MH'nin geç bulgusudur.
- Artmış vücut sıcaklığı, asidoz, hiperkalemi ve hipoksi sonucu akut serebral ödem ve intrakraniyal basınç artışı olur. Bu olaylar pupil dilatasyonu, bilinç kaybı, arefleksi ve komaya neden olur.
- Respiratuvar ve metabolik asidoz, hipoksemi, hiperkalemi, sempatik deşarja ve hiperkalemiye bağlı aritmi, bazı kas gruplarında rijidite ve buna bağlı miyoglobinüri ve akut renal yetersizlik görülebilir, yüksek vücut sıcaklığına bağlı yaygın damar içi pıhtılaşma ortaya çıkabilir.
- Masif rabdomiyoliz iskelet kasında yaygın ödem ve kompartman sendromuna yol açabilir.
- Miyoglobinüri gelişen herhangi bir hasta, kompartman sendromu gelişimi açısından izlenmelidir, kompartman sendromunun tedavisi fasyotomidir.
- Anestezi sırasında CO_2 absorbanı aşırı ısınmıştır
- Arter kan gazı veya $ETCO_2$ ile CO_2 değerinde ani yükselme görülürse;
  - dakika volümü ve taze gaz akım oranı arttırılarak (10 L/dakika) bu durum analiz edilmelidir.
  - Eğer hiperkarbi düzeliyorsa mekanik faktörlere bağlıdır (ekspiryum valf disfonksiyonu, sodaline **tükenmesi** v.b.),
  - Düzelmiyorsa hastada CO_2 **üretiminin** arttığı düşünülmelidir.
  - Bu tabloya iskelet kası rijiditesi eşlik ediyorsa tanı MH'dir
- Diğer bulgularla beraber nöromuskuler blok varken jeneralize kas rijiditesinin bulunması MH için patognomoniktir.
- Akut MH atağından 14 sa sonra pik değere ulaşan miyoglobinüri varlığı kahverengi (kola/çay rengi) idrar ile kendini gösterir.

Malign Hipertermi Kliniği

Malign Hipertermi Kliniği			
	Klinik bulgular	**Monitör değişikliği**	**Biyokimyasal değişiklikler**
Erken dönem	Süksinil kolinden sonra çenede masseter spazmı • Artmış O_2 tüketimi takipne • Soda-lime'ın hemen tüketilmesi • Taşikardi, aşırı terleme	Artmış dakika volümü • Artmış $ETCO_2$ miktarı • Taşikardi • Ventriküler aritmi • EKG'de T sivriliği	PCO_2 yükselmesi • pH düşmesi • K+ artması • Miks met ve sol asidoz

Devam ediyor

Malign Hipertermi Kliniği			
	Klinik bulgular	**Monitör değişikliği**	**Biyokimyasal değişiklikler**
Erken dönem	Dokunmakla sıcak hasta • Siyanoz • Koyu renkte kan akması • Düzensiz kalp atımı	Saturasyonda düşme • Ventrikülde ektopik atım	PaO_2 düşmesi • K^+ artması
Geç dönem	Hipertermi • Generalize kas rijiditesi • Uzamış kanama zamanı • Rabdomiyoliz, miyoglobinüri • Oligüri • Multiorgan yetersizliği, arrest, DİC	• Ventrikülde ektopik atım	CK yükselmesi • Anormal koag testleri • Miyoglobinemi Miyoglobinüri • K+ yükselmesi

Klinik Derecelendirme Cetveli

- Rijdite: Genel kas rijiditesi: 15
  Süksinil kolin sonrası masseter spazmı: 15
- Sıcaklık artışı: Uygunsuz vücut sıcaklık artışı: 15
  Postoperatif vücut sıcaklık artışı: 15
- Süksinilkolin sonrası CK > 20.000: 15
- Süksinilkolin olmadan CK > 10.000: 15
- Perioperatif kola rengi idrar: 15
- **İdrar** miyoglobin > 60 **µg:** 10
- Serum miyoglobin > 170 **µg:** 5
- Serum K^+ > 6 mEq: 3
- Kardiyak tutulum: 3
- Sinus taşikardisi: 3
- VF ya da VT: 3
- $ETCO_2$: 55 mmHg uygun ventilasyonda: 15
  60 mmHg spontan solunumda: 15
- P_aCO_2: 60 mmHg uygun ventilasyonda: 15
  65 mmHg spontan solunumda. 15
- Uygunsuz hiperkarbi: 15
- Uygunsuz takipne: 15
- AKG: pH; 7: 10
  BE; -8: 10
- Birinci derecede akrabada MH tanısı varsa: 15
- **İntravenöz** dantrolene yanıt varsa: 5
- Kreatin kinaz yükselmesi dışında MH **öyküsü** varsa: 10
- Aile **öyküsü** ile birlikte istirahat CK yüksekliği varsa : 10

Malign Hipertermi Skorunun Değerlendirilmesi

- 0: hiç olasılık yok
- 3-9: olası değil
- 10-19: **çok** az olasılık
- 20-34: olası
- 35-49: kuvvetle olası
- >50: neredeyse kesin
- Pediyatrik hastalar: 25 ay-12 yaş arası **çocuklarda** diğer yaş gruplarına oranla daha düşük maksimum $ETCO_2$ ve $PaCO_2$ görülürken 3 kat daha sık masseter spazmı görülmektedir.

Tanısal Testler

- Günümüzde MH duyarlı hastaları belirleyecek hızlı ve duyarlı bir test yoktur, uygun bir laboratuvar doğrulama olmaksızın birçok hasta MH duyarlı olarak tanımlanmaktadır.
- Tanı: MH ile benzer klinik bulgulara sahip diğer nedenlerin kesin olarak ayırıcı tanısının yapılması ile konur.
- Ayırıcı tanıda **öncelikle** $ETCO_2$ artışına yol açan nedenler dışlanmalı.
- Hipermetabolik süreç olan MH'yi birçok hastalık taklit edebilir
- Açıklanamayan taşikardi, $ETCO_2$ ve oksijen tüketiminde artış olası MH'yi düşündürür.
- Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da invitro kontraktür testi (İVKT), Kuzey Amerika'da Kafein Halotan Kontraktür testi (KHKT) geliştirilmiş.

Genetik Testler

- **İskelet** kas hücresi Ca^{+2} kanalında Ryanodin reseptör geninde (*RyR*1) bulunan mutasyon gösterilir.
- Tanımlanan bu gende MH görülenlerin %50'sinde *RyR*1 geninde 100'ün **üzerinde** mutasyon bildirilmiştir, %50 duyarlılığa sahiptir.
- Genetik test ile sonucu negatif olsa dahi MH duyarlılığı dışlanamaz.
- Avrupa Malign Hipertemi Grubu birey ya da ailesinden birinde pozitif kontraksiyon testi sonucu yoksa bu testi uygulamamaktadır.

Genetik Test Sonuçları

- DNA varyasyonu yok (MH duyarlılığını dışlamaktadır)
- MH ve /veya santral kor hastalığı ilişkili mutasyon var (MH duyarlıdırlar)
- Kesin olmayan DNA varyasyonu var (MH duyarlılığını dışlamaz)
- Kafein Halotan Kontraktür Testi Endikasyonları
- **Kesin endikasyonlar:** Klinik MH **öyküsünün** olması, klinik MH **öyküsü** olup test uygulanmayanların 1. derece yakınları, MH tetikleyici ajanlar ile anestezi sırasında **şiddetli** masseter kas spazmı gelişenler, askeri personel.
- **Olası endikasyonlar:** Süksinilkolin ile izole masseter kas spazmı gelişenler, klasik MH'nin diğer klasik bulguları olmaksızın postoperatif rabdomiyoliz ve belirgin artmış kreatin kinaz konsantrasyonu, bir miyopati yokluğunda egzersiz ilişkili rmiyoliz
- **Endikasyon olmayan durumlar**: Vücut ağırlığı <20 kg ya da <5 yaş **çocuklar,** Nöroleptik malign sendrom ya da serotonin sendrom tanısı alanlar
- Malign hipertermi tanısı için altın standart; Kafein Halotan Kontraksiyon Testidir.

Kafein Halotan Kontraktür Testi

- Malign hipertermi duyarlılığının değerlendirilmesinde tek güvenilir testtir.
- Bu test pahalı ve invazivdir, **özel** merkezlerde yapılabilir.
- Bacakta bulunan lateral vastus kasından lokal anestezi altında alınan kas biyopsi **örneği** en fazla 5 saat içerisinde test edilmelidir.
- Alınan kas dokusu ayrı ayrı halotana ve kafeine maruz bırakılır, bu iki maddeye yanıt olarak oluşan gerginlik **ölçülür.**
- Bu test, Avrupa Malign Hipertermi Grubu tarafından standardize edilmiştir. Avrupada MH grubu bu protokolde sensitiveyi %99, spesifiteyi %93 olarak rapor etmiştir.
- Testin temeli; halotan ve kafein etkisi altındaki duyarlı kasta, normal kasa göre daha düşük konsantrasyonlarda kontraktür oluşturmasıdır. Bu test ile 2 mmol kafein ve %2 halotan değerinin altındaki değerlerde kontraktür yanıtı alınması pozitif kabul edilir.
- **Diğer testler:** Lenfosit testleri, platelet agregasyonu, deri esneklik testi, ATP deplesyon testi, eritrosit ozmotik frajilite test.

Ayırıcı Tanı

- Güncel uygulamada MH ile en çok karıştırılan durum laparoskopik cerrahi sırasında CO_2 insuflasyonudur, bu durum $ETCO_2$ artışı ve taşikardi ile seyredebilir.

Nöröleptik Malign Sendrom

- Uzun süre psikoaktif ilaç kullanımı veya parkinsonda kullanılan ilaçların aniden bırakılması ile ortaya çıkar (fenotiazinler, lityum, MAO inhibitörleri).
- Konfüzyon, hipertermi, rabdomiyoliz, kas güçsüzlüğü, takipne, otonom instabilite, asidoz, CPK yüksekliği, hipertonisite ile kendini gösterir.
- Dopamin reseptör blokajı sonucu geliştiği düşünülür, kesin tanısal laboratuvar test mevcut değildir.
- Hipertermi genelde hafiftir ve rijiditenin miktarıyla orantılıdır.

Tiroid Fırtınası

- Tanı konmamış veya kontrol edilmemiş hastalarda, cerrahi ve anestezi tiroid fırtınasını başlatabilir.
- Tanı için kabul edilmiş kesin kriterler yoktur.
- Taşikardi, taşiaritmi, hipertermi, hipotansiyon ve bazı vakalarda konjestif kalp yetmezliği (KKY) bulguları görülebilir
- Malign hipertermiye zıt olarak hipokalemi sık görülüp genellikle postoperatif dönemde ortaya çıkar.

Feokromasitoma

- Feokromasitoma katekolaminlerin aşırı salınımına bağlı nabız ve kan basıncı artarken ETCO2 ve ısı belirgin olarak etkilenmez
- Aritmi, iskemi veya KKY görülebilir.

Sepsis:

- Ateş, taşikardi, takipne, metabolik asidoz

İlaçların İndüklediği Hipertermi

- Fenotiazinler, tioksantinler, butirofenonlar, antipsikotikler, trankilizanlar, antiemetikler
- Haloperidol en sık rapor edilen ilaçtır
- Bu ilaçlar beyinde serotonin aktivitesini arttırır ve hipertermi, konfüzyon, titreme, terleme ve miyoklonusa yol açabilir.
- Malign hipertermiden farklı olarak olarak kas spazmı santraldir
- Nadiren ilaç nedenli hipertermi görülür, ilaçlar beyinde serotonin aktivitesini **önemli ölçüde** arttırarak hipertermi, terleme, titreme, ve myoklonusa sebep olabilirler. Bu serotonin sendromu ile ilgili ilaç kombinasyonları; MAOİ+meperidin, MAOİ+SSRI

King-Denborough Sendromu

- Noonan sendromuna benzer kısa boy, iskelet-kas anormallikleri ve mental retardasyon, konjenital miyopati. RyR1 geninde heterozigot nokta mutasyonu bildirilmiş. Bu hastalar MH'ye yatkınlık gösterirler.

Süksinilkoline Bağlı Masseter Kas Rijiditesi

- Süksinilkolin uygulamasından sonra ekstremite kas gevşekliği ile beraber çene kas rijiditesi olarak tanımlanır. Masseter ve lateral pterigoid kaslar, depolarizan nöromuskuler blokerlere kontraktür ile yanıt verebilen yavaş tonik lifler içermektedir. Trismus dışında başka kaslarda da rijidite varsa MH ile ilişkisi kesindir, anestezi en kısa sürede durdurulur ve MH tedavisine başlanır.
- Süksinilkolinin entübasyon dozu sonrası görülür. Bu hastalarda CK artışı, miyoglobinüri, taşikardi, disritmi görülebilir.

Santral Kor Sendromu

- İnfantlarda görülen hipotoni ve proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterize nadir OD bir miyopatidir. Çoğu vaka RyR1 genindeki baskın yanlış anlam mutasyonlarından kaynaklanır. Değişen derecelerde kas güçsüzlüğü görülür. Kor miyopatili birçok hastada İVCT testi pozitiftir.

Spesifik Tedavi:

- Malign hipertermi tedavisinde tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede dantrolen uygulanmalıdır.
- Sadece süksinilkolinin rutin olarak kullanıldığı ve/veya beraberinde volatil anesteziklerin kullanıldığı genel anestezi uygulanan tüm yerlerde dantrolen bulundurulmalıdır. (*Glahn et al*, 2020)
- Dantrolen: yağda eriyen hidantoin derivesidir, yarılanma ömrü 9 saattir.
- Dantrolenin direk moleküler hedefi; Ryanodin1 reseptörleridir. Dantrolen etkisini büyük olasılıkla; Ca^{+2}'un SR'dan salınımını bloke ederek gösterir.
- Dantrolen MH reaksiyonunun oluşumunu önleyemez ancak Ca^{+2} salınımını engelleyerek kas tonusunun artmasını sağlayan eşik değere ulaşmasını engeller.
- Dantrolenin etkili olabilmesi için kas perfüzyonunun iyi olması gerekmektedir. Dantrolen 20 mg/flakon (1 kutuda 12 flakon), 60 mL izotonik ile sulandırılıp tedaviye 2.5 mg/kg iv dozda gerçek vücut ağırlığına göre başlanır.

Belirtiler kontrol altına alınıncaya kadar 5-10 dakikada bir başlangıç dozu belirtiler gerileyene kadar tekrarlanabilir. *(Glahn et al, 2020)* Dantrolen dozu 4 mg/kg üzerine çıkıldığında kas zayıflığına neden olur ama solunumu etkilemez.

- Vücut sıcaklığı <38.5^0 C, $ETCO_2$ <6 kpA olduğunda dantrolen verilmesi durdurulabilir.
- MH atağını bir dantrolen yükleme dozu ile tersine çevirdikten sonra, rutin olarak kullanılmak üzere sürekli bir dantrolen infüzyonu (veya aralıklı bolus-lar) önerilmiyor.(*Glahn et al*, 2020)
- Dantrolenin iv infüzyonu, yüksek tromboflebit insidansı ile ilişkilidir ve mekanik ventilasyondan ayrılmayı zorlaştıracak doza bağlı kas zayıflıklarına neden olabilir. (*Glahn et al*, 2020)
- Bir saat içinde daha fazla dantrolen elde edilemediği durumlarda kurumda 60 flakon dantrolen saklanmalıdır.
- Dantrolen irritan olduğundan dolayı geniş bir vene veya sıvı gitmekte olan vene verilmelidir.
- Dantrolen karaciğerde metabolize olur, idrarla atılır ve idrarı portakal rengine boyar.
- Dantrolen yoksa prokain (1-2mg/kg) verilebilinir. Prokain; ester tipi lokal anestezik olup iskelet kasında sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımını azaltarak etkili olur.
- Lidokain; amid tipi lokal anesteziktir ve MH'de kontrendikedir, kas kontraksiyonlarını arttırır.
- Kalsiyum kanal blokerleri verilmez çünkü etkisizdir. Ayrıca kalsiyum kanal blokerleri dantrolen ile birlikte verildiğinde hiperkalemi ve myokard depresyonu yapabilir.
- Dantrolen'in 1979 da Amerikan ilaç ve uygulama kurumu tarafından bir antidot olarak onaylanması MH mortalite oranlarını hızla azaltmıştır
- Dantrolen, miyoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonlarını belirgin şekilde azaltır, böylece klinik belirtilerin tersine çevrilmesiyle istirahat Ca^{+2} dengesi ve metabolizmasını eski haline getirir

Akut Tedavide

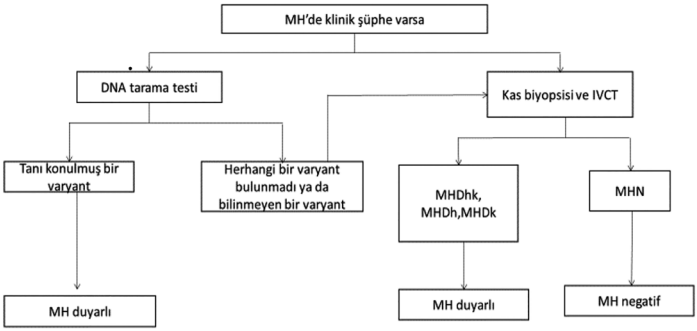
- Malign hipertermi sürecini tersine çevirmek için üç yaklaşım vardır ve bunlar birlikte uygulanmalıdır: tetikleyici anestezik ajanı ortadan kaldırın, iv dantrolen verin ve aktif vücut soğutması başlatılır.
- Tüm tetikleyici anestezik ajanları durdurulur, iv ajanları ve kas gevşeticileri ihtiyaç olduğu kadar kullanmaya devam edilir ve en az 10 L/dk taze gaz akımıyla %100 oksijenle hiperventilasyon yapılır, mümkünse solunum devresi inspiratuvar ve eskpiratuvar kollarına aktif kömür filtreleri koyulur. Aktif kömür filtreleri tüm anestezi cihazını temizlemez ancak solunum devresindeki adsorb rezidüel volatil ajanları temizler. Avrupa MHG'na göre bu filtreleri bulundurmak zorunlu değil ancak mevcutsa kullanılmasını önermektedirler. (*Rüffert et al*. 2021)
- Metabolik asidozu düzeltmek için kan gazı ve pH'yi sık değerlendirip bikarbonat iv olarak verilir. (1-4 mEq/kg)
- Hipertermide 2000-3000 mL iv soğuk (4^{0}C) %0.9 salin verilir, vücut boşlukları steril buzlu sıvılarla soğutulur, yüzey soğutma (fan, buz) sağlanır. İstenmeyen hipotermiyi önlemek için soğutma 38^0 C'de durdurulur.

- Aritmi varsa Amiodaron 300 mg (3 mg/kg iv), Beta bloker eğer taşikardi sürerse propronalol /metoprolol /esmolol verilebilir. Kalsiyum kanal blokerlerinden kaçınılır. Dantrolen varlığında hiperkalemi veya kardiyak arreste yol açabilir.
- İdrar çıkışını izleyin, yetersizse diürez sağlayın. Furosemid;0.5-1 mg/kg, mannitol 1 gr/kg iv verilebilir. Böbreği miyoglobinüriye bağlı böbrek yetersizliğinden korumak için idrarı alkalinize etmek amacıyla bikarbonat uygulanır.
- Hiperkalemide, 50 mL %50 dextroz içinde 10 Ü regüler insülin verilir. Serum K^+ düzeyini düşürmenin en etkili yolu Dantrolenin etkili dozları ile MH'nin tersine çevrilmesidir. Ağır vakalarda $CaCl_2$ verilebilinir, diyaliz gerekebilir.
- DİC: Trombositler, taze dondurulmuş plazma ve kriyoglobulin kullanılarak ampirik tedavi önerilir, traneksamik asit önerilmez(*Hopkins et al.* 2021).
- Son veriler Mg^{+2} seviyesinin MH krizini yönetmede Dantrolenin etkinliği için bir önkoşul olabileceğini göstermiş
- İlk 24-48 sa boyunca yoğun bakımda sürekli izlem önerilir.
- Dantrolen pH'sı 9.5 (aksi takdirde çözülmez) olacak şekilde paketlenmiştir. Dantrolen tuz çözeltileri yerine steril su ile sulandırılır, yoksa çöker.
- Dantrolenin başlangıç dozu Avrupa MH grubu kılavuzunda 2 mg/kg iken ABD MH Derneği ve Büyük Britanya ve İrlanda Anestezistler derneği kılavuzlarında 2.5 mg/kg. Ayrıca dantrolenin tekrar dozları son iki kılavuzda 1 mg/kg önerilmiş.
- Dantrolenin, lipofilik özelliği yüksektir, suda zayıf çözünür. 20 mg liyofilize dantrolen tozu 60 ml steril suda çözünerek 0.33 mg/mL konsantrasyona ulaşır, solüsyon ısı ve ışıktan korunmalı, hazırlandıktan sonra 6 saat içinde uygulanmalı.
- Plazma eliminasyon yö 12 saat olan Dantrolen, KC'de iskelet kas gevşeticisi olan 5-hidroksidantrolene metabolize olur, dantrolen ve metabolitleri idrar ve safra ile vücuttan atılır.
- Dantrolen etki ettiğinde akut metabolik süreç dakikalar içinde geri dönmektedir, yüksek doz ihtiyacı sık olmamaktadır. Akut ya da kronik parenteral dantrolen uygulanmasını takiben en sık yan etkiler: kas güçsüzlüğü (%21), flebit(%8), diğer (%8), GI rahatsızlık(%4), sol yetmezliği (%3.8)
- MH mortalite oranı hızlı tedaviye rağmen %5-30 arasındadır.
- Dantrolen formülasyonları (*Hopkins et al.* 2021)

Dantrolen	**Ryanodex**
Bir şişe 20 mg içerir	Bir şişe 250 mg içerir
60 ml steril su ile karışır	5 mL steril su ile karışır
3000 mg mannitol içerir	125 mg mannitol içerir
pH -9.5	pH -10.3
Raf ömrü 3 yıl	Raf ömrü 2 yıl

- Yeni bir Dantrolen preparatı olan Ryanodex ABD ve bazı **ülkeler**de mevcuttur ancak Avrupa'da lisanslı değildir.
- Malign hipertermi duyarlılığı olan hastaların belirlenmesi:
- Yüksek risk durumu olan hastalar: MH için patojenik bir genetik varyantın varlığı veya pozitif invitro kontraktür testi olanlar.
- Malign hipertermi duyarlılığı olan bireylerin %70'nde istirahat CK düzeyleri yüksektir.

- Öz ya da soygeçmişinde malign hipertermi atağı veya pozitif kas kontraktür testi bulunan ya da RyR1, CACNA1S, STAC3 genlerinde mutasyon öyküsü olanlar.
- Malign hipertemi geçirmiş akrabası olan hastalar, MH duyarlılığı olan hastalar olarak kabul edilmelidir. Bu hastalarda CK düzeyi ölçülmeli normal olsa bile kas biyopsisi ile tanı aydınlatılmalıdır.
- Başka türlü açıklanamayan rabdomiyolizisi olan hastalar (özellikle tekrarlayan rabdomyolizis öyküsü)



MH duyarlılığının araştırılması için tanı yolu. (*Hopkins et al*. 2015)

- **İVKT;** İnvitro kontraktür testi, **MH;** malign hipertermi, **MHN;** tüm kontraktür testleri negatif, **MHD;** malign hipertermi duyarlı, **MHD_{hk}, MHD_h ve MHD_k;** halotan ve/veya kafeine karşı kontraktür yanıtları anormal

Yüksek Risk Taşıyan Girişimler

- Baş-boyun cerrahisi (yarık damak, tonsillektomi, adenoidektomi)
- Oftalmik cerrahi (pitozis, şaşılık)
- Ortopedik girişimler (eklem dislokasyon onarımı, osteogenezis imperfekta, kifoskolyoz)
- Kas hastalığı olanlar (*duchenne* muskuler distrofi, santral kor hastalığı, miyotonik distrofi), santral ısı bozuklukları

Malign Hipertermi Duyarlılığı İle Bağlantısı Kanıtlananlar

- Santral *Core* Sendromu
- *Multiminicore* Sendromu
- *King–Denborough* Sendromu

Malign Hipertermiye Duyarlılığı Olan Hastada Anestezi

- İlk ameliyat olmalı

- Preoperatif anksiyete ve stress giderilmelidir.
- Dantrolen profiaksisi rutin önerilmez
- Dantrolen verilmiş olsa bile volatil ajanlar, süksinilkolin, atropin ve lidokainden kaçınılmalıdır.
- Rejyonal anestezi planlansa bile anestezi cihazı hazırlanmalı.
- Vaporizatör uzaklaştırılmalı, solunum devrelerinin inspiryum ve ekspiryum kısmına aktif kömür filtresi yerleştirilmeli.
- Anestezi cihazı %100 O_2 ile 10 L/dk olacak şekilde 20 dakika süre ile yıkanarak hazırlanmalıdır.
- Preoperatik CK ölçümü ve tam kan sayımı yapılmalıdır.
- Tiyopental, propofol, etomidat, opioidler, diazepam, azot protoksit, nondepolarizan kas gevşeticiler, ester tipi lokal anestezikler güvenle kullanılabilir.
- Lokal anestezik gerekiyorsa ester tipi lokal anestezik kullanılmalıdır.
- Rejyonal anestezi güvenlidir ve tercih edilmelidir
- Tam monitörizasyon (ısı monitorizasyonu dahil), soğutma, resüsitasyon olanakları hazır bulundurulmalı, kas gevşetici etkinin kendiliğinden geçmesi beklenmelidir.
- Gelecekteki malign hipertermi hedefleri genetik değerlendirmelerin geliştirilmesini, dantrolenin etki mekanizmasının belirlenmesini, malign hipertermi duyarlılığı için etkili nonivaziv testlerin geliştirilmesini içerir.

Kaynaklar

Klinik Anesteziyoloji: Malign Hipertermi. Ed: G.E. Morgan, M.S. Mikhail: Çeviri ed: Prof. Dr. Handan Cuhruk. 6. Baskı. Ankara GüneşTıp Kitapevi; 2021. p.1215-1221.

Miller Anestezi: Malign Hipertermi .Ed: RD Miller, LA Fleisher, RA Johns: Çeviri ed: Ali Fuat Erdem. 9. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2023. P.1113-1144.

Klinik Anestezi: Malign Hipertermi. Ed:Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting, Michael K. Cahalan, M. Christine Stock, Rafael Ortega, Sam R. Sharar, Natalie F. Holt. Çeviri ed: Berrin Işık, Ömer Kurtipek. 8. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2020.

Temel Anestezi: Malign Hipertermi. Ed: Yüksel Keçik. 2. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2016. p. 1107-1119.

Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Ruffert H Snoeck MM , Urwyler. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. British Journal of Anaesthesia 2020;125:133-140.

Ruffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, Hopkins PM, Johannsen S, Snoeck MM, Urwyler A, Glahn KPE. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. British Journal of Anaesthesia 2021;126:120-130.

Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M and McGrady E. Malignant hyperthermia 2020 Guideline from the Association of Anaesthetists. Anaesthesia 2021;76:655–664.

Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KPE, Ellis FR, Müller CR and Urwyler A. European Malignant Hypertherm