



Tip-1 Glutarik Asidürisi Olan Temporal Tümör Rezeksiyonu Uygulanan Bir Hastada Anestezi Deneyimimiz

The Anaesthetic Management of Temporal Tumour Resection in a Patient with Type 1 Glutaric Aciduria

Özlem Korkmaz Dilmen, Eren Fatma Akçıl, Yusuf Tunalı, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Tuğhan Utku, Emre Erbabacan, Fatış Altındaş, Ercüment Yentür

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tip-1 glutarik asidüri nadir görülen bir organik serebral asidürüdür. Anestezi ve cerrahi sırasında ya da cerrahi sonrası dönemde akut ensefalopatik kriz ve metabolik asidoz gelişebilir. Literatürde genel anestezi uygulanan tip-1 glutarik asidüri olguları çok az sayıda olup, uzun süreli anestezi uygulanan tip-1 glutarik asidüri olgusuna rastlamadık. Bu yazıda sekiz saat süreyle temporal tümör rezeksiyonu uygulanan 16 yaşında tip-1 glutarik asidürlü bir hastada anestezi yönetiminizi ve malign hipertermi ve propofol infüzyon sendromu gelişme risklerini tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Tip-1 glutarik asidüri, total intravenöz anestezi, propofol infüzyon sendromu, malign hipertermi

Glutaric aciduria type 1 (GA-1) is an uncommon cerebral organic aciduria. The risk of acute encephalopathic crises and metabolic acidosis may present during anaesthetic and surgical or postsurgical periods. Few cases with GA-1 who underwent general anaesthesia have been reported previously, and there are no data on long-term anaesthetic management of patients with GA-1. We report the anaesthetic management of temporal tumour resection that lasted for 8 hours in a 16-year-old patient with GA-1, and discuss the risks of malignant hyperthermia and propofol infusion syndrome.

Key Words: Glutaric aciduria type I, total intravenous anaesthesia, propofol infusion syndrome, malignant hyperthermia

Giriş

Tip-1 glutarik asidüri (GA-1); lizin, hidroksilizin, ve triptofan metabolizmasında rol oynayan mitokondrial glutaril-CoA dehidrogenaz enzimidaki bir kusurdan kaynaklanan, nadir bir organik serebral asidürüdür (1). Bu otozomal resesif hastalık; klinik olarak distoni, psikomotor gerilik, makrosefali, spastik tetraparezi; kimyasal olarak idrarla glutarik asit ve 3-hidroksiglutarik asit atılımı ve patolojik olarak kaudat nükleus ve putamende nöron dejenerasyonu ile karakterizedir (2). Serebral hasar, glutarik asidin nöronlara doğrudan etkisi ile meydana gelir (3). Fizyolojik stres ya da enfeksiyon gibi nedenlerle, glutarik asit kan-beyin bariyerini geçerek akut nörolojik kriz gelişmesini hızlandırır. Hastalığın akut fazı haricinde hipoglisemi ve metabolik asidoz nadirdir. Düşük proteinli ve riboflavin, karnitin desteği içeren diyet uygulanmasıyla akut ensefalopatik krizler ve böylece morbidite ve mortalite azalmaktadır. Kranyal tomografi bulguları; subdural sıvı birikmesi, bilateral temporal araknoid kist ve hidrosefalidir.

Literatürde genel anestezi uygulanan GA-1 olguları çok az sayıda olup, uzun süreli anestezi uygulanan GA-1 olgusuna ise rastlanmamıştır (4-6). Bu yazıda, GA-1 olan ve sekiz saat süren temporal tümör rezeksiyonu ameliyatı uygulanan, 16 yaşındaki hastada anestezi yönteminin paylaşılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Tip-1 glutarik asidüri tanılı, 16 yaşındaki erkek hastanın klinik muayene bulguları; mental retardasyon, ataksi, distoni, tetraparezi ve makrosefaliydi (oksipitofrontal çevre uzunluğu 59 cm). Boyu 175 cm, kilosu 62 kg olarak ölçüldü. Manyetik rezonans incelemelerinde kistik ve solid yapılar içeren sol temporal lezyon saptandı. Anne ve babası akraba değildi. Laboratuvar bulgularında GA-1 tanısını doğrulayacak şekilde idrar glutarik asit düzeyi $310 \text{ nmol mol}^{-1}$ (normal $<3 \text{ nmol mol}^{-1}$) idi. Olguyu sunmak için anne ve babasının onamları alındı. İki mg intravenöz midazolam premedikasyonunu takiben, elektrokardiyografi, FiO_2 , oksijen saturasyonu, soluk sonu CO_2 (etCO_2), kan basıncı monitörize edildi (Datex-Engström, ADU. Finlandiya). Anestezi indüksiyonu, propofol (2 mg kg^{-1}), sisatrakuryum ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) ve remifentanil ($0,1 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$) ile sağlandı. Krikoid bası altında 6,5 mm numaralı endotrakeal tüple entübasyonu takiben, propofol ($2,5 \text{ mg kg}^{-1}$) ve remifentanil ($0,05\text{-}0,1 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$) infüzyonları ile anestezi idame ettirildi. Özofagus sıcaklığı ve sağ radial arter kateteri aracılığıyla invazif arter basıncı monitörize edildi. Sisatrakuryum "train of four (TOF)" yanıtına göre titre edildi ve ameliyat süresince TOF düzeyi 0 ile 0,2 arasında seyretti. Ventilasyonda FiO_2 0,4 olacak şekilde oksijen hava karışımı kullanıldı, ventilatör, etCO_2 düzeyi 32-33 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Ameliyat sırasında sıvı replasmanı %5 dekstroz 0,45 NaCl solüsyonu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Eren Fatma Akçıl, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 34303 İstanbul, Türkiye Tel: +90 212 285 41 18 E-posta: erenfat@yahoo.com

©Telif Hakkı 2013 Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği - Makale metnine www.jtaics.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Anaesthesiology and Intensive Care Society - Available online at www.jtaics.org

Geliş Tarihi / Received : 06.12.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 13.06.2012

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online Date : 08.04.2013

ile yapıldı. Saatlik ölçülen kan şekeri düzeyleri 101-134 mg dL⁻¹ arasında seyretti. İki saatte bir arter kan gazı ölçümü yapıldı. Ameliyat sırasında monitörize edilen tüm parametreler normal sınırlarda seyretti. Postoperatif analjezi için parasetamol (20 mg kg⁻¹) kullanıldı. Ameliyat sırasında 700 mL kanama, 900 mL diürez oldu; toplam 1750 mL kristalloid, 500 mL kolloid solüsyonu verildi. Ameliyat bitimine yarım saat kala sisatrakuryum infüzyonu kesilen hastanın, ameliyat sonundaki TOF değeri 0,5 olup kalıntı nöromüsküler blok, atropin (0,01 mg kg⁻¹) ve neostigminle (0,02 mg kg⁻¹) geri döndürüldü. Şuuru açık, kooperasyonu tam, nörolojik defisiti olmayan ve TOF değeri 0,9 olan hasta ekstübe edilip yoğun bakıma transfer edildi. Burada bir gece kalan hastanın yaşamsal bulguları normal seyretti ve fenitoin 300 mg gün⁻¹, lansoprazol 30 mg gün⁻¹ tedavisi uygulandı. Herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta ertesi gün servise çıkarıldı.

Tartışma

Tip-1 glutarik asidüri; mitokondrial glutaril-CoA dehidrogenaz enzimindeki bir kusurdan kaynaklanan, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (1). Klinik tablo hastadan hastaya oldukça farklılık göstermektedir. Bazı hastaların doğduklarında sinir sistemlerinde ciddi gelişim bozuklukları mevcutken, bazıları 2 yaşına kadar asemptomatik olabilmektedir. En sık görülen semptomlar hipotoni, beslenme güçlüğü ve iritabilitedir. Akut ensefalopatik krizler, akut nörolojik kötüleşme ve nöbetlerden oluşur. Üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları, kafa travmaları ve genel anestezi altında gerçekleştirilen beyin cerrahisi ameliyatları ensefalopatik krizlere yol açabilir (7).

Cerrahi stres akut ensefalopatik krize yol açabileceğinden, girişim ancak intrakranyal basınç artışı varsa yapılmalıdır. Cerrahi işlemin uzun sürmesi, fazla miktarda kan kaybı ve kan transfüzyonu, hipotermi ve ağrı, cerrahi stresi arttırır. Bu olguda girişim süresi 8 saat ve kan kaybı 700 mL olsa da, cerrahi stresi azaltmak için gereksiz kan transfüzyonundan kaçınılmış, normotermi ve iyi bir analjezi sağlanmaya çalışılmıştır. Hernandez-Palazon ve ark. (4) literatürde GA-1 hastaları için herhangi bir anestezi ilacının diğerine üstünlüğünü gösteren bir çalışma olmadığını belirtmiş, anestezi yönetiminde cerrahi stres yanıtın ve pulmoner aspirasyon riskinin azaltılmasına dikkat edilmesi, uzamış nöromüsküler bloker etkisi, malign hipertermi ve propofol infüzyon sendromundan kaçınılması gerektiğini vurgulamışlardır (4).

Distonisi olan hastalar, anestezi indüksiyonu sırasında mide içeriğinin aspirasyonuna yatkındırlar (4). Hastanın ameliyata aç karnına alınması, H₂ reseptör blokleri kullanımı ve krikoid bası aspirasyon riskini azaltan önlemlerdir. Bu olguda da aspirasyondan kaçınmak için entübasyon sırasında krikoid bası uygulanmıştır.

Mitokondri hastalıkları (MH) ve malign hipertermi arasındaki olası ilişki bilinmektedir (8). Volatil anestetikler klinik dozun üzerine çıkıldığında malign hipertermi gelişimini tetikleyerek mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonu azaltmaktadırlar (9). Bu nedenlerle olgumuzda volatil anestetik kullanılmadı, anestezi idamesi propofol ve remifentanil infüzyonuyla sağlandı. Literatürde genel anestezi uygulanan GA-1 olguları çok az sayıda olup, bu hastalarda da volatil anestetik kullanımı yerine total intravenöz anestezi tercih edilmiştir (4, 6). Her ne kadar MH olan çocuklarda propofol kullanılıyorsa da, propofolün yağ asidi oksidasyonu ve mitokondri solunum zinciri işlevlerini bozucu etkileri, propofol infüzyon sendromuna (PRIS) yol açabilir

(10). Propofol infüzyon sendromu, propofolün 4 mg kg⁻¹sa⁻¹'ten hızlı ve 48 saatten daha uzun süre infüzyonu sonucu oluşabilen; bradikardi, metabolik asidoz, rabdomyoliz, hiperlipidemi, karaciğerde yağlanma, kalp ve böbrek yetersizliğiyle kendini gösteren bir tablodur (11). Cerrahi işlem sırasında PRIS gelişme riski düşük olsa da kısa süreli yüksek dozlarda propofol infüzyonu, özellikle yağ asidi kullanımı azalmış olan çocuklarda PRIS'e yol açabilmekte ve ilk bulgu olarak laktik asidoz göze çarpmaktadır (12). Haase ve ark. (12) 7 yaşında kraniosinostoz ameliyatı yapılan bir hastada, ameliyatın bitiminde yoğun bakıma transfer süresince kısa süreli 100 mg propofol uygulaması sonrası laktik asidoz geliştiğini görmüşler, hemodinamik instabilite, sıvı yüklemesi, sepsis gibi laktik asidoza neden olabilecek diğer faktörler olmadığından bu durumu PRIS ile ilişkilendirmişlerdir. Her ne kadar Weinberg ve ark. (13) MH olanlara propofol infüzyonu uygulanmaması gerektiğini öne sürseler de, GA-1 hastalarında anestezi yönetimiyle ilgili yayınlar ışığında bu olguda sekiz saat düşük doz propofol infüzyonu uygulanmış ve PRIS'e bağlı olabilecek laktik asidoz, hipotansiyon ve aritmi gibi yan etkiler görülmemiştir (4, 6).

Süksinil kolin malign hipertermiye neden olabileceğinden, MH olan olgularda kullanılmamalıdır (14). Bu nedenle hastada nondepolarizan bir nöromüsküler bloker olan sisatrakuryum kullanılmıştır. Bazı GA-1 hastaları hipotonik olabilmekte ve bu durum nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin etki süresini uzatabilmektedir (10). Bu olguda uzamış etkiden korunmak için nöromüsküler iletiyi TOF ile monitörizasyon uygulanmış ve anormal bir cevap gözlenmemiştir.

Mitokondri hastalıkları olan çocuklarda aerobik metabolizma da yetersiz olduğundan bazal metabolizma hızını arttırabilecek hipotermi ve ağrı önlenmelidir (15). Olguda ameliyat süresince, özofagus sıcaklığı ölçülüp, sıcak hava üflemleri battaniyeler kullanılarak normotermi sağlanmıştır. Postoperatif dönemde analjezik olarak solunum depresyonu gelişme riskini azaltmak amacıyla opioidler yerine parasetamol tercih edilmiştir. Hipoglisemi gelişmesini önlemek için %5 Dextroz 0,45 NaCl solüsyonu kullanılmış ve kan şekeri düzeyleri ameliyat süresince normal seyretmiştir.

Sonuç

Tip-1 glutarik asidüri hastaları ameliyat süresince ve sonrasında ensefalopatik kriz ve metabolik dekompanseasyon riski taşırlar bu nedenle cerrahi tedavi endikasyonu çok dikkatli konulmalı, ameliyat sırası ve süresince stres yanıtı arttırılabilecek, ameliyat süresinin uzaması, kanama, hipotermi gibi faktörler en düşük düzeye indirilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu hastadan alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir - Ö.K.D.; Tasarım - Ö.K.D., E.F.A.; Denetleme - Y.T., E.Y.; Kaynaklar - Ö.K.D.; Malzemeler - E.E.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Ö.K.D., E.E.; Analiz ve/veya yorum - Ö.K.D., E.F.A., A.Ç.T., F.A., T.U.; Literatür taraması - Ö.K.D.; Yazı yazar - Ö.K.D.; Eleştirel inceleme - Y.T., E.Y.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written consent of the patient was the patient.

Author Contributions

Concept - Ö.K.D.; Design - Ö.K.D., E.F.A.; Supervision - Y.T., E.Y.; Funding - Ö.K.D.; Materials - E.E.; Data Collection and/or Processing - Ö.K.D., E.E.; Analysis and/or Interpretation - Ö.K.D., E.F.A., A.Ç.T., F.A., T.U.; Literature Review - Ö.K.D.; Writer - Ö.K.D.; Critical Review - Y.T., E.Y.

Kaynaklar

1. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC. Glutaric aciduria; a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 1975; 12: 12-21.
2. Hoffmann GF, Trefz FK, Rating D, Bremer HJ. [Selective screening for amino and organic acid inborn errors]. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104: 651-7.
3. Perens GS, Shannon KM, Levi DS, Drant S. Successful treatment of eosinophilic pleural effusions following congenital heart surgery. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 168-9.
4. Hernández-Palazón J, Sánchez-Ródenas L, Martínez-Lage JF, Collado IC. Anesthetic management in two siblings with glutaric aciduria type 1. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 188-91.
5. Farag E, Argalious M, Narouze S, DeBoer GE, Tome J. The anesthetic management of ventricular septal defect (VSD) repair in a child with mitochondrial cytopathy. *Can J Anaesth* 2002; 49: 958-62.
6. Goktas U, Kati I, Aytekin OC. Management of outpatient anesthesia in an unusually case with glutaric aciduria type-1. *Paediatr Anaesth* 2009; 19: 632-3.
7. Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, Wester K. Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 1025-30.
8. Shipton EA, Prosser DO. Mitochondrial myopathies and Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 173-8.
9. Morgan, PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anaesthesiology* 2002; 96: 1268-70.
10. Kinder Ross A. Muscular dystrophy versus mitochondrial myopathy: the dilemma of the undiagnosed hypotonic child. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 1-6.
11. Motsch J, Roggenbach J. [Propofol infusion syndrome]. *Anaesthesist* 2004; 53: 1009-22.
12. Haase R, Sauer H, Eichler G. Lactic acidosis following short-term propofol infusion may be an early warning of propofol infusion syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 122-3.
13. Weinberg GL, Baughman V. Carnitine deficiency, mitochondrial metabolism, and abnormal response to anesthetics. *Anaesthesiology* 2006; 104: 1343.
14. Ohtani Y, Milke T, Ishitsu T, Matsuda I, Tamari H. A case of malignant hyperthermia with mitochondrial dysfunction. *Brain Dev* 1985; 7: 249.
15. Wallace JJ, Perndt H, Skinner M. Anaesthesiology and mitochondrial disease. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 249-54.

Etkinlik Takvimi

4-7 Eylül 2013	32 nd ANNUAL ESRA CONGRESS 2013	Glasgow, Scotland	www2.kenes.com
21-22 Eylül 2013	NYSORA 12 th Annual Symposium on Regional Anaesthesia, Acute Pain Management and Perioperative Medicine	New York, U.S.A.	www.tard.org.tr
3-6 Ekim 2013	Ulusal Rejyonal Anestezi Kongresi	Sheraton İstanbul Maslak Hotel	www.radkon2013.org
5-9 Ekim 2013	26 th ESICM Annual Congress	Palais De Congress Paris, France	www.esicm.org
31 Ekim- 2 Kasım 2013	Singapore Society of Anaesthesiologists 18 th Asean Congress of Anaesthesiologists	Suntec City, Singapore	www.anaesthesia.org.sg
20-24 Kasım 2013	Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 47. Ulusal Kongresi	Rixos Sungate Otel, Antalya	www.tard.org.tr
8-11 Mayıs 2014	Asian Society of Paediatric Anaesthesiologist 12 th ASPA Congress	İstanbul	www.tard.org.tr

Değerli okuyucularımız, ilgi alanlarımız ile ilgili ulusal ve uluslararası toplantıları sayfalarımızdan duyuracağız. Duyurulmasını istediğiniz etkinlikleri bize bildirebilirsiniz.