

HOMOSİSTİNÜRİDE ANESTEZİK YAKLAŞIM Anaesthetic Management with Homocystinuria

Berrin IŞIK¹, Mustafa ARSLAN², Nedim ÇEKMEN²

Özet : Homosistinüri otozomal resesif geçiş gösteren, metiyonin metabolizmasında rol oynayan enzim ya da enzimlerin defektinden kaynaklanan ve birden çok sistemik bozuklukla seyreden, metabolik bir hastalıktır. Kliniğinde mental retardasyon, iskelet anomalileri, gözle ilgili problemler, hayatı tehdit eden tromboembolik komplikasyonlar görülür.

Homosistinüri olgularda genel anestezi altında oküler cerrahiye sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Preoperatif iyi bir hazırlık yapılması, perioperatif tromboemboli ve hipogliseminin önlenmesi ve bunlara yönelik tedbirlerin alınması ile anestezi ve cerrahinin neden olabileceği komplikasyonlar azaltılabilir.

Yazımızda homosistinüri tanısı konulmuş iki olgunun oküler cerrahisi sırasında uyguladığımız anestezi yaklaşımları bildirmeyi planladık. Operasyon öncesi ve perioperatif dönemde gerekli önlemleri alarak uyguladığımız anestezi sonucunda her iki olgumuzda da intraoperatif ve postoperatif tromboembolizm, hipoglisemi veya başka bir komplikasyon izlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Homosistinüri, genel anestezi, tromboembolizm.

İlk kez 1962 yılında Field ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan homosistinüri seyrek görülen, konjenital metabolik bir hastalıktır. Di-eter metiyonini sistatyonine çeviren enzimlerden sıklıkla da sistatyonin β-sentaz defektinden dolayı doğumdan itibaren sülfürlü aminoasitlerin metabolizması bozulur (1,2).

Metiyonin metabolizması sırasında ortaya çıkan homosistein sülfürlü bir aminoasittir. Enzim eksikliği

¹Yrd.Doç.Dr.Gazi Ün.Tıp Fak.Anestezi Rean. AD, Ankara,
²Dr.Gazi Ün, Tıp Fak.Anestezi Reanimasyon AD, Ankara

Summary : Homocystinuria is a metabolic and multisystemic disorder often caused by cystatyonin β-sentase deficiency. We have noticed mental retardation, skeletal system malformation, ocular disorders, hypoglycemia and severe thromboembolic complication in this disease.

Patients with homocystinuria often needs ocular surgery under general anesthesia. A good preoperative preparation, avoiding hypoglycemia and thromboemboli perioperatively and having precautions about these help to reduce the anesthetic or surgical complication.

In our document, we aimed to report our anaesthetic approaches that we applied to two patients with homocystinuria for ocular surgery under general anesthesia. It is possible to prevent the expected complications by the help of precautions that are taken in the preoperative period. No complication about thromboemboli or hypoglycemia is observed during operation or postoperative period in both patients.

Key words: Homocystinuria, general anesthesia, thromboembolism.

ğinde kanda ve idrarda hem metiyonin hemde homosistein düzeyleri artarak kardiyovasküler risk oluşturur. Homosistinüri hastalarda mortalitesi yüksek tromboembolik komplikasyonlar ve hipoglisemi sık görülmektedir (2).

Homosistein metabolizmasında B grubu vitaminler olan folat, kobalamin, piridoksin ve riboflavin rol oynar (2,3). Bu nedenle homosistinüri tedavisinde de kullanılır. Tromboemboli riskini azaltmak için perioperatif dönemde homosistin ve metiyoninden fakir diyet, yeterli sıvı verilmesi, intraoperatif

dönemde de normal kalp atım hacminin korunması, gerekmektedir (4).

Amacımız homosistinürili iki olguda oluşabilecek komplikasyonlara dikkat çekerek anestezi yaklaşımımızı literatür bilgileri ışığında tartışmaktır.

OLGULARIN SUNUMU

Olgu 1: Prenatal öyküsünde ve özgeçmişinde özelliği olmayan anne babası 2. derece akraba olan, sağ ve sol gözünde kızarıklık şikayetiyle göz hastalıkları kliniğine müracaat etmiş bir erkek hasta çalışmaya alındı. Muayenesinde sağ göz inferior ve sol göz ön kamarada lens subluksasyonu saptanması üzerine metabolik hastalık ön tanısı ile pediatri kliniğine yönlendirildi. Yapılan tetkikler sonucu homosistinüri tanısı konulan hastanın plazma homosistein seviyesi 223 $\mu\text{mol/L}$ (Normali: 12-15 $\mu\text{mol/L}$) olarak saptandı. Düşük metiyoninli düzenli bir homosistinüri diyeti (100 mg/kg/gün L-sistein, ağız yolu ile 75 mg/gün dipridamol (Drisentimol), 5 mg/gün folik asit (Folbiol), 250 mg/gün piridoksin (Nerox B), 300 mg/gün asetil salisilik asit (Ecopirin)) uygulanan hastada 15 günlük tedavi sonrası, plazma homosistein seviyesi 113 $\mu\text{mol/L}$ olduğunda lensektomi ve plastik lens implantasyonu operasyonu planlanarak preoperatif değerlendirildi. Preoperatif muayenesinde; mental durumu orta düzeyde, üst ve alt ekstremiteler uzun, gözde lens subluksasyonu mevcuttu. Aksiller vücut ısısı (VI) 36.5 °C, kalp atım hızı (KAH) 90/dk, solunum sayısı 13/dk, arteriyel kan basıncı (KB) 105/60 mmHg olarak ölçüldü. Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan glikoz değeri, PT, PTT normal sınırları içinde bulundu. PA Akciğer grafisi ve EKG normal olarak değerlendirildi. Kemik dantsitometrisinde kemik mineral yoğunluğu kendi yaş grubuna göre osteopeni ile uyumlu olarak bulundu. Preoperatif 8 saat önce oral gıda-sıvı alımı kesilerek periferik damar yolundan 2 ml/kg/saat izomix infüzyonuna başlandı, 15 ml sıvıyla ağızdan 300 mg Ecopirin, 75 mg Dipridamol verildi.

Operasyon odasına alınan hastanın KAH, KB,

periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve aksiler yolla VI monitörize edildi. Tromboembolizmi önlemek için alt ekstremiteler elastik bantlarla sarıldı. Premedikasyon yapılmadı. İndüksiyon öncesi kan basıncı 100/55 mmHg, KAH 90/dk, VI 36.8 °C, SpO₂ % 98 olarak ölçüldü.

%100 O₂ ile preoksijenizasyonu takiben anestezi indüksiyonu için iv 4 mg/kg sodyum-tiyopental ve kas gevşemesi için 0.6 mg/kg rokuronyum verilerek 6.5 nolu kafli tüple orotrakeal entübe edildi. Cerrahi uygulama başlamadan iv 50 μg fentanil verildi. Anestezi %50 O₂ + %50 hava içerisinde %1.2 izofluran ile sürdürüldü.

Operasyon esnasında KB 110/65-95/50 mmHg, KAH 95-80/dk, VI 36.8-37°C arasında seyretti. İntravasküler volümü korumak ve hipoglisemiyi önlemek için peroperatif 3mg/kg/saat % 5 Dekstroz infüzyonu yapıldı. Operasyonun 30. dakikasında ölçülen kan şekeri düzeyi 105mg/dL olarak bulundu. Cerrahi olarak pars plana lensektomi, vitrektomi ve periferik iridektomi yapılan hastada operasyon 135 dakika sürdü. Cerrahi işlem bitiminde izofluran kapatılıp, iv 0.05 mg/kg neostigmin + 0.015 mg/kg atropin verilerek rezidüel blok reverse edildi. Hasta solunumun düzenli ve yeterli hale gelmesi üzerine ekstübe edilerek 5 dakika operasyon odasında, 1 saat de derlenme odasında izlendi. Hemodinamisinin stabil, genel durumunun iyi olması üzerine hasta servisine gönderildi. Herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Hastanın postoperatif 3 ay sonra kontrolünde; sistemik bulguları normal, plazma homosistein seviyesi 107 $\mu\text{mol/L}$, sistein 58 $\mu\text{mol/L}$ ve sistein/homosistein oranı 0.54 olarak bulundu.

Olgu 2: Bir yıl önce sağ kol ve bacadaki güçsüzlük yakınması nedeniyle gelen anne babası yakın akraba olan 5,5 yaşında bir kız hastanın yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda Homosistinüri tanısı konularak bilateral lens subluksasyonu saptanmıştır.

Sağ ve sol göz lensektomi amacıyla bir hafta ara ile genel anestezi altında 2 operasyon planlanması üzerine preoperatif değerlendirilen hastanın fizik muayenesinde her iki gözde görme bozukluğu dışında özelliği yoktu. Düşük metiyoninli diyet yanı sıra ağızdan 5 mg/gün folik asit (Folbiol tb), 300 mg/gün asetil salisilik asit (Dispril tb), 250 mg/gün piridoksin (Benexol tb), 75 mg/gün dipridamol (Drisentin tb) tedavisi alan olgunun plazma homosistein seviyesi 27 Umol/L (Normali: 5.5-17 U mol/L) olarak bulundu.

Hastanın preoperatif 6 saat önce ağızdan sıvı ve gıda alımı kesilerek periferik damar yolundan 2ml/kg/saat izomix 1/3 infüzyonu yapılarak almakta olduğu ilaçlar sürdürüldü.

Operasyon odasına alınan olgunun alt ekstremitelerine elastik bandaj sarıldı. Vücut ısısı, KAH, KB ve SpO₂ monitörize edilerek; KAH 73/dk, KB 110/65 mmHg, SpO₂ %98, aksiller VI 36.5 °C olarak ölçüldü. Maske ile %100 O₂ ile preoksijenizasyonu takiben anestezi induksiyonu iv 4mg/kg sodyum-tiopental ile kas gevşemesi iv 0.6 mg/kg atrakuryum ile sağlanarak 5 nolu kafsız tüple orotrakeal entübe edildi. Peroperatif hipoglisemiden korumak için 3 mg/kg/saat %5 Dextroz infüzyonuna başlandı. Anestezi %50 O₂ + %50 hava içerisinde % 2 sevofluran ile sürdürüldü. Cerrahi işlem başlamadan iv 20µg fentanil yapıldı. Peroperatif hemodinamik takip yapılarak KB 110/65 ile 90/50 mmHg, KAH 95-70/dk, vücut sıcaklığı 36.5-36.4°C arasında seyretti. Anestezi başladıktan sonra 30. dakikada serum verilmeyen koldan alınan venöz kan örneğinde kan şekeri 122 mg/dL olarak ölçüldü. Kırkbeş dakika süren cerrahi işlemin bitmesi üzerine sevofluran kapatılarak önce %100 O₂ sonra %50 O₂ + %50 hava ile ventile edildi. Hasta solunumunun düzenli ve yeterli hale gelmesi üzerine ekstübe edilerek 5 dakika operasyon odasında izlendi. Sözel uyarana göz açarak cevap verebilir hale gelen hasta derlenme odasına alınarak 1 saat izlemeye devam edildi. Genel durumu iyi, hemodinamisi stabil olarak izlenen hasta servisine gönderildi.

Bir hafta sonra sol göz lensektomi için tekrar genel anestezi verilen hastaya rutin tetkikleri değerlendirilerek aynı anestezi protokolü uygulandı. Cerrahi 55 dakika sürdü, peroperatif kan şekeri 116 mg/dl olarak bulundu. Hemodinamik veriler normal sınırlarda seyretti. Postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Homosistinüri otozomal resesif geçiş gösteren görülme sıklığı canlı doğumda 1/100.000-200.000 olan, multisistemik bir metabolizma hastalığıdır. Metiyonin metabolizmasında rol alan enzimlerden bir yada bir kaçının eksikliğinden kaynaklanır. Sistatyonin sentaz enziminde eksiklik daha sık görülmektedir. Kanda metiyonin ve homosistein seviyelerinin yüksek olması belirleyicidir (1-4). Her iki olgumuzda da tanı koymada belirleyici olan kan homosistein seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Hastalığın klinik özellikleri uzun kemiklerde büyüme, ektopik lens, spinal osteoporoz ve kifoskolyozu kapsayan marfanoid görünümüdür. Lens subluksasyonu sıklıkla 4-10 yaşları arasında görülür ve şiddetli miyopi de sıktır. Yaklaşık % 60 hasta mental retardedir (5,6). Mental durumu orta düzeyde olan ilk olgumuzda hastanın klinik özelliklerinde belirtildiği (5,6) gibi alt ve üst ekstremiteler uzun, lensde subluksasyon, ikinci olgumuzda ise yalnızca lens subluksasyonu tespit edilmiştir.

Metiyonin metabolizmasındaki defekt vakaların % 13- 47' sinde piridoksin takviyesiyle tedavi edilebilmektedir (1,5). Piridoksin tedavisine yanıt verenlerde homosistein ve metiyonin seviyeleri azalır (5). Bu çalışmada, folik asit ve metiyoninden fakir diyetle kontrol altında olan olgularımız piridokin tedavisine yanıt vermiştir.

Homosistinüri olgularında hayatı tehdit eden en önemli olay intravasküler tromboza eğilimdir. Tromboembolik epizodlar herhangi bir yaşta arteriyel veya venöz damarlarda görülebilir. Kalp yetmezliği, kor pulmonale, serebrovasküler olay-

lar, renal veya miyokard iskemisine neden olabilir (5,7,8). Tromboembolizm homosistein plazma düzeyinin normal seviyelerde tutulmasıyla kontrol altına alınabilir (7-9). Hafif veya orta dereceli hiperhomosisteinemi venöz trombüslerin yanı sıra ateroskleroz ve vasküler hastalık için de bağımsız bir risk faktörüdür (8). Bunun muhtemel açıklaması endotel hücrelerinin artmış homosistein seviyesi nedeniyle platelet aracılı intimal proliferasyonu sonucunda hasara uğramasıdır (9). Endotel hasarı koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar için ciddi bir risk faktörüdür. Yaklaşık % 25'lik bir grubu oluşturan piridoksin tedavisine yanıtız hastalarda çocukluk çağı boyunca vasküler yıpranma sürer. Vasküler yıpranma dehidratasyon veya major cerrahi gibi diğer streslerle şiddetlenir (4).

Perioperatif tromboemboliyi engellemede kan metiyonin ve homosistein seviyeleri diyet ile kontrol altına alınmalıdır. Yeterli preoperatif intravenöz hidrasyon ve düşük doz asetil salisilik asit verilmesiyle tromboemboli riski en aza indirilebilir. Hiperkoagulopati durumuna sebep olabilecek (oral kontraseptif gibi) ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Operasyon sırasında ise ciddi hipotansiyon ve hipertansiyon gelişmesi önlenerek, kardiyak atım hacmi korunmalıdır. Periferik kan göllenmesini önlemek için de basınçlı çorap giydirilmelidir (8,10,11).

Olgularımızda tromboembolik komplikasyonları önleyebilmek için preoperatif homosistinüri diyetine başlanmış dipridamol, folik asit, piridoksin, asetil salisilik asit tedavileri devam edilmiştir. Her 2 olguda da preoperatif açlık döneminde dehidratasyona neden olmamak için kristaloid infüzyonu sürdürülmüş, operasyon öncesi alt ekstremitelere elastik bandaj sarılmıştır.

Homosistinürili hastalarda perioperatif hipoglise mi diğer ciddi bir sorundur. Metiyonin gibi sülfür içeren amino asitlerin dolaşımında yüksek seviyede bulunması, insülin salınımında da değişikliğe yol açabileceğinden cerrahi öncesi metiyoninden fakir diyet verilmesi önemlidir (4). Perioperatif 30. dakikada kan şekeri düzeyi dekstroza da içeren sıvıların verilmesiyle 1. olgumuzda 105 mg/dl, 2. olgu-

muzda sırasıyla 122 mg/dl ve 116 mg/dl olarak bulunmuştur.

Homosisteinin akut yükselmesinin koagülasyona eğilimi artıracığı ve endotelial bozulmayla ilişkili olduğu bilinmektedir. Badner ve arkadaşları (11) homosistinürili hastalarda azot protoksite postoperatif homosistein seviyesini artıracığını bildirmişlerdir. Badner (12) ve arkadaşları bir sonraki raporlarında ise azotprotoksite bağlı homosistein seviyeleri artışının postoperatif miyokart iskemisi riskini artırdığını bildirmişlerdir. Foschi (13) ve arkadaşları da cerrahiden sonra nitrik oksidin atılmasıyla homosistein seviyesinin de azaldığını ve bunun sonucunda da azot protoksite kullanmaksızın seçilen genel anestezi ile kardiyovasküler ve serebral risklerin azaldığını bildirmişlerdir.

Biz de 1. olgumuzda isofluran, 2. olgumuzda sevoflurana ilave olarak % 50 O₂ + % 50 hava ve analjezik olarak 1-1.5µg/kg i.v. fentanil uyguladık. Azot protoksite kullanmadık.

Postoperatif dönemde normal popülasyona göre çok daha kolay tromboemboli görülen homosistinürili hastalarda zorunlu olmadıkça cerrahi uygulamalardan ve stres yaratan faktörlerden kaçınmak gereklidir. Ancak hastalığın klinik seyrinde çok sık görülen lens subluksasyonu nedeniyle anestezi uygulaması zorunlu hale gelmektedir. Harrison ve arkadaşları (14) 45 homosistinürili hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 40 hastada, toplam 84 cerrahi girişim gerektiğini, bunun 82'sinin genel anestezi 2'sinin ise lokal anestezi altında gerçekleştiğini ve olguların %85'inde anestezi öncesi gereken önlemlerin alındığını, % 31'inin diyet tedavisi almadığını bildirmişlerdir. Anestezi uygulamasından önce önlemler alınarak, operasyonları genel anestezi altında gerçekleştirilen olgularımızdan birincisi bir ikincisi 2 operasyon geçirdi. Her hangi bir komplikasyon izlenmeksizin kontrollerine devam etmek üzere taburcu edildiler.

Sonuç olarak tanı yöntemlerinin artmasıyla homosistinüri tanısı ve tedavisi de artmaktadır. Bu hastaların sıklıkla oküler cerrahiye ihtiyaç duyma-

ları genel anestezi uygulamasını zorunlu hale getirmektedir. Mortalitesi yüksek olan tromboemboli ve hipogliseminin önlenmesi ve bunlara yönelik tedbirlerin alınması ile cerrahi ve anesteziyle ilişkili komplikasyonlar da önlenebilir veya azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Teng YH, Sung CS, Liao WW, Kao SC. *General Anesthesia for Patient with Homocystinuria: A Case Report. Acta Anaesthesiol Sin* 2002,40:153-6.
2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2000, pp 351.*
3. Finkelstein JD. *Methionine metabolism in mammals. J Nutr Biochem* 1990, 1:228-237.
4. Crooke JW, Towers JF, Taylor WH. *Management of patients with homocystinuria requiring surgery under general anaesthesia. Br J Anaesth* 1971, 43:96-99.
5. Lowe S, Johnson DA, Tobias JD. *Anesthetic implications of the child with homocystinuria. J Clin Anesth* 1994, 6:142-4.
6. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. *The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. Am Hum Genet* 1985, 37:1-37.
7. Ozand PT, Devol EB, Gascon GG. *Neurometabolic diseases at a national referred center. Five years experience at the King Faisal Specialist Hospital and Research Center. J Child Neurol* 1992,7:4-11.
8. Falcon CR, Cattaneo M. *High prevalence of hyperhomocystinemia with juvenile venous thrombosis. Arterioscler Thromb* 1994, 14:1080
9. Rees MM, Rodgers GM. *Homocystinuria: Association of metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. Thromb Res* 1993, 71:337.
10. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. *Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. J Clin Invest* 1976, 58:731-41.
11. Badner NH, Drader K, Freeman D, Spence JD. *The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine. Anesth Analg* 1998, 87:711-3.
12. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD. *Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. Anesth Analg* 2000, 91:1073-9.
13. Foschi D, Rizzi A, Zighetti ML, et al. *Effects of surgical stress and nitrous oxide anaesthesia on peri-operative plasma levels of total homocysteine. Anaesthesia* 2001, 56:670-89.
14. Harrison AD, Mullaney PB, Mesfer SA, et al. *Management of ophthalmic complications of homocystinuria. Ophthalmology* 1998, 105:1886-90.

Homosistinüride anestezi yaklaşım

1.

