

MELAS sendromlu toksik megakolonlu olguda anestezi yönetimi

Anestheshetic management in a patient with MELAS syndrome receiving the diagnosis of toxic megacolon

Tülay Örkü¹, Lale Kurul Özcan², Deniz Avan¹

¹Kartal Koşuyolu Y.İ. E.A.Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Özel Göztepe Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

İletişim: Kartal Koşuyolu Y.İ. E.A.Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-Posta: tlaykayacan@yahoo.com.tr

ÖZET

MELAS sendromu; mitokondrial düzeyde nokta mutasyon sonucu gelişen, mitokondrial miyopati, laktik asidoz, ensefalopati ve inme benzeri epizotlarla karakterize progresif nörodejeneratif genetik bir hastalıktır. Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan bu sendrom; özellikle beyin, kardiyovasküler gastrointestinal ve nöromuskuler sistem olmak üzere tüm organları etkiler. Metabolik asidoz, hipotermi, malign hipertermiye yatkınlık, kas gevşeticilere karşı artmış direnç ve uzamış etkiden dolayı bu hastalarda uygulanacak anestezi yöntemi, monitörizasyon, ilaç ve sıvı rejimi anestezi uzmanları açısından önem arz eder. Bu yazıda toksik megakolon tanısı ile acil hemikolektomi geçiren MELAS sendromlu bir olguda uyguladığımız anestezi yönetimini sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: MELAS sendromu, toksik megakolon, anestezi yönetimi

SUMMARY

MELAS syndrome is a progressive, neurodegenerative genetic disorder characterized by point mutations in the mitochondrial DNA, mitochondrial myopathy, lactic acidosis, encephalopathy, and stroke-like episodes. The syndrome has high morbidity and mortality, affecting all the organs, especially the brain, cardiovascular, gastrointestinal and neuromuscular systems. Due to metabolic acidosis, tendency to hypothermia and to malignant hyperthermia, increased resistance to muscle relaxants as well as prolonged effects, the method for anesthetic management, monitorization, medication and fluid regimes are of crucial significance for anesthesiologists in these patients. In this article, we present anesthetic management performed on a patient with MELAS syndrome who had received the diagnosis of toxic megacolon and underwent emergency hemicolectomy.

Keywords: MELAS syndrome, toxic megacolon, anesthetic management

GİRİŞ

MELAS sendromu; mitokondrial düzeyde nokta mutasyon sonucu gelişen, mitokondrial miyopati, laktik asidoz, ensefalopati ve inme benzeri epizotlarla karakterize progresif nörodejeneratif genetik bir hastalıktır. Tanı beyin omurilik sıvısında laktik asidoz, serebral tomografide kortikal infarkt ve atrofik alanlar ve kas biyopsisinde ragged red liflerin (RRF) varlığı ile konur. Hastalık her iki cinste aynı oranda görülür (1). Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan bu sendrom; özellikle beyin, kardiyovasküler gastrointestinal ve nöromuskuler sistem olmak üzere tüm organları etkiler. Metabolik asidoz, hipotermi, malign hipertermiye yatkınlık, kas gevşeticilere karşı artmış direnç ve uzamış etkiden dolayı bu hastalarda uygulanacak anestezi yöntemi, monitörizasyon, ilaç ve sıvı rejimi anestezi uzmanlarından önem arz eder. Bu yazıda toksik megakolon tanısı ile acil hemikolektomi geçiren MELAS sendromlu bir olguda uyguladığımız anestezi yönetimini sunmayı amaçladık.

OLGU

30 yaşında bayan hasta yüksek ateş, çift görme, baş ağrısı ve sağ fokal-motor nöbetler nedeniyle dış merkezli bir nöroloji servisinde EEG takibi yapılırken epilepsi tedavisine yanıt vermemesi üzerine en az 48 saat derin sedasyon altında izlenmesi için hastanemiz YBÜ' e transfer edildi. Öyküsünde hastanın 1 yıl önce çift görme, migren tipi baş ağrısı, yüksek ateş, afazi ve epilepsi şikayetleri ile nöroloji YBÜ' de 4 gün takip ve tedavi edildiği, yapılan lomber ponksiyonda laktat yüksekliği saptanması, çekilen beyin MR ve kas biyopsisi sonucunda MELAS tanısı konulduğu öğrenildi. Son 2 yıldır hirsutizm tedavisine gören hastanın annesinin DM olduğu ve henüz 38 yaşında iken kalp krizinden öldüğü öğrenildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde konuşmasında bozukluk, vücutta ve yüzde aşırı kıllanma tespit edildi. TA: 107/65 mmHg, kalp atım hızı 91/dk., batın serbest, ateş 39.8 °C idi. Alınan arteriyel kan gazında Na:135 mEq/L, Glk:160 mg/dL, pH 7.49, PaCO₂: 33,6 mmHg, HCO₃: 25,8 mm/L, BE 2,8 mm/L idi. Hasta YBÜ'de 3 mg/kg propofol ve 0,3 mg/kg rokuronyum ile entübe edildi. SIMV/PS,%60 oksijen, PEEP 5 ile mekanik ventilatöre bağlandı. Propofol infüzyonu ile 48 saat devam edildi. İnvaziv arter kateteri ve santral venöz kateter girilerek arter basıncı ve santral venöz basınç (CVP) monitörize edildi. BOS örneği ve hemokültürleri alındı. hemodinamisi stabil olan hastanın tedavisi nöroloji tarafından düzenlendi ve 48. saat sonunda ekstübe edildi. Bu dönemde ateşi 38°C – 39,6 °C arası seyreden hastanın antipiretik

tedavisine devam edildi.

YBÜ'de takibinin 3. gününde ateşi 40.4 °C yükselen hastanın hiçbir kültüründe üreme olmadı. Antipiretik tedavisi devam eden hastadan alınan BOS örneğinde %80 monosit, Na 134 mEq/L, Glk: 79 mg/dL, laktat 30 saptandı. Çekilen akciğer ve EKG'de anormal bir bulgu saptanmadı. Batın distansiyonu gelişen hastaya lavman uygulandı. Rektal tüp takıldı. Sıvı replasmanında %0,9 NaCl infüzyon olarak başlandı. Nazogastrik takılarak mide boşaltıldı. Parenteral beslenmeye geçildi. YBÜ'de takibin 4.günü ateşi 39.6 °C olan, sağ hemiparezi gelişen ve batın distansiyonu devam eden hastanın genel durumunun kötüleşmesi üzerine çekilen batın BT sonucu toksik megakolon tanısı konarak acil subtotal kolektomi ve ileostomi planlandı. Operasyon öncesi alınan arteriyel kan gazı örneğinde Glk 313 mg/dL, Na 130 mEq/L, K 4,1 mEq/L, HCO₃ 21,1, mm/L, BE -0,5 idi. Ameliyat odasında hastaya EKG (D II), invaziv arter basıncı, periferik oksijen satürasyonu, santral venöz basıncı, idrar, ısı (özofagial) ve BIS monitörizasyonu yapıldı. Genel anestezi olarak TIVA planlanan hastaya indüksiyonda 3mg/kg propofol, 0,3 mg/kg rokuronyum kullanıldı. Entübasyon sonrası hasta TV 500mL, frekans 12/dk, hava/ oksijen karışımı (1/2) ve pCO₂ 35-40 mmHg olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı. Anestezi idamesinde propofol ve remifentanil infüzyon kullanıldı. Operasyon süresince ek doz rokuronyum yapılmadı. İndüksiyon sonrası alınan arter kan gazında pH 7.44, PaCO₂ 32 mmHg, PaO₂ 299 mmHg, HCO₃ 23.3 mM/L, BE -2.1 mM/L; Na+ 125 mEq/L, K+ 3.8 mEq/L, Cl- 88 mEq/L; Glk 276 mg/dl. idi. Hastaya subtotal kolektomi ve ileostomi yapıldı. 4 saat süren operasyon süresince SpO₂ %100, vücut ısısı 38.0-38.4°C ve BIS 40-60 idi. Vücut ısısını stabilize etmek için soğuk blanketler kullanıldı. Operasyon sırasında bradikardi ve hipotansiyon gelişen hastaya atropin yapıldı. 0.9% NaCl ile sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonun devam etmesi üzerine noradrenalin infüzyonu başlandı. Saatlik kan gazı takiplerinde glukoz seviyeleri 120-180 mg/dL olacak şekilde kristalize insulin ile müdahale edildi. Operasyon bitiminde remifentanil ve propofol infüzyonu kesilerek hasta entübe şekilde yoğun bakıma alındı. Ancak postoperatif takip ve tedavisi devam ederken ateşi 40-41 °C arası seyreden ve noradrenalin infüzyonuna rağmen hemodinamisi giderek kötüleşen hastada postoperatif 2. gün hipotansiyon ve bradikardiyi takiben kardiyak arrest gelişti. Yapılan tüm tıbbi müdahaleye rağmen hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

MELAS sendromu ilk kez Pavlakis tarafından 1984'de tanımlanmıştır (1). 40 yaş öncesi inme benzeri epizodlar,

migrenöz baş ağrısı, ensefalopati, demans, laktik asidoz ve kas biyopsisinde ragged red lifler (RRF) varlığı ile karakterizedir. Hastalık her iki cinste aynı oranda görülür. Hastalığın tam bir tedavisi yoktur. Semptomlara yönelik tedavi uygulanır. Yüksek morbiditeye ve mortaliteye sahiptir (2).

Multisistem organ tutulumlu ve progresif nörodereneratif karakterli olan MELAS sendromunda karaciğer, iskelet ve kalp kası, gastrointestinal sistem ve beyin gibi bir çok organ etkilenir. Özellikle metabolik asidoz, hipotermi ve malign hipertermiye yatkınlık, kas gevşeticilere karşı artmış direnç ve uzamış etkiden dolayı anesteziistler açısından önem arz eder (3,4).

Bu hastalarda yapılacak major cerrahi girişimler öncesi preoperatif değerlendirmede anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Fizik muayenede; sık rastlanan bulgular demans, ekstremitelerde güçsüzlük, erken dönemde hemiparezi veya hemianopsi, ataksi, tremor, myoklonus, distoni, baş ağrısı, bulantı ve kusma, işitme kaybı, pigmenter retinopati, oftalmopleji, nefropati, periferik nöropati, kardiyomyopati, hirsutizm ve kutanöz purpuradır. Ayrıca Diabetes mellitus (DM), intestinal psödoobstrüksiyon da eşlik edebilir (2).

Laktik asidoz bu hastalığın önemli özelliklerinden biridir. Kandaki laktik asit seviyesi normal fakat BOS'da yüksek olabilir. Olguların bir kısmında CPK değerleri hafif ya da orta şiddette artmış olarak bulunur. CPK düzeyi episodlar sırasında ya da sonrasında artmaya eğilim gösterir (1,2). MELAS sendromunda görülen hiponatreminin patogenezi; malnütrisyon, aşırı parenteral hidrasyona veya gastrektomi ile sodyum kaybına bağlı olabilir. Operasyon öncesi öncesi bu hastalarda elektrolit durumlarının gözden geçirilmesi gerekir. Hiponatremi ve hiperkalemi ile ilişkili vakalarda olası Adrenal yetmezlik araştırması için endokrin konsültasyonu istenmelidir (5). Olgumuzda alınan kan gazı örneklerinde belirgin bir metabolik asidoz saptanmadı.

MELAS sendromlu hastalarda kalp ve iskelet kasları tutulumuna bağlı olarak sıklıkla kardiyak iletim bozuklukları (WPW sendromu, iletim bozuklukları, hipertrofik kardiyomyopati) eşlik eder (1). Bu nedenle operasyon öncesi EKO ve EKG değerlendirilmeli, artmış perioperatif disritmi riskinden dolayı operasyon süresince kan basıncı ve EKG monitörizasyonu yapılmalıdır. Bu olguda operasyon süresince ve yoğun bakım döneminde EKG (DII), invaziv arter basıncı, santral venöz basınç sürekli olarak takip edildi. Hastada gelişen hipotansif dönemde hemodinami sıvı replasmanı ve noradrenalin infüzyonu ile desteklendi.

Major cerrahi prosedürlerde genel anestezi altında MELAS sendromlu hastalarda başta vücut ısısı olmak üzere serum laktat ve asit- baz dengesi, hemodinamik

parametreler ve kas gevşetici etkinin yakın monitörizasyonu için tedbirli olmak gerekir.

MELAS'lı hastalarda katabolizmayı önlemek için glukoz içeren sıvılar ile hidrasyon önerilir (6). Perioperatif serum glukoz konsantrasyonu takip edilerek gerektiğinde insülin yapılmalı ancak hipoglisemiden kaçınılmalıdır. Ringer laktat gibi laktat içeren sıvılar metabolik asidozu artırabilir. Bu olguda; operasyon süresince sodyum normal seviyelerde idi. yüksek glukoz değerlerine kristalize insülin ile müdahale edildi. Laktik asidoz riskinden dolayı sıvı replasmanın da % 0,9 NaCl kullanıldı.

MELAS hastalarında kas gevşeticilere cevaplar tartışmalıdır. Sunulan olgularda; nondepolarizan kas gevşeticilere karşı artmış duyarlılık rapor edilmiş, kas gevşeticilerin titrasyonu ve monitörizasyonu önerilmiştir (7, 8, 9). Bu hastalarda kas gevşeticilerin net cevabının; antiepileptiklerin uyarılmış metabolizmal etkileri ile miyopatiyle ilişkili artmış duyarlılık arasındaki kompleks etkileşime bağlı olabileceği bildirilmiştir (7, 8, 9).

Mitokondriyal miyopatilerin malign hipertermiye duyarlılığı artırdığını destekleyen kanıtlar günümüzde tartışmalıdır. Mitokondriyal miyopatilerin malign hipertermiyi tetikleme olasılığına karşın bu grup hastalarda depolarizan kas gevşetici ajan ve volatil anesteziğin kullanımı önerilmemektedir. (10,11) Buna karşın bazı yazarlar ise birçok klinikte malign hipertermiyi tetikleyen ilaçların rutin olarak kullanıldığını ve bu tür vakalarda hipermetabolizma ve malign hipertermiye rastlanılmadığını bildirmişlerdir (5,12). Bu olguda total intravenöz anestezi (TİVA) yöntemi tercih edildi. Propofol ve remifentanil kullanıldı. Anestezi indüksiyonunda non depolarizan kas gevşetici olarak rokuronyum titre edilerek uygulandı ve ek dozdan kaçınıldı.

Propofol'un mitokondriyal disfonksiyon yapabildiği ve uzamış kullanımına bağlı propofol infüzyon sendromuna neden olabileceği bildirilmiştir (12). Propofol infüzyon sendromu ve mitokondriyal disfonksiyonu önlemek amacıyla perioperatif dönemde özofagial ısı takibi ve soğuk blanket kullanımı önerilmektedir. Aynı zamanda mitokondriyal fonksiyonların inhibisyonuna bağlı hipotermi açısından da dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (13). Bu olguda operasyon süresince hastanın ölçülen özofagial ısısı 38 - 38,4 oC arasında seyretti. Soğuk blanket kullanıldı. Hipotansif dönem noradrenalin infüzyonu ile desteklendi.

Diabetes Mellitus bu sendroma sıklıkla eşlik eder (1). Hastalar hızlı olarak operasyona alındığında dokular yeterli enerji üretemez ve laktik asit artışına bağlı laktik asidoz gelişir. Bu nedenle cerrahi öncesi ve sonrası kan glukoz seviyeleri dikkatlice kontrol edilmeli, anestezi sırasında hipoglisemiden kaçınılmalıdır. Bu olguda preoperatif kan glukozu 324 idi ve hiperglisemi için hastaya kısa etkili insülin uygulandı. Operasyon süresince ve postoperatif YBÜ'de kan şekeri seviyesi düzenli olarak izledi gerektiğinde müdahale edildi. Bu dönemlerde hastada belirgin hipoglisemi veya hiperglisemi olmadı. MELAS sendromunda akut başlangıçlı pankreatit, iskemik kolit ve intestinal obstrüksiyonlar gibi gastrointestinal sisteme ilişkin bulgular görülebilir ve yüksek morbiditeye ve mortaliteye sahiptir (2). Bu olgu toksik megakolon tanısı ile acil operasyona alınmış, ancak YBÜ'de takip ve tedavileri devam ederken postoperatif 2. günü kardiyak arrest sonucu yapılan tüm müdahalelere rağmen kaybedilmiştir.

SONUÇ

Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan MELAS sendromu özellikle beyin, gastrointestinal, kardiyovasküler ve solunum sistemi olmak üzere tüm organları etkilemektedir. Bu nedenle anestezi öncesi yapılan dikkatli bir preoperatif değerlendirme, seçilecek anestezi yöntemi, ilaç ve sıvı rejimi ve iyi bir monitörizasyon ile operasyon sırasında ve sonrasında oluşabilecek malign hipertermi, hipotermi, metabolik asidoz, kas gevşetici etkisinin uzaması ve kardiyovasküler disritmiler gibi ciddi komplikasyonlar önlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann NY Acad Sci.*2008;1142:133–158.
2. F Koç, Y Sarıca, D Yerdelen. Mitokondrial Hastalıklar: Klinik Özellikleri-Hastaya Yaklaşım- Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2003;12: 32; 36-43.
3. Fricker RM, Raffelsberger T, Rauch-Shorny S, Finsterer J, Müller-Reible C, Gilly H, et al. Positive malignant hyperthermia susceptibility in vitro test in a patient with mitochondrial myopathy and myoadenylate deaminase deficiency. *Anesthesiology.* 2002;97:1635–1637.
4. Cholley F, Ederly P, Ricquier D, Peudener S, Slama A, Tardieu M. Mitochondrial respiratory chain deficiency revealed by hypothermia. *Neuropediatrics.* 2001;32:104–106.
5. Gurrieri C, Kivela JE, Bojanic K, Gavrilova RH, Flick RP, Sprung J, Weingarten TN. Anesthetic considerations in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome:a case series.*Can J Anesth.* 2011; 58:751-763.
6. Parikh S, Saneto R, Falk MJ, et al. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;11:414-30.
7. Finsterer J, Stratil U, Bittner R, Sporn P. Increased sensitivity to rocuronium in mitochondrial myopathy. *Can J Anaesth.* 1998;45:781–784.
8. Wisely NA, Cook PR. General anesthesia in a man with mitochondrial myopathy undergoing eye surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:333–335.
9. Aouad MT, Gerges FJ, Bararka AS. Resistance to cisatracurium in a patient with MELAS syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:1124–1127.
10. Jin Suk Park, Chong Wha Baek, Hyun Kang, Su Man Cha, Jung Won Park, Yong Hun Jung, and Young-Cheol Woo, Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl in a patient with MELAS syndrome -A case report-*Korean J Anesthesiol.* 2010;58(4): 409–412.
11. Haas A, Wappler F. Characteristics of anesthesia in patients with MELAS syndrome: Case report of anesthesia in video-assisted thoracoscopy. *Anaesthesist.* 2015;64(10):747-53.
12. Flick RP, Gleich SJ, Herr MM, Wedel DJ, The risk of malignant hyperthermia in children undergoing muscle biopsy for suspected neuromuscular disorder. *Pediatr Anesth.* 2007; 17:22-27.
13. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29:1417–1425.