

Leigh Sendromlu Pediyatrik Olguda Anestezi Yönetimi

10. BÖLÜM

Demet LAFLI TUNAY¹

ÖZET

Leigh sendromu (LS), mitokondriyal enerji üretimindeki bozuklukların neden olduğu, subakut nekrotizan ensefalomyelopati ve ilerleyici, nörodejeneratif seyirle karakterize nadir bir hastalıktır. Genellikle bebeklik döneminde gelişimsel gerilik, nöbetler, dizartri ve ataksi ile kendini gösterir. Bu hastalarda ayrıca solunum yetmezliğine ve ölüme yol açan laktik asidoz atakları da gelişebilir. Durumun nadir olması nedeniyle, uygun anestezi planı belirsizliğini korumaktadır. Bu yazıda, genel anestezi altında Nissen fundoplikasyonu ve gastrotomi cerrahisi uygulanan LS tanılı pediyatrik hastanın perioperatif anestezi yönetimi ele alınmıştır.

Leigh sendromu tanılı, laparoskopik antireflü ve gastrotomi cerrahisi planlanan hasta 27 aylık, erkek çocuk olup 10 kg (3 persentil altı) ağırlığında ve 82 cm (3 persentil altı) boyunda idi. LS tanısı, karakteristik klinik ve radyolojik bulgularla 2 ay önce konulmuştu. Fizik muayenede psikomotor gelişme geriliği, büyüme geriliği, koreo-atetoid hareketleri ve distonik duruşu vardı, sadece basit kelimeleri anlıyor ve konuşmuyordu. Vital bulguları normal sınırlarda olan hastanın kardiyovasküler ve solunum sistemi muayenelerinde özellik yoktu. Kan gazı örneklemesinde hafif metabolik asidoz ve hiperlaktatemi mevcuttu.

Hastada anestezi indüksiyonu midazolam (100 µg kg⁻¹) ile yapıldı. Anestezi idamesinde midazolam ve remifentanil infüzyonu kullanıldı, herhangi bir inhalasyon anesteziği uygulanmadı. Roküronyum bromür (0.5 mg kg⁻¹) ile nöromusküler blokaj sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleşti. İşlem 2.5 saat sürdü ve intraoperatif sıvı uygulamasında toplam 250 mL %5 dekstroz, %0.45 sodyum klorür kullanıldı. Postoperatif analjezide 10 mg kg⁻¹ parasetamol intravenöz (iv) yoldan verildi. İşlem sonrası rekürarizasyon için 2 mg kg⁻¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD., dlafli@yahoo.com

SONUÇ

Sonuç olarak, LS mitokondriyal bir hastalıktır ve bu hastalarda anesteziye bağlı komplikasyon riski yüksektir. Mitokondriyal bozukluğu olan hastalar genellikle herhangi bir katabolik duruma karşı metabolik dekompanzasyon yatkındırlar, dolayısıyla preoperatif hazırlık ve intraoperatif uygun yaklaşım perioperatif sonuçlar için çok önemlidir. Bu hastalarda anesteziye bağlı açlık, hipoglisemi, kusma, hipotermi, asidoz ve hipovolemi katabolizmaya yol açar. Bu nedenle ameliyat öncesi açlığın sınırlandırılması, intravenöz dekstroz ile sürekli enerji kaynağı sağlanması ve metabolik durumun yakından izlenmesi önemlidir. Hastalığa bağlı respiratuvar ve kardiyak tutulum olabileceği için preoperatif dönemde kardiyak ve respiratuvar değerlendirmenin dikkatle yapılması ve gerekli optimizasyonun sağlanması gerekir. Mitokondriyal hastalar potansiyel olarak bazı ajanlara aşırı duyarlı olabileceğinden, volatil anesteziyelere ve barbitürlere karşı dikkatli olunmalıdır. Yine bu hastalar PRIS açısından daha yüksek risk altında olabilirler; dolayısıyla propofol kullanımından kaçınılmalı veya kısa prosedürlerle sınırlandırılmalıdır. Hastaların laktat seviyeleri yüksek olabileceğinden laktat içeren solüsyonlardan kaçınılmalı, gerekirse solüsyonlara sodyum bikarbonat ilave edilmeli ve intraoperatif dönemde sık sık serum laktat, pH, elektrolit ve glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Uzun etkili opioidler kullanılmamalı; opioid ihtiyacını sınırlandırmak için rejyonel tekniklerden ve non-steroidal antiinflatuvar ajanlar gibi adjuvanlardan faydalanılmalıdır. Önceden miyopatisi veya azalmış solunum eforu olan mitokondriyal hastalarda kas gevşeticiler dikkatli kullanılmalıdır. Süksinilkolinden kaçınılmalı, orta etkili non-depolarizan NMB'ler tercih edilmeli, nöromüsküler monitörizasyon uygulanmalıdır. Malign hipertermi ve mitokondriyal hastalık arasında net bir bağlantı olmamakla birlikte başta volatil ajanlar olmak üzere malign hipertermiyi tetikleyen anestezi ilaçlarından uzak durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014;85: 257-265. doi: 10.1136/jnnp-2012-304426
2. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, et al. Leigh syndrome: clinical and neuroimaging follow-up. *Pediatric Neurology* 2009;40(2):88-93. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.020.
3. Thorburn DR, Rahman J, Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173/> (Accessed 15th Feb 2022).
4. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatric Neurology* 2008;39(4):223-235. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.013.

5. Ng YS, Martikainen MH, Gorman GS, et al. Pathogenic variants in MT-ATP6: A United Kingdom-based mitochondrial disease cohort study. *Annals of Neurology* 2019;86(2):310-315. doi: 10.1002/ana.25525.
6. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, et al. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Annals of Neurology* 2016;9(2):190-203. doi: 10.1002/ana.24551.
7. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Annals of Neurology* 1996;39(3):343-51. doi: 10.1002/ana.410390311.
8. Staley KJ, Sims KB, Grant PE, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 28-2008. An 8-day-old infant with congenital deafness, lethargy, and hypothermia. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(11):1156-1167. doi: 10.1056/NEJMcpc0804642.
9. O'Ferral E. Mitochondrial myopathies: Clinical features and diagnosis. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-myopathies-clinical-features-and-diagnosis> (Accessed 01.02.2022)
10. Lisle C, Gregory, A. Effects of Dexmedetomidine Administration on *Drosophila melanogaster* with Leigh Syndrome. 2020. PhD Thesis. Webster University.
11. Driessen J, Willems S, Dercksen S, et al. Anesthesia-related morbidity and mortality after surgery for muscle biopsy in children with mitochondrial defects. *Paediatric Anaesthesia* 2007;17: 16–21. doi: 10.1111/j.1460-9592.2006.02043.x.
12. Footitt EJ, Sinha MD, Raiman JA, et al. Mitochondrial disorders and general anesthesia: a case series and review. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;100: 436–441. doi: 10.1093/bja/aen014.
13. Casta A, Quackenbush EJ, Houck CS, et al. Perioperative white matter degeneration and death in a patient with a defect in mitochondrial oxidative phosphorylation. *Anesthesiology* 1997;87: 420–425. doi: 10.1097/00000542-199708000-00030.
14. Cooper MA, Fox R. Anesthesia for corrective spinal surgery in a patient with Leigh's disease. *Anesthesia & Analgesia* 2003;97: 1539–1541. doi: 10.1213/01.ANE.0000081787.94275.DE.
15. Grattan-Smith PJ, Shield LK, Hopkins IJ, et al. Acute respiratory failure precipitated by general anesthesia in Leigh's syndrome. *Journal of Child Neurology* 1990;5: 137–141. doi: 10.1177/088307389000500214.
16. Cohen PJ. Effect of anesthetics on mitochondrial function. *Anesthesiology* 1973;39: 153–164. doi: 10.1097/00000542-197308000-00007.
17. Harris RA, Munroe J, Farmer B, et al. Action of halothane upon mitochondrial respiration. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1971;142: 435–444. doi: 10.1016/0003-9861(71)90507-8.
18. Nahrwold ML, Cohen PJ. Additive effect of nitrous oxide and halothane on mitochondrial function. *Anesthesiology*. 1973;39: 534–536. doi: 10.1097/00000542-197311000-00014.
19. Miró O, Barrientos A, Alonso JR, et al. Effects of general anesthetic procedures on mitochondrial function of human skeletal muscle. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55: 35–41. doi: 10.1007/s002280050589.
20. Nahrwold ML, Cohen PJ. The effects of forane and fluroxene on mitochondrial respiration: correlation with lipid solubility and in-vivo potency. *Anesthesiology* 1973;38: 437–444. doi: 10.1097/00000542-197305000-00005.
21. Devin A, Nogueira V, Avéret N, et al. Profound effects of the general anesthetic etomidate on oxidative phosphorylation without effects on their yield. *The Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 2006;38: 137–142. doi: 10.1007/s10863-006-9013-6.
22. Markham A, Cameron I, White SJ. The effect of ketamine hydrochloride, a non-barbiturate parenteral anaesthetic on oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria. *Biochemical Pharmacology* 1981;30: 2165–2168. doi: 10.1016/0006-2952(81)90238-0.
23. Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? *Current Opinion in Anesthesiology* 2008;21(3): 350-355. doi: 10.1097/ACO.0b013e3282f82bcc.
24. Finsterer J, Haberler G, Schmiedel J. Deterioration of Keams-Sayre syndrome following articaine administration for local anesthesia. *Clinical Neuropharmacology* 2005;28(3): 148-149. doi: 10.1097/01.wnf.0000165352.10841.21.

25. Russell SH, Hirsch NP. Anaesthesia and myotonia. *British Journal of Anaesthesia*. 1994;72(2): 210-216.
26. Cook DR. Can succinylcholine be abandoned? *Anesthesia & Analgesia* 2000;90(5): 24-28. doi: 10.1097/0000539-200005001-00006
27. Flick RP, Gleich SJ, Herr MMH, et al. The risk of malignant hyperthermia in children undergoing muscle biopsy for suspected neuromuscular disorder. *Paediatric Anaesthesia* 2007;17(1): 22-27. doi: 10.1111/j.1460-9592.2006.02105.x
28. Mattman A, Sirrs S, Mezei MM, et al. Mitochondrial disease clinical manifestations: an overview. *British Columbia Medical Journal* 2011;53(4): 183-187.
29. Gegenava GP, Chistiakov VV. Effect of morphine in vitro on the oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1975;80:77-79.
30. Moussa TA, el-Beih ZM. Effects of morphine on the Golgi apparatus and mitochondria of mammalian neurones. *Cellule* 1972;69: 191-203.
31. Nouette-Gaulain K, Dadure G, Morau D, et al. Age-dependent bupivacaine-induced muscle toxicity during continuous peripheral nerve block in rats. *Anesthesiology* 2009;111(5): 1120-1127. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181bbc949.
32. Nouette-Gaulain K, Bringuier S, Ganal-Raffin M, et al. Time course of mitochondrial metabolism alterations to repeated injections of bupivacaine in rat muscle. *The Canadian Journal of Anesthesia* 2010;57(9): 835-842. doi: 10.1007/s12630-010-9347-8.
33. Driessen J, Smeitink J. Author's reply to anesthesia care for muscle biopsy in children with myopathies by Dr Ferrari Fabio. *Paediatric Anaesthesia* 2009;19(1): 54-72.
34. Schnabel RM, Marcus MAE, Theunissen HMS, et al. Anesthetic management for a child with mitochondrial complex II deficiency. *Paediatric Anaesthesia* 2008;18(8): 802-803. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02552.x.
35. Nomura F, Hatano H, Ohnishi K, et al. Effects of anticonvulsant agents on halothane-induced liver injury in human subjects and experimental animals. *Hepatology* 1986;6(5):952-956. doi: 10.1002/hep.1840060523.
36. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine* 2015;17(9): 689-701. doi: 10.1038/gim.2014.177.
37. Nouette-Gaulain K, Jose G, Gapdevila X, et al. From analgesia to myopathy: when local anesthetics impair the mitochondrion. *Biochemistry and Cell Biology* 2011;43(1): 14-19. doi: 10.1016/j.biocel.2010.10.005.