

# Homosistinüri, Faktör V Leiden Mutasyonu ve Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Olguda Anestezik Yaklaşım

## Anesthetic Approach to Patient with Homocystinuria, Factor V Leiden Mutation and Familial Mediterranean Fever: Case Report

Hatice Betül ALTINIŞIK,<sup>a</sup>  
Uğur ALTINIŞIK,<sup>a</sup>  
Hüseyin TOMAN,<sup>a</sup>  
İpek GEDİK TÜRK,<sup>a</sup>  
Tuğba DOĞU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çanakkale

Geliş Tarihi/Received: 14.01.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 31.07.2015

*Bu çalışma, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 48. Ulusal Kongresi (25-29 Ekim 2014, Ankara)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Uğur ALTINIŞIK  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Çanakkale,  
TÜRKİYE/TURKEY  
anesteziugur@gmail.com

doi: 10.5336/caserep.2015-43609

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

**ÖZET** Homosistinüri otozomal resesif geçiş gösteren, nadir görülen bir aminoasit metabolizma bozukluğudur. Homosistinüride glokom, lens sublüksasyonu, hiperinsülinemi ve hipoglisemik konvülsiyonlar görülebilir. Ayrıca, bu hastalardaki genel anestezi uygulamaları esnasında tromboembolik komplikasyonlarda artış olduğu bildirilmektedir. Homosistinüri hastalarda anestezide iki önemli problem tromboembolizm ve hipoglisemidir. Bu çalışmada, lumbal diskektomi planlanan, öz geçmişinde ailesel Akdeniz ateşi, Faktör-V Leiden mutasyonu (FVLM), homosistinüri ve hipertansiyonu olan olguda genel anestezi deneyimimizi paylaşmak amaçlanmıştır. Homosistinüri ve FVLM'li hastalarda anestezi yönetiminde; uygun diyet, kan şekeri regülasyonu, antiagregan tedavi, hemodilüsyon, elastik bandaj uygulaması, azot protoksit kullanımından kaçınılması ve hemodinamik stabilizasyonun sağlanmasının önemli olduğu unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Homosistinüri; faktör V Leiden; ailesel Akdeniz ateşi; anestezi

**ABSTRACT** Homocystinuria is a rarely seen amino acid metabolism disorder that shows autosomal recessive transition. In homocystinuria; glaucoma, lens subluxation, hyperinsulinemia and hypoglycemic convulsions may occur. In addition, it has been reported that there is an increase in thromboembolic complications in these patients during general anesthesia. In patients with homocystinuria, two main problems in anesthesia are thromboembolism and hypoglycemia. We have aimed to share our experience with general anesthesia in patients with a history of familial Mediterranean fever, Factor V Leiden mutation (FVLM), homocystinuria and hypertension with lumbar discectomy. In the management of anesthesia of patients diagnosed with homocystinuria and FVLM; it should be noted that proper diet, blood sugar regulation, antiplatelet therapy, hemodilution, elastic bandage application, avoiding the use of nitrous oxide and ensuring hemodynamic stabilization are important.

**Key Words:** Homocystinuria; factor V Leiden; familial Mediterranean fever; anesthesia

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(1):97-100**

**G**enel anestezi uygulamaları esnasında ek hastalıklar ciddi önem arz etmektedir. Bu hastalıkların peroperatif dönemde iyi yönetilmesi, hayatı tehdit eden durumların önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Homosistinüri otozomal resesif geçiş gösteren, nadir görülen bir aminoasit metabolizma bozukluğudur. Homosistinüride glokom, lens sublüksasyonu, hiperinsülinemi ve hipoglisemik konvülsiyonlar görülebilir. Ayrıca, bu hastalardaki genel anestezi uygulamaları esnasında tromboembolik komplikasyonlarda artış olduğu bildirilmektedir.<sup>1</sup> Ailevi

Akdeniz ateşi [familial Mediterranean fever (FMF)], peritonit, plörezi, artrit veya erizipel benzeri eritem ile birlikte tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır.<sup>2</sup> FMF'nin en önemli komplikasyonlarından biri, özellikle böbrekleri etkileyen ancak diğer organları da tutabilen amiloidozdur.<sup>3</sup> Faktör V Leiden mutasyonu (FVLM), patogenezinde proteïn C'nin aktivitesine direnç görülmesinin sorumlu olduğu genetik geçişli bir pıhtılaşma bozukluğudur. Ülkemizde taşıyıcı sıklığı %7,9 oranında görülmektedir.<sup>4</sup> FVLM olan hastalarda venöz tromboemboli riskinde belirgin artış olduğu bildirilmektedir.<sup>5</sup>

Bu çalışmada, birden fazla genetik hastalığa sahip olguda genel anestezi deneyimimizi paylaşmak amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Anestezi polikliniğine başvuran 24 yaşındaki kadın olguda, genel anestezi altında lumbal diskektomi planlanmakta idi. Olgunun kendisinden öykü, muayene bulguları, yapılan tüm tetkikler, tedavi şekli ve sonuçlarının yayımlanabilmesi için onay alındı.

Öz geçmişinde 16 yaşında iken FMF ve hipertansiyon tanısı aldığı, iki kez düşük yaptıktan sonra yaklaşık bir yıl önce FVLM ile birlikte Tip 2 homostininüri tanısının eklendiği öğrenildi. Mevcut hastalıklarına yönelik medikal tedavide kolşisin 1 mg/gün (Kolsin, İ.E.ULAGAY, İstanbul), folik asit 15 mg/hafta (Folbiol, İ.E.ULAGAY, İstanbul), asetil salisilik asit 100 mg/gün (Coraspin, BAYER, İstanbul), Çinko 60 mg/hafta (Zinco, BERKO, İstanbul), losartan 50 mg/gün (Cozaar, MERCK SHARP & DOHME, İstanbul), folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> almakta idi. Daha önce septoplasti ve apendektomi nedeni ile genel anestezi aldığı, bu esnada herhangi bir sorunla karşılaşmadığı öğrenildi. Fizik muayenede 160 cm boyunda, 80 kg ağırlığında obez olduğu, diğer muayene bulgularında problem olmadığı saptandı. Dört yıldır haftada bir paket sigara içiyordu. Yapılan laboratuvar testlerinde AKŞ: 92 mg/dL, üre: 24,4 mg/dL, kreatinin: 0,58 mg/dL, AST: 29 U/L, ALT: 42 U/L, t. prot: 7,4 g/dL, Alb: 4,8

g/dL, K: 4,4 mmol/L, WBC: 9,5 10<sup>3</sup>/uL, Hb: 13,9 g/dL, Hct: %41,2, Plt: 285 10<sup>3</sup>/uL, PT: 13 sn, PT: %104, APTT: 27,8 sn idi, PA akciğer grafisi normal bulundu. Elektrokardiyografi (EKG)'de normal sinüs ritmi ve kalp hızı 77 atım/dk idi. Kan basıncı: 135/75 mm/Hg olarak saptandı. Olgunun mevcut ilaçlarına devam edilerek operasyona alınmasına onay verildi.

Operasyon günü altı saatlik açlık sonrasında ameliyathane odasına alınan olgunun preoperatif ölçülen kan şekeri değeri 81 mg/dL idi. 18 G branül ile iki tane periferik damar yolu açılarak serum fizyolojik 500 mL hızlı infüzyon uygulandıktan sonra serum fizyolojik 10 mL/kg/st'den ve %5 dekstroz 100 mL/st'den infüzyon başlandı. Rutin monitörizasyonda kalp hızı: 109 atım/dk, kan basıncı: 119/74 mm/Hg, periferik oksijen saturasyonu: %98 olarak ölçüldü. Olgunun alt ekstremiteleri elastik bandajla sarıldı. Anestezi induksiyonunda; fentanil 1 µg/kg (Fentanyl Citrate, MEDİTERA, İstanbul), lidokain 0,5 mg/kg (Aritmal %2, OSEL, İstanbul), propofol 2 mg/kg (Pofol, SANDOZ, Kocaeli), rokuronyum 0,6 mg/kg (Esmeron, SCHERING-PLOUGH, Ankara) intravenöz uygulandı. Yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra 7 numaralı spiralli endotrakeal tüp ile orotrakeal entübasyon yapıldı. Her iki akciğerin eşit havalanması doğrulandıktan sonra anestezi idamesine %50 O<sub>2</sub>, %50 medikal hava ve %2 sevofluran (Sevorane, ECZACIBAŞI-BAXTER, İstanbul) ile devam edildi. Operasyon süresince azot protoksit (N<sub>2</sub>O) kullanılmadı. Analjezi amaçlı 0,25 µg/kg/st remifentanil (Ultiva, GLAXOSMITHKLINE, İstanbul) infüzyonuna başlandı. Operasyon süresince hemodinami stabil seyretti. İndüksiyondan 30 dakika sonra ölçülen kan şekeri 102 mg/dL idi. Cerrahi operasyon bir saat 10 dakika sürdü. Olgu sorunsuz olarak ekstübe edildi. Ekstübasyon sonrası kan şekeri: 113 mg/dL olarak ölçüldü. Analjezik olarak deksketoprofen 50 mg IV (Deksalgin, NOBEL, İstanbul) yapılan olgu, 45 dakika derlenme odasında izlendi. Herhangi bir komplikasyon gözlenmemesi üzerine servise gönderildi. Takiplerinde ek problem gözlenmeyen olguda, postoperatif birinci günden itibaren antiagregan ve diğer tedavilerine devam edildi.

## TARTIŞMA

Homosistinüri, metionin metabolizmasındaki enzimlerin yetersizliği ile oluşan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Homosistinürinin üç farklı alt tipi bulunmaktadır. Tip I homosistinüride; sistationin sentaz enzimi eksikliği mevcuttur. Bu enzim homosistein ve serinden sistationin sentezinde etkilidir ve vitamin B<sub>6</sub> eksikliği ile karakterizedir. Homosistinüri olgularının %95'inden fazlası Tip I'dir. Tip II; tetrahidrofolat metiltransferaz enzim eksikliğine, Tip III; tetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliğine bağlıdır. Tip II ve III'te homosisteinden metionin oluşumu bozulur.<sup>6</sup> Olgumuzda Tip II homosistinüri mevcuttu. Homosisteinin metillenerek metionin oluşturması, folata bağımlı bir sistem tarafından gerçekleşir. Bu sıklusta substrat olarak folat ve tetrahidrofolat metil transferazı aktivite etmek için kofaktör olarak vitamin B<sub>12</sub> kullanılır.<sup>7</sup> Bu nedenle olgumuzda folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> tedavisi uygulanmakta idi.

Homosistinüri hastalarda yapılan cerrahi müdahalelerde ortaya çıkabilecek iki önemli anestezi problem vardır. Bunlardan birincisi ve en önemli olanı tromboembolizmdir. Bu durum; serumda homosistein düzeylerinin yüksekliği sonucu, platelet fonksiyonlarının ve vasküler sistemin olumsuz etkilenmesi ile ilişkilidir.<sup>6</sup> Tromboembolizm hem arteriyel hem venöz olabilmekte ve her yaş grubunda görülebilmektedir.<sup>8</sup> Olgumuzda FVLM'nin de olması emboli riskini daha da artırmakta idi. FVLM tanılı hastalara yapılan cerrahi girişimlerde emboli riskinin normalden yüksek olduğu, ek olarak sigara içen genç kadınlarda kalp krizi riskinin 30 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Biz yüksek risk faktörleri içeren olgumuzda, operasyon öncesinde profilaktik folik asit, vitamin B<sub>12</sub> ve asetil salisilik asit tedavisine devam ettik. Operasyon öncesi ise alt ekstremitelere elastik bandaj uygulaması

ve hemodilüsyon amaçlı preoperatif sıvı tedavisi uyguladık. Remifentanil infüzyonu ile stabil bir hemodinami sağladık. Olgumuzda herhangi bir tromboembolik komplikasyonla karşılaşmadık.

Homosistinüri hastalarda ikinci önemli problem ise hipoglisemidir. Bu durum, yüksek miktarlardaki homosistein ve metionin gibi aminoasitlerin insülin düzeylerini yükseltmesiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>10</sup> Olgumuzda preoperatif ve peroperatif dönemde dekstrozu sıvı idamesi sonrası herhangi bir problem gözlenmemiştir.

Homosistinüride bir başka önemli konu N<sub>2</sub>O kullanımındır. N<sub>2</sub>O'nun neden olduğu homosistein düzeyindeki artışın postoperatif miyokardiyal iskemideki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>7,11</sup> Biz olgumuzda N<sub>2</sub>O kullanımından kaçınarak intraoperatif analjezi amaçlı remifentanil infüzyonu kullandık.

FMF, Türkiye'de sık görülen bir otozomal resesif geçişli hastalıktır. Bu hastalarda en önemli problem sistemik amiloidozdur. Bununla birlikte, günümüzde FMF ataklarının azalmasını sağlayan ve amiloidoz gelişimini önleyen kolşisin tedavisi uygulanmaktadır. Aslında komplikasyonun eşlik etmediği FMF hastaları için anestezi uygulamaları bir problem teşkil etmez.<sup>3</sup> Kolşisin tedavisi alan olgumuzda anestezi uygulaması esnasında herhangi bir ek problem gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; homosistinüri ve FVLM'ye bağlı yüksek tromboemboli risk grubundaki hastaların anestezi yönetiminde; uygun diyet, antiagregan tedavi, operasyon öncesi yeterli sıvı tedavisi, elastik bandaj uygulaması, N<sub>2</sub>O kullanımından kaçınılması ve hemodinamik stabilizasyonun sağlanmasının önemli olduğu unutulmamalıdır. Homosistinüri hastalardaki anestezi uygulamalarında hipoglisemiye karşı dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Aydın N, Uzman S, Gür EK, řen Ö, Ergüven N, Özenç E. [General anesthesia for patient with homocystinuria: case report]. *The Medical Bulletin of Haseki* 2005;43(3):15.
2. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1447-53.
3. Sert H, Muslu B, Usta B, Gözdemir M. Familial Mediterranean fever abdominal pain during spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009;103(1):139.
4. Akar N. Factor V 1691 GA mutation distribution in a healthy Turkish population. *Turk J Hematol* 2009;26(1):9-11.
5. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85(6):1504-8.
6. Yamada T, Hamada H, Mochizuki S, Sutoh M, Tsuji M, Kawamoto M, et al. General anesthesia for patient with type III homocystinuria (tetrahydrofolate reductase deficiency). *J Clin Anesth* 2005;17(7):565-7.
7. Temel İ, Özerol E. [Homocysteine metabolism disorders and their relationship with vascular diseases]. *Journal of Inonu University Medical Faculty* 2010;9(2):149-57.
8. Teng YH, Sung CS, Liao WW, Koa SC, Huang YY, Tsou MY, et al. General anesthesia for patient with homocystinuria-a case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 2002;40(3):153-6.
9. Sılan F, Zafer C. [The mutation of Factor V Leiden]. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;1(1):33-6.
10. Erden İA, Çelebi N, Uzun F, Turgut HC, Aypar Ü. [Anaesthesia practice in a patient with homocystinuria preventing and management of complications]. *Journal of Anesthesia* 2010;18(2):116-8.
11. 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(5):1073-9.