

Olgu Sunumu

Kafa Travmasında Propofol Kullanımına Dikkat! Düşük Dozda ve Genç Hastada Gelişen Propofol İnfüzyon Sendromu

Ali GENÇ¹, Muhammet Bahadır YILMAZ¹, Dilek GÜNAY CANPOLAT²,
Orhan BEHRET²

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kayseri

²Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kayseri

Propofol hızlı etkili, kısa etki süreli ve nöroprotektif özelliklerinden dolayı nöroşirürji hastalarında yoğun bakımda sedasyon amaçlı kullanılmaktadır. Özellikle 3 yaş altında ki pediatrik vakalarda, uzun süreli yüksek doz kullanımına bağlı gelişen propofol infüzyon sendromu (PRIS) hayatı tehdit eden bir durumdur. Kafa travması PRIS için risk faktörüdür. Kalp ve böbrek yetmezliği, hipotansiyon, aritmi, metabolik asidoz, hiperkalemi, rabdomiyoliz, yeşil veya kırmızı idrar gibi klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşımıza çıkar. Erken tanı, infüzyonun kesilmesi ve semptomatik destek tedavisiyle hasta bu ölümcül tablodan kurtulabilir. Biz bu yazımızda 14 yaşındaki genç hastada kafa travması sonrası düşük dozda gelişen bir propofol infüzyon sendromu olgusunu grafiksel bir zaman çizelgesi eşliğinde sunuyoruz. PRIS'e dair ilk bulgu infüzyonun 60. saatinde idrarın yeşil renge bürünmesiydi. Sonraki 24 saat içerisinde ciddi rabdomiyoliz, bradikardi ve solunum yetmezliği bulguları gelişti. Buna rağmen propofolün kesilmesi ve destek tedavisiyle hasta 48 saat içerisinde hızla ve sekelsiz iyileşti.

Bu olgu gösteriyor ki, yalnızca erken çocukluk yaşlarında ve yüksek dozda değil ileri yaşlarda ve düşük dozlarda kullanılırken de PRIS gelişebilir. Tüm monitörize edilen parametreler henüz normal iken tıbbi personeli ilk uyarıcı bulgu idrarın yeşil renge bürünmesi olabilir.

Anahtar kelimeler: Propofol, propofol infüzyon sendromu, kafa travması

J Nervous Sys Surgery 2014; 4(4):201-204

Careful with Propofol Use in Head Trauma! Propofol Infusion Syndrome at Low Dose in an Adolescent

Propofol is commonly used for sedation in neurosurgical settings due to its fast, short acting and neuroprotective effects. However, especially in pediatric patients younger than 3 years, prolonged and high-dose infusion may result in a fatal condition known as propofol infusion syndrome (PRIS). Head trauma patients in the ICU are at increased risk for PRIS. PRIS may manifest with serious clinical and laboratory findings such as heart and renal failure, hypotension, arrhythmia, metabolic acidosis, hyperkalemia, rhabdomyolysis, green or red colored urine. Early recognition of the syndrome and discontinuation of propofol infusion as well as symptomatic treatment may prevent death. In this study we report a case of PRIS that developed at a relatively low-dose propofol infusion in a 14 year-old adolescent after head trauma and provide a schematic timetable of the symptoms. First manifestation was green coloration of urine, which occurred at 60 hours of infusion. Serious rhabdomyolysis, bradycardia and respiratory failure developed in the next 24 hours. However, after cessation of propofol infusion, recovery was fast and complete within 48 hours.

Our case shows that propofol infusion syndrome may occur in youth and low doses, who are commonly considered to be safe from propofol toxicity. The first warning sign of the syndrome can be green coloration of urine while all other monitored parameters are yet within normal limits.

Key words: Propofol, propofol infusion syndrome, head trauma

J Nervous Sys Surgery 2014; 4(4):201-204

Propofol, etkisi hızlı başlayan, kısa etkili sedatif ve hipnotik bir ilaçtır ⁽¹⁾. Nöroprotektif, antikonvülzan etkilerinin yanın-

da serebral metabolik ihtiyacı azaltıp kafa içi basıncıda düşürmektedir ⁽¹⁾. Ancak özellikle 48 saatten uzun süren yüksek doz infüzyonlarda erişkinlerde de gözlenebileceği bildirilmiştir ⁽¹⁰⁾. Kalp ve böbrek yetmezliği, metabolik asidoz, hipotansiyon, asistoliye kadar gidebilen bradikardi ve rabdomiyolizden oluşan klinik tablo tanımlanmıştır ⁽¹⁾. Bu durum, propofol infüzyon send-

Alındığı tarih: 27.05.2015

Kabul tarihi: 11.08.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ali Genç, Kolan Şişli International Hospital Kaptanpaşa Mah. Darülaceze Cad. No: 14 Okmeydanı, Şişli 34387 İstanbul

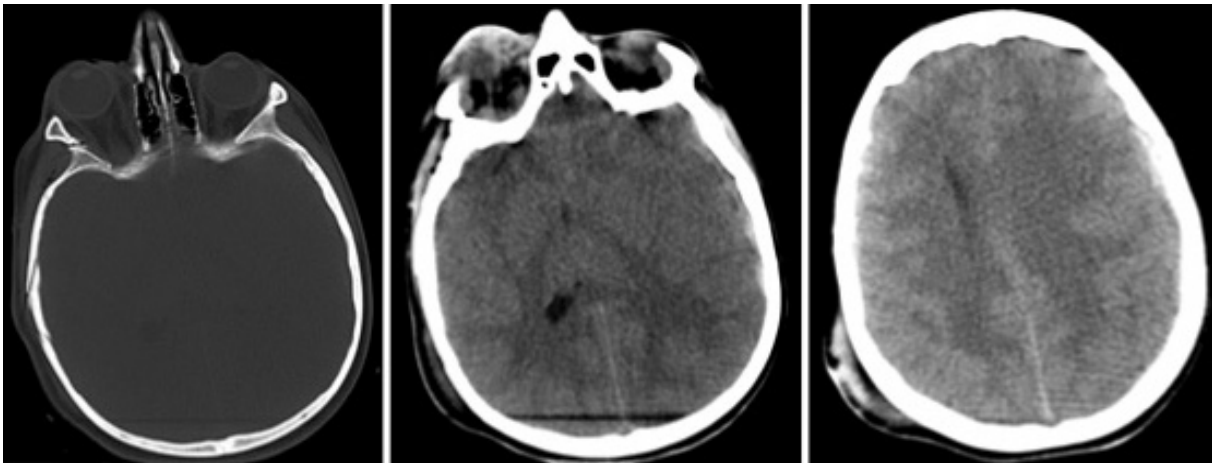
e-mail: draligenc@gmail.com

romu (PRIS) adıyla, ilk kez 1992 yılında, ölümlü sonuçlanan beş çocuk olguda, Parke⁽⁸⁾ tarafından rapor edilmiştir. PRIS'in; genellikle 3 yaşın altındaki hastalarda, 4 mg/kg/hr'dan yüksek dozlarda, 48 saatten uzun kullanımda ortaya çıktığı görülmektedir. Kafa travması propofol infüzyon sendromu için risk faktörlerinden biridir⁽¹¹⁾. Biz bu bildiride, kafa travması sonrası yoğun bakımda sedasyon amacıyla nispeten düşük dozda propofol ile uyutulan genç bir erkek olgu da ortaya çıkan bir PRIS sunuyoruz.

OLGU

On dört yaşında, 35 kg ağırlığında erkek çocuk bisiklet sürerken araç çarpması sonucu kafa travması ile acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde belirgin nörolojik defisiti mevcut değildi ancak bilinç bozukluğu ve ajitasyonu vardı. Glasgow koma skoru 13/15 olarak değerlendirilen hastanın ek bir problemi yoktu ve hemogram (HB: 11.8, BK: 15.5, PLT: 337.000) ve kan biyokimya sonuçları (Bun/Krea: 15/0.7 mg/dl, AST/ALT: 47/28 U/L, Na: 138 mmol/L, Cl: 99 mmol/L, K: 3,7 mmol/L, Ca: 9,1 mmol/L, T.Bil/İ.Bil: 0.22/0.1 mg/dl, Amilaz: 70 U/L, Kol: 172 mmol/L, LDL-Kol: 72 mmol/L, TG: 25 mmol/L, HDL-Kol: 95 mmol/L, CK: 190 U/L, CK-MB: 190 U/L, LDH: 344 U/L) normal dü-

zeylerde idi. Çekilen beyin tomografisinde sağ temporal fraktür, sol temporal kontüzyon ve orta-hat kayması saptandı (Şekil 1). Global beyin ödemi de mevcut olan hastaya cerrahi müdahale düşünülmüdü. Kafa içi basıncını azaltmak, ödemi rahatlatmak amacıyla aralıklı manitol ve midazolam infüzyonu (0.1 mg/kg/h dozunda) başlanarak beyin cerrahi yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği sağlandı. Midazolam infüzyonunun yeterli olmaması, hastanın mekanik ventilatöre direnmesi ve bu durumun kafa içi basıncını daha da artırabileceği gerekçesiyle midazolama ilave olarak propofol infüzyonu (3 mg/kg/h dozunda) başlandı. 48 saat boyunca bu ajanlarla uyutulan hastanın çekilen kontrol tomografisinde şiftinin düzelmediği belirlendi. Hasta uyutulmaya devam edildi. Propofol infüzyonu devam ederken 60. saatte hastanın idrarının yeşil renk aldığı kaydedildi (Şekil 2). İdrar çıkışı normal düzeylerde seyreden hastanın, böbrek fonksiyon testleri normaldi bu aşamada ve daha sonraki idrar testlerinde miyoglobininürisi saptanmadı. Yaklaşık 72 saat sonra hastanın kontrol tomografisinde beyin ödeminin kalmadığını görüldüğü üzerine önce midazolam sonrasında da propofol infüzyonu durduruldu. Önceden normal düzeylerde olan AST, ALT, CK, CK-MB, LDH değerlerinin takiplerinde tedrici olarak yükseldiği saptandı.



Şekil 1. Olgunun travma sonrası kranial tomografi kesitleri.

Sağ temporal fraktür, contra-coup sol temporal kontüzyon ve global beyin ödemi ile beraber sağa orta-hat kayması saptandı.

-6 saat	0	12 saat	24 saat	36 saat	48 saat	60 saat	72 saat	84 saat	96 saat	108 saat
Kafa travması Serebral ödem Ajitasyon						Yeşil idrar		Amilaz (213 U/L), Total CK (757 U/L) LDH (322 U/L) artışı,	AST (60 U/L) Amilaz 399U/L Total CK (1199 U/L) CK-MB (172 U/L) LDH (502 U/L) artışı	Total CK dışında tüm enzimlerin normal düzeye dönmesi İdrar renginin düzelmesi
midazolam infüzyonu başlanması	Propofol infüzyonu başlanması					Midazolam infüzyonunun stoplanması	Propofol infüzyonunun kesilmesi		Bradikardi hipopne	Hastanın uyanması Nabız ve solunumun düzelmesi

Şekil 2. Propofol infüzyon sendromu gelişen hastada semptomların propofol infüzyonu ile zamansal ilişkisi. Çubuklar altta midazolam ve propofol infüzyonunu, yukarıda ise semptomların başlama ve bitiş sürelerini yansıtmaktadır. PRIS'e dair ilk bulgu idrarın yeşil renk almasıydı. Saatler içinde propofol infüzyonu stoplandı ve destek tedavisine başlandı. 24 saat içinde enzim yükselmelerinin, 36 saat içinde de bradikardi ve hipopne ile durumun daha da ciddileşmesinden sonra, toplam 48 saat içinde hızla iyileşme gerçekleştiği görülüyor.

Hastada Propofol intoksikasyonu düşünülerek hasta yakın gözleme alındı. (Bun/Krea: 13/0.5 mg/dl, AST/ALT: 58/28 U/L, Na: 139 mmol/L, K: 4.7 mmol/L, Cl:95 mmol/L, Ca: 8 mmol/L, T.Bil/İ.Bil: 0.55/0.2 mg/dl, Amilaz: 399 U/L, Kol: 186 mmol/L, LDL-Kol: 110 mmol/L, TG: 88 mmol/L, HDL-Kol: 58 mmol/L, CK: 1199 U/L, CK-MB: 172 U/L, LDH: 502 U/L). Hastaya 6-8 mg/kg/h dozunda karbonhidrat desteği sağlandı. Kan gazları normal düzeylerde seyretti (pH: 7.35, PO₂: 162, PCO₂: 37, HCO₃: -5), asidozu olmadı. Kan şekeri düzeyleri normal seyretti. Laktik asit düzeyi normaldi. Monitörize şekilde takip edilen hastanın atropine yanıt veren bradikardileri ve geçici hipotansiyon atakları oldu. Sedasyon ilaçları stoplandıktan sonra hastanın takiplerinde bilinci tedrici olarak açıldı. Hastanın yakın kan gazı ve biyokimyası takibi yapıldı. Enzimler yükselmeye başladıktan 24 saat sonra kan enzim düzeyleri (CK, CK-MB, LDH, Amilaz) düşme eğilimine geçti. Hasta sedasyonunun kesilmesinden 1 gün sonra, respiratuar ve hemodinamik açıdan stabil olup bilinci tamamen açılınca ekstübe edildi. İdrar rengi yaklaşık 48 saat yeşil kaldıktan sonra düzeldi (Şekil 2). Serum enzim seviyeleri 24-48 saat içerisinde tamamen normale dönen hastanın takiplerinde ek bir problem yaşanmaması üzerine sağlıklı taburcu edildi.

TARTIŞMA

Propofol yoğun bakım ünitelerinde hem erişkin hem de 3 yaş üstü çocuklarda sedasyon amacıyla güvenle kullanılabilirdiği düşünülen bir ajandır. Etki başlangıcı hızlı ve etki süresi kısadır ve kafa travmalı hastalarda nörolojik iyileşmede faydalıdır⁽⁵⁾. Ancak FDA onayı olmamasına rağmen pediatrik yoğun bakım ünitelerinde uzun süre mekanik ventilasyona gereksinim duyan çocuklarda infüzyon şeklinde kullanılmıştır⁽⁹⁾. Bray bir retrospektif çalışmada propofol infüzyon sendromununun saptandığı hastalarda doz aralığının 4,5-15,5 mg/kg/h olduğunu ve infüzyon sürelerinin 29-115 saat arasında değiştiğini rapor etmiştir⁽²⁾. Ciddi kafa travmalı hastalarda >5 mg/kg dozdaki infüzyon uygulamalarında propofol infüzyon sendromu riski 2 kat artar⁽³⁾. Bu nedenle uzun süreli infüzyonlar (>48 saat) önerilmemektedir⁽⁴⁾. Olgumuz, PRIS için emniyetli kabul edilen 14 yaşındaydı ve propofol, yalnızca midazolam sedasyonunu desteklemek amacıyla, emniyetli kabul edilebilecek 3 mg/kg/saat gibi düşük dozda verildi.

Bu sendromun patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Şiddetli kafa travması ile birlikte yüksek doz propofol ve vazopressör kullanımı,

miyokardiumda endojen katekolamin yüksekliği, steroid kullanımı, yüksek APACHE II skoru PRIS gelişimi için yüksek risk kabul edilmektedir^(1,12). Histolojik incelemelerde kardiyak ve iskelet kaslarında sitoliz görülmektedir⁽¹⁾. Propofolün hem kalp ve iskelet kaslarının enerji kaynağı olan serbest yağ asitlerinin kullanımını hem de mitokondride elektron transport zincirini inhibe ederek miyositolizle sonuçlanan olaylara neden olduğu düşünülmektedir⁽⁵⁾.

Bu sendrom genellikle fetal kardiyak ve renal yetmezliğe neden olur. Tipik semptomları laktik asidoz, aritmi, hipotansiyon, renal, kardiyak ve dolaşım yetmezlik, oligüri, rabdomiyoliz, yüksek serum CK, üre, potasyum seviyeleri, lipemik plazma, karaciğerde büyüme, ketonüri, yüksek karaciğer enzimleri, yeşil veya kırmızı idrardır⁽⁶⁾. Belirgin bir AST, ALT yüksekliği karaciğer hasarını gösterebilir. Ancak beraberince CK, LDH yüksekliğinin olması ve AST'nin hızlı şekilde yükselme eğiliminde olması rabdomiyolizi destekler⁽⁷⁾. Literatürde örneğine rastlanmasa da, bizim olgumuzda ilk bulgu idrarda yeşil renk ortaya çıkmasıydı ve buna 24 saat sonra, bradikardi, hipotansiyon, karaciğer enzimlerinde yükselme, lipemi gibi diğer bulgular eklendi. Laktik asidoz, metabolik asidoz, rabdomiyoliz yoktu. Atropine yanıt veren bradikardi saptandı. Hastanın öyküsü, klinik ve laboratuvar bulguları bize propofol infüzyon sendromunu düşündürdü. Erken dönemde fark edilerek infüzyonun kesilmesi, yakın takip ve gerekli tedavinin sağlanması üzerine 48 saat içerisinde semptomlar geriledi (Şekil 2). Kalıcı sekellere neden olmadan hasta sağlıklı taburcu oldu.

Sonuç olarak; yoğun bakımda kullanılan iyi bir sedatif ajandır. Hasta konforu ve özellikle travma hastalarında kafa içi basıncını düşürüp iyi bir nörolojik düzelme sağlar. Yalnızca küçük çocuklarda sakınılması veya dikkatli kullanılması önerilir ama, bizim olgumuzdaki gibi, daha ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir. Propofol toksisitesi

normal ve hatta düşük kabul edilen dozlarda da gelişebilir ve ölümcül bir durum yaratabilir. Yakin klinik gözlem ile olası yan etkiler önlenebilir. Olgumuzda gördüğümüz gibi, tıbbi ekibi ilk şüphelendiren bulgu idrarın yeşil renge bürünmesi olabilir ve hastanın hayatını kurtarabilir.

KAYNAKLAR

1. **Annecke T, Conzen P, Ney L.** Propofol-related infusion syndrome induced by "moderate dosage" in a patient with severe head trauma. *J Clin Anesth* 2012;24(1):51-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2011.03.008>
2. **Bray RJ.** Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9592.1998.00282.x>
3. **Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijsswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ.** Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03547-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03547-9)
4. **Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al.** Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200201000-00020>
5. **McKeage K, Perry CM.** Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003;17:235-72. <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200317040-00003>
6. **Motsch J, Roggenbach J.** Propofol infusion syndrome. *Anaesthetist* 2004;53:1009-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-004-0756-3>
7. **Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N.** Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. *Hepatology* 2005;41:380-2. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20548>
8. **Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al.** Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613-6. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.305.6854.613>
9. **Pepperman ML, Macrae D.** A comparison of propofol and other sedative use in paediatric intensive care in the United Kingdom. *Paediatric Anaesthesia* 1997;7:143-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9592.1997.d01-56.x>
10. **Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ.** Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200008000-00066>
11. **Sabovich I, Rehman Z, Yunen J, Coritsidis G.** Propofol infusion syndrome: a case of increasing morbidity with traumatic brain injury. *American J of Crit Care* 2007;16:82-5.
12. **Smith H, Sinson G, Varelas P.** Vasopressors and propofol infusion syndrome in severe head trauma. *Neurocrit Care* 2009;10:166-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9163-y>