

Propofol İnfüzyonu ile İlişkili Yeşil İdrar

Bengü ÖZÜTÜRK, Ülkü Aygen TÜRKMEN, Melike TEZDÖNEN

Öz

Biz bu olguda, yoğun bakım ünitesinde propofol infüzyonu sonrası yeşil idrar gelişen 16 yaşında, travmatik beyin hasarı olan bir erkek hasta sunuyoruz. Olgumuzda propofol infüzyonunun yaklaşık 80. saatinde hastanın idrar rengi yeşile döndü. Yeşil renk değişiminin propofole bağlı olduğuna karar verildiğinde infüzyon kesildi. İdrardaki yeşil renk değişimi 24 saat içinde düzeldi. Propofolün bilinen yaygın yan etkileri dışında yeşil idrar gibi nadir rastlanan bir yan etkisi de bulunmaktadır. Propofolün ana metabolik yolu karaciğerde sitokrom P450 ile oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve glikuronid konjugasyondur. Suda çözünebilen, inaktif, nefrotoksik olmayan, böbreklerden atılan ve iyi huylu olan “quinol” olarak bilinen bu propofol metabolitleri yeşil idrarın ana nedeni olabilir. Yeşil idrarın genellikle yüksek doz ve uzun süreli propofol infüzyonu sonrası görüldüğü bildirilse de indüksiyon için kısa süreli uygulama sonrasında da bildirim yapılmıştır. Bizim olgumuzda da idrarda yeşil renk değişikliği düşük doz propofol infüzyonu sonrasında gelişti. İdrardaki yeşil renk değişikliğinin propofol metabolitlerinden kaynaklandığına ve bozulmuş enterohepatik dolaşıma bağlı olarak böbreklerdeki ekstrahepatik glikuronidasyonun artışı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Bu olguda, propofolün nadir görülen, iyi huylu bir yan etkisine dikkat çekmek istiyoruz ki bu, klinisyenler tarafından bilinmediği takdirde, sıkıntıya ve ilgisiz incelemelere yol açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Propofol, İlaç yan etkisi, Yeşil idrar

Green Urine Related to Propofol Infusion

Abstract

In this case, we present a 16-years-old man with a traumatic brain injury, who excreted green urine after propofol infusion in the ICU. In our case, approximately 80th hour of the propofol infusion; patient's urine colour turned to green. As we decided that green urine was related to propofol, we stopped the infusion. The green discoloration of urine resolved spontaneously in about 24 hours. Besides common side-effects, propofol has a rare side-effect such as green discoloration of urine. The main metabolic pathway of propofol is oxidation, reduction and hydrolysis with cytochrome P450 and glucuronate conjugation in liver. The metabolites of propofol, known as “quinol”, which is water soluble, inactive, not nephrotoxic and benign, are then excreted via the kidneys and this may be the main cause of the green urine. Even though; green urine was reported mostly after high dose and long term propofol infusion; green urine after short duration of propofol for induction also reported. In our case; green discoloration of urine occurred even with low dosage propofol infusion. We believe that the green discoloration of the urine was caused by propofol metabolites and was related to increasing the extrahepatic glucuronidation in the kidneys due to impaired enterohepatic circulation. In this case, we want to highlight a rare benign side effect of propofol, which if not known to the clinicians, would lead to distress and irrelevant investigations.

Keywords: Propofol, Drug side effects, Green urine

SBÜ GOP Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği
Yazışma Adresi: Dr. Bengü ÖZÜTÜRK, SBÜ GOP Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,
Gaziosmanpaşa/İstanbul. Tel: 05052112600 e-posta: drbengu@yahoo.com
Geliş tarihi: 3 Temmuz 2019 Kabul Tarihi: 23 Temmuz 2019

Giriş

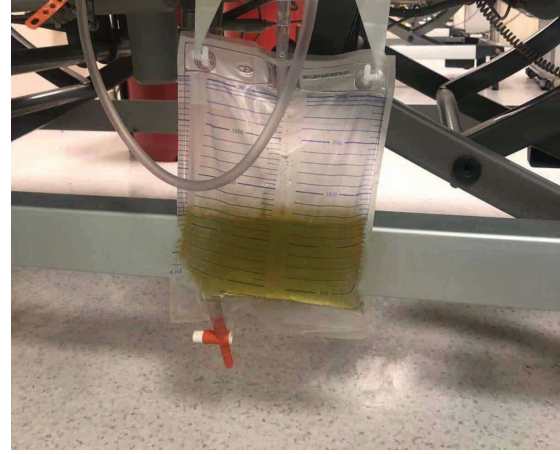
Propofol; genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde sıklıkla kullanılan sedatif ve hipnotik bir ilaçtır (1). Nöroprotektif, antiepileptik bir ajan olması ve kafa içi basıncını düşürmesinin yanısıra hızlı başlayan etkisi ve kısa etki süresine sahip olması nedeniyle de özellikle sık nörolojik durum değerlendirilmesi gereken kritik hasta gruplarında sedasyon uygulamalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Propofolün; enjeksiyon bölgesinde ağrı, hipotansiyon, apne ve miyoklonus gibi daha sık karşılaşılan yan etkileri dışında idrarda yeşil renk değişikliği gibi nadir görülen bir yan etkisi de bulunmaktadır (2). Biz bu bildiriye, kafa travması nedeniyle yoğun bakımda takip edilirken sedasyon amacıyla propofol infüzyonu uygulanan ve buna bağlı yeşil idrar gelişen bir olgu sunduk.

Olgu Sunumu

16 yaşında, erkek hasta, motosiklet kazası sonrası kafa travması ile acil servise başvurdu. Hastanın ilk gelişte bilinç konfüze, oryantasyon kısıtlı, hemodinamik açıdan stabil olarak değerlendirildi. Beyin tomografisi sonucunda hastada travmatik subdural hematoma ve epidural hemoraji izlendi. Beyin cerrahisi tarafından operasyona alındı. Hastaya operasyon sırasında 1 ünite eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Hasta operasyon sonrası yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon desteği altında takibe alındı. Hastaya kafa içi basıncını azaltmak ve mekanik ventilatör uyumu sağlamak amacıyla sedasyon uygulamak için propofol (0.5 mg/kg/saat) ve remifentanil (0.4 µg/kg/dk) infüzyonu başlandı. Hastanın yoğun bakımda ilk 24 saatteki kan tetkiklerinde hemogram; normal, biyokimya sonuçları; albümin: 2.0 g/dL, diğer değerler normaldi (Tablo 1).

Spot idrar analizinde pH:7.0, ürobilinojen: normal, bilirubin: negatif, keton: negatif, lökosit: negatif, eritrosit: negatif, protein: negatif saptandı. Hastaya hipoalbuminemi nedeniyle saf insan albümini (%20) solüsyonu replasmanı yapıldı. Takibinin 2. gününde idrar kültürü gönderildi.

Takibinin 4. gününde, propofol infüzyonunun yaklaşık 80. saatinde hastanın idrarının yeşil renk aldığı görüldü (Resim 1).



Resim 1. Hasta İdrarı

Hastada ön planda “pseudomonas” etkenli üriner sistem enfeksiyonu düşünülmesine rağmen idrar kültüründe üreme olmadı. Hastada yeşil idrara yol açan etkenin propofol infüzyonu olabileceği düşünülerek yaklaşık 98. saatinde infüzyon durduruldu, sedasyona midazolam ve remifentanil ile devam edildi. Propofol infüzyonu kesildikten yaklaşık 24 saat sonra idrar rengi açılarak normale döndü. Takibinin 8. gününde sedasyonu kesilerek mekanik ventilatörden ayrılan hasta, yatışının 11. gününde servise taburcu edildi.

Tablo 1. Hastanın biyokimya değerleri								
	ÜRE	KREATİNİN	AST	ALT	SODYUM	POTASYUM	TOTAL BİLİRUBİN	DİREKT BİLİRUBİN
24. SAAT	33 mg/dL	0.70 mg/dL	31 U/L	9 U/L	134 mmol/L	4.97 mmol/L	0.61mg/dL	0.27 mg/dL
48. SAAT	31 mg/dL	0.64 mg/dL	26 U/L	8 U/L	137 mmol/L	4.19 mmol/L	0.28mg/dL	0.09 mg/dL
72. SAAT	28 mg/dL	0.48 mg/dL	25 U/L	9 U/L	143 mmol/L	3.87 mmol/L	0.26mg/dL	0.09 mg/dL
96. SAAT	35 mg/dL	0.51 mg/dL	19 U/L	9 U/L	140 mmol/L	3.47 mmol/L	--	--

Tartışma

İdrarda renk değişikliği yaptığı bilinen birçok faktör ve ilaç bulunmaktadır. Örneğin; rifampisin veya fenazopiridin hidroklorid turuncu, metilen mavisi mavi, fenitoin, metronidazol, nitrofurantoin kahverengi, porfiria koyu mor, hemoglobinüri ve miyoglobulinüri de idrarda kırmızı renk değişikliğine yol açmaktadır (3). İdrarda yeşil renk değişikliği ise nadir görülen bir durumdur. Bazı enfeksiyonlar, ilaçlar veya boyalar buna neden olabilir (4,5) (Tablo 2).

Enfeksiyon	Pseudomonas
İlaçlar	Propofol, Amitriptilin, İndometazin, Simetidin, Metoklopramid, Metokarbamol
Boyalar	Metilen mavisi, İndigo-blue, İndigo-carmin, Karbolik asit, Flavin deriveleri

Propofolün ana metabolizması; karaciğerde sitokrom P450 yolu ile oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve mikrozomal enzimler yoluyla glukronik asit konjugasyonudur (6). Propofol karaciğerin yanısıra bağırsaklar ve böbreklerde de glukronidasyona uğrar. Bu ana metabolizma sonrasında propofol; toplam metabolit miktarının yaklaşık %62'si olan propofol-glikuronid ve yaklaşık %38 metaboliti olan "quinol" derivelerine dönüşür (7). Oluşan bu metabolitler böbreklerden atılır. İdrardaki yeşil renk değişikliğine ise bu quinol deriveleri yol açmaktadır (8). Bu deriveler; böbrek fonksiyonlarını etkilemez ve değiştirmez (2). Propofolün başlıca albümin olmak üzere, serum albümini ve eritrositlere sıkıca bağlanabilme özelliği vardır. Saf insan albümin çözeltilerinin ise %95'ine bağlanabilir. Propofolün enterohepatik sirkülasyonunu bozan kabızlık, bozulmuş peristaltizm gibi durumlarda veya ihtiyaç nedeniyle dışarıdan saf albümin solüsyonu veya konsantre eritrosit replasmanı yapılması durumlarında glukronidasyon böbreklerde baskın hale gelir (9).

Bu vakada da yeşil idrar gelişmeden önceki dönemde hastaya hipoalbuminemi nedeniyle saf insan albümin çözeltisi ve anemi nedeniyle de eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılmıştır. Bu replasmanın; propofolün dağılım kapasitesinde artışa ve glikuronidasyonunun böbreklerde baskın hale gelmesine yol açtığı, bu durumun da idrarda renk değişikliğine neden olduğu düşünülmüştür.

Şimdiye kadar yapılan bildirimler idrarda renk değişikliğine yol açan propofolün dozu ve infüzyon süresi hakkında yeteri kadar bilgi vermemektedir. Daha sıklıkla uzun süren infüzyonlarda ve yüksek doz uygulama sonrasında yeşil idrar geliştiği bildirilse de kısa süreli infüzyonlarda hatta anestezi induksiyonu sırasında tek doz propofol uygulaması ile de yeşil idrar görüldüğü bildirilmiştir (10). Bu olguda da hastaya düşük doz propofol infüzyonu uygulanmış olmasına rağmen idrarda yeşil renk değişikliği gelişmiştir.

Sonuç

Propofol metabolitlerinin yeşil idrara yol açtığı ve propofol metabolizmasını etkileyebilen endojen veya ekzojen etkenlerin bu yan etkinin oluşmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Bu olgu sunumu ile propofolün, klinisyenleri tedirgin edebilen ve etkeni saptamak için ileri tetkik harcamalara neden olabilecek, nadir görülen ve benign bir yan etkisi olan "yeşil idrar"a dikkat çekmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol: An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50(3):513-59.
2. Blakey SA, Hixson-Wallace JA. Clinical significance of rare and benign side effects: propofol and green urine. *Pharmacotherapy* 2000; 1120-1122.
3. Gillett MJ, Burnett JR. Medications and green urine. *Internal Medicine Journal* 2006; 36: 64-66.
4. Raymond JR, Yarger WE. Abnormal urine color: Differential diagnosis. *South Med J* 1988; 81(7): 837-841.

5. Ananthanarayan C, Fisher JA. Why was the urine green?. *Can J Anaesth* 1995;42(1):87-88
6. Oda Y, Hamaoka N, Hiroi T et al. Involvement of human liver cytochrome P4502B6 in the metabolism of propofol. *British Journal Of Clinical Pharmacology* 2001; 51(3), 281-285.
7. Tirosh R, Barzilay Z, Almog S et al. Propofol and green urine. *Pediatric Anaesthesia* 1996; 6(3), 244.
8. Bowling P, Belliveau RR, Butler TJ. Intravenous medications and green urine. *Journal of the American Medical Association* 1981, 246(3), 216.
9. Shioya N, Ishibe Y, Shibata S, et al. Green Urine Discoloration due to Propofol Infusion: A Case Report. *Case Rep Emerg Med* 2011;2011:242514.
10. Ku BD, Park KC, Yoon SS. Dark green discoloration of the urine after prolonged propofol infusion: a case report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2011; 36,734-736.