

Propofol kullanımı sonrası gelişen deliryum ***Delirium Following Propofol Use***

Dilek Ceyhan, Kemal Demirtaş, Ümit Akkemik
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Eskişehir,
Türkiye

Özet: Postoperatif deliryum diffüz beyin tutulumu ile karakterize bir sendromdur. Görülme sıklığı %9 ile %87 arasında değişmektedir. Nedeni tam anlaşılammakla birlikte, anestezi uygulamaları sırasında da sıklıkla kullanılan antikolinergik etkili ilaçlara bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tanısı klinik şüphe ve gözlem ile konulabilir. Hızlı tanı konulamadığında postoperatif deliryum postoperatif komplikasyonlar da artmaya, hastanede kalış süresinin uzamasına ve morbidite artışına neden olabilmektedir. Propofol anestezi pratiğinde sık kullanılan bir ilaçtır. Muskarinik reseptörler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yazıda üst gastrointestinal sistem endoskopi işlemi ve Oocyte pick up (OPU) işlemi için propofol uygulanmasını takiben deliryum gelişen iki hastayı sunmayı ve postoperatif deliryuma dikkat çekmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: deliryum, propofol, antikolinergik ilaç

Ceyhan D, Demirtaş K, Akkemik Ü. 2018 . Propofol kullanımı sonrası gelişen deliryum, *Osmangazi Tıp Dergisi* , 40(2):78-81
Doi: 10.20515/otd.339054

Abstract: Postoperative delirium which is characterized by diffuse involvement of the brain is a syndrome. Delirium incidence ranged between 9% and 87%. It is thought that the cause is due to anticholinergic drugs which are frequently used during anesthesia applications, together with the fact that they are not fully understood. It can be diagnosed with clinical suspicion and observation. If it cannot be diagnosed in a timely manner, postoperative delirium can cause the increase postoperative complications, longer length of stay and much higher rates of morbidity. Propofol is a commonly used drug in anesthesia practice. It has been shown to be effective on muscarinic receptors. In this case report, we aimed to present two patients with delirium during Upper gastrointestinal system endoscopy and Oocyte pick up (OPU) procedure and drew attention to postoperative delirium.

Keywords: delirium, propofol, anticholinergic drug

Ceyhan D, Demirtaş K, Akkemik U. 2018 . Delirium Following Propofol Use, *Osmangazi Journal of Medicine*, 40(2):78-81
Doi: 10.20515/otd.339054

1. Giriş

Deliryum kelimesi Yunanca saçma konuşmak anlamına gelen “leros” kelimesinden ve Latince ‘izin dışına çıkmak’ anlamındaki ‘delirare’ veya ‘delirare decedere’ kelimelerinden köken almaktadır. Deliryum herhangi bir nedenle bütün beyin fonksiyonlarının kısa bir sürede yaygın olarak etkilenmesi, bozulması ile oluşan, başta bilinç olmak üzere bütün bilişsel fonksiyonların ve davranışların ağır derecede bozulduğu bir sendromdur.

Postoperatif deliryum özellikle 75 yaş üstünde sık görülen bir komplikasyondur. Anestezi öncesinde var olan bazı durumlarında etkisi ile diffüz beyin tutulumu ile seyreden, ciddi mental bir sendromdur (1). Postanestezi deliryum görülme sıklığı, hasta popülasyonuna ve preoperatif stresin derecesine göre %9 ile %87 arasında değişmektedir (2). Basit ve etkin tedavi seçeneklerinin var olmasına karşın, sık karşılaşılan bir durum olmaması tanı koymada güçlük yaratmaktadır. Özellikle tanı konulamayan vakalarda iyileşmenin gecikmesi, mortalite ve morbiditede artış, hastanede kalış süresinin uzaması gibi durumlara yol açabilmesi nedeniyle risk faktörlerinin bilinmesi, erken tanıyla birlikte etkin tedavilerin uygulanabilmesi anestezi uzmanları için önemlidir.

Bu yazıda endoskopi ve Oocyte pick up (OPU) işlemi için propofol uygulanmasını takiben deliryum gelişen iki hastayı sunmayı ve postoperatif deliryuma dikkat çekmeyi amaçladık.

Olgu 1

18 yaşında 70 kg erkek hasta ağızda acı tat su gelmesi, epigastrik ağrı ve mide yanması şikayetleri için medikal tedavi almış, ancak şikayetlerinin geçmemesi üzerine endoskopi işlemi planlanmıştı. Öyküsünde genel anestezi ile appendektomi operasyonu vardı. Rutin laboratuvar testleri, EKG ve PA akciğer grafisinde patoloji yoktu. Bilinen ek hastalığı, kronik ilaç veya madde kullanımı bulunmuyordu. Hastaya yapılacak anestezi işlemi ile ilgili olası riskler anlatıldı, anestezi-sedoanaljezi işlemi için onam alındı. Hastaya endoskopi ünitesinde intravenöz (iv) damar

yolu açıldı, EKG ve non invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu, pulse oksimetre ile rutin monitorizasyon uygulandı. Kan basıncı (KB):110/75mmHg, kalp atım hızı (KAH):93 atım dk-1 ve SpO2 % 99 idi. Spontan soluyan hastaya nazal kanül aracılığı ile 2 lt/dk oksijen verilmeye başlandı. İki mg midazolam iv yoldan uygulandı. Ardından endoskopi işleminin başlamasından hemen önce 35mg lidokain ve 50mg Propofol iv olarak enjekte edildi. Endoskopi işlemi yaklaşık 15 dakika sürdü. Yaklaşık 8.dk da ek 20mg Propofol daha yapıldı. İşlem esnasında hemodinamisi stabil seyretti ve herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. İşlem bitişi sonrası 5.dk'da ağrılı uyarana kuvvetli kas gücü yanıtı ve yutkunma refleksi olan hasta endoskopi ünitesindeki ayılma odasına oksijen desteği ile gönderildi. Bir iki dakika içerisinde hastada ciddi ajitasyon gelişti. Hastanın oryantasyonu ve kooperasyonu bozuldu. Halüsinasyon gören hasta kendisini sedyeden atmaya çalışmakta, saçma kelimeler kurmakta, başladığı cümleyi bitirmeden durup kısa süreli uyuklamayı takiben uygunsuz sesler çıkarmakta idi. Öncelikle hastaya ajitasyonları nedeni ile iv midazolam uygulandı. Hastanın durumunda değişiklik olmaması üzerine intrakraniyal hadise düşünülerek yoğun bakım ünitesine alındı ve kraniyal BT çekildi. Kraniyal BT'de patoloji saptanmadı. Birinci saatin sonunda ajitasyonu devam eden hastaya postanestezi deliryum düşünülerek 5mg Haloperidol intramusküler uygulandı. Yaklaşık 30 dk sonra sakinleşen hasta, 12 saat yoğun bakımda gözlemini takiben servise alındı. 24.saatte taburcu edildi.

Olgu 2

37 yaşında 73 kg ağırlığında hasta OPU işlemi planlandı. Öyküsünde 2 kez aynı işlem uygulandığı ve bu işlemler sırasında ve sonrasında herhangi bir sorun yaşanmadığı bilgisi alındı. Hastanın rutin laboratuvar testleri ve EKG normal olarak değerlendirildi. Bilinen ek hastalığı yoktu ve invitro-fertilizasyon ilaçları dışında kronik ilaç veya madde kullanımı bulunmuyordu. Hasta onam alınmasını takiben işlem odasına alındı, rutin monitorizasyon uygulandı. Damar yolu açıldı,

KB:131/70mmHg, KAH:89 atım dk-1 ve SpO2 % 99 idi. Hastaya 1mg/kg propofol, 0.5 µgr/kg remifentanil indüksiyonunu takiben %50 O2-hava ile maske ventilasyonu uygulandı. İşlemin 15. dakikasında ilave olarak 0.5 mg/kg propofol uygulandı. İşlem 30 dakika sürdü ve işlem süresince hemodinamik açıdan bir problem yaşanmadı. İşlem sonrasında hasta sorunsuz uyandırıldı, takiben hastada ajitasyon gelişti, oryantasyon ve kooperasyon kurulamadı. Hasta yoğun bakıma alındı, kraniyal BT de patoloji gözlenmemesi sonucunda 5mg Haloperidol intramusküler uygulandı. Bir saat sonra hasta sakinleşti, 12 saatlik gözlem sonrasında taburcu edildi.

2. Tartışma

Deliryum; dikkatte, bilinç düzeyinde ve algıda azalma ile giden, dalgalı seyir gösteren, kognitif fonksiyonların geçici global olarak bozulması durumudur. Dezoryantasyon, hafıza bozuklukları, bağırma, anlamsız konuşmalar, ajitasyon, algı bozuklukları ve uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması en sık semptomlardır (3). Deliryum tanısı ancak klinik şüphe ve gözlem ile konulabilir. Deliryum etyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Nörohumoral ve hücresele düzeyde meydana gelen sinyalizasyon değişiklikleri, inflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz mekanizmaları altında yatan sebep olabilir (4).

Deliryum tanısında; DSM-IV tanı kriterleri, "Confusion Assessment Method (CAM)", "Delirium Rating Scale (DRS)", Neecham skalası kullanılabilir. En çok kabul gören ve uygulananlar DSM-IV tanı kriterleri ve CAM'dir. DSM-IV tanı kriterleri, halen deliryum tanısında altın standarttır. Yapılan çalışmalarda bu değerlendirmenin sensitivitesi: %94-100, spesifisitesi: %90-95 olarak bulunmuştur (5). Deliryumun olası nedenleri çok fazladır, ancak nedenleri belirlemek her zaman kolay değildir. Tahmini deliryum vakalarının yaklaşık %12-39'u antikolinergik etkili ilaçlara bağı gelişir. Bu ilaçlar arasında; Trisiklik antidepressanlar, antihistaminikler, anti-Parkinson ilaçları (benztropin gibi), simetidin ve ranitidine en sık kullanılanlardır (6). Postoperatif

deliryumun risk faktörleri ise ileri yaş (50 yaş üzeri), asetilkolin dışında glutamat, noradrenalin, dopamin ve seratonindeki düzensizlik, meperidin, beta blokör kullanımıdır.

Her iki hastamızda da deliryum risk faktörlerinin hiç birisi bulunmuyordu. Alkol ya da başka bir madde kullanımı, ilaç kullanımı yoktu. Üstelik postoperatif deliryum 50 yaş üzerindeki hastalarda görülürken her iki hastamız da genç idi. Daha önce genel anestezi alan hastalarımızın öykülerinde böyle bir durum yaşanmadığı öğrenildi. Hastaların ikisinde de işlem sonrası yaklaşık ilk 10 dakikada gelişen algı bozukluğu, huzursuzluk ve ajitasyon bize öncelikle postoperatif deliryumu düşündürmedi. Bu yüzden her ikisine de midazolam uygulandı ve kraniyel BT çekirildi. Ancak midazolamla düzelme olmaması ve kraniyal BT nin normal olması üzerine postoperatif deliryum tanısı akla geldi ve uygulanan haloperidole yanıt alınması bu tanımızı destekledi. Geriye dönük incelemelerimizde hastalarımız da kullandığımız ilaçlar arasında propofolün deliryumdan sorumlu olduğu kanısına vardık. İlk hastanın daha önceki cerrahisinde propofol kullanılmadığı, ilginç olarak ikinci hastanın daha önceki 2 işleminde de propofol kullanıldığı ancak böyle bir sıkıntı yaşanmadığı öğrendik.

Genel kabul olmasa da, yapılan çalışmalarda propofolün muskarinik reseptör blokajı yaptığı gösterilmiştir. Muskarinik reseptörlerin 5 adet subtipi tanımlanmıştır (M1-M5). Nagase ve ark. propofolün muskarinik ACH reseptörü üzerine sinyal iletimini incelemişler ve özellikle M1 reseptöründe sinyal transdüksiyonuna negatif etkisi olduğu tespit etmişlerdir. (7). Murasaki ve ark. yaptıkları in vitro bir çalışmada propofolün M1 reseptörü ve sinyal iletim proteinleri arasındaki iletişimi bozduğunu göstermiştir (8). Bu etkilerinden dolayı propofol postoperatif deliryuma yol açabilmektedir. Ancak ilk uygulama ya da tekrarlayan uygulamalardaki risk ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Gadalla ve Spencer 1996 yılında propofol uygulaması sonrası gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Bu yazıda sunulan hasta bizim hastalarımız gibi genç olup uygulanan propofol dozunun oldukça yüksek olduğu

görülyor (9). Cohen ve ark. kolonoskopi amacıyla 55 yaşında kadın hastaya kısa süreli sedasyon için propofol uygulaması sonrası uzamış deliryum tablosu ve 32 yaşında bir kadın hastaya küretaj işlemi için uygulanan propofol sonrası deliryum olgusu bildirmişlerdir (10).

Deliryum tablosu hastanın medikal tedavisine engel oluyorsa veya kendisinin ve çevredekilerin güvenliğini tehdit ediyorsa tedavi uygulanmalıdır. Hastada ciddi ajitasyon varsa antipsikotikler kullanılmalıdır. Benzodiazepin grubundaki ilaçlar deliryuma sebep olduğu için bu ilaçları tedavide kullanmaktan kaçınılmalıdır. Biz hastalarımızda, öncelikli olarak deliryum düşünmediğimiz için ajitasyon kontrolünde midazolam kullandık. Fakat bir düzleme göremedik.

Postoperatif deliryum hem hastanın kendisi hem yakınları hem de hekim için ciddi sıkıntılara yol açar. Hastanede kalış süresinde

uzama ve maliyette artışa neden olur. Ayrıca mortalite ve morbidite üzerine de olumsuz etkileri vardır.

3. Sonuç

Postoperatif deliryum sıklıkla yaşlı hastalarda ve uzun cerrahi işlemler sonrası gelişse de, genç hastalarda ve kısa işlemler sonrası da görülebilir. Tedavisi postoperatif deliryum tanısının akla getirilmesi ile mümkündür. Bizim hastalarımızda da olduğu gibi postoperatif deliryum akla gelmezse tedavi de gecikme ya da gereksiz görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Bu yüzden postoperatif dönemde uzun ya da kısa, küçük ya da büyük tüm operasyonlarda deliryuma rastlanabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ruiz- Neto PP, Moreira NA, Furlaneto ME. Postanesthetic delirium. Rev Bras Anesthesiol. 2002 Apr;52(2):242-250.
2. Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. Clinical interventions in Aging 2008;3(2) 344-351
3. Mohri-Ikuzawa Y, Inada H, Takahashi N, Kohase H, Jinno S, Umino M. Delirium during intravenous sedation with midazolam alone and with propofol in dental treatment. Anesth Prog. 2006; 53: 95-97.
4. Brown KE, Mirrakhimov AE, Yeddula K, Kwatra MM. Propofol and the risk of delirium: Exploring the anticholinergic properties of propofol. Medical Hypotheses 2013;81: 536-539
5. European Delirium Association, American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. BMC Med. 2014 Oct 8;12:141
6. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. Arch Intern Med 2001;161:1099-105.
7. Nagase Y, Kaibara M, Uezono Y, Izumi F, Sumikawa K, Taniyama K. Propofol inhibits muscarinic acetylcholine receptor-mediated signal transduction in Xenopus Oocytes expressing the rat M1 receptor. Jpn J Pharmacol 1999;79:319-25.
8. Murasaki O, Kaibara M, Nagase Y, et al. Site of action of the general anesthetic propofol in muscarinic M1 receptor-mediated signal transduction. J Pharmacol Exp Ther 2003;307:995-1000
9. Gadalla F, Spencer J. Prolonged delirium after propofol. Can J Anaesth 1996;43:877.
10. Cohen S, Hunter CW, Yanni B, Striker P, Hijazi RH. Central anticholinergic syndrome strikes again. J Clin Anesth 2006;18:399-400.