



# Propofol İnfüzyon Sendromu

## Propofol Infusion Syndrome

Şule Akın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### ÖZET

Propofol İnfüzyon Sendromu (PRIS) propofol'ün infüzyon şeklinde uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımına bağlı olduğu düşünülen ve ölümcül seyredabilen bulgulardan oluşan bir klinik durumdur. Öncelikle çocuk yaş grubunda tanımlanan PRIS'in erişkinlerde de olabileceği gösterilmiştir. Sendromun en önemli özellikleri arasında ağır metabolik asidoz, rabdomyoliz, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği yer almaktadır. Bu derlemede PRIS tanımı, patofizyolojisi, tanısı ve tedavisi gözden geçirilecektir. (Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011; 9: 116-9)

**Anahtar Kelimeler:** Propofol, propofol infüzyon sendromu

### SUMMARY

Propofol Infusion Syndrome (PRIS) is a fatal clinical manifestation that is considered to be associated with usage of long time and high doses of propofol infusions. PRIS is defined primarily in children but it is also proved that it may also be seen in adults. Most important features of the syndrome include severe metabolic acidosis, rhabdomyolysis, heart failure, and renal failure. In this review definition, pathophysiology, diagnosis and management of PRIS will be examined. (Journal of the Turkish Society Intensive Care 2011; 9: 116-9)

**Key Words:** Propofol, propofol infusion syndrome

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Şule Akın, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye  
Tel.: +90 322 327 27 27 Faks: +90 322 327 12 76 E-posta: sakin00@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 24.11.2011

## Giriş

Propofol (2,6-diizopropilfenol) 1989 yılında kullanıma sunulmuş kısa etkili bir sedatif ve hipnotik ajandır (1). Anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılmakla birlikte yoğun bakım ünitelerinde sürekli sedasyon sağlamak amacıyla da uygulamada yaygın olarak yerini almıştır (2). Etki başlama ve derlenme süresinin kısa olması, serebral korumadaki yararlı etkileri nedeniyle kullanımı artmakta olan propofol'un farmakolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Propofol infüzyonuna bağlı bir yan etki olarak gelişen "propofol infüzyon sendromu" (PRIS) asistoliye ilerleyebilen akut bradikardi, lipemik plazma, metabolik asidoz, rabdomiyoliz veya miyoglobüri, karaciğerde büyüme ile seyreden bir klinik tablodur (3-5). Sık görülmemesi nedeniyle klinisyenlerin çok aşına olmadığı bir durum olup bu sendrom ile ilgili bilgilere ancak olgu sunumları ve retrospektif çalışmalardan ulaşılabilmektedir. PRIS klasik olarak propofol'un 4mg/kg/saat'ten yüksek dozlarda ve 48 saatin üzerinde infüzyon şeklinde uygulanması ile oluşan bir klinik durum olarak bilinmektedir (6-8). Ancak 23. saatte yüksek doz propofol kullanımına (5.4mg/kg/saat) bağlı PRIS oluşan bir olgu da bildirilmiştir (9).

Propofol infüzyonu ile çocuk ölümleri arasında ilişki olabileceğini bildiren ilk olgu 1990 yılında rapor edilmiştir (3). Daha sonra 5 çocuğun ölümü ile sonuçlanan ilk seri 1992 yılında yayımlanmıştır (10). 1996 yılından sonra farklı olgu sunumlarında PRIS'in erişkinlerde de olabileceği tespit edilmiştir. Erişkinlerde PRIS akut nörolojik hastalıklar ile sepsise bağlı olan veya olmayan akut inflamatuvar hastalıklarda daha fazla görülmektedir (7,11).

Kritik hastalığın varlığı, yüksek dozlarda propofol kullanımı, genç yaş, havayolu enfeksiyonu, akut nörolojik hasarlanma, ciddi kafa travması, düşük karbonhidrat alımı, katekolamin ve kortikosteroid infüzyonu ve mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunun doğumsal bozuklukları PRIS oluşumunda risk faktörü olarak sıralanabilecek özelliklerdir (6,12,13).

**Tablo 1. Propofol'un farmakolojik özellikleri**

Farmakodinamik Özellikler	Farmakokinetik Özellikler
Etki başlama süresi hızlı (yaklaşık 30 sn)	Hızlı dağılım hızı (yarı-ömrü 2-4dk)
Ortalama arteriyel basınç ve kalp hızında düşme	Hızlı eliminasyon (yarı-ömrü 30-60 dk)
Solunum depresyonu	Geniş dağılım
Serebral kan akımında azalma	Hızlı klirens (1.5-2lt/dk)
İntrakraniyal basınçta azalma	Metabolizma; öncelikle karaciğerde
Serebral metabolizmada azalma	Ekskresyon: inaktif konjüгат ve kinoller ile üriner yol ile

## Patofizyoloji

PRIS patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte etiyolojide karmaşık birçok olay aynı anda sorumlu tutulabilmektedir.

Propofol öncelikle beta reseptörleri ile kalsiyum kanallarını antagonize ederek doğrudan etki ile bradikardi ve miyokard kontraktilesinde azalmaya neden olmaktadır (4). PRIS oluşumunda en çok suçlanan neden ise mitokondride yağ asitlerinin kullanımındaki bozulmadır. Propofol'un malonil koenzim A aktivitesini artırdığı, karnitin palmitoil transferazı inhibe ettiği ve buna bağlı olarak uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye girmelerine engel olduğu bilinmektedir (6,13,14). Propofol serbest yağ asitlerinde beta oksidasyonunu ve mitokondride elektron transport zincirini inhibe etmektedir. Böylece orta ve kısa zincirli serbest yağ asitleri kullanılmamakta ve bu durum miyositoliz ile sonuçlanmaktadır. Orta ve kısa zincirli yağ asitleri mitokondriye girerek solunum zincirini kompleks II'de inhibe etmektedir (14). Propofol uzun-zincirli yağ asitlerinin mitokondriye girişini sağlayan karnitin palmitil transferazı inhibe eden malonil karnitin artışıyla da sorumludur. Bu durumda adenosin trifosfat (ATP) üretimi de bozulmakta ve toksik yağ asidi ara ürünleri oluşmaktadır. Propofol'e eklenen soya fasulyesi de orta ve uzun zincirli trigliserid yükünü artırmaktadır (12,14). Tüm bunların sonucunda görülen serbest yağ asitlerinin birikimi aritmi oluşumunda en önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir (3,8,10).

Propofol kalp ve iskelet kaslarının yakıt olarak kullandığı serbest yağ asitlerinin kullanımını ve mitokondriyal aktiviteyi bozmaktadır. Kritik hastalık durumunda vücudun metabolik gereksinimleri artmakta, ancak yeni enerji kaynağı olmadığından katabolizma meydana gelmekte ve serbest yağ asitlerinin birikimi ile kalp ve iskelet kaslarında nekroz oluşmaktadır. Bu birikim klinik olarak serum kreatinin kinaz, troponin ve miyoglobindeki artış ile izlenmektedir. Kardiyak ve periferik kaslardaki nekrozun nedeni enerji gereksinimi ile sunum arasındaki dengesizliktir (10,12,13).

Propofol'un negatif kronotropik etkisi ile oluşan sempatik tonustaki azalma katekolamin deşarjında artmaya neden olmakta, bu durum da aynı sedatif etkiyi sağlayabilmek için propofol dozunun artırılmasını gerektirmektedir (14). Katekolamin düzeyindeki artma katabolizmada artış sürecini ve iskelet ile kalp kaslarında yıkımı başlatmaktadır (6,10,13-15).

Üzerinde durulan bir diğer konu da genetik predispozisyonudur. Özellikle orta-zincirli açıl koenzim A dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda PRIS görülebileceği bildirilmiştir (16).

## Klinik Görünüm ve Tanı

Propofol infüzyon sendromu birçok klinik bulgunun bir arada bulunduğu bir tablodur. PRİS oluşumunda ilk koşul hastanın kritik bir hastalığının bulunmasıdır. Kritik hastalık bulunmasının önemi, bu durumda doku hasarı ile birlikte proinflamatuvar sitokinlerin, antiinflamatuvar glukokortikoidlerin ve endojen katekolaminlerin salınmasından kaynaklanmaktadır. Devam eden inflamatuvar süreçte katabolizmanın artması ile kardiyak ve iskelet kaslarında disfonksiyon görülmektedir. PRİS oluşumundaki tetikleyici faktörler arasında ise yüksek-doz propofol kullanımı, katekolaminler ve glukokortikoidler yer almaktadır (6,14,17).

Propofol infüzyonuna bağlı olarak gelişen bu sendromda klinik tablo, rabdomyoliz, metabolik asidoz, akut böbrek yetmezliği ve son olarak kalp yetmezliği ile sonuçlanmaktadır (3,6,7,11). Tablo 2’de PRİS ile gelişen klinik durumlar sıralanmıştır.

Diğer nedenlerin ekarte edildiği koşullarda propofol infüzyonunun başlamasından sonraki erken dönemde görülen laktik asidoz PRİS için erken bir belirleyici olabilir (17). EKG’de sağ prekordiyal kanallarda (V1-V3) ST-segment elevasyonu PRİS’teki ilk kalp bulgularındandır ve bu durum “Brugada Sendromu’na benzer tablo” olarak ifade edilir (11) (Şekil 1). Hastaların yaklaşık %80’inde yağlı infiltrasyona bağlı hepatomegali görülebilir (6). Propofol infüzyonu alan hastalarda trigliseridin kan düzeyleri izlenmelidir. Trigliserid yüksekliği de PRİS için erken tanı belirleyicisi olabilir (2,14). Erken uyarıcı belirtilerden laktat, kreatinin ve miyogloblin düzeyleri ile EKG yakından izlenmelidir.

PRİS’e bağlı geç bulgular arasında kas hücresi nekrozu ve bozulmuş kardiyak kontraktilyete bağlı bulgular yer almaktadır (5,7,10,15). Plazma kreatinin kinaz konsantrasyonunda artma veya miyogloblinüri rabdomyolizi işaret etmektedir. Rabdomyoliz ve kardiyak yetmezliğe bağlı olarak akut böbrek yetmezliği ve hiperkalemi görülür (6,7,10,13). Ekokardiyografide ventriküler fonksiyon global

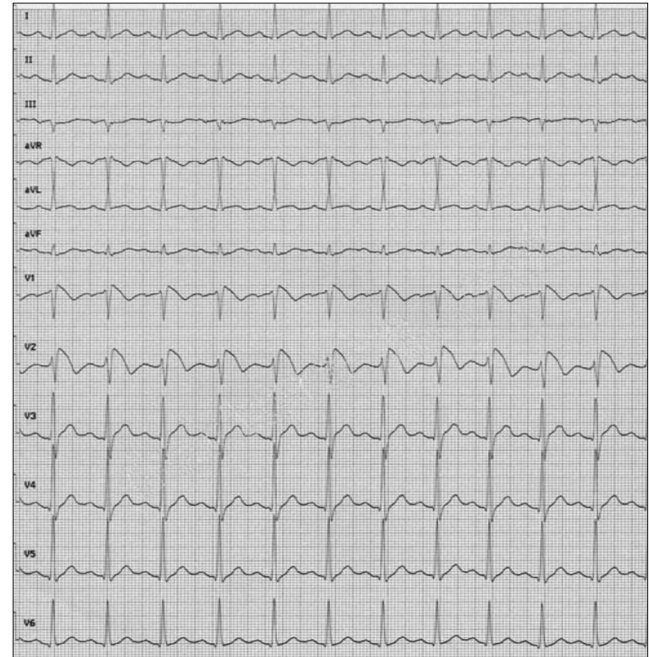
olarak bozulmuştur (12). Ayrıca abdomenin ultrasonografik incelemesinde uzamış hiperlipemiye bağlı olarak karaciğerin yağlı dejenerasyonu görülebilir (14). Sendromun son dönemlerinde supraventriküler ve ventriküler aritmiler, tam kalp bloğunun ardından asistoli izlenebilir (3,5,10).

## Tedavi

Propofol infüzyon sendromunun gelişebileceği düşüncesiyle kritik hastalarda yüksek doz ve uzun süreli propofol uygulamalarından kaçınmak en iyi korunma yöntemidir. Propofol’ün 48 saatin üzerinde 4 mg/kg/saat’ten yüksek dozlarda kullanımı ile PRİS oluşabileceği bilindiğinden özellikle yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacı ile bu tür uygulamalardan kaçınılmalıdır (3,4,7).

PRİS’ten şüphelenildiğinde veya PRİS tanısı konulduğunda tedavi planı klinik durumlara ve son organ hasarına yönelik destekleyici tedavi şeklinde olmalıdır. Öncelikle propofol infüzyonu derhal sonlandırılmalıdır. Belirgin PRİS tablosunda olan hastaların yönetiminde kardiyovasküler destek üzerine yoğunlaşılmalıdır.

Hipotansiyon ve dirençli şok tablosu için kristalloid ve kolloid sıvı replasmanı ile vazopressör ve inotropik tedavi düşünülmelidir. Ciddi bradiaritmilerin tedavisinde kardiyak “pacing”ten yararlanılabilir (5). PRİS’e bağlı olarak gelişen akut böbrek yetmezliği ve metabolik asidoz tablosu için hemodiyaliz veya sürekli renal replasman tedavisi uygulanmalıdır. Hemoperfüzyon tedavisi propofol ve metabolitlerinin elimine edilmesi için kullanılabilir (18).



Şekil 1. PRİS’te tipik Brugada- benzeri EKG görünümü

Tablo 2. PRİS’te klinik görünüm

Açıklanamayan metabolik asidoz (BE<10 mmol/L)
Aritmi (Ani gelişen tedaviye dirençli bradikardi)
Hipotansiyon
Rabdomyoliz
Hipertrigliseridemi
Akut böbrek yetmezliği
Kalp yetmezliği
Hepatomegali

Solunum ve dolaşım desteği için ekstrakorporeal membran oksijenatörü (EKMO) ile tedavi edilen hastalar bildirilmiştir (15).

PRİS patofizyolojisinde yağ asidi metabolizmasında bozulma önemli rol aldığından mitokondriye yeterli substrat sağlamak ve lipid oksidasyonunu engellemek üzere karbonhidrat uygulanması önerilmektedir. Yağ metabolizmasını baskılamak için 6-8 mg/kg/dk hızında karbonhidrat uygulamak uygun olacaktır (8,12). Teorik olarak karnitin de benzer şekilde yararlı olacağı düşünülmektedir (19).

## Sonuç

Propofol çeşitli avantajları nedeniyle yoğun bakım hastalarının sedasyon uygulamalarında son zamanlarda en sık kullanılan ilaçlardan biri olarak yerini almıştır. Ancak ölümcül yan etkilerinden olan "propofol infüzyon sendromu" nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır. Propofol infüzyonu uygulanacak hastaların seçimi, risk faktörlerinin belirlenmesi, infüzyon dozunun ve süresinin kısıtlanması PRİS görülme sıklığını azaltacaktır. PRİS'ten şüphelenildiği veya tanının konulduğu anda gerekli laboratuvar incelemeyle birlikte aktif destek tedavinin başlatılması tablonun ağırlaşmasını ve mortalite oranını azaltacaktır.

## Kaynaklar

1. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004;10:3639-49.
2. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
3. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701.
4. Wong JM. Propofol infusion syndrome. *Am J Ther* 2010;17:487-91.
5. Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087-92.
6. Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002;36:1453-6.
7. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8.
8. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:990-8.
9. Liolios A, Guerit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005;100:1804-6.
10. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613-6.
11. Otterspoor LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:544-51.
12. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Anestezi ve yoğun bakımda propofol infüzyon sendromu. *Current Opinion in Anesthesiology* 2006;1:178-86.
13. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25.
14. Zaccheo MM, Bucher DH. Propofol Infusion Syndrome: A rare complication with potentially fatal results. *Crit Care Nurse* 2008;28:18-26.
15. Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg* 2004;99:221-6.
16. Feillet F, Steinman G, Vianey-Saban C, de Chillou C, Sadoul N, Lefebvre E, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med* 2003;29:1594-7.
17. Crozier TA. The 'propofol infusion syndrome': myth or menace? *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:987-9.
18. Karakitsos D, Poularas J, Kalogeromitros A, Karabinis A. The propofol infusion syndrome treated with haemofiltration. Is there a time for genetic screening? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:644-5.
19. Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome? *Anesthesiology* 2005;103:909.