

Kafa Travmalı Yoğun Bakım Hastalarında Amantadin ile Nörokognitif İyileşme: Olgu Serisi

Neurocognitive Recovery with Amantadine in Intensive Care Unit Patients with Head Trauma: Case Series

 Onur PALABIYIK^a

^aSakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Sakarya, Türkiye

Bu çalışmanın özeti, 3. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Sempozyumu'nda (7 Aralık 2019, İzmir) sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Kafa travması nedeniyle oluşan travmatik beyin hasarı (TBH) yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi bir sağlık sorunudur. TBH'de tedavi arayışları sürecinde nöroproteksiyon sağlamak amacıyla birçok farmakolojik ajan uygulanmıştır. Amantadin, N-metil D-aspartat reseptörlerine antagonist etkisi yanında dopaminerjik reseptörlere de direkt agonistik etkisiyle nöroproteksiyon sağlamaktadır. Yoğun bakım ünitesinde, Glasgow Koma Skoru (GKS) 10'un altında olan 16-72 yaş arasındaki 5 kafa travmalı hastaya standart tedaviye ek olarak amantadin protokolü (ilk hafta 200 mg/gün intravenöz infüzyon şeklinde, 2. hafta 200 mg/gün enteral yoldan, 3 ve 4. haftalarda ise 400 mg/gün enteral yoldan) uygulandı. Amantadin tedavisi ile GKS ve Güncellenmiş Komadan Çıkma Skalası skorlarında artış, Sakatlık Derecelendirme Ölçeği skorunda azalma saptandı. Sonuç olarak, TBH gelişmiş hastalarda amantadinin klinik ve nörofonksiyonel olarak iyileşmeye katkı sağladığını düşünmekteyiz.

ABSTRACT Traumatic brain injury (TBI) caused by head trauma is a serious health problem with high morbidity and mortality. Many pharmacological agents have been applied to provide neuroprotection during the search for treatment in TBI. In addition to its antagonist effect on N-methyl D-aspartate receptors, amantadine also provides neuroprotection with its direct agonistic effect on dopaminergic receptors. In the intensive care unit, amantadine protocol (an intravenous infusion of 200 mg/day in the first week, 200 mg/day enterally in the second week, and 400 mg/day enterally in the third and fourth weeks) was applied in addition to the standard treatment in 5 head trauma patients aged 16-72 years with a Glasgow Coma Score (GCS) below 10. An increase in GCS and Coma Recovery Scale-Revised, and a decrease in Disability Rating Scale scores were detected with Amantadine treatment. In conclusion, we think that amantadine contributes to clinical and neurofunctional improvement in patients with TBI.

Anahtar Kelimeler: Amantadin; Glasgow Koma Skalası; travmatik beyin hasarı

Keywords: Amantadine; Glasgow Coma Scale; traumatic brain injury

Kafa travması nedeniyle oluşan travmatik beyin hasarı (TBH) yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi bir sağlık sorunudur. TBH'de tedavi arayışları sürecinde nöroproteksiyon sağlamak amacıyla birçok farmakolojik ajan uygulanmıştır. İlk olarak influenza profilaksisinde antiviral ajan olarak keşfedilen amantadin, günümüzde dopamin agonisti etkisiyle de anti-Parkinson ajan olarak sıklıkla reçete edilmektedir. Ayrıca, amantadinin hem

direkt dopamin agonisti olarak etki göstermesi hem de N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerine antagonist etkisi nedeniyle TBH gelişmiş hastalarda nörokognitif iyileşmelere katkıda bulunduğu bildirilmiştir.¹⁻³

Glasgow Koma Skoru (GKS), kafa travmalı hastaların nörolojik değerlendirmesinde günümüzde en yaygın kullanılan ölçektir. GKS ile göz açma yanıtı, sözel yanıt ve motor fonksiyon değerlendirilirken

Correspondence: Onur PALABIYIK

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Sakarya, Türkiye

E-mail: mdpalabiyikonur@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation.

Received: 30 May 2022

Received in revised form: 07 Dec 2022

Accepted: 07 Dec 2022

Available online: 16 Dec 2022

2146-894X / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hastalar en düşük 3 puan, en yüksek 15 puan alır. Hastanın aldığı puan arttıkça prognoz iyileşir. Sakatlık Derecelendirme Ölçeği (SDÖ), kafa travmalı hastalarda ilk kez Rappaport ve ark. tarafından tanımlanan bir nörolojik değerlendirme ölçeğidir ve ülkemizde de kafa travmalı hastaların takibinde kullanılmıştır.^{4,5} SDÖ, nörolojik değerlendirmenin kolayca yapıldığı ve prognoz tahminine götüreceği güvenilirliğe sahip bir ölçektir. SDÖ, uyarılabilirlik, farkındalık ve duyarlılık [GKS gibi göz açma yanıtı (0-3 puan), iletişim yeteneği (0-4 puan) ve motor yanıt (0-5 puan)], öz bakım aktiviteleri için bilişsel yetenek (beslenme, tuvalet ve bakım; her biri için tam 0, kısmi 1, minimal 2 ve yok 3 puan olarak puanlanır), başkalarına bağımlılık (fiziksel ve bilişsel yetersizlik 0-5 puan) ve psikososyal uyum (istihdam edilebilirlik 0-3 puan) olmak üzere 4 farklı kategoride 8 farklı değişkenin değerlendirildiği bir ölçektir. En düşük puan 0 iken en yüksek 29 puan alınır ve puan azaldıkça iyiye gidişten bahsedilir. Güncellenmiş Komadan Çıkma Skalası (G-KÇS), işitsel fonksiyon, görsel fonksiyon, motor fonksiyon, ağız-dil fonksiyonu, iletişim ve uyanıklık gibi 6 kategorik değişken ile nörolojik durumun değerlendirildiği bir ölçektir.⁶ G-KÇS ülkemizde de kafa travmalı hastaların prognozunun takibinde kullanılmıştır.^{5,7} Hastalar 0-23 puan arasında puanlandırılırken, puan arttıkça iyiye gidişten bahsedilir (Tablo 1).

Bu yazıda, TBH’de standart tedaviye eklediğimiz amantadin ile iyi nörokognitif yanıtlar alınabileceğinin GKS, SDÖ ve G-KÇS ile değerlendirilerek gösterilmesi amaçlandı.

OLGU SUNUMU

Verilerin bilimsel amaçlı kullanılabilmesine dair hasta yakınlarından aydınlatılmış onam alınmıştır. Trafik kazası veya düşme sonucu TBH gelişmiş serebral kontüzyon, intraserebral, epidural, subdural ve subaraknoid kanama tanılarıyla yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastalar kayıt altına alındı. Hastaların tümüne mannitol ile antiödem tedavi, antiepileptik tedavisi uygulandı.

Hasta 1: 72 yaşında erkek hasta, yüksekten düşme sonucunda gelişen intraserebral ve subaraknoid kanama nedeniyle genel durum kötü, şuur ka-

TABLO 1: Güncellenmiş komadan çıkma skalası.

	Puan
İşitsel Fonksiyon Skalası	
Komutlara tutarlı hareket	4
Komutlara tekrarlanabilir hareket	3
Sesin yerinin belirlenmesi	2
İşitsel irkilme	1
Yanıt yok	0
Görsel Fonksiyon Skalası	
Objenin tanınması	5
Objenin yerinin belirlenmesi: Uzanma	4
Görsel takip	3
Sabitlenme	2
Görsel irkilme	1
Yanıt yok	0
Motor Fonksiyon Skalası	
Fonksiyonel obje kullanımı	6
Otomatik motor yanıt	5
Objenin manipülasyonu	4
Ağrılı uyarın yerinin belirlenmesi	3
Fleksiyon geri çekilmesi	2
Anormal postür	1
Yanıt yok	0
Ağız-Dil Fonksiyon Skalası	
Anlaşılabilir sözler	3
Seslendirme/Ağız hareketi	2
Refleks ağız hareketi	1
Yanıt yok	0
İletişim Skalası	
Fonksiyonel: Kesin	2
Fonksiyonel olmayan: Amaçsal	1
Yanıt yok	0
Uyanıklık Skalası	
Dikkat	3
Uyarım olmadan göz açma	2
Uyarıya karşı göz açma	1
Yanıt yok	0

palı ve entübe olarak cerrahi YBÜ’ye alındı. Mekanik ventilatörde takip edilen hasta 5. gün GKS skoru 6 ile anestezi YBÜ’ye alındı. Yatışının 14. günü trakeostomi açıldı. Sedoanaljezik gereksinimi olmadan uzun süreli mekanik ventilatör desteği devam eden hastada yatışının 40. günü GKS skoru 8 iken amantadin başlandı. Hastanın toplam YBÜ yatış günü 159 idi.

Hasta 2: Trafik kazası nedeniyle subaraknoid, epidural ve subdural kanama gelişmiş 36 yaşında erkek hasta beyin cerrahisi tarafından yapılan acil

cerrahi girişimin ardından entübe şekilde YBÜ'ye alındı. Hastaya ilk 48 saat tiyopental ile sedasyon sağlandı. Hastaya amantadin yatışının 6. günü GKS 5 iken başlanırken toplam YBÜ yatış günü 42 idi nörokognitif fonksiyon takiplerine beyin cerrahi servisinde de devam edildi.

Hasta 3: 16 yaşında erkek hasta trafik kazası sonucu oluşan multiple travma neticesinde hemopnömotoraks, akciğer kontüzyonu, serebral ödem ve subaraknoid kanama nedenleriyle gelişen kardiyo-pulmoner resusitasyon sonrasında YBÜ'ye alındı. Sedoanaljezi tiyopental (ilk 48 saat) ve remifentanil ile sağlandı. Amantadin hastaya yatışının 7. günü GKS 5 iken başlanırken toplam YBÜ yatış günü 30 idi nörokognitif fonksiyon takiplerine nöroloji servisinde de devam edildi.

Hasta 4: Trafik kazası nedeniyle hemopnömotoraks, serebral kontüzyon ve subaraknoid kanama gelişen 43 yaşında erkek hasta entübe hâlde YBÜ'ye alındı. Hastaya tiyopental (ilk 48 saat) ile sedasyon sağlandı. Amantadin yatışının 5. günü GKS 3 iken başlanırken toplam YBÜ yatış günü 95 idi.

Hasta 5: 18 yaşında erkek hasta trafik kazası sonrasında renal subkapsüler hematoma ve subaraknoid kanama oluşmuş, GKS skoru 6 iken entübe edi-

lererek YBÜ'ye alındı. Hastaya propofol ve remifentanil ile sedoanaljezi sağlandı. Amantadin hastaya yatışının 3. günü GKS 6 iken başlanırken toplam YBÜ yatış günü 32 idi nörokognitif fonksiyon takiplerine palyatif bakım ünitesinde de devam edildi.

YBÜ'de GKS skoru 10'un altında olan TBH hastalarına standart tedaviye (uygun baş pozisyonu, normovolemi, normokapni, normotermi, sedasyon, beslenme, antiödem, antiepileptik ve antibiyotik tedavisi) ek olarak amantadin protokolü uygulandı. Giacino ve ark.nın çalışmasından esinlenerek oluşturduğumuz kendi protokolümüzde; amantadin tedavisi ilk hafta 200 mg/gün intravenöz yoldan 3 saatte infüzyon şeklinde, 2. hafta 200 mg/gün enteral yoldan, 3 ve 4. haftalarda ise 400 mg/gün enteral yoldan nazogastrik sonda vasıtasıyla uygulandı.¹ Tüm hastalarda nörokognitif iyileşmenin derecesi, GKS, SDÖ ve G-KÇS kullanılarak değerlendirildi. Nörokognitif yanıtlar aynı anestezi uzmanı tarafından amantadin tedavisi öncesinde, tedavi başladıktan sonraki 1, 2 ve 4. hafta sonunda ve amantadin tedavisi sonlandırıldıktan 2 hafta sonrasında olmak üzere 5 kez değerlendirildi.

Hastalarda nörokognitif iyileşmeyi gösteren GKS, SDÖ ve G-KÇS skorları [Tablo 2](#)'de verilmiştir.

TABLO 2: Hastaların nörokognitif değerlendirme skorları.

		T0	T1	T2	T3	T4
Hasta 1	GKS	8	9	10	13	13
	SDÖ	23	22	22	16	16
	G-KÇS	2	5	11	23	23
Hasta 2	GKS	5	5	6	9	10
	SDÖ	27	27	26	24	24
	G-KÇS	2	2	3	10	12
Hasta 3	GKS	5	7	9	12	13
	SDÖ	27	25	22	15	13
	G-KÇS	3	6	10	17	20
Hasta 4	GKS	3	6	8	11	13
	SDÖ	29	26	24	17	16
	G-KÇS	0	2	6	16	18
Hasta 5	GKS	6	8	8	10	13
	SDÖ	27	26	24	16	14
	G-KÇS	2	3	8	16	17

GKS: Glasgow Koma Skoru; SDÖ: Sakatlık Derecelendirme Ölçeği; G-KÇS: Güncellenmiş Komadan Çıkma Skalası; T0: Amantadin tedavisi öncesi; T1: Tedavi başladıktan sonraki 1. hafta sonu; T2: İkinci hafta sonu; T3: Dördüncü hafta sonu; T4: Tedavi sonlandırıldıktan 2 hafta sonrası.

TARTIŞMA

Primer beyin hasarı kafa travmasının olduğu anda oluşan hasar olarak tanımlanır. Sekonder beyin hasarı ise primer hasardan sonra hipoksi, hiperkapni, hipotansiyon, kafa içi basıncının artması ve hiper-glisemi gibi faktörlerin zaman içinde oluşturduğu hasardır. TBH’de tedavi esasen sekonder beyin hasarını önlemeye yöneliktir. Nöroprotektif etki gösteren ilaçlar sekonder beyin hasarının önlenebileceğini veya kısıtlanabileceğini göstermiştir. Nöroproteksiyon ile beyin dokusunda hasarın boyutu küçülebilmekte, fonksiyonel nörodefisitler ve sonuçlar iyileşebilmektedir.²

Kafa travmasından sonra ilk saatlerde beyin omurilik sıvısında dopamin seviyeleri azalmaktadır ki bu da uyanmada gecikme ve nörolojik defisit ile ilişkilendirilmiştir.^{3,8} Dopaminin salınımını artırarak veya “re-uptake”ini inhibe ederek etki gösteren dopaminerjik etkili ilaçlar, retiküler aktive edici sistem üzerinde stimüle edici etkiye yol açarak uyanıklık ve dikkati sağlamada iyileşmeye yol açarlar.⁹ Glutamat eksitator etkili bir nörotransmitterdir ve kafa travmasından hemen sonra yüksek düzeylerde ölçülmüştür. TBH sonrasında NMDA reseptör aktivasyonunun arttığı görülmüştür ki bu durumun nöron harabiyetine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. NMDA reseptör antagonistlerinin bu yolla nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir.^{10,11}

Amantadin doğrudan etkili spesifik bir dopamin agonistidir. Aynı zamanda NMDA reseptörlerine antagonist etkiye de sahip olduğundan nörositoprotektif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁻³ Amantadinin karakteristik santral etkisi, klinik olarak dikkat, algı ve konsantrasyonun iyileştirilmesi ve ayrıca genel ruh halinin iyileştirilmesi olarak ifade edilir. Amantadin tedavisi ile elektroensefalogramda alfa aktivitesi artar, hipokampus ile neokortikal aktivitenin senkronizasyonu belirgindir. Amantadin tedavisi başlanan TBH gelişmiş hastalarda nörokognitif fonksiyonlar yönünden iyileşme çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Amantadinin 200-400 mg/gün dozlarında kullanıldığında TBH hastalarında farkındalığı ve bilişsel

fonksiyonları iyileştirdiği raporlanmıştır.¹² Saniova ve ark., yatışın 3. gününden itibaren günde 2 kez 200 mg intravenöz amantadin infüzyonu başladıkları kafa travmalı hastalarda çıkış GKS skorlarının yüksek ve mortalitenin daha düşük olduğunu göstermişlerdir.² İntravenöz amantadin tedavisi uygulanan TBH hastalarında nörokognitif işlevlerin daha hızlı iyileştiği bildirilmiştir.⁷ Ülkemizde TBH olan hastalarda yapılan bir çalışmada, ilk 5 gün 200 mg/gün infüzyon şeklinde ve sonrasındaki 25 gün 200 mg/gün enteral amantadin uygulanan grupta standart tedavi grubuna göre GKS ve G-KÇS skorlarının yüksek, SDÖ skorunun düşük olduğu raporlanmıştır.⁵ TBH sonrasında ilk 3 ay içinde amantadin başlandığında nörofonksiyonel iyileşme daha hızlı olmaktadır.³ Giacino ve ark., ciddi TBH olan hastaları içeren plasebo kontrollü çalışmalarında ilk 2 hafta 200 mg/gün, 3. hafta 300 mg/gün ve 4. hafta 400 mg/gün amantadin verilen grupta nörofonksiyonel iyileşmenin daha hızlı olduğunu raporlamışlardır.¹ Biz de TBH olan 5 hastada standart tedaviye eklediğimiz amantadin protokolümüz ile GKS ve G-KÇS skorlarında artış, SDÖ skorunda azalma saptadık. Olgu sayımızın azlığı sonuç çıkarmak adına çalışmamızın kısıtlılığı olarak görünse de TBH gelişmiş hastalarda amantadinin klinik ve nörofonksiyonel olarak iyileşmeye katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366(9):819-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004;111(4):511-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2002;17(4):300-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Rappaport M, Hall KM, Hopkins K, Belleza T, Cope DN. Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982;63(3):118-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Akçıl EF, Dilmen ÖK, Vehid H, Tunalı Y. Can amantadine ameliorate neurocognitive functions after subarachnoid haemorrhage? A preliminary study. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018;46(2):100-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(12):2020-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Şahin AS, Özkan S. Effect of amantadine infusion on traumatic brain injury. *Online Turkish Journal of Health Sciences*. 2020;5(1):155-64. [[Crossref](#)]
8. Napolitano E, Elovic EP, Qureshi AI. Pharmacological stimulant treatment of neurocognitive and functional deficits after traumatic and non-traumatic brain injury. *Med Sci Monit*. 2005;11(6):RA212-220. [[PubMed](#)]
9. Cossu G. Therapeutic options to enhance coma arousal after traumatic brain injury: state of the art of current treatments to improve coma recovery. *Br J Neurosurg*. 2014;28(2):187-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Yamamoto T, Rossi S, Stiefel M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R, et al. CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;75:17-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. McIntosh TK, Juhler M, Wieloch T. Novel pharmacologic strategies in the treatment of experimental traumatic brain injury: 1998. *J Neurotrauma*. 1998;15(10):731-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Sawyer E, Mauro LS, Ohlinger MJ. Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother*. 2008;42(2): 247-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]