

Pediyatrik Anestezi ve Nörodejenerasyon

Pediatric Anesthesia and Neurodegeneration: Review

Dr. A. Ebru SALMAN,^a
Dr. Onur ÖZLÜ^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Etlik İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 11.01.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. A. Ebru SALMAN
Etlik İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ebru.salman@gmail.com

ÖZET Sedasyon ve anestezide yaygın olarak kullanılan ajanlar deneysel hayvan modellerinde histopatolojik santral sinir sistemi değişiklikleri meydana getirmektedir. Bu bulgular, anestezi ilaçlarının pediatrik anestezide kullanımının güvenilirliğini sorgulamaktadır. Hayvan çalışmalarında, anestezi ilaçlara uzamış maruziyetin, gelişmekte olan beyinde nörodejenerasyon oluşturduğu vurgulanmaktadır. Anestezinin indüklediği nörotoksite, davranış değişiklikleri ve muhtemel kognitif sekelle ilişkilidir. Anestezi ilişkili nörotoksite ile ilgili bilimsel verilerin, yenidoğanların anestezi yönetimine uyarlanmasında belirsizlik olsa da, anestezi ilaçlarının yenidoğanlar ve genç pediatrik hastalar için uzun dönemde riskleri olabilir. Anestetik ilaçların hipnotik ve analjezik etkilerinin mekanizmalarının anlaşılması daha etkili ve güvenli anestezi ilaçlarının ve tekniklerinin gelişimine yol açacaktır. Pediatrik anestezinin gelecekteki klinik pratiği analjezi hipnoz, nöroproteksiyon ve nörotoksite açısından dengeli olmalıdır. Anestezi ilaçlarının yenidoğan ve çocuklarda güvenli kullanımını sağlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz; bebek, yenidoğan; anestezi

ABSTRACT Commonly used agents for sedation and anesthesia produce histopathologic central nervous system changes in experimental animal models. These findings question the safe use of anesthetic drugs, particularly in pediatric anesthesia. Animal studies suggest that prolonged administration of anesthetic drugs, leads to increased neurodegeneration in developing brain. Anesthesia induced neurotoxicity has been correlated with alterations in behaviour, and possible cognitive sequela. Although applicability of scientific evidence for anesthesia induced neurotoxicity to anesthetic management of neonate is not clear, anesthetics may have potential long term risks in neonatal and young pediatric patients. Understanding the mechanism of hypnotic and analgesic actions of anesthetic drugs will lead to more efficacious and safer anesthetic agents and techniques. Future clinical practice of pediatric anesthesia must be carefully balanced in terms of analgesia, hypnosis, neuroprotection and neurotoxicity. Further investigations in this area are required for assessing the safety of anesthetics in neonates and young children.

Key Words: Apoptosis; infant, newborn; anesthesia

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2011;9(2): 121-9

Tüm dünyada her yıl milyonlarca çocuğa, infant ve yenidoğana genel anestezi ya da sedasyon uygulanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile genel anestezinin 'hastaların uyutulması'nın çok ötesinde etkileri olduğu ortaya konmuştur. İnfant ve yenidoğan hasta grubunda, anestezi komplikasyonlarının erişkinlere göre daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir.¹ Bu nedenle pediatrik anestezi analjezi, hipnoz, nöro-

toksosite ve nöroproteksiyon açısından dengeli olmalıdır.²

Hayvan çalışmalarından gelen son bilgiler, genel anesteziğin infant ve yenidoğan döneminde kullanımının normal beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği konusunda anesteziyologlarda, nörobilimcilerde, ebeveynlerde ve kamuoyunda şüphe yaratmıştır. Yaygın olarak kullanılan genel anesteziğin gelişmekte olan beyin üzerindeki dejeneratif etkilerine ilişkin laboratuvar verilerinin klinik perspektife oturtulması için şu soruların cevaplanması gereklidir:

1. Pediatrik anestezi pratiğinde yaygın olarak kullanılan anesteziğe maruziyetle beyindeki hücre kaybı arasındaki ilişki nedir?

2. Anestezi ilaçlarının etkileri belli bir ilaç grubunun etkisi olarak mı, yoksa müstakil ilaçların etkileri olarak mı düşünülmelidir?

3. Yaygın kullanılan anesteziğin arasında beyindeki hücre ölümünü artıran bir etkileşim söz konusu mudur?

4. İnsan beyninin en duyarlı olduğu dönem nedir?

5. Preklinik çalışmalardan elde edilen veriler, pediatrik anestezide klinik uygulama pratiği ile nasıl ilişkilendirilebilir?

6. Deney modellerindeki hayvanlar ile anestezide alan pediatrik hastalarda beyin gelişim evresi örtüşmekte midir?

7. Anesteziğe maruz kalan çocuklarda nörodejenerasyonun derecesini belirleyen klinik bir belirteç var mıdır?

NÖROTOKSİSİTE VE NÖRONAL APOPTOSİS

Nörotoksosite nöronlarda subakut veya toksik ajana maruziyetten aylar yada yıllar sonra kendini gösteren meydana gelen akut, yapısal ya da davranışsal değişiklikleri ifade eder. Apoptosis ise programlanmış hücre ölümüdür. Genel anesteziğin gelişmekte olan beyinde apoptotik hücre ölümünü hızlandırdığı ilk olarak 1999'da Ikonmidou ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ortaya konmuştur.³ Jevtovic-Todorovic ve ark. izofluran nitrozoksit ve midazolam kombinasyonuna maruz kalan sıçan

yavrularında önemli ölçüde nörodejenerasyon geliştiğini ve bu sıçan yavrularında geç dönemde hafıza ve öğrenme problemleri ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir.⁴ Gelişmekte olan beyinlerin genel anesteziğe maruziyeti sonrası görülen nörodejenerasyon fetal alkol sendromu benzeri nöro-gelişimsel patoloji ile benzerlik taşımaktadır.⁵

Genel anesteziğin etki mekanizmasında, kesinlik kazanmamakla beraber NMDA reseptör antagonizmasının ve GABA_A reseptör blokajının önemli rol oynadığı bilinmektedir. Memelilerde santral sinir sisteminin major eksitatuvar nörotransmitteri L-glutamattır. NMDA glutamat reseptörleri beyin her yerinde dağılmış olup, 3 primer subünitte oluşur. NR1, NR2 (A-D) NR3A ve B.⁶ NMDA reseptörleri hafıza ve öğrenme, sinaptik plastisite, epileptiform nöbet, inme ve travmatik beyin hasarıyla ilişkili birçok fizyolojik ve patolojik olayda rol oynar.⁷⁻⁹ GABA ise erişkin SSS'de erken postnatal dönemde eksitatuvar rol oynayan, primer inhibitör bir nörotransmitterdir. GABA_A reseptörlerinin aktivasyonu beyin tüm bölgele- rindeki nöroblast ve immatür nöronların depolarizasyonuna neden olur. Post sinaptik GABA_B reseptör aracılı inhibisyonun gecikmiş maturasyonu postnatal yaşamın birinci haftasına kadar sürer.^{10,11} Bu suprafizyolojik stimülasyon ve artmış eksitabilite, NMDA reseptörlerinde oluşan değişikliklerle beraber nöronal hücre ölümüne yol açar.

YENİDOĞANIN NÖROBİYOLOJİSİ

Normal beyin gelişim sürecinde hücreli proliferasyon, farklılaşma, hücreli migrasyon, sinaptogenez, myelinizasyon ve nörodejenerasyon dönemleri yer almaktadır. Bu prosesler memeli türleri arasında zamanlama açısından farklılık gösterir.¹² İnsanlarda sinaptogenez gestasyonel hayatın 3. trimesterinden başlar, 'beyin büyüme hamlesi' 2-3 yaşa kadar devam eder.^{13,14} Fare ve sıçan gibi küçük kemirgenlerde beyin doğumda göreceli olarak immatürdür.¹⁵ Ancak hayatın ilk 2 haftasında hızla olgunlaşır. Postnatal 7 günlük bir farenin beyninin gelişim evresi insanda yaklaşık olarak gestasyonel 32-36. haftaya karşı gelmektedir.^{13,16} Maymunlarda ise bu süre hayatın ilk 5 gününü kapsamaktadır.¹⁷

Fetüsün ağrı algılaması da erişkindekinden çok farklıdır.¹⁸ Ağrıda rol oynayan nöronların gelişimi, 7-9. gestasyonel haftada periferik reseptörlerin gelişimiyle başlar. Dorsal boynuz da substantia gelatinosadaki afferent sistem 10-13. gestasyonel haftada, periferik reseptör afferent sistem arasındaki bağlantılar ise 8. gestasyonel haftadan itibaren gelişir. Talamokortikal bağlantılar ise 13. haftada gelişmeye başlar 26-30. haftaya kadar devam eder.¹⁹

Gelişmekte olan kemirgen ve insan beyinde, geniş çaplı apoptotik hücre ölümü normal beyin gelişiminin bir parçasıdır.¹² Normal beyin gelişiminde fizyolojik apoptosisle ortadan kaldırılan nöronlar, tüm nöronal hücre popülasyonunun %50-70'idir.^{20,21} Fizyolojik prematür apoptosis; daha sonra ölmek üzere hedeflenmiş hücrelerin hızlandırılmış apoptotik ölümünü, patolojik apoptosis ise ölmek için programlanmamış hücrelerin apoptotik ölümünü ifade eder.

ANESTEZİ İLİŞKİLİ NÖRODEJENERASYON

Anestezi ilişkili nörodejenerasyonun gelişiminde bazı hipotezler ileri sürülmüştür.

NMDA reseptör antagonistlerine maruz kalan, gelişmekte olan bir beyinde NMDA reseptörlerinin devamlı blokajı ile gelişen upregülasyon, ketamin ortamdan uzaklaştıktan sonra bu reseptörleri taşıyan nöronları, glutamatın eksitotoksik etkisine daha açık hale getirmektedir.²²

Sinaptik anormallikler anestezi ilişkili nörodejenerasyonun önemli öğelerindedir. Sinaptogenez dönemi yada 'beyin büyüme hamlesi' beyin anestezi kaynaklı apoptojenik etkiye en açık olduğu dönemdir. Sinaptofizin ve nöral hücre adhezyon molekülleri üzerindeki siyalik asit polimeri (PSA-NCAM) hücre yüzey etkileşimlerinde önemli bir regülatördür.²³ Ketamine maruz bırakılmış gelişmekte olan maymun frontal korteks kültürlerinde PSA-NCAM protein ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.²⁴

Nörotrofinler Nerve Growth Factor (NGF), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Neurotrophic Factor (NT-3), NT4/5 nöronal gelişimi, farklılaşmayı sağlayan ve sinaptogenez aşamasında

önemli rol oynayan bir büyüme faktör ailesidir.²⁵ Nöronal aktivitenin aşırı depresyonu, nörotrofinler tarafından düzenlenen sağkalımı uyaran sinyallerin kesilmesine neden olur.²⁶ Bu reseptörler tropomiyosin reseptör kinaz (Trk) reseptörleri ve p75 nörotrofik reseptörlerdir (p75NTR). P75 NTR reseptörünün fizyolojik fonksiyonu, Trk reseptör aktivasyonunu düzenlemek ve Trk bağımlı olmayan sinyal transdüksiyon kaskadını aktive etmektir.²⁷ Trk bağımlı ve bağımsız yolların ikisi de nöronların sağkalım yolağında önemli rolü olan Akt serin/treonin kinazın fosforilasyonunu modüle eder.²⁸ Anestezi ilişkili nörodejenerasyonun gelişiminden sorumlu iki ana yolak intrinsik (mitokondriyal) yolak ve ekstrinsik (ölüm reseptör) yolaktır. Mitokondriyal yolak anestezi maruziyetinin erken dönemlerinde aktive olurken, ölüm reseptörü-bağımlı yolak daha geç aktive olmaktadır.²⁹ Böylece apoptosis farklı beyin bölgelerinde kaspaz 3 ve 9 seviyesinde artışıyla giden, farklı yollar üzerinden uyarılmaktadır.

Beyin anesteziklerin nörotoksik etkilerine beynin hızlı gelişim dönemi ve yaşlılık dönemi olmak üzere hayatın iki uç noktasında daha açıktır. 'Sinaptik plastisite' öğrenme ve hafıza formasyonunda önemli rol oynayan, dinamik bir prosestir. Yaşlı beyinde de, gelişmekte olan beyin gibi fonksiyonel nöron devrelerini oluşturan nöronlara dönüşen immatür hücreler vardır.^{30,31} Yaşlı beyin, azalmış rezervi ve nöron hasarının sınırlı kompanzasyonu nedeniyle kognitif fonksiyonların kaybına daha açıktır. Alzheimer hastalığında anestezi sonrası nöronlarda vakuolizasyon gözlenir. Hiperfosforile Tau proteininin birikimi ve AB (amiloid beta)'nin üretimi ve klirensi arasındaki dengesizlik, Alzheimer hastalığının nöropatolojik belirteçleridir. Fosforile Tau proteinleri ve AB, sinaps kaybına ve nöroapoptotik hücre ölümüne sebep olmaktadır.^{32,33} İzofluran AB üretiminde rol oynayan proteazları aktive ederek apoptotik hücre ölümünü hızlandırır.^{34,35}

PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

Etik ve legal nedenlerle anestezi ilişkili nörodejenerasyon konusunda klinik araştırma yapmak mümkün değildir. Anestezik ilaçlarla indüklenen

nöron ölümü; gümüş, flurojade-B, ve TUNEL boyama gibi birçok histolojik yöntemle gösterilmektedir.³⁵ Elektron mikroskopisiyle de apoptosisin klasik morfolojik karakteristikleri gözlenir.^{36,37}

Anesteziklerin potansiyel nörotoksik etkilerini araştırmak için kullanılan yöntemler:

1. Hayvan modelleri (In vivo)
2. Primer kültür ve organotipik kesit kültürü (In vitro)

Primer frontal kortikal kültür sistemleri ve organotipik kesit kültürleri memeli ve kemirgenlerden elde edilen dokulardan oluşturulur.³⁸⁻⁴⁰

FARMAKOGENOMİK/SİSTEM BİYOLOJİ YAKLAŞIMLAR

Farmakogenomik/sistem biyoloji yaklaşımların mRNA/DNA düzeyinde uygulanması (genomikler)

1. Mikroarrayler: Gen mikroarray tekniği, ölüm genlerinden hangilerinin anestezi kaynaklı apoptosiz ile ilişkili olduğunu saptamada kullanılır.³⁸
2. Doku örnekleri (in vitro in vivo)
3. Oligonukleotid mikroarrayler (in vivo in vitro)

Farmakogenomik/sistem biyoloji yaklaşımlarının protein düzeyinde uygulanması

1. Proteomikler³⁸
2. Western blot analizi (In vitro and in vivo)³⁸

İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

İZOFLURAN

2003 yılında Jevtovic-Todorovic ve ark. 7 günlük sıçan yavrularında 6 saat süren izofluran anestezisinden sonra apoptotik nörotoksiste geliştiğini bildirdiler. Bu çalışmada, maruziyetten 124 gün sonra sıçan yavrularında öğrenme ve hafıza problemleri geliştiği gözlenmiştir.⁴

Loepke ve ark. yavru fareler için izofluranın MAC değerini %2,26 olarak tanımlamıştır.⁴¹ Johnson ve ark izofluranı infant farelere 1 saat süreyle %2,2 saat süreyle %1,5 ve 4 saat süreyle %0,75 uy-

gulamışlar ve bu sub-MAC protokollerin önemli nöroapoptosise yol açtığını vurgulamışlardır.⁴² Yine Ma ve ark. ve Jovtovic –Todorovic ve ark. %0,75 izofluranın (0,33 MAC) yavru sıçan beyinde nöroapoptosisi tetiklediğini göstermişlerdir.⁴³

Loepke ve ark. 2009'da yaptıkları bir çalışmada neonatal farelerde uzamış izofluran maruziyeti nöronal dejenerasyona yol açmakla beraber, erişkin nöronal dansite ve ardışık öğrenme ve hafıza, spontan hareketlilikte da eksiklik gözlenmemiştir. Farelerde izofluran maruziyeti hipoglisemi ve progresif laktik asidoz gelişimine neden olarak mortalitede artışa yol açmıştır. Ancak neonatal hayvanlarda nöronal kaybın esas nedeni hipoglisemi gibi görünmemektedir.⁴⁴

HALOTAN

Sıçanlarda, prenatal gestasyonel 3. gün ve 17. günlerde halotan maruziyetinin öğrenmede gecikmeye neden olduğu, subklinik dozların ise sinaptik dansitede azalmaya yol açtığı gözlenmiştir.¹³

DESFLURAN

Desfluranın gelişmekte olan beyinde hipoksi-iskemi episodlarında ve domuzda hipotermik kardiyopulmoner bypass beyin iskemisi modelinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.^{45,46}

SEVOFLURAN

Neonatal farelerde sevofluranın gelişmekte olan nöronları beyin iskemisi süresince koruduğunu göstermektedir.⁴⁷ Satomoto ve ark. sevoflurana maruz kalan neonatal farelerde öğrenme problemlerinin yanı sıra, otizm benzeri sosyal davranış bozuklukları olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, %3 sevofluran'a 6 saat maruz bırakılan neonatal farelerde beyin öğrenme ve hafıza fonksiyonlarından sorumlu ekstrapokampal bölgesinde nöronal dejenerasyon gösterilmiştir.⁴⁸ Lu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, sevofluran anestezisi alan neonatal farelerde beta-amiloid protein düzeyinde artış gözlenmiştir.⁴⁹ Benzer şekilde, Dong ve ark. da sevofluranın apoptosisi indükleyerek, serebral amiloid beta düzeylerinde artışa yol açtığını göstermiştir (in vitro ve in vivo).⁵⁰

NİTRÖZ OKSİT

Culley ve ark. orta yaşlı sıçanlarda minimal anestezi konsantrasyonunda kısa süreli nitroz oksite maruziyet sonrası hafızada kalıcı hasar geliştiğini ortaya koydular.⁵¹ 7 günlük sıçan yavrularında izofluran, midazolam ve nitroz oksitten oluşan 'anestezik kokteyl' in geniş çaplı apoptotik nörodejenerasyona sebep olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Yine bu çalışmada ilginç olarak nitroz oksit tek başına kullanıldığında apoptosiste artış görülmemiştir.

XENON

Xenon nitroz oksit ve ketamin gibi bir NMDA reseptör antagonistidir. Xenon, glisin ile bağlanmak için yarışır ve non-kompetitif bir inhibisyon yapar.⁵² Xenon presantral ve postsantral gyrusta beyin kan akımını artırırken, talamus, se-rebellum ve kortekste azaltır.⁵³ Neonatal sıçanlarda 0,5 MAC xenonona 6 saat maruziyetin apoptotik nöronal ölümü artırmadığı, izofluran ve nitroz oksitin nörotoksik etkilerini azalttığı gösterilmiştir.¹³ Perinatal hipoksik iskemik ensefalopati modelinde 0,3 MAC xenon hipotermiyle beraber uygulandığında, potent nöroprotektif etki oluşturmuştur.⁵⁴ Xenon nöroprotektif etki açısından dexmedetomidin ile de sinerjistik etki-leşim içindedir.⁵⁵

KETAMİN

İlk olarak 1999 yılında, Ikonomidou ve ark.³ 7 günlük sıçanlarda ketaminin 20 mg.kg⁻¹ 7 kez uygulamasından 9 saat sonra geniş apoptotik dejenerasyon gözlemlenildi.³ Yine bir non -kompetitif NMDA reseptör antagonisti olan PCP'ye maruz bırakılan frontal kortekste apoptotik hücre ölümünün arttığı görülmüştür.⁵⁶

Slikker ve ark.¹³ 2007'de yaptıkları bir çalışmada, postnatal 5. günde 20-50 mcg.kg.sa⁻¹ i.v ketamin infüzyonu uygulanan rhesus maymunlarında 3 ve 24 saatlik anestezi sonrasında, nörotoksiste geliştiğini vurgulamıştır. Ketamin plazma düzeyinin 10 mcg olarak belirlendiği maymun frontal lob hücre kültüründe 2, 4, 6, 12, 24 saat ketamin maruziyeti sonrası, 6 saat maruziyet ve sonrasında sırasıyla nöronal hücre kaybı %30, %50 ve %70 olarak gözlenmiştir.³⁸

BENZODİAZEPİNLER

Neonatal sıçan yavrularında diazepamın 10-30 mg.kg⁻¹ ve klonezapamın 0,5-4 mg.kg⁻¹ dozlarında nöronal apoptosisi artırdığı belirtilmiştir.⁵⁷ Midazolamın 9 mg.kg⁻¹'a kadar olan dozlarının neonatal sıçanlarda nörodejenerasyonu artırmadığının gözlenmesine rağmen, midazolamın aynı dozda neonatal farelerde nöroapoptotik cevabı indüklediği gözlenmiştir.¹³

BARBİTÜRATLAR

Sıçan yavrularında pentobarbitalin 5-10 mg.kg⁻¹ ve fenobarbitalin 40-100 mg.kg⁻¹ dozlarında nöronal dejenerasyonda artış gözlenmiştir.¹³ Neonatal farede tiyopentalin 5-25 mg.kg⁻¹ dozu nörodejenerasyona yol açmamış, uzun dönem davranış bozukluğu ve öğrenmede gecikmeye neden olmuştur.⁵⁸ Erişkin sıçan modellerinde barbitüratların fokal beyin iskemisi modelinde nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir.¹³

PROPOFOL

Cattano ve ark. 5 günlük infant farelerde propofolün 50-200 mg.kg⁻¹ dozlarına maruziyet sonrasında nöroapoptosis geliştiğini gözlemlemişlerdir.⁵⁹ Propofolün 10 mg.kg⁻¹ dozuna maruziyet nörolojik sekele neden olmazken propofol 60 mg.kg⁻¹ doza maruziyet, ya da propofol 10 mg.kg⁻¹ + ketamin 25 mg.kg⁻¹ birlikte uygulandığında neonatal nöronal dejenerasyonun arttığı, erişkin farelerde spontan aktivite ve öğrenmenin bozulduğu görülmüştür.¹³

ETOMİDAT

Etomidatın erişkin hayvan modellerinde beyin iskemisinde nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir.¹³ Yenidoğan hayvanlarda ise bu konu henüz çalışılmaktadır.

DEXMEDETOMİDİN

Perinatal hipoksik iskemik ensefalopati sıçan modelinde in vitro ve in vivo enfarkt alanını azalttığı gösterilmiştir. Deksmetomidinin, %0,75 izoflurana 6 saat maruz kalan neonatal sıçan korteks, talamus ve hipokampusundaki apoptotik hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir.² Hipnoz için gerekli ED₅₀'nin 75 katı uygulamada bile nörotoksiste oluşturmamıştır.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Çocuklarda anestezi sonrası yapısal beyin değişikliği oluştuğunu gösteren klinik bir çalışma yoktur, ancak bir çok çalışmada anestezi sonrası gelişen davranışsal ve nörokognitif bozukluklara dikkat çekilmektedir.¹³ Anestezinin yol açtığı düşünülen bu davranış bozuklukları arasında, dikkat eksikliği, öğrenmede güçlük, ağlama-öfke nöbeti, uyku bozukluğu ve anksiyete sayılabilir. Bu bozukluklar çocukların %50'sinde erken postoperatif dönemde ortaya çıkmakta ve postoperatif 1. ayda önemli ölçüde azalmaktadır. Bu davranışsal ve nörokognitif bozuklukların mekanizması bilinmemekle beraber, altta yatan nedenin yapısal bir beyin anomalisinden çok, psikolojik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.¹³ Genel anestezi öncesi benzodiazepin ilavesinin çocuklarda davranışsal anormallikleri azalttığı gösterilmiştir.⁶⁰ Bu olası bir sitotoksik etiyolojiyle çelişmektedir. Prospektif randomize bir çalışmada, 117 nekrotizan enterokolitli yenidoğan laparotomi yada peritoneal drenaj için işleme alınmıştır. Hastaların sağkalım ve erken dönem sonuçları arasında fark bulunmamıştır.⁶¹ Konjenital kalp hastalığı olan ve açık kalp cerrahisine giden yenidoğan ve infantlar uzun süreli nörokognitif gelişimin değerlendirilmesi için takip edilmiştir. Bu konudaki en geniş kapsamlı çalışma "Boston Sirkülatuar Arrest" çalışmasıdır. Bu çalışmada arteriyel switch operasyonu geçiren yenidoğanlar, 8 yıl süreyle takip edilmiştir. Bu yenidoğanların nörogelişimsel test sonuçları normal populasyon limitlerinin biraz altındadır.⁶² Bu yenidoğanların nörolojik fonksiyonları, benzer kardiyak patolojiye sahip, neonatal ve infant dönemlerinden sonra opere edilen çocukların nörolojik fonksiyonlarıyla karşılaştırıldığında, sonuçlar benzer bulunmuştur.

Bazı anestezi ajanları ve klinik dozlarının nörogelişimsel etkileri dikkat çekicidir.

BENZODİYAZEPİNLER

Uzamış midazolam sedasyonu alan 45 hastalık bir retrospektif bir taramada midazolam 0,07 mg.kg⁻¹ ve 0,94 mg.kg.sa⁻¹ 38 gün süren sedasyon sonrası 5 hastada, sosyal iletişimde bozulma, distonik duruş, koreoatetoid hareketler saptanmıştır.¹³

BARBİTÜRATLAR

Fenobarbitale kısa süre maruz bırakılmış yenidoğanların, 8-14 yaşlarındaki zeka düzeyinde ve dikkat içerikli testlerdeki performanslarında, sağlıklı arkadaşlarına göre bir azalma gözlenmemiştir.¹³

KETAMİN

Ketaminin aşırı dozuna maruz kalan bir vaka serisinde yenidoğan ve küçük çocuklarda 24 saate kadar uzayan sedasyon gözlenmiştir. İzlemede, nörolojik sekel gelişimi belirtilmemiştir.⁶³

PROPOFOL

Propofol infüzyonu sonrası nörolojik performansla ilgili çeşitli olgu sunumları bildirilmiştir. 48 saat süreyle propofol sedasyonu alan intraserebral kanamalı hamile bir bayanda acil C/S sonrası, yenidoğanda bir anormallik gözlenmemiştir.⁶⁴ 24 saat ve üzeri 2,7 mg.kg.sa⁻¹ propofol infüzyonu alan vaka serilerinde de, propofole bağlı geliştiği düşünülen bir anormallik bildirilmemiştir.¹³

HALOTAN

Pediyatrik halotan anestezisi sonrası korku, öfke krizi, dikkat eksikliği, uyku düzeninde bozukluk, enürez ve anksiyete bildirilmiştir.⁶⁵

İZOFLURAN

Yaşları 3 hafta ile 19 yaş arasında değişen uzamış mekanik ventilasyon nedeniyle izofluran sedasyonu alan çocuklarda izofluranın kesilmesini takiben, hastaların %50'sinde geçici ajitasyon ve istem dışı hareketler geliştiği gözlenmiştir.⁶⁶

NİTRÖZ OKSİT

Gebeliğin 3. trimesterinde ve C/S sırasında nitroz oksite maruz kalan vaka serilerinde kas tonusunda artış, gülümsemede azalma ve kucaklanmaya direnç gözlenmiştir.¹³

PROTEKTİF ADJUVANLAR

Deneysel modellerde bazı maddelerin anestezi ilişkili nörodejenerasyona karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. L- karnitin,^{67,37} melatonin^{38,68} estradiol,² eritropoietin,² pilokarpin¹³ bunlardan bazılarıdır.

PREKLİNİK ÇALIŞMALARIN KLİNİK UYARLAMASINDA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

Anestezi ilişkili nörodejenerasyon konusunda prelinik bilgilerin yorumlanmasında ve kliniğe uyarlanmasında birtakım güçlükler söz konusudur. Hayvan çalışmalarında kullanılan intravenöz ajanların dozunun, klinikte kullanılan dozlardan çok yüksek olması; anestetik ilaca maruziyetin süresinin klinik olarak bu ajanların kullanım sürelerinin çok üstünde olması sayılabilir. Sinaptogenezin tepe yaptığı zaman dilimi hayvan türleri arasında farklılık gösterir. Paule ve ark. yaptığı bir çalışmada sıçanlarda NMDA reseptörlerinin kronik blokajı erişkin dönemde kognitif testlerde bozulma yaratırken, benzer bir tedavi protokolü maymunlarda değişikliğe neden olmamıştır.⁶⁹ İzofluran ve nitroz oksite uzamış maruziyetin neden olduğu hipotansiyon, hipoglisemi, hipoksi gibi sistemik etkiler hayvanlardaki beslenme alışkanlıklarında değişmeye neden olabileceği öne sürülmüş, ancak bu görüşte yapılan son çalışmaların ışığında terk edilmiştir.⁴⁴ Deneysel protokoller ve metodolojideki farklılıklar elde edilen değişken sonuçların yorumlanmasında zorluk yaratan diğer bir nedendir. Cerrahinin ve ağırlı uyaranın etkisi: Kemirgen çalışmalarında anestezi uygulaması ağırlı bir uyaranın varlığı olmaksızın yapılmaktadır. Cerrahi sırasında ağırlı uyaranlar, NMDA reseptörlerinde ve diğer eksituar reseptörlerde aktivasyona sebep olur. Teorik olarak cerrahi uyaran anestezi hasarı dengeleyebilir, oluşacak hasarın artışına da neden olabilir.

İLERİ ÇALIŞMALAR

Anesteziklerin hipnotik, analjezik, nörotoksik etki oluşturan mekanizmalarının aydınlatılması,

daha güvenli anestezi ajanlarının gelişimine yol açacaktır. İntravenöz emülsifiye izofluran, volatil izofluranla kıyaslandığında, tavşanlarda organ koruyucu etki göstermektedir.⁵² Bu gelişmeler sağlanana kadar yaygın kullanılan anestezi için nörotoksisite açısından bir 'güvenlik aralığı' belirlenmesi önemlidir. Spinal transmisyonun saatlerce inhibe edildiği spinal anestezide de lokal anestezi in vitro nöroapoptosis ile ilişkili bulunmuştur.² Gelecekte alfa 2 agonistlerinin rutin kullanımı sadece daha iyi bir analjezi sağlamak için değil, nöroproteksiye için de vazgeçilmez olacaktır.⁷⁰

Anestezi süresinin kısaltılması, anestezi planında uygulanabilir ise rejyonel anestezide yer verilmesi, GABA A agonisti ve NMDA reseptör antagonisti olan anestezi kombinasyonundan kaçınılması^{70,71} nöroprotektif olduğu bilinen ajanların önuygulaması ve anestezi kaynaklı nörodejenerasyonun mekanizmasına ve önlenmesine yönelik çalışmaların desteklenmesi şu an için yapılabilecek uygulamalardır.

Mart 2007'de FDA 'Anesthesia and Life Support Advisory Committee' bir bildiri yayınlamıştır. Bu bildiri de şu an için hayvan çalışmalarından elde edilen bulguların, insanlara uyarlanmasında verilerin yetersiz olduğu vurgulanmaktadır. FDA (Food Drug Administration) pediatrik anestezinin güvenilirliği için klinik araştırmaların desteklenmesi amacıyla Safety of Key Inhaled and Intravenous Drugs in Pediatrics (SAFEKIDS) adlı bir projenin ilk fazını başlatmıştır. Anesteziklerin ve cerrahinin pediatrik hastaların kognitif gelişim üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere geniş çaplı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg* 1990; 70 (2):160-7.
2. Sanders RD, Ma D, Brooks P, Maze M. Balancing paediatric anaesthesia: preclinical insights into analgesia, hypnosis, neuroprotection, and neurotoxicity. *Br J Anaesth* 2008; 101 (5): 597-609.
3. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999;283(5398):70-4.
4. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23(3): 876-82.
5. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973;1(7815):1267-71.

6. Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature* 1991;354(6348):31-7.
7. Laurie DJ, Seeburg PH. Regional and developmental heterogeneity in splicing of the rat brain NMDAR1 mRNA. *J Neurosci* 1994;14(5 Pt 2):3180-94.
8. Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol* 1983; 334:33-46.
9. D'Souza SW, McConnell SE, Slater P, Barson AJ. Glycine site of the excitatory amino acid N-methyl-D-aspartate receptor in neonatal and adult brain. *Br J Pharmacol* 1993; 108(4):1143-9.
10. Fukuda A, Mody I, Prince DA. Differential ontogenesis of presynaptic and postsynaptic GABA B inhibition in rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 1993;70(1):448-52.
11. Gaiarsa JL, Tseeb V, Ben-Ari Y. Postnatal development of pre and postsynaptic GABA B mediated inhibitions in the CA3 hippocampal region in the rat. *J Neurophysiol* 1995;73 (1):246-55.
12. Loepke AW, McGowan FX, Soriano SG. The toxic effects of anesthetics in the developing brain: The clinical perspective. *Anesth Analg* 2008;106(6):1664-9.
13. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg* 2008;106(6):1681-1707.
14. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol* 1978;4(4):345-56.
15. Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* 1979;3(1):79-83.
16. Hagberg H, Peebles D, Mallard C. Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(1):30-8.
17. Istaphanous GK, Loepke AW. General anesthetics and the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(3):368-73.
18. De Buck F, Deprest J, Van de Velde M. Anesthesia for fetal surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(3):293-7.
19. Oppenheim RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:453-501.
20. Chan WY, Lorke DE, Tiu SC, Yew DT. Proliferation and apoptosis in the developing human neocortex. *Anat Rec* 2002;267(4):261-76.
21. Khazipov R, Khalilov I, Tyzio R, Morozova E, Ben-Ari Y, Holmes GL. Developmental changes in GABAergic actions and seizure susceptibility in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2004;19(3):590-600.
22. Muller D, Wang C, Skibo G, Toni N, Cremer H, Calaora V, et al. PSA-NCAM is required for activity induced synaptic plasticity. *Neuron* 1996;17(3):413-22.
23. Wang C, Sadovova N, Hotchkiss C, Fu X, Scallet AC, Patterson TA, et al. Blockade of Nmethyl D asoartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture. *Toxicol Sci* 2006;91(1):192-201.
24. Lu LX, Yon JH, Carter LB, Jevtovic Todorovic V. General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain. *Apoptosis* 2006;11(9):1603-15.
25. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischill D, Govindarajulu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Nat Acad Sci* 2002;99(23):15089-94.
26. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10(3):381-9.
27. Dudek H, Datta SR, Franke TF, Birnbaum MJ, Yao R, Cooper GM, et al. Regulation of neuronal survival by the serine-threonine protein kinase Akt. *Science* 1997;275(5300):661-5.
28. Yon JH, Daniel-Johnson J, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience* 2005;135(3):815-27.
29. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Star JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004;3 (4): 369-82.
30. Mrak RE, Griffin ST, Graham DI. Aging associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56(12):1269-75.
31. Tanzi RE. The synaptic A beta hypothesis of Alzheimer disease. *Nat Neurosci* 2005;8 (8): 977-9.
32. Tanzi RE. Tangles and neurodegenerative disease: a surprising twist. *N Eng J Med* 2005;353(17):1853-5.
33. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfille P, Culley DJ, Crosby G, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology* 2006;104(5):988-94.
34. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Moir RD, Xia W, Culley DJ, et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta protein accumulation. *J Neurosci* 2007;27(6):1247-54.
35. Jevtovic-Todorovic V, Olney JW. PRO: Anesthesia induced developmental neuroapoptosis: status of evidence. *Anesth Analg* 2008; 106(6):1659-63.
36. Dikranian K, Ishimaru MJ, Tenkova T, Labruyere J, Qin YQ, Ikonomidou C, et al. Apoptosis in the in vivo mammalian forebrain. *Neurobiol Dis* 2001;8(3):359-79.
37. Wang C, Slikker W. Strategies and experimental models for evaluating anesthetics: Effects on the developing nervous system. *Anesth Analg* 2008;106(6):1643-58.
38. Wang C, Sadovova N, Fu X, Schmued L, Scallet A, Hanig J, et al. The role of the N-methyl-D-aspartate receptor in ketamine-induced apoptosis in rat forebrain culture. *Neuroscience* 2005;132(4):967-77.
39. Wang C, Anastasio N, Popov V, Leday A, Johnson KM. Blockade of N methyl D aspartate receptors by phencyclidine causes the loss of corticostriatal neurons. *Neurosci* 2004;125(2):473-83.
40. Slikker W, Paule MG, Wright LK, Patterson TA, Wang C. Systems biology approaches for toxicology. *J Appl Toxicol* 2007;27(3):201-17.
41. Loepke AW, McCann JC, Kurth CD, McAuliffe JJ. The physiologic effects of isoflurane anesthesia in neonatal mice. *Anesth Analg* 2006;102(1):75-80.
42. Jonhsson SA, Young C, Olney JW. Isoflurane induced neuroapoptosis in the developing brain of non-hypoglycemic mice. *J Neurosurg Anesth* 2008;20(1):21-8.
43. Ma D, Williamson P, Januszewski A, Nagoro MC, Hassain M, Ong LP. Xenon mitigates isoflurane induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology* 2007;106(4):746-53.
44. Loepke AW, Istaphanous GK, McAuliffe JJ 3rd, Miles L, Hughes EA, McCann JC, et al. The effects of neonatal isoflurane exposure in mice on brain cell viability, adult behavior, learning, and memory. *Anesth Analg* 2009;108(1):90-104.
45. Kurth CD, Priestley M, Watzman HM, McCann J, Golden J. Desflurane confers neurologic protection for deep hypothermic circulatory arrest in newborn pigs. *Anesthesiology* 2001;95(4):959-64.
46. Loepke AW, Priestley MA, Schultz SE, McCann J, Golden J, Kurth CD. Desflurane improves neurologic outcome after low-flow cardiopulmonary bypass in newborn pigs. *Anesthesiology* 2002;97(6):1521-7.
47. Loepke AW, Albers E, Miles L, McCann JC, Joseph B, Vorhees C. Sevoflurane protection during brain hypoxia-ischemia in neonatal mice is sustained into adulthood. *Anesth Analg* 2007;107:S-201.
48. Satomoto M, Satoh Y, Terui K, Miyao H, Takishima K, Ito M, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology* 2009;110(3):628-37.

49. Lu Y, Wu X, Dong Y, Xu Z, Zhang Y, Xie Z. Anesthetic sevoflurane causes neurotoxicity differently in neonatal naive and Alzheimer disease transgenic mice. *Anesthesiology* 2010;112(6):1404-16.
50. Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Xia W, Marcantonio ER, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch Neurol* 2009;66(5):620-31.
51. Schmitt EL, Baum VC. Nitrous oxide in pediatric anesthesia: friend or foe? *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(3):356-9.
52. Servin FS. Update on pharmacology of hypnotic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21(3):473-7.
53. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Neef P, Rossaint R. Autonomic cardiac control with xenon anesthesia in patients with cardiovascular risk. *Br J Anaesth* 2008; 100(5):605-11.
54. Martin JL, Ma D, Hossain M, Xue J, Sanders RD, Franks NP, et al. Asynchronous administration of xenon and hypothermia significantly reduces brain infarction in the neonatal rat. *Br J Anaesth* 2007;98(2):236-40.
55. Rajakumaraswamy N, Ma D, Hossain M, Sanders RD, Franks NP, Maze M. Neuroprotective interaction produced by xenon and dexmedetomidine on in vitro and in vivo neuronal injury models. *Neurosci Lett* 2006; 409(2):128-33.
56. Lois F, De Kock M. Something new about ketamine for pediatric anesthesia? *Curr Opin Anesthesiol* 2008;21(3):340-4.
57. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 2000;287(5455): 1056-60.
58. Fredriksson A, Pontén E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology* 2007;107(3):427-36.
59. Cattano D, Young C, Straiko MM, Olney JW. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth Analg* 2008;106(6):1712-4.
60. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Hofstadter MB. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* 1999;90(3):758-65.
61. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354(8):2225-34.
62. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(5):1385-96.
63. Gren SM, Clark R, Hostetler MA, Cohen M, Carlson D, Rothrock SG. Inadvertent ketamine overdose in children. Clinical manifestations and outcome. *Ann Emerg Med* 1999;34(4pt1): 492-7.
64. Bacon RC, Razis PA. The effect of propofol sedation in pregnancy on neonatal condition. *Anesthesia* 1994;49(12):1058-60.
65. Modvig KM, Nielson SF. Physiological changes in children after anesthesia: a comparison between halothane and ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977;21(6):541-4.
66. Arnold JH, Truog RD, Rice SA. Prolonged administration of isoflurane to pediatric patients during mechanical ventilation. *Anesth Analg* 1993;76(3):520-6.
67. Bohles H, Evangelidou A, Bervoets K, Eckert I, Sewell A. Carnitine esters in metabolic disease. *Eur J Pediatr* 1994;153(7 Suppl 1):57-61.
68. Yon JH, Carter LB, Reiter RB, Jevtovic Todorovic J. Melatonin reduces the severity of anesthesia induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis* 2006;21(3):522-30.
69. Soriano SG, Ananad KJS. Anesthetics and brain toxicity. *Curr Opin Anesthesiol* 2005;18(3):293-7.
70. Boztuğ N, Ünüver Temel Y. [Dexmedetomidine in neuroanesthesia]. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006;4(3):121-30.
71. Eroğlu A, Öksüz H, Şenoğlu N, Doğan Z, Yıldız H. [Comparative effects of subanesthetic ketamine with desflurane, sevoflurane and propofol on perioperative hemodynamic, postoperative recovery and cognitive function]. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2009; 7(2):60-6.