

# Pediyatrik İntravenöz Anestezikler

## PAEDIATRIC INTRAVENOUS ANAESTHETICS

Dr. G. Enver ÖZGENCİL,<sup>a</sup> Dr. Özlem S. CAN,<sup>a</sup> Dr. K. Sanem ÇAKAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Anestezi pratiğinde kullanılan intravenöz anestezik ajanların etki mekanizmaları, klinik kullanımları, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri çok geniş kapsamlı bir konudur. Bu ajanların pediyatrik yaş gruplarındaki kullanımları ise başlı başına bir uzmanlık alanıdır. Bu derlemede intravenöz anestezik ajanların pediyatrik hastalardaki özellikleri kısaca tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İntravenöz anestezikler, pediyatrik hastalar

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005, 3:42-50**

### Abstract

The effects, clinical usage, pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenous anaesthetic agents used in anaesthesia practice is an extensive issue. The use of these agents in paediatric patients is a field of specialization on its own. In this review the characteristics of intravenous anaesthetic agents in paediatric patients is discussed briefly.

**Key Words:** Intravenous anaesthetics, paediatric patients

**S**on 10 yılda intravenöz (iv) anesteziklerin geniş kullanımı, ilaçların kinetik ve dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasına, aynı zamanda iv anesteziklerin infüzyon dozunu tam olarak titre edebilen ve aktarabilen infüzyon sistemlerinin gelişmesine yol açmıştır.<sup>1</sup>

Topikal anestezik maddelerin kullanıma girmesi, iv anesteziklerin pediyatrik hasta gruplarında da, rahatlıkla kullanılmasını sağlamıştır. Ağrısız damar yolu açılmasından sonra, iv indüksiyonun çocuklarda inhalasyon ile indüksiyondan daha az psikolojik sekel oluşturduğu bilinmektedir. Buna ek olarak, iv anestezik kullanımı ile inhalasyon ajanlarının hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi azaltılmakta ve çalışma alanının kirlenmesi daha az olmaktadır.<sup>2</sup>

### Propofol

Çocuklarda ilk olarak 1985'te %1 lipid emülsiyonunda kullanılmıştır. Günümüzde propofol ile ilgili deneyimlerin artması ile bu ajanın avantaj ve dezavantajları net bir şekilde ortaya konmuşsa da; farmakolojik özellikleri ve fiyat-etkinlik ilişkileri konularında araştırmalar halen devam etmektedir.<sup>3</sup>

Propofol başlangıçta Cremophor EL içinde hazırlanmış; ancak bu preparatın kullanılması ciddi enjeksiyon ağrısı ve anaflaktik reaksiyonlara neden olmuş, bu sebeple klinikte kullanımdan kaldırılmıştır. 1982 yılında uzun zincirli trigliseritlerden oluşan lipid emülsiyonda %1'lik propofol (Diprivan) klinik kullanıma sunulmuştur. Ancak, bu formülasyonda da çok sayıda hastada enjeksiyon ağrısı tespit edilmiştir. Daha sonra, yoğun bakım ünitesindeki çocuklarda, propofol infüzyonunun sedasyon amacı ile uzun süre kullanımında lipid yükü oluşması, önemli bir problem olarak gündeme gelmiştir.

Son zamanlarda 3 yeni formül üzerinde durulmaktadır.<sup>2</sup>

Geliş Tarihi/Received: 01.03.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. G. Enver ÖZGENCİL  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA  
ozgencil@isnet.net.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

1) %1 Lipuro B Braun Melsungen, Germany (%1 lipuro preparatında daha az enjeksiyon ağrısı tespit edilmiştir.)

2) %2 Lipuro B Braun Melsungen, Germany (%10 emülsiyon içinde olup uzun ve orta zincirli trigliseritler içerir.)

3) %2 propofol preparatı (ZENECA) 4 mg/kg da %1'lik propofolün özelliklerine benzer. İndüksiyon süresi kısadır. Manuel ventilasyon için mükemmel koşullar sağlamıştır, %1 ve %2'lik propofol preparatlarının indüksiyon özelliklerini benzer bulmuştur.<sup>3</sup>

### Etki mekanizması

Propofolün etki mekanizması kesin olarak belli değildir. Santral sinir sistemine etkisinin, GABA klorür reseptör kompleksi ile etkileşimi yoluyla olduğu düşünülmektedir. Propofolün, nikotinik asetilkolin reseptörlerinin kanal açılım süresini kısalttığı bulunmuştur.<sup>1</sup> Ayrıca propofol; insan serebral korteks dokusunda sodyum kanallarını kapatır, bu da ortalama fraksiyonel kanal açılma zamanında azalmaya neden olur. Propofol, lipofilik olması nedeni ile lipofilik lizofosfatid reseptörleri ile etkileşebilir ve lizofosfatid sinyallerini etkileyebilir. Lizofosfatidin vazokonstriksiyona yol açması, propofolün vazodilatatör etki mekanizmasını açıklayabilmektedir.<sup>2</sup>

Propofolün farmakokinetik profili; kandan dokulara hızlı dağılımı, hızlı metabolik klirens ve periferik kompartmanlardan plazmaya geri dönüşün yavaş olması ile karakterizedir. Metabolik klirens tiyopentalden 10 kat fazladır. Propofolün metabolizması karaciğerde başlar, metabolik klirensinin karaciğer kan akımını geçmesi, propofolün aynı zamanda ekstrahepatik klirens uğradığı varsayımını doğurur.<sup>1</sup> Propofolün çocuklarda farmakokinetiği ile ilgili farklı çalışmalar olmakla birlikte, bu çalışmalar; sağlıklı çocuklarda yetişkinlere oranla; merkezi dağılım hacminin daha büyük, vücuttan toplam klirensin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar Marsh ve ark.nın bilgisayar kontrollü infüzyon çalışması ile desteklenmiştir.<sup>4</sup> Sonuçta; hesaplanan merkezi dağılım hacmi yetişkinlere oranla %50 daha fazla-

dır. Propofol klirensi yetişkinlere oranla, çocuklarda daha yüksektir (34.3 ml/kg/dak > 2.4 ml/kg/dak).<sup>1</sup>

### Farmakodinamik özellikler

**İndüksiyon özellikleri:** Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da propofol hızlı anestezi oluşumuna yol açar ve derlenme süresi hızlı ve önceden tahmin edilebilir özelliktedir. Premedikasyon uygulanmayan sağlıklı çocuklarda anestezi indüksiyonu için gerekli bolus doz yetişkin dozundan daha fazladır.<sup>5</sup> Önerilen bolus doz 2.5-3.5 mg/kg'dır. Daha küçük yaş gruplarında daha yüksek doza ihtiyaç vardır. Premedikasyon doz gereksinimini azaltır.<sup>1</sup> Tiyopentalin propofole eşit doz oranı 2.5:1 olarak bildirilmiştir. Ancak bu dozda enjeksiyon ağrısı oranı %24-85'tir. Enjeksiyon ağrısını azaltmak için çocuklarda en pratik yöntem 0.2 mg/kg'lık lidokainin propofolden hemen önce uygulanması ise de 3 yaşından küçük çocuklardaki bu konudaki veriler sınırlıdır. 1-6 ay arasındaki yenidoğanlarda gerek duyulan indüksiyon dozu, büyük çocuklara oranla %25 daha fazladır. Bir aylık sağlıklı çocuklarda 3 mg/kg propofol, tiyopental ve halotana göre daha düşük morbidite ile birlikte bulunmuştur.<sup>5</sup>

Propofolün santral sinir sistemi etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Propofol anestezisi sırasında, subkortikal kaynaklı olduğu düşünülen distonik ve koreiform istemsiz hareketlerin oranı %15-75 olup, anestezi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Propofolün antikonvülzan olduğu bilinmesine rağmen epileptik hastalarda kullanımı tartışmalıdır.<sup>1</sup>

**Kardiyopulmoner etkiler:** Çocuklarda propofol indüksiyonunun ardından ortalama arteriyel basınçtaki düşüş, tiyopental indüksiyonunu izleyen arteriyel basınçtaki düşüşten daha yüksektir (%15-30 > %5-21) ve hipotansiyon taşikardi ile telafi edilemez.<sup>1</sup>

Propofolün baroreseptör refleksi yok ettiği ve baroreflaks hassasiyetini bozmadan, belli bir kalp atış hızında arteriyel basıncın düşmesine neden olduğu ileri sürülmektedir.<sup>1,2</sup> Strabismus gibi yük-

sek vagal stimülasyonla birlikte olan operasyonlarda propofol, süksinilkolin ve opioidler gibi diğer vagotonik ilaçlarla beraber şiddetli bradikardi yapar. Çocuklar ve yetişkinleri inceleyen 65 klinik araştırma raporları (ki bunlardan 19'u kontrollü klinik çalışmadır) biraraya getirilip analiz edildiğinde klinik sonuçlar şunlardır:

-Alfentanil ilave edilen hastalarda bradikardi daha şiddetlidir.

-Bradikardi potansiyel olarak asistoliye dönüşebilir.

-Asistoli için ölçülen. Tedavi gerektiren olgu sayısı (Number-Needed to treat) 1/660'dır.<sup>2</sup>

Doppler ekokardiyografi ile yapılan inceleme sonuçlarında propofol ile:

-Sistemik vasküler rezistans %15-20 düşmüştür.

-Atım hacmi indeksindeki değişiklik %12↑-%13↓ arasında değişmektedir.

-Kardiyak indeks %10-15 arasında değişmektedir.<sup>2</sup>

Propofolden kaynaklanan hipotansiyon mekanizmaları karmaşıktır;

-Periferik vazodilatasyon,

-Sempatik deşarjda azalma,

-Miyokardiyal kontraksiyonunun deprese olmasına bağlanabilir.<sup>1</sup>

Propofolün kardiyovasküler etkileri pik arteriyel konsantrasyonla ilgilidir. Bu nedenle bolus doz yerine infüzyonla, söz konusu etkiler en aza indirilebilir.<sup>2</sup>

Solunum sistemine etkileri:

-Ventilasyonu baskılar,

-İndüksiyonun ardından geçici apne görülür (%13-50),

-Tidal volüm ve solunum hızı düşer,

-End-tidal CO<sub>2</sub> artar.<sup>1,2</sup>

Propofol farengeal ve laringeal refleksi baskıladığından larengeal maske uygulamasında kullanışlıdır.<sup>1</sup>

### Anestezi idamesi

Anestezi idamesinde propofol kullanışlı bulunmuştur. Browne ve ark. propofol ve alfentanil total iv anestezisinin manuel infüzyonunda, ED50-ED95 değerlerini 7.5 mg/kg/saat ve 10.5 mg/kg/saat olarak bulmuşlardır.<sup>6</sup> İnfüzyon oranları yetişkinlerde kullanılması gereken oranların 2 katıdır. Bununla birlikte, etkili kan konsantrasyonları çocuklar ve erişkinlerde benzer bulunmuştur. Söz konusu dozlarda hemodinami nispeten dengelidir. Bu araştırmacıların önerdiği ve çocukların %95'inde rahatsız eden uyarılara karşı cevabı önlemek için tavsiye edilen doz aşağıdaki gibidir.

### Anestezi başlangıcı

5 µg/kg Alfentanil,

1.3-1.5 mg/kg propofol yükleme dozu.

### Anestezi devamı

50 µg/kg/saat Alfentanil,

10 dk. boyunca 13-15 mg/kg/saat propofol,

Daha sonra 8-10 mg/kg/saat propofol.

Propofolün bilgisayar kontrollü infüzyonu kullanılarak yapılan çalışmalarda, farklı ırklarda farklı dozların gerektiği saptanmıştır. Örneğin beyaz ırkta indüksiyon dozu 2.8-5.1 mg/kg, infüzyon dozu ortalama 25.6 mg/kg/saat olarak tespit edilmiş; buna karşın Çinli çocuklarda infüzyon dozu ortalama 28.4 mg/kg/saat bulunmuş ancak bu farklılığa bilimsel bir açıklama getirilememiştir.<sup>2</sup>

Propofol ile yapılan çalışmalarda sonuçlar:

-Propofol, indüksiyonda tiyopental ile karşılaştırıldığında (aynı inhalasyon ajanı ile) daha hızlı derlenme sağlar.<sup>7</sup>

-İndüksiyonda propofol, idamede propofol kullanılan grup, indüksiyonda tiyopental, idamede halotan kullanılan gruba göre daha hızlı derlenme sağlamakla birlikte, derlenme odasından ayrılma ve hastaneden taburcu olma süresinde fark bulunmamıştır.<sup>8</sup>

-Propofol ile TİVA uygulandığında postoperatif bulantı-kusma insidansının azaldığı bulunmuştur. Ancak, propofolün antiemetik meka-

nizması, efektif dozu ve antiemetik etki süresi açık değildir. Gerçekten de birçok çalışmada, propofolün diğer antiemetiklere göre herhangi bir üstünlüğü saptanamamıştır.<sup>7-9</sup>

-Propofol ile halojenli anesteziplerden daha fazla okülokardiyak refleks insidansı saptanmıştır.<sup>10</sup> 6-16 yaş grubunda 120 olguda propofol + remifentanil ile sağlanan TİVA ve sevofluran + remifentanil karşılaştırılmış ve hemodinamik parametreler, derlenme karakterleri, taburcu olma zamanı ve yan etkiler bakımından her iki yöntem benzer bulunmuştur. Tek fark, TİVA rejiminden sonra derlenme zamanının daha kısa olmasıdır.<sup>10</sup>

Vardi ve ark. pediyatrik yoğun bakım ünitesinde propofol ve ketamin + midazolam + fentanil'i karşılaştırmışlar ve sonuçta her iki yöntemin de efektif olduğunu bildirmişlerdir.<sup>9</sup> Propofol ile uyanmanın daha hızlı, düz ve stabil olmasına karşın, solunum depresyonu insidansı bu grupta daha fazla görülmüştür.

Son yıllarda ameliyathane dışında çeşitli tanısal ve tedavi edici uygulamalar nedeniyle, çocuklarda anestezi ve sedasyon için talep artışı görülmektedir. Propofolün, pediyatrik yaş grubunda bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRI), kardiyak kateterizasyon, radyoterapi ve çeşitli kısa invazif onkolojik girişimler için sedasyonda etkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>11-13</sup> MRI ile görüntüleme de önceden tahmin edilebilirlik, hızlı başlangıç, çabuk derlenme, düşük bulantı kusma riski nedeni ile propofole büyük ilgi vardır. Frankville bu amaçla 2 mg/kg ve takiben 6 mg/kg/saat infüzyon dozunu önermektedir.<sup>14</sup>

MRI ile görüntüleme maliyet açısından propofol ve tiyopental karşılaştırıldığında, propofol ile maliyet artışı, postoperatif hemşirelik bakım zamanı ve ücretinin belirgin olarak daha az olması ile dengelenmiştir.<sup>15</sup>

### Yoğun bakım ünitesi

İngiltere'de propofol tüm pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde terkedilmiş olup, Kuzey Amerika'da halen kullanılmaktadır.<sup>16</sup>

Özel durumlar:

-İn vitro ve in vivo çalışmalar propofolün malign hipertermili hastalarda güvenilir olduğunu bildirmiştir.<sup>2</sup>

-Propofol 13 porfirialı hastada güvenle kullanılmıştır.<sup>2</sup>

-Propofolün istenmeyen bir etkisi de, kullanımından sonra enfeksiyon tehlikesidir. Preparat antimikrobial maddeler içermediğinden uygulama süresince sıkı antiseptik tekniklere uyulmalıdır. Ayrıca, propofol kullanımından sonra immünolojik testlerle ispatlanmış anaflaksi olguları bildirilmiştir.<sup>2</sup>

### Ketamin

Ketamin disosiyatif bir anesteziktir; ancak yeni bir ajan değildir. İlk kullanımı 1965 yılındadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar; ketamin izomerlerinin farmakolojisinin anlaşılmasını ve bunun yanında, ketaminin etki mekanizmasının, analjezi ve sedasyondaki rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Ketaminin S (+) ve R (-) ketamin olarak iki enantiyomeri olup, kullanılan farmakolojik formülünde her iki enantiyomerin dengeli karışımı bulunmaktadır. S (+) ketamin, R (-) ketaminden daha güçlüdür ve daha yüksek klirens sahiptir. Aynı zamanda, S (+) ketamin sonrası derlenme daha hızlı ve psöşik reaksiyon insidansı daha azdır.<sup>17</sup>

Ketamin analjezik etkisini N-Metil D aspartat reseptörleriyle nonkompetitif antagonizma ile ve opioid  $\mu$  reseptörleri aracılığıyla yapar. Analjezi, supraspinal ve spinal komponentleri içerir. Sistemik ve spinal her iki yolla kullanımında psikomimetik etkisinden ise,  $\sigma$  reseptörleri ile etkilenimi sorumludur.<sup>18</sup>

### Farmakokinetik etkileri

Ketamin proteine düşük derecelerde bağlanır (%12). Lipid çözünürlüğü yüksektir ve bunun sonucunda vücutta geniş bir alana dağılır.<sup>1</sup> Ketaminin iv ve im bolus dozlarının etkileri çocuklarda 100 dk. iken, yetişkinlerde 153 dk.dır. Ketaminin intramüsküler enjeksiyon sonrası absorpsiyonu

çocuklarda erişkinlerden daha hızlıdır.<sup>18</sup> Ayrıca, iv enjeksiyon sonrası da ketaminin aktif bir metaboliti olan norketamin konsantrasyonlarının çocuklarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>2</sup>

Subanestezik doz ketamin infüzyonu (2 mg/kg/saat) ve midazolam kombinasyonunun, çocuklarda kardiyak cerrahi sonrası yeterli sedasyon ve analjezi oluşturduğu bildirilmektedir.<sup>19</sup>

### Farmakodinamik etkileri

Çocuklarda kardiyovasküler depresyona neden olmaması, bu ajanın konjenital kalp hastalığına sahip olgularda güvenle kullanılmasını sağlamıştır.<sup>2</sup> Sonuçta ortaya çıkan hemodinamik etki, büyük olasılıkla direkt negatif inotropik etki ve santral sempatik stimülasyonun arasındaki dengenin sağlanmasıdır. Bununla birlikte pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistans ketamin uygulanmasını takiben artabilir. Üst havayolu kas tonusu devam etse de havayolu reflekslerinin korunma garantisi yoktur; aspirasyon tehlikesine karşı tetikte olunmalıdır. Diğer yandan ketamin karbondioksit cevabı eğrisini deprese eder.<sup>18</sup> Bronşiyal düz kasları gevşetirken, havayolu sekresyonlarını artırır. Büyük olasılıkla NMDA reseptörleri ile etkileştikten, diğer iv ajanların aksine subanestezik plazma konsantrasyonlarında potent bir analjeziktir.<sup>1</sup> Derlenme yavaştır; ve kötü rüyalar ve halüsinasyonlarla birlikte. Bu etki çocuklarda daha sıktır.<sup>18</sup>

Ketamin intrakranial basıncı artırır. Serebrovasküler hastalığı olanlardaki kullanımında dikkatli olunmalıdır.<sup>1</sup> Ketamin kardiyak kateterizasyon laboratuvarlarında, radyoloji ünitelerinde, radyoterapi ve yanık ünitelerinde diagnostik ve terapötik işlemlerde sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılmaktadır.<sup>18</sup> Ng ve ark. 500 acil pediatrik girişimde ketamin kullanmış ve etkili olduğunu bildirmiştir. Bu araştırmacılar ketaminin; propofolün istenmeyen etkilerini de azalttığını bildirmişlerdir.<sup>20</sup>

Kim ve ark. yaptıkları pilot çalışmada disosiyatif dozda iv ketamin verdikleri çocuklarda (1.5 mg/kg/dk.) iv uygulamada, bu dozun üzerinde hipoventilasyon gördüklerini, ancak respiratuar depresyon görmediklerini bildirmişlerdir.<sup>21</sup> Jobeir

ve ark. kardiyak kateterizasyon yaptıkları 154 hastada, düşük dozda ketamin ve midazolamı güvenle kullanmışlardır.<sup>19</sup>

Pees ve ark. yenidoğan ve çocukların kardiyak kateterizasyonunda R ketamin ve S ketamini karşılaştırmışlar ve S ketaminin daha efektif olduğunu, ancak diagnostik ve girişimsel işlemlerde ağır yan etkilerin R ketamin grubunda daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir.<sup>22</sup>

Ketamin vücutta farklı yollardan kullanılabilir. İntramüsküler kullanımda biyoyararlanım %93'tür. Sedasyon amacı ile oral, rektal ve intranasal kullanılabilir.<sup>1,2</sup>

### Eltanolan

Steroid yapıda iv anestezi ajanıdır. pH: 8, suda çözünmeyen bir progesteron metabolitidir. Propofol ile karşılaştırıldığında daha az ağrıya ve indüksiyonda daha az apneye neden olur. Arteriyel basıncı düşürür. Propofolden 3.2, tiyopentalden 6 kez daha potenttir.<sup>23</sup> İndüksiyon dozu 1 mg/kg olup, indüksiyon yumuşak, hemodinami stabildir.<sup>24</sup> Enjeksiyon ağrısı yoktur. Bununla birlikte çocukların %31'inde kabul edilemez düzeyde ürtiker ve kutanöz rash oluşturması nedeniyle 1966'da klinik araştırmalardan geri çekilmiştir.

### Opioidler

İv anestezide primer ajan olan opioidler, genel anestezide ilave olarak kullanıldığı gibi kardiyak cerrahide çok yüksek dozda primer anestezi ajanı olarak da kullanılabilir.<sup>1,2</sup>

#### Fentanil:

1960 yılında daha etkin, doku spesifik bir opioid geliştirmek amacı ile sentezlenmiştir ve günümüzde hala popüler bir ajan olarak kabul görmektedir. Ancak primer ajan olarak kullanıldığında etkisi yetersiz kalabilirken, yüksek dozda kullanıldığında ortaya çıkan uzamış etkileri dezavantaj teşkil eder.<sup>1</sup>

Yeni opioidler geliştirmek için gösterilen çalışmalarda amaç;

- Hızlı indüksiyon,

- Daha güçlü etki,
- Minimal kardiyovasküler etki,
- Hızlı derlenme,
- Minimal postoperatif yan etki sağlamaktır.<sup>25</sup>

### Sufentanil

Fentanilden 10 kat daha potenttir. Etkisinin maksimuma ulaşması fentanil ile benzerdir. Etki yeri ve plazma arasındaki dengeye ulaşma yarı ömrü 5-6 dk.dır. Bu süre, fentanilin dengeye ulaşma zamanına eşittir. Fentanilden 2 kat daha fazla lipid çözünürlüğüne sahiptir.<sup>26</sup> Bu nedenle opioid reseptörlerine daha sıkı bağlanır ve dağılım hacmi daha düşüktür. Böylece fentanile göre daha kısa etki süresine sahiptir.

Fentanil ile farklı yaş gruplarında yapılan bir çalışmada, neonatal yaş grubu en fazla beklenmeyen ilaç yan etkisi görülen ve ilaç dozu seçiminin en zor olduğu yaş grubu olarak belirlenmiştir.<sup>2</sup>

2-8 yaş arasında normal çocuklarda yapılan diğer bir farmakokinetik çalışmada, sufentanil klirensi yetişkinlere nazaran 2 kat hızlı bulunmuştur. Doz çalışmalarında ise sufentanil dozu, vücut ağırlığı baz alındığında yetişkinlerin 1.5 katı, vücut alanı hesaplandığında ise aynı olduğu gösterilmiştir.<sup>26</sup>

Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda yapılan bir başka çalışmada sufentanil klirensi, dağılım volümü ve yarı ömrü, sağlıklı kontrol grubundan farklı değildir.<sup>26,27</sup>

### **Farmakodinamik etkileri**

Kardiyak cerrahide, neonatal yaş grubunda yüksek doz sufentanil, ağırlıklı anestezi ve ilave postoperatif opioid infüzyonu, halotan ve morfin anestezisine göre, ağrı ve stres yanıtı baskılamada daha iyi bulunmuştur. İnfantlardaki kardiyak cerrahide sufentanil ile fentanil, anestezi indüksiyonunda kullanıldığında benzer hemodinamik yanıtlar elde edilmiştir (fentanil dozu 50-75 µg/kg, sufentanil dozu 5-10 µg/kg).<sup>28</sup>

4-12 yaş aralığındaki çocuklarda, açık kalp cerrahisinde sufentanil tek başına kullanıldığında, kardiyovasküler ve hormonal cevabı baskılamada güvenilir bulunmamıştır. Ancak, sufentanil ve

midazolamın bilgisayar yardımıyla uygulaması kardiyak cerrahide yararlı bulunmuştur.<sup>29</sup>

### **Alfentanil**

Fentanilden 5 kez daha az potent olup, lipid çözünürlüğü daha az olduğundan, nonreseptör beyin dokusunda daha az tutulmaktadır.<sup>1</sup> Hızlı başlangıç, kısa etki süresi ve minimal birikme özellikleri, anestezi uygulamasında kolaylık sağlar. Plazma-beyin arasında dengelenme yarı ömrü 1.1 dk. iken, fentanilde bu süre 6.4 dk.dır. Kan beyin bariyerine hızlı penetrasyonu, fizyolojik pH da düşük iyonizasyon ile ilgilidir. Fentanil ile kıyaslandığında, alfentanilin plazma proteinlerine bağlanması doku proteinlerine bağlanmasından fazladır. Eliminasyon yarı ömrü fentanilden kısa, klirensi daha düşüktür.<sup>2</sup> Alfentanil, remifentanilden önce kısa girişimlerde opioid seçenek olarak tercih ediliyordu. Metabolizması sufentanile benzer şekilde, oksidatif N-dealkilasyon ve O-demetilasyon, aromatik hidroksilasyon ve eter glukuronid formasyonu ile başlıca karaciğerde olur ve %1'den azı idrarla atılır.<sup>1</sup>

Çocuklarda erişkinle kıyasla daha küçük dağılım ve eliminasyon yarı ömrü vardır. Ancak bu konudaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Davis ve ark. alfentanilin farmakokinetik özellikleri açısından karaciğer ve renal transplantasyonlu çocuklar ile normal çocuklar arasında fark bulamamışlardır.<sup>30</sup> Prematür neonatallerde ise büyük çocuklara göre, dağılım volümü daha büyük, eliminasyon yarı ömrü daha uzun ve klirens daha az olarak tespit edilmiştir.<sup>31,32</sup>

### **Farmakodinamik etkileri**

Randomize ve çok merkezli 2-12 yaş arasında 129 çocuk üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada remifentanil, alfentanil ve propofol elektif şaşılık cerrahisinde karşılaştırılmış ve 10 µg/kg bolus doz alfentanili takiben, 2.5 µg/kg infüzyon uygulanan grupta, diğer 3 gruba göre yüksek oranda postoperatif hipoksi gelişmiştir. Hipoksi naloksan ile düzelmiş, ancak alfentanil verilen grupta "objective and discomfort score (ODS)" daha düşük bulunmuştur. Ancak, bu grupta

postoperatif analjezi daha iyi olup, analjezik ihtiyacı görülmemiştir.<sup>33</sup>

Kardiyak cerrahi geçirecek çocuklarda bilgisayar yardımıyla alfentanil uygulaması (3 ay-8 yaş) yeterli bulunmuştur. Neonatallerde ise mekanik ventilasyon gerektiğinde alfentanil kullanılmasında kas rijiditesi en olumsuz yan etki olarak gözlenmiştir. Preterm infantlarda ise bolus doz alfentanil arteriyel basınç ve nabız sayısında geçici azalmaya neden olmuştur.<sup>34</sup>

#### Remifentanil:

Remifentanil yeni ve potent  $\mu$  agonist olup, opioid ailesine en son ilave olan ajandır. Çok kısa etkilidir. Kandaki ve dokulardaki esterazlarca hızla metabolize olur. Erişkin insanda klirensi hızlı, yarı ömrü kısadır (Klirens erişkinde alfentanilin 8 katı iken, dağılım volümü 1.6 kere daha düşüktür). Davis ve ark. 2-12 yaş çocuklarda remifentanil farmakokinetiğini erişkindekine benzer bulmuşlardır.<sup>33</sup> Ross ve ark. remifentanil kinetiği hakkında yaptıkları çalışmada, diğer opioidler ile neonatallerde en yavaş klirensi, en büyük dağılım volümü, en uzun yarılanma ömrü görülür iken; remifentanil ile klirensin daha hızlı, dağılım volümünün daha geniş olduğunu göstermişlerdir.<sup>35</sup>

#### **Farmakodinamik etkileri**

Remifentanilin analjezik potansi alfentanilden 22 kez daha fazladır. Alfentanile benzer şekilde etki başlaması hızlı olur. Ancak etki süresi fentanilden daha kısadır.

Remifentanil ile yapılan kapsamlı ve çok merkezli bir çalışmada; remifentanil uygulanan grupta, alfentanil ile kıyaslandığında, postoperatif hipoksi ve naloksan ihtiyacı görülmemiş, buna karşın bu grupta daha yüksek ağrı skorları tespit edilmiş ve ek analjezik ihtiyacı doğmuştur.<sup>33</sup>

Galiskin, çok merkezli geniş olgu serisinde piloromyotomi yapılan neonatal ve infantlarda, inhalasyon anesteziklerine kıyasla remifentanil verilen grupta postoperatif apne insidansının artmadığını ve bu ajanın güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir.<sup>36</sup>

#### **Midazolam**

Bir imidobenzodiazepin olan midazolam, santral sinir sisteminin limbik ve retiküler formasyonu da içeren tüm seviyelerinde deprese edici etkiye sahiptir. İnhibitör nörotransmitter olan GABA ile ilişkili reseptör kompleksine etki eder. Bu reseptör kompleksine bağlanma, klor kanallarının açılmasını sağlar, klor hücreye girer ve hiperpolarizasyon oluşur. Bu da, eksitator nörotransmitterlerin hücreyi depolarize etmesini zorlaştırarak santral sinir sistemi depresyonu ve amnezi gibi klinik etkilerin ortaya çıkmasını sağlar.<sup>1</sup>

Midazolam pediyatrik hastalarda değişik şekillerde kullanılsa da, çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde sürekli infüzyon şeklinde kullanılır. Morfin ile kombinasyonunun daha efektif olduğu bildirilmektedir.<sup>37</sup> Uygulama sırasında en düşük ve en etkin infüzyon dozlarının kullanılması tavsiye edilmekte, aksi halde metabolit akümülyasyonuna neden olabilmektedir.

Neonatallerde hepatik ve renal fonksiyonun yetersizliği, ilacın daha yavaş metabolize olmasına ve eliminasyonun uzamasına neden olur. Pediyatrik hastalarda erişkin ile karşılaştırıldığında, benzer veya daha yüksek klirens hızı ve benzer veya daha kısa terminal yarılanma ömrünün olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Midazolam diğer benzodiazepinlere oranla pahalı bir ajan olmasına karşın, ilacın kısa eliminasyon yarı ömrü ve sudaki çözünürlüğü pediyatrik hasta grubunda belirgin yarar sağlamaktadır. Ancak respiratuar depresyon, hipotansiyon ve kardiyak arrest görülebilir. Çekilme belirtileri (anksiyete, tremor, huzursuzluk, konfüzyon) oluşmaması için infüzyonunun azaltılarak durdurulması tavsiye edilmektedir.<sup>1</sup>

Sonuç olarak; gelecekte pediyatrik anestezi pratiğinde, iv anesteziklerin kullanılması arttıkça, bu konudaki bilgilerimiz de artacaktır. Ancak çocuklarda tüm anestezik ajanların metabolizmalarının erişkinden farklı olduğu ve iv anesteziklerin uygulanmalarında farmakokinetik ve farmakodinamiklerinin iyi bilinmesinin, olası risklerin minimalleştirilmesinde önemli olduğu unutulmamalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Miller RD. Intravenous anesthesia: New drugs, concepts, and clinical applications. *Can J Anesth* 1996; 43: 142-54.
2. Aun CS. New i.v. agents. *Br J Anaesth* 1999;83:29-41.
3. Pellegrini M, Lysakowski C, Dumont L, Borgeat A, Tassonyi E. Propofol 1% versus propofol 2% in children undergoing minor ENT surgery. *Br J Anaesth* 2003, 90:375-7.
4. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41-8.
5. Westrin P. The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and children 10-16 years of age. *Anesthesiology* 1991;74:455-8.
6. Browne BL, Prys-Roberts C, Wolf AR. Propofol and alfentanil in children: Infusion technique and dose requirements for total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69:570-6.
7. Klemola UM, Hiller A. Tracheal intubation after induction of anesthesia in children with propofol-remifentanil or propofol-rocuronium. *Can J Anaesth* 2000;47: 854-9.
8. Currier DS, Bevacqua BK. Acute tachyphylaxis to propofol sedation during ethanol withdrawal. *J Clin Anesth* 1997; 9:420-3.
9. Vardi A, Salem Y, Padeh S, Paret G, Barzilay Z. Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective evaluation of propofol versus ketamin in pediatric critical care. *Crit Care Med* 2002;30:1231-6.
10. Schmidt J, Fechner J, Fristsch B, et al. Propofol-remifentanil versus sevoflurane-remifentanil for anaesthesia for pediatric procedures in infants, children and adolescents. *Anesthesist* 2001;50:757-66.
11. Arya VS, Damle SG. Comparative evaluation of midazolam and propofol as intravenous sedative agents in the management of uncooperative children. *Indian Soc Pedod Prev Dent* 2002;1:6-8.
12. Punj J, Bhatnagar S, Saxena A, et al. Propofol for pediatric radiotherapy. *Indian Soc Pediatr* 2002;69:495-9.
13. Kaddu R, Bhattacharya D, Metriyakool K, Thomas R, Tolia V. Propofol compared with general anaesthesia for pediatric GI endoscopy: Is propofol better? *Gastrointest Endosc* 2002;55:27-32.
14. Frankville DD, Spear RM, Dyck JB. The dose of propofol required to prevent children from moving during magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 1993;79: 953-8.
15. Usher AG, Kearney RA, Tsui BC. Propofol total intravenous anesthesia for MRI in children. *Paediatr Anaesth* 2005;15:23-8.
16. Wolf AR, Potter F. Propofol infusion in children: When does an anesthetic tool become an intensive care liability? *Paediatr Anaesth* 2004;14:435-8.
17. Koining H, Marhofer P, Krenn CG, et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S (+) ketamine in children. *Anesthesiology* 2000;93:976-80.
18. Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: An update. *Paediatr Anaesth* 2005;15:91-7.
19. Jobeir A, Galol MO, Bulbul ZR, Solymar L, Darwish A, Schmaltz AA. Use of low dose ketamine and/or midazolam for pediatric cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2003;28:236-43.
20. Ng KC, Ang SY. Sedation with ketamine for pediatric procedures in the emergency department-a review of 500 cases. *Singapore Med J* 2002;43:300-4.
21. Kim G, Green SM, Denmark DK, Krauss B. Ventilatory response during dissociative sedation in child. Pilot study. *Acad Emerg Med* 2003;10:140-5.
22. Pees C, Haas NA, Ewert P, Berger F, Lange PE. Comparison of analgesic/sedative effects of racemic ketamine and S (+) ketamine during cardiac catheterization in newborns and children. *Pediatr Cardiol* 2003;15:424-9.
23. Sear JW. Eltanolone: 50 years on and still looking for steroid hypnotic agents. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15:129-32.
24. Tassani P, Martin K, Janicke U, Olsson SO, Ott E. Induction of anesthesia by titration of eltanolone compared with thiopental and etomidate for coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth* 1998;10:114-9.
25. Shafer SI, Varvel Jr. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53-63.
26. Guay J, Gaudreault P, Tang A, Goulet B, Varin F. Pharmacokinetics of sufentanil in normal children. *Can J Anaesth* 1992;39:14-20.
27. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized children 2-12 years of age. *Anaesth Analg* 1995;80:93.
28. Anand KJS, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Eng J Med* 1992; 326:1-9.
29. Moore RA, Yang SS, McNicholas KW, Gallagher JD, Clark DL. Hemodynamic and anaesthetic effects of sufentanil as the sole anaesthetic for pediatric cardiovascular surgery. *Anaesthesiology* 1985;62:725-31.
30. Davis PJ, Stiller RL, Cook DR, Brandom BW, Davin-Robinson KA. Effects of cholestatic hepatic disease and chronic renal failure on pharmacokinetics in children. *Anesth Analg* 1989;68:579-83.
31. Meistelman C, Saint Maurice C, Lepaul MI, Levron JC, Loose JP, Mac Gee K. A comparison of alfentanil pharmacokinetics in children and adults. *Anesthesiology* 1987;66:13-6.
32. Davis PJ, Killian Astiller RL, Cook DR, Gutrie RD, Scierka AM. Pharmacokinetics of alfentanil in new born premature infants and older children. *Dev Pharmacol Ther* 1989;13:21-7.

33. Davis PJ, Lerman J, Suresh S, et al. A randomized multi-center study of remifentanyl compared with alfentanil, isoflurane or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. *Anaesth Analg* 1995;84:982-9.
34. Fiset P, Mathers L, Engstrom R, et al. Pharmacokinetics of computer-controlled alfentanil administration in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1996;84:821-3.
35. Ross AK, Davis PJ, Dear GL, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001;93:1393-401.
36. Galinkin JL, Davis PJ, McGowan FX, et al. A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. II. Perioperative breathing patterns in neonates and infants with pyloric stenosis. *Anesth Analg* 2001;93:1387-92.
37. Fine B, Castillo R, McDonald T, Paisansathan C, Zsigmond E, Hoffman WE. Jet injector compared with oral midazolam for preoperative sedation in children. *Paediatr Anaesth* 2004;14:739-43.