Utjecaj anestetika na funkciju jetre u djece

Muratović, Dina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:911023

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dina Muratović

Utjecaj anestetika na funkciju jetre u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dina Muratović

Utjecaj anestetika na funkciju jetre u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dječje bolesti Klaićeva 16, Zavod za dječju anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom prof. dr. sc. Ljiljane Popović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ALP- alkalna fosfataza

ALT- alanin aminotrasferaza

AST- aspartat aminotrasferaza

CYP- cytochrome P450

GABA- γ-aminomaslačna kiselina

GTP- γ-glutamil transpeptidaza

LDH- laktat dehidrogenaza

MAC- minimum alveolar concentration (minimalna alveolarna koncentracija)

MH- maligna hipertermija

NADP- nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

NAPBQI- N-acetil-p-benzokinonimin

NMDA- N-metil-D-aspartat

PCA- patient-controlled analgesia (analgezija kontrolirana od strane bolesnika)

PChE- plazmatska kolinesteraza

PRIS- propofol infusion syndrome (sindrom infuzije propofola)

TIVA- total intravenous anesthesia (potpuna intravenska anestezija)

UGT- bilirubin-uridinfosfatglukuronat-glukuronoziltransferaza

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod 1

2. Anatomija jetre 2

3. Razvoj jetre 4

4. Funkcija jetre 6

4.1. Funkcija jetre u novorođenačkoj i dječjoj dobi 9

5. Metabolizam lijekova 12

5.1. Metabolizam lijekova u novorođenačkoj i dječjoj dobi 16

6. Anestezija 18

6.1. Definicija i kratka povijest 18

6.2. Vrste anestetika 19

6.2.1. Inhalacijski anestetici 19

6.2.2. Intravenski lijekovi 25

6.2.2.1. Neopioidni intravenski anestetici 25

6.2.2.2. Opioidni analgetici 28

6.2.2.3. Mišićni relaksatori 31

7. Utjecaj pojedinih anestetika na jetrenu funkciju 34

7.1. Inhalacijski anestetici 34

7.2. Intravenski anestetici 37

8. Zaključak 39

9. Literatura 40

Zahvale 44

Životopis 45

SAŽETAK

Utjecaj anestetika na funkciju jetre u djece

Autor: Dina Muratović

Jetra je najveći neparni parenhimni organ i najveća žlijezda u tijelu koja prosječno čini oko 5% tjelesne mase u novorođenčeta. Razvija se iz primitivnog crijeva, a njezina se osnova pojavljuje sredinom 3. tjedna kao izbočenje endodermalnog epitela na distalnom kraju prednjeg crijeva. Riječ je o organu koji obavlja brojne funkcije u organizmu, koje međutim nisu u potpunosti razvijene u novorođenačkoj i dječjoj dobi. Jedna od njih je i metabolizam lijekova koji se poglavito odvija preko dviju vrsta biokemijskih reakcija (reakcije faze I. i II.). Naime, djeca različite dobi različito metaboliziraju lijekove. Lijekovi koji se primjenjuju u djece za postizanje anestezije istovrsni su onima u odraslih. Razvitkom farmakološke industrije anesteziološki lijekovi s većim brojem neželjenih nuspojava nadomještaju se novim, sigurnijim sredstvima za bolesnika. Npr. prijašnji najčešće korišteni inhalacijski anestetik halotan, zbog svog hepatotoksičnog učinka, danas je potisnut primjenom sevoflurana, koji se smatra najboljim inhalacijskim anestetikom za primjenu u djece. Ipak, ni jedan anestetik nije u potpunosti siguran, pa tako ni sevofluran, što potvrđuju i brojna istraživanja u kojima je dokazan štetan učinak navedenog lijeka na jetru, uglavnom u obliku blagog porasta aminotrasferaza. Također su zabilježeni i slučajevi u kojima je sevofluran doveo do izraženije jetrene disfunkcije, ali i fulminantnog hepatitisa te jetrene nekroze. U današnje vrijeme cilj je anestezirati malog bolesnika tehnikom i lijekovima u potrebnom i zadanom vremenskom trajanju sa što manje neželjenih učinaka.

Ključne riječi: jetra, metabolizam lijekova, dječja dob, anestetici, sevofluran

SUMMARY

Effects of anesthetics on liver function in children

Author: Dina Muratović

The liver is the largest odd parenchymal organ and the largest gland in the body, which on average accounts for about 5% of body weight in the newborn. It develops from the primitive gut, and her foundation appears mid third week as the projection of the endodermal epithelium at the distal end of the anterior intestine. It is the organ that performs many functions in the body, which, however, are not fully developed in the neonatal and childhood. One of them is the metabolism of drugs that are mainly carried out through two kinds of biochemical reactions (reaction phase I and II.). Specifically, children of different ages metabolize drugs differently. Drugs used in children to achieve anesthesia are the same as those that apply to adults. With development of pharmacological industry, anesthetic drugs with a number of unwanted side effects are replaced by new, more secure means for patients. For example, previously the most commonly used inhaled anesthetics halothane, because of its hepatotoxic effect, today is suppressed by using sevoflurane, which is considered the best inhaled anesthetics for use in children. However, there is no completely safe anesthetic. Even sevoflurane has been confirmed by numerous studies as a drug with detrimental effect to the liver, mainly in the form of a slight increase of aminotransferases. As well, there have been cases in which sevoflurane led to pronounced liver dysfunction and fulminant hepatic necrosis and hepatitis. At the present time, the target is to anesthetize small patient with technique and drugs that in the necessary and given time duration have less side effects.

Key words: liver, drug metabolism, childhood, anesthetics, sevoflurane

1. UVOD

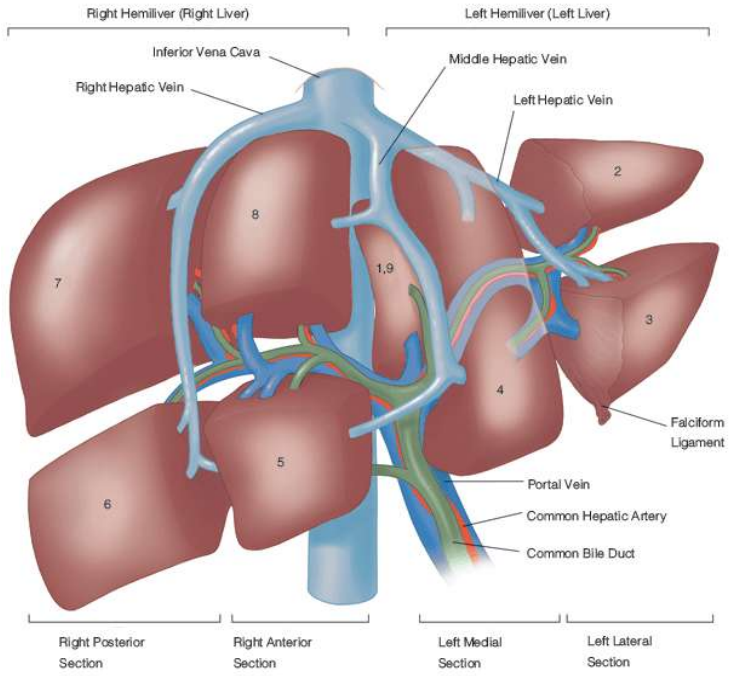
Lijekovi koji se primjenjuju u djece za postizanje anestezije istovrsni su onima u odraslih. Anestezija u djece razlikuje se od anestezije u odraslih kako zbog anatomskih, fizioloških i psihičkih razlika tako i zbog razlika u patologiji, kirurškim zahvatima i pratećim bolestima, te se s pravom može reći da djeca nisu odrasli u malom. Jedna od razlika upravo je ona u razvijenosti jetre. Kao posljedica toga, u djece je promijenjen metabolizam lijekova što vodi promijenjenoj eliminaciji, mogućem riziku za pojavu interakcija među lijekovima i naravno ispoljavanju toksičnog učinka.

U ovom će radu biti opisane anatomske i fiziološke karakteristike odrasle i dječje jetre uz naglasak na glavne razlike u odnosu na dob. Također će biti prikazani glavni lijekovi koji se primjenjuju u dječjoj anesteziologiji te njihov mogući potencijalno toksičan učinak na jetru.

2. ANATOMIJA JETRE

Jetra je najveći neparni parenhimni organ i najveća žlijezda u tijelu. Teška je oko 1500 grama i čini prosječno oko 2 do 2,5% tjelesne mase odraslog čovjeka i oko 5% tjelesne mase u novorođenčeta. Nalazi se u desnom i, djelomično, u lijevom hipohondriju te u epigastričnoj regiji.

Na jetri se razlikuju dvije površine: gornja, facies diaphragmatica i donja, facies visceralis. Na gornju površinu veže se peritonealni nabor, ligamentum falciforme koji jetru dijeli u dva režnja: desni veći, kojem pripadaju i lobus quadratus te lobus caudatus i lijevi manji režanj. Klinički, važnija je podjela na segmente koja se temelji na grananju krvnih žila i žučnih vodova pri čemu svaki segment ima vlastitu portalnu i arterijsku segmentalnu granu i posebnu drenažu žuči zbog čega je neovisan o drugim dijelovima jetre. Većina liječnika prihvatila je podjelu na osam segmenata po Couinaudu (slika 1).



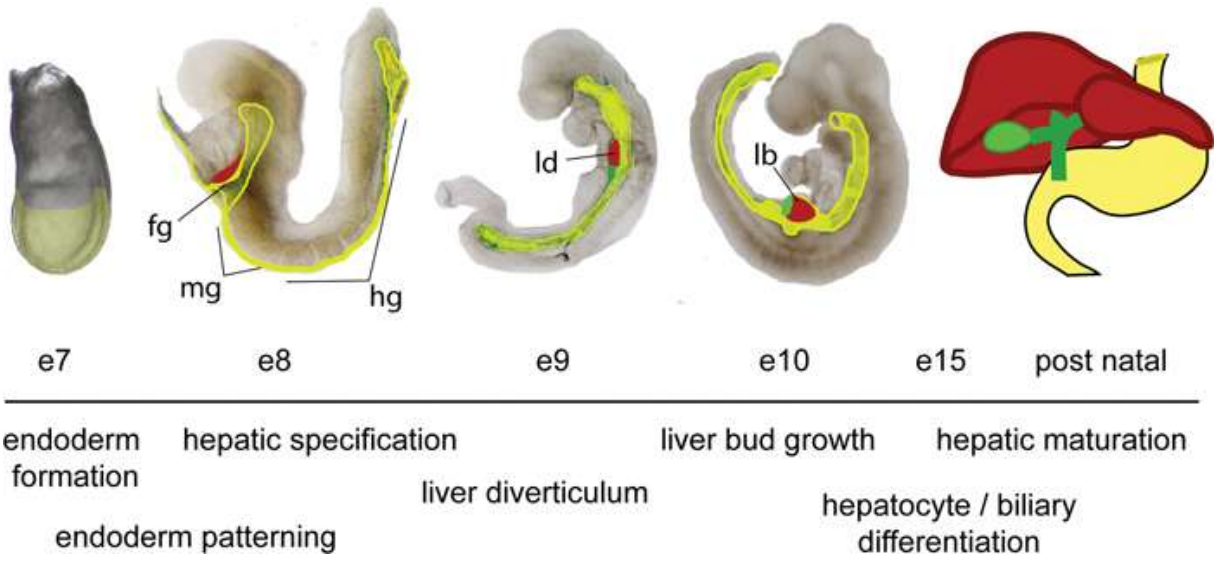
Slika 1. Jetreni segmenti (Izvor: http://206.47.151.137/bcdecker/figures/acs/part09_ch06_fig14.gif)

Jetra ima dva krvotoka: funkcionalni i nutritivni. Funkcionalni krvotok teče preko portalne vene koja dovodi krv iz probavnog trakta i čini 70% krvi koja dolazi u jetru. Riječ je o krvi siromašnoj kisikom, a bogatoj hranjivim tvarima. Nutritivni krvotok ide preko jetrene arterije koja dovodi oksigeniranu krv i čini 30% krvi koja dolazi u jetru (Krmpotić-Nemanić, Marušić, 2004.). Smanjenjem protoka kroz portalnu venu dolazi do kompenzatornog povećanja protoka kroz jetrenu arteriju, no u obrnutoj situaciji, kada se smanji protok kroz jetrenu arteriju, ne dolazi do kompenzatornog povećanja protoka kroz portalnu venu. Ukupni protok krvi iznosi oko 1500 mL/min/1,73 m^2 što čini oko 25% minutnog volumena srca (Šoša et al., 2007.). Glavnina venske krvi odvodi se putem tri velike jetrene vene (desne, srednje i lijeve) koje se ispod ošita ulijevaju u donju šuplju venu, a manjim dijelom krv se drenira preko retrohepatalnih vena, također u donju šuplju venu.

Osnovna građevna jedinica je jetreni režnjić, lobulus hepatis. Višekutnog je oblika, veličine 0,7x2 mm (Junqueira, Carneiro, 2005.). U sredini sadrži ogranak hepatične vene oko koje se zrakasto šire gredice jetrenih stanica, hepatocita. Gredica se sastoji od dva niza hepatocita između kojih se nalazi žučna kapilara. Jetreni režnjići su međusobno razdvojeni vezivnom tkivom koje sadrži venule nastale grananjem portalne vene i jetrene arteriole nastale grananjem jetrenih arterija, te žučne kanaliće i limfne žile.

3. RAZVOJ JETRE

Jetra se razvija iz primitivnog crijeva koje je nastalo ugrađivanjem proksimalnog dijela žumanjčane vreće u embrio. Ono se dijeli na prednje, srednje i stražnje crijevo. Osnova jetre pojavljuje se sredinom 3. tjedna kao izbočenje endodermalnog epitela na distalnom kraju prednjeg crijeva. Riječ je o jetrenom divertiklu ili jetrenom pupoljku (slika 2.). Stanice u njemu brzo proliferiraju te u obliku epitelnih tračaka urastaju u poprečnu pregradu, odnosno u mezodermalnu ploču koja se nalazi između perikardijalne šupljine i drška žumanjčane vreće. Slijedi sužavanje spoja između jetrenog pupoljka i prednjeg crijeva te na taj način nastaje žučovod. Na njegovoj prednjoj strani izrasta mali izdanak iz kojeg će se razviti žučni mjehur i ductus cysticus.



Slika 2. Razvoj jetre iz primitivnog crijeva (Izvor: http://www.stembook.org/node/512)

Prilikom daljnjeg razvoja, jetreni epitelni tračci urastaju među ogranke žumanjčanih i pupčanih vena iz kojih nastaju sinusoidne kapilare jetre. Jetreni tračci diferenciraju se u jetreni parenhim (hepatocite) i epitel žučnih kanalića. Kada jetrene stanice zauzmu cijelu poprečnu pregradu te se jetra izboči prema dolje u trbušnu šupljinu, mezoderm poprečne pregrade smješten između jetre i prednjeg crijeva te jetre i prednje trbušne stijenke stanji se i tvori omentum minus, odnosno ligamentum falciforme hepatis. Mezoderm koji se nalazi na površini jetre diferencira se u visceralni peritoneum izuzev gornje površine, kojom jetra prilježe uz ostatak poprečne pregrade koja se sastoji od zgusnutog mezoderma od kojega nastaje tetivni dio ošita. Površina jetre koja je u dodiru s budućim ošitom nikada nije prekrivena potrbušnicom i naziva se slobodno područje jetre.

U 10. tjednu trudnoće težina jetre iznosi oko 10% ukupne tjelesne težine fetusa što je najvećim dijelom uzrokovano ulogom jetre kao krvotvornog organa. Ta se uloga postupno smanjuje kroz posljednja 2 mjeseca intrauterinog razvoja te u vrijeme rođenja težina jetre iznosi oko 5% ukupne tjelesne težine novorođenčeta (Sadler, 1996.).

4. FUNKCIJA JETRE

Jetrene funkcije su mnogostruke te se ugrubo mogu podijeliti na: funkciju sinteze, funkciju izlučivanja i metaboličku funkciju.

Jetra je organ u kojem se sintetiziraju brojni proteini kao što su: albumin, α-globulini i β-globulini, transportni proteini poput transferina i ceruloplazmina, proteini akutne faze, gotovo svi čimbenici zgrušavanja (fibrinogen, prtrombin, faktori V, VII, IX, X i XI, protein C, protein S i antitrombin) te ostali proteini (npr. α1-antitripsin i α- fetoprotein).

Jedan od vrlo važnih proteina koji se sintetizira u jetri, a koji pripada skupini α-globulina (točnije, riječ je o α-2-globulinu) je i enzim PChE, tj. plazmatska kolinesteraza (pseudokolinesteraza ili butirilkolinesteraza). Enzim je nađen u brojnim tkivima poput gušterače, mozga i srca, te u plazmi gdje se nalazi u topljivom obliku (Abdallah, Udomtecha, 2007.). Postoji nekoliko varijanti PChE koje se razlikuju po enzimskoj aktivnosti. Genetski su prenosive, a gen se nalazi na 3. kromosomu (Abdallah, Udomtecha, 2007.). Važnost različitih varijanti ogleda se u različitoj reakciji na sukcinilkolin. Riječ je o mišićnom relaksatoru koji se hidrolizira upravo pomoću navedenog enzima, te u slučaju prisutnosti atipične varijante, koja je najčešća, neuromišićni blok uzrokovan lijekom je intenzivniji, a trajanje je prolongirano (Zsigmond, Downs, 1971.). Vrijednosti PChE u plazmi variraju ovisno o nekoliko faktora. Jedan od najvažnijih svakako su genetski uvjetovane razlike, no treba spomenuti i fiziološke modifikacije, patološke uzroke i jatrogeno izazvane promjene (Lepage et al., 1985.). Velika studija Lepage-a i suradnika koja je provedena na 3372 ispitanika pokušala je definirati koji su to faktori koji najviše utječu na aktivnost PChE, te koje bi bile referentne vrijednosti za zdravu populaciju. Rezultati su pokazali da u muškaraca najveći utjecaj na aktivnost PchE imaju genetski status i stupanj pretilosti,

dok su u žena to hormonski status (pubertet i menopauza), genetski status i uporaba oralne kontracepcije. Izmjerene vrijednosti enzimske aktivnosti kretale su se od 2000 U/L do 12000 U/L, sa srednjom vrijednošću od 6560 U/L. U žena je uočena signifikantna povezanost između dobi i aktivnosti PChE. Aktivnost između 10. i 15. godine viša je za oko 14% u odnosu na dobnu skupinu između 15 i 25 godina. Između 25. i 35. godine izmjeren je minimum vrijednosti od 5500 U/L, a aktivnost enzima slična je i u žena između 25 i 45 godina. Nakon 45. godine, vrijednosti PChE rastu u muškaraca, ali još i više u žena što se povezuje sa menopauzom. Vrijednost PChE žena u postmenopauzi viša je za oko 15% u odnosu na premenopauzalne žene iste dobne skupine, 45-55 godina. Uporaba estrogenskih oralnih kontraceptiva značajno snizuje vrijednost PChE. Što se alkohola tiče, za razliku od muškaraca kod kojih nisu uočene razlike u vrijednosti enzima bez obzira na količinu unesenog alkohola, u žena je uočeno 20% povećanje aktivnosti PChE kod svakodnevne konzumacije 44 g alkohola (Lepage et al., 1985.).

Jetra je i organ u kojem se pohranjuju velike količine vitamina i minerala, pogotovo vitamin A, D i B_{12}, u nešto manjim količinama i vitamin K i folna kiselina te željezo u obliku feritina i hemosiderina i bakar (Kumar, Clark, 2009.). Jedna od funkcija je i proizvodnja te lučenje žuči koja pomaže i omogućava probavu i crijevnu apsorpciju masti i vitamina topljivih u mastima. Normalno dnevno lučenje prosječno iznosi između 500-600 ml na dan. Glavninu žuči čini voda, točnije, žuč sadržava oko 82% vode, 12% žučnih soli, 4% fosfolipida i 0,8% kolesterola. Ostatak od 1,2 % čine bilirubin, proteini te elektroliti. Bilirubin nastaje razgradnjom hemoglobina, točnije hema. Prvotno nastaje netopljivi, nekonjugirani bilirubin koji se veže za albumin, nakon čega se navedni kompleks transportira u jetru gdje se uz pomoć bilirubin-uridinfosfatglukuronat-glukuronoziltransferaze (UGT) veže sa glukuronskom

kiselinom čime nastaje topljivi, konjugirani oblik bilirubina. Navedeni oblik luči se u žuč, dolazi do dvanaesnika i nepromijenjen ulazi u proksimalni dio tankog crijeva. U distalnom ileumu hidrolizira se do nekonjugiranog oblika uz djelovanje bakterijske β-glukuronidaze, a djelovanjem crijevne flore nastaje urobilinogen koji se dijelom reapsorbira kroz sluznicu u krvotok i portalnom cirkulacijom ponovno dospijeva u jetru, dijelom ostaje u probavnom traktu i izlučuje se stolicom, a mali dio se filtrira u glomerulu i izlučuje mokraćom (Vrhovac, 2008.).

Jetra sudjeluje i u metabolizmu masti, proteina i ugljikohidrata. U njoj se sintetiziraju kolesterol, trigliceridi, fosfolipidi te apoprotein koji vezanjem sa lipidima stvara lipoprotein čime se omogućuje transport masti iz jetre u plazmu. Jetra je i jedan od glavnih izvora glukoze koja nastaje bilo glikogenolizom iz glikogena bilo glukoneogenezom, a pri gladovanju se može i sintetizirati iz masnih kiselina. Jetra između ostalog sudjeluje u metaboliziranju brojnih kemijskih tvari i lijekova a također detoksificira dušikove spojeve koji krvlju dolaze iz crijeva.

Riječ je o organu koji također služi kao rezervoar krvi, naime, u krvožilnom sustavu jetre uobičajeno se nalazi oko 450-500 mL krvi što čini 10-15% ukupnog volumena krvi. Većina, oko 60%, pohranjena je u jetrenim sinusoidima. U situacijama u kojima dolazi do naglog porasta vaskularnog volumena, ona može dodatno primiti čak do 1 litre krvi čime se sprečava nagli porast sistemnog krvnog tlaka. S druge strane, kada dođe do gubitka krvi, jetra zahvaljujući svojim zalihama može kompenzirati gubitak krvi nastao umjerenim krvarenjem.

4.1. Funkcije jetre u novorođenačkoj i dječjoj dobi

U novorođenčeta vrijednosti UGT-a iznose 1% one koja se viđa u odraslih uz posljedičnu smanjenu proizvodnju konjugiranog bilirubina što u kombinaciji sa pojačanim raspadom eritrocita i povišenom enterohepatičnom cirkulacijom bilirubina može rezultirati pojavom fiziološke žutice. Riječ je o nekonjugiranoj žutici koja se javlja između 2. i 3. dana života u 20-50% donošene novorođenčadi, uglavnom je bezazlena i nestaje unutar nekoliko dana. Ipak, u nekim slučajevima, vrijednosti nekonjugiranog bilirubina mogu biti povećane što može rezultirati nastankom kernikterusa, žute obojenosti bazalnih ganglija mozga i hipokampusa što je posljedica hiperbilirubinemije. Smatra se da je kritična granica koncentracije za donošenu djecu oko 340 mikromola/L. No, osim same vrijednosti koncentracije postoje i drugi faktori koji imaju ulogu u nastanku navedenog stanja, a jedan od važnijih je koncentracija slobodnog bilirubina, tj. onog koji nije vezan za albumin, pošto je to bilirubin koji može prijeći iz plazme u ganglijske stanice (Mardešić, 2003.).

Upravo se kod novorođenčadi zbog nezrelosti jetre mogu uočiti smanjene vrijednosti albumina (oko 25 g/L pri rođenju) ali i drugih proteina koje proizvodi jetra. Dominantni protein u fetalnom razdoblju ali i netom nakon rođenja je α-fetoprotein čija je proizvodnja u inverznom omjeru sa albuminom. Tek nakon nekoliko mjeseci života serumske koncentracije albumina i α-fetoproteina postižu omjer karakterističan za veću djecu (tablica 1).

Tablica 1. Omjer koncentracije albumina i α-fetoproteina ovisno o dobi (Mardešić, 2003.)

	Novorođenče	Dojenče	Ostala djeca
Albumin (g/L)	36-54	40-50	35-50
α-fetoprotein (μg/L)		< 30	<40

Osim sniženih vrijednosti albumina, u djece se mogu vidjeti i snižene vrijednosti PChE. Većina autora slaže se da je pri porodu aktivnost PChE oko 50% niža u odnosu na onu koja se viđa u zdrave odrasle osobe (Zsigmond, Downs, 1971., Abdallah, Udomtecha, 2007.). Nakon te dobi, postoje velike razlike ovisno o autorima. U ranijim radovima autori navode da aktivnost PChE naglo raste kroz prva 3 tjedna života na vrijednosti veće od onih koje se vide u odraslih zdravih pojedinaca i tako se održavaju do treće godine života. S druge strane, prema izvještajima kasnijih autora, aktivnost enzima ostaje na razini od oko 50% vrijednosti odraslih do 6. mjeseca života i ne mijenja se puno u sljedeće dvije i pol godine. Zbog nedostatnih istraživanja još uvijek nema referentnih vrijednosti za djecu starosti do 3 godine života. Između 3. i 6. godine, srednja je PChE aktivnost mjerena u 1024 djeteta za oko 30% viša od vrijednosti u odraslih, ali se tijekom pete godine počinje snižavati sve do puberteta kada se izjednači sa vrijednostima u odraslih (Abdallah, Udomtecha, 2007.). Osim razlika vezanih uz dob, postoje i razlike vezane uz spol. U već spomenutoj studiji koju su proveli Lepage et al. na 3372 ispitanika, 29% njih bilo je starosti između 4 i 14 godina. U muških ispitanika nije bilo značajnije povezanosti aktivnosti PChE sa spolom. U ženskih ispitanika aktivnost je bila za oko 14% viša u djevojčica između 10 i 15 godina u odnosu na one od 15 do 25 godina. Također, djevojčice u dobi između 10 i 14 godina koje su dobile menstruaciju imale su niže vrijednosti enzima za oko 10% u odnosu na vršnjakinje koje nisu dobile menstruaciju (Lepage et al., 1985., Abdallah, Udomtecha, 2007.).

Pošto se PChE može sintetizirati samo u zdravim jetrenim stanicama, jasno je da će bolesti jetre utjecati na njenu aktivnost. Istraživanje provedeno među 25 dojenčadi sa bilijarnom atrezijom i posljedičnom cirozom jetre i niskim vrijednostima PChE pokazuje značajan porast enzima nakon 7 dana od provođenja Kasai operacije uz

sniženje vrijednosti ostalih pokazatelja jetrene funkcije- totalnog i konjugiranog bilirubina, ALP, GGT, AST i ALT (Popović et al., 2003.). Istraživanje provedeno među djecom u dobi između 9 mjeseci i 14 godina sa teškim zatajenjem jetre kod kojih je postojala indikacija za transplantaciju jetre (bilijarna atrezija, nedostatak α1-antitripsina, progresivna familijarna intrahepatalna kolestaza i Crigler-Najjarov sindrom tip 1, ciroza jetre), pokazuje da su vrijednosti PChE snižene čak do 50% u odnosu na kontrolnu skupinu. Takvo sniženje aktivnosti može utjecati na ulogu PChE u hidrolizi lokalnih analgetika (Popović et al., 2009.).

Uz navedene razlike u novorođenačkoj su dobi snižene vrijednosti vitamin K ovisnih faktora koagulacije (faktor II, VII, IX i X) uz mogućnost razvoja hemoragijske bolesti novorođenčeta. Kako bi se to spriječilo, neposredno nakon rođenja djetetu se intramuskularno aplicira u ulju otopljeni vitamin K (Mardešić, 2003.). Uočena je i niska postnatalna aktivnost nekih specifičnih proteina kao što je cistationaza, što uzrokuje nedostatnu pretvorbu metionina iz hrane u cistin. Kao rezultat toga, cistin postaje esencijalna aminokiselina u toj dobi (Mardešić, 2003.). Jedan od problema koji se može vidjeti u novorođenčeta je i hipoglikemija koja između ostalog može biti posljedica smanjenih jetrenih zaliha glukoze i smanjene aktivnosti enzima koji sudjeluju u glukoneogenezi. Za primjer se može uzeti enzim fosfo-enolpiruvat-karboksikinaza čija aktivnost u toj dobi iznosi 10% vrijednosti koje se može vidjeti u odraslih (Doyle, 2007.).

Vrlo važna karakteristika nerazvijene jetre je i neadekvatna aktivnost enzima koji sudjeluju u reakcijama I. i II. faze metaboliziranja lijeka što posljedično smanjuje detoksifikacijsku sposobnost novorođenačke i dojenačke jetre. Detaljnije će o tome biti rečeno u sljedećem poglavlju.

5. METABOLIZAM LIJEKOVA

Metabolizam lijekova odvija se preko dvije vrste biokemijskih reakcija koje se najčešće zbivaju jedna iza druge. U većini slučajeva odvijaju se upravo u jetri, no neki se lijekovi metaboliziraju i u plazmi, plućima ili crijevima. Riječ je o reakcijama faze I i reakcijama faze II. Reakcije I. faze kao oksidacija, redukcija i hidroliza (od kojih je najčešća oksidacija) su kataboličke te spojevi koji nastaju ovim procesima uglavnom se uspješno inaktiviraju, no također mogu postati kemijski reaktivni i biti više toksični ili karcinogeni nego li izvorni lijek (Rang et al., 2006.).

Najčešće se odvijaju pomoću sustava monooksigenaza, enzima koji se nalaze na lipofilnim membranama glatkog endoplazmatskog retikuluma jetrenih stanica, pri čemu enzimi citokrom P450 (CYP) ima glavnu ulogu. Naziv P450 definiran je 1961. kada je uočeno da se enzimi u reduciranom obliku kombiniraju sa ugljičnim monoksidom pri čemu nastaje ljubičasti spoj (P) vršne apsorpcijske valne duljine blizu 450 nm. Riječ je o hem proteinima koji obuhvaćaju veliku obitelj enzima koji se razlikuju s obzirom na slijed aminokiselina, podložnost utjecaju inhibitora i induktora te u specifičnim reakcijama katalize. Do sada su opisani geni za 74 obitelji CYP, od kojih su četiri glavne (CYP1, CYP2, CYP3 i CYP4) uključene u biotransformaciju lijekova. Da bi se oksidacija mogla odvijati potrebni su lijek, enzim P450, molekularni kisik, NADPH i NADPH-P450 reduktaza. U složenom procesu jedan atom kisika dodaje se na lijek pri čemu nastaje hidroksilna skupina, a drugi atom kisika sudjeluje u nastanku vode. Rezultat je molekula koja je jače električki nabijena, a samim time i slabije lipofilna. Reakcije oksidacije se osim uz pomoć sustava citokrom P450 odvijaju i uz pomoć alkoholne dehidrogenaze, ksantin oksidaze te monoaminooksidaza (Rang et al., 2006.).

Reakcije II. faze kao konjugacija su sintetske te obično dovode do inaktivacije spoja. U nastanku konjugata najčešće sudjeluju sulfatna, metilna, acetilna, glicilna, glutationska i glukuronska skupina koja je ujedno i najvažnija. Nastali spoj je također manje liposolubilan od izvornog lijeka te se iz organizma izlučuje najčešće putem bubrega no također i putem žuči.

Osnovni procesi u bubregu odgovorni za bubrežnu ekskreciju lijeka su: glomerularna filtracija, tubularna sekrecija i pasivna tubularna reapsorpcija. Količina lijeka koja se eliminira preko jetre, jetreni klirens lijeka, ovisi o protoku krvi kroz jetru, o intrinzičnoj sposobnosti jetre da ireverzibilno eliminira lijek iz krvi (ekstrakcijski index) te o količini lijeka koji je vezan za proteine plazme. Na temelju spomenutog indeksa lijekovi se mogu podijeliti na one koji imaju niski, srednji i visoki jetreni ekstrakcijski indeks (tablica 2.).

Tablica 2. Klasifikacija lijekova na temelju jetrenog ekstrakcijskog indeksa (Jukić et al., 2012.)

Visoki	Srednji	Niski
Propofol	Midazolam	Diazepam
Bupivakain	Alfentanil	Tiopental
Fentanil	Vekuronij	Rokuronij

Klinička važnost navedene podjele ogleda se u tome što eliminacija lijekova sa visokim ekstrakcijskim indeksom prije svega ovisi o protoku krvi kroz jetru, dok je kod onih sa niskim ekstrakcijskim indeksom navedeni čimbenik manje važan i puno važniju funkciju ima aktivnost jetrenih enzima. Kao posljedica toga, na njihovu eliminaciju mogu utjecati jetrena bolest ili indukcija ili inhibicija jetrenih enzima. Metaboliti koji nastanu u jetri u konačnosti se luče u žuč, odakle se veća količina ponovno reapsorbira u krv i potom izluči urinom, a manji dio se izluči putem fecesa (Jukić et al., 2012.).

U nekim slučajevima jetra izdvaja i metabolizira neke lijekove toliko djelotvorno da je količina lijeka koja dospijeva u opći krvotok znatno manja od apsorbirane količine. Riječ je o metabolizmu prvog prolaza ili predsistemskom metabolizmu koji je uzrok niske biodostupnosti lijeka čak i kad se lijek dobro apsorbira iz crijeva (Rang et al., 2006.).

Mnogi lijekovi ali i karcinogeni spojevi, kod opetovane primjene mogu povećati aktivnost mikrosomalnih oksidaza i sustava za konjugaciju što se naziva indukcijom enzima. S druge strane, postoje lijekovi i kemijske tvari koje mogu ihnibirati enzime CYP450. Navedene promjene u konačnosti mogu dovesti do interakcije među lijekova pri čemu jedan lijek može povećati ili smanjiti toksičnost drugog lijeka (Rang et al., 2006.). U tablici 3. prikazani su lijekovi koji su česti supstrati CYP1A2, jednog od glavnih enzima koji sudjeluje u biotransformaciji lijekova i lijekovi koji inhibiraju ili induciraju navedeni enzim.

Tablica 3. Prikaz supstrata, inhibitora i induktora enzima CYP1A2 (Gregory, Andropoulos, 2012.)			
Enzim	Supstrat	Inhibitor	Induktor
CYP1A2	Acetaminofen Bupivakain Klaritromicin Lidokain Propranolol Ropivakain	Amiodaron Ciprofloksacin Eritromicin Fluvoksamin	Fenobarbital Fenitoin Karbamazepin Rifampicin

5.1. Metabolizam lijekova u novorođenačkoj i dječjoj dobi

Iako se aktivnost CYP enzima može uočiti već rano tijekom intrauterinog života, navedeni sustav je ipak nerazvijen u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi te iznosi oko 30 do 60% aktivnosti koja se može vidjeti u odrasloj dobi. Za primjer se može uzeti jedan od značajnijih enzima, CYP3A4, koji je uključen u metabolizam više od 70 lijekova (Gregory, Andropoulos, 2012.). Njegova aktivnost je vrlo mala za vrijeme fetalnog života i neposredno nakon rođenja, no raste u prvoj godini života te s navršenih 12 mjeseci iznosi oko 40% one aktivnosti koja se viđa u odraslih (tablica. 4). Drugi primjer je CYP2E1 koji je uključen u metabolizam alkohola te je odgovoran za konverziju acetaminofena u hepatotoksični metabolit NAPBQI. Njegova aktivnost je također insuficijentna u fetalno doba i u novorođenčeta, sa navršenih godinu dana iznosi oko 40% aktivnosti koja se viđa u odraslih, a potpuna aktivnost može se vidjeti tek oko 10-te godine života (Gregory, Andropoulos, 2012.).

Tablica 4. Sazrijevanje CYP3A4 enzimske aktivnosti (Jukić et al., 2012.)

Dob	Postotak aktivnosti u odraslog
Neonatus < 24 h starosti	5%
Neonatus od 1 do 7 dana	8%
Neonatus od 8 do 28 dana	20%
28 do 90 dana nakon rođenja	25-30%
90 do 365 dana života	30-40%
Više od 1 godine života	120%

Uz nerazvijen sustav citokroma P450 u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi prisutna je i smanjena aktivnost alkoholne dehidrogenaze, plazma esteraze i N-acetil transferaze (Gregory, Andropoulos, 2012.).

Što se tiče reakcija II. faze, acetilacija, metilacija i glukuronizacija su izrazito deficijentne. Npr. glukuronizacija morfina pri rođenju iznosi 10-20% aktivnosti vidljive u odraslih. Sulfonizacija je međutim dobro razvijena zahvaljujući čemu je omogućen metabolizam paracetamola te metabolizam opioida u novorođenčeta dok ne dođe do sazrijevanja reakcija glukuronizacije što se može vidjeti između 2-6 mjeseca života, premda se potpuna aktivnost uspostavlja tek oko 2. godine života (Gregory, Andropoulos, 2012.).

Djeca imaju veću jetru i protok krvi kroz jetru u odnosu na tjelesnu masu, što povisuje klirens lijekova.

Također je ukupni udio vode u tijelu veći u novorođenačkoj dobi u odnosu na odraslu dob. To rezultira većim volumenom distribucije parenteralno primijenjenih lijekova zbog čega novorođenčad zahtijeva veće doze nekih lijekova na tjelesnu masu za postizanje željenog efekta. Ostali čimbenici koji utječu na razdiobu intravenski primijenjenih lijekova su vezanje za proteine, tkivni volumen, koeficijent tkivne liposolubilnosti i krvni protok kroz tkiva. Nadalje, krvno-moždana barijera je pri rođenju nezrela i time propusnija za lijekove što u kombinaciji sa opskrbljenosti mozga većim udjelom srčanog minutnog volumena rezultira višim koncentracijama lijekova u mozgu novorođenčeta u odnosu na odraslu osobu (Karadža et al., 2004.).

6. ANESTEZIJA

6.1. Definicija i kratka povijest

Anestezija je reverzibilno stanje gubitka svijesti, izostanka odgovora na bolne podražaje te mišićne relaksacije. Grana medicine koje se bavi anestezijom, a koja se razvila zbog kompleksnosti problematike vezane uz anesteziju je anesteziologija koja prati bolesnikovo psihofizičko stanje prije operacije, u tijeku operacije i nakon operacije. Njezin razvoj kao zasebne grane započeo je relativno kasno, u 19.st i to paralelno u Sjedinjenim Državama i Velikoj Britaniji. Značajan dan u povijesti anesteziologije je 16. listopada 1846. kada je bostonski kirurg William Morton prvi put javno primijenio anesteziju upotrijebivši eter. Godinu dana kasnije, James Young, nezadovoljan svojstvima etera, otkrio je anestetička svojstva kloroforma (Šoša et al., 2007.). Što se dječje anestezije tiče, prvi opisani slučaj bio je onaj 8-godišnjeg dječaka kod kojeg je primijenjena inhalacija etera zbog potrebe amputacije nožnog prsta. Slučaj je opisao liječnik Crawford Long u svojoj publikaciji 1849. godine. Nekoliko godina kasnije, u Londonu, liječnik John Snow prijavio je preko sto slučajeva uspješne anestezije kloroformom djece mlađe od godinu dana (Gregory, Andropoulos, 2012.).

No, ni eter ni kloroform nisu bili idealni anestetici što je stvorilo potrebu za nalaženjem sigurnijih lijekova. Na razvoj anestezije značajno je utjecao i razvoj tehnologije i to ponajprije preko anesteziooloških aparata i različitih uređaja za praćenje vitalnih funkcija bolesnika. Upravo su tehnološki napredak i sinteza novih, manje toksičnih anestetika, omogućili komfor i potrebnu sigurnost pri provođenju anestezije (Šoša et al., 2007.).

6.2. Vrste anestetika

Anestetici su vrste lijekova u plinovitom, tekućem ili drugom obliku koji se primjenjuju u svrhu postizanja anestezije. Dijele se na opće i lokalne anestetike. U ovom poglavlju više će biti riječi o anesteticima koji se najčešće primjenjuju u djece.

6.2.1. Inhalacijski anestetici

Inhalacijski anestetici su najčešće primjenjivani lijekovi za opću anesteziju. Nalaze su u plinovitom ili tekućem stanju. Plinoviti anestetici čuvaju se u posebnim čeličnim bocama, a tekući kojima se anestezija postiže udisanjem njihovih para pošto je riječ o lako hlapljivim tekućinama, u tamnim staklenim bocama. Primjenjuju se u smjesi plinova s kisikom i dušičnim oksidulom, sa samim kisikom ili sa kisikom i zrakom. Koriste se kako za uvod u anesteziju tako i za njezino održavanje kada se primjenjuju u kombinaciji sa intravenskim lijekovima. Koncentracija inhalacijskih anestetika izražava se putem MAC-a (minimalne alveolarne koncentracije). Jedan MAC je koncentracija inhalacijskog anestetika koja kod 50% osoba sprječava pokrete za vrijeme kirurškog reza. Za kiruršku anesteziju koristi se koncentracija od 1,25-2 MAC-a inhalacijskih anestetika (Jukić et al., 2012.).

Svi inhalacijski anestetici uzrokuju ovisno o dozi određeni stupanj depresije srčane akcije i vazodilataciju uz posljedični pad krvnog tlaka. Smanjuju respiracijski volumen, te dovode do porasta frekvencije disanja i smanjenja respiracijskog odgovora na ugljični dioksid. Također dovode do smanjenja jetrenog protoka ovisno o primijenjenoj dozi. Za procjenu jetrenog protoka danas se uglavnom primjenjuje neinvanzivni monitor koji rabi indocijanin-zelenu boju (ICG). Riječ je o tvari koja se izlučuje preko jetre, te je brzina njezine eliminacije odličan pokazatelj jetrene perfuzije

i hepatocelularne funkcije (Jukić et al., 2012.). Dok halotan dovodi do smanjenja protoka i kroz portalnu venu i hepatalnu arteriju uz posljedični porast koncentracije anestetika, izofluran dovodi do smanjenja protoka samo kroz portalnu venu, dok onaj kroz hepatalnu arteriju ostaje nepromijenjen (Frink, 1995.). Goldfarb et al. proveli su istraživanje čiji je cilj bio odrediti utjecaj izoflurana i halotana na jetreni protok. U istraživanju je sudjelovalo devet muških pacijenata između 19 i 54 godina starosti. Za uvod u anesteziju primjenjena je kombinacija tiopentala, fentanila i pankuronija. Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe: u jednoj je anestezija održavana halotanom, a u drugoj izofluranom. Jetreni protok (HBF- hepatic blood flow) mjeren je pomoću ICG klirensa. Prilikom određivanja jetrenog protoka, mjereni su i saturacija kisikom arterijske krvi (Sao_2), miješane venske krvi (Svo_2) i jetrene venske krvi (Sho_2). Rezultati su pokazali da je došlo do pada HBF nakon uvoda u anesteziju. U grupi u kojoj je primijenjena kombinacija izoflurana i NO_2, vrijednosti HBF i Sho_2 bile su više u odnosu na grupu kod koje je primijenjena kombinacija halotana i NO_2. Smatra se da je to posljedica utjecaja halotana na splanhičnu cirkulaciju (Goldfarb et al., 1990.).

Inhalacijski anestetici povezuju se i sa pojavom maligne hipertermije (MH). Riječ je o rijetkoj autosomno-dominantnoj nasljednoj bolesti s učestalošću 1:30 000 do 1:100 000 (Gregory, Andropoulos, 2012.) kod koje je prisutna mutacija gena odgovornog za nastanak rajanodinskog receptora (RyR1) koji kontrolira oslobađanje Ca^{2+} iz sarkoplazmatskog retikuluma. Kao posljedica toga, nakon izlaganja inhalacijskim anesteticima te nekim mišićnim relaksansima poput sukcinilkolina dolazi do oslobađanja visokih koncentracija kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma što dovodi do povišene mišićne aktivnosti i metabolizma, te neravnoteže između stvaranja i davanja topline. Klinički se očituje neobjašnjivim povišenjem tjelesne temperature, tahipnejom, tahikardijom, mišićnim rigiditetom, srčanim disritmijama, padom

saturacije kisikom, porastom ugljikovog dioksida u izdahnutom zraku te nestabilnim krvnim tlakom za vrijeme kirurškog zahvata. U liječenju se primjenjuje dantrolen koji koči oslobađanje kalcija iz endoplazmatskog retikulama te tako sprječava kontrakciju mišića (Karadža et al., 2004.). U bolesnika kod kojih postoji sumnja na mogući razvoj maligne hipertermije, u slučaju pozitivne obiteljske anamneze te u slučaju pojave MH prilikom prethodnog kirurškog zahvata, anestetici koji se povezuju s nastankom navedenog stanja su kontraindicirani (Doyle, 2007.).

U tablici 5. prikazani su najčešće primjenjivani inhalacijski anestetici, a oni koji se najčešće primjenjuju u djece su sevofluran i izofluran.

Tablica 5. Podjela inhalacijskih anestetika (Jukić et al., 2012.)

Plinoviti inhalacijski anestetici	Hlapljivi tekući anestetici
Dušični oksidul	Eter
Ksenon	Halotan
	Enfluran
	Isofluran
	Sevofluran
	Desfluran

Sevofluran je potpuno fluorinirani metil-izopropilni eter slatkasta mirisa koji je inhalacijski anestetik izbora u djece za uvod u anesteziju zbog brzog i ugodnog inhalacijskog uvoda (registrirana je vrlo rijetka pojava kašlja, laringospazma i bronhospazma), hemodinamske stabilnosti i brzog buđenja. U usporedbi sa halotanom, incidencija kašlja u 250 djece iznosi 3%, u odnosu na incidenciju od 7% u 125 djece kod koje je bio primijenjen halotan (Lerman, 1995.). Za razliku od drugih, sevofluran se ne biotransformira do trifluoracetata nego do acil-halida koji ne stimulira stvaranje protutijela koja se povezuju sa nastankom imunološki posredovanog hepatitisa. Biotransformacija završava stvaranjem malih količina anorganskog fluorida koja je nedovoljna da izazove nefrotoksični efekt. U prisutnosti apsorbera za ugljikov dioksid razgrađuje se i stvara vinil-halid, spoj A, koji je dokazano nefrotoksičan u štakora, no povezanost između navedenog spoja i bubrežnog oštećenja u ljudi zasada još nije dokazana. Anestezija sevofluranom povezuje se sa agitacijom koja sa javlja prilikom uvoda u anesteziju, a učestalost iznosi 30 do 80%. Opisuje se kao kratko akutno organsko mentalno stanje nepoznatog podrijetla karakterizirano plakanjem, dezorijentacijom, ekscitacijom i delirijem uz mogućnost samoozljeđivanja (Kim et al., 2012., Jukić et al., 2012.). Postoji nekoliko strategija u liječenju koje se primjenjuju za ublažavanje simptoma, no najuspješnija se pokazala primjena sedativa. U istraživanju koje su proveli Kim et al., a u kojem je provedena usporedba između učinka propofola i fentanila na simptome agitacije, sudjelovalo je 220 djece u dobi između 18 i 72 mjeseca. Ispitanici su podijeljeni u 3 grupe: jedna je primala propofol (grupa P), druga fentanil (grupa F), a treća fiziološku otopinu (grupa S). Rezultati su pokazali da oba lijeka, i fentanil i propofol, jednako djelotvorno smanjuju simptome i učestalost agitacije povezane sa primjenom sevoflurana. S obzirom da je u grupi F učestalost povraćanja bila za oko

26% viša u odnosu na grupu P, primjena propofola bi ipak mogla imati prednost u odnosu na primjenu fentanila. Drugo istraživanje pokazalo je da je incidencija u korelaciji sa prisutnošću dušičnog oksidula; kada se sevofluran primjeni uz 66%-tni dušični oksidul, incidencija agitacije iznosi 5-7%, a kada se primjeni uz 95%-tni kisik ona se penje na 20-35% (Lerman, 1995.).

Izofluran je halogenirani metil-etilni eter, bezbojna tekućina reskog mirisa i iritirajućeg djelovanja na respiratorni sustav što ograničava njegovu primjenu kao sredstva za uvod u anesteziju, no odličan je anestetik za neurokiruršku anesteziju zbog zanemarivog djelovanja na moždani protok krvi i intrakranijalni tlak te u slučaju jetrenih bolesti zbog održavanja postojećeg krvnog protoka kroz jetru (Karadža et al., 2004.). S druge strane povećava koronarni protok više nego što je potreba miokarda za kisikom čime stvara mogućnost "krađe", odnosno preusmjeravanja protoka iz nezadovoljavajuće ili granično prokrvljenih dijelova miokarda u one dobro prokrvljene što posljedično rezultira ishemijom miokarda. Navedeni fenomen češće se viđa u odraslih osoba sa kardiovaskularnim bolestima, u djece je izrazito rijedak (Doyle, 2007.).

Halotan je snažan inhalacijski anestetik koji je danas uglavnom potisnut iz uporabe u korist izoflurana i drugih lijekova. Riječ je o bezbojnoj tekućini, specifičnog mirisa i neiritirajućeg djelovanja na sluznicu respiratornog sustava. Potentan je bronhodilatator što ga čini dobrim anestetikom u djece sa astmom i virusnom infekcijom gornjih dišnih putova (Doyle, 2007.). Metabolizam halotana odvija se u jetri putem oksidacijskih i redukcijskih enzima citokroma P450. U uvjetima kirurške anestezije prevladava oksidacijski metabolizam, međutim čak i u uvjetima disanja 100% kisika, dio jetre podliježe redukcijskom metabolizmu pošto halotan smanjuje protok krvi kroz jetru. On se odvija preko CYP2A6 i CYP3A4, enzima citokroma P-

450. Produkti nastali redukcijskim metabolizmom su nestabilni slobodni radikali, klorodifloroeten i klorotrifloroetan, te anorganski floridi koji se vežu za stanične makromolekule poput proteina i lipida. Smatraju se odgovornim za nastanak lipidne peroksidacije i inaktivacije enzimskim kompleksa uz posljedični razvoj jetrenog oštećenja (Neuberger, Williams, 1984.). Navedeno oštećenje može se očitovati kao blagi hepatitis (tip 1) karakteriziran prolaznim porastom aktivnosti serumskih transaminaza ili rjeđe kao teško jetreno oštećenje u obliku halotanskog hepatitisa (tip 2) koji može završiti i smrću (Habibollahi et al., 2011.). Karakteriziraju ga povraćanje, nelagoda u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, povišena tjelesna temperatura koja je najčešće prvi znak bolesti, žutica, koja se najčešće javlja između 5. i 6. dana nakon ekspozicije, nespecifični osip, artralgije, eozinofilija (Ray, Drummond, 1991.) te serumska protutijela koja se viđaju u ¾ bolesnika (Kenna et al., 1987.). Promjene u vrijednostima jetrenih enzima odraz su hepatocelularnog oštećenja. Mogu se vidjeti izrazito visoke vrijednosti serumskih transaminaza te povišene vrijednosti alkalne fosfataze. U potonjem slučaju vrijednosti nikada nisu dvostruko više od gornje granice (Ray, Drummond, 1991.). Više riječi o tome bit će napisano u 7. poglavlju.

6.2.2. Intravenski lijekovi

6.2.2.1. Neopioidni intravenski anestetici

Intravenski neopioidni anestetici, ovisno o dozi, izazivaju hipnozu i anesteziju. Najčešće se koriste kao uvod u anesteziju. Kombiniraju se s opioidnim analgeticima ili/i inhalacijskim anesteticima u svrhu održavanja anestezije. Učinke ostvaruju vežući se za GABA receptore čime dolazi do njihove aktivacije, povećanog prolaska iona klora, hiperpolarizacije poslijesinaptičke stanične membrane, inhibicije funkcije poslijesinaptičkog neurona i u konačnosti depresije središnjeg živčanog sustava (Jukić et al., 2012.).

U tablici 6. prikazani su najčešće primjenjivani neopioidni intravenski anestetici.

Tablica 6. Podjela neopioidnih intravenskih anestetika (Jukić et al., 2012.)

Ultrakratki barbiturati	**Tiopental**	Metoheksital
Derivat fenola	**Propofol**	
Derivat imidazola	**Etomidat**	
Derivat steroida	Altezin	
Derivat fenciklidina	**Ketamin**	
Benzodiazepini	Midazolam	

Tiopental je najčešće primjenjivan kratkodjelujući barbiturat koji je dostupan u obliku natrijeve soli i mora se otopiti u fiziološkoj otopini ili vodi kao 2,5%-tna otopina ili 5%-tna otopina tiopentala. U novorođenačkoj dobi doza koja se primjenjuje za indukciju je 2-4 mg/kg, a u dječjoj dobi ona iznosi 5-6 mg/kg (Doyle, 2007.). Razlike u dozi postoje zbog smanjenog vezanja tiopentala za proteine plazme u

novorođenačkoj dobi što rezultira većom slobodnom frakcijom lijeka, boljim prelaskom u mozak i osjetljivijim odgovorom neonatalnih receptora. Uvod u anesteziju je brz, postiže se kroz 15-20 sekundi, a svijest se vraća unutar 5-10 minuta što je rezultat brze redistribucije lijeka. Potpuno metaboliziranje lijeka u jetri i izlučivanje bubrezima traje oko 24 h. Može dovesti do hipotenzije i respitatorne depresije ovisne o dozi i češće se viđaju u hipovolemičnih pacijenta (Doyle, 2007.). Također slabi jetrenu i bubrežnu funkciju.

Propofol je alkilfenol koji se primjenjuje kao 1%-tna emulzija u vodenoj otopini koja sadrži 10% sojinog ulja, 2,25% glicerola i 1,2% lecitina iz jaja (Karadža et al., 2004.). Zbog brzog oporavka, antiemetičkog učinka te supresije laringealnih i faringealnih refleksa ima prednost naspram tiopentalu kao sredstvo za uvod u anesteziju u djece. Prosječna uvodna doza u dojenčadi iznosi 3-5 mg/kg, a u djece 1,5-2,5 mg/kg (Doyle, 2007.). Uvod je brz, a također dolazi i do brzog povrata svijesti (kroz 5-7 min) što je kao i u slučaju tiopentala posljedica brze redistribucije lijeka, no za razliku od njega metabolizam i eliminacija propofola su brži. U velikog broja djece dovodi do pojave boli prilikom injiciranja što se pokušava ublažiti primjenom u široke vene, sporom primjenom i primjenom 0,5-1 mg/kg lidokaina neposredno prije ili za vrijeme injiciranja propofola (Gregory, Andropoulos, 2012.). Smanjuje cerebralni metabolizam, protok krvi kroz mozak, intrakranijalni tlak, a smatra se i da ima neuroprotektivno djelovanje jer smanjuje izbijanje u EEG-u što ga čini dobrim anestetikom za primjenu u neurokirurgiji (Jukić et al., 2012.). U odnosu na tiopental ima izraženiji depresivni učinak kako na kardiovaskularni tako i na respiratorni sustav. Kontraindiciran je za sedaciju djece u jedinicama intenzivne njege zbog mogućeg nastanka "propofol infusion" sindroma (PRIS) koji je karakteriziran pojavom akutne refraktorne bradikardije koja može progredirati u asistoliju te pojavom bar

jednog od sljedećih patoloških stanja: metaboličke acidoze, rabdomiolize, hiperlipidemije te hepatomegalije ili steatoze jetre. Uočena je snažna povezanost između PRIS-a i primjene propofola u dozama većim od 4 mg/kg/h u trajanju duljem od 48 h (Kam, Cardone, 2007.).

Etomidat je karboksilirani spoj koji sadrži imidazolski prsten i strukturno nije povezan s ostalim iv. anesteticima. Nema analgetički učinak. Dovodi do brzog uvoda u anesteziju, vršna koncentracija lijeka u mozgu dostiže se za 1 minutu, uz oporavak kroz 4-15 minuta što je posljedica redistribucije lijeka iz mozga u druga tkiva. Doza koje se primjenjuje u djece kreće se od 0,1-0,6 mg/kg (Jukić et al., 2012.). Ne preporučuje se primjenjivati u djece sa epilepsijom zbog moguće aktivacije konvulzivnih žarišta i pojave mioklonusa. U slučaju produljene uporabe ili ponovljene doze može povisiti rizik od adrenokortikalne supresije inhibicijom 11-β-hidroksilaze što koči pretvorbu kolesterola u kortizol (Karadža et al., 2004.).

Ketamin je fenciklidinski derivat koji svoje učinke za razliku od drugih neopioidnih intravenskih anestetika ne postiže preko GABA-ergičkih receptora već putem NMDA-receptora čiji je nekompetativni antagonist. Može se primijeniti intravenski, oralno te intramuskularno. Potonji način osobito je koristan za anesteziju nesuradljivog djeteta. Indukcijska doza iznosi 1-2 mg/kg iv. ili 5-10 mg/kg im. Dovodi do disocijativne anestezije sa karakterističnom slikom u EEG-u uz što se mogu vidjeti katalepsija, katatonija, amnezija te otvorene oči sa sporim nistagmičkim pokretima. Metabolizira se u jetri pri čemu prvotno nastaje aktivni metabolit norketamin koji se zatim hidroksilira i konjugira do inaktivnih vodotopljivih metabolita koji se izlučuju urinom (Doyle, 2007.). Ne smije se primjenjivati u djece sa povišenim intrakranijalnim tlakom, intraokularnim tlakom te se ne preporučuje u djece sa epilepsijom zbog cerebralnog ekscitacijskog učinka.

6.2.2.2. Opioidni analgetici

Riječ je o lijekovima koji svoj učinak postižu djelujući na opioidne receptore koji se nalaze u središnjem živčanom sustavu i drugim tkivima (do sada je identificirano 4 tipa opioidnih receptora: μ (mi), κ (kapa), δ (delta) i σ (sigma)). Ovisno o učinku koji ostvaraju vežući se za navedene receptore dijele se u nekoliko skupina (tablica 7.).

Tablica 7. Podjela opioida prema učinku na receptore (Jukić et al., 2012.)	
Agonisti	**morfin**, diamorfin, f**entanil**, **sufentanil**, **alfentanil**, oksikodon, **remifentanil**, diacetilmorfin, petidin, kodein, metadon, hidromorfon
Parcijalni agonisti	buprenorfin
Miješani agonisti-antagonisti	nalbufin, pentazocin, butorfanol
Antagonisti	**nalokson**, naltrekson, nalmefen

Primjenjuju se na sljedeće načine: na usta, rektalno, intravenski, subkutano, intramuskularno, intratekalno i epiduralno, bukalno i sublingvalno. Kada se primjenjuju peroralno, doza lijeka mora biti triput veća od parenteralne da bi se postigao isti efekt. Razlog tome je učinak prvog prolaska lijeka kroz jetru. Distribucija lijeka u tijelu ovisi o neioniziranoj frakciji lijeka, vezanju za proteine plazme te o liposolubilnosti. S iznimkom remifentanila koji se metabolizira pomoću tkivnih i krvnih esteraza, svi se opioidi metaboliziraju u jetri putem sustava citokrom P-450 i izlučuju bubrezima. Kako jetreni enzimski sustav i bubrežna funkcija u novorođenačkoj dobi

nisu u potpunosti razvijeni, eliminacija lijekova biti će nešto sporija. Količina eliminacije doseže vrijednosti odraslih unutar prve godine života (Jukić et al., 2012.).

Učinci opioidnih analgetika se mogu podijeliti na središnje i periferne (tablica 8.), a najvažniji učinak je analgezija.

Tablica 8. Učinci opioida (Jukić et al., 2012.)

Središnji učinci	Periferni učinci
Analgezija	Usporeno pražnjenje želuca
Sedacija/euforija	Smanjena peristaltika
Respiracijska depresija	Opstipacija
Mioza	Oslobađanje histamina
Antitusički učinak	Povišeni tonus sfinktera- bilijarni spazam i retencija urina
Emetički učinak	
Razvoj tolerancije	Smanjen vaskularni tonus- hipotenzija

Morfin je za razliku od ostalih lijekova u ovoj skupini, opijat izoliran iz opijuma osušenog soka nezrelih čahura maka Papaver somniferum. Referentna je supstanca za sve opioide što se tiče jakosti i profila djelovanja. U dojenčadi i male djece njegova farmakokinetika je smanjena i doseže vrijednosti koje se viđaju u odraslih sa šest mjeseci do 2,5 godina (Jukić et al., 2012.). Često se primjenjuje u liječenju jake poslijeoperacijske boli infuzijom ili postupkom samokontrole boli (PCA).

Fentanil je sintetički analgetik 100 puta jači od morfina. Učinak je sličan onom morfina, no djelovanje nastupa brže i izraženije je. Uobičajena doza za djecu mlađu

od tri mjeseca iznosi 1-2 μg/kg, a u starije 2-4 μg/kg (Doyle, 2007.). Karakteriziran je izuzetno brzom apsorpcijom nakon transmukozne primjene zbog čega se koristi u obliku lizaljke u sklopu premedikacije. Iako se pokazao efektivnim lijekom, zbog mogućih nuspojava kao što su povraćanje, svrbež i respiratorna depresija, prednost u sedaciji u sklopu premedikacije ipak ima midazolam, koji je u navedene svrhe najčešće primjenjivani lijek u Velikoj Britaniji u pedijatrijskih pacijenata (Tan, Meakin, 2010.). **Alfentanil** je derivat fentanila. Sličnog su djelovanja, s razlikom da alfentanil posjeduje 1/7 jakosti fentanila.

Reminfentanil je ultrakratko djelujući opioid što je rezultat brzog metaboliziranja krvnim i tkivnim esterazama. U kombinaciji sa propofolom ili sevofluranom stvara odlične uvjete za provođenje endotrahealne intubacije pošto učinak nastupa kroz 20-30 s od primjene bolus doze od 2-3 μg/kg. Zajedno sa sufentanilom lijek je izbora za primjenu u kontinuiranoj infuziji kao dio TIVA-e (engl. total intravenous anesthesia), a uobičajena doza iznosi 0,10 μg/kg/min u novorođenčadi i 0,25 μg/kg/min u djece (Gregory, Andropoulos, 2012.).

Sufentanil je najpotentniji opioid dostupan za kliničku uporabu, 500-100 puta je jači od morfina, odnosno 5-10 puta od fentanila. Nastup djelovanja mi je brži i kraćeg je djelovanja. (Jukić et al., 2012.).

Nalokoson je čisti opioidni antagonist koji brzo inhibira učinke morfina i drugih opioida. Osnovna indikacija za njegovu primjenu je terapija respiratorne depresije uzrokovane visokim dozama opioida. Zbog brzog metabolizma ima kratkotrajan učinak (30-45 min) što zahtijeva primjenu ponavljanih doza. Uobičajena doza kreće se od 5 do 10 μg/kg iv. (Jukić et al., 2012.)

6.2.2.3. Mišićni relaksatori

Mišićni relaksatori skupina su lijekova koji učinke ostvaraju blokiranjem nikotinskih kolinergičkih receptora neuromišićne spojnice. Rezultat djelovanja je paraliza poprečno-prugastih mišića. U dječjoj anesteziji primjenjuju se za olakšanje trahealne intubacije, kontrolu respiracije, relaksaciju abdominalnih mišića te za smanjenje doze i koncentracije anesteziloških sredstava. Dijele se na depolarizirajuće i nepolarizirajuće mišićne relaksanse (tablica 9.). Potonji se prema duljini trajanja učinka dijele na dugodjelujuće, srednjedjelujuće i kratkodjelujuće relaksatore, a prema kemijskoj strukturi na aminosteroidne i benzilkinolonske spojeve (tablica 10.).

Tablica 9. Podjela mišićinih relaksansa (Jukić et al., 2012.)

Depolarizirajući mišićni relaksansi	Nedepolarizirajući mišićni relaksansi
Sukcinilkolin (suksametonij)	Tubokurarin Atrakurij Doksakurij Mivakurij Pankuronij Piperkuronij Rokuronij Vekuronij

Sukcinilkolin je jedini depolarizirajući mišićni relaksans u kliničkoj primjeni. Građen je od dvije međusobno povezane molekule acetilkolina. Karakterizira ga brz nastup djelovanja (unutar 30 do 60 sekundi), ali i brz prestanak djelovanja (obično unutar 4-6 minuta) što ga čini idealnim lijekom u situacijama kada je potrebna hitna intubacija, npr. kod laringospazma, otežanog pristupa dišnom putu ili kada je dijete punog želuca. Nije liposolubilan, zbog čega je distribucija ograničena na ekstracelularnu tekućinu. Kako je u novorođenčadi i dojenčadi ekstracelularni prostor po kilogramu veći u odnosu na odrasle, doze koje se koriste u pedijatrijskoj anesteziologiji su veće te iznose oko 3 mg/kg u novorođenčadi, 2 mg/kg u dojenčadi i 1-1,5 mg/kg u starije djece (Doyle, 2007.). Metabolizira se plazmatskom kolinesterazom čija aktivnost u dječjoj dobi varira što utječe na trajanje neuromišićnog bloka. Kao moguće nuspojave mogu se javiti: bradikardija, koja je češća u dojenčadi i djece, a može se spriječiti davanjem atropina ili glikopirolata, hiperkalemija, artimije, iznenadni srčani zastoj, prolongirana apneja, acidoza, spazam masetera i rabdomioliza. Opisana stanja često su bila udružena sa slučajima subkliničke Duchenneove mišićne distrofije. Povezuje se i sa nastankom maligne hipertermije (vidi poglavlje Inhalacijski anestetici). Zbog svega navedenog, rutinsku primjenu sukcinilkolina u zdrave djece preporučuje se izbjegavati, izuzev u slučaju prethodno spomenutih indikacija (Jukić et al., 2012.).

Tablica 10. Podjela nepolarizirajućih mišićnih relaksansa prema duljini učinka i kemijskoj strukturi (Jukić et al., 2012.)		
	Aminosteroidi	Benzilkinoloni
Dugodjelujući mišićni relaksatori	Pankuronij Pipekuronij	Doksakurij
Srednjedjelujući mišićni relaksatori	Vekuronij Rokuronij	Atrakurij Cisatrakurij
Kratkodjelujući mišićni relaksatori		Mivakurij

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi kao što su atrakurij, mivakurij, pankuronij, vekuronij i drugi najčešće se koriste nakon primjene sukcinilkolina za održavanje mišićne relaksacije tijekom anestezije, te za omogućavanje trahealne intubacije u bolesnika na elektivnom kirurškom zahvatu. Po završetku anestezije, preostali učinak ovih lijekova poništava se primjenom antikolinesteraznih lijekova. U tu svrhu, najčešće se primjenjuju neostigmin i edrofonij, a u novije vrijeme i sugamadeks (Jukić et al., 2012.). Mivakurij je jedini koji se metabolizira preko PchE, a manjim dijelom preko AchE, što u dojenčadi i manje djece može rezultirati kraćim trajanjem učinka lijeka zbog povećane aktivnosti enzima u navedenoj dobi (Abdallah, Udomtecha, 2007.).

7. UTJECAJ POJEDINIH ANESTETIKA NA JETRENU FUNKCIJU

7.1. Inhalacijski anestetici

Iako više nije u uporabi, najvažniji negativni učinak koji se pripisivao izlaganju halotanu je razvoj halotanskog hepatitisa čije su glavne karakteristike opisane u 6. poglavlju. Nekoliko čimbenika rizika povezano je se nastankom navedenog stanja. Jedan od najvažnijih je ponavljana izloženost navedenom anestetiku unutar kratkog perioda te je uočeno da je učinak na jetru bio to izraženiji i ozbiljniji što je razmak između dviju ekspozicija halotanu kraći. Pokazalo se da je oko 80% pacijenata koji su razvili jetrenu nekrozu nakon izlaganja halotanu već bilo izloženo navedenom lijeku, a oko 67% doživjelo je nuspojave povezane sa halotanom (Ray, Drummond, 1991.). Drugi važan čimbenik je spol pri čemu je rizik za nastanak veći u žena u omjeru 2:1, iako je prognoza lošija u muškaraca. Od ostalih čimbenika treba spomenuti prekomjernu tjelesnu težinu i dob. U oko 70% slučajeva bolest se javila u osoba starijih od 40. godina. Iako rjeđe, zabilježeni su i slučajevi u dječjoj populaciji. Incidencija pojave bolesti u djece je 1:200 000, u odnosu na incidenciju u odraslih koja je 1:82 000 (Ray, Drummond, 1991.).

Dva glavna čimbenika smatraju se odgovorim za nastanak jetrenog oštećenja. Prvi je hipoksija uz posljedični prelazak na reduktivni metabolizam i stvaranje reaktivnih metabolita, a drugi je moguća senzibilizacija imunosnog sustava uz pojavu halotanskih protutijela usmjerenih prema hepatocitima, čemu u prilog ide češća pojava jetrenog oštećenja nakon višestruke ekspozicije halotanu i dokazana prisutnost halotanskih protutijela razreda G (Ray, Drummond, 1991.).

Iako sevofluran i izofluran imaju manji tokisični učinak na jetru u odnosu na halotan te se uglavnom povezuju se blagim porastom aminotrasferaza, zabilježeni su

slučajevi u kojima su navedeni lijekovi doveli do izraženije jetrene disfunkcije ali i fulminantnog hepatisa te jetrene nekroze.

U jednom istraživanju provedena je usporedba između koncentracije jetrenih enzima nakon anestezije provedene sevofluranom i izofluranom. Ono je provedeno nad 90 bolesnika koji su podijeljeni u dvije grupe (sevofluransku i izofluransku) u kojima su vrijednosti bilirubina, AST, ALT, ALP, GTP i LDH mjerene tri dana prije te 1, 2, 3, 7 i 14 dana nakon operacije. Uočen je porast AST, ALT i GTP vrijednosti koji je bio najizraženiji 7-og dana, sa izraženijim porastom u izofluranskoj grupi. Vrijednosti bilirubina bile su povišene u obje grupe prvog dana nakon operacije. Promjene u ALP i LDH vrijednostima nisu zabilježene kao ni hepatitis i jetreno zatajenje (Nishiyama et al., 1998.). Slični rezultati dobiveni su i u nekoliko drugih istraživanja (Nishiyama et al., 1999., Hiromichi, Kazuyuki, 1999.).

S druge strane, zabilježen je slučaj ozbiljnog jetrenog oštećenja nakon ekspozicije sevofluranu. 37-godišnji bolesnik se prezentirao mučninom, povraćanjem, abdominalnom boli i žuticom trećeg dana nakon operacije. ALT, AST vrijednosti i bilirubin bili su izrazito visoki, a također je zabilježena i koagulopatija. Serologija na HIV bila je negativna, no ona na EBV i CMV sugerirale su na nedavno preboljelu EBV infekciju i preboljelu CMV infekciju. Patohistološki, nađena je centrilobularna kolestatička hepatocelularna ozljeda koja je povezana sa jetrenim oštećenjem uzrokovanim lijekovima. Iako se pretpostavlja se da je navedeno oštećenje posljedica kombinacije nedavno preboljele EBV infekcije i prethodne izloženosti halogeniranim anesteticima (podatak dobiven anamnezom), slučaj ipak sugerira da sevofluran može dovesti do za po život opasne jetrene nekroze u osoba sa povećanim rizikom (Singhal et al., 2010.).

Zabilježen je i slučaj 3-godišnje djevojčice kod koje je provedena apendektomija zbog razvoja akutnog apendicitisa i koja je razvila ozbiljno jetreno zatajenje nakon ekspozicije sevofluranu i acetaminofenu. Četiri dana nakon operacije postala je komatozna, pojavilo se rektalno krvarenje, te su zabilježene povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina, a vrijednosti trombocita i koagulacijskih faktora II, VII i X bile su snižene. Serologija na HAV, HBV, HCV, EBV i CMV bila je negativna. Nalaz biopsije upućivao je na blage reaktivne promjene uz izostanak nekroze. Točan uzrok jetrenog zatajenja u ovom je slučaju ostao nepoznat, no pretpostavlja se da je posljedica sinergističkog djelovanja acetaminofena, sevoflurana i gladovanja koje je bilo prisutno u djevojčice zbog apendicitisa zbog čega se preporučuje da djeca koja će biti eksponirana acetaminofenu i sevofluranu budu adekvatno monitorirana (Brunn et al., 2001.).

Iako se prilikom otkrića sevofluran zbog svojih povoljnih karakteristika smatrao idealnim anestetikom, ubrzo se shvatilo da to baš i nije tako što potvrđuju i navedeni primjeri. Točan način na koji sevofluran dovodi do jetrenog oštećenja za sada još nije u potpunosti definiran, no smatra se da bi glavnu ulogu mogla imati poremećena homeostaza kalcija koja se može vidjeti osim nakon primjene sevoflurana i nakon primjene drugih hlapljivih anestetika (Turillazzi et al., 2007.).

7.2. Intravenski anestetici

Propofol je najčešće primjenjivani intravenski anestetik današnjice. Većinom se metabolizira u jetri i izlučuje urinom. Klirens je veći od protoka kroz jetru što ukazuje da postoji način eliminacije koji zaobilazi jetru (Jukić et al., 2012.). In vitro istraživanja pokazala su da mikrosomi ljudskog bubrega i tankog crijeva imaju mogućnost stvaranja propofol glukuronida, te se uz pluća smatraju odgovornim za ekstrahepatalni metabolizam lijeka (Miller et al., 2009.). Smatra se da bi promjene u protoku kroz jetru trebale znatnije utjecati na klirens propofola, međutim, malo je promjena zabilježeno u farmakokinetici propofola u prisutnosti jetrene ili bubrežne bolesti (Jukić et al., 2012.). Robinson i Patterson proučavali su utjecaj propofola na funkciju jetre u 30 žena podvrgnutih ginekološkoj operaciji. Propofol je primijenjen kao glavni anesteziološki lijek. Funkcija jetre praćena je mjerenjem vrijednosti AST, ALT i ALP. Nije uočen značajniji utjecaj lijeka na promjenu vrijednosti jetrenih enzima (Robinson, Patterson, 1985.). U istraživanju koje su proveli Murray i Trinick mjeren je utjecaj propofola na funkciju jetre i klirens indocijanin-zelene boje (ICG) prilikom prolongirane anestezije propofolom. Istraživanje je provedeno na 13 odraslih pacijenata primljenih na odjel plastične kirurgije, prosječne dobi od 60 godina. Uvod u anesteziju proveden je dozom propofola od 2 mg/kg, nakon čega je nastavljena kontinuirana infuzija propofolom u početnoj dozi od 10 mg/kg/h, koju su slijedile doze od 8 mg/kg/h u drugom satu i 6 mg/kg/h u ostatku operacije. Jetrena funkcija praćena je određivanjem serumskih vrijednosti glutation-S-transferaza (GST). Uzorci krvi za analizu uzeti su prije operacije, 5 sati nakon uvoda u anesteziju i 10 sati nakon provedene operacije. Rezultati su pokazali da propofol primijenjen u kontinuiranoj infuziji u dozi od 6 mg/kg/h nema značajan utjecaj na ICG, te ne dovodi do značajnijeg porasta vrijednosti GST (Murray, Trinick, 1992.).

Ovisno o autorima, različita su mišljenja o utjecaju fentanila i drugih opioida na distribuciju i lučenje propofola prilikom istodobne primjene. Određena istraživanja smatraju da opioidi umanjuju klirens i volumen distribucije propofola. Naime, kada se propofol primjeni zajedno sa alfentanilom, izmjerena koncentracija propofola viša je za oko 22% u odnosu na koncentraciju propofola nakon samostalne primjene (Miller et al., 2009.). Drugo istraživanje, u kojem je sudjelovalo 17 žena, prosječne dobi 35 godina, ASA I statusa, pokazalo je da fentanil ne utječe na farmakokinetiku propofola prilikom istodobne primjene. Osam pacijentica primilo je 1,5 μg/kg fentanila 5 minuta prije uvoda u anesteziju, koja je u svih žena provedena sa 2,5 mg/kg propofola i održavana kombinacijom halotana, dušikovog oksidula i kisika. Nije uočena razlika u farmakokinetici propofola između grupe koja nije primila i one koja je primila fentanil (Gill et al., 1990.).

Tiopental je najčešće primijenjivan kratkodjelujući barbiturat. Metabolizira se u jetri, a nastali metaboliti su većinom inaktivni i topljivi u vodi, te se izlučuju urinom (Miller et al., 2009.). Pandele et al. istraživali su farmakokinetiku tiopentala u 8 bolesnika sa cirozom, te u 9 bolesnika s normalnom jetrenom i bubrežnom funkcijom koji su bili kontrola. Bolesnici su podvrgnuti abdominalnoj ili ortopedskoj operaciji. U premedikaciji su korišteni atropin i diazepam. Za uvod u anesteziju primijenjen je tiopental, a anestezija je održavana 60%-tnim dušikovim oksidulom uz primjenu fentanila. Uočene su dvostruko više vrijednosti slobodne frakcije tiopentala u bolesnika s cirozom, što se pripisuje sniženim vrijednostima albumina koje se viđaju u navedenih bolesnika. Kao rezultat toga, u bolesnika s cirozom postoji povišen rizik za razvoj toksičnih učinaka tiopentala za vrijeme uvoda u anesteziju (Pandele et al., 1983).

8. ZAKLJUČAK

Anesteziološke tehnike i lijekovi istovrsni su i u djece i u odraslih, te su prilagođeni osnovnom i mogućim pratećim oboljenjima. Također, odabir lijekova i doza primjeren je uzrastu i kirurškom liječenju. Neki anestetici se, zbog svojih povoljnijih karakteristika i veće sigurnosti u odnosu na druge, primjenjuju češće, međutim, idealnog anestetika nema. U određenim okolnostima anestezija može imati štetan učinak na jetru, najčešće u okolnostima smanjene perfuzije jetre (kirurška manipulacija, bolest jetre, anestetici). Štetan učinak se u većini slučajeva očituje u obliku blagog porasta aminotransferaza, no moguć je nastanak i izraženije jetrene disfunkcije, fulminantnog hepatitisa i jetrene nekroze uz letalan ishod.

9. LITERATURA

1. Abdallah C, Udomtecha D, Pseudocholinesterase activity: determination and interpretation in pediatric anesthesia. *M.E.J. Anesth* 2007;19(2):423-428
2. Barash PG, Cullen BF, Stoeling RK, (eds.), Clinical Anesthesia, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
3. Bruun LS, Elkjaer S, Bitsch-Larsen D, Andersen O, Hepatic Failure in a Child After Acetaminophen and Sevoflurane Exposure. *Anesth Analg* 2002;92(6):1446-1448
4. Clarke RS, Doggart JR, Lavery T, Changes in Liver Function After Different Types of Surgery. *Brit J Anaesth* 1976;48:119-127
5. Cote CJ, Lerman J, Todres ID, A practice of Anesthesia for Infants and Children, 5th ed. Saunders Elsevier, 2013
6. Doyle E (ed.), Paediatric Anaesthesia. Oxford Univerity Press, 2007.
7. Frink EJ, The Hepatic Effects of Sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:46-50
8. Gill SS, Wright EM, Reilly CS, Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl: single bolus injection study. *Br J Anaesth* 1990;65(6):760-765
9. Goldfarb G, Debaene B, Ang E.T. et al., Hepatic Blood Flow in Humans During Isoflurane-N2O and Halothane-N2O Anesthesia. *Anesth Analg* 1990;71:349-53
10. Gregory GA, Andropoulos DB (eds.), Gregory's Paediatric Anaesthesia, 5th ed. Wiley-Blackwell, 2012.
11. Habibollahi P, Mahboobi N, Esmaeili S et al. Halothane-induced hepatitis: A forgotten issue in developing countries. *Hepat Mon* 2011;11(1):3-3
12. Hiromichi B, Kazuyuki I, Renal and Hepatic Function in Surgical Patients After Low-Flow Sevoflurane or Isoflurane Anesthesia. *Anesth Analg* 1996;82:173-6

13. Jukić M, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Kvolik S, Klinička farmakologija. Medicinska naklada, 2012.
14. Junqueira LC, Carneiro J, Osnove histologije, 10. izd. Školska knjiga, 2005.
15. Kam PCA, Cardone D, Propofol Infusion Syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701
16. Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović LJ, Šakić K, Vegar-Brozović V, Klinička anesteziologija i reanimatologija. Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju, Zagreb, 2004.
17. Kenna JG, Neuberger J, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Halothane hepatitis in children. *Br Med J* 1987;294:1209-1211
18. Kim MS, Moon BE, Kim H, Lee JR, Comparison of propofol and fentanyl administered at the end of anesthesia for prevention of emeregence agitation after sevoflurane anaesthesia in children. *Br J Anaesth* 2012;110(2):274-280
19. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A, Anatomija čovjeka 2. izd. Medicinska naklada, 2004.
20. Kumar P, Clark M (eds), Clinical medicine, 7th ed. Saunders Elsevier, 2009.
21. Kuterovac Andrea, Inhalacijska anestezija- primjena i utjecaj na cirkulaciju. Diplomski rad, Zagreb, 2011
22. Lepage L, Schiele F, Gueguen R, Total cholinesterase in plasma: biological variations and reference limits. *Clin.Chem* 1985;31(4):546-550
23. Lerman J, Sevoflurane in Pediatric Anesthesia. *Anesth Analg* 1995;81:4-10
24. Mardešić D. i suradnici, Pedijatrija, 7. izda. Školska knjiga, 2003.
25. Miller RD, Erikkson LI, Fleisher LA et al., Miller's Anesthesia, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2009.

26. Murray JM, Trinick TR, Hepatic function and indocyanine green clearence during and after prolonged anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* 1992;69(6):643-644
27. Neuberger J, Williams R, Halothane Anaesthesia and Liver Damage. *Br Med J* 1984;289:1136-1139
28. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K, Effects of Sevoflurane and Isoflurane Anesthesia on Arterial Ketone Body ratio and Liver Function. *Acta Anaesth Scand* 1999;43(3):347-351
29. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K, Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1998;45 (8):753-756
30. Pandele G, Chaux F, Salvadori C et al., Thiopental Pharmacokinetics in Patients with Cirrhosis. *Anesthesiology* 1983;59:123-126
31. Popović Lj, Batinica S, Meštrović T et al., The value of cholinesterase activity after Kasai operation. *Ped Surg Int* 2003;19(8):605-607
32. Popović LJ, Mikecin L, Kern J, The value of plasma cholinesterase in children with severe liver disease. *Eur J Anaesth* 2009;26(4):352-354
33. Rang, Dale, Ritter, Moore, Farmakologija, 5. izd. Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006.
34. Ray DC, Drummond GB, Halothane Hepatitis. *Br J Anaesth* 1991;67:84-99
35. Robinson FP, Patterson CC, Changes in liver function tests after propofol. *PMJ* 1985;61(3):160-161
36. Sadler WS, Langmanova medicinska embriologija, 7. izd. Školska knjiga, 1996.

37. Singhal S, Gray T, Guzman G et al. Sevoflurane hepatotoxicity: a case report of sevoflurane hepatic necrosis and review of the literature. *Am J Ther* 2010;17(2):219-22
38. Song JC, Sun YM, Yang LQ et al. A Comparison of Liver Function After Hepatectomy with Inflow Occlusion Between Sevoflurane and Propofol Anesthesia. *Anesth Analg* 2010;111(4):1036-1040
39. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i suradnici, Kirurgija. Naklada Ljevak, 2007.
40. Tan L, Meakin GH, Anaesthesia for the uncooperative child. *CEACCP* 2010;10(2):48-52
41. Turillazzi E, D'Errico S, Neri M et al., A Fatal Case of Fulminant Hepatic Necrosis Following Sevoflurane Anesthesia. *Toxicologic Pathology* 2007;35:780-785
42. Vrhovac B i suradnici, Interna medicina, 4. izd. Naklada Ljevak, 2008.
43. Wark H, O'Halloran M, Overton J, Prospective Study of Liver Function in Children Following Multiple Halothane Anaesthetics at Short Intervals. *Br J Anaesth* 1986;58:1224-1228
44. Zsigmond E, Downs J, Plasma cholinesterase activity in newborns and infants. *Canad Anaesth Soc J* 1971;18(3):278-285

ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Ljiljani Popović na savjetima i pomoći pri izradi diplomskog rada. Zahvaljujem se obitelji na velikoj podršci tokom svih godina studiranja.

ŽIVOTOPIS

Dina Muratović rođena je 21. prosinca 1988. u Puli. Nakon završene osnovne škole, 2003. godine upisuje prirodoslovno-matematičku gimnaziju u sklopu Srednje škole Zvane Črnja u Rovinju. Maturirala je 2007. godine s odličnim uspjehom i iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija završila je tečaj 'KPR-AVD' u organizaciji StEPP-a te je sudjelovala u Studentskoj sekciji za anesteziologiju i reanimatologiju.