

OLGU SUNUMU**TRANSDERMAL FENTANİL UYGULAMASI SONUCU OLUŞAN SOLUNUM DEPRESYONU****Jülde ERGİL, Derya ÖZKAN, Özlem KILCI, Haluk GÜMÜŞ****S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Araştırma ve Eğitim Hastanesi 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kl. Reanimasyon Ünitesi, Ankara****ÖZET**

Transdermal fentanil, malign ve non- malign olgularda kronik ağrının tedavisinde kullanılan etkili ve iyi tolere edilebilir bir opioid uygulama tekniğidir. Transdermal fentanilin farmakokinetik etkisinden dolayı akut ağrının tedavisinde kullanımı uygun olamamaktadır. Biz de transdermal fentanil uygulanan bir hastada gelişen solunum depresyonu nedeniyle bu formun farmakokinetiğini ve yan etkilerini gözden geçirmek istedik.

ANAHTAR KELİMELELER: *Transdermal fentanil; Solunum depresyonu*

SUMMARY**RESPIRATORY DEPRESSION DUE TO TRANSDERMAL FENTANYL**

Transdermal fentanyl patch is an effective and well tolerated opioid technique in malignant and non-malignant cases. Because of the pharmacokinetic effect of transdermal fentanyl, it is not advised to be used in acute pain syndrome. In this paper, we revised the literature about adverse effects and discussed the risk of the respiratory depression in a patient who received transdermal fentanyl patch.

KEYWORDS: *Transdermal fentanyl; Respiratory depression*

GİRİŞ

Transdermal fentanil, malign ve non-malign olgularda kronik ağrının tedavisinde kullanılan etkili ve iyi tolere edilebilir bir opioiddir. Oral opioidlerle karşılaştırıldığında yan etkilerin daha az görülmesi (kabızlık, bulantı-kusma, uyku), hasta memnuniyeti, hayat kalitesini artırması ve ek analjezik ihtiyacının olmaması açısından avantajlıdır (1). İlaç rezervuarı genellikle 2.5 mg-110 cm² fentanil içerir. Pasif difüzyonla sistemik dolaşıma geçer (2). Transdermal fentanilin farmakokinetik etkisinden dolayı akut ağrının tedavisinde kullanımı uygun olamamaktadır. Biz de transdermal fentanil uygulanan bir hastada gelişen solunum depresyonu nedeniyle bu formun farmakokinetiğini ve yan etkilerini gözden geçirmek istedik.

OLGU

Orofarinks arka duvarında malign neoplazi nedeniyle 6 ay önce orta hat osteotomi yaklaşımı ile kitle eksizyonu, sol fonksiyonel boyun diseksiyonu ve temporoparietal flep ile yumuşak damak rekonstrüksiyonu yapılan, radyoterapi ve kemoterapi almış olan hasta boyun sol yanında şişlik ve yutamama şikayetiyle Kulak Burun Boğaz (KBB) Servisi'nde takibe alınmış. KBB Servisi'nde takibi sırasında nonsteroid antiinflatuar ilaçla-

ra cevap vermeyen ağrı şikayeti olması üzerine Ağrı Ünitesi tarafından değerlendirilen hastaya Tramadol 100 mg sa⁻¹ iv infüzyon önerilmiş. Dört saatte 300 mg Tramadol iv uygulanmasına rağmen ağrısı devam eden hasta Ağrı Ünitesi tarafından tekrar değerlendirilmiş ve transdermal fentanil 50 mcg sa⁻¹ ve Amitriptilin 10 mg p.o. tedavisi önerilmiş. Flaster yapıştırıldıktan 10 saat sonra hastanın uykuya meyilli hale gelmesi üzerine Anestezi kliniğince değerlendirilen hastanın yapılan muayenesinde bilinç durumu uykuya meyilli, ağırlı uyaranlara yanıt azalmış, pupiller miyotik, solunum yüzeyelleştiği saptandı. Flaster çıkarılarak hasta maskeyle havalandırılmak istendi. Ancak geçirmiş olduğu operasyon nedeniyle ağız açılmayan ve nazofarinks anatomisi bozulmuş olan hastanın maske ile ventilasyonu sağlanamadı. Aynı nedenle entübasyonu da gerçekleştirilemeyen hastanın solunumunun durması nedeniyle acil trakeostomi açıldı ve ventilasyonu sağlandı. Bu esnada alınan kan gazında pH: 7.08, pO₂: 74.1 mmHg, pCO₂:139.3 mmHg, HCO₃: 39.5 mmolL⁻¹ ABE: 3.0 SpO₂: 86.9 idi. Reanimasyon Ünitesine alınan hasta senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) modunda ventile edildi. Solunum depresyonunun opioide bağlı olabileceği düşünülerek hastaya Naloksan 0.1 mg dk⁻¹ infüzyon yapıldı.

Yarım saatte toplam 1 mg naloksan verildikten sonra hastanın bilinci açıldı, solunum sayısı ve derinliği yeterli hale geldi. Beşinci saatte ventilatörden ayrılan hasta 48 saat boyunca Reanimasyon Ünitesinde takip edildi ve daha sonra servise nakledildi.

TARTIŞMA

Fentanil pür selektif μ reseptör agonistidir. İntravenöz, epidural, transmukozal ve transdermal olarak uygulanabilir. Yüksek lipofilik olduğundan intravenöz uygulamadan 1 saat sonra uygulanan dozun % 98.6'sı beyin ve kalp gibi damarlanması çok olan dokular tarafından redistribüsyona uğrar. Bu nedenle intravenöz ve epidural yoldan verildiğinde etkisi kısa sürede başlar ve akut ağrının tedavisinde etkili olur (2).

Transdermal veriliş sistemi sabit hızda uygulanabilir şekilde geliştirilmiştir. Ancak hastanın yaşı, cildinin durumu ve vücut sıcaklığı gibi hastaya ait özellikler bu durumu değiştirebilir. Bir ilacın transdermal yoldan verilebilmesi için düşük molekül ağırlıklı (<1000 g mol⁻¹), suya ve yağda çözünürlülüğünün yüksek olması gerekir. Fentanilin molekül ağırlığı 286 g mol⁻¹ ve yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan transdermal yoldan absorpsiyonu morfinden 1000 kat daha fazladır (3). Transdermal fentanil preparatları 10, 20, 30, 40 cm²'lik bantlar halinde ve 25, 50, 75, 100 mcg sa⁻¹ hızda salınımlıdır. Analjezi için gerekli ortalama minimum etkili konsantrasyonun (0.63 mcg L⁻¹) oluşma süresi, 25 mcg sa⁻¹'lik olanda bantın uygulanmasından sonra 26.6 saat, 50 mcg sa⁻¹'lik olanda 14.8-30.9 saat sonradır (4). Transdermal fentanilin etki başlama süresinin uzun olması, uygulama süresince ilacın gönderilişinin ayarlanabilir olması ve uygulandıktan sonra fentanilin serum konsantrasyonunun değiştirilememesi nedeniyle akut ağrıda kullanımı uygun değildir (5).

Transdermal fentanil üretildiğinden bu yana kronik ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak transdermal fentanil kullanımına bağlı intoksikasyonlar da bildirilmiştir. Edinboro ve ark. (6) üç transdermal bantın yapıştırılması sonucu oluşan fentanil intoksikasyonu bildirmişlerdir. Arvanitis ve Satonik (7), transdermal fentanil çiğnemesi sonucu fentanil intoksikasyonu gelişen 38 yaşındaki bir erkek hastayı rapor etmişlerdir. Bunlara ek olarak transdermal bantın tahrip edilmesi sonucu fentanil inhalasyonuna bağlı intoksikasyonlar bildirilmiştir (8, 9). Ayrıca transdermal fentanilin akut postoperatif ağrı için kullanımına bağlı solunum depresyonu gelişen vakalar bildirilmiştir (10).

Transdermal fentanil bantının çıkarılmasından sonra serum fentanil konsantrasyonunun % 50 azalması yakla-

şık 17 saat sürmektedir (11). Bir başka çalışmada serum fentanil konsantrasyonunun minimum efektif dozun altına düşmesi için geçen süre 16.1 ± 7.1 saat bulunmuştur (4). Bu nedenden dolayı fentanil bantının çıkarılması tamamen eliminasyonu göstermez özellikle solunum depresyonu gibi etkileri tekrar gözlenebilir. Bu durumdaki hastaların bant çıkarıldıktan sonra en az 24 saat boyunca yakın takipleri gerekir.

Transdermal fentanil uygulaması sonucu oluşan yan etkiler tipik opioid yan etkileri şeklindedir. En sık görülen yan etkiler % 60 oranında bulantı kusma, % 4-39 oranında kaşıntı olarak gözlenmiştir (2). Solunum depresyonu oranı postoperatif ağrı için kullanıma bağlı % 4 olarak rapor edilmiştir (12). Solunum depresyonu için serum fentanil düzeyinin 2 ng mL⁻¹ olması gerektiği bildirilse de; hasta yaşı, farmakokinetik cevap, birlikte alınan diğer sedatif ilaçlar ve akciğer fonksiyonunun yeterli olmaması gibi faktörler önem taşımaktadır (2). Özellikle astım veya diğer akciğer hastalıklarının birlikteliği düşük serum konsantrasyonlarında bile solunum depresyonuna neden olabilir (12). Bizim hastamız da genel durum düşküdü ve beraberinde sedatif ilaç kullanmaktaydı. Solunum depresyonu solunum sayısının ve tidal volümün azalması şeklinde olabilir ve hiperkapni, hipoksi ve solunum durması ile sonuçlanabilir (12). Bizim hastamızda da solunum öncelikle yüzeyleşmiştir, tidal volüm azalmıştır ve apne gözlenmiştir.

Naloksan solunum depresyonunu etkili bir şekilde geri çevirir ve tanıyı destekler. Bizim hastamızda da Naloksan 0.1 mg dk⁻¹ iv infüzyonu yapılarak (toplam 1 mg) solunum tekrar sağlanmıştır.

Sonuç olarak transdermal fentanilin kronik ağrıda tercih edilmesi, hastaya ilk kez başlanırken doz titrasyonunun yapılması, birlikte kullanılan ilaçlar ve hastanın genel durumunun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Yazışma Adresi: Dr. Derya ÖZKAN

Koru Mah Kavaklı Sok
Mine Blok 4/44
Çayyolu ANKARA
Tel :2418129
GSM: 05425843638
e-posta: derya_z@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Kornick CA, Santiago PJ, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf* 2003; 26(13): 951-73.
2. Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90: 576-599.
3. Roy SD, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: comparative permeabilities of narcotic analgesics through human cadaver skin. *Pharm Res* 1989; 6: 825-832.
4. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, et al. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989; 37: 193-202.
5. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 :59-89.
6. Edinboro LE, Poklis A, Trautman D, et al. Fatal fentanyl intoxication following excessive transdermal application. *J Forensic Sci* 1997; 42: 741-743.
7. Arvanitis ML, Satonik RC. Transdermal fentanyl abuse and misuse. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 58-59.
8. Marquardt KA, Tharratt RS. Inhalation abuse of fentanyl patch. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:75-78.
9. Desio JM, Bacon DR, Peer G, Lema MJ. Intravenous abuse of transdermal fentanyl therapy in a chronic pain patient. *Anesthesiology* 1993; 79:1139-1141.
10. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 59-89.
11. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 70: 928-934.
12. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18: 3-13.