

TC
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İLK YARDIM ve ACİL
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TANISAL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNDE
SEDASYON İÇİN
PROPOFOL İLE MİDAZOLAMIN KARŞILAŞTIRILMASI

118584

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. H. Levent YILMAZ

118584

Dr. AHMET SEBE

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ADANA-2002

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ.....	III
ALGORİTM LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
KISALTMA LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlar.....	2
2.1.1. Analjezi.....	2
2.1.2. Anksiyoliz.....	2
2.1.3. Amnezi.....	2
2.2. Sedasyonun Genel Prensipleri	2
2.3. Sedasyon ve Analjezi Gerektiren Durumlar.....	4
2.3.1 Travmalı Hastalar.....	4
2.3.2. Lomber Ponksiyon ve Kemikiliği Aspirasyonu.....	4
2.3.3. Radyolojik Görüntüleme.....	5
2.4. Sedatize Hastaya Yaklaşım	7
2.4.1. Sedasyon Sırasında Anestezi İhtiyacı.....	9
2.5. Girişimsel Sedasyon ve Analjezi Sırasında Değerlendirme.....	9
2.6. Sedasyon Sırasında Değerlendirme.....	10
2.7. Sedasyon İşleminde Gerekli Tıbbi Malzemeler.....	13
2.8. İlaçlar ve Kullanım Yolları.....	14
2.8.1. DPT (Demerol, Phenergam, Thorazine).....	14
2.8.2. Kloral Hidrat.....	15
2.8.3. Narkotik İlaçlar (Opioidler).....	15
2.8.3.a. Morfin.....	15
2.8.3.b. Meperidin.....	16
2.8.3.c. Fentanil.....	16
2.8.3.d. Remifentanil.....	16
2.8.3.e. Antagonist (Nalokson).....	18
2.8.4. Sedatifler.....	19
2.8.4.a. Diazepam.....	19

2.8.4.b. Midazolam.....	19
2.8.4.c. Antagonist (Flumazenil).....	25
2.7.5. Sistemik Anestezikler.....	29
2.7.5.a. Ketamin.....	29
2.7.5.b. Propofol.....	30
3.MATERYAL-METOD.....	35
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	48
6.SONUÇLAR.....	56
7.KAYNAKLAR.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ.....	63



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Sedasyon Seviyeleri.	2
Tablo 2. Girişimsel Sedasyon ve Analjezinin Endikasyonları.	4
Tablo 3. Lomber Ponksiyon için Sedasyon/Analjezi Seçimi.	5
Tablo 4. Kemik İliği Aspirasyonu için Sedasyon/Analjezi Seçimi.	5
Tablo 5. CT sırasında Çocuğun Hareketsiz Kalmasını Etkileyen Durumlar.	6
Tablo 6. Önerilen Açlık Süreleri.	7
Tablo 7. ASA Fiziksel Durum Sınıflandırması.	8
Tablo 8. Sedasyon Sırasında Gelişebilecek Komplikasyonlar için Artmış Risk Taşıyan Hastalar.	9
Tablo 9. Ramsay Sedasyon Skalası.	10
Tablo 10. Connecticut Çocuk Hastalıkları Merkezi sedasyon skorum örneği.	10
Tablo 11. CSS Sedasyon Skorumunun Yorumu.	11
Tablo 12. Sedasyon Sonrası Gelişebilecek Komplikasyonlar.	12
Tablo 13. Taburcu Talimatı.	13
Tablo 14. Gerek duyulabilecek acil ilaçlar.	14
Tablo 15. Endotrakeal tüp seçimi.	14
Tablo 16. İlaç Komplikasyonları ve Tedavi.	34
Tablo 17. Hastaların ortalama yaş ve ağırlıkları.	35
Tablo 18. Çocuklarda normal arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı ve solunum sayısı değerleri.	36
Tablo 19. Grup 1 ve Grup 2’de bulunan hastaların yaş, cinsiyet ve vücut ağırlıkları açısından istatistiksel olarak değerlendirilmesi.	38
Tablo 20. Grup 1 ve Grup 2’deki hastaların tanılarının istatistiksel değerlendirmesi.	38
Tablo 21. Grup 1 ve 2’deki hastalarda planlanan işlemlerin istatistiksel değerlendirmesi.	39
Tablo 22. Çalışmaya alınan Grup 1 ve Grup 2 hastaların ASA Skorları.	39
Tablo 23. Her 2 grupta ölçülen sistolik kan basınçlarına ait istatistiksel değerler.	40
Tablo 24. Her 2 grupta ölçülen diyastolik kan basınçlarına ait istatistiksel değerler.	41
Tablo 25. Grup 1 ve Grup 2’de tespit edilen nabız sayılarına ait istatistiksel değerler.	42
Tablo 26. Grup 1 ve 2’de solunum sayılarına ait istatistiksel veriler.	43

Tablo 27. Her iki grupta ölçülen periferik O ₂ satürasyonlarına ait istatistiksel değerler.	44
Tablo 28. Her 2 grupta sedasyon skorlarının istatistiksel değerlendirilmesi.	45
Tablo 29. Her 2 grupta karşılaşılan hipoksi (O ₂ satürasyonu<%90) oranları.	45
Tablo 30. Her iki grupta O ₂ satürasyonu %90-95 aralığına düşen hastaların oranları.	46
Tablo 31. Ek doz propofol ihtiyacı olan hastalar ile ek doz midazolam ihtiyacı olan hastaların karşılaştırmasını gösteren istatistiksel değerler.	47
Tablo 32. Grup 1 ve 2'deki hastaların sedasyon, girişim ve taburcu sürelerine ait istatistiksel değerler.	47
Tablo 33. İki grup arasında uygun sedasyona ulaşma süreleri ile ilgili veriler.	47



ALGORİTM LİSTESİ

Algoritm 1. Serebral CT’de sedasyon/analjezi seçenekleri	7
Algoritm 2. Sedasyon Sonrası Akış Planı.	11



ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. İki grup arasında sistolik kan basıncındaki değişim.	39
Şekil 2. İki grup arasında diyastolik kan basıncındaki değişim.	40
Şekil 3. İki grup arasında nabız sayılarındaki değişim.	41
Şekil 4. İki grup arasında solunum sayılarında değişimi.	42
Şekil 5. İki grup arasında ortalama periferik O ₂ satürasyonları değişimi.	43
Şekil 6. İki grup arasında zaman içinde sedasyon seviyelerinin değişimi.	44



ÖZET

Bu çalışmadaki amacımız, sedasyon sağlamada kullanılan propofol ile midazolam etkinlik ve yan etki potansiyellerini açısından karşılaştırmak ve en uygun kombinasyonu bulmaya çalışmaktır. Çalışmaya 1-168 ay arasındaki 200 hasta alındı. Hastaların rastgele seçilen yarısına Propofol (yükleme dozu İV bolus 2 mg/kg/ 2dk, İV idame infüzyon dozu 100 µg/kg/dk) ile diğer yarısına Midazolam (İV bolus 0,15 mg/kg/2dk) verildi.

Çalışmaya alınan çocuk hastaların ilk değerlendirilmesinde yaşları, cinsiyetleri, vücut ağırlıkları, ASA skorları değerlendirildi. Genel fizik muayenesi yapılan hastaların başlangıçtan itibaren sürekli olarak kalp atım hızları, solunum fonksiyonları, periferik oksijen saturasyonları izlendi ve 10'ar dakika aralıklarla kaydedildi. Sedasyon işlemi sırasında hastalar taburcu olana kadar arteriyel kan basınçları, solunum sayıları, sedasyon seviyeleri (Ramsay Sedasyon Skalasına göre) 10'ar dakika aralıklarla değerlendirilerek kaydedildi. Girişim boyunca gelişen tüm komplikasyonlar ve uygulanan tedaviler kaydedildi. Sonuçlar açısından iki grup arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Çalışma sonucunda her iki grupta da arteriyel kan basınçlarının düştüğü saptanmıştır ($p<0,050$). Grup 1'de diyastolik kan basıncındaki düşmenin daha fazla olduğu ($p<0,050$) ama sedasyon sağlamada Grup 2'den daha üstün olduğu ($p<0,050$), hastaların daha kısa sürede girişime uygun sedasyon düzeyine ulaştığı ($p<0,050$) saptandı. Grup 1'deki hastaların derlenme sürelerinin daha kısa olduğu gözlemlendi. Propofol uygulanan grupta hipoksi daha fazla sıklıkla görülmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,050$).

Bu bulgular propofolün sedasyon sağlamada midazolamdan daha etkin, yeterli sedasyon seviyesine ulaşma süresinin daha kısa olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, çocuklarda tanısal yöntemler için sedasyon uygulanmasında hem propofolün hem de midazolamın gerekli önlemler alındıktan sonra güvenle kullanılabileceği ancak bu iki ilaç arasında propofolün öncelikle tercih edilebileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, midazolam, tanısal işlemlerde sedasyon, propofol.

ABSTRACT

Comparison of propofol and midazolam for sedation in diagnostic imaging at childhood.

In this study our aim is to find propofol and midazolam efficiency with adverse effect potentials and appropriate combination for sedation. 200 patients, aged 1-168 months were admitted to the study. To the half of the randomised patients propofol (loading dose IV bolus 2 mg/kg/2min, maintenance dose was IV 100 µg/kg/min) and to the other half of the patients midazolam (IV bolus 0.15 mg/kg/2 minutes) were given.

Initial evaluation for the patients admitted to the study was done as, age gender, body weight and ASA Scores. After general physical examination, patients heart rates respiratory functions, peripheral oxygen saturations were observed and noted by 10 minutes intervals. During sedation till discharge time, patients blood pressures, respiratory rates, sedation levels (according to Ramsay Sedation Scala) evaluated by 10 minutes intervals. Complications and applied medications were noted during procedures. Two groups were compared for the results.

As a result of our study in each groups, arterial blood pressures decreased ($p<0.050$) in Group 1, diastolic blood pressure decreased more ($p<0.050$), but when compared with Group 2, it was observed that Group 1 was more effective for sedation ($p<0.050$) and reached to appropriate sedation level in a shorter time than Group 2 ($p<0.050$). In Group 1, it is obtained that recovery time of patients was shorter. In propofol applied group hypoxi was more common, but no significant difference was noticed ($p>0.050$).

These results show that propofol is more effective and has a shorter time to reach an adequate sedation level than midazolam. In conclusion, both midazolam and propofol are safe for childrens sedation with required preventions, but propofol is more preferable between these drugs.

Keywords: Childhood, midazolam, propofol, sedation for procedures.



KISALTMA LİSTESİ

- IRI** : Magnetic Resonance İmaging.
T : Computerised Tomografi.
İBAS : Kafa İçi Basınç Artış Sendromu.
P : Lumbar Ponksiyon.
SA : American Society of Anesthesiologists.
SS : Connecticut Çocuk Hastalıkları Merkezi Sedasyon Skoru.
O₂ sat : Periferik Oksijen Saturasyonu.
PT : Demrol, Phenergam, Thorazine.
 $t_{1/2k_{e0}}$: Dengelenme Yarı Ömrü.
MAC : Minumum Alveolar Anesthetic Concentration
EG : Elektro Ensefalo Grafi.
ABA : Gama Amino Butirik Asit.
CMRO₂ : Cerebral Metabolizmanın Oksijen Tüketim Hızı.
OP : İntra Oküler Basınç.
TPA : Dietilen Triamin Pentaasetik Asit.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gelişen tıbbın hızına ayak uydurmak gittikçe zorlaşmakta, tanısal ve girişimsel yöntemlere her geçen bir gün yenisi eklenmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (CT), Anjiyografi ve Radyoterapi gibi görüntüleme ve tedavi yöntemlerinin etkili olarak kullanılabilmesi için de sedo-analjeziye gerek duyulmaktadır. Böylece 15 yıldan beri çok sayıda birçok klinik ve klinisyen bu konuda giderek artan sayıda çalışmalar yapmaktadır (1-5).

Ameliyathanede anesteziistler; muayenehane ve klinikte pratisyenler, aile hekimleri, anesteziistler, ortopedistler, plastik cerrahlar, genel cerrahlar, diş hekimleri; acil servislerde acil tıp doktorları çocuk hastalarda etkin tedavi ve girişim için sedasyon ve analjezi uygulamak zorunda kalmışlardır. Bu sayede bu konuya birçok katkıları olmuştur (6).

Her istendiğinde anesteziistlere ulaşılamaması, ameliyathane şartlarının her zaman uygun olmaması gibi nedenlerle her klinik, kendi deneyimlerine göre değişik sedasyon ve analjezi yöntemlerini uygulamaktadırlar (7).

İnvaziv tanısal , radyolojik ve küçük cerrahi girişimlerde sedatif, opioid, analjezik ve genel anestetik kullanımının ameliyat dışında da çok fazla artması üzerine Amerikan Pediatri Akademisi 1985'te ilkini yayınladığı, 1999'da revize ettiği "Pediatrik Bilinçli Sedasyon ve Genel Anestezinin Elektif Uygulama Prensiplerini" belirlemiştir. Bu prensiplerin temel dayanağı hastanın güvenli ve yeterli monitörizasyonunun sağlanarak etkin bir sedasyon ve/veya analjezi uygulanabilmesidir (3,8).

Biz bu çalışmada, çocuklarda tanısal girişimlerde sedasyon sağlamak için kullandığımız propofol ile midazolamı etkinlik ve yan etki potansiyelleri açısından karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmada kullandığımız her iki ilaç da kendi bulunduğu grup içinde en son jenerasyon ilaçlar olup yüksek etki potansiyeli, kısa etki süresi (kısa uyanma süresi), yan etki potansiyellerinin düşük olması nedeniyle tercih edilmiştir. Bu çalışma bize tanısal görüntüleme yöntemlerinde etkinlik ve güvenilirlik gözönüne alındığında hangi ajanın uygun olabileceği konusunda yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

2.1.1. Analjezi:

Hastaya ağrı veren bir uygulama söz konusu ise analjezi gerekmektedir. İlaç seçimi ve uygulama şekli ağrının şiddetine göre yapılmalıdır. Topikal ve infiltrasyon şeklinde lokal anestezi kullanılabılır. Eğer hastaya kırık çıkık redüksiyonu, kemik iliği aspirasyonu gibi çok ağrılı işlem yapılacaksa opioid analjezik, anksiyolitik ve lokal anesteziklerin birlikte kullanımı sıklıkla gerekmektedir (8).

2.1.2. Anksiyoliz:

Anksiyete ağrıyı şiddetlendirir, bu nedenle hastanın var olan anksiyetesinin önlenmesi gereklidir. Ayrıca, çocuğun girişim sırasında hareketsiz olması gerektiği ve girişime uyum sağlaması için anksiyoliz önemlidir. Bunun için midazolam veya diazepam kullanılabılır (8).

2.1.3. Amnezi:

Tekrarlayan ya da uzun süren girişimler için önemlidir. Bu amaçla benzodiazepinler kullanılabılır (8).

Sedasyon seviyeleri Tablo 1’de tanımlanmaktadır (9).

Tablo 1. Sedasyon Seviyeleri (9).

	Bilinçli Sedasyon	Derin Sedasyon	Genel Anestezi
Koruyucu refleksler	Kaybolmaz	Kısmen veya tamamen kaybolur	Yok
Fiziksel ve verbal Uyarılara yanıt	Yanıt var	Kısmen yanıt var	Yok
Hava yolu açıklığı	Tam	Kısmen	Yok
Bilinç	Deprese	Deprese veya bilinçsiz	Yok

2.2. SEDASYONUN GENEL PRENSİPLERİ:

Çocukların sedatif analjezisinde hipotansiyon, hipoksemi, apne, hava yolu obstrüksiyonu, ajitasyon, hipertansiyon, sekresyon artışı, kaşıntı, ürtiker, bulantı ve kusma gibi etkilerin olması yanısıra kardiyopulmoner yetmezlik gibi ciddi risklerle farklı sıklıklarda karşılaşılabilmektedir (8).

Çocuk hastayı güvenli ve etkin bir biçimde sedatize etmek için hekim şunlara dikkat etmelidir (8):

- 1.Hastaya uygulanacak girişimin özellikleri, süresi, ağırlı olup olmaması ve çocuğun sağlık durumu dikkate alınarak uygun ilaç seçimi yapılmalıdır.
2. Hastanın kullandığı ilaçlar ve ilaç allerji öyküsü alınmalıdır.
- 3.Stridor, adenoid vejetasyon, uyku apnesi, horlama, pnömoni, kalp hastalığı gibi kardiyovasküler ve solunum sistemleri gözden geçirilmelidir.
- 4.Hasta yakınlarına işlem hakkında bilgi verilmeli ve onayları alınmalıdır.

Sedasyon işleminde, klinisyenin uymak zorunda olduğu bazı genel prensipler vardır. Bunlar (10);

1. Çocuklarda sedasyon uygulamalarında yöntemin güvenli olması ve hastanın mevcut durumunun devamı amaçlanmalıdır.
2. Girişimin yol açacağı ağrı gibi fiziksel sorunların giderilmesi ya da en aza indirilmesi. Tekrarlayan girişimlerde amnezi sağlanarak negatif psikolojik yanıtların azaltılması ya da giderilmesi.
3. Hastanın işlem öncesi sağlık durumuna ve bilincine kavuşturulması. Vital bulguların stabil bir hale getirilmesi.

Acil tıp servisinde bir sedasyon işlemi ise aşağıdaki kriterleri kapsamalıdır (11).

- 1.Hastanın güvenliği tam olarak sağlanmalıdır.
- 2.Ağrı ve anksiyeteyi minimize etmelidir.
- 3.Hastanın hareketlerini en aza indirmelidir.
- 4.Gerçekleşecek olan işlemin başarı şansını arttırmalıdır.
- 5.Hastayı mümkün olduğu kadar sedasyon öncesi durumuna geri döndürmelidir.

Sedasyonun gerekli olduğu düşünülen her hasta için çeşitli seçenekler ve bu amaçların uygulanması için çeşitli teknikler vardır. Bu bağlamda acil serviste kullanılacak ajanlar aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır (11):

- 1.Uygulanma ağrısız olmalı,
2. Geniş terapötik sınırları olmalı, bununla birlikte respiratuvar depresyon ve paradoksal reaksiyon eşlik etmemeli,
3. Etki süresi 30 dakikadan az olmalı,
4. Maliyeti düşük olmalıdır.

2.3. SEDASYON VE ANALJEZİ GEREKTİREN DURUMLAR

Sedasyon-analjezi uygulamanın genel endikasyonları Tablo 2’de listelenmiştir (12).

Tablo 2. Girişimsel Sedasyon ve Analjezinin Endikasyonları (12).

Sedasyon	Analjezi	Sedasyon /Analjezi
-Kooperasyonu sağlamak -SSS görüntüleme tetkikleri -Lasereyasyon tamiri -Cinsel taciz muayenesi -Baryumlu enema -Slit-lamp muayenesi -Lumbar ponksiyon -Santral kateter takılması -Göğüs-tüpü takılması -Torasentez -Endotrakeal tüp entübasyonu	-Ağrı kontrolu -Farenjitis -Otitis media -Yanıklar -Apse drenajı	-Relaksasyon analjezisi -Kırık redüksiyonu -Dislokasyon redüksiyonu -Derin yabancı cisim -Kemik iliği aspirasyonu -Eklem sıvısı aspirasyonu -Herni redüksiyonu -Kardiyoversiyon

Sedasyon sıklıkla analjeziklerin etkinliğini artırır ve opioid analjezikler gibi hem sedatif etkiye hem de analjezik etkiye sahip ilaçlar da vardır. Kullanılacak ilacın seçimi hastanın kliniğine, anksiyetesine ve ağrı durumuna göre yapılmalıdır (11).

2.3.1. Travmalı Hastalar

Travmalı hastalarda hastanın öncelikle hayati fonksiyonları devam ettirilmeli ve kritik yaralanmaları tedavi edilmelidir. Hasta gerekiyorsa entübe edilmelidir. Eğer gerekiyorsa hastalara lokal anestezi ya da sedatif-hipnotik ile analjezik kombinasyonu uygulanabilir. Sedatif-hipnotik ajan olarak midazolam ya da propofol ile beraber remifentanil gibi bir opioidin kullanımı, etkilerinin kısa sürede başlaması, kısa sürmesi, nispeten yan etki azlığı ve bu ilaçlara karşı revers etkili ilaçların varlığı nedeniyle tercih edilebilir bir kombinasyon olarak görünmektedir (13).

Ayrışmamış basit fraktürlerin redüksiyonu sırasında, sedasyon ve analjezi sağlamak için oral analjezik tedavi sıklıkla yeterli olmaktadır. Bu ilaçlar alındıktan sonra 30-60 dakika sonra absorbe oldukları için, uygulanacak işlemten 30-60 dakika önce verilirse (örneğin radyografik değerlendirmeden önce) yeterli etkinlik sağlanabilir. Tablo 4’de travmaya bağlı kemik fraktürü gelişen hastalarda kırığın tipine, redüksiyonun zorluk derecesine, ağrının şiddetine ve anksiyetesinin olup olmamasına göre sedasyon/analjezi seçiminin nasıl olması gerektiği gösterilmektedir (14).

2.3.2. Lumbar Ponksiyon ve Kemik İliği Aspirasyonu

Bir yaştan altındaki, kafa içi basınç artışı (KİBAS) olmayan hastalarda lomber ponksiyon (LP) yapmak için nadiren sedasyona ihtiyaç duyulur, bunlarda lokal anestezi yeterli olabilir (15). Sedasyon ve analjezi sağlamak gerektiğinde ise sedatif-hipnotiklerin

rneğin opioid grubu bir analjezikle kombinasyonu etkilerinin hızlı başlaması, kısa sürmesi, kısa uyanma süresi, yan etkilerinin daha kabul edilebilir olması ve üstün sedasyon-analjezik etkisi nedeniyle tercih edilebilir (7). Tablo 3, LP’de sedasyon ve analjezi sağlamak için gerekli ilaç seçimi hakkında yol göstermektedir (15).

Tablo 3. Lumbar Ponksiyon için Sedasyon/Analjezi Seçimi (15).

YAŞ	ENDİKASYON	SEDASYON/ ANALJEZİ SEÇENEKLERİ		
≤1 yaş		Lokal anestezi		
>1 yaş	Yüksek anksiyete veya özel endikasyonlar	Lokal anestezi	İM ketamin (kafa içi basıncı yüksek değilse)	İV midazolam İV midazolam/fentanil İV ketamin
	Yüksek anksiyete	Lokal anestezi	PO/İN midazolam	
	Sedasyon için kontrendikasyonlar	Yalnız lokal anestezi		

Kemik iliği aspirasyonu yapılırken ilaç seçiminin nasıl yapılacağı Tablo 4’de görülmektedir (15)

Tablo 4. Kemik İliği Aspirasyonu için Sedasyon/Analjezi Seçimi (15).

Düşük anksiyete	Nitroz oksit PO ketamin İN midazolam/sufentanil İM ketamin İV midazolam İV fentanil/midazolam
Yüksek anksiyete	İN midazolam/sufentanil İM ketamin İV midazolam İV fentanil/midazolam

2.3.3. Radyolojik görüntüleme

Çocuklar için hastane dışında da tanı ve tedavi için radyolojik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulur. Bu işlemlerin ideal sonuç vermesi için çocuğun yeterli kooperasyon göstermesi gerekir. Çocuklardan çoğu zaman ağrılı, ürkütücü, sıkıntı verici bu işlemlerde her zaman koopere olmalarını beklemek de mantıklı bir yaklaşım değildir.. Bu nedenle bir çok radyolojik görüntülemede sedasyon gereklidir. Sedasyon ve/veya analjezi gereksinimini, tetkik süresi, niteliği, ağrılı olup olmaması, çocuğun yaşı, hastalık durumu ve mental-motor gelişimi ile ilişkilidir. Direkt grafiler çekilirken sedasyon ve analjezi uygulama ihtiyacı yoktur. Genç adolesanlarda, ciddi kafa travması olan hastalarda ajitasyon mevcut

değilse CT için sedasyona ihtiyaç duyulmaz. Uzun süreli görüntüleme yöntemlerinde (örneğin MRI) bazen erişkinlerde bile sedasyona ihtiyaç duyulabilir (16).

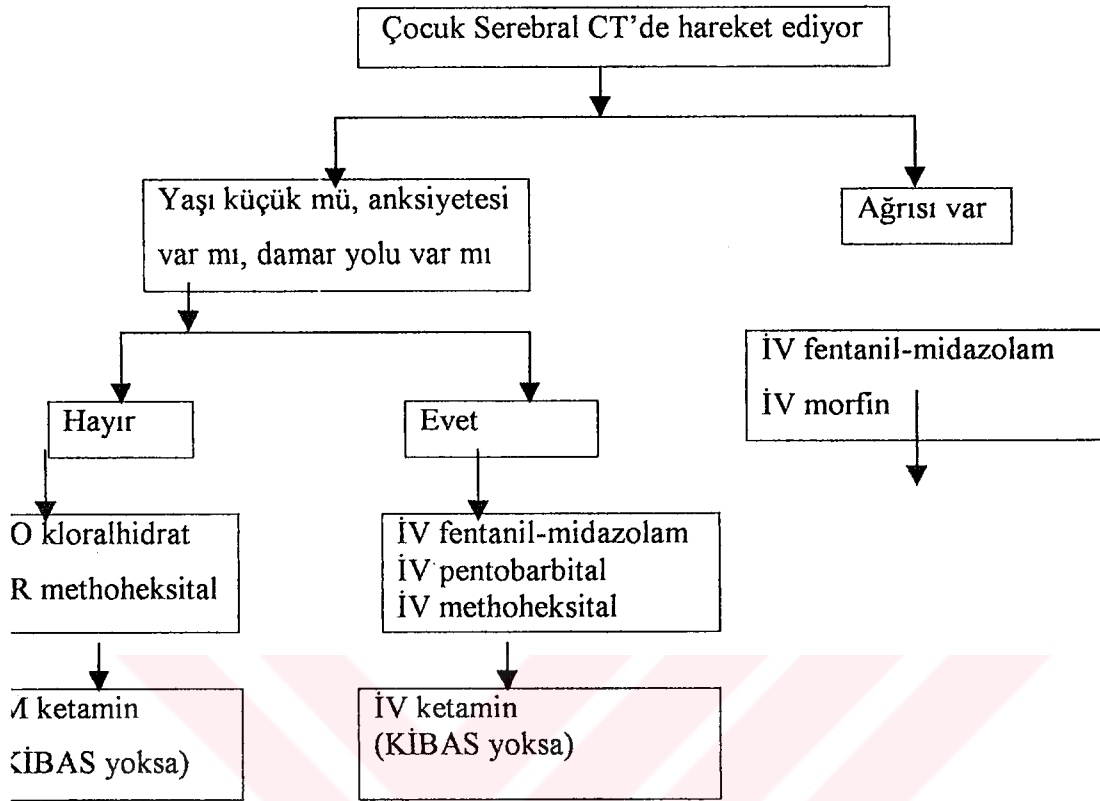
Bilgisayarlı beyin tomografisi ağrısız girişimlerden biridir ve kısa süreli bir işlem olsa da bu sırada çocuğun hareketsiz durması gereklidir. Kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisinin ayaktan hastalarda en sık istenme nedeni travmaya sekonder intrakraniyal kanamanın ekarte edilmesi içindir. Spiral CT'lerde kranyumun görüntülenmesi 3 dakikadan daha kısa sürmektedir. Daha eski jenerasyon tomografilerde bu çalışma 10-15 dakika sürmektedir. Kontrast gerektiren durumlarda bu süre belirgin olarak daha uzundur. Üç yaşından büyük, koopere olabilen çocuklarda sıklıkla sedasyon gerektirmeden tomografi çekilebilmektedir. Tablo 5'de çocuğun koopere olmadığı durumlar görülmektedir (16)

Tablo 5. CT sırasında çocuğun hareketsiz kalmasını etkileyen durumlar (16).

1. Gelişimsel güçsüzlük
Küçük yaş
Gelişme geriliği
2. Anksiyete
Yabancı, alışılmamış çevre
Hastalığın veya yaralanmanın doğası
Aile ya da personel anksiyetesi
3. Ağrı
Akut yaralanma veya hastalık
Hareketi engelleyen araçların varlığı
Birlikte ağırlı işlemlerin uygulanması
4. Bilinç düzeyinde azalma
Kafa travması
İntoksikasyon
Santral sinir sistemi enfeksiyonları
Aktif konvülzyon

Bilgisayarlı beyin tomografisi için sedasyon-analjezi seçenekleri Algoritim 1'de görülmektedir.

Algoritm 1. Serebral CT’de sedasyon/analjezi seçenekleri (16).



2.4. SEDATİZE HASTAYA YAKLAŞIM

Hekim hastayı iyi değerlendirmeli, hastanın ve yapılacak işlemin özelliklerine uygun ilaç seçmeli, gelişebilecek komplikasyonları erken teşhis etmeli ve anında müdahale edebilmelidir. Olabilecek ilaç etkileşimleri önceden belirlenmeli ona uygun bir sedatif ajan seçimi yapılmalıdır. Elektif girişim yapılacaksa sedasyon güvenliği açısından uygun açlık süresi sağlanmalıdır (Tablo 6) (17).

Tablo 6. Önerilen Açlık Süreleri (17).

Yaş	Süt/Katı Gıdalar	Berrak sıvılar (su, şekerli su, elma suyu)
<6 ay	4 saat	2 saat
6-36 ay	6 saat	3 saat
>36 ay	8 saat	3 saat

Sütte bulunan yağ içeriği gastrik boşaltmayı geciktirdiğinden katı gıdalar gibi değerlendirmek gereklidir. Sedasyon öncesinde 2 saate kadar berrak sıvıların verilmesinin standart uygulamada gastrik pH ve rezidüel volüm açısından fark göstermediği, uzamış açlıktan sonra görülen dehidratasyonu önlediği; çocuğun stresini azaltıp sedasyon başarısına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (17-19).

Sedatize edilecek hastanın seçimi konusunda American Society of Anestheologists (ASA) (Tablo 7) fiziksel durum sınıflamasından faydalanılabilir. Sedasyon için en uygun hasta 1. ve 2. gruptaki hastalardır (20).

Tablo 7. ASA fiziksel durum sınıflandırması (20).

RUP	TANIM	ÖRNEK	SEDASYONA UYGUNLUK
	Normal sağlıklı hasta	Öyküde önemli bir hastalık yok	Mükemmel
	Hafif sistemik hastalık	Hafif astım, anemi, Kontrollü DM, Kontrollü epilepsi	Genellikle iyi
I	Ağır sistemik hastalık	Orta-ciddi astım Zor kontrol edilen DM Zor kontrol edilen epilepsi Orta derece pnömoni, Obezite	Orta. Riskleri ve yararlarını gözden geçirin
V	Sürekli olarak hayatı tehdit eden ağır sistemik hastalık	Ciddi bronkopulmoner displazi, sepsis, ileri derecede pulmoner, kardiyak, hepatik, renal ve endokrin yetmezlik	Zayıf. Riskler yararından fazla
IV	Opere edilmeden yaşama şansı olmayan hasta	Septik şok, ciddi travma	Çok zayıf

Çocukta oksiputun büyük olması, relatif olarak dilin büyük olması, larinksin yumuşaklığı, bronşların küçük olması ve bronşların kolaylıkla kollabe olabilmesi, çocukların pulmoner rezervinin oldukça düşük olmasının yanısıra uygulanan ilaçların solunumu deprese edici özelliğinin olması, çocuklarda desatürasyon ve hipokseminin daha hızlı gelişmesine neden olabilmektedir. Bu kısır döngüye müdahale edilmediği takdirde ise kardiyopulmoner arrest gelişebilmektedir (21).

Üç ayın altındaki infantlarda, proteine bağlanma oranı düşük ve klirensinin az olması, morfin ve türevlerinin kullanımında görülen yan etki olasılığının, erişkinlere göre daha fazla olmasına neden olmaktadır. Bu nedenlerle, bilinçli sedasyon boyunca pulse-oksimetre ile devamlı olarak O₂ satürasyonu gözlenmeli, ayrıca kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, bilinç durumu, ağrı skoru 5 dakikada bir izlenmelidir. Derin sedasyonda da 3-5 dakikada bir bu takipler yapılmalıdır (22).

Sedasyon öncesi değerlendirme yaparken, hastaların gelişebilecek komplikasyonlar için artmış risk taşıyıp taşımadıkları saptanmalıdır. Tablo 8’de bu risklerden bahsedilmektedir (23).

Tablo 8. Sedasyon sırasında gelişebilecek komplikasyonlar için artmış risk taşıyan hastalar (23).

5 yaşından küçük çocuklar (özellikle 1 yaşından küçükler)
ASA III veya daha üstü ise
Gestasyonel yaşı 60 haftadan küçük ve prematürite öyküsü (apne ve solunum depresyonu için artmış risk)
Hava yolu anormallikleri varsa
Pulmoner hastalık mevcudiyeti
Kardiyovasküler hastalık mevcudiyeti
Renal/hepatik hastalık mevcudiyeti
Sedasyona bağlı komplikasyon öyküsü

Komplikasyonlardan kaçınmak için klinisyenin dikkat etmesi gereken noktalar şunlardır (24): -Hasta seçimi iyi yapılmalıdır

-Uygulanan ilaçlar hakkında bilgilenme tam olmalıdır

-Hasta iyi monitorize edilmelidir

-Müdahale gerektiren durumlarda geç kalınmamalıdır.

2.4.1. Sedasyon Sırasında Anesteziste İhtiyaç Duyulabilecek Durumlar:

Hasta Faktörü (25) :

-ASA 3 veya daha yukarı ise

-Majör allerji ve anafilaktik reaksiyon öyküsü

-Morbit obezite; uyku apnesi, gebelik

-Anatomik hava yolu anormalligi

-Zor sedasyon öyküsü

-Hayatı tehdit eden tıbbi ya da cerrahi durum

-Midesi tam dolu olan hastalar.

Uygulama Faktörü (25) :

-Uzamış sedasyon,

-Kompleks sedasyon,

-Acil ve yeni uygulama,

-Tecrübeli personel yokluğu,

-Yetersiz donanım.

2.5. GİRİŞİMSSEL SEDASYON ve ANALJEZİ İŞLEMİ SIRASINDA DEĞERLENDİRME

Hastaların sedasyon düzeyinin takibinde kullanılan skorlama yöntemlerinden biri de Ramsay Sedasyon Skorlamasıdır (Tablo 9) (26).

Tablo 9. Ramsay Sedasyon Skalası (26).

6	Ajite, huzursuz ağrısı var
5	Uyarılmadan kendiliğinden uyanıyor
4	Hafif sözlü ve taktil uyarılarla uyanıyor
3	Orta derecede sözlü ve taktil uyarılarla uyanıyor
2	Ağrılı uyarılarla yavaş uyanıyor
1	Ağrılı uyarılarla uyanıyor fakat bilinçli değil
0	Ağrılı uyarılara yanıt yok

2.6. SEDASYON SONRASI DEĞERLENDİRME

Tanısal ya da tedavi amaçlı sedasyon/analjezi uygulanan hastanın, taburcu edilebilmesi için bazı standartlara uyması gerekir. Sedasyon sonrası taburcu edilecek hastalar uyanık olmalı, çevresindekilerle yaşına uygun olarak ilişki kurabilmeli ve sedasyon öncesi bilinç durumuna gelmiş olmalıdır. Sedasyon sonrası değerlendirme amacıyla birçok skorum sistemi kullanılmaktadır. Bu skorum sistemlerinden biri olan Connecticut Çocuk Hastalıkları Merkezi Sedasyon Skorum Örneği (CSS) Tablo 10'da görülmektedir (27)

Tablo 10. Connecticut Çocuk Hastalıkları Merkezi Sedasyon Skorum örneği (27).

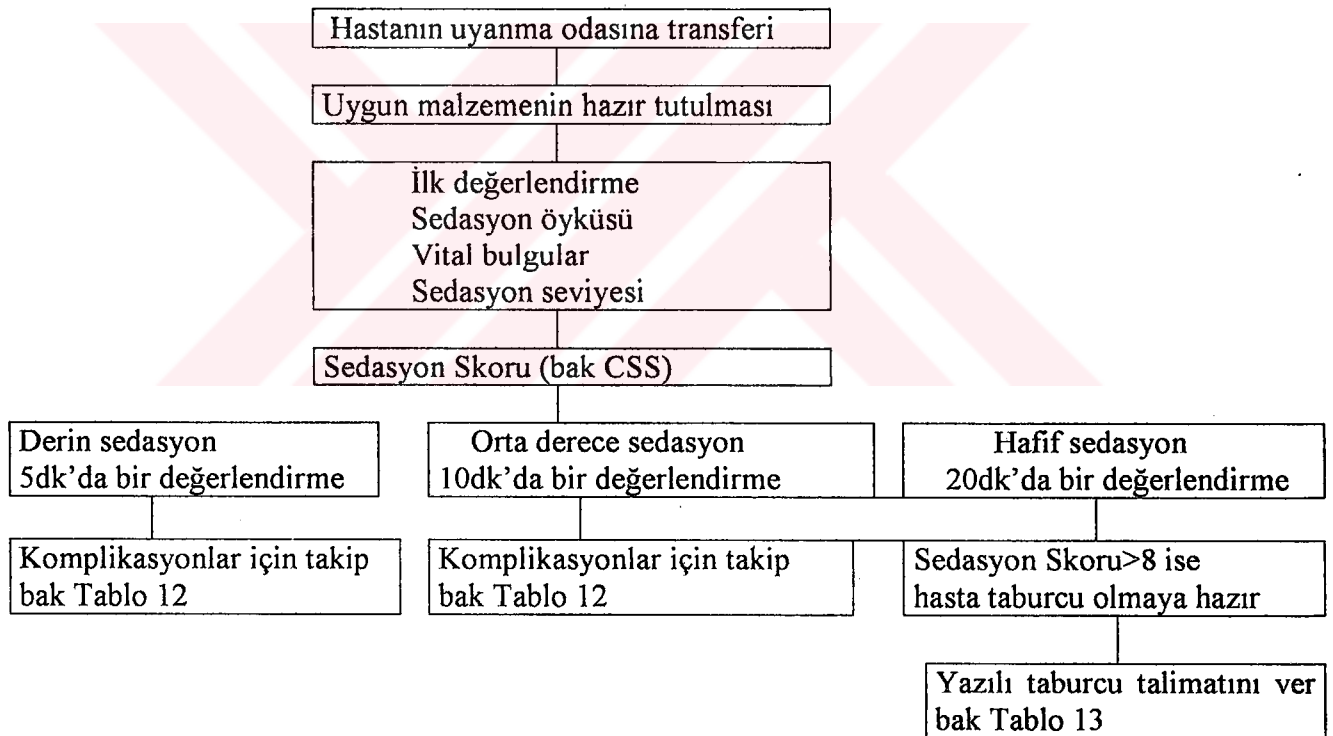
Parametreler	Puan
Vital Bulgular	
Stabil	1
Anstabil	0
Solum	
Normal	2
Yüzeyel solum-taşıpne	1
Apne	0
Bilinç durumu	
Uyanık, oryante, sedasyon öncesi seviyeye dönüş	2
Uyandırılabilir, sersem, ajite	1
Uyarılara yanıt yok	0
O ₂ satürasyonu	
95-100% ya da sedasyon öncesi durum	2
90-94%	1
<90	0
Renk	
Pembe ya da sedasyon öncesi renk	2
Soluk, koyu renkli	1
Siyanotik	0
Aktivite	
Emirlere uyuyor ya da sedasyon öncesi seviyede	2
Ekstremiteleri hareket ettiriyor	1
Spontan hareket yok	0

. CSS'un yorumu ise Tablo 11'de görülmektedir. Bu yoruma göre sedasyon skoru 8'in üzerinde ise veya sedasyon öncesi skoruna eşit ise taburcu edilebilir. Herhangi bir kategoride skor "0" olmamalıdır. Hasta oral sıvıları kusmadan alabilmelidir. Çocuk yaşına uygun olarak yardımsız oturabilmeli ve yürüyebilmelidir (27).

Tablo 11. CSS Sedasyon Skorlamasının Yorumu (27)

Sedasyon skoru	Uygulama
>8	CSS'na göre 0 skor yoksa taburcu edilebilir
7-8	20 dakikada bir vital bulgular takip edilir
4-6	10 dakikada bir vital bulgular takip edilir
0-3	3-5 dakikada bir vital bulgular takip edilir, uzun sürerse ayrıntılı inceleme yapılır

Hastalar işlemin tamamlanmasından sonra sıkı gözleme ve değerlendirmeye ihtiyaç duyarlar ve tamamen uyanıncaya kadar monitörlere bağlı kalmalıdır. Algoritm 2'de sedasyon sonrası yapılacak işlemler sıralanmıştır (27).



Algoritm 2. Sedasyon Sonrası Akış Planı (27).

Sedasyon sonrası problemler, çocuk hastalarda çok nadir görülmemektedir. Yine de klinisyenler bu potansiyel problemler hakkında bilgili ve uyanık olmalı ve onları nasıl tanıyıp, tedavi edeceğini bilmelidir (Tablo 12) (27).

Tablo12. Sedasyon Sonrası Gelişebilecek Komplikasyonlar (27).

Komplikasyon	Etyoloji
Ağrı Uyanmada gecikme Ajitasyon Bulantı ve kusma	Ağrı işlemi Uzamış ilaç etkisi Hipoksemi, hiperkarbi, hipovolemi Ağrı, hipoksemi, hiperkarbi, dolu mesane Paradoksal reaksiyon Acil reaksiyonlar Sedatif ajan Erken oral sıvı alımı
Kardiyo-respiratuar etkiler Taşikardi Bradikardi Hipoksi	Ağrı, hipovolemi, yetersiz solunum Vagal stimulus, opioidler, hipoksi Laringospazm, havayolu tıkanıklığı, oversedasyon

Hasta işlem bittikten sonra taburcu olabilmesi için, uyanık ve oryente olmalı veya sedasyon öncesi seviyede olmalıdır (çocuğun o gün veya gece saatlerindeki durumu da dikkate alınmalıdır). Bu konuda yardımcı olması için, sedasyon skoru bir rehber olarak kullanılabilir. Örneğin, Tablo 10'daki sedasyon skalasına göre hastanın taburcu olması için, total skoru 8'den büyük veya sedasyon öncesi skoru ile eşit olması gerekir. Ayrıca hastanın sedasyon skoru, herhangi bir kategoride "0" olmamalıdır. Başka bir kriter olan oksijen saturasyonu da sedasyon öncesi düzeyine eşit olmalıdır. Hasta oral sıvıları kusma olmaksızın almalıdır, ancak bu koşul bazı merkezler tarafından değiştirilmiştir. Zira işlem, gece çocuğun uyuma saatinden sonra tamamlanmışsa bu koşul uygulanamaz. Hasta yardımsız oturabilmeli veya yardımla yürüyebilmelidir. Sedasyon işleminde revers ajan kullanılmışsa, resedasyon gelişme riski nedeniyle hasta revers ajanın son kullanımından en az 2-3 saat sonra taburcu edilmelidir. Çocuk, yazılı taburcu talimatındaki şartları sağlayabilecek bir erişkin bilgilendirilerek taburcu edilmelidir. Yazılı taburcu talimatının nasıl olması gerektiği Tablo 13'de görülmektedir (27).

Ailenin 24-48 saat sonra merkezi araması istenmeli, eğer aramazlarsa merkez aileyi aramalıdır. Sedasyon sonrası problem olup olmadığı öğrenilmeli ve bu konularda yeterli bilgiler verilmelidir (27).

Tablo 13. Taburcu Talimatı (27)

Çocuğunuz , bugün işlem süresince yaşadığı acıyı tedavi etmek , anksiyeteyi gidermek için ilaçları almıştır.

Ne beklemelisiniz ?

Çocuğunuz günün geri kalanında sersemlemiş veya uykulu olabilir. Baş dönmesi şikayeti veya yürümede zorlanma görülebilir. Bir veya daha fazla sayıda bulantı, kusma denemesi olabilir.

Birkaç saat, yemek yeme veya su içme isteği olmayabilir.

Aktivite

Çocuğunuz dinlenmek için okuldan izinli olmalıdır. Çocuğunuzun uyurken pozisyonu, yan veya yüzüstü olmalıdır. Eğer gece ise çocuğunuz taburcu edildikten 2 saat sonra uyanmalıdır. Çocuğunuz emeklerken, yürürken veya yemek yerken yakından takip edin. En az 24 saat bisiklete binmek, yüzmek, sporla uğraşmak gibi aktivitelerden kaçınılmalıdır. Sessiz oyunlar oynaması için teşvik edilmelidir.

Diyet

Çocuğunuz, temiz su (içini görebileceğiniz içecekler) içme konusunda teşvik edin. Çocuğunuz sıvıları kusma olmadan alabilirse normal diyetle geçilebilir.

Doktoru Arama

Eğer çocuğunuzun sedasyonu ile ilgili endişeniz varsa veya solunum problemi varsa uyanmada zorluk çekiyorsa veya uykusu uzadıysa sık kusmaları oluyorsa doktorunuzla bağlantı kurun.

Bağlantı kurulacak Dr.....Tlf.....-

Bu talimatı bütünüyle anladım. Eğer herhangi bir problem veya endişem olursa doktorumla bağlantı kuracağım.

...../...../.....
Aile/Yasal Vasinin İmzası Tarih

2.7. SEDASYON İŞLEMİNDE GEREKLİ TIBBİ MALZEMELER

Sedasyon işleminin yapıldığı ortamda bulunması zorunlu olan tıbbi malzemeler, öncelikli amacımız olması gereken hasta hayatının korunması için gereklidir. Bu malzemeler aşağıda sıralanmıştır (27,28).

Gerekli Medikal Cihazlar: -O₂ kaynağı

-Pulse-oksometre

-Tansiyon aleti

-EKG, monitör ve defibrilatör (derin sedasyon için)

-Hava yolu aletleri (airway, ambu, laringoskop)

-Aspiratör ve kateterler

-IV ekipmanlar (16-24 arası IV kateter,turnike, alkol, enjektör, IV sıvılar, intraosseoz kemik iliği iğnesi).

Sedasyon işlemi sırasında gelişebilecek komplikasyonlara karşı hastanın sağlığının korunması için gereken ilaçlar Tablo 14’de sıralanmaktadır (27,28).

Tablo 14. Gerek duyulabilecek acil ilaçlar (27,28).

-Atropin	-Lidokain	-Hidrokortizon
-Adrenalin	-Süksinilkolin	-Metilprednizolon
-Dopamin	-Diazepam	-Difenhidramin
-NaHCO ₃	-Flumazenil	-Aminofilin
-Ca ⁺ -Glukonat	-Nalokson	-Glukoz %30

Sedasyon işlemi sırasında entübasyon gerekirse, çocuk hastalarda hangi boyutta endotrakeal-tüp seçmek gerektiğini bilmek önemlidir. Tablo 15’de bu konuda gerekli bilgiler bulunmaktadır (27,28).

Tablo 15. Endotrakeal tüp seçimi (27,28).

Yaş	Endotrakeal-tüp boyutu(iç çap,mm)
Prematür <1000gr	2,5
Prematür 1000-2500gr	3,0
1-6ay	3,0-3,5
6-12ay	4,0
12-24ay	4,0-5,0
2yaş>	(yaş+16)/4

2.8. İLAÇLAR VE KULLANIM YOLLARI

2.8.1. DPT (Demerol, Phenergan, Thorazine)

Kardiyojenik kokteyl, litik kokteyl de denmektedir ve üç ilacın kombinasyonundan oluşmaktadır. Bunlar:

- Demerol: (meperidin 25 mg/cc),
- Phenergan: (prometazin 6,5 mg/cc),
- Thorazine: (klorpromazin 6,5 mg/cc).

Doz 0,02 - 0,2 cc/kg, maksimum doz 4 cc (2 dozda) (29).

Halen ülkemizde birçok klinikte kullanılmasına karşın bugün önemini kaybeden bir ilaçtır. Belirgin ekstrapiramidal yan etkileri, alfa adrenerjik blokaj ve buna bağlı hipotansiyon, nöbet eşiğini düşürme, aort stenoza hastalarda koroner kan akımını düşürme, solunum depresyonu hatta ölüm gibi etkileri vardır. Etki geç başlar (30 dk), uzun sürer (5-20 dk), kısa analjezik etkisi vardır. Kombinasyonu oluşturan ilaçların kendilerine özgü yan etkileri ve birbirleri ile etkileşimleri söz konusu olduğundan artık kullanımı tartışmalıdır (30).

2.8.2.Kloral Hidrat

Yüz yıldan bu yana kullanılan bir ilaçtır. Solunumu minimal deprese eder. 4 yaş üstü çocuklarda en etkili ilaçlardan birisidir. Karaciğerde metabolize edilir, idrarla atılır. Metabolitleri karsinojenik olmasından dolayı uzun süreli kullanılmamalıdır. Karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu yapar. Kalbi katekolaminlere duyarlı kılar, ventriküler taşikardi gelişebilir. Etkisi yarım saatte başlar 6-8 saat sürer (31).

Oral doz 20-100 mg/kg (maksimum doz 2 gr)'dır.

Uzamış sedasyon, desatürasyon, ataksi, kusma, ishal, kardiyak aritmilere neden olabilir.

- Kontrendikasyonları (31):
- 1-Preterm ve yenidoğanlar
 - 2-Renal ve hepatik yetmezlik
 - 3-Kardiyak aritmili hastalar
 - 4-Uzun süreli kullanım
 - 5-Porfiri
 - 6-Gastritli bebeklerde (31).

2.8.3. Narkotik İlaçlar (Opioidler):

2.8.3.a. Morfin

İlk kez 1950'lerde kalp kateterizasyonunda DPT ile birlikte kullanılmıştır. Amerikan Halk Sağlığı Örgütü olağanüstü durumlar dışında bu kombinasyonun kullanılmamasını önermiştir. IM, IV, SC, oral uygulanabilir (32). Rektal kullanımı uzamış absorpsiyon nedeniyle çocuklarda önerilmemektedir (33). Ancak son dönem kanser hastası olan, damar yolu bulunamayan ve oral alamayan hastalarda kullanılabilir.

Doz: -IV 0,05 - 0,1 mg/kg

-IM 0,1 - 0,2 mg/kg

-PO 0,2 - 0,5 mg/kg

IV verildikten sonra etkisi 3-5 dk'da, IM 10-30 dk'da, oral uygulamada ise 60 dk'da başlar. Etki süresi 3-5 saattir

Yan etkileri: -Solunum depresyonu yapar. Solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır.

-Deliryum

-Bulantı, kusma

-Hipotansiyon

-Konstipasyon

-Miyozis

Bu son iki yan etkisine tolerans gelişmez.

Bilier kolelitiyazisde oddi sfinkterini ve safra yollarını kastığından çok dikkatli olunmalıdır. Histamin salınımına neden olduğundan astımı olan hastalarda kontrendikedir (32,33).

2.8.3.b. Meperidin

100 mg meperidin 10 mg morfine eşittir. IV yolla verildiğinde etkisi 1-2 dakikada, IM uygulamada ise 30-90 dakikada başlamaktadır (34).

Doz (26): -IV 0,5 - 1 mg/kg

-IM 1-2 mg/kg

Karaciğerde konjuge edilmekte ve böbrekten atılmaktadır (34).

Bulantı, kusma yapıcı yan etkisi morfine oranla daha azdır. Özellikle infantlarda hızlı infüzyonla verilir ise ve diğer SSS depresyonu yapan ilaçlarla kombine edilirse solunum depresyonu yapmaktadır. Metaboliti olan normeperidin böbrek yetmezliği olan hastalarda konvülsiyon ve halüsinasyona neden olabilmektedir. Kaşıntı ve hipotansiyon histamin salınımına bağlı olarak gelişmektedir (34).

Kontrendikasyonları (34): -Kafa travması (kusma, myozis, KİB artışı)

-Safra koliği ve bilier kolelitiyazis

-Bronşiyal astım

-Solunum rezervi düşük hastalar

-Konvülsif hastalıklar.

2.8.3.c. Fentanil

Fentanil, IV uygulamada 0,25-0,5 µg/kg ile başlanıp 2-3 µg/kg dozuna kadar çıkılmaktadır. Etkisi 2-3 dakika içinde başlamakta ve etkisi 30-45 dakika kadar devam etmektedir. Solunum depresyonu, bradikardi, bulantı-kusma, kaşıntı, ürtiker, idrar retansiyonu, düz kas spazmı, hipotansiyon yapabilmektedir. Hızla verildiğinde göğüs duvarı ve glottik rijiditeye neden olabilmektedir. Bu durum geliştiğinde tedavide süksinilkolin veya nalokson kullanılması yararlıdır. Benzodiazepin ve diğer solunum depresanları ile beraber kullanıldığı zaman solunum depresyonu yapma riski artmaktadır (34).

2.8.3.d. Remifentanil

Fentanil türevleri gibi opioidler söz konusu olduğunda, iyi tolere edilen ve etkili olan dozu belirleme yeteneğimiz, hem farmakokinetik hem de farmakodinamik özelliklerdeki değişkenlik nedeniyle kısıtlıdır (35).

Yaş, cinsiyet, vucut ağırlığı ve ilaç etkileşimleri gibi etmenlere göre düzeltme yapıldığında, bu farmakokinetik değişkenlik yalnızca biraz azalmakta, üstelik opioidlerin

çoğunda bu tür veriler bilinmemektedir (35). Çok sayıda veri, belli bir opioid konsantrasyonunda tek tek hastalar arasında 3-5 kata varan duyarlık farkları bulunduğunu göstermektedir (36).

Bir girişim sırasında, etkinin kabul edilebilir bir hızla ortadan kalkmasını sağlayacak düzeyde analjezi uygulanması, opioid dozunun ne kadar iyi titre edildiğine bağlıdır. Bunu gerçekleştirmenin güvenilir tek bir yolu yoktur ve klinisyenler hastaların çoğunda, hemodinamik durum, solunum hızı ve pupilla işaretlerinin bazı komplikasyonlarından faydalanılır (35,36).

Fizikokimyasal Özellikleri: Remifentanil bir piperidin türevi olup, kimyasal açılımı 3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperiden)propanoik asit, metil esterdir. Opioid reseptörlerine bağlanma çalışmaları, remifentanilin μ -opoid reseptörüne affinitesinin güçlü, δ ve κ reseptörlerine affinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir. Remifentanil opioid reseptörü olmayan yapılara önemli düzeyde bağlanmamaktadır. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize etmektedir. Remifentalin majör metaboliti karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir (35,36).

Farmakokinetik özellikleri: Remifentanil ester hidroliziyle, öncelikle remifentanil aside (G190291) metabolize edilir; bunun $>80\%$ 'i daha sonra idrarda saptanır. Duyarlı yarılanma ömrü infüzyon süresinden bağımsız bir şekilde 3-5 dakika gibi son derece kısa sürelidir (kontekst duyarlı yarılanma ömrü) (36). Piperidin sınıfından diğer opioidler gibi remifentanil de, plesantadan kolayca geçer (35,36).

Farmakodinamik özellikleri: Ağrının geçmesi çok kişisel bir durum olduğundan, görece güçleri belirlemede kullanılan ölçütler; EEG'nin spektrum sınırını baskılama yeteneğini , bilinç kaybı oluşturabilmesi, deri insizyonunda(azot protoksitle kombine halde) hareketi önlemesi, deri insizyonunda hareketi önlemek için gereken uçucu bir anesteziğin en düşük alveoler konsantrasyonunu (MAC; minimum alveolar anesthetic concentration) azaltma yeteneği ya da önceden belirlenmiş bir solunum depresyonu derecesi sağlaması sayılabilir (35,36).

Remifentanil, analjezik etkide doza bağlı bir artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus dozu uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak, remifentanil alfentanilden(miligram miligram olarak) 20-30 kat üstün bulunmuştur (35).

Hemodinamik etkiler: Remifentanil $2\mu\text{g/kg}$ 'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncını ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Bazen değişik ilaçların varlığında kan basıncında daha büyük düşüşler olmuştur; bunlar büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastalara

daha önceden glikopirolat verilerek önlenabilir. Remifentanil < 5µg/kg dozlarında histamin salınımına yol açmaz (35).

Solunum Üzerindeki Etkileri: Diğer µ-opioidler gibi remifentanilde, doza bağlı solunum depresyonuna neden olmaktadır. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonunun derecesi sadece doza bağlı değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrının varlığı ve başka uyarılar gibi bir çok etmene bağlıdır. Remifentanil infüzyonu sırasında, spontan solunumda olan hastalarda solunum depresyonu gelişirse, infüzyon yavaşlatılması ya da kesilmesi, yeterli ventilasyon dürtüsünün hızla (genellikle 3 dakika içinde) geri gelmesini sağlayacaktır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapıcı etkisi nalokson ile de geri döndürülebilir (35,36).

Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri: Remifentanil, EEG’de doza bağlı bir baskılanmaya neden olur. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülziyon bildirilmemiştir. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerinde etkileri, diğer µ-opioid ilaçlara benzemektedir (36).

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı bir artış meydana gelebilir. Anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç kullanıldığında rijidite gözlemlenmemiştir (35).

Monitörle izlenen anestezi bakımı sırasındaki gibi, yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılması düşünüldüğünde, remifentanili infüzyonla vermek daha uygundur. Bunun bir istisnası, kısa süreli ve ağırlı girişimlerdir; bu amaçla 1 µg/kg’lık bir bolus bir dakikada yoğun analjezi sağlar ve etki 1-3 dakika kadar sürer (35).

Söz konusu yan etkiler dozla bağlantılıdır ve birincil analjezik etkiler gibi bunlarda, nalokson benzeri seçici opioid reseptör antagonistleriyle geri döndürülebilir (35,36)

2.8.3.e. Antagonist (Nalokson)

Sadece solunum değil, analjezi, koma, miyozis, konvülsiyon, bilier spazmı inhibe eder. Sedasyonda narkotik ajan kullanılırken nalokson dozunun önceden hesaplanması gerekir. Solunum hafif deprese olduğunda 1-2 µg/kg, respiratuar arrestte 100 µg/kg IM, IV, SC verilebilir. Etkisi IV olarak verildikten sonra 2 dakika içinde başlar. Yarı ömrü yaklaşık 1 saat kadar olup, morfin ve meperidinin yarı ömründen daha kısadır, bu nedenle tekrar uygulamak gerekebilir. Bulantı, kusma, hipertansiyon, taşikardi, deliryum gelişebilir. Çok seyrek de olsa akciğer ödemi yapabildiğine dair yayınlar vardır (34).

2.8.4. SEDATİFLER

2.8.4.a. Diazepam

SSS'de GABA inhibisyonu yaparak etki gösterir. Sedasyon, amnezi, anksiyoliz yapar. Doz: 0,1-0,3 mg/kg, IV tercih edilir. 1-2 dk'da etkisi başlar. Etki süresi 2-6 saattir. Yarı ömrü 20-80 saattir. Yeni doğanlarda 100 saate kadar çıkabilir (34,37).

10 mg/2ml'lik ampulları vardır.

IM enjeksiyon ağrılı olması ve absorpsiyonun çok değişik olması nedeniyle önerilmez. Yan etkileri: doza bağımlı olarak solunum depresyonu, ataksi, paradoks eksitasyon, hipotansiyon yapabilir. Morfin ve türevleri ile kullanıldığında %25 doz azaltılması önerilmektedir. CT incelemesinde infant ve okul öncesi çocuklarda kloralhidrattan daha etkili olduğu gösterilmiştir (34,37).

2.8.4.b. Midazolam

Midazolam imidazobenzodiyazepinler ailesine ait olup, klasik benzodiyazepinlerden bir imidazol halkası taşımasıyla ayrılır. İmidazol halkası midazolama avantaj oluşturan özellikler sağlar; düşük pH'lı (4,0) sulu solusyonlarda çözünürlük, solusyonlarda stabilite ve hızlı metabolizma sağlar (38,39).

Midazolamın imidazol halkası, düşük pH düzeylerinde bir hidrojen iyonunun eklenmesine olanak sağlar. Midazolam bu nedenle düşük pH'da suda çözünür olup stabil bir sulu solusyon olarak hazırlanabilir. Fizyolojik pH'da molekül, bu yükünü kaybederek lipofilik hal alır. Bu nedenle midazolam vücuda girdikten sonra kan-beyin bariyerini, diğer benzodiyazepinler kadar kolayca geçebilir (38,39).

Lokal olarak çok iyi tolere edilir. Hastaların İV enjeksiyon sırasında ağrı hissetmeleri nadirdir, diğer lokal reaksiyonlarında sıklığı düşük olup, diazepamın intralipid formülasyonu ile karşılaştırılabilir düzeydedir. İntramüsküler enjeksiyondaki lokal reaksiyonların sıklığı da, hemen enjeksiyon sonrasında (%4,4), 72 saat sonrasında (%1,9) olarak bulunmuş ve oldukça düşüktür (38,39).

Farmakokinetik Özellikleri: midazolamın hafif sedasyondan derin hipnoza kadar değişiklik gösteren, çeşitli sedatif etkiler oluşturmaları nedeniyle, farklı klinik tablolar için gereken dozlarını belirlemede emilim, dağılımının, eliminasyonunun ve farmakokinetik özelliklerinin bilinmesi önem taşımaktadır (39).

Midazolamın farmakokinetik özellikleri uygulama yolu ve yöntemine bağlı olup, hasta grupları arasında farklılıklar gösterir. Midazolamın plazma yarı ömrü, yaşlılarda ve erkeklerde daha uzun olma eğilimindedir. Çeşitli hastalık durumlarında, örneğin böbrek ve karaciğer

hastalıklarında büyük ölçüde uzayabilir ayrıca etnik farklılıklar da sözkonusudur. Ayrıca kalp ameliyatı geçirmekte olan hastalarda yaklaşık olarak üçte bir oranında artar (40).

Diğer benzodiyazepinlerle karşılaştırıldığında midazolam yarı ömrünün kısa olmasından, büyük ölçüde ilacın metabolizmasının hızlı olması sorumludur (40).

Metabolizma ve eliminasyon: Midazolamın eliminasyon hızı, uygulama yoluna bağlı olmaksızın yaklaşık olarak aynıdır. Zira eliminasyon hemen hemen tamamen metabolizma hızına bağlıdır. Midazolamın imidazol halkası, ilacın karaciğer enzimi sitokrom P450 3A4 aracılığıyla hızla inaktif metabolite yıkılmasını mümkün kılar . Bu iki adımda olur: Hidroksi metabolizması ve glukronid formasyonu(38).

Hidroksi metabolizması 3 farklı ürüne yol açabilir, ancak plazmadaki ana metabolit α -hidroksi-midazolamdır. Bu metabolit bazı farmakolojik aktivitelere sahiptir., ancak idrarla atılmadan önce hızla glukuronidizasyona uğraması nedeniyle, midazolamın klinik etkilerinde katkısı bulunmaz. Metabolitinin metabolizması midazolamınkinden daha hızlı olduğundan, midazolam bir prodrug oluşturmaz (38).

Midazolamın Farmokodinamik Özellikleri: Midazolam doza bağımlı olarak sedasyon oluşturur. Sedasyon düzeyi sersemlik, uyuklamadan, ameliyat gerçekleştirilebilecek düzeyde derin hipnoz veya anesteziye dek değişebilir. Bu derin sedasyon ilave midazolam dozları veya diğer anestezi ajanlarla sürdürülebilir. Midazolam ile amnezi de oluşturulabilir (38,39).

Midazolamın nörodepresan özelliklerinin kardiyovasküler ve respiratuvar sistemleri etkilemesi beklenebilecek olsa da, çalışmalar midazolamın önerilen dozlarda verilmesi halinde ortaya çıkan kardiorespiratuvar sistem depresyon düzeylerinin, klinik olarak önemli olmadığını düşündürmektedir.Bu bölümde, midazolamın farmakodinamik özellikleri ve dozla ilişkisi, klinik etkileri açısından incelenmiştir (39).

Midazolam ve Sedasyon: Midazolam, bölgesel veya lokal anestezi altında sürdürülen ameliyatlarda veya nahoş diyagnostik veya terapötik prosedürler sırasında sedatif olarak kullanmak için çok uygundur. Midazolamın intramüsküler veya intravenöz uygulamasını takiben enjeksiyon yerinde ağrı veya tromboflebit olduğu bildirilmemiştir. İntravenöz olarak uygulanmasında etkisinin çabuk ortaya çıkmasıyla midazolam ile bilinçli sedasyona hızla ulaşılabilir ve istenen düzeyde titre edilebilir. Midazolam aynı şekilde yaklaşık 1 saat süren bir amnezi de oluşturur. Midazolamın eliminasyon süresinin kısa olması, sedasyon sonrasında hastaların kendine gelmesinin, çabuk taburcu edilmelerini mümkün kılacak şekilde hızlı olduğu anlamına gelmektedir (38).

Uygulama ve Doz Rejimleri: Bilinçli sedasyona ulaşmak için midazolam intravenöz olarak uygulanmalı ve istenen düzeyde sedasyon elde edilinceye dek dozlar titre edilmelidir. Kademeli titrasyon için midazolam ampullerinin sudaki sodyum klorür ve dekstroz solüsyonları ile seyreltilmeleri gerektiği bildirilmiştir (38).

Bilinçli sedasyon için gereken midazolam dozu, yaş, sağlık durumu, birlikte kullanılan diğer ilaçlar gibi faktörlere bağlı olarak, hastadan hastaya farklılık gösterir. Prosedürün türüne bağlı olmak kaydıyla, hasta işbirliğine yatkın olup, hala uyanık durduğunda, ancak anksiyetesi olmayıp amnezik olduğunda sedasyon yeterli olarak değerlendirilebilir. Opioidler gibi MSS'yi baskıladıkları bilinen maddelerle birlikte kullanıldığı hallerde dozlar en az %30 oranında azaltılmalıdır (38).

Altmış yaşına kadar olan sağlıklı yetişkinlerde, 2,5 mg'a dek olan bir başlangıç midazolam dozu, en az 2 dakika süreyle uygulanmalıdır. Daha fazla sedasyon gerekmesi halinde, 2 dakika geçtikten sonra inisiyal dozunun %50'si oranındaki ek dozlar titre edilebilir. Bilinçli sedasyon için kullanılan toplam doz genel olarak 5 mg'ı aşmamalıdır (38).

Altmış yaşın üzerindeki hastalarda ve güçten düşmüş veya kronik rahatsızlığı bulunan hastalarda, midazolamın inisiyal dozu, 1,5 mg'ı aşmamalı ve enjeksiyonlar 2 dakikadan uzun sürede verilmelidir. Ek dozlar 1 mg'ı aşmamalı ve enjeksiyonlar arasında 2 dakikalık ara bulunmalıdır. Bu tür hastalarda bilinçli sedasyon için ihtiyaç duyulan toplam doz nadiren 3,5 mg'dan fazla olur (38).

Doz belirleme çalışmaları, sedasyon gibi farmakolojik etkilerin sağlıklı kişilerde 2,5 mg dozunda görüldüğünü ve midazolamın diazepamdan en az dört misli daha güçlü olduğunu göstermiştir (38).

Intravenöz midazolam enjeksiyonu sonrasında sedasyonun ortaya çıkışı hızlıdır. 0,15 mg/kg midazolam verildiğinde, uyku indüksiyonunu takip etmek için EEG kullanıldığında, tespit edilebilir bir değişikliğin enjeksiyondan ortalama olarak 50 saniye sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. Ameliyat için yeterli derinlikteki uyku, yaklaşık 3 dakika sonra elde edilebilir. Nuotto ve arkadaşları maksimum sedasyona, midazolam enjeksiyonundan sonra 5 dakika içinde ulaşılabilineceğini saptamışlardır (38).

Midazolamın bolus enjeksiyonu sonrasındaki plazma konsantrasyonları 15 dakika içinde inisiyal bir pikten, orijinal değer %10-20 'sine düşer. Sağlıklı gönüllülerde sedatif etki oluşturmak için 40 ng/ml'nin üzerinde midazolam plazma konsantrasyonları gerekmektedir, belirgin sedasyon oluşturmak için ise 80 ng/ml'nin üzerindeki konsantrasyonlarda vakalar sıklıkla sedatize durumdan, anesteziye geçmişlerdir. Kritik

durumdaki hastalarda daha yüksek kararlılık durumu plazma konsantrasyonlarına ulaşmak için, daha yüksek infüzyon hızları kullanılmalıdır (38).

İstenen kararlı durum düzeyine ulaşmak için başlangıçta bir bolus enjeksiyonu uygulanıp, ardından bu düzey sürekli midazolam infüzyonu ile sürdürülebilir. Bu bolus artı infüzyon tekniği ile, hafif sedasyondan narkoza kadar, tüm klinik etki aralığını kapsayan, kararlılık durumundaki plazma konsantrasyonlarına dakikalar içinde ulaşılabilir (38).

İntramüsküler uygulama sonrasında, midazolamun sedatif etkileri gözlenebilir. Auram ve arkadaşları 0,075 mg/kg'lık bir dozun, midazolamın sedatif etkilerinin enjeksiyondan sonra 15 dakika içinde görülebileceğini ve 45 dakikada maksimal düzeye vardığını tespit etmişlerdir. İntramüsküler enjeksiyondan sonraki ilk saat içinde, her ne kadar ulaşılan sedasyon düzeyi intravenöz yolla ulaşılandan daha düşükse de, süresi benzerdir (38).

Midazolamın rektal uygulanması sonrasındaki sedasyon düzeyi ve süresi ile ilgili sistematik çalışmalar mevcut değildir. Clausen ve arkadaşları rektal yolla 0,3 mg/kg midazolam verildiğinde, hastaların 20 dakika içinde uykuya daldıklarını ve en az 30 dakika uyuduklarını gözlemlemişlerdir. Premedikasyon olarak çocuklara rektal yoldan verilen 0,4 mg/kg midazolam ile 0,75 mg/kg diazepam bu dozlarda karşılaştırılabilir sedatif etkiler gösterir. Premedikasyon, anestezi indüksiyonundan ortalama olarak 55 dakika önce verilirse ameliyathaneye geldiklerinde çocukların yaklaşık % 80'inde uygun sedasyona ulaşılır. Sedasyon çocukların %70'inde anestezi indüksiyonu için yeterli düzeyde kalır. Bu sonuçlar, 0,3-0,4 mg/kg dozundaki rektal midazolam sonrasında sedasyonun 30-60 dakika sürdüğünü düşündürmektedir (38).

Rektal uygulamadan sonra kana geçişin, intramüsküler uygulamadakinden daha yavaş olduğu tespit edilmiştir ve biyoyararlanımında keza anlamlı olarak daha düşük olması, karaciğerde ilk geçiş etkisinin olduğunu düşündürmüştür. Midazolamın biyoyararlanımı rektal yolla %18 olarak bulunmuş olup, bu değer in yetişkinlerde elde edilen değerlerden belirgin olarak düşük olması, midazolamın çocuklarda yetişkinlere nazaran daha yüksek oranda metabolize edildiğini düşündürmektedir (38).

Midazolamın biyoyararlanımı: Midazolamın ortalama bağlanma oranı 1-10 g/ml konsantrasyon ağırlığında %96 oranında bulunmuştur (39).

Midazolamın intravenöz uygulanması sonrasındaki amnezinin süresi doza bağımlı gibi görünmektedir. Otuz dakika süreyle, güvenilir bir amnezi oluşturmak için gerekli midazolam dozu, 0,1 mg fentanil verildiğinde 0,13 mg/kg'dır. Bu dozda hastaların %90'ı en az 30 dakika süreyle amnezi gösterir ve hastaların hiçbirisi lokal anestezinin enjekte edildiğini

hatırlayamaz. 0,3mg/kg dozda hastaların %10'u lokal anestezinin verilmesini hatırlayabilir ve 30 dakika sonra hastaların yaklaşık %50'si amnezik olmaktan çıkar (38).

Eğer amnezi sağlanması önemliyse, rektal uygulamada midazolamın yüksek dozu, 0,13 mg/kg kullanılmalıdır, ancak bu dozda midazolam verilen hastaların 45-60 dakika içinde aşıkarak uyanık ve alert hale geçecek olmalarına karşılık, amnezinin bazı hastalarda 120 dakikadan fazla sürebileceği göz önünde tutulmalıdır. Sağlıklı yetişkinlerde, 0,15 mg/kg'lık tek bir intravenöz midazolam dozu sonrasında amnezinin 40,3 dakika sürdüğü ve 0,2 mg/kg'a eşdeğer bir doz sonrasında da en az 90 dakika sürer (38).

Midazolam anterograd hatırlama ve rekognisyonu azaltır, ancak retrograd hafızayı etkilemez (38)

Midazolam ve Sistemik Etkiler: Dolaşım: Midazolamın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri; sağlıklı kişilerde araştırılmıştır. 0,15 mg/kg İV midazolam, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde, sistemik sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncını hafifçe düşürür. Arteriyel kan basıncı, bundan sonra en az 20 dakika süreyle sabit kalmıştır. Kalp hızı, enjeksiyondan bir dakika sonra 13 atım /dakika kadar artmış ve normale dönmeye önce, 5 dakika bu hızda kalmıştır. Bu, sistemik arteriyel basınçta benzodiazepin ile oluşturulan mütevazı düşüşe, baroreseptör aracılığıyla verilen cevabın neden olduğu sağlanmıştır (38).

Solunum: Midazolamın solunum deprese edici etkileri, diazepam ile karşılaştırılmıştır. 0,15 mg/kg midazolam veya 0,3 mg/kg diazepam verilmeden önceki ve sonraki karbondioksit verilen ventilatuvar yanıt ve ağız emme basınçları ölçüldüğünde, solunum depresyon düzeyi her iki ilaç içinde benzer bulunmuş olup, her ne kadar solunum kaslarının fonksiyonlarının bir miktar bozulmuş olması da söz konusu olsa da, solunum depresyonuna muhtemelen solunum merkezi üzerine olan direkt bir etki neden olmaktadır (38).

Midazolam'ın solunum depresyonuna neden oldukları bilinen diğer ilaçlarla birlikte kullanılması halinde, depressif etkilerinin göz önüne alınması önem kazanmaktadır. Midazolamın spinal anestezi öncesinde sedatif olarak kullanılmasında, çeşitli beklenmedik kardiyopulmoner arrest vakalarının bildirilmiş olması midazolam ve spinal anestezinin solunum üzerine olan etkilerinin araştırılmaya başlanmasına neden olmuştur. Midazolam ve lidokainin sinerjik etki göstererek, tidal volümde, dakika ventilasyonunda ve ortalama inspiratuar akım hızında bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (38).

Bilinçli Sedasyonda Midazolam: Bilinçli sedasyon bilincin tam açık hali ile genel anestezide ulaşılan bilinçsizlik hali arasındaki bir ara durum olup, genel anestezi için gerekenden daha düşük dozdaki anestezi ajanları ile ortaya çıkartılabilir ve sürdürülebilir. Çoğu prosedürde, özellikle de çabuk kendine gelmesinin arzu edildiği durumlarda, artık bilinçli sedasyon genel

anesteziden daha uygun olarak kabul edilmektedir. Midazolam ile oluşturulan bilinçli sedasyon, anksiyoliz ve amnezi ile de birliktedir. Bu bilhassa tekrarlanma olasılığı bulunan, endoskopi, biyopsi ve anjiyografi gibi stresli ve nahoş diagnostik prosedürlere maruz kalan hastalar için önemlidir. Amnezi, hastaları tekrarlanan prosedürlere karşı çok daha toleranslı kılar (38).

Midazolamın Kaza ve Acil Bölümünde Kullanımı: Midazolam acil birimlerinde sıklıkla karşılaşılan çeşitli tablolarda sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. acil servislerde midazolam, en sık olarak hastaların kırık redüksiyonu veya dislokasyon sırasında sedatize edilmeleri için kullanılmaktadır (38).

Acil sedasyon için kullanılan midazolam dozu 1 ile 10 mg İV arasında değişmektedir. Genel olarak, çeşitli nedenlere bağlı olarak anksiyöz veya ajite olan hastaları sedatize etmek için 1-2 mg midazolam kullanılabilir. Halüsinojen ilaçlar aldıktan sonra saldırgan veya psikotik bir hal almış olan hastalarda 2-3 mg midazolam kullanılabilir, 5-10 dk'lık aralıklarla toplam 10 mg'a kadar uygulanırsa ve genellikle semptomları kontrol altına almak için yeterli olur. Araştırmacılar acil bölümlerinde inisiyal midazolam dozu olarak 2-3 mg, 1-2 dk içinde yavaşça enjekte edilmesi gerektiğini ileri sürmektedirler. Daha sonra her iki dakikada bir 1-2 mg'lık ek dozlar verilmeli ve hasta uykuya meyilli bir hal alana, konuşma peltekleşinceye veya göz kırpma refleksi kayboluncaya dek doz titre edilmelidir. 5 mg'ın üzerindeki toplam dozlara nadiren gereksinim duyulur (38).

Acil birimlerdeki sedasyonda midazolam ile diazepam karşılaştırıldığında, nitrojen oksit ile birlikte kullanıldığında hem midazolam (toplam doz 2,5 mg İV), hem de diazepamın (toplam doz 5 mg İV) gerekli sedasyon ve kas gevşemesini sağlayabilmektedir. Midazolam girişim ile ilgili daha iyi bir amnezi oluşturur. Abse drenajı, eklem redüksiyonu, fazla sayıda dikiş atma, entübasyon veya lomber ponksiyon gibi çeşitli nahoş prosedürler uygulanan hastalarda midazolamın sedatif etkinliğinin diazepam ile karşılaştırıldığında , yine midazolam daha uzun süreli bir amnezi oluşturur. Midazolam verilen hastalarda sedasyon sonrası kendine gelme daha hızlı olur, midazolam verilen hastaların çoğu 90 dk sonrasında taburcu olmaya hazır hale gelir ve midazolam enjeksiyon sırasında daha az ağrıya neden olur (38).

İlaç Etkileşimleri: Genel anestezi indüksiyonu için opioidlerin midazolam ile kombine olarak kullanılmaları halinde, bu sinerjizmden istifade edilir. Bununla beraber, sinerjizmin bu ilaçların solunum depresyonuna yol açan etkilerine de yansması nedeniyle, bu ilaçları kombine ederken, aşırı sedasyondan kaçınabilmek için, kullanılan midazolam ve opioid dozlarına dikkat edilmesi gerekir **Eritromisin:** İntravenöz eritromisinin, midazolamın sedatif etkilerini artırdığı tespit edilmiştir. Midazolamın klirens oranı ve eliminasyon yarı ömrünün

de anlamlı derecede etkilendiği tespit edilmiş ve eritromisin alan hastalara midazolam verilmesinden ya kaçınılması gerektiği, ya da dozun % 50-75 oranında azaltılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Son araştırmalar, eritromisin ve midazolam arasındaki etkileşimin, her iki ilacın da aynı karaciğer enzimi, sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilmesi sonucu ortaya çıktığını göstermiştir. **Simetidin:** Klinik açıdan önemli bir diğer etkileşim de, midazolam ile peptik ülser ve asit reflüsü tedavisinde kullanılan, H₂-reseptör antagonisti simetidin arasındadır. Ranitidinin aksine, simetidin midazolamın oluşturduğu psikomotor bozukluğun süresini artırır, ancak hastalar bu etkinin farkına varmayabilirler. **Nitrendipin:** Midazolam gibi γ -aminobutirik asit (GABA) reseptöründeki klor kanallarının açılmasını kolaylaştırmak suretiyle etki göstermekte olduğu bilinmektedir, ancak bu ilacın sedatif etkilerinde kalsiyumun da rolünün bulunabileceği ileri sürülmüştür. Kalsiyum antagonistleri ile midazolam arasında farmakokinetik bir etkileşim saptanmamış ve nitrendipin midazolam ile oluşturulan sedasyonu etkilemez, bu durum EEG verileri ile de kanıtlanmıştır. Oral kontraseptifler, kortikosteroidler, midazolamın farmakokinetik özelliklerini etkilemez ve kullanımı kontrendike değildir (38).

.8.4.c. Antagonist: Flumazenil

Flumazenilin kimyasal açılımı, etil 8-floru-5,6 dihidro-5-metil-6-okso-4 H-midazo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepin -3-karboksilatdır (38,39).

İnfüzyon için flumazenil % 0,9'luk sodyum klorid, % 0,45'lik sodyum klorid + % 0,5'luk dekstroz ve %5'lik dekstroz ile dilüe edilebilir. Bu infüzyon solüsyonlarından herhangi birinin 500 ml'sinin içine 1, 2 veya 5 ampul flumazenil 1 mg (10 ml) eklenmesi ile elde edilen karışımlar, oda sıcaklığında 24 saat süreyle fiziksel ve kimyasal olarak stabil almaktadır (38,39).

Flumazenil ampul solüsyonu (10 ml'de 1 mg) infüzyon setinin alt kısmından, 500 ml/ 6 saat ve 500 ml/12 saat hızlarında giden yukarıda belirtilen infüzyon sıvılarına herhangi bir fiziksel uyumsuzluk olmaksızın enjekte edilebilir (38,39).

Flumazenil ampul solüsyonu, benzodiazepin antagonisti flumazenilin çözeltisini içerir ve bu nedenle lokal olarak çok iyi tolere edilir (38).

Flumazenil, biyotransformasyon yoluyla hızla elimine edilir (ortalama eliminasyon yarı ömrü: 53 dakika) Bir karboksilik asit olan ana metaboliti farmakolojik olarak inaktif bir benzodiazepin olup, böbrekler yoluyla atılır. Flumazenil yüksek dozlarda bile iyi tolere edilir. Flumazenil temel olarak benzodiazepinlerin merkezi depresan etkilerinin giderilmesinde etkilidir. Bu nedenle anesteziyolojide yatan hastalarda benzodiazepinlerle oluşturulan ve sürdürülen anestezinin sonlandırılmasında kullanılmaktadır. Böylece hasta daha çabuk

uyanmakta ve koopere olmakta ve cerrahi müdahalenin sonrasında anestezinin kontrolü daha sağlıklı olarak sağlanabilmektedir (38,39).

Yoğun bakımda ve acil tıp servislerinde flumazenil, komadaki hastalarda tabloya benzodiazepinlerin de dahil olup olmadığını araştırmak ve eğer durum böyle ise söz konusu benzodiazepinlerin merkezi etkilerini spesifik olarak gidermek için kullanılabilir. Çoğu vakada bu uygulama hastanın entübe edilmesini gereksiz kılmakta veya hastanın ekstübe edilmesine olanak sağlamaktadır; üstelik bu sayede uygun bir bilinç düzeyine gelen hastaya gastrik lavaj uygulaması da olası hale gelebilir. Eğer büyük dozlar hızlı bir şekilde verilirse, hasta aniden uyanır ki, bu pek istenen bir durum değildir. Eğer doz dikkatlice titre edilirse, hasta tedricen ve rahat bir şekilde uyanır ve istenilen şuur düzeyine birkaç dakika içinde ulaşabilir. Dahası, dikkatli bir titrasyon uzun bir süredir benzodiazepin kullanmakta olan hastalarda (sağlık görevlilerinin haberdar olamayabileceği hastalarda) görülebilecek yoksunluk semptomları riskini de ortadan kaldırır (38,39).

Flumazenilin Etki Mekanizması: Benzodiazepinlerin merkezi sinir sistemi üzerine etkili ajanlar arasındadırlar. Özellikle elektrofizyolojik araştırmalara dayanarak, nöronal aktivite üzerine olan depresan etkinin, merkez sinir sisteminin birçok bölgesinde inhibitör etkili GABA-erjik sinaptik transmisyonun selektif olarak arttırılmasından kaynaklandığı, ancak 1974 yılında anlaşılabilmektedir. Gama-aminoburitik asid (GABA), omurgalılar ve insanda merkez sinir sisteminin en önemli inhibitör nörotransmitteridir(38,39).

Flumazenil spesifik bir benzodiazepin antagonistidir, zira herhangi bir farmakolojik stimulus doğurmaksızın reseptördeki spesifik bağlanma yerine bağlanmaktadır; bunun sonucu da reseptör blokajıdır. Eğer benzodiazepin agonistleri (diazepam, flunitrazepam vs.) reseptöre bağlanmış durumdaysalar, flumazenil tarafından kompetif olarak buradan uzaklaştırılmaktadırlar. Bunun bir sonucu olarak, benzodiazepinlerin farmakolojik ve klinik etkileri ortadan kalkmaktadır (38,39).

Dikkate değer bir husus da, flumazenilin barbitüratların depressan tesirlerine karşı herhangi bir etkisinin olmamasıdır; yoksa barbitüratlar küçük dozlarda verildiklerinde benzodiazepinlerinkine benzer farmakolojik özelliklere sahip olup, bazı durumlarda da GABA'yı arttırıcı etkilerini aynı supramoleküler kompleks üzerinden sağlamaktadırlar (38).

Flumazenilin etkisi, düşük dozlarda verildiğinde, benzodiazepin reseptörlerinin blokajı ile sınırlıdır. Ne var ki, yüksek dozlarda (5-100 mg) bir intrinsek aktivitede, parsiyel agonist bir etki görülmüştür. Bu bilhassa antikonvülsif etki için özellikle deneysel koşullarda geçerlidir. Diğer yandan, farelerde supramaksimal dozlarda pentetrazol ile provoke edilen konvülsiyonlar flumazenilden etkilenmez (38).

β -karboline etil- β -karboksilatın aksine, flumazenil benzodiazepin reseptörlerinde olumsuz agonistik özellikler göstermemiştir (38).

Farmakokinetiği: Dağılımı: Enjeksiyon sonrasında, flumazenilin aktif içeriği hızla vücuda dağılır. Genellikle, uygulamadan beş dakika sonra ile kan örneği alındığında temel dağılım fazının bitmiş olduğu gözlenmiştir. Flumazenilin geniş bir dağılım hacmi vardır (sabit koşullarda ortalama dağılım hacmi, V_{ss} :0,95 lt/kg) (38).

Biyotransformasyon ve Eliminasyonu: Flumazenil'in %90-95'i idrarla ve %5-10'u dışkı ile itrah edilir. İdrarda yalnızca iki metabolit tesbit edilmiştir; ^{14}C -flumazenilin serbest karboksilik asidi (ester ayrışımından derive edilen) ve buna tekabül eden karboksilik asid glukuronidi'dir. İdrarda hemen hemen metabolize olmamış flumazenil bulunamamıştır. Bu da aktif maddenin vücutta tamamen metabolize olduğunu göstermektedir. Farmakolojik testlerde, flumazenilin ana metabolitinin ne benzodiazepin agonisti, ne de benzodiazepin antagonisti olarak aktif olmadığı görülmektedir (39).

Flumazenil vücuttan hızlı atılır. Ortalama toplam plazma klirensi dakikada bir litredir. Verilen dozun %0,1'inden azı değişmemiş olarak idrarla atılır ki, bu da renal klirensi önemsiz kılmaktadır. Bu nedenledir ki, yüksek bir toplam klirens tamamıyla hepatik klirensle atfedilebilir. Vücuttan elimine edilmesindeki temel yol karaciğerdeki biyo-transformasyondur. Bir saatten az olan (53 dk) ortalama eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2 \beta}$), plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin terminal bölümünden hesaplanmıştır (38).

Total doz 48-72 saat arasında vücuttan tamamen elimine edilmiştir. Dozun %60-70'i ilk iki saat içinde idrarda tesbit edilmiştir. Toplam atılımın %90-95'i idrar ve %5-10'u da dışkı yoluyla olmuştur (39).

Farmakokinetik İnteraksiyonlar: Midazolam için (midazolamın aktif içeriği) sabit koşullarda, tek dozluk İV flumazenil enjeksiyonu ilacın klirensini etkilememiş, dahası bu koşullar altında midazolam da antagonistin farmakokinetik parametreleri üzerine bir tesir göstermemiştir (diazepamın oral uygulamalarında benzerdir) (39).

Proteinlere Bağlanma Terapötik önemdeki konsantrasyonlarda flumazenil orta derecede yaklaşık %50 civarında proteinlere bağlanma oranı göstermektedir. Bağlanmanın üçte ikisi albumine olmaktadır. (39).

Klinik Farmakoloji: Flumazenil etkisini diğer benzodiazepinleri kompetitif tarzda reseptörlerden uzaklaştırarak sergiler. Bundan dolayı flumazenil aşağıdaki şekillerde kullanılabilir: 1- Benzodiazepin uygulamasını takiben, benzodiazepin aktivitesinin direkt bir antagonisti olarak, 2- Bir benzodiazepin ile birlikte verildiğinde, benzodiazepin aktivitesini

düzenleyici olarak,3- Bir benzodiazepin uygulanmadan önce verildiğinde, bir inhibitör olarak kullanılabilir (39).

Benzodiazepin Aktivitesinin Flumazenille Direkt Antagonizmi: Flumazenilin etkisinin başlama süresi, terapötik dozlarda (0,2-1,0 mg) verildiğinde infüzyonda sonra 2-3 dakikadır. Flumazenilin 0,25 – 0,5 mg'lık intravenöz dozu, ortalama terapötik dozlardaki bir klasik benzodiazepin agonistin etkilerini antagonize etmeye yeterli olmaktadır (38,39).

Flumazenilin antagonistik etkisinin süresi, verilen flumazenil dozuna, daha önce uygulanan benzodiazepin agonistinin türüne ve dozuna ve agonistle antagonistin uygulanma zamanları arasındaki farka bağımlı olmaktadır. Flumazenilin etki süresi yukarıda bahsedilen faktörlere bağlı olarak, üç ile dört saat arasında sürmektedir. Bazı çalışmalarda etki süresi yaklaşık bir saat olarak saptanmış, bu nedenle bu süreden sonra ilacı etkisinin şiddetinde bir azalma olabileceği ve bazı hastalarda sedasyon geri dönebileceği bildirilmiştir (38,39).

Flumazenilin İhhibitör Etkisi: Böylece, klinik olarak flumazenilin antagonistik etkisi, eğer gerek duyulursa, yeterli dozda bir benzodiazepin uygulaması ile ortadan kaldırılabilir.

Yan Etkiler: Benzodiazepinlerle oluşturulan sedasyonun giderilmesi için flumazenil kullanılan çalışmalarda bulantı ve/veya kusma sıklığı, genel anestezi çalışmalarında daha düşük bulunmuştur. Bu, anestezi çalışmalarında flumazenil ile tedavi edilen hastalarda görülen daha yüksek bulantı ve/veya kusma sıklığının, benzodiazepin antagonistinin opioid analjeziklerin rezidüel emetik özelliklerini ortaya çıkartan bir etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Tek doz enjeksiyon tarzında büyük dozlarda (1-10 mg) flumazenil uygulanması yerine titrasyon metodunun kullanılması halinde bulantı ve/veya kusmanın daha seyrek görüldüğü gösterilmektedir. Flumazenil uygulamasını takiben kan basıncı ve kalp hızı ortalama değerlerinde belirgin bir değişiklik meydana gelmemiştir (38,39).

Flumazenil uygulamasından 24 saat sonra, kan biyokimyası ve hematolojik parametreler bazı hastalarda hafif değişiklikler göstermiştir. Ne var ki, flumazenil ve plasebo grupları arasında laboratuvar değerlerinde istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Dahası, hematokrit, hemoglobin, osmolarite vs.'deki değişiklikler muhtemelen uygulanan cerrahi prosedürün türü ile ilgilidir, çünkü bunlar genellikle postoperatif dönemde gözlenmiştir (38,39).

Akut Toksikoloji: Hayvan deneylerinden elde edilen verilere göre tolere edilebilen maksimum dozlar, flumazenilin klinik dozundan 3000 kez daha yüksek bulunmuştur (0,02 mg/kg) (38).

Tekrarlayan Dozlar Sonrasında Toksisite: Tekrarlayan dozlar sonrasındaki toksisiteyi değerlendirebilmek için, su ve organik solventlerden (propilen glikol ve polietilen glikol 400)

oluşan bir karışım kullanılmıştır. Test edilen en yüksek dozda bile (10 mg/kg, yani 2 ml/kg/gün) son derece iyi bir sistemik tolerabilite tesbit edilmiş, ancak bu dozlardaki lokal tolerabilite, yukarıda bahsedilen solventlerin kullanılmasına bağlı olarak göreceli olarak zayıf bulunmuştur. Ne var ki, bu sonuçlar flumazenilin insanlarda intravenöz olarak kullanılması ile ilişkili değildir, zira insanlarda kullanılmak üzere hazırlanan flumazenil formu etkin maddelerin tamamen sudaki çözeltisini içermektedir (38).

Sonuç olarak flumazenil vital parametreleri etkilememekte, ayrıca renal ve hepatik fonksiyonlarda bir bozulma hiç gözlenmemektedir; bu nedenle yaşlılarda ve yüksek riskli hastalarda kullanılabilir. Daha çok benzodiazepinlerle ortaya çıkan birkaç paradoks reaksiyon da özellikle yaşlı hastalarda, yine flumazenil ile düzeltilmiştir. Antagonistin relatif olarak kısa etki süresi nedeniyle agonistin yarı ömrü ve agonist-antagonist doz oranına bağlı olarak, ancak nadiren, resedasyon görülebilir. Flumazenil uygulamasından önce, uzun süreyle alışkanlık tarzında yüksek dozlarda benzodiazepin kullanan hastalar, özellikle antagonist hızlı enjeksiyon tarzında verildiğinde, yoksunluk semptomları (anksiyete, huzursuzluk, otonomik semptomlar vs) yaşayabilirler. Bu semptomlar 5 mg'lık küçük bir diazepam dozu tedavi edilebilir. Bu nedenle tüm hastalar da yalnızca titrasyon metodu kullanılmalıdır (38,39).

Flumazenilin çok yüksek benzodiazepin dozlarını antagonize etmek için kullanıldığı durumlar da bile, hiçbir çalışmada herhangi bir benzodiazepin yoksunluğu belirtisine rastlanmamıştır (38,39).

2.8.5. SİSTEMİK ANESTEZİKLER

2.8.5.a. Ketamin

Dissosiyatif durum denilen katalepsiye benzeyen bir "çevreden kopma" durumu oluşturur. Hasta uyanık görünür fakat bilinç kaybolmuştur. Hareketsizdir, analjezi nedeniyle ağrılı uyaranlara cevap vermez, amnezi içindedir (34).

Doz: -PO 4-6 mg/kg,

-IV 0,25-1 mg/kg,

-IM 1 mg/kg,

-Rektal 4-6 mg/kg kullanılabilir.

Sekresyon artışı yaptığından atropin (0,01-0,02 mg/kg) ile birlikte verilebilir. Etkisi IV uygulamada 1 dk'da, IM uygulamada ise 2-5 dk'da başlamaktadır. IV verildiğinde 15 dakika, IM verildiğinde ise 30-120 dakika etki etmektedir (40).

Solunumu deprese edici etkisi çok nadir görülür. laringospazm yapabilir. Kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak debiyi hafif ve orta derecede artırır. Ketaminin en önemli sakıncası

ayılmanın olaylı olmasıdır. Korkulu rüyalar, dezoryantasyon ve halüsinasyon gelişebilir. Bu gibi yan etkiler yetişkinlerde daha sık görülmektedir (40).

Kontrendikasyonları (40): -Kafa travmalı hastalar
-İntrakraniyal kitle
-Açık glob yaralanması
-Psikotik hastalar.

Anestezist dışı kullanımlarda ileri yaşam desteği kursu alan kişilerin kullanması önerilmektedir (40).

2.8.5.b. Propofol

Propofolun Fizikokimyasal Özellikleri: Propofol kimyasal olarak 2,6-di-izopropil fenol yapısındadır. Başlangıçta kullanılan Cremofor EL içindeki solüsyonu, alerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için terkedilmiştir (41-43).

Alkilfenoller oda ısısında sıvı haldedir ve aköz solusyonda insolubl olup, yüksek oranda lipid solubldır. Mevcut yapısında %1 (wt/vol) propofol, %10 soya yağı, %2,25 gliserol ve %1,2 purifiye yumurta fosfatı içerir. Visköz, süt beyazı görünümde olup pH'ı 7'dir. Oda ısısında stabildir ve ışığa sensitif değildir. Eğer propofolün dilüe edilmesi gerekiyorsa %5 lik dekstroz ile dilüsyon yapılmalıdır (41,43).

Metabolizması : Propofol karaciğerde hızla konjugasyon ile glukronid ve sülfata metabolize edilir (44). Suda eriyebilen bu metabolitler böbrekler tarafından ekstre edilir. Propofol %1'-den az kısmı böbreklerden değişmeden atılırken, yalnızca %2' si feçesle atılır. Propofolün metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir. Propofolün klirensi hepatik kan akımını aşarsa, ekstrahepatik veya ekstrarenal eliminasyona uğradığı saptanmıştır (43-45).

Farmakokinetiği: Tek doz bolus uygulama ile kan propofol seviyesi redistribüsyonu ve eliminasyon ile hızla düşer. Propofol etkinin başlangıcı ve sonlanması hızlı olup, aynı zamanda vucutta birikmemesi nedeniyle devamlı infüzyon şeklinde uygulanımı, sedasyon amacıyla uygun bir ajan olduğunu düşündürmektedir (44,45).

Propofolün ilk uygulamada yarı ömrü 2-8 dakika arasındadır (46,47). Perfüzyonu bozuk olan modellerde eliminasyon yarı ömrünün uzun olması, propofolün santral kompartmana geri dönüşünün yavaş olması ile ilişkilidir. Santral kompartmanda dağılım volümü 20-40 litre ve dinlenme arasında 150-700 litre olarak hesaplanmıştır. Propofolün klirensi oldukça yüksek olup 1,5-2 L/dk.dır. Bu hepatik kan akımını aşar. Propofolün farmakokinetiğini etkileyen bir takım faktörler mevcuttur. Bunlar; cinsiyet, yaş, ağırlık, önceden mevcut olan hastalıklar ve uygulanan tedavilerdir (43-45).

Kadınlarda propofolün dağılım volümü ve klirensi yüksek iken, eliminasyon yarı ömrü kadın ve erkeklerde eşittir (42). Yaşlı hastalarda ise klirens azalmıştır ve küçük santral volümü mevcuttur (42). Mevcut veriler, propofolün renal hastalıklarda kinetiğinin değişmediğini göstermektedir. Bununla birlikte fentanil kullanımı, propofolün klirensini azaltabilir (46). Hepatik hastalarda, klirens değişmemekle birlikte yarı ömrü hafif uzamıştır (47). Bu farmakokinetik özelliğinden dolayı genel anestezi uygulamalarında devamlı infüzyon için propofolün uygun bir ajan olduğu söylenebilir (44-47).

Propofolün Sistemlere olan Etkisi: Santral Sinir Sistemine Etkileri: Propofol primer olarak hipnotik bir ajandır. Barbituratların aksine propofol antianaljezik değildir, fakat propofolün analjezik özellikleri henüz tam olarak gösterilememiştir. Propofolün 2.5 mg/kg dozlarda uygulanımı takiben hipnotik etkinin başlangıcı hızlıdır (bir kol beyin sirkülasyonu). Propofol etkisinden dolayı, histeriye neden olacak düşük dozlarda (1-1.5 mg/kg) bile anestezi oluşturabilir. Fakat anestezi etkinin başlama süresi uzundur. Hipnotik etki süresi doza bağlı olarak değişmekle birlikte 2-2,5 mg/kg dozlarda 5-10 dakika arasındadır. Suphipnotik dozlarda ise propofol, sedasyon ve amneziye neden olur (48,49).

Propofol kısa cerrahi girişimlerden sonra psikolojik durumu, tiopentalden daha fazla etkiler. Bununla birlikte propofol uygulanımını takiben halüsinasyonlar ve opistotonus vakaları bildirilmiştir (48).

Elektrokonvulzif tedavide (EKT), metohexilat ile propofol karşılaştırıldığında, EEG’deki epileptik aktivite ve motor yanıtın propofol ile daha az olduğu gösterilmiştir (50).

Propofol, intrakranyal basıncı normal ve yüksek olan hastalarda, intrakraniyal basıncı düşürür. İntrakranyal basıncı normal olan hastalarda propofol intrakraniyal basıncı %30 ve serebral perfüzyon basıncını %10 gibi düşük bir oranda azaltır. İntrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda, propofol ile basıncın düşürülmesi (%30-50), önemli miktarda serebral perfüzyon basıncının düşürülmesi ile ilişkilidir. Bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda çok yararlı olmayabilir (51).

Propofol, serebral metabolizmanın oksijen tüketim hızını ($CMRO_2$) %36 oranında azaltır. %0,5 enfluran kullanımda bile propofol $CMRO_2$ ’ni, glukoz ve laktat metabolizmasını değiştirmeden %18 oranında azaltır (51).

Respiratuvar Sistem: Propofol solunum sistemini barbituratlara göre kalitatif olarak eşit oranda etkiler. Apne, propofol uygulanımdan sonra görülebilmekle birlikte, apnenin sıklığı ve süresi, uygulanan premedikasyona, kullanılan doza ve enjeksiyon hızına bağlıdır (43).

Propofol ile indüksiyonda genellikle %25-30 oranında apne görülür. Apne genellikle 30 saniyeden daha kısa sürer. 30 saniyeden daha uzun süren apnede genellikle

remedikasyonda veya indüksiyondan hemen önce uygulanan opioidlerin kullanımı konusudur (43).

Apnenin başlangıcında genellikle tidal volumda azalma ve taşipne ortaya çıkar. Propofolün 2,5 mg/kg dozda uygulanımı takiben 2 dakika içinde solunum hızı nemli derecede azalır ve 4. dakikanın üzerinde propofol tidal volüme, solunum hızından daha fazla etkili olur. Propofolün infüzyon şeklindeki kullanımı (100 µg/kg/dk) tidal volum (%40) ve respiratuar hızı (%20) azaltarak, dakika ventilasyonunda tahmin edilemeyen değişikliklere neden olur. Infüzyon hızı 100µg/kg/dk dan 200 µg/kg/dk ya çıkartılırsa, tidal volumda orta dereceli bir düşme (450 ml.den 380 ml.ye) meydana gelirken, respiratuar hız değişmez (43).

Propofol infüzyon sırasında CO₂'e verilen ventilatuvar yanıt azalır. 100 µg/kg/dk'lık dozlarda CO₂ cevap eğrisinde de %58 oranında bir azalma görülür. Propofolün infüzyon oranlarının 2 kat artırılması, CO₂'e cevapsızlığı yalnızca minimal etkiler. Bu halotana zıt bir etki olup halotanun MAC'nunun 2 kat artırılması CO₂'e cevabı yarıya indirir (43).

Propofolün 1,5-2,5 mg/kg dozlarda uygulanımı PaCO₂'da %13-22 oranında akut bir artışa ve pH'da düşmeye neden olur. Bu tiopental uygulanımdaki değişikliklere benzerdir. Propofolün 54µg/kg/dk. dozunda, infüzyon şeklindeki uygulamalarında PaCO₂ 'da 39 mmHg'dan 52 mmHg'ya yükselen orta derecede bir artış görülür. Infüzyon dozlarında 2 kat ve fazla artışlarda PaCO₂ daha fazla artmaz. Propofol infüzyonu veya methohexilat ile anestezi uygulanan hastalarda PaCO₂'daki artışlar genellikle klinik olarak kabul edilebilir seviyelerdir (43).

Propofol uygulanımında laringeal reflekslerin depresyonu ile laringospazm, öksürük, hıçkırık gibi belirtiler görülmez ve hava yolu iyi tolere edilir (43).

Propofolün kardiyovasküler sisteme olan etkileri; hem anestezi indüksiyonu hem de idamesini takiben değerlendirilmiştir. Propofolün dominant etkisi, indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncında düşmedir. Kardiyovasküler hastalığın mevcut olmasından bağımsız olarak, propofolün 2-2,5 mg/kg dozlardaki indüksiyonu ile sistolik kan basıncında %25 ile %40 arasında düşme olur. Benzer azalmalar ortalama ve diastolik basınçlarda da görülür. Arteriyel basınçlarda azalma, kardiyak-output/kardiyak indeks (%15), strok volüm indeksi (%20) ve sistemik vasküler rezistandaki azalma ile ilişkilidir. Sol ventrikül strok-work indeksinde %30 oranında azalmaktadır (43).

Valvüler kalp hastalığı olan hastalarda pulmoner arter ve pulmoner kapiller wedge basınçlar hem preload'un hem de preloadun azalmasından dolayı azalır (43).

Propofolün indüksiyonu takiben, sistemik basınçtaki düşme hem vazodilatasyon hem de myokardiyal depresyon nedeniyledir. Kalp hızı propofol indüksiyonunu takiben çok fazla

değişmez. Bu baroreseptörlerin inhibisyonundan farklı olarak yeniden düzenlenmesi ile ilişkilidir. Propofol infüzyonu ile anestezi idamesi sırasında sistolik basınç, preanestezik seviyelerinde %20-30 altında kalır (52). Propofolün infüzyon oranı 54 µg/kg/dk'dan 108 µg/kg/dk'ya artırmakla (kan konsantrasyonu 2,1 µ/ml'den 4,2 µg/ml'ye) arteriyel kan basıncında yalnızca yaklaşık %10'luk bir azalma görülür. Propofol anestezisi sırasında kalp hızının ise değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Propofolün infüzyon şeklinde uygulanmasında hem miyokardiyal kan akımı, hem de miyokardiyal oksijen tüketiminin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu şekilde global oksijen sunumu talebi arasındaki dengenin korunması mümkün olmaktadır. Propofol'e (2,4 mg/kg), fentanilin (3 µg/kg) ilave edilmesi ile ortalama arteriel basınç, kalp hızı ve kardiyak out-put önemli derecede azalmaktadır. Endotrakeal entübasyon genellikle arteriyel basıncı, sistemik vasküler rezistanstaki artıştan dolayı preoperatif değerlere yükseltir (53-57). Propofolün uygulanmasını takiben görülen bu hemodinamik etkiler, özellikle hipovolemik ve koroner hastalığı olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (58,59).

Diğer Etkileri ise: Son çalışmalarda propofolün depolarizan ve nondepolarizan nöromusküler bloker ajanların etkilerini artırmadığını ortaya koymuştur (43). Buna ilaveten propofolün malign hipertermiye neden olmadığı savunulmaktadır. Propofolün tek doz veya uzun süreli infüzyon şeklindeki kullanımının kortikosteroid sentezini etkilemediği veya ACTH stimülasyonuna cevabı değiştirmedğini göstermektedir. Emülsiyon yapısındaki propofol hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Histamin salımına neden olmaz (59).

Diğer intravenöz ajanlarla karşılaştırıldığında bulantı ve kusma insidansı propofol ile çok daha düşüktür. Antiemetik özelliğinden dolayı bu amaçla da kullanımı önerilmektedir. Fakat uzun süreli kullanımda bulantı ve kusma insidansının tiopental-isofluran anestezisine eşit olduğu bildirilmektedir (59).

Yan Etki ve Kontrendikasyonları: Bu yan etkiler; enjeksiyon yerinde ağrı, myoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme ve nadiren tromboflebitir. Ağrı genellikle büyük venlerin kullanımı, el sırtındaki venlerin kullanılmaması ile veya lidokain ilavesi ile önlenabilir. Propofol ile apne sıklıkla görülür ve genellikle 30 saniyeden kısadır. Opioid ilavesi apne sıklığı ve süresini artırır. Kan basıncında düşme, anestezi indüksiyonu sırasında propofolün en önemli yan etkisidir ve bu etki opioid ilavesi ile daha da artar. Propofolün yavaş ve düşük dozlarda kullanılması veya indüksiyon öncesinde hastanın hidrate edilmesi bu etkiyi azaltabilir (43).

Tablo 16. İlaç Komplikasyonları ve Tedavi (24).

İlaçlar	Komplikasyonlar	Tedavi
Opoidler	Genel	
Fentanil Remifentanil Meperidin Morfin	Solunum depresyonu (<3y, Kr.akciğer hastalığı)	Uyarma, başa yeniden pozisyon verme nazal O ₂ desteği, mekanik ventilasyon
	Bulantı-kusma	Antiemetik
	Kaşıntı,ürtiker	Antihistaminik
	İlaç spesifik	
Revers ajan Nalokson	Fentanil-remifentanil: Göğüs duvarı rijiditesi	Yüksek doz ve bolus enjeksiyondan Kaçınmak, revers ajan, entübasyon Mekanik ventilasyon
	Meperidin-morfin: Hipotansiyon	hızlı sıvı verilir
Benzodiazepinler	Genel	
Diazepam Midazolam	Solunum depresyonu	Uyarma, başa yeniden pozisyon verme nazal O ₂ desteği, mekanik ventilasyon
	Paradoks reaksiyonlar (ajitasyon)	Flumazenil
Revers ajan Flumezanil,	İlaç spesifik	
	Diazepam: Enjeksiyon yerinde ağrı	
Sedatif-Hipnotikler	Genel	
Kloral-hidrat Propofol	Solunum depresyonu	Uyarma, başa yeniden pozisyon verme nazal O ₂ desteği, mekanik ventilasyon
	İlaç spesifik	
	Propofol: Kardiyo-respiratuar depresyon	Hızlı infüzyondan kaçınılmalı, uyarma, başa yeniden pozisyon verme, nasal O ₂ desteği, revers ajan, mekanik ventilasyon
	Enjeksiyon yerinde ağrı	Lidokain
Dissosiyatif ajan	Genel	
Ketamin	Laringospazm(astım, <3ay, Viral ÜSYE)	Mekanik ventilasyon, kas gevşetici
	Sekresyon artışı	Atropin, aspirasyon
	Acil fenomeni(halisünasyon)	Benzodiazepinler
	Kafa içi basınç artışı	KİBAS'lı hastalarda kullanılmamalı

3. MATERYAL-METOD

Çalışmamız, fakülte etik kurulu ve ailenin onayı alınarak, Ocak-2001 ile Aralık-2001 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Çocuk Acil Tıp Ünitesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran tanısal işlem uygulanacak, yaşları 1-168 ay arasında değişen, ASA sınıflamasında (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification) I-II grubu içinde yer alan, toplam 200 çocuk hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Hastalarımızın 125'i erkek, 75'i kız çocuğu olup, vücut ağırlıkları en düşük 4 kg, en fazla 50 kg arasında idi. Hastaların ortalama yaş ve ağırlıkları Tablo 17'de gösterilmektedir.

Tablo 17. Hastaların ortalama yaş ve ağırlıkları

	YAŞ (ay)		VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)		CİNSİYET			
	ort±SD	Min-Maks	ort±SD	Min-Maks	Erkek		Kız	
					n	(%)	n	(%)
Hastalar	42,05±35,20	1-168	14,95±7,51	5-50	125	62,5	75	37,5

Çocuklarda sedasyon uygulama endikasyon ve stratejileri (18) göz önüne alınarak, hastalar iki gruba ayrıldı ve Grup 1'de yer alan hastalara İV propofol (n=100), Grup 2'de bulunan hastalara ise İV midazolam (n=100) verildi.

Çalışmada kullandığımız ilaçların piyasa isimleri: Propofol etken maddesi içeren Diprivan flakon (Zeneca İlaç San. Tic. AŞ., Avusturya), midazolam etken maddesi içeren Dormicum ampul (Roche Limited , İsviçre)'dur.

El sırtından bir intravenöz (İV) kanülasyonu takiben %0,9 NaCl infüzyonuna başlanan hastalarda sedasyon-analjezi uygulaması öncesi kan basıncı, kalp atım hızı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, vücut ısı ölçüldü ve kaydedildi. Hastalar taburcu kriterlerine uygun duruma gelinceye kadar kalp atım hızları, oksijen saturasyonları sürekli olarak monitörize edildi ve 10'ar dakika aralıklarla bu veriler kaydedildi. Hastaların solunum fonksiyonları hem örsel olarak hem de monitörle sürekli izlendi ve 10'ar dakika ara ile solunum sayıları kayıtlı edildi. Arteriyel kan basınçları ise 10'ar dakika aralıklarla ölçüldü ve veriler kaydedildi.

Çocuklarda vital parametreler her yaş grubunda farklılık göstermekte ve her yaş grubuna ait belirlenmiş bazal değerler bulunmaktadır (60). Tablo 18'de çocuklarda yaş gruplarına göre değişen arteriyel kan basınçları, kalp atım hızları ve solunum sayılarının bazal değerleri görülmektedir. Biz bu çalışmada kullandığımız ilaçların, vital bulgulara yaptığı

leğişiklikleri, bu bazal değerleri referans alarak değerlendirdik. Arteriyel kan basıncında bazal değerlere göre %30'luk düşme hipotansiyon olarak kabul edildi. Solunumun 20 saniyeden daha uzun süre durması apne olarak kabul edildi. Pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu %90'nın altına düştüğü durumlar hipoksi olarak değerlendirildi (60,61).

Tablo 18. Çocuklarda normal arteriyel kan basıncı, kalp atım sayısı ve solunum sayısı değerleri (60)

Yaş	Sistolik Kan Basıncı (mmHG)	Diastolik Kan Basıncı (mmHg)
0-6ay	80-110	45-60
6ay-3yaş	85-110	50-65
3-5yaş	95-115	65-85
5-10yaş	110-130	70-93
10yaş>	110-135	70-95

Yaş	Kalp Hızı (dakikada)
0-6ay	90-190
6-12ay	85-175
1-24ay	75-155
2-24ay	70-150
3-10yaş	65-125
14yaş>	57-107

Yaş	Solunum Sayısı (dakikada)
0-6ay	30-50
6-12ay	20-40
1-24ay	20-30
2-12yaş	16-24
12yaş>	12-20

Vital parametrelerin takibi için General Electric Marquette Monitor Solar 8000 (Tram-Rock, EKG modül, SpO₂ modül, NBP modül, Temperature modül, BP modül) kullanıldı.

Grup 1'deki hastalarda sedasyon sağlamak için İV (en az 2 dakikada) 2 mg/kg dozda propofol ile indüksiyon sağlandıktan sonra 100 µg/kg/dk idame dozunda İV infüzyona devam edildi. Grup 1'de ağırlı işlemin bitiminden yaklaşık 2 dakika önce propofol uygulaması sonlandırıldı.

Grup 2'de ise sedasyon sağlamak için İV bolus 0,15 mg/kg (2-3 dakikada) midazolam verildi. Sedasyonun yetersiz olduğu hastalarda ve girişim süresinin uzadığı durumlarda 5 dakika aralıklarla 0,08 mg/kg (1-2 dakika) ek doz midazolam uygulandı.

Çalışmada sedasyon sağlamak için kullanılan ajanlardan propofolun idame dozlarının ortalama değerleri ve standart sapması Tablo 2'de görülmektedir.

Midazolam İV bolus tarzında 0,15 mg/kg dozunda verildi. Sedasyonun yetersiz olduğu

ve girişim süresinin uzadığı hastalarda, 5'er dakika aralıklarla İV bolus 0,08 mg/kg midazolam ek dozları uygulandı.

Tüm hastalarda, taburcu olana kadar 10'ar dakikalık aralıklarla kan basıncı, sedasyon skoru RSS (Ramsay Sedasyon Skalası) (26) ile değerlendirilirken kalp hızı, solunum sayısı, O₂ saturasyonu pulse oksimetre ile sürekli olarak takip edildi. Hastaların vücut ısısı (°C) işleme başlamadan önce ve taburcu anında olmak üzere iki kez ölçüldü ve kayıt edildi. Çalışmaya alınan hastalar CSS (Sample Sedation Scoring System from Conneticut Children's Medical Center) taburcu kriterlerine sahip olana kadar gözlem altında tutuldu (27).

Sedasyon başlangıcından, taburcu olana kadar tüm hastalarda solunum korundu ve kullandığımız ilaçların solunumu baskılayıcı etkileri gözönünde tutularak, hastalara nazal kanülle 4-10 lt/dk O₂ verilerek solunum desteklendi. Pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu %96'nın altına düştüğü durumlarda; ilk önce başa pozisyon verildi sonra nazal kanülle verilen oksijen desteği artırıldı. Bu uygulamalara cevap vermeyen hastalarda, verbal ve taktil uyarı ile solunum uyarılmaya çalışıldı. Hastalar, oksijen saturasyon değerleri oksijen desteği yapılmaksızın normal değerine ulaşana kadar gözlem altında tutuldu.

Bu çalışma randomize bir çalışmadır.

İstatistiksel analizlerde SPSS 10-1 Program Paketi kullanıldı (62). Ortalamaların karşılaştırılmasında student-t (pair)-testi veya parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İki kategorili değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile araştırıldı. Hasta gruplarının diğer kategoriksel değişkenlere göre benzerliği ve farklılığını saptamada ise Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenleri özetlemede ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Gruplarda tekrarlanmış ölçümlerin hem grupların kendi içinde hem de hasta grupları arasında farklı olup olmadığı, tekrarlanmış ölçümlerde Varyans Analizi Tekniği kullanılarak değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, 1-168 ay arasındaki 200 çocuk hasta dahil edildi. Bu 200 hastadan, propofol uygulanan hastalar Grup 1 ve midazolam uygulanan hastalar ise Grup 2 olarak tanımlandı.

Grup 1 ve Grup 2'nin demografik verileri Tablo 19'da görülmektedir.

YAŞ: Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $42,60 \pm 31,76$ ay, dağılım aralığı 1-156 ay, Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $41,50 \pm 38,48$ ay, dağılım aralığı 1-168 ay idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,050$) (Tablo 19).

CİNSİYET: Grup 1'deki hastaların 58'i (%58) erkek, 42'si (%42) kız çocuğu, Grup 2'deki hastaların ise 67'si (%67) erkek, 33'ü (%33) kız çocuğu idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,050$) (Tablo 19).

AĞIRLIK: Grup 1'deki hastaların vücut ağırlıklarının ortalaması $15,24 \pm 7,00$ kg (4-35 kg), Grup 2'deki hastaların ise vücut ağırlıklarının ortalaması $14,57 \pm 8,01$ kg (5-50 kg) idi. Gruplar arasında vücut ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,050$) bir fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların yaş, cinsiyet ve vücut ağırlıkları açısından istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

GRUPLAR	YAŞ (ay)		CİNSİYET				VÜCUT AĞIRLIĞI(kg)	
	ort $\pm$ SD	Min-Maks	Erkek		Kız		ort $\pm$ SD	Min-Maks
			n	(%)	n	(%)		
Grup 1	42,60 $\pm$ 31,76	1-156	58	58	42	42	15,24 $\pm$ 7,00	4-35
Grup 2	41,50 $\pm$ 38,48	1-168	67	67	33	33	14,57 $\pm$ 8,01	5-50
p	>0,050		>0,050				>0,050	

Çalışmaya alınan hastaların tanısı ve planlanan girişimler: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tanıları Tablo 20'de ve yapılan girişimler ise Tablo 21'de görülmektedir.

Tablo 20. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tanılarının istatistiksel değerlendirmesi

TANILAR	Grup 1		Grup 2	
	n	(%)	n	(%)
Neoplastik hastalıklar	15	15	5	5
İskelet sistemi hastalıkları	6	6	1	1
Enfeksiyon hastalıkları	4	4	4	4
Nörolojik bozukluklar	65	65	34	34
Psikiyatrik bozukluklar	5	5	1	1
Renal ve ürogenital hastalıklar	2	2	16	16
Metabolizma hastalıkları	2	2	1	1
Travma	1	1	37	37
Hematolojik hastalıklar	0	0	1	1

Tablo 21. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarda planlanan işlemlerin istatistiksel değerlendirmesi

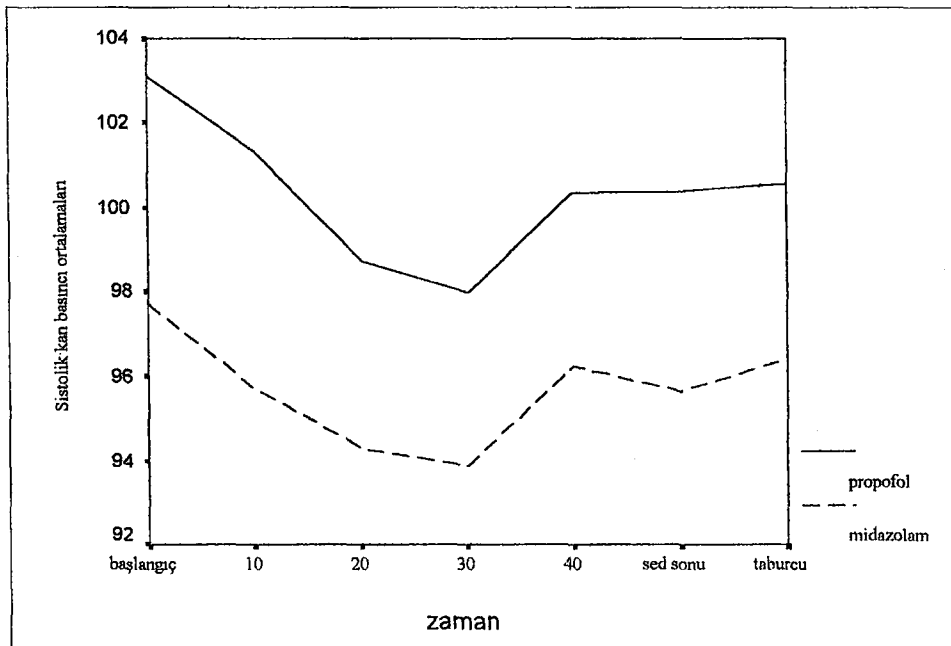
PLANLAN GİRİŞİMLER	Grup 1		Grup 2	
	n	(%)	n	(%)
MR	90	90	3	3
CT	10	10	79	79
DTPA	0	0	18	18
Toplam	100	100	100	100

Çalışmaya Alınan Hastaların ASA Skorları: Sedasyon-analjezi protokolüne alınma kriterlerinden biri olan ASA Skorum Sistemine göre, bu çalışmaya alınan hastaların ASA skorları Tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 22. Çalışmaya alınan Grup 1 ve Grup 2 hastaların ASA Skorları.

ASA SKORLARI	ASA 1		ASA 2	
	n	(%)	n	(%)
Grup 1 (n=100)	62	62	38	38
Grup 2 (n=100)	65	65	35	35
Toplam (n=200)	127	63,5	73	36,5
p	>0,050			

Çalışmaya Alınan Hastaların Arteriyel Kan Basınçları: Her iki grupta, sedasyonun başlangıcından hastanın taburcu anına kadar 10'ar dakika aralıklarla ölçülen arteriyel sistolik kan basınçları Tablo 23 ve Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. İki grup arasında sistolik kan basınçlarındaki değişim.

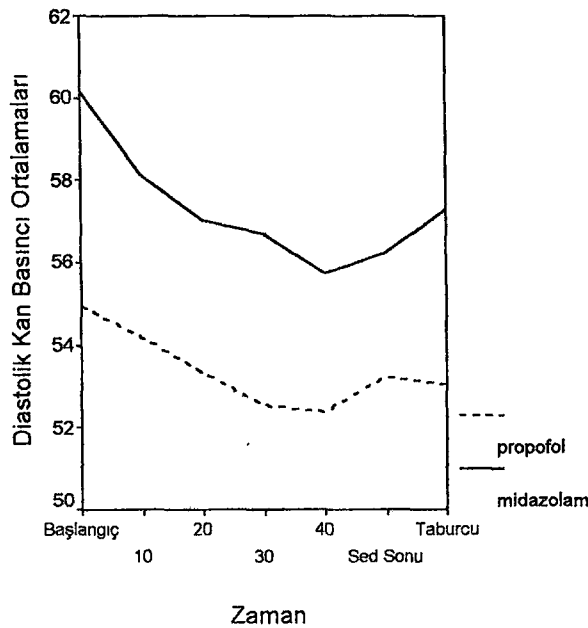
Her iki grubun sistolik kan basınçlarındaki değişimler (düşme), grupların kendi içlerinde (zamana bağlı olarak) istatistiksel olarak anlamlı idi. Fakat her iki grup arasında sistolik kan basıncındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı($p>0,050$) değildi.

Tablo 23. Her 2 grupta ölçülen sistolik kan basınçlarına ait istatistiksel değerler.

	Ortalama Değer ±Standart Sapma	
Sistolik Kan Basıncı	Grup 1	Grup 2
Başlangıç Sistolik Kan Basıncı/mmHg	102,95±12,49	98,86±14,86
10. dakikada Sistolik Kan Basıncı/mmHg	101,10±11,98	97,10±11,95
20. dakikada Sistolik Kan Basıncı/mmHg	98,55±11,98 *	95,80±11,86 *
30. dakikada Sistolik Kan Basıncı/mmHg	97,80±11,08	95,20±11,18
40. dakikada Sistolik Kan Basıncı/mmHg	100,35±10,87 *	96,23±9,63 *
Sedasyon Sonunda Sistolik Kan Basıncı/mmHg	100,30±10,02	96,60±11,21 *
Taburcu Anında Sistolik Kan Basıncı/mmHg	102,45±10,80 *	97,95±11,24
p	>0,050	

[* $p<0,050$ (Grupların kendi içinde zamana bağlı olarak değişimlerin bir önceki ölçüme göre farkının istatistiksel olarak değeri)].

Her iki grupta, sedasyonun başlangıcından hastanın taburcu anına kadar olan sürede 10 dakika aralıklarla ölçülen diyastolik kan basınçlarına ait istatistiksel değerler Tablo 24’de ve Şekil 2’de görülmektedir.



Şekil 2. İki grup arasında diyastolik kan basınçlarındaki değişim.

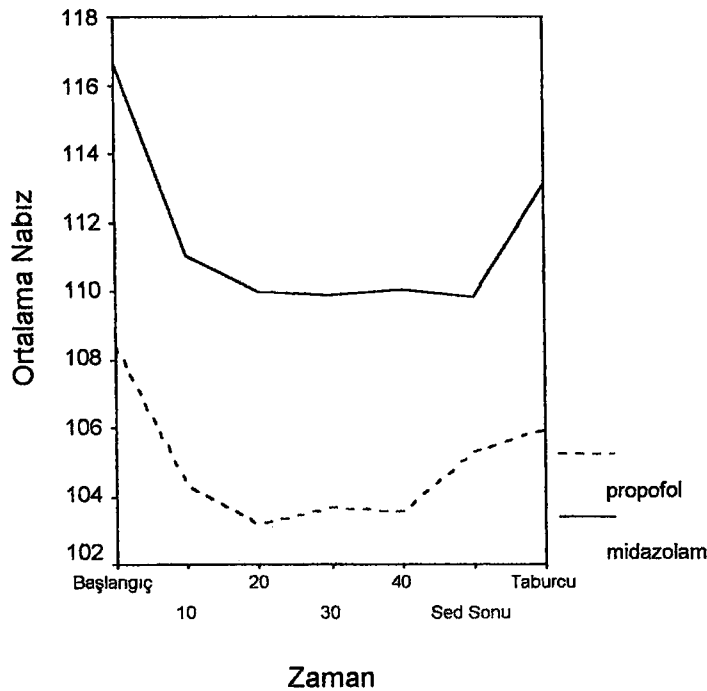
Tablo 24. Her 2 grupta ölçülen diyastolik kan basınçlarına ait istatistiksel değerler.

Diyastolik Kan Basıncı	Ortalama Değer ±Standart Sapma	
	Grup 1	Grup 2
Başlangıç Diyastolik Kan Basıncı/mmHg	54,95±7,99	60,15±9,67
10. dakikada Diyastolik Kan Basıncı/mmHg	54,20±7,61*	58,15±8,97*
20. dakikada Diyastolik Kan Basıncı/mmHg	53,35±7,03*	58,05±9,10
30. dakikada Diyastolik Kan Basıncı/mmHg	52,55±7,01*	56,04±8,65
40. dakikada Diyastolik Kan Basıncı/mmHg	52,40±7,12*	58,03±8,82
Sedasyon Sonunda Diyastolik Kan Basıncı/mmHg	53,65±6,37	58,06±8,85
Taburcu Anında Diyastolik Kan Basıncı/mmHg	53,95±6,62*	59,30±8,84*
p	<0,050	

[*p<0,050 (Grupların kendi içinde zamana bağlı olarak değişimlerin bir önceki ölçüme göre farkının istatistiksel olarak değeri)].

Her iki grupta diyastolik kan basıncındaki değişimler (düşme) istatistiksel açıdan, hem grupların kendi içinde anlamlı hem de her iki grup arasında anlamlı ($p<0,050$) bulundu.

Çalışmaya Alınan Hastaların Kalp Atım Hızları: Her iki grupta, sedasyonun başlangıcından hastanın taburcu anına kadar 10'ar dakika aralıklarla kaydedilen kalp atım hızlarına (ortalama nabız) ait istatistiksel değerler Tablo 25 ve Şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3. İki grup arasında nabız sayılarındaki değişim.

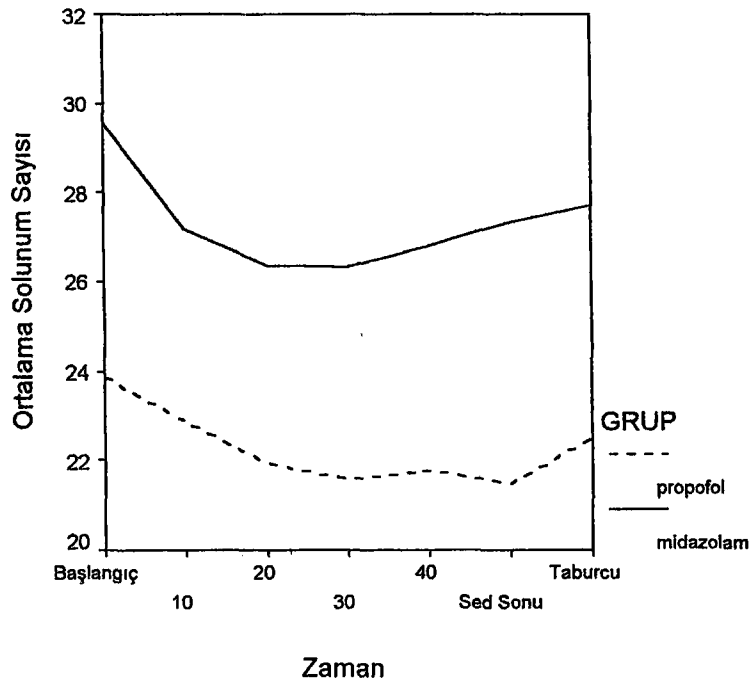
Tablo 25. Grup 1 ve Grup 2’de tespit edilen nabız sayılarına ait istatistiksel değerler.

	Ortalama Değer±Standart Sapma	
Nabız Sayısı/dakika	Grup 1	Grup 2
Başlangıç Nabız Sayısı/dakika	108,37±16,26	116,69±21,35
10. dakikada Nabız Sayısı/dakika	104,33±14,95 *	111,06±19,16 *
20. dakikada Nabız Sayısı/dakika	103,17±14,91	110,02±18,49 *
30. dakikada Nabız Sayısı/dakika	103,66±15,35	109,88±19,15 *
40. dakikada Nabız Sayısı/dakika	103,56±14,13 *	110,05±18,52
Sedasyon Sonunda Nabız Sayısı/dakika	105,29±19,00 *	114,00±19,79
Taburcu Anında Nabız Sayısı/dakika	105,97±14,17 *	114,85±17,79 *
p	>0,050	

[*p<0,050 (Grupların kendi içinde zamana bağlı olarak değişimlerin bir önceki ölçüme göre farkının istatistiksel olarak değeri)].

Sonuçta her iki grupta ölçülen nabız sayılarındaki değişimlerin (düşme) istatistiksel değerlendirmesi sonucunda, grupların kendi içindeki değişimler istatistiksel açıdan anlamlı fakat iki grup arasındaki değişim anlamlı değildi (p>0,050).

Çalışmaya Alınan Hastaların Solunum Sayıları: Her iki grupta, sedasyonun başlangıcından hastanın taburcu anına kadar 10 dakika aralıklarla kaydedilen ortalama solunum sayılarına ait istatistiksel değerler Tablo 26 ve Şekil 4’de görülmektedir.



Şekil. 4. İki gruba ait ortalama solunum sayılarındaki değişim.

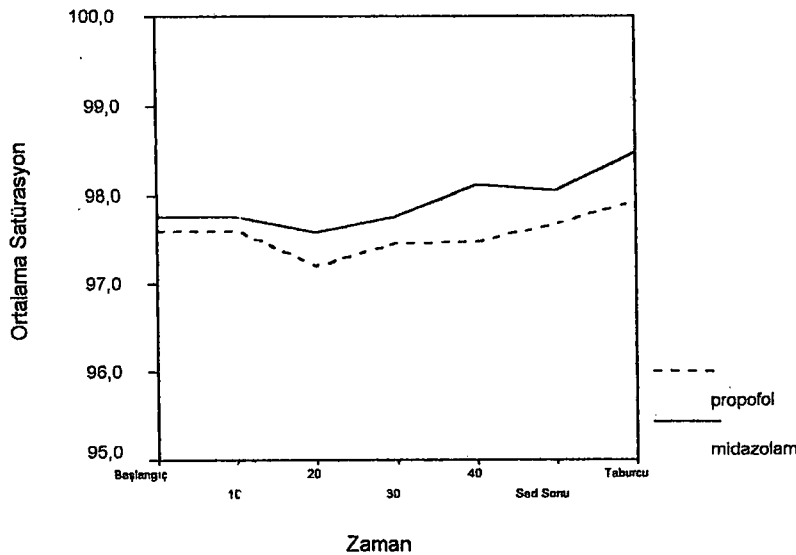
Çalışmaya alınan hastaların ölçülen solunum sayılarındaki değişimlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda, her grubun kendi içinde değişimi istatistiksel açıdan anlamlı iken iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0,050$).

Tablo 26. Grup 1 ve 2’de solunum sayılarına ait istatistiksel değerler .

	Ortalama Değer ± Standart Sapma	
Solunum sayısı/dakika	Grup 1	Grup 2
Başlangıç Solunum Sayısı/dakika	23,87±5,74	29,57±5,94
10. dakikada Solunum Sayısı/dakika	22,86±5,47 *	27,16±5,46 *
20. dakikada Sayısı/dakika	21,93±5,20 *	26,39±5,08 *
30. dakikada Solunum Sayısı/dakika	21,57±5,28 *	26,33±5,32 *
40. dakikada Solunum Sayısı /dakika	21,77±5,31 *	26,79±5,73 *
Sedasyon Sonunda Solunum Sayısı /dakika	21,47±5,07 *	27,35±5,55 *
Taburcu Anında Solunum Sayısı /dakika	22,50±5,26 *	27,71±5,78 *
p	>0,050	

[* $p<0,050$ (Grupların kendi içinde zamana bağlı olarak değişimlerin bir önceki ölçüme göre farkının istatistiksel olarak değeri)].

Çalışmaya Alınan Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonları: Her iki grupta, sedasyonun başlangıcından hastanın taburcu anına kadar 10’ar dakika aralıklarla ölçülen ortalama periferik O₂ saturasyonlarına ait istatistiksel değerler Tablo 27 ve Şekil 5’de görülmektedir.



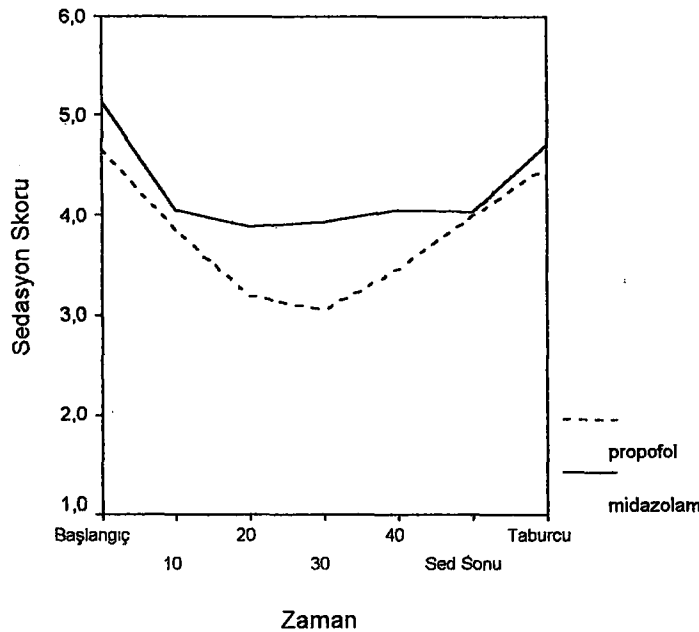
Şekil 5. İki grup arasında ortalama periferik O₂ satürasyonlarındaki değişim .

Kliniğimizde ölçülen periferik O₂ satürasyonlarının istatistiksel değerlendirilmesinde, her grubun kendi içindeki değişimi zamana bağlı olarak, bir önceki ölçümden farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,050$) ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,050$).

Tablo 27. Her iki grupta ölçülen periferik O₂ satürasyonlarına ait istatistiksel değerler.

	Ortalama Değer±Standart Sapma	
O ₂ Satürasyonu /(%)	Grup 1	Grup 2
Başlangıç		
O ₂ Satürasyonu /(%)	97,60±0,92	97,77±0,85
10. dakikada		
O ₂ Satürasyonu /(%)	97,60±0,97	97,77±0,95
20. dakikada		
O ₂ Satürasyonu /(%)	97,21±1,95	97,58±1,40
30. dakikada		
O ₂ Satürasyonu /(%)	97,45±1,29	97,77±1,07
40. dakikada		
O ₂ Satürasyonu /(%)	97,47±1,32	98,12±0,82
Sedasyon Sonunda		
O ₂ Satürasyonu /(%)	97,68±1,06	98,06±0,78
Taburcu Anında		
O ₂ Satürasyonu /(%)	97,94±0,99	98,48±0,67
p	>0,050	

Çalışmaya Alınan Hastaların Sedasyon Skorları: Bu çalışmada, hastanın sedasyon düzeyinin takibinde kullanılan Ramsay Sedasyon Skalasına göre kayıt edilen verilere ait istatistiksel değerler Tablo 28 ve Şekil 6'da görülmektedir.



Şekil 6. İki grup arasında zaman içinde sedasyon seviyelerinin değişimi.

Propofol verilen grup ile midazolam verilen grubun sedasyon düzeyini gösteren sedasyon skorlarının istatistiksel değerlendirmesi sonucunda gruplar arasında fark anlamlıdır ($p<0,050$).

Tablo 28. Her 2 grupta sedasyon skorlarının istatistiksel değerlendirmesi.

	Ortalama Değer±Standart Sapma	
Sedasyon Skoru	Grup 1	Grup 2
Başlangıç Sedasyon Skoru	4,66±0,68	5,13±0,56
10. dakikada Sedasyon Skoru	3,85±0,57 *	4,06±0,44 *
20. dakikada Sedasyon Skoru	3,19±0,39 *	3,88±0,47 *
30. dakikada Sedasyon Skoru	3,05±0,21 *	3,93±0,53 *
40. dakikada Sedasyon Skoru	3,46±0,52 *	4,06±0,58 *
Sedasyon Sonunda Sedasyon Skoru	4,00±0,37 *	4,05±0,32 *
Taburcu Anında Sedasyon Skoru	4,49±0,68 *	4,75±0,59 *
p	<0,050	

[* $p<0,050$ (Grupların kendi içinde zamana bağlı olarak değişimlerin bir önceki ölçüme göre farkının istatistiksel olarak değeri)].

Uygulanan Tedavi Rejimlerinin Komplikasyonları: Çalışmada kullanılan her iki ilaca ait komplikasyonlar hakkındaki istatistiksel veriler aşağıda bulunmaktadır.

Her iki ilaçta da görülen en önemli komplikasyon hipoksi ve apne olup kendini oksijen satürasyonunda düşme (O_2 satürasyonu<90) ile gösterir. Bu nedenle, her iki grupta O_2 satürasyonunda düşme saptanan hastalara ait istatistiksel değerler ile hipoksi değerlendirilmiştir. Bu iki grupta O_2 satürasyonunda düşme saptanmasıyla ilgili istatistiksel değerlendirme neticesinde, gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,050$). Tablo 29’da bu istatistiksel değerler görülmektedir..

Tablo 29. Her 2 grupta karşılaşılan hipoksi (O_2 satürasyonu< %90) oranları.

	O ₂ satürasyonu düşmeyen hastalar		O ₂ satürasyonu düşen hastalar	
Gruplar	n	(%)	n	(%)
Grup 1	96	96	4	4
Grup 2	98	98	2	2
Toplam	194	97	6	3
p	>0,050			

Solunum sayısının azalması ile birlikte hipokseminin derinleşmesine bağlı olarak, Pozitif Basıncılı Ventilasyon (PBV)'a Grup 1'de sadece bir hasta (% 1) ihtiyaç duyarken grup 2'de hiçbir hasta PBV'a ihtiyaç duymamıştır.

Pulse oksimetre ile ölçülen periferik oksijen satürasyonu %90-95 düzeylerine düşen hastaların, iki grup arasındaki istatistiksel olarak değerlendirmesi neticesinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,050$). Bu hastalara destekleyici tedavi olarak; ilk önce başa pozisyon verildi, sonra nazal kanülle oksijen verilerek solunum desteği artırıldı. Bu uygulamalara cevap vermeyen hastalarda, verbal ve taktıl uyarı ile solunum uyarılmaya çalışıldı. Tablo 30'da bu konuyla ilgili istatistiksel veriler bulunmaktadır.

Tablo 30. Her iki grupta O₂ satürasyonu %90-95 aralığına düşen hastaların oranları.

Gruplar	O ₂ satürasyonu düşmeyen hastalar		O ₂ satürasyonu düşen hastalar	
	n	(%)	n	(%)
Grup 1	89	89	11	11
Grup 2	93	93	7	7
Toplam	182	91	18	9
p	>0,050			

Çalışmada kullanılan ilaçlara bağlı olarak görülebilecek komplikasyonlardan sadece bulantı şikayeti görülmüş olup, sadece Grup 2'de 2 (%2) hastada görülmüştür.

Çalışmada Kullanılan İlaçların Dozları: Grup 1'de tedavi rejiminde kullanılan propofolün tüm hastalarda İV yükleme dozu 2 mg/kg olup en az 2 dakikada verildi. Propofolün idame infüzyon dozu ise 100 µg/kg/dk'dır. Hiç bir hastada ek doz propofol uygulama ihtiyacı olmamıştır.

Çalışmada 2. grupta kullanılan midazolam bolus tarzında ve en az 2 dakikada İV enjeksiyon yoluyla 0,15 mg/kg dozunda uygulandı. Midazolam ile yeterli sedasyon sağlanamadığında ya da işlem uzun sürdüğünde İV bolus ek doz midazolam (0,08 mg/kg/ 2 dakikada) uygulandı. Ortalama midazolam dozu $0,156\pm0,075$ mg/kg ve doz aralığı 0,15 mg ile 0,31 mg/kg olarak saptandı.

Sedasyon sağlamak için, Grup 1'de uygulanan propofol ile Grup 2'de uygulanan midazolam doz protokollerinin sedasyon sağlamada yeterli olup olmadığını saptamak amacıyla, her iki grupta ek doz ihtiyacı olan hastaların sayısını istatistiksel olarak karşılaştırdık. Sonuçta 2 grup arasında ek doz ihtiyacı olan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,050$) bir fark olduğunu saptadık (Tablo 31).

Tablo 31. Ek doz propofol ihtiyacı olan hastalar ile ek doz midazolam ihtiyacı olan hastaların karşılaştırmasını gösteren istatistiksel değerler

	Ek doz ihtiyacı oldu mu			
	Evet		Hayır	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Propofol	0	0	100	100
Midazolam	14	14	86	86
p	<0,050			

Her iki gruptaki Sedasyon Süreleri, Girişim Süreleri ve Taburcu Süreleri: Grup 1 ve 2'deki hastalara uygulanan işlemlere ait girişim, sedasyon ve taburcu süreleri hakkındaki istatistiksel değerler Tablo 32'de bulunmaktadır.

Tablo 32. Grup 1 ve 2'deki hastaların sedasyon, girişim ve taburcu sürelerine ait istatistiksel değerler.

Gruplar	Sedasyon süresi (dakika)		Girişim süresi (dakika)		Taburcu süresi (dakika)	
	Ort $\pm$ SD	Min-Maks	ort $\pm$ SD	Min-Maks	ort $\pm$ SD	Min-Maks
Grup 1	44,40 $\pm$ 9,4	15-60	24,35 $\pm$ 7,54	5-40	20,70 $\pm$ 5,94	10-30
Grup 2	52,50 $\pm$ 14,3	30-135	10,73 $\pm$ 9,52	5-40	41,77 $\pm$ 11,60	20-105
p	<0,050		<0,050		<0,050	

Her iki tedavi rejimi uygulandıktan sonra hastalarda girişime uygun sedasyon seviyesine ulaşma zamanlarını istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz veriler Tablo 33'de görülmektedir.

Tablo 33. İki grup arasında uygun sedasyona ulaşma süreleri ile ilgili veriler

	Girişime Uygun Sedasyon Seviyesine Ulaşma Süresi (dakika)	
GRUPLAR	ort $\pm$ SD	Min-Maks
Grup 1	2,00 $\pm$ 0,87	1-3
Grup 2	7,00 $\pm$ 6,28	5-15
p	<0,050	

5. TARTIŞMA

Günümüzde gelişen tıbbın hızına ayak uydurmak gittikçe zorlaşmakta, tanısal ve girişimsel yöntemlere her geçen gün bir yenisi eklenmektedir. MRI, CT, Anjiyografi ve Radyoterapi gibi görüntüleme ve tedavi yöntemlerinin etkili olarak kullanılabilmesi için de sedasyona gerek duyulmaktadır. Böylece son 15 yıldan beri çok sayıda klinik ve klinisyen bu konuda giderek artan sayıda çalışmalar yapmaktadır (1-5).

Birçok klinik her istendiğinde anesteziistlere ulaşamaması, ameliyathane şartlarının her zaman uygun olmaması gibi nedenlerle, kendi deneyimlerine göre değişik sedasyon ve analjezi yöntemlerini uygulamaktadırlar (7).

İnvaziv tanısal, radyolojik ve küçük cerrahi girişimlerde sedatif, opioid analjezik ve genel anestetik kullanımının ameliyat dışında da çok fazla artması üzerine Amerikan Pediatri Akademisi 1985'te ilkinin yayınladığı, 1999'da revize ettiği "Pediatrik Bilinçli Sedasyon ve Genel Anestezinin Elektif Uygulama Prensiplerini" belirlemiştir. Bu prensiplerin temel dayanağı hastanın güvenli ve yeterli monitörizasyonu sağlanarak etkin bir sedasyon ve/veya analjezi uygulanabilmesidir (3,8).

Bilinçli sedasyon bilincin tam açık hali ile genel anestezide ulaşılan bilinçsizlik hali arasındaki bir ara durum olup, genel anestezi için gerekenden daha düşük dozdaki anestezi ajanları ile ortaya çıkartılabilir ve sürdürülebilir. Çoğu prosedürde, özellikle de hastanın çabuk kendine gelmesinin arzu edildiği durumlarda, artık bilinçli sedasyon genel anesteziden daha uygun olarak kabul edilmektedir. Sedasyon; tekrarlanma olasılığı bulunan endoskopi, biyopsi ve anjiyografi gibi stresli, ağrılı ve nahoş diagnostik girişimlere maruz kalan hastalar için önemlidir. Girişimsel sedasyon uygulaması, işlem sırasında hastanın hareket etmesini önleyeceğinden klinisyenin daha rahat çalışmasına, sonuçların daha çabuk eldesine ve optimal düzeyde olmasına olanak sağlar (38).

Bu çalışmadaki amacımız, çocuklarda tanısal görüntüleme yöntemlerinde sedasyon sağlamak için kullandığımız propofol ile midazolamı etkinlik ve yan etki potansiyelleri açısından karşılaştırma yapmaktır. Çalışmada kullandığımız iki ilaç da yüksek etki potansiyeli, kısa etki süresi, yan etki potansiyellerinin düşük olması nedeniyle tercih edilmiştir. Bu çalışma bize, tanısal görüntüleme yöntemlerinde etkinlik ve güvenilirlik göz önüne alındığında hangi ajanın daha uygun bir seçim olabileceği konusunda yardımcı olacaktır.

5.1. Her İki İlacın Arteriyel Kan Basıncı Üzerine Etkileri:

Çalışmamızda her iki grupta da başlangıçta sistolik ve diyastolik kan basıncının 10. dakikadan itibaren düşmeye başladığı, 30. dakikadan itibaren yükselerek başlangıç değerlerine yakın düzeylere yükseldiği saptandı. Bu sonuç kullandığımız ilaçların bilinen normal etkileri olarak yorumlandı (38,39,43). Grup 1’de bulunan hastalarda sistolik kan basıncındaki düşme, Grup 2’deki hastalara göre daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,050$). Ancak diyastolik kan basıncının propofol alan grupta diğer gruba göre daha fazla düştüğü ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,050$) olduğunu saptadık. Havel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 2-18 yaşlarında 91 hastada izole ekstremitte yaralanmalarının kapalı redüksiyonunda propofol ve midazolamı karşılaştırmışlar ve bütün hastalara analjezi sağlamak için morfin kullanmışlardır. Propofol grubundan 42 hastanın 18’inde (%42,9), midazolam grubunda ise 43 hastanın 19’unda (%45,2) sedasyon süresi boyunca ölçülen sistolik kan basınçlarından en az birinde yaşa ve cinse uygun sistolik kan basınçlarının 50. porsentilinden daha düşük değerler saptandığını bildirmişlerdir (26). Karl ve arkadaşları pediyatrik hastalarda midazolamın doz şemasını ve yan etkilerinin sıklığını saptamak amacıyla bir araştırma yapmışlar ve bu çalışmada 1-17 yaşlarında 107 çocuk hastaya 0,03-0,6 mg/kg arasında midazolam uygulamışlardır. Hastaların %84’üne opioid kullanılmış olup bunlarında %66’sında fentanil ($2,3\pm1,2$ µg/kg) %33’ünde meperidin ($1,9\pm0,3$ µg/kg) kullanmışlar. Midazolam verildikten sonraki arteriyel kan basıncı değerlerinde %1-18 oranında düşme saptanmıştır (63). Tomatır ve arkadaşları pediyatrik hastalarda MRI işlemi sırasında propofol (2,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunu takiben 100 µg/kg/dk İV idame infüzyon) ile propofol- ketamin (ketamin 0,5 mg/kg ve propofol 1,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunu takiben 75 µg/kg/dk infüzyon) kombinasyonunu karşılaştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmayı yaşları 9 gün-12ay arasında değişen 40 çocuk hastada yapmışlar. Sistolik kan basıncının tek başına propofol uygulanan hastalarda önemli düzeyde daha düşük olduğunu fakat propofol- ketamin grubunda herhangi bir değişiklik olmadığını saptamışlar (64). Martin ve arkadaşları çocuk yoğun bakım servisinde uzun süre propofol infüzyonu uygulanan hastalarda propofolün metabolik, biyokimyasal ve hemodinamik etkilerini araştırmak için 9 hasta üzerinde bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada 48 saat süre ile 1-4 mg/kg/saat dozunda propofol ve 1-5 µg/kg/saat dozunda fentanil uygulamışlar ve hemodinamik bir değişim saptamamışlardır (65). Hipotansiyon propofolün bilinen bir etkisi olmasına rağmen çalışmaya aldığımız hastalarda kan basıncında düşme olmasına rağmen hipotansiyon kabul edilecek düzeyde olmadığını saptadık.

5.2 Her İki İlacın Nabız Sayılarına Etkileri

Her iki grupta da tedavi protokollerinin uygulanmasını takiben başlangıçta kalp atım hızlarında 10. dakikadan itibaren hafif bir düşme olduğu ancak bunun klinik veya istatistiksel olarak önemli olmadığını saptadık ($p>0,050$). Her iki grupta kalp atım hızlarının 40 dakikadan itibaren yükselerek başlangıç değerlerine yakın düzeylere yükseldiğini saptadık. Nabız sayısındaki düşmeyi uygulanan ilaçların bilinen etkilerine bağladık (38,39,43). Karl ve arkadaşları pediatrik hastalarda midazolamın doz şemasını ve yan etkilerinin sıklığını saptamak amacıyla bir araştırma yapmışlar ve bu çalışmada 1-17 yaşlarında 107 çocuk hastaya 0,03-0,6 mg/kg arasında midazolam uygulamışlar. Hastaların %84'üne opioid kullanılmış olup bunların da %66'sında fentanil ($2,3\pm1,2$ µg/kg) %33'ünde meperidin ($1,9\pm0,3$ µg/kg) kullanmışlardır. Yaptıkları çalışmada kalp atım hızının başlangıç düzeyine göre %2-22 arasında artış olduğunu tespit etmişler ve bu artışın midazolam ile birlikte verilen antikolinergik ajanların etkilerine bağlamışlardır (63). Tomatır ve arkadaşları pediatrik hastalarda MRI işlemi sırasında propofol (2,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunun takiben 100 µg/kg/dk İV idame infüzyon) ile propofol- ketamin (ketamin 0,5 mg/kg ve propofol 1,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunun takiben 75 µg/kg/dk infüzyon) kombinasyonunu karşılaştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmayı yaşları 9 gün-12 ay arasında değişen 40 çocuk hasta da yapmışlardır. Propofol uygulanan grupta kalp hızının 1. dakikadan itibaren bütün ölçümlerde ($p<0,050$) düştüğünü, propofol-ketamin grubunda ise kalp hızının çok az miktarda düştüğünü saptamışlardır (64). Martin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, çocuk yoğun bakım servisinde sedasyon için uzun süreli propofol infüzyonunun metabolik, biyokimyasal ve hemodinamik etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında sedasyon sağlamak için 48 saat süreyle propofol (1-4 mg/kg/saat) ve fentanil (1-5 µg/kg/saat) infüzyonu uygulamışlar; hastaların hiçbirisinde hemodinamik değişiklik saptamamışlardır (65). Reed ve arkadaşları yoğun bakımda mekanik ventilasyondaki çocukların sedasyonunda propofol (2,5 mg/kg/yükleme ve 2,5 mg/kg/saat idame dozunda) uygulamışlar ve 28 hastadan sadece 1 tanesinde yükleme dozunda ani bradikardi ve hipotansiyon gelişmiş ve bu hastayı da çalışmadan çıkartmışlardır (66). Parker ve arkadaşları 4 ay- 17 yaş arası 350 çocukta tedavi edici ve tanısal girişimlerde sedasyon için İV midazolam (0,05-0,1 mg/kg İV, maksimum tek doz 2 mg, maksimum total doz 4 mg) ve ketamin (1-2 mg/kg İV) uygulamasının kan basıncı ve kalp atım hızı üzerinde önemli bir değişiklik yapmadığını belirlemişlerdir (67). Biz yaptığımız bu çalışmada kalp atım hızlarında düşme olduğunu fakat bu düşmenin bradikardi sayılacak düzeyde olmadığını saptadık (65-67).

5.3. Her İki İlacın Solunum Sayısı ve Oksijen Satürasyonlarına Etkileri

Uyguladığımız her iki ilacın da solunum sayısı ve oksijen satürasyonlarını kontrol değerlerine göre düşürdüğünü saptadık. Gruplar arasında oksijen saturasyonunda meydana gelen düşme istatistiksel olarak anlamlı iken solunum sayısındaki düşme istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,050$). Solunum sayısı ve oksijen satürasyonunda meydana gelen bu değişikliğin, çalışmada kullanılan ilaçların bilinen etkileri olarak yorumlandı (38,39,43). Havel ve arkadaşları, yapmış oldukları bir çalışmada, çocuk acil serviste girişimsel amaçlı sedasyon için propofol ve midazolam kullanmış ve bu iki ilaç arasında sedasyondan kurtulma ve komplikasyonlar açısından bir karşılaştırma yapmışlardır. Tüm hastalara ağrı tedavisi amacıyla morfin ve beraberinde midazolam veya propofol ile sedasyon sağlanmıştır. Pulse oksimetre ile oksijen saturasyonlarına göre propofol verilen 43 hastadan 5'inde (%11,6) ve midazolam verilen 46 hastadan 5'inde (%10,9) hipoksemi (oksijen saturasyonu <90) gözlenmiştir (26). Karl ve arkadaşları pediatrik hastalarda midazolamın doz şemasını ve yan etkilerinin sıklığını saptamak amacıyla bir araştırma yapmışlar ve bu çalışmada 1-17 yaşlarında 91 çocuk hastaya 0,03-0,6 mg/kg arasında midazolam uygulamışlardır. Hastaların %84'üne opioid kullanılmış olup bunların da %66'sında fentanil ($2,3 \pm 1,2 \mu\text{g/kg}$) %33'ünde meperidin ($1,9 \pm 0,3 \mu\text{g/kg}$) kullanmışlardır. Çalışmaya alınan 91 hastanın 29'unda (%32) en az bir kez O_2 satürasyonunun düştüğü veya oksijen destek tedavisi gerektiren desatürasyon geliştiği belirtilmiştir (63). Tomatır ve arkadaşları pediatrik hastalarda MRI işlemi sırasında propofol (2,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunun takiben $100 \mu\text{g/kg/dk}$ İV idame infüzyon) ile propofol- ketamin (ketamin 0,5 mg/kg ve propofol 1,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunu takiben $75 \mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon) kombinasyonunu karşılaştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmaya yaşları 9 gün-12 ay arasında değişen 40 çocuk hastayı dahil etmişlerdir. Bu çalışmada propofol uygulanan grupta 3 hastada desatürasyona yol açan apne görülmüş, propofol-ketamin uygulanan grupta ise hiçbir hastada görülmemiştir (64). Parker ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, çocuklarda terapötik ve tanısal işlemlerde sedasyon için kullanılan İV midazolam ve ketaminin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmışlar ve 350 hastadan 42'sinde oksijen saturasyonunda geçici bir düşme (%85) saptamışlar ve bu hastalara nazal kanülle oksijen desteği vermişlerdir (67). Hip ventilasyon propofolun bilinen etkileri içinde olup çalışmada gözlemlediğimiz oksijen satürasyonundaki düşmeyi açıklamaya yeterlidir (43).

5.5. Her İki İlacın Kullanılan Dozları ve Bu Dozların Etkinliği

Grup 1'deki hastaların tedavi rejiminde bulunan propofolün, yükleme dozu 2 mg/kg olup 100 µg/kg/dk'dan idame dozu ile infüzyona devam edilmiştir. Bu doz protokolü ile yeterli sedasyon sağlanmış olup daha önce yapılan araştırmalardaki doz protokolüne benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda propofol ile sağlanan sedasyonun, midazolam ile sağlanandan daha kaliteli olduğunu ve etkin sedasyona ulaşma süresinin daha kısa olduğunu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p<0,050$). Bu bulgumuz propofolün etki gücü ve hızlı etki gösterme özelliği ile açıklanabilir. Bu grupta ek doz propofol gereksinmesi olmamasını da seçtiğimiz dozun yeterli olması ile açıklayabiliriz (43). Diğer grupta ise uyguladığımız başlangıç midazolam dozu ile 14 hastada yeterli sedasyon sağlanamamış ve ek doza gereksinim olmuştur. Grup 2'deki hastaların tedavi rejiminde bulunan midazolam; ilacın bilinen doz protokolüne uygun olarak minimum doz olan 0,15 mg/kg dozunda İV infüzyonla en az 2 dakikada uygulanmıştır. Bununla beraber sedasyonun yetersiz olduğu ya da girişim süresinin uzadığı vakalarda 5'er dakika aralıklarla 0,08 mg/kg ek doz midazolam İV olarak uygulanmıştır. Çalışmamızda uygulanan en yüksek total midazolam dozu 0,31 mg/kg ve ortalama 0,156 mg/kg $\pm 0,075$ mg/kg olarak saptanmıştır (38,39).

Havel ve arkadaşları çocuk acil servisine başvuran izole ekstremitte yaralanması olan hastalarda sedasyon amacıyla kullanılan propofol (0,5-1,0 mg/kg/2dk İV bolus yükleme dozundan sonra İV 67-100 µg/kg/dk dozunda infüzyon) ile midazolam(0,1mg/kg, maksimum tek doz 5 mg)'ı karşılaştırdıkları bir çalışmada analjezi sağlamak için İV 0,05-0,1 mg/kg (uygulanan maksimum tek doz 5 mg) morfin sülfat uygulamışlardır. Bu çalışmada propofolün sedasyon indüklemeye ve sedasyon sağlamada en azından midazolam kadar etkili olduğunu bulmuşlardır (26). Tomatır ve arkadaşları 9 gün-12ay arasında değişen 40 çocuk hasta da MRI işlemi sırasında propofol (2,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunun takiben 100 µg/kg/dk İV idame infüzyon) ile propofol- ketamin (ketamin 0,5 mg/kg ve propofol 1,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunu takiben 75 µg/kg/dk infüzyon) kombinasyonunu karşılaştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlar. Çalışmada uyguladıkları propofol-ketamin kombinasyonunun tek başına propofole göre sedasyon sağlamada daha etkin ve güvenli olduğu sonucuna varmışlardır (64). Sandiumenge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda servisindeki travmalı kritik hastaların uzun dönem sedasyonlarında %2'lik propofol ve midazolamın etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Hastaların aynı yaşlarda ve benzer özellikler taşıdığını bildirmişlerdir. Çalışmaya 63 hasta alınmış, %2'lik propofol 1,5-6 mg/kg/saat devamlı infüzyon; midazolam ise 0,1-0,53 mg/kg/saat dozunda verilmiş. Her iki ilaçta sedasyon yeterliliği benzer bulunmuş ve hasta davranışlarında ilaç kesilmesinden sonra iki grup

arasında farklılık görülmemiştir (68). Swanson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada acil serviste sedasyon ve analjezi için propofol ve fentanili birlikte vermişler ve fentanili 2 µg/kg IV ardından propofolü 0,21 mg/kg/dakika devamlı infüzyon şeklinde uygulamışlardır. Acil servisteki prosedürlerde sedasyon ve analjezi için bu dozların yeterli olduğunu ileri sürmüşlerdir (69). Bu çalışmalarda uygulanan midazolam dozları bizim seçtiğimiz dozlarla benzerlik göstermektedir (26,64,68,69).

5.6. Her İki İlacın Sedasyon Sürelerine Etkileri

Havel ve arkadaşları acil serviste sedasyon ve analjezi için propofol ve midazolam kullanmışlar, propofol grubunda (43 hasta) sedasyon süresi $14,9 \pm 11,1$ dakika; midazolam grubunda ise $76,4 \pm 47,5$ dakika olarak bulmuşlardır (26). Karl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada midazolam verilen hastaların sedasyon süresi midazolam grubunda 21 ± 6 dakika, midazolam ve opioid grubunda ise 35 ± 20 dakika saptamışlardır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlar ($p < 0,001$) (63). Swanson ve arkadaşları acil serviste sedasyonu ve analjezi için propofol ve fentanil uygulamışlar, ortalama sedasyon süresini $9,6 \pm 6,3$ dakika bulmuşlardır (69). İki grup arasında sedasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır ($p < 0,001$). Bizim yaptığımız çalışmada Grup 1'in sedasyon süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğunu saptadık ($p < 0,050$).

Bizim çalışmamızda birinci grupta taburcu süresi $20,70 \pm 5,94$ dakika ikinci grupta $41,77 \pm 11,6$ dakika olarak bulunmuştur. Havel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada propofol grubunda taburcu aşamasına gelme süresi $13,6 \pm 11,3$ dakika, midazolam grubunda ise $48,2 \pm 45,3$ dakika olarak saptamışlar ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır ($p < 0,001$) (26). Reyle-Hahn yapmış olduğu bir çalışmada propofol infüzyonunun sonlandırılmasından sonra hastalar 5 ± 1 dakikada uyanmıştır (61). Swanson ve arkadaşlarının acil serviste yaptıkları çalışmada sedasyon ve analjezi için hastalara propofol ve fentanil vermişler, hastaların taburcu aşamasına gelme zamanlarını $6,1 \pm 4,1$ dakika olarak saptamışlardır (69). Bizim yaptığımız çalışmada Grup 1'deki taburcu sürelerinin Grup 2'den anlamlı olarak daha kısa sürdüğünü saptadık ($p < 0,05$).

İlk grupta yeterli sedasyona ulaşma zamanı $2,00 \pm 0,87$ dakika, dağılım aralığı (1-3 dakika). İkinci grupta ise yeterli sedasyona ulaşma zamanı $7,00 \pm 6,28$ dakika, dağılım aralığı (5-15 dakika). Çalışmaya aldığımız iki grup arasında, yeterli sedasyona ulaşma zamanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p < 0,050$) ve bu da propofolün bilinen farmakolojik özellikleri ile açıklanabilir. Reyle-Hahn ve Havel yapmış oldukları çalışmalar

sonrasında kısa sürede hastaların sedatize olduğu ve bunun da uygulanan propofolün bilinen etkilerine bağlanabileceği ileri sürülmüştür (26,61).

Bizim çalışmamızda sedasyon düzeyini gösteren sedasyon skorlarının Grup 1 de Grup 2'den daha düşük olduğunu belirledik. Sedasyon skorlarındaki bu düşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,050$). Havel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada propofol grubunda sedasyon skorlarının midazolam grubundan daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu karşılaştırmanın hasta sayısı az olduğundan sınırlı olduğunu ifade etmişlerdir (26).

Tomatır ve arkadaşları 9 gün-12ay arasında değişen 40 çocuk hastada MRI işlemi sırasında propofol (2,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunun takiben 100 µg/kg/dk İV idame infüzyon) ile propofol- ketamin (ketamin 0,5 mg/kg ve propofol 1,5 mg/kg İV bolus yükleme dozunun takiben 75 µg/kg/dk infüzyon) kombinasyonunu karşılaştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlar ve propofol uygulanan grupta MRI için ortalama işlem süresi $28,90\pm2,50$ dakika olarak bildirilmiştir (64). Bizim yaptığımız çalışmada propofol uygulanan grupta ortalama işlem süresi $24,35\pm7,54$ dakikadır.

5.7. Her İki İlaçta Görülen Komplikasyonlar

Çalışmamızda Grup 1'deki 100 hastadan 4 (%4)'ünde ve Grup 2'de ise 100 hastadan 2 (%2)'sinde hipoksi saptadık. Havel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada midazolam ve propofol'ü karşılaştırmışlar ve hafif geçici hipoksemi propofol grubunda 43 hastadan 5'inde (%11,6), midazolam grubunda ise 46 hastadan 5'inde görülmüştür. Gözlenen hipoksemi ise geçici, hafif ve noninvaziv yöntemlerle hızlı düzelme eğilimi göstermiştir. Gruplar arasında hipoksemi oranı benzer bulunmuştur ($p=1,000$) (26). Merola ve arkadaşları çocuklarda (1-17 yaş grubu) görüntüleme yöntemlerinde (MRI ve CT) propofol ve kloral hidrat kullanmışlar (131 hastaya kloral hidrat; 324 hastaya propofol),bu iki ilacı yan etkileri (kusma, uzamış sedasyon, ajitasyon, hipoksemi ve havayolu devamlılığının kaybı) yönünden karşılaştırmışlardır. Propofol grubunda bu yan etkilerden hiçbirine rastlanmazken, kloral hidrat grubunda 23 hastada (% 19) uzamış sedasyon; 4 hastada (% 4) ajitasyon gelişmiş. Her iki grupta da hava yolu devamlılığı kaybına ve hipoksiye rastlanmamışlardır (70). Bu çalışmada hipoksi ve havayolu devamlılığı kaybına rastlanmaması, bütün hastalara devamlı olarak nazal kanülle O₂ verilmesiyle açıklanabilir. Çalışmaya aldığımız hastalarda, iki grup arasında uygulanan tedavi rejimine bağlı yan etkilerden en sık hipoksi gözlemlendi ve hipoksi gelişimi açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmadı ($p>0,050$). Ayrıca her bir grubun kendi içinde hipoksi görülme oranları, daha önce yapılan çalışmalardaki oranlarla benzerlik göstermiştir (26,70).

Grup 1'deki 100 hastadan 1 tanesinde PBV ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Havel ve arkadaşları sedasyon için propofol veya midazolam kullandıkları çalışmada PBV ihtiyacına veya endotrakeal entübasyona ihtiyaç olmadığını bildirmiştir (26). Merola ve arkadaşları çocuklarda (1-17 yaş grubu) görüntüleme yöntemlerinde (MRI ve CT) propofol ve kloral hidrat kullanmışlar (131 hastaya kloral hidrat; 324 hastaya propofol), bu iki ilacı yan etkileri (kusma, uzamış sedasyon, ajitasyon, hipoksemi ve havayolu devamlılığının kaybı) yönünden karşılaştırmışlardır. Çalışmaya aldıkları hiçbir hastada hava yolu desteği gerekmediğini bildirmişlerdir (70). Grup 2'de ise 100 hastadan hiçbirinde PBV ihtiyacı duyulmamıştır. Çalışmamızda iki grubun PBV'na ihtiyaçları arasında klinik ve istatistiksel fark gözlemlenemedi. Bulgularımız önceki çalışmalardaki bulguları destekler doğrultudadır (26,70).

Çalışmamızın sonucunda, propofol grubunda diyastolik basıncın ve SpO₂'nin daha düşük olduğu, hastaların daha kısa sürede sedatize olduğu, sedasyon kalitesinin daha iyi olduğu; midazolam grubunda ise hemodinamik parametrelerin daha iyi olduğu; her iki ilacın da hipoksiye yol açabilecekleri ve bu nedenle yeterli donanım ve personelin hazır bulunması gerektiği kanısına varıldı. Bu nedenle uygun şartlar yerine getirildiği taktirde hem propofol hem de midazolamın görüntüleme tetkikleri sırasında sedasyon ihtiyacı olan çocuklarda güvenle kullanılabileceği sonucuna varıldı.

6. SONUÇLAR

1. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $42,60 \pm 31,76$ ay, dağılım aralığı 1-156 ay, Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $41,50 \pm 38,48$ ay, dağılım aralığı 1-168 ay idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,827$).
2. Grup 1'deki hastaların 58'i (%58) erkek, 42'si (%42) kız çocuğu, Grup 2'deki hastaların ise 67'si (%67) erkek, 33'ü (%33) kız çocuğu idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,050$).
3. Grup 1'deki hastaların vücut ağırlıklarının ortalaması $15,24 \pm 7,00$ kg (4-35 kg), Grup 2'deki hastaların ise vücut ağırlıklarının ortalaması $14,57 \pm 8,01$ kg (5-50 kg) idi. Gruplar arasında vücut ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p > 0,050$).
4. Her iki grubun sistolik kan basınçlarındaki değişimler (düşme), grupların kendi içlerinde (zamana bağlı olarak) istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,050$). Fakat her iki grup arasında sistolik kan basıncındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,050$) değildir. Her iki grupta diyastolik kan basıncındaki değişimler (düşme) istatistiksel açıdan ($p < 0,050$), hem grupların kendi içinde anlamlı hem de her iki grup arasında anlamlı ($p < 0,050$) bulundu.
5. Her iki grupta ölçülen nabız sayılarındaki değişimlerin (düşme) istatistiksel değerlendirmesi sonucunda, grupların kendi içindeki değişimleri istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,050$) fakat iki grup arasında anlamlı değildi ($p > 0,050$).
6. Her iki grupta ölçülen solunum sayılarındaki değişimlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda, her grubun kendi içindeki değişimi (azalma) istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,050$) iken iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,050$).
7. Kliniğimizde ölçülen O_2 satürasyonlarının istatistiksel değerlendirilmesinde, her grubun kendi içinde değişimi anlamlı ($p < 0,050$) iken iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0,050$).
8. Her iki grupta sedasyon düzeyini gösteren sedasyon skorlarının istatistiksel değerlendirmesi sonucunda gruplar arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0,050$). Propofolün sedasyon sağlamada daha etkin olduğu saptandı.
9. Her iki grupta hipoksi görülen hastalar açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,050$).
10. İki grup arasında PBV gereksinimi duyan hastalar açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,050$).
11. İki grup arasında bulantı görülen hastalarla ilgili istatistiksel değerlendirme sonucunda, gruplar arasındaki farkın anlamlı ($p > 0,050$) olmadığı saptanmadı.

12. Grup 1'deki hastalara sedasyon sağlamak için propofol 2 mg/kg/2dk yükleme dozunda verildikten sonra 100 µg/kg/dk idame dozunda infüzyona devam edildi. Hiçbir hastada ek doz ihtiyacı olmadı.
13. Grup 2'de kullanılan midazolamın ortalama dozu $0,156 \pm 0,075$ mg/kg ve doz aralığı 0,15 ile 0,31 mg/kg arasındadır.
14. Sedasyon sağlamak için, Grup 1'de uygulanan propofol ile Grup 2'de uygulanan midazolam doz protokollerinin sedasyon sağlamada yeterli olup olmadığını saptamak amacıyla her iki grupta ek doz ihtiyacı olan hastaların sayısını istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 2'de 100 hastadan 14'ünde ek doz midazolama ihtiyacı olmuşken Grup 1'de ekdoz ihtiyacı olmadı. Sonuçta 2 grup arasında ek doz ihtiyacı olan hastalar açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,050$).
15. Sedasyon süresi Grup 1'de $44,40 \pm 9,42$ dakika (15-60 dk) ve Grup 2'de ise $52,50 \pm 14,3$ dakikadır (30-135 dk) ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,050$).
16. Girişim süresi Grup 1'de $24,35 \pm 7$ dakika (5-40 dk) dakika iken Grup 2'de $10,73 \pm 9,52$ dakika (5-40 dk) dakikadır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,050$).
17. Taburcu süresi ilk grupta $20,70 \pm 5,94$ dakika (10-30 dk) ve diğer grupta ise $41,77 \pm 11,60$ (20-105) dakikadır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,050$).
18. Her iki tedavi rejimi uygulandıktan sonra hastalarda girişime uygun sedasyon seviyesine ulaşma zamanı, Grup 1'de $2,00 \pm 0,87$ dakika ve Grup 2'de ise $7,00 \pm 6,28$ dakikadır. İstatistiksel olarak değerlendirdiğimizde iki grup arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0,050$).
19. Her iki grupta hipoksi gelişmesinin, çalışmada uyguladığımız tedavi rejiminden etkilenip etkilenmediği araştırıldı ve hipoksi ile uygulanan tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,050$) bir fark olmadığı saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Cook BA, Bass JW, Namizu S, et al. Sedation of children for technical procedures: Current standard of practice. *Clin Pediatr*, 1993; 31:137-142.
2. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL. High dose chloral hydrate sedation for children undergoing CT. *J Comput Assist Tomogr*, 1991; 15: 467-469.
3. Guidelines for elective use of conscious sedation , and general anaesthesia in pediatric patients. Committee on drugs, Section on Anaesthesiology, *Pediatrics*, 1985; 76: 317-321.
4. Hubbard SM, Makowitz RI, Kimmel B, et al. Sedation for pediatric patients undergoing CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr*, 1992; 16: 36
5. Marx CM, Stan J, Tyler MK, et al. Ketamin-midazolam versus meperidin-midazolam for painful procedures and pediatric oncology patient. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 94-102.
6. Kraus B, Brustowicz RM. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Kraus B, Brustowicz RM. Maryland: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 1-2.
7. Şimşek B, Uycal S. Çocukluk yaş gruplarındaki hastalarda sedasyon. *Ege Pediatri Bülteni*, 1999; 6: 57-62.
8. Innes G, Murphy M, Nijssen-Jordan C, Ducharme J, et al. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics*, 1999; 89: 1110-1115.
9. Cote JC, Straford AM. Levels of sedation. *The principles of pediatric sedation*, 1998; 9-12.
10. Cote JC, Straford AM. Goals of sedation. *The principles of pediatric sedation*. 1998; 2: 3-8.
11. Nelson D. Procedural Sedation in the Emergency Department. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Kraus B, Brustowicz RM. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 161-168.
12. Terndrup T. General Principles for Procedural Sedation and Analgesia. Kraus B, Brustowicz RM. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Maryland, Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 97-106.
13. Burton J. Sedation and analgesia for traumatic patient. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Kraus B, Brustowicz RM. Maryland, Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 24: 201-209.
14. Kennedy R, Kaffe D. Musculoskeletal Procedures. *Pediatric Sedation and Analgesia*. Kraus B, Brustowicz RM. Maryland, Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 34: 285-292.
15. Bachur R. Lumbar Puncture and Bone Marrow Aspiration. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Kraus B, Brustowicz RM. Maryland, Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 297-301.

16. **Kraus B, Brustowics RM.** Radiologic Imaging. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Kraus B, Brustowicz RM. Maryland, Lippincott Williams and Wilkins. 1999: 307-313.
17. **Sandhar BK, Goresky GV, Malthy JR, et al.** Effect of oral liquids and ranitidine on gastric fluid volume and Ph in children undergoing out patient surgery. *Anaesthesiology*, 1989; 71: 327-330.
18. **Schreiner MS, Triebwasser A, Keon TP.** Oral fluids compared to preoperative fasting in pediatric outpatients. *Anaesthesiology*. 1990; 72: 593-597.
19. **Splinter WM, Steward JA, Mury JG.** The effect of preoperative apple juice on gastric contents, thirst and hunger in children. *Can J Anaesth* 1989;36:55-56.
20. **Krauss B, Green SM.** Sedation and analgesia for procedures in children . *N Eng J Med*, 2000; 3: 938-945.
21. **Doctor A.** Airway and Respiratory Control. Kraus B, Brustowicz RM. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Maryland. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 3-10.
22. **Anderson AB, Zwerdling RG, Dewitt RG.** The clinical utility of pulse oxymetry in the pediatric emergency departnent setting. *Ped Emerg Care*, 1991; 7: 363-366.
23. **Mondolfi A.** Presedation Evaluation. Kraus B, Brustowicz RM. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Maryland, Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 135-142.
24. **Vance C.** Management of complications. Kraus B, Brustowicz RM. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Maryland, Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 151-159.
25. **Cote JC, Straford AM.** The systems of approach for sedation. *The principles of pediatric sedation*, 1998: 55-71.
26. **Havel CJ, Strait RT, Hennes H.** A Clinical Trial of Propofol vs Midazolam for Procedural Sedation in a Pediatric Emergency Department. *Acad Emerg Med*, 1999; 6: 989-996.
27. **Zempsky W.** Post sedation evaluation. Kraus B, Brustowicz RM. *Pediatric Procedural Sedation and Analgesia*. Maryland, Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 143-150.
28. **Cote JC, Straford AM.** The systems of approach for safe sedation. *The principles of pediatric sedation*, 1998; 55-72.
29. **American Academy of Pediatric Committee on Drugs** Rappraisal of Lytic cocktail /demerol , phenergan , and thorazidim (DPT) for sedation of children .*Pediatrics*, 1998; 85: 568-601.
30. **Cote JC, Straford AM.** Anxiolytics/ Sedatives. *The principles of pediatric sedation*.1998; 14-21.
31. **Kayaalp SO..** *Sedatif Hipnotikler*. Tıbbi Farmakoloji, 9. Baskı, Ankara, Hacettepe TAŞ, 2001; 840-890.

32. Fisha AP, Fung C, Hanna M. Absorbtion of buccal morphine: A comparison with slow-release morphine sulfate. *Anaesthesia*, 1965; 40: 12-17.
33. Gourly GK, Boas RA. Fatal outcome with use of rectal morphine for postoperative pain control in an infant. *BMJ*, 1992; 40: 766-777.
34. Cote JC, Straford AM. Opioid Analgesics. *The principles of pediatric sedation*. 1998; 22-30.
35. Glas PSA, Gan TJ, Howell S. Pharmacocinetetic and pharmacodynamic properties of remifentanil. *Anesth Analg*. 1999; 89: 7-14.
36. Rosow CE. General approach of Remifentanil. *Anesth Analg*. 1999; 89: 1-3.
37. Fell D, Gough MB, Nothan AA, et al. Diazepam premedication in children : Plasma levels and clinical effects. *Anaesthesia*, 1995; 40: 12-17.
38. Hoffman F. *Data on File*. Basel-Switzerland: LA Roche Litd, 2000; 1-25.
39. Kayaalp SO. Benzodiazepinler. *Tıbbi Farmakoloji*. 9. Baskı, Ankara: Hacettepe TAŞ., 2001; 902-903.
40. Kayaalp O. Opiodler. *Tıbbi Farmakoloji*.. 9. Baskı, Ankara, Hacettepe TAŞ, 2001; 981-996.
41. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K. Blood concentrations, metabolism and elimination after subanaesthetic intravenous dose of C-propofol to male volunteers. *Postgrad. Med. J*, 1985: 61-64.
42. Kay NH, Sear JW, Upington J. Disposition of propofol in patients undergoing surgery.A comparison in men and women. *Br. J. Anaesth*, 1986: 58: 1075-79.
43. Kayaalp SO. Genel Anestezinin Farmakolojik Yönü ve Genel Anestezikler. *Tıbbi Farmakoloji*. 9. Baskı, Ankara: Hacettepe TAŞ., 2001; 765-788.
44. Schutter J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J*, 1985: 61; 53.
45. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anaesthesia. *Anaest*, 1988 69:348-356.
46. Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad. Med J*, 1985: 61: 62-63.
47. Sevin F, Haberer JP, Cockshott ID, Farinotti R, Desmonts JM. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anaesthesiology*, 1986: 65: A554.

48. **Cameron AE.** Opisthotonus again (letter). *Anaesthesia*, 1987; 42: 1124.
49. **Wood PR, Browne GPR, Pugh S.** Propofol infusion for the treatment of the status epilepticus (letter). *Lancet*. 1988; 1: 480.
50. **Dwyer R, McCaughey W, Lavery J, McCartey G, Dundee JW.** Comparison of propofol and methohexitone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy. *Anaesthesia*, 1988; 43: 44-59.
51. **Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S.** Effects of Disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesth*, 1987; 36: 60-63.
52. **Graunds RM, Twigley AJ, Carli F.** The haemodynamics effects of intravenous induction. Comparison of the effects thiopentone and propofol. *Anaesthesia*, 1985; 40: 735-740.
53. **Claeys MA, Gepts E, Camu F.** Haemodynamics changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*, 1988; 60: 3-9.
54. **Brussel T, Theissen JL, Vigfusson G.** Haemodynamic and cardiodynamic effect of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anaesth-Analg*. 1989; 69:35-40.
55. **Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H.** Cardiodynamics effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anaesth-Analg*, 1991; 72: 28-35.
56. **Jan EI, Peter JP, Steve CH, John DP.** Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *Am J Vet Res*, 1992; 53: 2323-2327.
57. **Estefanous FG, Urzuna J, Yared JP.** Pattern of haemodynamic alterations during coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1984; 87: 175-182.
58. **Thomas IH, Yared JP, Estefanous FG, Coyle JP.** Propofol versus midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery bypass grafting. *Critical Care Medicine*. 1994; 22: 1415-1423.
59. **Gottardis M, Khuri-Brady K, Koller W.** Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br. J. Anaesth*, 1989; 62:393-396.
60. **Silverman BK, Fleisher GR, Ludwig S.** *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*, 4th edition Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000: 1943-1950.
61. **Reyle-Hahn M, Niggemann B, Max M, Streich R, Roosaint R.** Remifentanyl and propofol for sedation in children and young adolescents undergoing diagnostic flexible bronchoscopy. *Pediatric Anaesthesia*, 2000; 10: 59-63.
62. **SPSS for Windows.** Versiyon 10-1, Chicago: SPSS Inc., 2001.

63. Karl H, Cote C, Mc-Cubbin M, Kelley M, et al. Intravenous midazolam for sedation of children undergoing procedures: An Analysis of age-and procedure related factors. *Pediatr Emerg Care*, 1999; 3: 1667-1672.
64. Tomatır E, Atalay H, Gürses E. Pediyatrik manyetik rezonans görüntüleme de propofol ve propofol-ketamin kombinasyonunun karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi*, 2000; 8: 25-29.
65. Martin PH, Murthy BV, Petros AJ. Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth*, 1997; 79: 276-279.
66. Reed MD, Yamashita TS, Marx CM, Myers CM, et al. A pharmacokinetically based propofol dosing strategy for sedation of critically ill, mechanically ventilated pediatric patient. *Crit Care Med*. 1996; 24: 1473-1481.
67. Parker RI, Mahan RA, Giuglione D, Perker MM. Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children. *Pediatrics*. 1997; 99: 427-431.
68. Sandiumenge CA, Sanchez-Izquierdo Riera SA, Toral Vazques D, et al. Midazolam and % 2 propofol in long term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med*. 2000; 28: 3612- 3619.
69. Swanson ER, Seaberg DC, Mathias S. The use of propofol for sedation in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 1996; 3: 234-238.
70. Merola C, Albarracin C, Lebowitz P, et al. An audit of adverse events in children sedated with chloral hydrate or propofol during imaging studies. *Paediatr Anaesth*, 1995; 5: 375-378.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ahmet Sebe
Doğum Tarihi ve Yeri : 29/12/1968
Meden Durumu : Evli
Adres : Ziyapaşa M. Kıyıboyu C. Didem A. No:30 Kat: 6 Seyhan/Adana
Telefon : 05334374401 (GSM)
E-mail : ahmets@mail.cu.edu.tr
Mezun Olduğu Fakülte : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet derecesi: 75
Görev Yerleri : Paslıkaya Sağlık Ocağı/Altınözü/Hatay
İskenderun Devlet Hastanesi/Hatay
Dernek Üyelikleri : Travma ve Acil Cerrahi Derneği
Alınan Burs : -
Yabancı Diller : İngilizce