

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKULTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

2-12 YAŞ ARASINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA
ORAL KETAMİN VE ORAL MİDAZOLAM'IN FARKLI DOZ
KOMBİNASYONLARINDA PREMEDİKASYON ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Aydoğan AKIN

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Kamil Mehmet TUĞRUL

İSTANBUL-2011

ÖNSÖZ

Mezunu olmaktan gurur duyacağım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD'deki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. Lütfi Telci'ye, sevgili hocalarım Prof.Dr. Mehmet Serdar Erdine'ye, Prof.Dr. Kamil Pembeci'ye, Prof.Dr. Figen Esen'e, Prof.Dr. Nahit Çakar'a, Prof.Dr. Nuri Süleyman Özyalçın'a, Prof.Dr. Emre Çamcı'ya, Prof.Dr. Nüzhet Mert Şentürk'e, Prof. Dr. Gül Köknel Talu'ya, Doç.Dr. Perihan Ergin Özcan'na, Doç.Dr. İbrahim Özkan Akıncı'ya, Doç.Dr. Zerrin Sungur Ülke'ye, Yard.Doç.Dr. Hacer Ayşen Yavru'ya, Yard.Doç.Dr.Süleyman Küçükay'ya

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteklerini esirgemeyen sevgili hocam Prof.Dr. Kamil Mehmet Tuğrul'a,

Tezimin tüm aşamalarında destek ve yardımını gördüğüm Uzm.Dr. Meltem Savran Karadeniz'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca manevi desteklerini hiçbir koşulda esirgemeyen sayın Doç.Dr. Tülay Özkan Seyhan ve Uzm.Dr. Ahmet Kemalettin Koltka'ya,

Tüm uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım, bir aile dayanışması gördüğüm usta çıracak ilişkisini farklı üsluplarda bana yaşatan sevgili uzmanlarıma, aynı süreci paylaştığım asistan arkadaşlarıma, birlikte çok sayıda zorluğu paylaştığım hemşire, laborant ve diğer personel arkadaşlarıma,

Emekleri için sevgili anneme ve babama ve kızkardeşime,

Tanıdığım günden beri hep yanımda ve bana destek olan sevgili Yeşim Dinçergök'e

Teşekkür ederim

Dr. Aydoğan AKIN

Mayıs 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ	III, IV
ÖZET	V
SUMMARY	VI
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL ve METOD	30
BULGULAR	32
TARTIŞMA	53
SONUÇ	58
KAYNAKLAR	59

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

TABLO	İÇERİK	SAYFA
Tablo 1	Riker Sedasyon-Ajitasyon Skalası	6
Tablo 2	Aileden Ayrılma Skalası	7
Tablo 3	Yüz Maskesine Tepki Skalası	7
Tablo 4	Modifiye Aldrete Skorlama Skalası	8
Tablo 5	Gruplara göre yaş, ağırlık, cinsiyet ve operasyonun yapıldığı bölümlerdeki hastaların dağılımları	32
Tablo 6	Gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri dağılımları	34
Tablo 7	Gruplara göre diastolik kan basıncı değerleri dağılımları	36
Tablo 8	Gruplara göre kalp tepe atım sayısı değerleri dağılımları	38
Tablo 9	Gruplara göre SpO ₂ değerleri dağılımları	40
Tablo 10	Gruplara göre sedasyon ajitasyon skalası skoru değerlerinin dağılımı	42
Tablo 11	Hastaların preoperatif bekleme odasına getirildiklerinde sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri	44
Tablo 12	Hastaların 30. dakikadaki sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri	45
Tablo 13	Hastaların ameliyathanedeki sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri	46
Tablo 14	Gruplara göre aileden ayrılma skalası skorları ve yüz maskesine tepki skalası skoru değerleri	47
Tablo 15	Hastaların aileden ayrılma skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri	49
Tablo 16	Hastaların ameliyathanede değerlendirilen yüz maskesine tepki skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri	50
Tablo 17	Modifiye Aldrete skalası skoru değerlerinin gruplara göre dağılımları	51

GRAFİK	İÇERİK	SAYFA
Grafik 1	Gruplara göre yaş dağılımı	32
Grafik 2	Gruplara göre ağırlık dağılımı	33
Grafik 3	Gruplara göre operasyonların yapıldığı bölümlerdeki hasta dağılımı	33
Grafik 4	Sistolik kan basıncının dört grupta zaman içindeki değişimi	35
Grafik 5	Diastolik kan basıncının dört grupta zaman içindeki değişimi	37
Grafik 6	Kalp tepe atım sayısının dört grupta zaman içindeki değişimi	39
Grafik 7	Gruplara göre SpO ₂ değerlerinin grafiksel gösterimi	41
Grafik 8	Gruplara göre sedasyon ajitasyon skalası skoru değerlerinin grafiksel gösterimi	43
Grafik 9	Hastaların preoperatif bekleme odasına getirildiklerinde kaydedilen sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre dağılımı	44
Grafik 10	Hastaların 30. dakikadaki sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre dağılımı	45
Grafik 11	Hastaların ameliyathanedeki sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre yüzde dağılımları	46
Grafik 12	Gruplara göre aileden ayrılma skalası skoru değerlerinin karşılaştırmalı grafiksel gösterimi	48
Grafik 13	Gruplara göre yüz maskesine tepki skalası skoru karşılaştırmalı değerlerinin grafiksel gösterimi	48
Grafik 14	Hastaların aileden ayrılma skalası puanlarının dört gruba göre yüzde dağılımları	49
Grafik 15	Hastaların yüz maskesine tepki skalası puanlarının dört gruba göre yüzde dağılımları	50
Grafik 16	Modifiye Aldrete skalası skoru değerlerinin grafiksel gösterimi	52
Grafik 17	Modifiye Aldrete skalası skoru değerlerinin gruplara göre karşılaştırmalı grafiksel gösterimi	52

ÖZET

Çocuklarda enjeksiyon korkusu, anne ve babadan ayrılıp ameliyathane gibi yabancı olduğu bir ortamda bulunma anksiyete ve ajitasyona neden olmakta, bu da ileriki yaşamlarında bir takım davranış bozukluklarına yol açabilmektedir. Bu nedenle premedikasyon pediatrik anestezi pratiğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Premedikasyon, hastaların psikolojik ve farmakolojik olarak cerrahi girişimlere hazırlanmasını içerir. İyi bir premedikasyon ile hastanın preoperatif anksiyetesi azaltılabilir ve hemodinamiyi fazla etkilemeyen bir anestezi indüksiyonu yapılabilir. Bununla birlikte intraoperatif anestezi gereksinimini azaltarak postoperatif rahat bir derlenme sağlanabilir.

Çocuklarda iyi bir premedikasyon ajanı olduğu bilinen oral midazolam, oral ketamin ile kombine edilerek doz karşılaştırılmasını içeren çalışmamızda 2 ile 12 yaşları arasında, ASA 1 ve 2 grubu, elektif cerrahi operasyon planlanan 120 çocuk çalışmaya alındı. Çalışma prospektif randomize ve çift kör olarak planlandı. Her grupta 30 çocuk olmak üzere dört grup oluşturuldu. Grup1’de 0.5mg/kg midazolam ve 3mg/kg ketamin, grup2’de 0,3mg/kg midazolam ve 4mg/kg ketamin, grup3’te 0.2mg/kg midazolam ve 5mg/kg ketamin ve grup4’te sadece 6mg/kg ketamin olmak üzere tüm ilaçlar oral yoldan verildi.

Olgular kan basıncı, kalp tepe atım sayısı, SpO₂, sedasyon ajitasyon skalası, aileden ayrılma skalası, yüz maskesine tepki skalası ve modifiye Aldrete skalası skorlarına göre değerlendirildi. Her dört grupta da yeterli ve güvenli sedasyon ve anksiyoliz düzeyine ulaşıldı.

Çalışmamızda premedikasyon amacıyla farklı dozlarda midazolam ve ketamin kombinasyonlarının etkin bir sedasyon ve anksiyoliz sağladığı, klinik olarak anlamlı kardiyovasküler ve solunumsal değişiklik yapmadığı, derlenme dönemini olumsuz etkilemediği görüldü. Ayrıca aileden rahat ayrılma ve yüz maskesi ile indüksiyona uyum sağlamada grupların birbirlerine üstünlükleri olamadığı sonucuna varıldı.

Sonuç olarak; bu dört premedikasyon rejimlerinin de pediatrik anestezi pratiğinde güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

Fear of injection or being left by his/her parents in a foreign environment such as an operating room causes anxiety and agitation in children. Anxiety and agitation can lead to behavioral disorders in the rest of their lives. For this reason, premedication is an essential part of pediatric anesthesia practice. Premedication includes psychological and pharmacological preparation of patients to the surgical interventions. With a good premedication; patient's preoperative anxiety can be reduced and an anesthesia induction which does not cause hemodynamic disturbances could be performed. By this way, a comfortable postoperative recovery can be achieved by reducing the need for intraoperative anesthesia.

In this dose comparison study, oral midazolam which is known to be a good premedication agent in children is combined with oral ketamine. 120 children aged 2-12 in ASA physical status 1 and 2, scheduled for elective surgery were studied. The study was designed as prospective randomized and double-blind. Four groups including 30 children in each were studied; group.1: 0.5mg/kg midazolam and 3mg/kg ketamine, group 2: 0.3mg/kg midazolam and 4mg/kg ketamine, group 3: 0.2mg/kg midazolam and 5mg/kg ketamine and group 4 6mg/kg ketamine. All drugs were given orally. All patients were assessed with blood pressure, heart rate, S_pO_2 , sedation-agitation scale, scale of separation from family, reaction to face mask and modified Aldrete scale. In each of the four study groups adequate and safe sedation and anxiolysis level is reached.

In our study, combination of different doses of midazolam and ketamine, established effective sedation and anxiolysis, and furthermore, did not effect recovery period as well as vital parameters. Also in terms of separation from the family cooperation with facial mask induction, we found no significant differences between the groups.

As a result, we believe that all four premedication regimens could be used safely in pediatric anaesthesia practice.

GİRİŞ ve AMAÇ

Ameliyata alınacak hastanın sakinliğini sağlamak, fizik ve ruhsal faaliyetlerini, metabolizmasını azaltmak, kullanılacak anestezi maddelerinin etkinliğini potansiyalize etmek amacıyla yapılan ilaç uygulamasına premedikasyon denir[1].

Hastanın ameliyat öncesinde anestezi tarafından görülüp değerlendirilmesi ve premedikasyon uygulanması cerrahi ve anesteziye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltması açısından önem taşımaktadır. Birçok geniş çaplı epidemiyolojik çalışma yetersiz preoperatif yaklaşımın preoperatif dönemdeki anesteziye bağlı mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermiştir[2].

Çocuklarda enjeksiyon korkusu, anne ve babadan ayrılıp ameliyathane gibi yabancı olduğu bir ortamda bulunma anksiyete ve ajitasyona neden olmakta, bu da ileriki yaşamlarında bir takım davranış bozukluklarına yol açabilmektedir[3]. Hastalığın farkında olmak, hastane ortamı ve özellikle cerrahi girişim korkusu; çocuğun yaşına göre değişen tür ve şiddette psikolojik ve emosyonel etkiler oluşturur[4]. Operasyon için ameliyathane ortamına giren çocukta; ebeveyninden ayrılma, ameliyathane ve personelin ürkütücü görüntüsü endişeyi artırır. Buna travmatik bir anestezi indüksiyonu da eklendiğinde; postoperatif dönemde depresyon, içe kapanma, aileye bağımlılık artışı gibi birçok davranış problemleri ortaya çıkabilmektedir[5]. Bu nedenle premedikasyon pediatrik anestezi pratiğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Premedikasyonun amacı, çocuğu anestezi indüksiyonunun istenmeyen psikolojik ve fizyolojik etkilerinden korumak, anksiyetesini gidermek, anneden ayrılma ve anestezi indüksiyonuna tepkisini azaltmaktır[3].

Cerrahi uygulanacak çocuklarda artmış anksiyete oranlarının pek çok faktörle ilgisi vardır. Bunlar arasında hastaneye geliş ile anestezi indüksiyonu arasında uzun süre geçmesi, indüksiyon sırasında odada çok insan olması, daha önceki olumsuz hastane anıları ve ailelerin anksiyeteleri yer almaktadır[6].

Premedikasyon ajanı veya ajanlarının seçilen dozları sedatif anksiyolizin başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Midazolam ve ketaminin ayrı ayrı veya kombinasyonlarını içeren çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen çocuklardaki sedasyon ve preoperatif anksiyoliz için optimal dozun ne olduğu konusunda belirsizlik bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı farklı dozlarda midazolam ve ketamin kullanılarak en iyi sedasyon ve anksiyoliz sağlayan kombinasyonu bulmaktır.

GENEL BİLGİLER

Hastaların ameliyat öncesinde anesteziist tarafından görülüp değerlendirilmesi ve premedikasyon uygulanması cerrahi ve anesteziye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltma açısından önem taşır [7].

Preoperatif anesteziist vizitinin amaçları şunlardır[7];

- o Hasta ile diyalog kurmak, hastaya anestezi ve operasyon hakkında bilgi vermek ve bu şekilde anksiyeteyi azaltmaya çalışmak
- o Hastanın medikal, fiziksel ve mental durumu hakkında bilgi edinmek, bu amaçla anamnez almak, fizik muayene yapmak, laboratuvar sonuçlarını incelemek, yandaş hastalıklarını tespit etmek
- o Gerekirse özel inceleme, testler ve konsültasyon istemek
- o Anestezi ve cerrahi açısından riskleri tespit etmek, gerekiyorsa ameliyatı ertelemek
- o Premedikasyon ve postoperatif analjezi planı yapmak
- o Uygulanacak anestezi yöntemi ve kullanılacak ilaç, kan ürünleri, malzemelerin planını yapmak

PREMEDİKASYON

Ameliyata alınacak hastanın sakinliğini sağlamak, fizik ve ruhsal faaliyetlerini, metabolizmasını azaltmak, kullanılacak anesteziik maddelerin etkilerini potansiyelize etmek amacıyla yapılan ilaç uygulamasına premedikasyon denir[1].

1859 'da Torino'lu Bruno'nun önemini kavradığı olay, yazılı olarak Amerikalı anesteziist Mc Mehan ile 1920 yılında Lancet dergisinde ilk defa premedikasyon adıyla tıp literatürüne girmiştir. 1958 yılında Eckenkhoff, 600'den fazla çocuk üzerinde yapılan geriye dönük bir araştırma sonucunda 'yetersiz' preanesteziik uygulama ve ameliyat sonrasında kişilikteki olumsuz değişiklikler arasında bir bağ olduğunu fark etmişti ve ameliyat öncesindeki süreçte çocuklardaki kaygıya yönelmenin önemine dikkat çekmiştir [8].

Premedikasyon uygulamasında hedeflenen amaçlar şunlardır [9];

- o Anksiyeteyi azaltmak
- o Amnezi sağlamak
- o Sedasyon sağlamak
- o Analjezi sağlamak
- o Otonom sinir sistemi reflekslerini baskılamak
- o Orofarengeal sekresyonu azaltmak
- o Mide sıvısını ve asiditesini azaltmak
- o Bulantı ve kusmayı engellemek, aspirasyon riskini azaltmak
- o Anestezi ilaçlarına olan ihtiyacı azaltmak, dolayısıyla yan etkileri azaltmak
- o Anestezi indüksiyonu ve hasta manipülasyonunu kolaylaştırmak
- o Allerjik reaksiyonları engellemek

Premedikasyon amacı ile kullanılan birçok ilaç mevcuttur. Ancak "en iyi" diye kabul edilebilecek bir ilaç veya ilaç kombinasyonu yoktur. Her uygulamada her hasta ayrıntılı olarak değerlendirilip, en uygun ilaç veya ilaç kombinasyonu belirlenmelidir. Akıldan çıkarılmaması gereken bir ana kurala göre, iyi bir preoperatif vizit, başarılı bir premedikasyonun en önemli komponentidir[7].

Premedikasyonda kullanılacak ilaç ve doz seçiminde dikkat edilmesi gereken faktörler şunlardır: [10]

- o Hastanın yaşı ve ağırlığı
- o ASA skoru
- o Anksiyete seviyesi
- o Depresan ilaçlara tepkisi
- o Daha önce uygulanan premedikasyonlarda görülen komplikasyonlar
- o Hastanın ilaç alerjisi hikayesinin olup olmadığı
- o Elektif veya acil operasyon
- o Mevcut diğer hastalıklar
- o Kullanmakta olduğu ilaçlar

Premedikasyon uygulaması bazı hastalarda kontrendike kabul edilir. Bunlar[7];

- o Bir yaşın altındaki çocuklar
- o İleri yaşlı hastalar
- o Poliklinik hastaları
- o Bilinç seviyesinde azalma olan hastalar
- o İleri kronik akciğer hastalığı olan hastalar
- o Hipovolemik hastalar

"İdeal bir premedikasyon ilacı nasıl olmalıdır" sorusuna, premedikasyonda kullanılan ilaçların istenilen özelliklerini sıralayarak cevap verebiliriz [11]

- o Premedikasyon ilacı her şeyden önce iyi bir anksiyolitik ve hipnotik olmalıdır
- o Vital fonksiyonlar üzerinde zararlı etkileri görülmemelidir
- o Diğer ilaçlarla geçimli olmalıdır
- o Kardiyak, hepatik, renal, hemopoetik, sinir sistemi ve diğer sistemler üzerinde zararlı etkileri olmamalıdır

Premedikasyon, tanımı gereği ameliyat öncesinde (büyük ölçüde ameliyat öncesindeki günün akşamı/gecesinde) ve hasta henüz ameliyathaneye gelmeden uygulanan bir işlemdir. Ancak, günümüzde gerek gününbirlik hasta oranının giderek artması, gerekse premedikasyonda uygulanan ilaçların amaca daha uygun şekilde daha kısa etkili olmaya başlaması nedeniyle bu alışkanlık değişmeye başlamıştır. Kimi merkezlerde, hasta ameliyathaneye gitmek üzere iken veya ameliyathaneye girdiğinde premedike edilmesi, artık standart uygulama haline gelmektedir[11].

Benzer durum, çocuk hastalarda da geçerlidir. Karşılaştırmalı yayınlarda araştırılmamış olsa da, "güvenli izlem" gibi gerekçeler ile premedikasyonunun ameliyathaneye gitmeden hemen önce uygulandığı merkezler bulunmaktadır[11].

SEDASYON

Zihinsel çevikliğin ve buna eşlik eden psikomotor reaksiyon yeteneğinin normal sınırlar altına düşürülmesidir. Farmakolojik ilaçlarla elde edilebilecek sedasyon bilinçli sedasyon ve derin sedasyon olarak iki farklı düzeyde olabilir[12].

BİLİNÇLİ SEDASYON (hafif sedasyon)

Hastada bilinç kaybı yoktur ve kooperedir. Tüm koruyucu reflekslerin devamlılığı mevcuttur. Hasta sözlü emir ve uyarılara anlamlı ve bazen de yavaş cevap verir. Stres, endişe, heyecan ve korku azalmış veya tamamen kaybolmuştur[13].

Scamman ve ark. bilinçli sedasyon hedeflerini şu şekilde özetlemişlerdir[13];

- o Anksiyeteyi gidermeli ve amnezi oluşturmali
- o Ağrıdan kaynaklanan sıkıntıyı yok etmeli
- o Minimal risk teşkil etmeli

DERİN SEDASYON

Bilinç kaybı yoktur, fakat hasta iyice hipokinetik hale gelmiş, zihin faaliyetleri iyice yavaşlamıştır ve hastayla kooperasyon kurulamaz. Koruyucu refleksler kaybolduğundan hasta havayolu açıklığını koruyamayabilir. Sözlü uyarı ve fiziksel uyarılara yanıt alınamaz. Vital bulgular labildir. Solunum depresyonu ve sonunda hiperkarbi oluşabilir. Derin sedasyonun bir basamak sonrası genel anestezi ve ikisi arasında ayrımı yapmak, genel anestezi alanında rutin ve sürekli olarak görülen reflekslerin kaybolması dışında zordur. Bu nedenle derin sedasyonun risklerinin genel anesteziye göre daha fazla olabileceğinin farkında olunmalıdır [14].

Bilinçli ve derin sedasyon arasındaki sınırın çok "belirsiz" olduğu, pek çok yayın ve derlemede belirtilen bir gerçektir [14]. Günümüzde kullanılan hiçbir sedatif ajanın, hastayı bu sınırın istenen tarafında tutacağı garanti edilemez. İki klinik durum arasındaki geçişler çok sık ve öngörülemezdir. Farmakolojik değişkenliklerin daha sık rastlandığı bir hasta grubu olarak çocuk hastalarda da, uygulanan herhangi bir sedasyon rejiminin "bilinçli" veya "derin" sedasyon sağlayabileceği baştan öngörülemez. Bu nedenle, her dozdaki sedasyondan sonra, hastanın yakın izlenmesi kesinlikle gereklidir.

Sedasyon derecesinin değerlendirilmesinde çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Günümüzde sık kullanılan skala, “RİKER SEDASYON-AJİTASYON SKALASI”(Tablo1)'dir.

Tablo-1: RİKER SEDASYON-AJİTASYON SKALASI [15-19]

Düzey	Tanım	Özellik
7	Tehlikeli ajitasyon	Görevliye veya kendine zarar verir
6	Çok ajite	Sözlü ihtarlarla sınırlandırılabilmeyle beraber sakin değil, fiziksel engel gerekir
5	Ajite	Düşünceli, kaygılı, dik oturmaya gayret eder, sözlü uyarılarla sakinleşir
4	Sakin ve koopere	Sakin, komutlara uyar, uyanık
3	Sedatize (sakin)	Sözlü uyanlarla, kibar sallamalarla uyandırılabilir, basit komutlara uyar
2	Çok sakin	Fiziksel uyanlarla uyandırılabilir fakat iletişim kurulamaz, komutlara uyamaz. Spontan hareket edebilir
1	Uyandırılmayan	Zararlı uyanlara cevap yoktur veya minimaldir, iletişim veya komutlara uyum yoktur

Pratikte pek çok sedasyon ajitasyon skalası kullanılmakla birlikte Riker skalasında özellikle ileri derece sedatize hastaların değerlendirilmesinde ek puanlamalara yer verilmiş olması bir avantaj olarak görülmektedir[15-19].

Sedasyon değeriendirilmesi için kullanılan sistemlerin; doğru, hızlı ve kolay kullanımlı, tekrarlanabilir, kolay kaydedilir ve hasta için rahatsızlık verici olmaması gereklidir.

Preoperatif meditasyon, cerrahi girişim öncesinde hastalara uygulanan psikolojik ve farmakolojik hazırlığı içerir. İdeal olarak, tüm hastaların preoperatif dönemde korkudan uzak, sedatize fakat kolaylıkla uyandırılabilir ve tümüyle koopere durumunda olmaları sağlanmalıdır[21].

Tablo-2: AİLEDEN AYRILMA SKALASI [22]

Düzey	Özellik
0	Ajite, Hırçın
1	Huzursuz, Ağlamaklı
2	Sakin, Oryante
3	Uyuyor

Tablo-3: YÜZ MASKESİNE TEPKİ SKALASI [23]

Düzey	Özellik
0	Ajite ve hırçın
1	Huzursuz ve ağlamaklı
2	Sakin ve oryante
3	Uyuyor, tepki yok

Tablo-4: MODİFİYE ALDRETE SKORLAMA SKALASI [24]

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte hareketli	2 puan
	2 ekstremitte hareketli	1 puan
	Hiçbir ekstremitte hareket yok	0 puan
Solunum	Derin soluk alabiliyor ve rahat öksürebiliyor	2 puan
	Dispneik veya yüzeysel sınırlı soluk alıp veriyor	1 puan
	Apneik soluyor	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı preanestezik döneme göre ± 20 mmHg	2 puan
	Kan basıncı preanestezik döneme göre $\pm(20-50)$ mmHg	1 puan
	Kan basıncı ± 50 mmHg preanestezik dönem	0 puan
Bilinç	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O2 saturasyonu	Oda havasında $> \% 92$	2 puan
	$\% 90$ SpO2 için O2 inhalasyonu gerekli	1 puan
	O2 desteği ile $< \% 90$	0 puan

Hastaların derlenme odasından servise gönderilmeleri sırasında hazır olduklarının belirlenmesinde kullanılan skortlama sistemidir. İlk kez 1970’te tanımlanmış ve 1992’de modifiye edilmiştir. Aldrete skortlama sistemi; uyanıklık seviyesi, fiziksel aktivite, hemodinamik stabilizasyon, Solunumsal stabilizasyon ve yeterli oksijenizasyonu değerlendirir. Aldrete skortlama sisteminde ağrı, bulantı ve kusma değerlendirmesi yoktur.

Aldrete skoru 9 puana ulaştığında hastalar derlenme odasından servise gönderilebilir.

ÇOCUKLARDA PREMEDİKASYON

Operasyon öncesi korku ve heyecanın giderilmesi, rahat bir anestezi indüksiyonu sağlanması; çocukluk döneminde premedikasyonun en önemli amacıdır. Hastalığın farkında olmak, hastane ortamı ve özellikle cerrahi girişim korkusu; çocuğun yaşına göre değişen tür ve şiddette psikolojik ve emosyonel etkiler oluşturur. Operasyon için ameliyathane ortamına giren çocukta; ebeveyninden ayrılma, ameliyathane ve personelin ürkütücü görüntüsü endişeyi artırır. Buna travmatik bir anestezi indüksiyonu da eklendiğinde; postoperatif dönemde depresyon, içe kapanma, aileye bağımlılık artışı gibi birçok davranış problemleri ortaya çıkabilir. Çocuğun hastane ortamı ve cerrahi girişime vereceği cevabı belirleyen birtakım faktörler mevcuttur. Bunlar; yaş, gelişim durumu, kişilik yapısı, aile ile ilişkisi, ailenin ekonomik ve kültürel durumu, hastanedeki personelin tutumu ve varsa daha önceki deneyimlerdir[3,26,27].

Çalışma grubumuzu oluşturan çocuklar, aşırı duyarlı ve endişeye eğilimlidirler. Aileden ayrılma, yabancı ortam, ağırlı ve invazif girişimlerin farkındadırlar. Bu yaşta sakatlanma ve fiziksel yaralanma korkusu en üst düzeydedir. Cerrahi girişimi yaptıkları yaramazlıklara karşı bir ceza olarak yorumlayabilirler[26,27].

Preoperatif dönemde, ailenin psikolojik durumu da dikkate alınmalıdır. Ailede; çocuğu yeterince koruyamadığı endişesiyle suçluluk duygusu, anestezi ve cerrahinin sonuçlarına yönelik kaygılar, önceki duyum ve deneyimlere bağlı değişik derecelerde anksiyete bulunabilir. Ailede gelişen bu anksiyete çocuk tarafından hissedilir ve davranışlarına yansıtılabilir[28].

Çocuk ve ailenin anksiyetesinin giderilmesinde preoperatif vizit büyük önem taşır. Çocuklar basit bir cümleyi anlayabilecek yaştan itibaren anestezi öncesi psikolojik hazırlıktan faydalanırlar. Çocuk kötü bir şeyler olacağını, kendisinden bazı şeyler saklandığını hissederse kendi kendine bazı korku ve fanteziler yaratabilir. Bu da gerçeğin söylenmesinden daha zararlı olur. Operasyon öncesi anestezi tarafından dürüstçe bilgilendirme, anestezi alınca kadar ailenin yanında kalmasına izin verilmesi; bu endişeleri azaltmada etkin rol oynar. Çocuklarda zaman kavramı iyi gelişmediğinden bilgilendirmenin çok önceden yapılması, onların endişeleneceği süreyi uzatacaktır. Bu nedenle anesteziiden birkaç gün önce açıklama yapmak daha doğru olur[26,28,29].

Premedikasyon; hastanın yaşı, genel durumu, cerrahi girişime neden olan patoloji, kullandığı ilaçlar, cerrahi süresi, kullanılacak anestezi indüksiyon yöntemi ve çocuk ile ailenin psikolojik hazırlığına göre bireysel olarak planlanmalıdır[30].

Premedikasyon oral, intramuskuler, intravenöz, rektal veya nazal yoldan uygulanabilir. Oral yol en az travmatik ve çocuk tarafından en iyi kabul edilebilir yoldur. Bununla birlikte etki başlangıcı yavaştır ve bireyler arasında farklılık gösterebilir. İntramuskuler yol ağrılıdır ve steril abseye neden olabilir. İntravenöz uygulama da enjeksiyon sırasında ve infüzyon başlatıldığında ağrıya neden olabilir, uygulama zorluğu vardır. Rektal yolda etki başlangıcı hızlı ve biyoyararlanım yüksektir. Ancak bazı hastalarda rahatsızlık ve yanma hissi oluşabilir. Nazal uygulamada da biyoyararlanım yüksek ve etki başlangıcı hızlıdır. Fakat küçük volümlerin kullanılması gereklidir. Yanma hissi oluşturabilmesi nedeniyle, bu yöntemi çocuklar hoş karşılamayabilir. Bu nedenle ideal premedikasyon uygulama yolu yoktur[30,31].

Preanestezik sedasyon uygulamasında ilacın verilme yolu ve etki süresine uygun zamanlama çok önemlidir. Ameliyat listelerinde beklenmeyen değişiklikler, hastanın ameliyathaneye transportunda ortaya çıkan engeller; çoğu kez çocuğun sedasyon başlamadan veya etkisi azaldıktan sonra operasyon odasına alınmasına sebep olmaktadır[29,32].

PREMEDİKASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR

- SEDATİF VE HİPNOTİK AJANLAR [33]
 - Trankilizanlar (Fenotiyazinler ve Butirofenonlar)
 - Benzodiazepinler (Midazolam)
 - Barbitüratlar (Tiyopental, Metoheksital vb.)
 - Opioid Analjezikler (Morfin ve Meperidin vb.)
- GENEL ANESTEZİK AJANLAR [33]
 - Ketamin
- ANTİKOLİNERJİK AJANLAR [34]
 - Atropin
 - Skopolamin
 - Glikopironium
- ANTİHİSTAMİNİK AJANLAR
 - Difenhidramin
 - Cimetidin vb.
- ANTIEMETİK İLAÇLAR
- TRAKEAL ASPİRASYON RİSKİNİ AZALTAN İLAÇLAR
 - Antiasitler
 - H₂ res. blokerleri

TRANKİLİZAN AJANLAR

(Fenotiyazinler ve Butirofenonlar)

FENOTİYAZİNLER

(Asepromazin, Flufenazin, Klorpromazin, Mezoridazin, Trifluoperazin, trimeprazin vb.)

Premedikasyonda çok amaçlı kullanılabilen ilaç grubudur. Birçok etki oluştururlar;

1. Santral antiemetik etki
2. Sedasyon
3. Anksiyoliz
4. H₂ reseptör antagonizması
5. Alfa adrenerjik antagonizma
6. Antikolinerjik özellikler
7. Opioid analjezisinin potansiyelize edilmesi

Dezavantajları

- Bu grubun dezavantajlarının başında ekstrapramidal yan etkileri gelmektedir
- Postoperatif düzelmeyi etkileyecek kadar opioidler ile sinerjizm gösterirler
- Anestetik ajanların hipotansif etkilerini artırır
- Postoperatif dönemde özellikle trimeprazin verilen çocuklarda, hipovolemiyi andıran hafif taşikardi, hipotansiyon ve solukluk görülebilir

BUTİROFENONLAR

(Haloperidol ve Droperidol)

Butirofenonlar çok uzun etkili olduklarından özellikle yaşlılarda anestezi den derlenmeyi geciktirebilirler.

Droperidol'ün en yaygın kullanımı antiemetik amaçlıdır. Göz cerrahisinde, şişmanlarda, kusmaları olanlarda tercih edilebilir. Böylece erken postopratif devredeki bulantı-kusmayı önler.

Premedikasyonda 2,5 mg intramusküler olarak veya anestezi sırasında 1,25 mg intravenöz olarak kullanılır.

Avantajları;

- o Kardiyovasküler stabilite
- o Otonom reflekslerin depresyonu
- o Motor aktivite depresyonu
- o Antiemetik etki
- o Hipotermik etki

Dezavantajları;

- o Disfori: Oluşturduğu disfori nedeniyle premedikasyonda kullanımı sınırlıdır. Disforik hastalar bir ölüm korkusu tarif ederler ve önceden karar verdikleri elektif cerrahi girişimi reddedebilirler
- o Ekstrapiramidal semptomlar: Reseptör blokajı yapması normal hastalarda ekstrapiramidal semptomların oluşmasına neden olabilir
- o Uzun süren hipotansiyon: Orta derecede bir adrenerjik antagonisttir bu nedenle intravasküler sıvı volümü azalmış olan hastalarda kullanılmamalıdır
- o Uzamış refleks depresyon: Genel anestezi den uyanmayı geciktirir ve postoperatif sersemliği artırır. Droperidol'ün en önemli kullanımı antiemetik olarak uygulanmasıdır.

BENZODİAZEPİNLER

İlk benzodiazepin, chlórdiazepoxide 1955 yılında Leo Sternbach tarafından keşfedildi. Klinik çalışmalar tamamlandıktan sonra 1960 yılında dünya pazarına sunuldu. 1963 yılında diazepam onu takip etti.

Benzodiazepinler, beyinde bulunan özel reseptörler (gama aminobutirik asit GABA reseptörleri) üzerine etkilidirler. Bu reseptörler en çok serebral korteks, hipotalamus, serebellum, korpus striatum ve medulla da bulunurlar. Vücudun diğer periferik organlarında, merkezi sinir sistemindeki nonnöral dokularda ve plazma proteinleri üzerinde de benzodiazepinlerin yüksek afinite gösterdikleri bağlanma bölümleri vardır. Benzodiazepinler reseptöre bağlanırlar ve gama amino butirik asidin klor kanalları üzerinde olan etkisini değiştirirler ve klorun hücre içine girmesini sağlarlar. Bu hücrenin sabit membran potansiyelini artırır ve hücreyi herhangi bir uyarıya karşı refrakter hale getirir. Benzodiazepinler gama amino butirik asidin etkisini bu şekilde değiştirerek santral sinir sistemindeki bazı önemli yolları inhibe ederler. Benzodiazepin reseptörünün doğal bağı bilinmemektedir. Son zamanlarda santral anksiyojenik nörotransmitterlerin salgılandığı, bunun anksiyete ve konvülsiyona sebep olduğu ve bunun benzodiazepine ile antagonize olabildiği tezi ileri sürülmüştür. Bu maddelere “ invers agonists ” ters agonistler denmektedir. Ayrıca hem inhibitor hem de stimulator etki gösteren maddeler tanımlanmış ve "parsiyel agonist" olarak isimlendirilmişlerdir.

Benzodiazepin reseptörlerine etki eden beş gruptan söz edilebilir;

- 1-Agonistler (benzodiazepinler)
- 2-Parsiyel agonistler
- 3-İnvers agonistler
- 4-Parsiyel invers agonist
- 5-Antagonistler (flumazenil)

Flumazenil ilk dört grubun hepsinin etkilerini antagonize eder. Farmakodinamik olarak benzodiazepinler birbirinin aynıdır ve aralarındaki fark farmakokinetik özelliklerine ve etkilerinin gücüne bağlıdır. Terapötik indeksleri geniş ve çok yüksek dozlarda bile ciddi yan etki veya ölüm çok nadir olarak görülür. Bütün benzodiazepinler doza bağlı olarak etki spektrumu gösterirler.

Benzodiazepinlerin beş temel etkileri vardır:

- 1- Anti-anksiyete
- 2- Sedasyon
- 3- Antikonvülzan etki
- 4- Kas gevşemesi
- 5- Amnezi

- **Anti-anksiyete:** En düşük dozda bile anksiyolitik etki görülür, fakat ciddi anksiyete ve panik durumlarında, sedatif veya hipnotik doza ulaşmak gerekir.

- **Sedasyon:** Spontan aktivitenin azalmasıyla beraber hastada stimülasyonlara cevap vermede azalma vardır. Yüksek dozda uyku görülür, hatta ilaç hipnotik olarak popülarite sahibi olmaktadır. Küçük cerrahi girişimlerde ve bazı manipülasyonlarda (gastroskopi gibi), şuur kaybı olmadan sedasyon sağlamak amacıyla benzodiazepinler kullanılmaktadır. Diazepam ve midazolam intravenöz indüksiyon ajanı olarak da kullanılmaktadır.

- **Antikonvülzan etki:** Diğer sedatif-hipnotiklerin çoğu gibi benzodiazepinler de konvülfif aktiviteyi sonlandırmak için kullanılırlar. Klonazepam ve diazepam status epileptikusta kullanılabilir. Klonazepam ayrıca petit mal epilepside de kullanılmaktadır.

- **Kas gevşemesi:** Benzodiazepinler kas tonusunu azaltırlar. Bu spinal kordaki internöronlar üzerine olan etki sonucu olabilir. Bu etki küçük cerrahi girişimlerde cerrahi işlemi kolaylaştırabilir.

- **Amnezi:** Benzodiazepinler intravenöz verildikleri zaman antegrat amnezi oluştururlar. Diazepam ve midazolam verilmesinden sonra bu etki çok daha uzun süre devam eder ve altı saate kadar ulaşabilir. Oral veya intramusküler verildiklerinde gösterdikleri amnezik etki çok yüzeysel ve değişkendir. Amnezik etkinin mekanizması bilinmemektedir.

Benzodiazepinlerin yarı ömürlerinde çok farklılıklar vardır ve karaciğer hastalıklarında ve yaşlılarda daha da uzun olabilirler. Midazolam 2 saate kadar etkili olabilir diazepamın etkisi elli saate kadar çıkabilir.

Benzodiazepinlerin çoğu intramusküler kullanıldıklarında oral yoldan emildikleri kadar emilmezler. Bir istisna lorazepamdır. Lorezepam intramusküler uygulandığında hızlıca emilir.

Benzodiazepinlerin biotransformasyonları karaciğerde, atılımları ise başlıca böbrekler ile olmaktadır.

Benzodiazepinlerin yan etkileri, kullanımlarında dikkat etmeyi gerektirir. Arteriyel kan basıncında düşme görülebilir. Bu düşme normal kişilerde problem oluşturmazsa da yaşlı veya kardiyak hastalığı olanlarda ciddi sorunlar doğurabilir. Bu ilaçlar kalbin barorefleks kontrolünü engelleyerek, kardiyak depresyon yapabilirler. Başka bir ilaçla (örn. Morfin) kombine edildiğinde bu kardiyovasküler etkiler daha da ciddi olabilirler. Sonuçta, kan basıncı düşer, kardiyak debi ve periferik vasküler rezistans düşer, kalp hızı ise artar.

Benzodiazepinler solunum fonksiyonlarını da baskılayabilirler. Karbondioksit olan respiratuar cevabı deprese ederler. Bu etki ilaçlar intravenöz verildiğinde görülür ve özellikle diğer respiratuar depresanlarla verildiğinde daha da artar. Serebral oksijen tüketimi bu ilaçlar kullanıldığında azalır, serebral kan akımı azalır, intrakraniyal basınç düşer.

Benzodiazepinler volatil ajanların MAK'nı % 30 kadar azaltırlar. Etanol, barbitüratlar ve diğer santral sinir sistemi depresanları benzodiazepinlerin sedatif etkilerini potansiyalize ederler. Genel olarak preoperatif dönemde uygulanan benzodiazepinler, operasyon sonrası derlenmeyi geciktirmektedirler.

Benzodiazepin verilen hastalarda psikomotor fonksiyon bozukluğu görülebilir. Birkaç haftadan fazla kullanıldıklarında, ilaç kesildiği zaman yoksunluk semptomları görülebilir. Özellikle kısa etkili ilaçların uzun süreli kullanımlarında bağımlılık görülebilir.

Avantajları

- Selektif anksiyolitik etki oluşturmazlar.
- İleri derecede sedasyon, kardiopulmoner depresyon, bulantı ve kusma oluşturmazlar.
- Özellikle lorazepam, anterograd amnezik etki de gösterir.
- Benzodiazepinlerin oluşturduğu sedasyon Anexate (spesifik benzodiazepin antagonisti) tarafından reverse edilebilir.

Dezavantajları

- Uygulama yolları farklıdır. Diazem'in im enjeksiyonu absorpsiyonun yavaş olması nedeniyle ağrıya neden olur. Bu nedenle premedikasyonda oral yol daha uygundur. Midazolamın im uygulama ile absorpsiyonu çabuktur ve 30 dakikada maksimum etki seviyesine ulaşır. Etkisi 60 dakika sonra azalmaya başlar.

MİDAZOLAM

Walser tarafından 1975'te sentez edilen midazolam, imidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. İmidazol halkası midazolama avantaj oluşturan özellikler sağlar. Bu avantajların başlıcaları, düşük pH'lı sulu solüsyonlarda çözünürlük, solüsyonlarda stabilite ve hızlı metabolizmadır. Çoğu benzodiazepin, ileri derecede lipofilik ve hidrofobik olan nonpolar organik moleküllerden oluşur. Organik çözücülerde kolayca çözünür ve hücre membranlarından hızla diffüze olabılırlar ki, bu kan-beyin bariyerinden geçiş için önemlidir. Bununla beraber benzodiazepinlerin hidrofobik yapısı, organik çözücülerin istenmeyen lokal reaksiyonlara neden olabilmelerinden ötürü, iv ve im uygulamalarda sorunlar yaratmıştır. Midazolamın imidazol halkası, düşük pH düzeylerinde bir hidrojen iyonunun eklenmesine olanak sağlar. Midazolam bu nedenle düşük pH 'da suda çözünür olup stabil bir sulu solüsyon olarak hazırlanabilir. Fizyolojik pH 'da molekül bu yükünü kaybederek lipofilik hal alır. Bu nedenle midazolam vücuda girdikten sonra kan-beyin bariyerini, diğer lipofilik olan benzodiazepinlerin geçebildiği kadar kolayca geçebilir. Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif - hipnotik etkiye sahiptir. Diğer benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde gama- amino bitürik asit (GABA-A) reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotansmitter GABA'nın aktivitesini artırır[35]. Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türevdir. Maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solüsyonunun pH'sı 3,5-4'tür, intravenöz enjeksiyondan sonra vücuda girer girmez plazma tarafından pH tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer. Asidik ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Etkisi diazepamdan daha çabuk başlar ve daha kısa sürer.

Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest kısmındaki büyük etkilere yol açabilir. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezi etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra hemen (30-100 saniye) başlar. Oral verildiğinde mide - barsak kanalından çabuk absorbe edilir, karaciğerde % 50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar[36]. Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti etkin bir türevdir. Midazolamın ekstrahepatik metabolizması da vardır ve bu metabolitlerin hipnotik özelliği klinik açıdan önemli değildir[37].

Tiopental gibi, redistribüsyona uğrar. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1saat) ve bireyler arasında nispeten fazla değişiklik gösterir. Yaşlılar midazolama daha hassastırlar. Midazolamın eliminasyon hızı, uygulama yoluna bağlı olmaksızın yaklaşık olarak aynıdır.

Zira eliminasyon hemen hemen tamamen metabolizma hızına bağlıdır. Midazolamın plazmadaki yarı ömrü, yaşlılarda ve erkeklerde daha uzun olma eğilimindedir. Çeşitli hastalık durumlarında, örneğin böbrek ve karaciğer hastalıklarında büyük ölçüde uzayabilir, ayrıca etnik farklılıklar da söz konusudur.

Midazolamın etkileri kalitatif olarak diğer benzodiazepinler ile aynıdır. Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. EEG'de beyin sapı ve retiküler sistem aktivitesini bloke eder. Intravenöz verildiğinde antegrat amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur. Midazolamın anksiyete azaltabilirliği çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir[38, 39]. Böyle bir çalışmada 1 mg, 2 mg, 3 mg im. midazolamın anksiyolitik etkisi elektif ameliyat olacak 100 yaşlı hastada plaseboyla kıyaslanmıştır. Üç doz midazolam da yaklaşık aynı derecede azaltırken, plasebo alanlarda hiç değişiklik olmamıştır[39].

Midazolam genellikle kardiyovasküler sisteme diğer anestetik ajanlardan daha az olumsuz etki yapar. 0,15 mg/kg i.v. midazolam, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde, sistemik sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncını hafifçe düşürmüştür. Arteriyel kan basıncı, bundan sonra en az 20 dak. süreyle sabit kalmıştır. Kalp hızı, enjeksiyondan bir dakika sonra 13 atım/dak. kadar artmış ve normale dönmeyen önce, 5 dak. bu hızda kalmıştır. Bu artış sistemik arteriyel basınçta benzodiazepin ile düşüşe karşı gelişen baroreseptör refleks yanıtına bağlıdır. Kan basıncında azalma periferik vasküler rezistansta hafif düşmeye bağlıdır. Kardiyak debide minimal değişme gözlenir [40, 41, 42].

Sağlıklı bir kişide midazolam i.v. 0,075mg/kg dozda (düşük doz) karbondioksit cevap eğrisinde geçici ve önemli olmayan depresyona sebep olur. Fakat diğer santral sinir sistemi depresanları ile beraber kullanıldığında ciddi respiratuar depresyona yol açabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda midazolamın respiratuar depresan etkisi daha fazla olabilir.

Midazolam tiopental gibi genel anestezinin başlangıcında iv yoldan indüksiyon yapmak için kullanılabilir. Ayrıca kardioversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde intravenöz sedatif olarak kullanılır. Analjezi yapmaz. Oral yoldan verildiğinde çabuk başlayan ve kısa süren hipnotik etki oluşturur. Anestezi uygulamalarında midazolam büyük oranda diazepamın yerini almıştır. İntramusküler olarak etkili bir premedikasyon ilacıdır, fakat çoğunlukla küçük girişimlerde sedasyon sağlamak maksadıyla kullanılır. Yarı ömrü kısa, plazma eliminasyonu hızlı olduğu için yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı olarak infuzyon şeklinde kullanılabilir. Midazolam preoperatif medikasyonda en çok kullanılan benzodiazepindir. Sedasyon ve anksiyoliz sağlama, etkisinin çabuk başlaması (i.m. enjeksiyondan sonra 7,2

dak.), diazepamdan daha fazla amnestik olması premedikasyonda tercih edilmesinin sebepleridir.

Midazolam her hastada doz seçilerek uygulanmasına rağmen, genellikle 20 yaşlarda 0,07-0,15 mg/kg da efektif sedasyon sağlarken, artan her dekadta yaklaşık % 17 azaltılarak verilmelidir. Midazolam premedikasyonda kullanıldığında intramuskuler doz 0,05-0,13 mg/kg olarak uygulanır. Auram ve ark. 0,075 mg/kg'lık bir doz kullanılarak, midazolamın sedatif etkilerinin injeksiyondan sonra 15 dak. içinde görülebileceğini ve 45 dakikada maksimal düzeye vardığını tesbit etmişlerdir[43]. Preoperatif premedikasyonda oral yoldan 0.5mg/kg olarak kullanımı önerilmektedir[44]. Anestezi indüksiyonda 0,03-0,06 mg/kg ile şuur kaybı sağlanabilir. Bazı ülkelerde tablet formu da mevcuttur ve gece sedasyon için kullanılabilir.

Yaşlılar midazolama karşı daha hassastırlar ve etkinin başlaması yavaştır. Dolayısıyla yanılarak doz aşılabılır. Özellikle yoğun bakım uygulamalarında hastanın iyi takip edilmesi gerekir, beklenenden daha fazla etki ve yan etki görülebilir. Araştırmaların sağlıklı insanlar ve gönüllüler üzerinde yapıldığı akıldan çıkartılmamalıdır.

Midazolamın, cerrahi sonrası bulantı ve kusma insidansına etkisi yoktur. Bulantı ve kusmayı etkilemez. Kardiyovasküler, respiratuar ve psikomotor depresyon midazolam kullananlarda dikkate alınması gereken yan etkileridir[45].

Midazolam, parenteral olarak intravenöz, intramuskuler yollardan uygulanabildiği gibi oral, intranazal, rektal, sublingual yollardanda uygulanabilir. Bu uygulama yerlerinin etkinlik ve güvenilirlikleri ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalara çok fazla rastlanmamaktadır. Kogan ve ark okul öncesi 119 elektif cerrahi yapılan çocukta randomize çift kör çalışmasında intranazal, oral, rektal, sublingual yolla premedikasyon amaçlı verilen midazolamın vakaların %75 inde güvenli anksiyolizis yaptığını göstermişlerdir [46].

BARBİTURATLAR

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbitüratlarda 2. karbondaki oksijen atomun yerini bir sülfür (S) atomu almıştır. Metoheksitalde oksijen atomu durur ancak 1. azottaki H atomunun yerine bir metil grubu (CH₃) bağlanır. Bu küçük kimyasal değişiklikler barbitüratın santral sinir sistemindeki etkisinin çabuk başlamasını ve kısa sürmesini sağlar. Tiyobarbitüratların diğer barbitüratlardan en önemli farkı budur.

Tiyopentalin % 2,5 luk solüsyonu alkalendir (pH = 10,6). Bu solüsyonun kazaen ven dışına enjeksiyonu irritasyona neden olur. Bu konsantrasyonun altındaki solüsyonlar venlerde daha az irritasyona neden olur ve intravenöz enjeksiyon önemli derecede ağrıya neden olmaz.

Metoheksitalin anestetik etkisi tiyopentalin 2 - 3 katıdır, bu nedenle % 1 - 2 lik solüsyonları kullanılır. Teorik olarak, fazla dilüe olan solüsyonlar, kazaen yapılabilecek olan bir subkütan veya intraarteriyel enjeksiyon olasılığı düşünüldüğünde, çok daha emin ve doku toksisitesi az olan solüsyonlardır.

Intravenöz uygulanan diğer barbitüratlar: Thiamylal, tiyopentalden biraz daha potentdir, ancak klinikte yaygın bir kullanım olanağı bulamamıştır. Tiyobutobarbital ve tiyalbarbital, tiyopentalden daha zayıf etkili barbitüratlardır ve çok daha yüksek konsantrasyonda kullanılmaları gerekir, bu da hem eriyebilirlik hem de venöz irritasyon problemine neden olur.

TİYOPENTAL

Tiyopentalin intravenöz uygulanmasını takiben santral sinir sistemindeki etkisinin başlangıç zamanı, fizikokimyasal özellikleri ile özellikle yüksek lipid eriyebilirliği ve pKa (pKa=7,6) değeriyle ilgilidir.

Tiyopentalin santral etkilerinin şiddeti ise dozla ilgilidir. Yüksek doz etki süresini uzatabilir. Tiyopentalin 3 - 5 mg / kg dozda uygulanması, 10 - 15 dakika süren bilinç kaybı ve 5 - 10 dakika süren bir anestetik devre oluşturur. Tiyopentalin etkisinin kısa olmasının nedeni ilacın beyinden diğer dokulara redistribüsyonudur. Yağ dokusunun tiyopentale afinitesi çok azdır. Bu nedenle yağ dokusunda tutulması uzun bir zaman alır. Çok kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır. Tiyopentalin hepatik metabolizması yavaştır, % 1'den azı değişmeden idrarla atılır. Majör metabolizma yolu oksidasyondur.

Tiyopentalin eliminasyon yarı ömrü 5 - 12 saattir. Vücuttan tümüyle atılımı hepatik metabolizmasına bağlıdır ve atılım hızı (clearance) 1,6 - 4,3 ml / kg / dk dır. Bu hız çok kısa etkili bir ilaç için uzun bir süre sayılır.

OPIOİD ANALJEZİKLER

Premedikasyonda opioid kullanımı analjezi ihtiyacına bağlıdır. Ama yine de narkotik analjezikler yaygın olarak premedikasyon kombinasyonlarında yer almaktadırlar. Bunun sebebi analjezi ile beraber sedasyon etkilerinden yararlanmaktır. Gerçekten opioidler sedasyon sağlarlar, ama iyi anksiyolitik ajan değildirler. Ağrı olmadığında disfori yaparlar. Uzun etkilerinden dolayı anestezi sırasında ve postoperatif periyodun erken safhalarında analjezik etkiler görülür. Premedikasyonda en sık kullanılan narkotikler morfin ve dolantindir. Fentanilin etkisinin başlangıcı ve etki süresinin uygun olmaması nedeniyle premedikasyonda kullanımı önerilmez.

Opioidlerin yan etkileri dikkatli takip gerektirir

- 1.Solunum depresyonuna sebep olurlar
- 2.Kusma ve bulantı: Medulladaki kemoreseptör trigger bölgenin uyarılmasına bağlıdır. Bu sebeple opioidler premedikasyonda her zaman skopolamin fenotiyazinlerden biri veya droperidol gibi bir antiemetik ajanla beraber kullanılmalıdır
- 3.Ortostatik hipotansiyon
4. Oddi sfinkterinde spazm yaparlar, sağ üst kadrın ağrısı görülebilir
- 5.Morfin, histamin salınımına yol açar ve astım hastalarında kontrendike olarak görülür
- 6.Pruritis
- 7.Mide boşalmasını geciktirirler.

Premedikasyonda opioid kullanılması şu durumlarla sınırlıdır

- 1.Preoperatif ağrının giderilmesi
- 2.Rejyonel anestezi için
- 3.Endotrakeal entübasyona kardiyovasküler cevabın azaltılması, (örn. Hipertansiyon öyküsü olanlar)
- 4.Postoperatif dönemde ağrılı olacağı tahmin edilen insizyonlu operasyonlar (örn. sternotomi)

KETAMİN

Ketamin'in santral sinir sisteminde, spinal korddaki polisinaptik refleksleri bloke etmek ve beyin seçilmiş bölgelerinde eksitator nörotransmitterlerin etkilerini inhibe etmeyi içeren pek çok etkisi vardır. Barbituratlar tarafından oluşturulan retikuler aktive edici sistemin depresyonunun aksine ketamin fonksiyonel olarak talamusu (duyusal impulsları retikuler aktive edici sistemden serebral kortekse iletir) limbik korteksten (duyuların farkında olunması ile ilişkilidir) "disosiyate" eder[47]. Beynin bazı nöronları inhibe olsa da, diğerleri tonik olarak eksite olur. Klinik olarak bu disosiyatif anestezi durumu hastaların şuurlu gibi görünmesine (örn. Göz açma, yutkunma, kas kasılması) ancak duyusal imputu değerlendirememesine ve buna yanıt verememesine yol açar. Etaminin bir NMDA (N-metil -D-aspartat) reseptör (bir glutamat reseptör subtipi) antagonisti olduğu gösterilmiştir.

Ketamin fensiklidinin yapısal analogudur. Fensiklidinin 1/10'u kadar potent olmakla birlikte, Fensiklidinin psikometrik etkilerinin çoğuna sahiptir. Ketamin subterapotik dozlarda bile halusinojenik etkiye sahip olabilir. Bir izomerinin ([S+]'ye karşılık [R-]), artmış anestezik potens ve azalmış psikometrik yan etkilerinin olması stereospesifik reseptörlerinin varlığını düşündürür.

Ketamin oral, rektal, intravenöz veya intramuskuler yolla uygulanabilir. Oral yolla uygulandığında 4-6mg/kg, rektal yolla uygulandığında 6mg/kg, intravenöz yolla uygulandığında 1-2mg/kg, intramuskuler uygulandığında 3-5mg/kg dozlarında uygulanır. İntramuskuler uygulandığında 10-15 dakika içerisinde tepe plazma düzeylerine ulaşır.

Ketamin tiyopentale oranla yağda daha fazla oranda çözünür ve proteine daha az bağlanır; fizyolojik pH'da eşit oranda iyonize olur. Bu özellikler, serebral kan akımı ve kalp debisinde ketamine bağlı artışla birlikte, beyin tarafından ilacın hızla alınmasına ve takiben yeniden dağılımına yol açar. Dağılım yarılanma ömrü 10-15dk'dır.yine uyanma periferik kompartmalara yeniden dağılımına bağlıdır.

Ketamin karaciğerde bir kısmı anestezik aktiviteye sahip olan (örn.Norketamin) pek çok metabolite dönüştürülür. Tekrarlanan dozlarda ketamin uygulanan hastalarda gelişen tolerans kısmen hepatik enzim indüksiyonu ile açıklanabilir. Karaciğer tarafından yüksek oranda alınması (hepatik ekstraksiyon oranı 0.9) ketamin göreceli olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü (2 saat) açıklar.

Biyotransformasyonun son ürünleri böbreklerden atılır.

Ketaminin Organ sistemlerine etkileri

A.Kardiyovasküler

Diğer anestezi ajanlarından tamamen farklı olarak ketamin arterial kan basıncı kalp hızı ve kalp debisini artırır. Bu indirekt kardiyovasküler etkiler, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncında ve miyokard işindeki artış eşlik eder. Bu nedenlerden dolayı koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arterial anevrizmaları olan hastalarda ketaminden sakınılmalıdır. Yüksek dozlarda ketaminin muhtemelen kalsiyum geçişinin inhibisyonuna bağlı olan direkt miyokardiyal depresyon etkileri, sempatik blokaj (örn: spinal kord kesisi) veya katekolamin depolarının tükenmesi (son dönem şok) ile ortaya çıkmaktadır[47]. Diğer taraftan ketaminin indirekt uyarıcı etkileri akut hipovolemik şoktaki hastalar için çoğu kez yararlıdır.

B.Respiratuar

Ketaminin alışılmış indüksiyon dozları ile ventilasyonun sürdürülmesi çok az etkilenirken, hızlı intravenöz bolusla uygulanması veya opioidlerle birlikte verilmesi durumunda apne oluşturabilir. Ketamin potent bir bronkodilatör olduğundan astmatik hastalarda iyi bir indüksiyon ajanıdır. Üst hava yolu refleksleri önemli ölçüde intakt kalmasına rağmen aspirasyon pnömonisi için yüksek risk taşıyan hastalar entübe edilmelidir. Ketamin ile oluşan aşırı tükürük salgısı antikolinergik bir ajan ile premedikasyon yapılarak azaltılabilir.

C.Serebral

Kardiyovasküler etkilere uygun olarak ketamin serebral oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve kafa içi basıncını artırır. Bu etkiler ilacın kafa içinde yer kaplayan lezyonları olan hastalardaki kullanımını kısıtlar. Miyoklonik aktivite, yüzey EEG’de açıkça görülmeyen subkortikal elektriksel aktivite artışı ile ilişkilidir. Çocuklarda ve benzodiyazepinlerle premedikasyon yapılanlarda anesteziden uyanma ve derlenme sırasında istenmeyen psikometik yan etkiler (örn: ilizyonlar, rahatsız edici rüyalar ve deliryum) daha nadir görülür. Analjezi, amnezi ve bilinçsizlik sağladığından ketamin non-volatil ajanlar içerisinde tam bir anestezi olmaya en yakın olanıdır[47].

İlaç Etkileşimleri

Non-depolarizan kas gevşeticilerin etkileri ketamin ile potansiyalize olur. Teofilin ve ketaminin kombinasyonu hastaları nöbetlere hazırlayabilir. Diazepam ketaminin kardiyovasküler etkilerini hafifletir ve eliminasyon yarı ömrünü uzatır. Propranolol, fenoksibenzamin ve diğer sempatik antagonistler, ketaminin direkt miyokardiyal depresan

etkilerini ortaya çıkarırlar. Halotanla ve daha az oranda da diğer volatil anesteziklerle anestezi uygulanan hastalara verildiğinde ketamin, miyokardiyal depresyon oluşturur. Lityum ketaminin etki süresini uzatabilir.

Ketamin yaygın olarak intravenöz ve intramuskular kullanılmakla beraber oral, intranazal, rectal ve bukkal kullanımı da mevcuttur. Anestezi indüksiyonunda intravenöz 0.5-2mg/kg, intramuscular 4-6mg/kg dozlarda kullanılır. Sedatif etki için 0.2-0.8mg/kg intravenöz, 2-4mg/kg intramuskular ve 3-10mg/kg oral kullanımı önerilmektedir[44].

ANTİKOLİNERJİK AJANLAR

Antikolinerjik ajanlar içinde Anestezide yaygın olarak kullanılan üç ilaç vardır;

1-Atropin

2-Skopolamin

3-Glikopironium

Bu ilaçlar asetilkolinin muskarinik etkilerini inhibe ederek etki gösterirler.

Atropin ve skopolamin tersiyer aminler olup lipid membranları geçebilirler. (örn: kan-beyin bariyeri, plasenta, gastrointestinal yol). Bunun tersine glikopironium sadece periferik kolinerjik reseptörlere etkilidir.

Glikopironium kuaterner amindir, kan-beyin bariyerini geçemez ve barsaklardan emilmez. Atropin barsaklardan emilimi çok az miktarda gerçekleşir ve bu mide içeriği, pH ve motilite ile yakından ilgilidir. Bu üç ilaç, kolinerjik reseptörler üzerine olan antagonistik etkilerinin farklılığıyla birbirlerinden ayrılırlar. Standart klinik dozlarda skopolaminin antisiyalojik etkisi atropininkinden daha fazladır, kardiyak vagal reseptörler üzerine etkisi daha azdır.

Skopolamin sedatif ve amnezik etki gösterir ve atropinin tersine yüksek merkezlerde stimülasyona yol açmaz. Skopolamin yaşlılarda (60 yaş üstü) disfori ve huzursuzluğa sebep olur. Glikopironiumun santral etkisi yoktur, etkisi daha uzun sürer ve kalp hızı üzerinde atropinden daha az değişiklik yapar.

Antikolinerjik uygulanımı için en önemli nedenler

- 1) Antisiyalog etki oluşturmak.
- 2) Sedatif ve amnezik etki sağlanması.
- 3) Refleks bradikardinin önlenmesi.
- 4) Gastrik H⁺ iyonu sekresyonunu azaltmak olarak açıklanabilir.

Yan etkileri

- 1) Santral sinir sistemi toksisitesi (santral antikolinerjik sendrom)
- 2) Aşağı ösefagial sfinkterde gevşeme. 3) Kalp hızı değişiklikleri
- 4) Midriazis ve siklopleji
- 5) Vücut ısısının artması
- 6) Hava yolu sekresyonlarının kuruması
- 7) Fizyolojik ölü mesafede artma

ANTİHİSTAMİNİK AJANLAR

Bu ilaçlar premedikasyonda sedatif ve antiemetik etkilerinden dolayı kullanılırlar. Örneğin prometazin + dolantin kombinasyonu dolantinın solunum depresif etkisini artırmaz ancak sedatif etkisini artırır.

Difenhidraminin (0,5 - 1 mg po / im) Cimetidin (4 - 6 mg / kg oral) ile kombine edilerek premedikasyonda verilmesi kronik atopili hastalarda intraoperatif allerjik reaksiyonlara karşı iyi bir profilaksi sağlar.

H1-reseptör antagonisti (difenhidramin) ile H2-reseptör antagonistinin (cimetidin) kombinasyonu sonucu periferik reseptörler işgal edilerek herhangi bir ajanın oluşturacağı histamin salınımına bağlı klinik belirtiler azaltılıp önlenabilir.

MİDE ASİDİ AZALTARAK ASPİRASYON RİSKİNİ AZALTAN İLAÇLAR HİSTAMİN H2 RESEPTÖR ANTOGONİSTLERİ

Histamin H2 reseptör antagonistleri (simetidin, ranitidin) histaminin artırdığı yüksek H⁺ iyonu konsantrasyonuna sahip gastrik sıvı sekresyonunu önlerler. Preoperatif devrede kullanılmaları gastrik pH'nın artmasına neden olur. Gastrik sıvı pH'sının 2,5'un üstünde olması arzu edilir, pH'nın 2,5'un altında olması halinde oluşan bir sıvı aspirasyonu ciddi aspirasyon pnömonisine neden olur.

İndüksiyondan 1 - 1,5 saat önce oral 300 mg simetidin uygulanması hastaların % 80 inde gastrik sıvı pH'sının 2,5'un üstüne çıkmasını sağlar.

H2 reseptör antagonistlerinin premedikasyonda rutin uygulanması önerilmiştir. Simetidin kronik kullanımında santral sinir sistemi depresyonu ve sitokrom P-448 ve P-450 enzimlerini inhibe ettiği ve bu enzimlerle metabolize olan birçok ilacın eliminasyonunu bozduğu gösterilmiştir. Ranitidin santral sinir sistemi depresan etkisi ve karaciğer mikrozomal enzimleri üzerindeki inhibitör etkisi simetidinden daha azdır.

H2 reseptör antagonistleri kusma ve regurgitasyonda etkisizdir.

SEVOFLURAN

Sevofluranın fiziksel özellikleri renksiz, oda sıcaklığında patlayıcı olmayan, hoş kokulu bir ajandır. Kaynama noktası 58.5 °C'dir. Sature edilmiş kaynama basıncı 20 °C'de 160 mm Hg'dır ve geleneksel vaporizatörlerle uygulanabilir. Kan/gaz eriyebilirlik katsayısı 0.69dur. Bu değer, izofluranın yarısı; halotanın ise dörtte biri kadardır. Bir gaz, kanda ne kadar çok çözülürse, kan/gaz eriyebilirlik katsayısı o kadar yüksektir. Kan/gaz eriyebilirlik katsayısı yüksek gazlarda indüksiyon ve derlenme gecikir. Halotan ve izoflurandan farklı olarak, sevofluranın kan/gaz eriyebilirliği yaşla değişmez.

Kan/Gaz eriyebilirlik katsayısı, etkin anestezi düzeyine hızla ulaşılabilirliğini gösterir. Aynı şekilde sevofluranın eliminasyonu da çabuktur. Karaciğerde, sitokrom p450 2E1 enzimi tarafında metabolize edilir. Organik florür iyonları ve organik florür metaboliti hexafluoroisopropanol (HFIP) açığa çıkar. HFIP, glukuronik asit konjugasyonu ile HFIP-glukuronid aside dönüştürülerek, idrarla atılır. HFIP'nin toksik olduğna dair bir kanıt yoktur.

Tüm anestezik ajanlarda olduğu gibi farklı organ sistemlerinde değişik etkileri vardır. Primer anestezik etkisi açıklanamamıştır. Presinaptik ve postsinaptik etkileri vardır; potansi lipid çözünürlük ile ilişkilidir.

Santral Sinir Sistemi etkileri

Sevoluran ve izofluran, doza bağımlı olarak EEG'de benzer değişikliklere yol açarlar, sevofluranla epileptik aktivite değişiklikleri bildirilmiştir. Hayvan deneyleri izofluranda olduğu gibi sevofluranda da serebral kan akımı ve intrakranial basınçta değişiklikler olduğunu, fakat her iki ajanın da serebral metabolik hızı önemli derecede azalttığını göstermiştir. Svofluran anestezisi sırasında karbondioksit yanıt ve serebral otopregülasyon korunur.

Respiratuvar etkileri

Doza bağımlı olarak solunum dakika ventilasyonu azalır, karbondioksit yanıt deprese olur. Karbondioksit yanıtındaki azalma halotandan biraz daha fazladır. Tidal volüm azalır, solunum sayısı artar. Bu kompanzasyon için değildir. Havayollarına iritan değildir.

Kardiyovasküler etkiler

Kalp hızı stabildir, taşikardiye yol açmaz. Kardiyak debi ve sistemik vasküler direnç üzerine etkileri izoflurana benzer. Doza bağlı sistemik vasküler dirençte azalma ve doza bağlı olmayan pulmoner arter basınç azalması gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde kalsiyum kanallarını etkileyerek iyokardiyal depresyona neden olduğu gösterilmiştir. Halotanın aksine miyokardı katekolmainlere duyarlı kılmaz. Koroner vazodilatör etkisi izoflurandan daha azdır. Koroner çalma sendromuna yol açmaz. İskemik ya da diğer kardiyak yan etkileri izoflurandan

farklı değildir. End-tidal konsantrasyonun ani artırılması halotan ve desfluranda olduğu gibi sempatik kökenli kardiyovasküler stimülasyona neden olmaz.

Nöromusküler etkileri

Diğer volatil anestezikler de olduğu gibi, sevofluran da nöromusküler ajanların etkilerini potansiyalize eder. Sevofluran, % 4.53 end-tidal konsantrasyonda erişkin hastaların %50'sinde endotrakeal entübasyona yanıtı engeller. Çocukların da %50'sinde %2.69-2.83 konsantrasyonda entübasyona yanıtı engeller.

İlaç etkileşimleri

Nöromusküler blokerlerle etkileşirler. Sevoflurana eklenen %67 N₂O, MAK'ı %1.71'den 0.66'ya düşürür. Opioidler MAK'ta düşmeye neden olur. Nicadipin kullanan hastalarda kan basıncında başlangıç düşüşü daha fazladır. Sevofluranın hayvanlarda karaciğer kan akımını düşürdüğü iddia edilmektedir, bu da verapamil ve lidokain gibi ajanların eliminasyonunu geciktirir.

Tolerans

Sevofluran, büyük oranda invitro metabolize edilir, doku solubilitesi düşük olduğu için invivo metabolitleri önemli değildir. Malign hipertermiyi tetikleyebilir.

Nefrotoksisite

Sevofluran, inorganik florür iyonları ve HFIP üretimine neden olur. Serum inorganik flor düzeyleri 50 micromol/L'den fazla olursa sevofluran da toksisiteye neden olabilir. Sevofluranın metaboliti olan A-bileşiği de nefrotoksositeye neden olabilir. Düşük akımlı kapalı sistemlerin kullanılması bileşik-A'nın baralaym ile daha fazla etkileşmesine neden olacaktır. Ancak sevofluranın uzun süre kullanımı ile renal hasar oluştuğuna dair kesin bir kanıt yoktur; ancak taze gaz akımının 2L/dakika'dan yüksek olması daha güvenceli görünmektedir.

Hepatotoksisite

Hepatik nekroz, volatil anesteziklerle nadir törülen fakat fatal sonuçlanan bir komplikasyondur. Halotan, izofluran, enfluran ve desfluran trifluoroaetyl (TFA) halid üretimine yol açar. Sevofluran TFA üretimine neden olmaz. Sevofluranın 4 saat 1.25 MAK'ta kullanılmasının serum transaminazlarında değişikliğe yol açmadığı kanıtlanmıştır.

Anestezi indüksiyonu

Sevofluranın fiziksel özellikleri anestezi indüksiyonu için çok uygundur. Hoş kokusu, kan /gaz eriyebilirlik katsayısı ve iritan olmaması ajanı indüksiyonda tercih sebebi kılar. Laringeal maske yerleştirilmesi sevofluranda, halotana göre daha kısa zamanda olur.

Sevofluranın %8 konsantrasyonu ile yapılan indüksiyon, halotanın %5 konsantrasyonuna göre çocuklarda daha fazla memnuniyete neden olmuştur.

Günübirlik hastalarda uygulanması

Günübirlik hastalarda ideal ajan stabil anestezi ve hızlı derlenme sağlamalı; bulantı ve kusmaya neden olmamalıdır. Sevofluran hızlı indüksiyon ve derlenme sağlaması ile bu özelliklere uygundur. İzofluran'a göre daha çabuk psikomotor derlenme sağlanmakta, daha az somnolans gözlenmekte ve bulantı kusma insidansı da daha düşük olmaktadır. Bulantı, kusma da halotana göre daha az sıklıkla gözlenmektedir. Diğer çalışmalarda da sevofluranla derlenmenin, halotana göre daha kısa zamanda olduğu bildirilmiştir, ancak bu çabuk derlenme beraberinde ajitasyonu da getirmektedir.

Sonuç olarak Sevofluran, birçok yönüyle ideal bir anestezi olarak görülmektedir. Anestezi indüksiyonunda çocuklarda halotana tercih edilmektedir. Uzayan girişimlerde bile kinetik özellikleri çabuk derlenmeye olanak vermektedir. Bileşik-A₂'nin karbondioksit absorberları ile etkileşimi hala bir sorun olarak devam etmektedir, ancak 2L/dakika üzerinde taze gaz akımı ile bu yan etki önlenmektedir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD bünyesinde Çocuk Cerrahisi AD, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi AD ve Üroloji AD ameliyathanelerinde genel anestezi altında ameliyat edilecek 2-12 yaşları arasında ASA-1 ve ASA-2 grubu 120 olguda gerçekleştirildi.

Çocukların 2 yaşından küçük ve 12 yaşından büyük olması, ASA I ve II grubu dışında kalması, ameliyatın 15 dakikadan kısa veya 90 dakikadan uzun olma olasılığı, laparotomi veya torakotomi planlanıyor olması, ameliyatın acil olması, ketamin ve midazolam'a veya komplikasyonlarda kullanılacak ilaçlara karşı allerji hikayesinin varlığı, bilinen renal, hepatik, akciğer ya da kalp hastalığı varlığı, nöromusküler hastalığı olanlar, mental retarde olanlar, midazolam'ın etkinliğini değiştirecek ilaç kullananlar (antipsikotik, anksiyolitik/sedatif, antidepresan, narkotik analjezik, antiepileptik ve sedatif antihistaminik vb. ilaçlar) çalışma için aydınlatılmış onam alınmamış olanlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Çocuklar ameliyattan 30 dakika önce premedikasyon odasına alınarak adı, soyadı, protokol numarası, yaşı, kilosu, cinsiyeti, yapılacak ameliyatın adı ve hangi bölümde ameliyat edileceği kaydedildi. Sistolik-diastolik kan basıncı, kalp tepe atımı, SpO₂ değerlerinin ölçümü için premedikasyon odasında monitorize edilerek kaydedildi. Solumun sayısı dakika tutularak hesaplandı ve kaydedildi. Sedasyon ajitasyon skalası skoru (Tablo-1) izlenerek hesaplandı ve kaydedildi.

Kayıt sonrası sorumlu Anestezi uzmanının direktifi ile çalışmaya alınan çocuklar “mühürlü zarf yöntemi” ile randomize edilerek uzman Anestezi doktorunun hazırladığı içeriğinde vişne suyu ihtiva eden 10ml’lik numaralı şişelerde araştırmacının ve çocukların içeriğini bilmediği ilaç karışımını Çift Kör olarak çocuklara içirildi. İlaç karışımını içmeyi reddeden, içtikten sonra tüküren, öksüren veya kusan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Grup I (n=30): Oral 0.5mg/kg Midazolam ve Oral 3mg/kg Ketamin

Grup II (n=30): Oral 0,3mg/kg Midazolam ve Oral 4mg/kg Ketamin

Grup III (n=30):Oral 0.2mg/kg Midazolam ve Oral 5mg/kg Ketamin

Grup IV (n=30): Oral 6mg/kg Ketamin

Premedikasyon uygulamasından 5 dakika sonra her 5 dakikada bir 30 dakika boyunca sistolik-diastolik kan basıncı değerleri, kalp tepe atım sayıları, dakika solunum sayısı, %SpO₂ değeri, sedasyon ajitasyon skalası skoru kaydedildi. Premedikasyon işlemi başladıktan 30.

dakikada çocuklar ameliyathaneye aileden ayrılma skalası skoru ölçülerek (Tablo-2) transport edildi.

Ameliyathane odasına alınan çocuklar sistolik-diastolik kan basıncı, kalp tepe atımı, %SpO₂ monitorize edildi. Anestezi İndüksiyonu öncesi sedasyon ajitasyon skalası skoru ve yüz maskesine tepki skalası skoru (Tablo-3) değerleri kaydedildi.

Anestezi İndüksiyonu maske ile sevofluran %8 ve Oksijen %100 azaltılarak, fentanyl 1mcg/kg ve mivacurium 2mg/kg uygulandı. Anestezi idamesinde sevofluran %2, Oksijen %50 ve NO₂ %50 kullanıldı.

Operasyon biterken N₂O ve sevofluran kapatılıp Oksijen %100 ile çocukların göz açma, öğürme, öksürme ve ağlama belirtileri ortaya çıkıncaya kadar beklenip ekstübe edildiler.

Derlenme odasına alınan çocuklar 0. ile 60. dakikalar arasında her 10dk'da bir modifiye aldrete skalası skorları değerleri kaydedildi. (Tablo-4)

Derlenme odasında takip edilen modifiye aldrete skalası skoru değeri 10'a (Tablo-5) ulaşınca hastalar servislerine transport edildiler.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19.0 for Mac programı kullanıldı. Parametrik dağılım özelliği gösteren nicel ölçümlerin karşılaştırılmasında Student T test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında dört gözlü düzende ki-kare testi, gereken durumlarda fisher's exact test kullanıldı. Sedasyon ajitasyon skalası skoru (SASS), aileden rahat ayrılma skalası skoru (AASS), yüz maskesine tepki skalası skoru (YMTS), modifiye Aldtere skalası (MAS) değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. SASS'nun zaman içindeki değişimi Friedman ANOVA ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalar Wilcoxon W testi ile yapıldı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi, P<0.05 anlamlı kabul edildi.

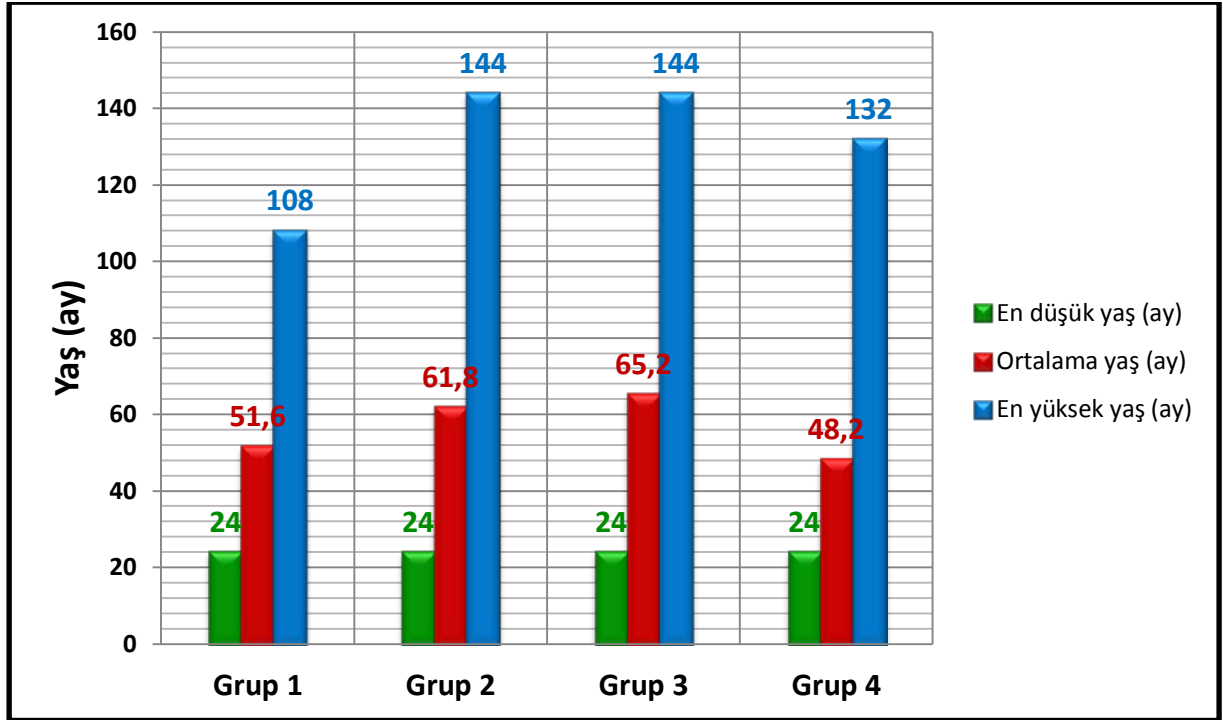
BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P>0,05$).

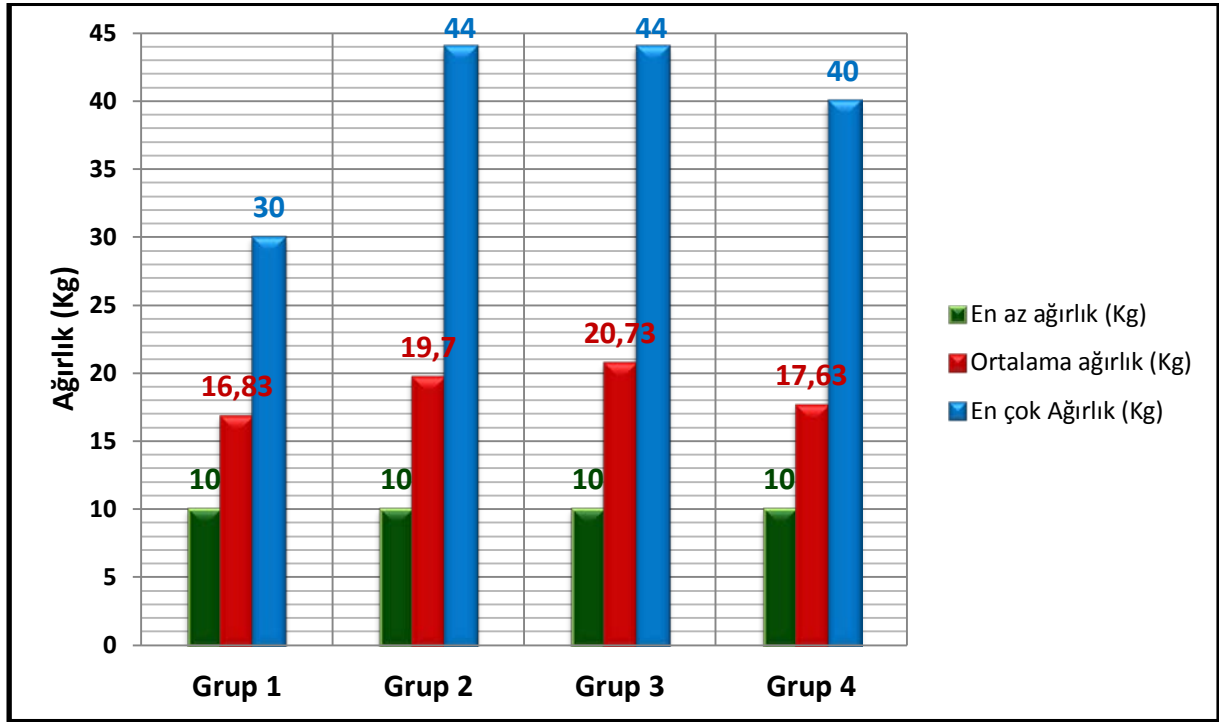
Tablo-5: Gruplara göre yaş, ağırlık, cinsiyet ve operasyonun yapıldığı bölümlerdeki hastaların dağılımları

	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	Grup3 (n=30)	Grup4 (n=30)	P
Yaş (ay)	51,6 ± 23,9 (24-108)	61,8 ± 31 (24-144)	65,2 ± 39,2 (24-144)	48,2 ± 25,8 (24-132)	0,1
Ağırlık (Kg)	16,8 ± 5,4 (10-30)	19,7 ± 7,7 (10-44)	20,7 ± 9,4 (10-44)	17,6 ± 6,8 (10-40)	0,16
Cinsiyet (K/E)	10/20	11/19	5/25	5/25	0,05
Ç.C./Üro./PRC	17/3/10	12/4/14	14/6/10	22/4/4	0,12

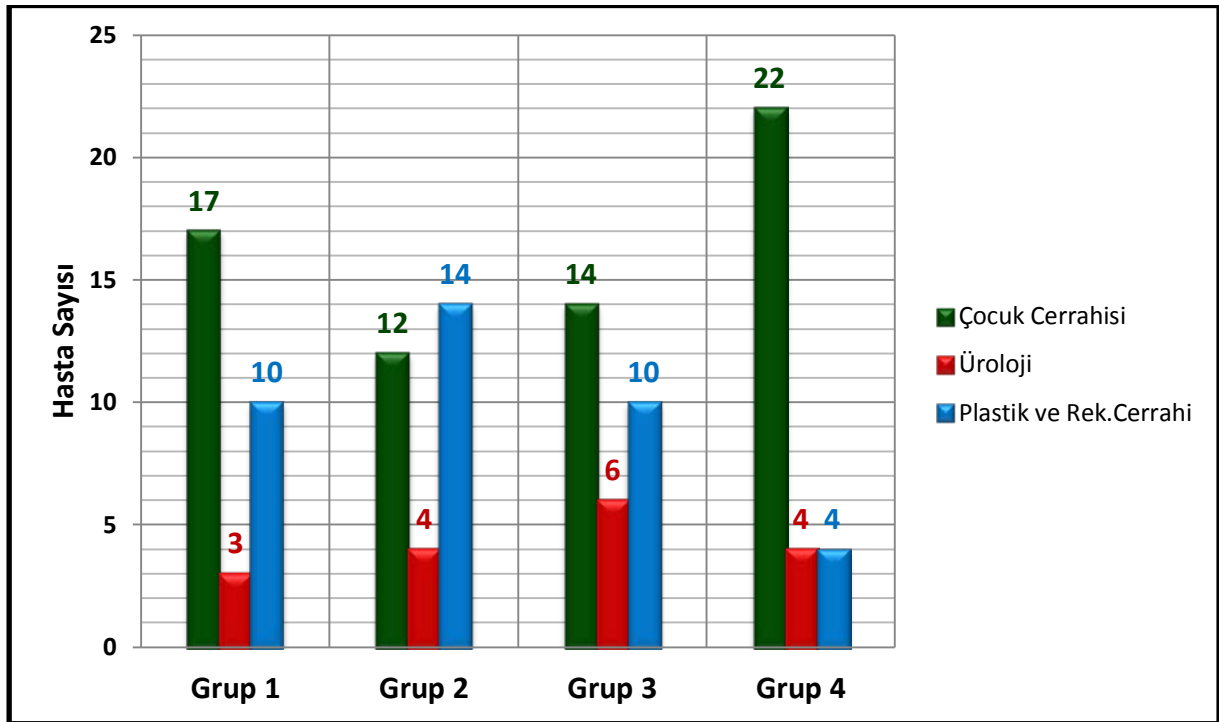
Grafik-1: Gruplara göre yaş dağılımı



Grafik-2: Gruplara göre ağırlık dağılımı



Grafik-3: Gruplara göre operasyonların yapıldığı bölümlerdeki hasta dağılımı



Sistolik kan basıncı açısından yapılan değerlendirmede ölçüm yapılan zaman dilimlerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0,05$).

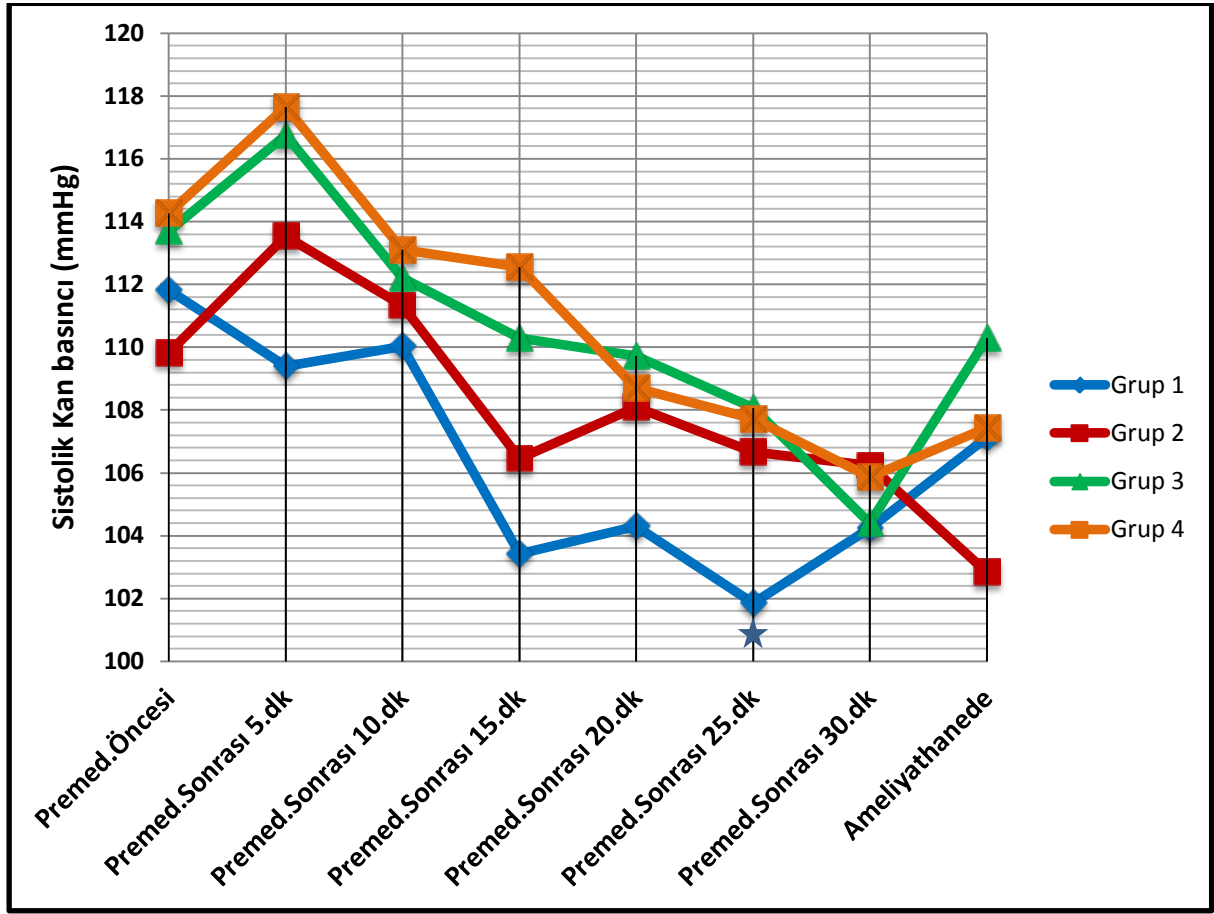
Grup içi yapılan analizlerde grup1’de 25. dakikada premedikasyon öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptanmıştır ($P<0,05$).

Tablo-6: Gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri dağılımları

	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	Grup3 (n=30)	Grup4 (n=30)	P
Premed. öncesi	111,8 ± 13,6	109,8 ± 16,4	113,7 ± 12,7	114,3 ± 15,9	0,645
Premed.sonrası 5.dk	109,4 ± 13,3	113,5 ± 16,4	116,8 ± 13,8	117,7 ± 16,8	0,144
Premed.sonrası 10.dk	110,0 ± 12,8	111,3 ± 15,5	112,2 ± 11,8	113,1 ± 16,0	0,857
Premed.sonrası 15.dk	103,4 ± 13,0	106,5 ± 16,0	110,3 ± 12,5	112,6 ± 13,8	0,059
Premed.sonrası 20.dk	104,3 ± 13,7	108,1 ± 15,6	109,7 ± 12,5	108,7 ± 16,9	0,511
Premed.sonrası 25.dk	101,9 ± 8,8 ★	106,7 ± 15,6	108,1 ± 9,9	107,7 ± 16,1	0,229
Premed.sonrası 30.dk	104,2 ± 9,0	106,2 ± 14,6	104,4 ± 10,4	105,9 ± 13,3	0,886
Ameliyathane	107,1 ± 12,7	102,8 ± 12,3	110,3 ± 15,1	107,4 ± 11,8	0,175
ANOVA	0,014	0,191	0,011	0,037	

★: Premedikasyon öncesi ile karşılaştırılınca $P<0,05$.

Grafik-4: Sistolik kan basıncının dört grupta zaman içindeki değişimi



★ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırılınca $P < 0,05$.

Diastolik kan basıncı açısından yapılan değerlendirmede ölçüm yapılan zaman dilimlerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0,05$).

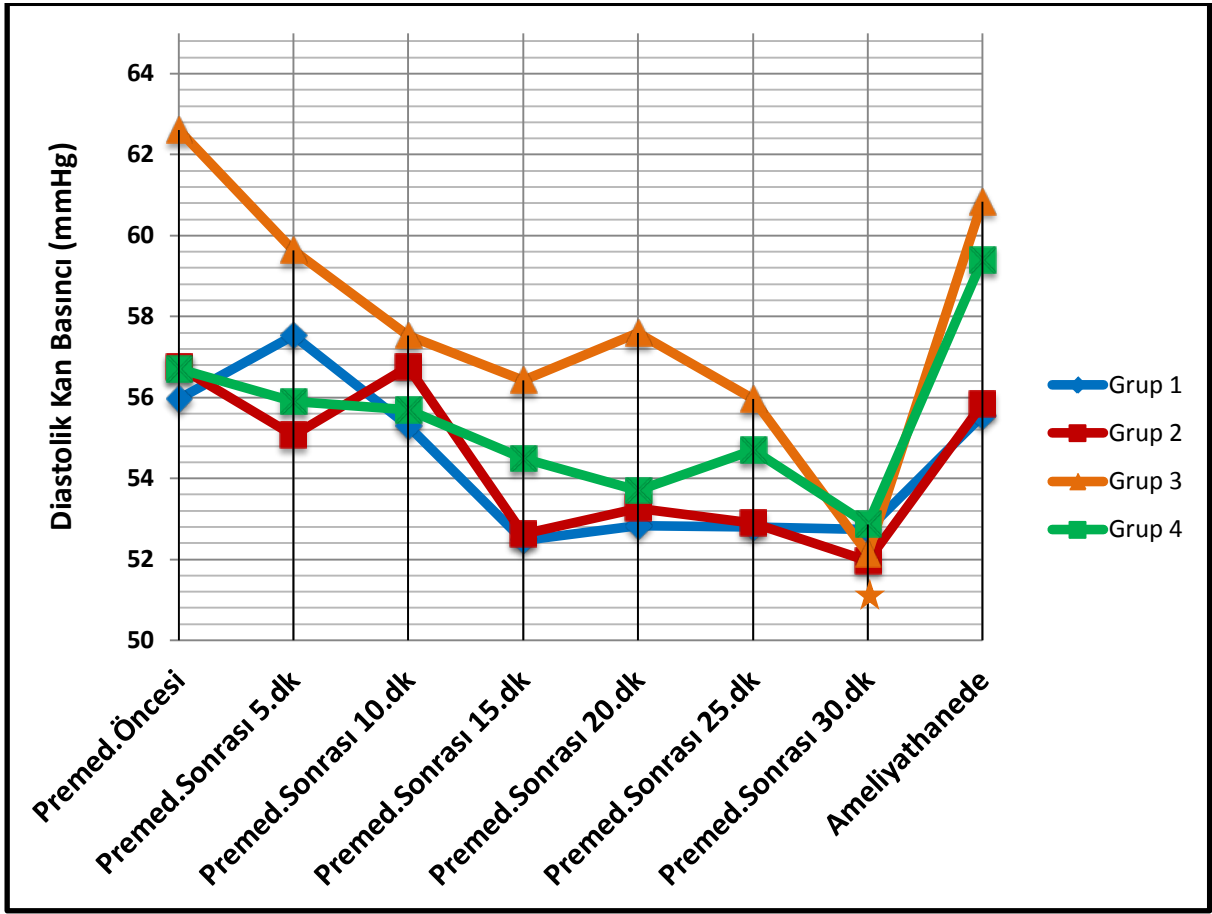
Grup içi yapılan analizlerde grup3'te 30. dakikada premedikasyon öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptanmıştır ($P<0,05$).

Tablo-7: Gruplara göre diastolik kan basıncı değerleri dağılımları

	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	Grup3 (n=30)	Grup4 (n=30)	P
Premed. öncesi	56,0 ± 13,7	56,8 ± 11,8	62,6 ± 12,8	56,7 ± 10,2	0,129
Premed. sonrası 5.dk	57,5 ± 10,5	55,1 ± 12,0	59,6 ± 13,4	55,9 ± 13,4	0,501
Premed. sonrası 10.dk	55,3 ± 10,7	56,8 ± 11,3	57,5 ± 12,3	55,7 ± 12,3	0,877
Premed. sonrası 15.dk	52,5 ± 9,2	52,6 ± 10,6	56,4 ± 8,9	54,5 ± 11,1	0,377
Premed. sonrası 20.dk	52,8 ± 8,7	53,3 ± 12,8	57,6 ± 10,3	53,7 ± 12,7	0,332
Premed. sonrası 25.dk	52,8 ± 7,1	52,9 ± 10,4	56,0 ± 10,9	54,7 ± 12,3	0,584
Sedasyon sonrası 30.dk	52,7 ± 9,8	52,0 ± 10,2	52,1 ± 9,1 ★	52,9 ± 11,8	0,983
Ameliyathanede	55,6 ± 10,7	55,8 ± 12,1	60,8 ± 11,3	59,4 ± 10,3	0,180
ANOVA	0,381	0,537	0,018	0,522	

★: Premedikasyon öncesi ile karşılaştırılınca $P<0,05$.

Grafik-5: Diastolik kan basıncının dört grupta zaman içindeki değişimi



★ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırılınca $P < 0,05$.

Kalp tepe atım sayısı açısından gruplar arasında ameliyathanedeki ölçüm dışında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu dönemde grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($P<0,05$).

Grup içi yapılan analizlerde grup 1’de 20. ve 25. dakikada; grup 4’te 20., 25. ve 30. dakikalarda premedikasyon öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptanmıştır.

Tablo-8: Gruplara göre kalp tepe atım sayısı değerleri dağılımları

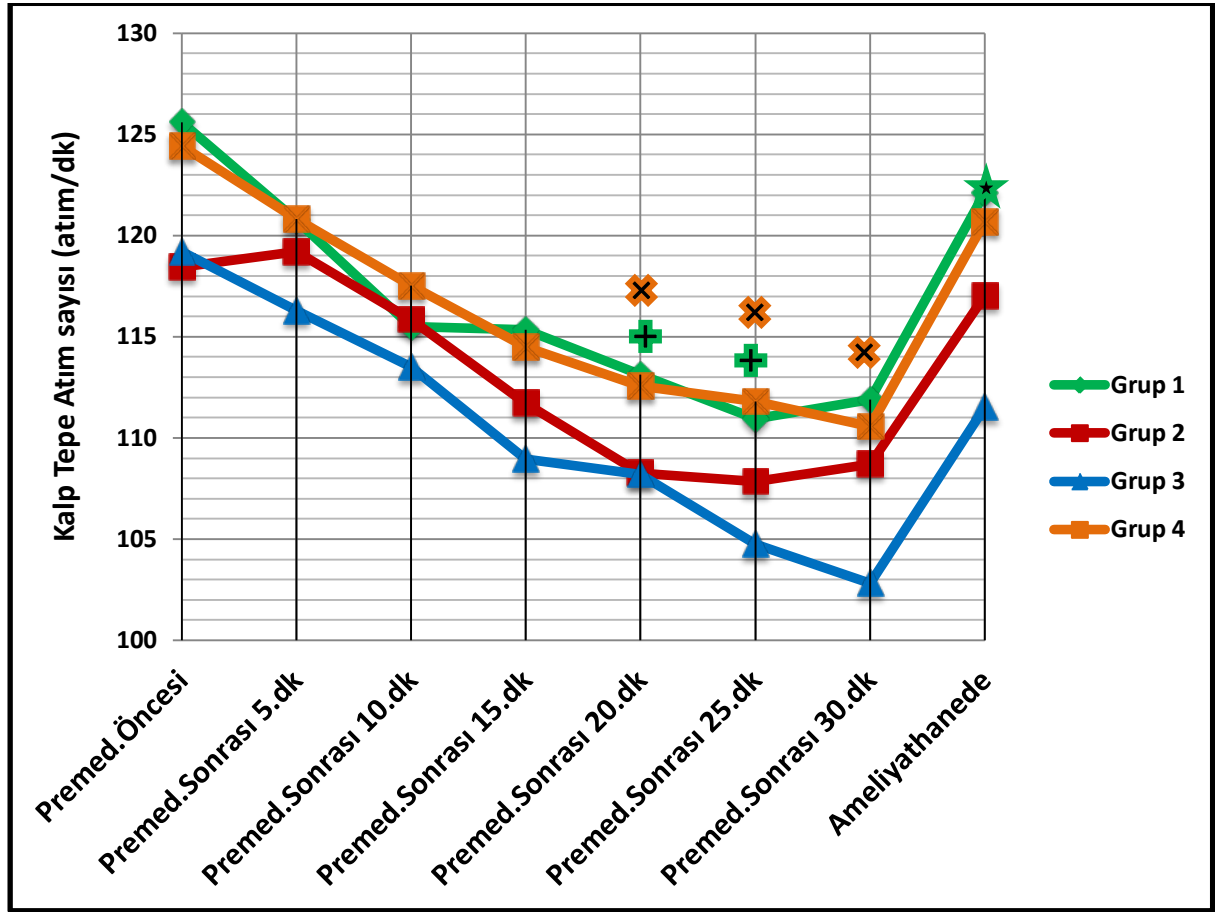
	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	Grup3 (n=30)	Grup4 (n=30)	P
Premed.Öncesi	125,6 ± 21,6 ⁺	118,5 ± 21,6	119,2 ± 14,5	124,4 ± 19,6 ^a	0,384
Premed.Sonrası 5.dk	120,8 ± 17,8	119,2 ± 21,2	116,3 ± 15,0	120,8 ± 15,9	0,729
Premed.Sonrası 10.dk	115,5 ± 13,8	115,9 ± 18,2	113,5 ± 16,4	117,5 ± 14,3	0,803
Premed.Sonrası 15.dk	115,3 ± 13,5	111,7 ± 15,6	109,0 ± 18,3	114,5 ± 13,2	0,364
Premed.Sonrası 20.dk	113,1 ± 2,1 +	108,3 ± 14,9	108,2 ± 17,0	112,6 ± 12,6 ×	0,372
Premed.Sonrası 25.dk	111,0 ± 3,2 +	107,9 ± 14,7	104,8 ± 6,0	111,8 ± 11,8 ×	0,199
Premed.Sonrası 30.dk	111,9 ± 3,7	108,7 ± 14,9	102,8 ± 16,7	110,6 ± 10,3 ×	0,068
Ameliyathanede	122,1 ± 15,2 ★	117,0 ± 14,9	111,5 ± 16,1	120,7 ± 16,3	0,047
ANOVA	0,01	0,026	0,01	0,01	

★ : Grup 3 ile karşılaştırıldığında $P<0,05$.

⊕ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında $P<0,05$.

⊗ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında $P<0,05$

Grafik-6: Kalp tepe atım sayısının dört grupta zaman içindeki değişiminin gösterimi



★: Grup 3 ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

✚: Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

✕: Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

SpO₂ açısından gruplar arasında yapılan değerlendirmede 15. ve 25. dakikalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir (P<0,05). Bu dönemde 3. ve 4. gruplar arasında fark anlamlı olarak saptanmıştır.

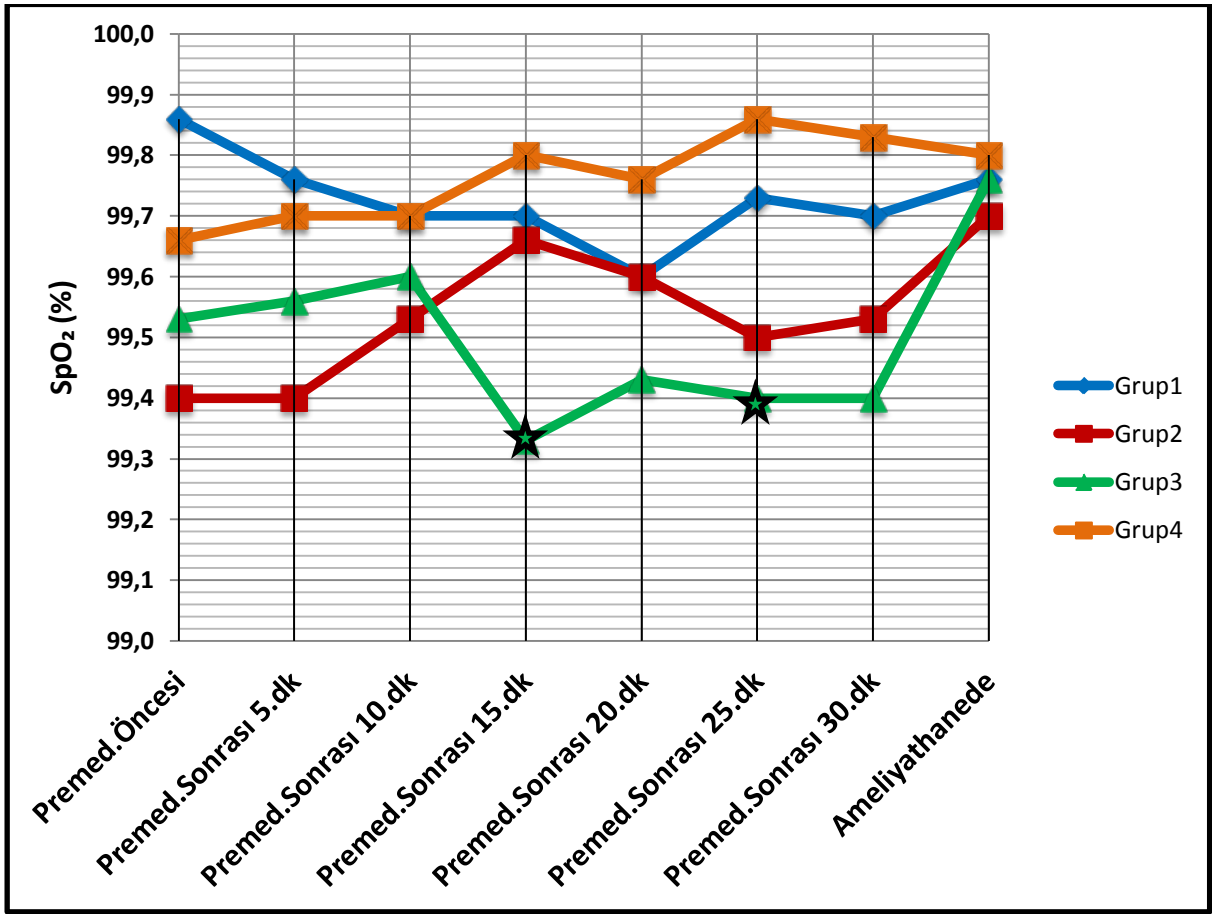
Grup içi yapılan analizlerde premedikasyon öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (P>0,05).

Tablo-9: Gruplara göre SpO₂ değerleri dağılımları

	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	Grup3 (n=30)	Grup4 (n=30)	P
Premed.öncesi	99,9 ± 0,4	99,4 ± 1,0	99,5 ± 0,7	99,7 ± 0,6	0,084
Premed.Sonrası 5.dk	99,8 ± 0,4	99,4 ± 0,9	99,6 ± 0,8	99,7 ± 0,7	0,215
Premed.Sonrası 10.dk	99,7 ± 0,5	99,5 ± 0,8	99,6 ± 0,7	99,7 ± 0,5	0,703
Premed.Sonrası 15.dk	99,7 ± 0,6	99,7 ± 0,7	99,3 ± 0,8 ★	99,8 ± 0,4	0,041
Premed.Sonrası 20.dk	99,6 ± 0,7	99,6 ± 0,9	99,4 ± 1,0	99,8 ± 0,4	0,453
Premed.Sonrası 25.dk	99,7 ± 0,6	99,5 ± 0,8	99,4 ± 0,9 ★	99,9 ± 0,4	0,042
Premed.Sonrası 30.dk	99,7 ± 0,6	99,5 ± 0,9	99,4 ± 0,8	99,8 ± 0,4	0,093
Ameliyathanede	99,8 ± 0,6	99,7 ± 0,7	99,8 ± 0,6	99,8 ± 0,4	0,927
ANOVA	0,784	0,825	0,510	0,709	

★ : Grup4 ile karşılaştırıldığında P<0,05.

Grafik-7: Gruplara göre SpO₂ değerlerinin grafiksel gösterimi



★: Grup4 ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

SASS açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında, 20. dakikada istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($P<0,05$). Bu dönemde grup 1 ile grup2 arasında ($P=0,001$) ve grup 1 ile grup 4 arasında ($P=0,007$) anlamlı fark tespit edilmiştir.

Grup içi yapılan analizlerde; grup1’de 5. dakikada ($P=0,027$), grup2’de 10. dakikada ($P=0,004$), grup3’te 10. dakikada ($P=0,0001$) ve grup4’te 10. dakikada ($P=0,002$) premedikasyon öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptanmıştır.

Tablo-10: Gruplara göre sedasyon ajitasyon skalası skoru değerlerinin dağılımı

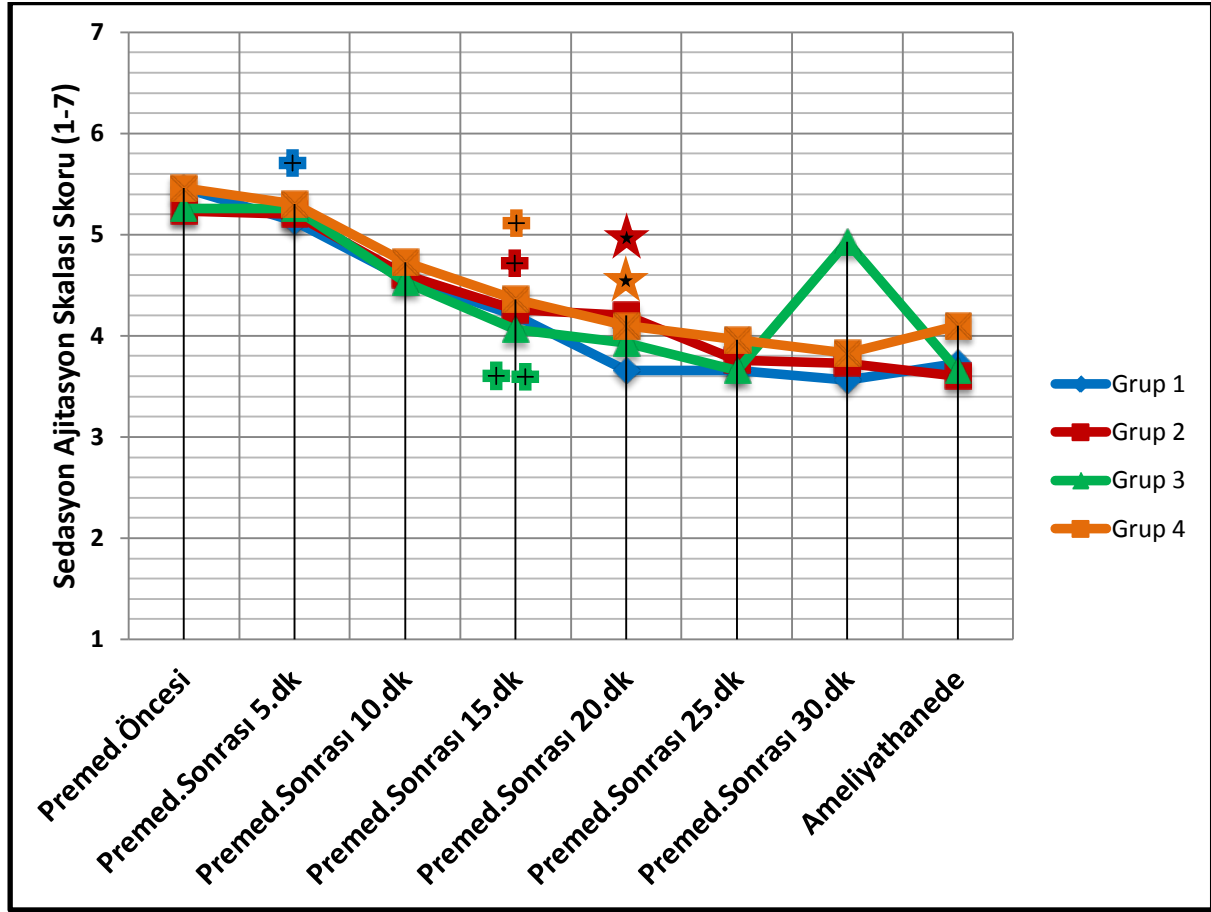
	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	Grup3 (n=30)	Grup4 (n=30)	P
Premed.öncesi	5,5 ± 0,6	5,2 ± 0,7	5,3 ± 0,6	5,5 ± 0,7	0,253
Premed.Sonrası 5.dk	5,1 ± 0,6 +	5,2 ± 0,8	5,3 ± 0,6	5,3 ± 0,8	0,694
Premed.Sonrası 10.dk	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,7 +	4,5 ± 0,6 ++	4,7 ± 0,6 +	0,544
Premed.Sonrası 15.dk	4,2 ± 0,6	4,3 ± 0,6	4,1 ± 0,5	4,4 ± 0,6	0,164
Premed.Sonrası 20.dk	3,7 ± 0,6	4,2 ± 0,6 ★	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,6 ★	0,003
Premed.Sonrası 25.dk	3,7 ± 0,6	3,8 ± 0,6	3,7 ± 0,7	4,0 ± 0,5	0,094
Premed.Sonrası 30.dk	3,6 ± 0,6	3,7 ± 0,6	3,6 ± 0,6	3,8 ± 0,5	0,213
Ameliyathanede	3,7 ± 1,1	3,6 ± 1,0	3,7 ± 1,1	3,8 ± 0,5	0,580

★ : Grup 1 ile karşılaştırıldığında ($P<0,05$).

+ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında ($P<0,05$).

++ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında ($P<0,01$).

Grafik-8: Gruplara göre sedasyon ajitasyon skalası skoru ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi



★ : Grup 1 ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

★ : Grup 1 ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

⊕ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

⊕ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

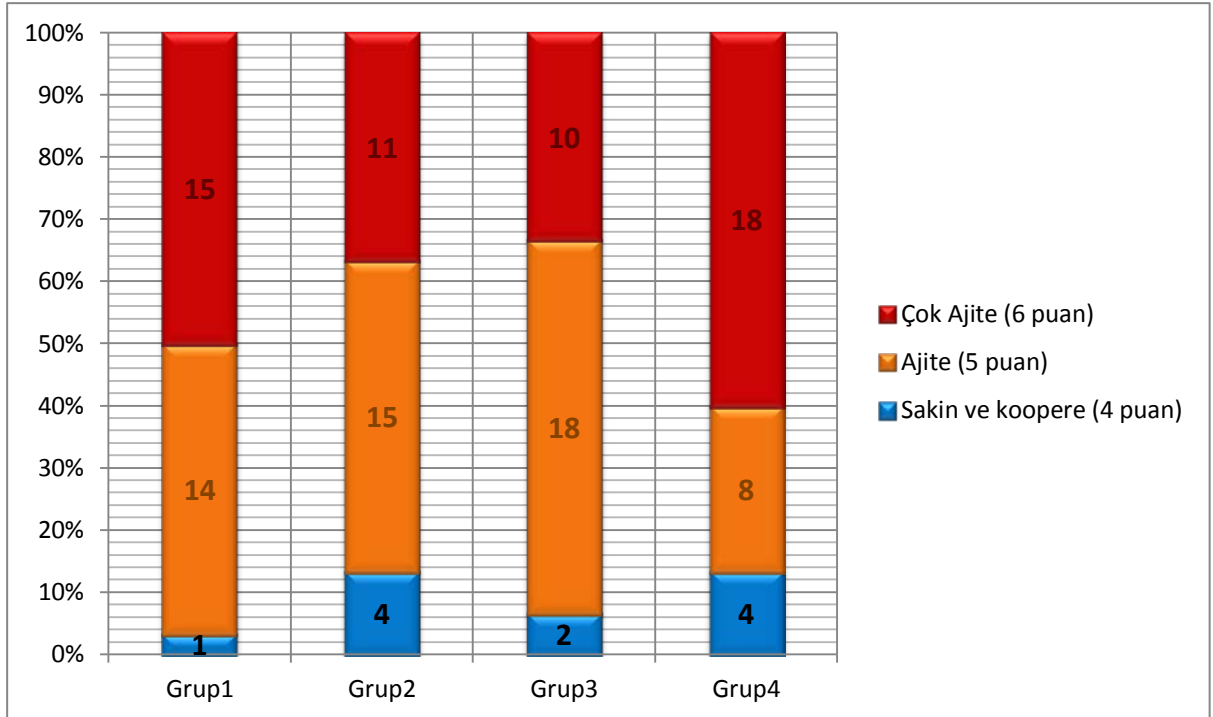
⊕ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$.

⊕⊕ : Premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında $P < 0,01$.

Tablo-11: Hastaların preoperatif bekleme odasına getirildiklerinde sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri

SASS puanı	Sakin ve koopere (4 puan)	Ajite (5 puan)	Çok Ajite (6 puan)	(5+6 puan)
Grup1	%3,3 (1)	%46,6 (14)	%50 (15)	%96,6 (29)
Grup2	%13,3 (4)	%50 (15)	%36,6 (11)	%86,6 (26)
Grup3	%6,6 (2)	%60 (18)	%33,3 (10)	%93,3 (28)
Grup4	%13,3 (4)	%26,6 (8)	%60 (18)	%86,6 (26)

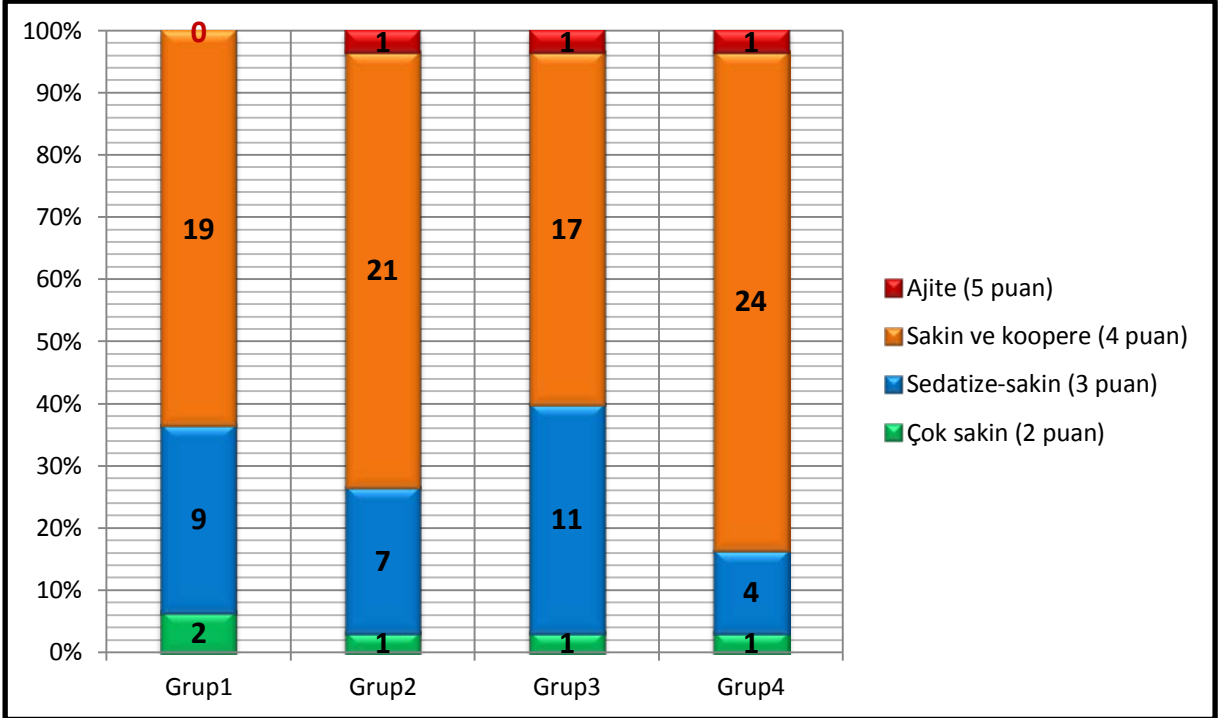
Grafik 9: Hastaların preoperatif bekleme odasına getirildiklerinde sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre dağılımı



Tablo-12: Hastaların 30. dakikadaki sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri

SASS	Çok sakin (2 puan)	Sedatize-sakin (3 puan)	Sakin ve koopere (4 puan)	Ajite (5 puan)	Efektif sedasyon (3-4 puan)
Grup1	%6,6 (2)	%30 (9)	%63,3 (19)	%0	%93,3 (28)
Grup2	%3,3 (1)	%23,3 (7)	%70 (21)	%3,3 (1)	%93,3 (28)
Grup3	%3,3 (1)	%36,6 (11)	56,6 (17)	%3,3 (1)	%93,3 (28)
Grup4	%3,3 (1)	%13,3 (4)	%80 (24)	%3,3 (1)	%93,3 (28)

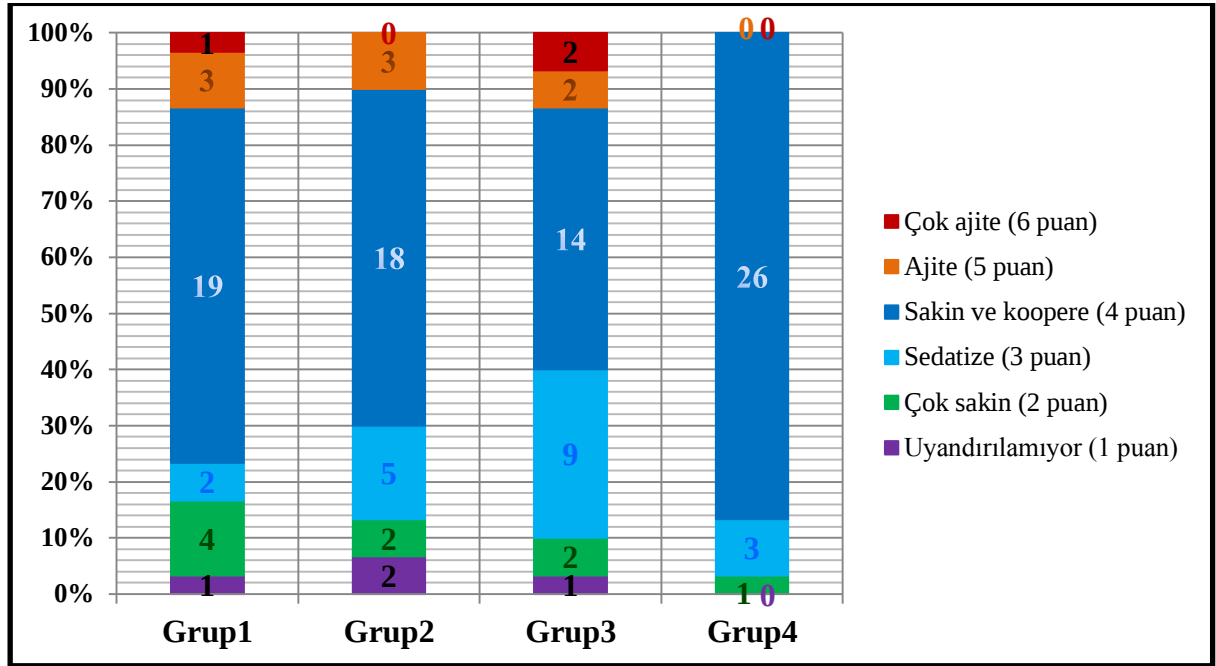
Grafik 10: Hastaların 30. dakikadaki Riker sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre dağılımı



Tablo-13: Hastaların ameliyathanedeki sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri

	1 + 2 puan	3 + 4 puan (Efektif Sedasyon)	5 + 6 puan
Grup1	%16,6 (5)	%69,9 (21)	%13,2 (4)
Grup2	%13,2 (4)	%76,6 (23)	%10 (3)
Grup3	%9,9 (3)	%76,6 (23)	%13,2 (4)
Grup4	%3,3 (1)	%96,6 (29)	%0

Grafik 11: Hastaların ameliyathanedeki Riker sedasyon ajitasyon skalası puanlarının dört gruba göre yüzde dağılımları

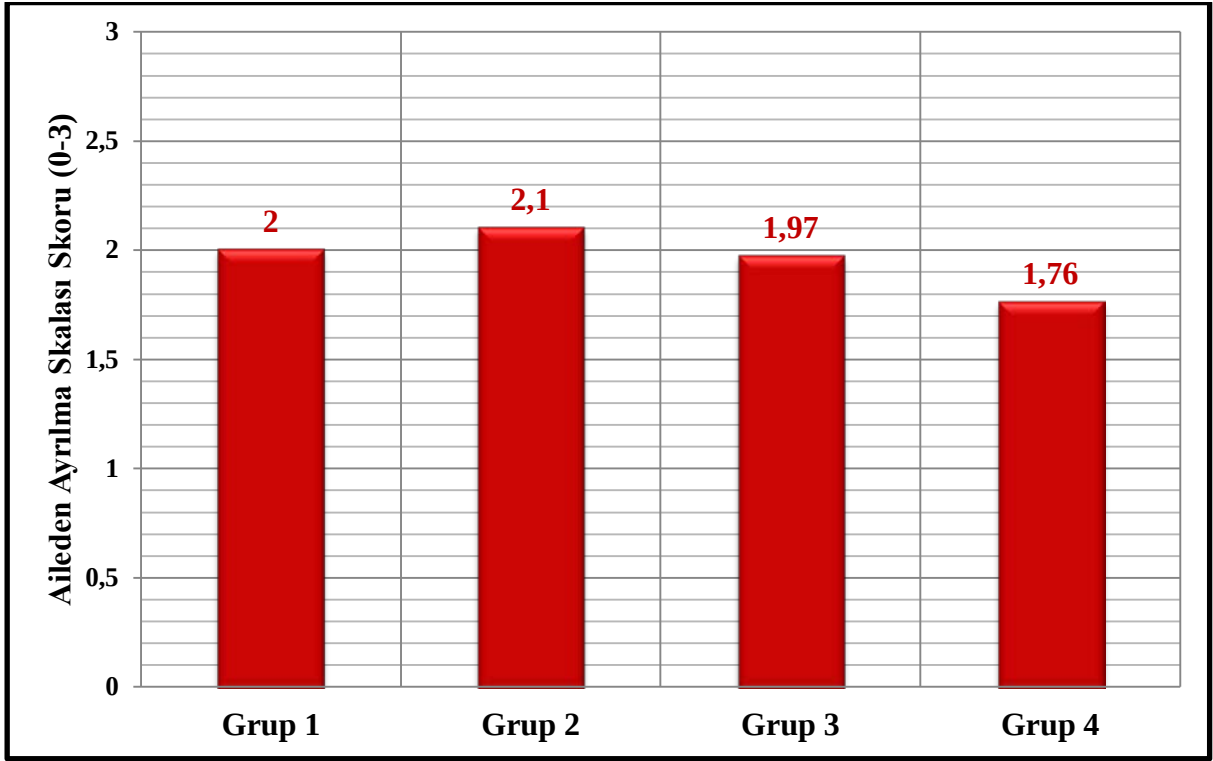


Gruplar arasında AASS ve YMTSS açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır $P>0,05$.

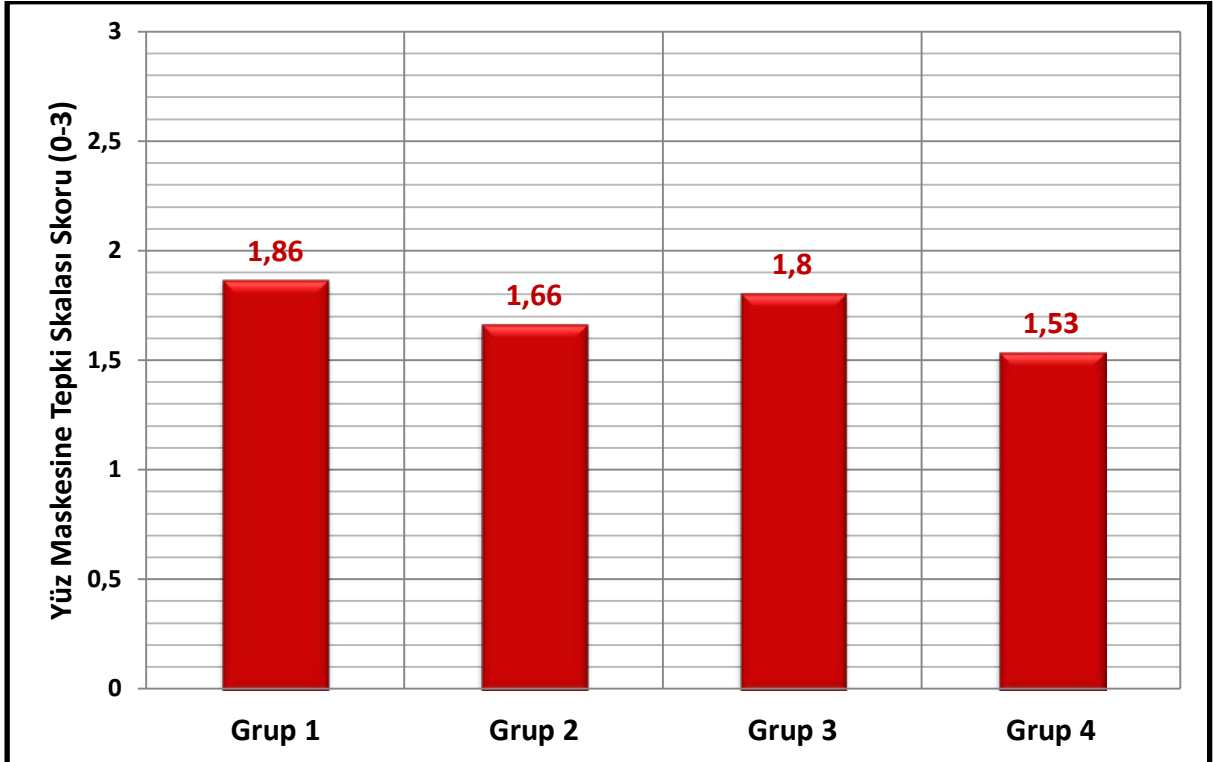
Tablo-14: Gruplara göre aileden ayrılma skalası skorları ve yüzmaskesine tepki skalası skoru değerleri

	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	Grup3 (n=30)	Grup4 (n=30)	P
AASS	2,0 ± 0,7	2,1 ± 0,5	1,97 ± 0,6	1,77 ± 0,4	0,13
YMTSS	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,9	1,5 ± 0,6	0,25

Grafik-12: Gruplara göre aileden ayrılma skalası skoru değerlerinin karşılaştırmalı grafiksel gösterimi

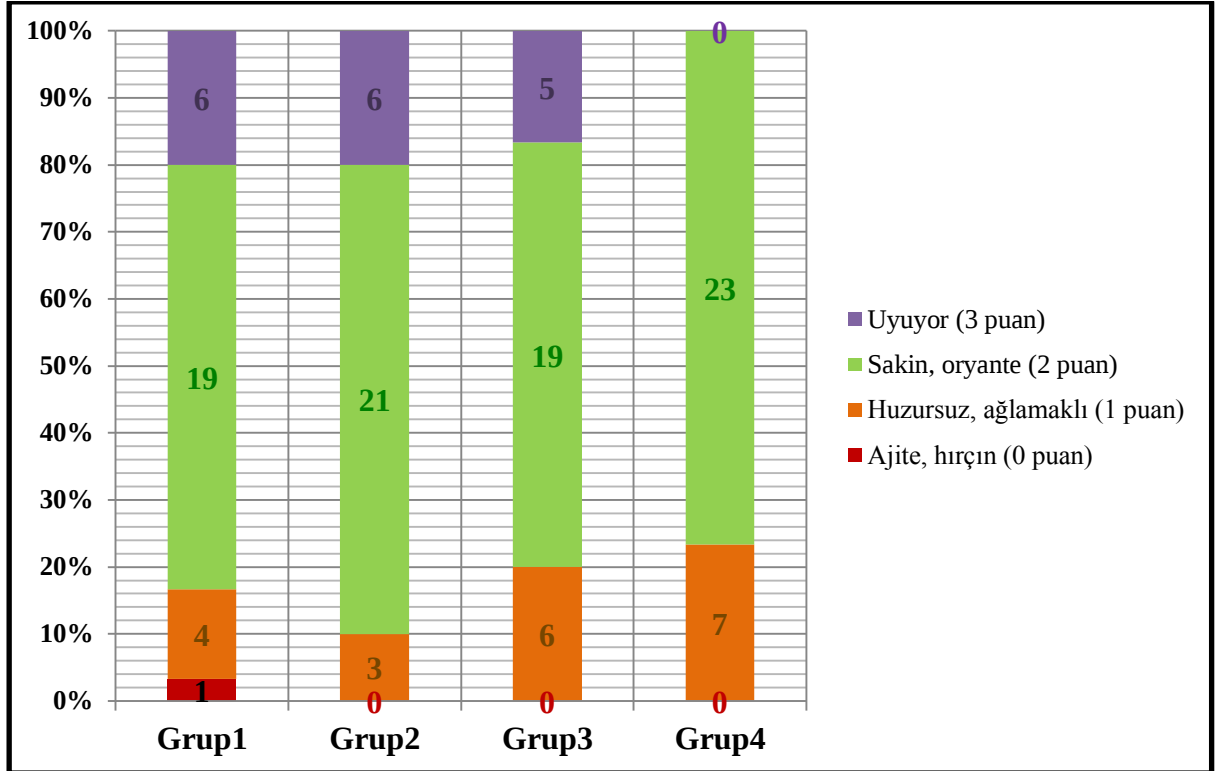


Grafik-13: Gruplara göre yüz maskesine tepki skalası skoru değerlerinin karşılaştırmalı grafiksel gösterimi



Tablo-15: Hastaların aileden ayrılma skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri

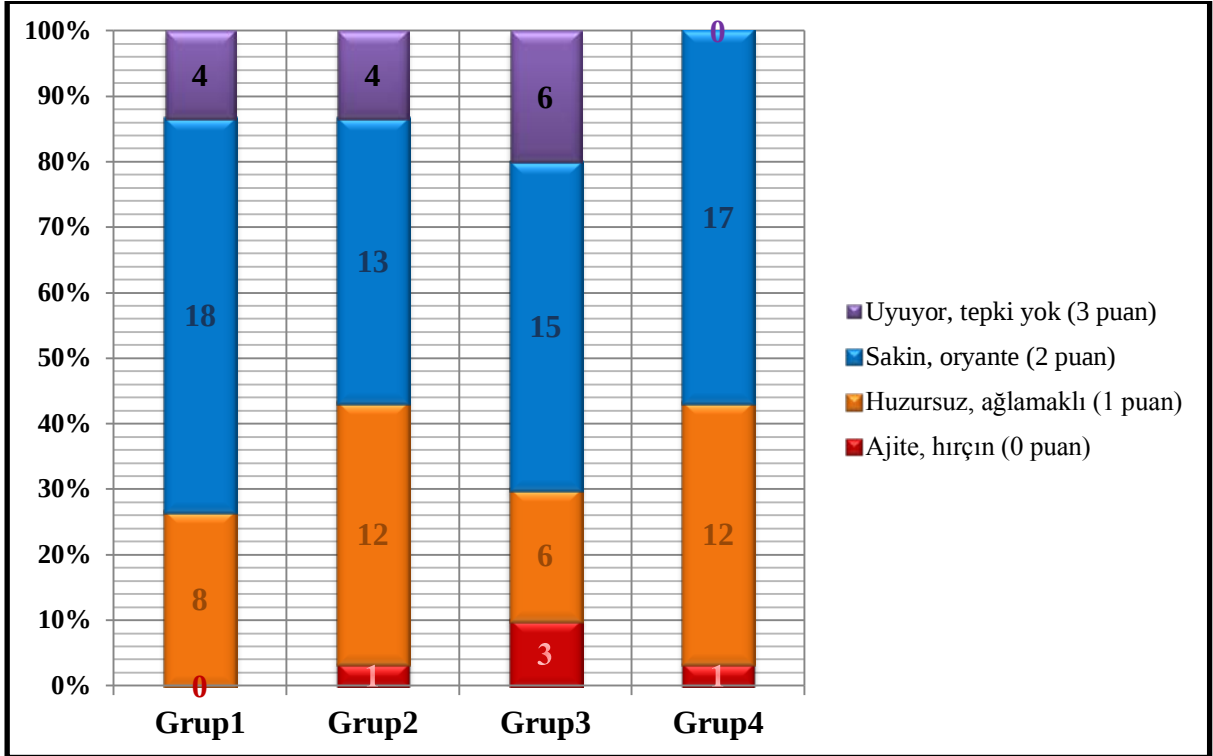
	Ajite, hırçın (0 puan)	Huzursuz, ağlamaklı (1 puan)	Sakin, oryante (2 puan)	Uyuyor (3 puan)
Grup1 (n=30)	%3,3 (1)	%13,3 (4)	%63,3 (19)	%20 (6)
Grup2 (n=30)	0	%10 (3)	%70 (21)	%20 (6)
Grup3 (n=30)	0	%20 (6)	%63,3 (19)	%17 (5)
Grup4 (n=30)	0	%23,3 (7)	%77 (23)	0
P	0,9	0,5	0,6	0,07

Grafik-14: Hastaların aileden ayrılma skalası puanlarının dört gruba göre yüzde dağılımları

Tablo-16: Hastaların ameliyathanede değerlendirilen yüz maskesine tepki skalası puanlarının dört gruba göre yüzdeleri

	Ajite, hırçın (0 puan)	Huzursuz, ağlamaklı (1 puan)	Sakin, oryante (2 puan)	Uyuyor, tepki yok (3 puan)
Grup1	%0	%26,7(8)	%60(18)	%13,3(4)
Grup2	%3,3(1)	%40(12)	%43,3(13)	%13,3(4)
Grup3	%10(3)	%20(6)	%50(15)	%20(6)
Grup4	%3,3(1)	%40(12)	%56,7(17)	%0
P	0,2	0,2	0,6	0,1

Grafik 15: Hastaların yüz maskesine tepki skalası puanlarının dört gruba göre yüzde dağılımları



Gruplar arasında Modifiye Aldrete Skalası Skorlama sistemiyle postoperatif dönemde derlenme odasında yapılan ölçümlerde 0.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, 50.dk ve 60.dk istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$).

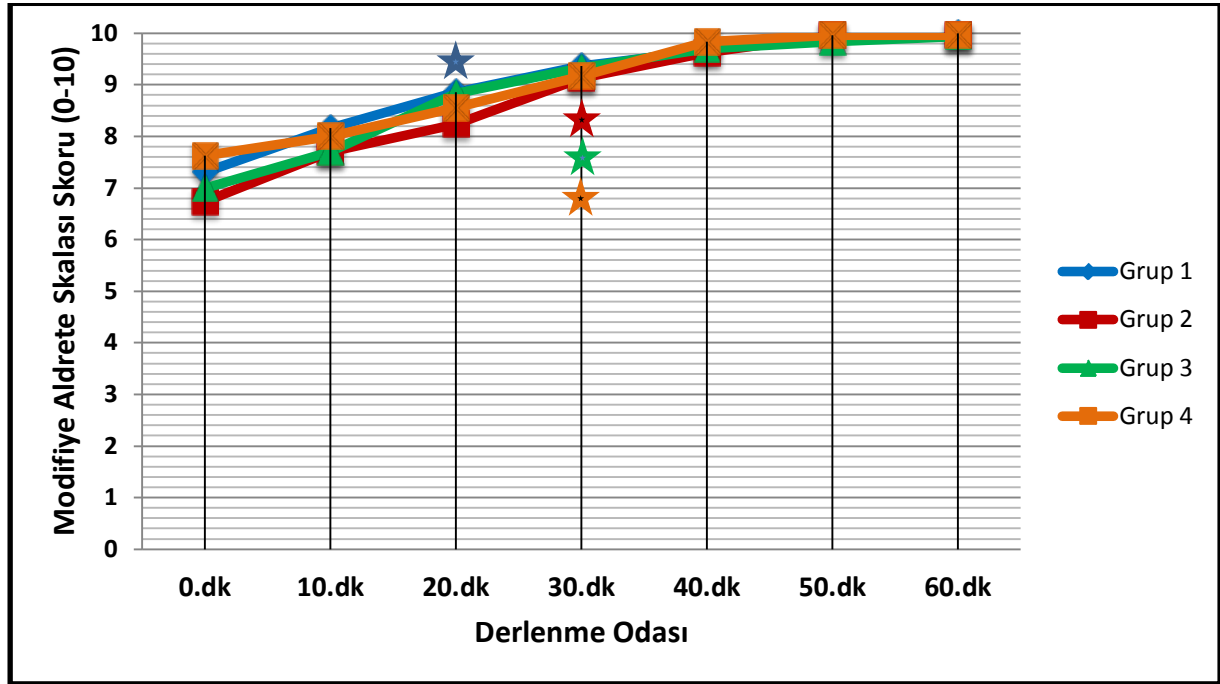
Aldrete skorlama sistemine göre 9 puan ve üzeri hastanın postoperatif izlem odasından gönderilme kriteridir. Buna göre 9 puana grup1’de 20. dakikada ulaşılırken grup 2-3-4’te 30. dakikada ulaşılmıştır.

Tablo-17: Modifiye Aldrete skalası skoru değerlerinin gruplara göre dağılımları

Modifiye Aldrete S.Sk.	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	Grup3 (n=30)	Grup4 (n=30)	P
Derlenme Odası 0.dk	7,3 ± 1,4	6,73 ± 2,016	7,00 ± 1,462	7,63 ± 1,272	0,226
Derlenme Odası 10.dk	8,2 ± 1,5	7,70 ± 1,784	7,70 ± 1,316	8,06 ± 1,311	0,501
Derlenme Odası 20.dk	8,9 ± 1,332 ★	8,23 ± 1,774	8,83 ± 1,288	8,56 ± 1,040	0,155
Derlenme Odası 30.dk	9,36 ± 0,999	9,13 ± 1,814 ★	9,33 ± 0,884 ★	9,16 ± 0,746 ★	0,246
Derlenme Odası 40.dk	9,66 ± 0,606	9,63 ± 0,964	9,70 ± 0,595	9,83 ± 0,379	0,777
Derlenme Odası 50.dk	9,93 ± 0,253	9,96 ± 0,182	9,83 ± 0,461	9,96 ± 0,182	0,351
Derlenme Odası 60.dk	10,0 ± 0,0	9,96 ± 0,182	9,93 ± 0,253	9,96 ± 0,182	0,562

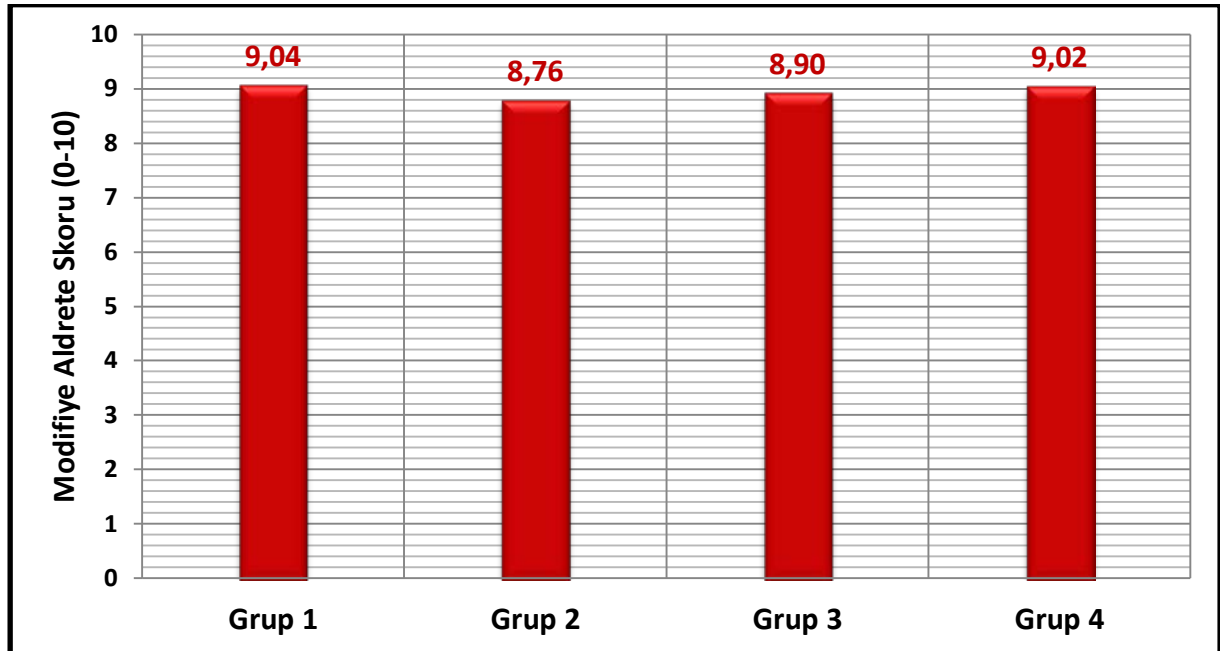
★ 9 puana ulaşma zamanları.

Grafik-16: Modifiye Aldrete skalası skoru değerlerinin grafiksel gösterimi



★ 9 puana ulaşma zamanları.

Grafik-17: Modifiye Aldrete skalası skoru değerlerinin gruplara göre karşılaştırmalı grafiksel gösterimi



TARTIŞMA

Çalışmamızda premedikasyon amacıyla farklı dozlarda midazolam ve ketamin kombinasyonlarının etkin bir sedasyon ve anksiyoliz sağladığı, klinik olarak anlamlı kardiyovasküler ve solunumsal değişiklik yapmadığı, derlenme dönemini olumsuz etkilemediği görüldü. Ayrıca aileden rahat ayrılma ve yüz maskesi ile indüksiyona uyum sağlamada grupların birbirlerine üstünlükleri olmadığı sonucuna varıldı.

Çocuklarda enjeksiyon korkusu, anne ve babadan ayrılıp ameliyathane gibi yabancı olduğu bir ortamda bulunma anksiyete ve ajitasyona neden olmakta, bu da ileriki yaşamlarında bir takım davranış bozukluklarına yol açabilmektedir[4,5]. Bu nedenle premedikasyon pediatrik anestezi pratiğinin vazgeçilmez bir parçasıdır.

Oral midazolam 20 dakika gibi hızlı başlangıç süresi ile premedikasyon amacıyla en yaygın kullanılan ajandır[48]. Ancak oral midazolam kullanılarak yapılan premedikasyon çalışmalarında olguların %20-40'ında yetersiz sedasyon ve anksiyoliz olduğu bildirilmiştir[49,50]. Bu nedenle daha iyi sonuçlar elde edebilmek amacıyla farklı ajanlar ve bu ajanların farklı dozlardaki kombinasyonlarını içeren pek çok çalışma yapılmıştır. Ketamin premedikasyon için kullanıldığında etkin bir sedasyon sağlayabilen, ancak yüksek dozlarda verildiğinde psikomimetik ve semptomimetik semptomlar oluşturduğu bildirilen bir ajandır [51,52,53]. Ancak, çocuklarda bu tür disforik reaksiyonlar ortaya çıkması nadiren belirtilmiştir[54]. Oral ketamine düşük doz sedatizan bir ajan ilave edilmesi yalnız başına ortaya çıkan psikomimetik ve semptomimetik semptomları önlerken aynı zamanda ketaminin farmakodinamik profilini de genişletmektedir[53].

Premedikasyon ajanı veya ajanlarının seçilen dozları sedasyon ve anksiyolizin başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Midazolam ve ketaminin ayrı ayrı veya kombinasyonlarını içeren çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen çocuklardaki sedasyon ve preoperatif anksiyoliz için optimal dozun ne olduğu konusunda belirsizlik bulunmaktadır. Biz de bu amaçla ketamin ve midazolamın doz kombinasyonlarını kullanarak en uygun rejimi bulmayı amaçladık.

Ketamin ve midazolam kombinasyonu ilk olarak Beebe DS ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Beebe DS ve ark. bu çalışmayı 1992 yılında rektal; Lin YC ve ark. benzer bir çalışmayı 1993 yılında ketamin ve midazolam ilaç kombinasyonunu oral yoldan vererek gerçekleştirmişlerdir[55,56]. Midazolam veya ketaminin tek başına kullanıldıklarında ortaya çıkan dezavantajlarının önlenmesinde farklı dozlarda her iki ilacın kombinasyonu anksiyoliz ve sedasyon başarı oranlarını yükseltmek için denenmiştir. Ancak çalışmalar birbirinden çok farklı şekilde sonuçlanmıştır. [52,55,56,57]. Çocuk yaştaki hastalar dikkate alındığında oral yol en az rahatsız edici ve uygulanması en kolay yol olarak çalışmalarla desteklenmektedir [56,58,59,60,61]. Cerrahi girişimler öncesi ağız yolu ile ilaç uygulanması aspirasyon endişesi çekincelerine rağmen 0.2-0.4 ml/kg'lık düşük volümlerde ve pH 2.5'ten büyük olduğunda oldukça güvenlidir[62,63]. Feld LH ve ark. [50] yaptıkları çalışmada genel anestezi indüksiyonu öncesi çocuklara düşük miktarda verilen 5-10ml'lik sıvıların gastrik aspirasyon riskini arttırmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kullandığımız solüsyonların pH değerleri, ketamin için 3.5-5.5, midazolam için 3.3, tatlandırıcı olarak kullanılan vişne suyu için 4.5'tir. İlaçların acı tadını giderecek bir meyve suyu içinde ağız yoluyla verilen premedikasyon çalışmalarının çocuklar açısından hoş olmayan yöntemlere göre üstün bulunmuş olması sebebiyle çalışmamızdaki ilaçlar çocuklara 0.4ml/kg (en fazla 10ml) vişne suyu ile karıştırılarak oral yoldan verilmiş ve iyi tolere edildiği görülmüştür.

Kan basıncı, kalp atım hızı ve SpO₂ gibi vital parametreler dikkate alındığında çalışmanın hiçbir aşamasında gruplar arasında istatistiksel veya klinik anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza paralel olarak midazolam ve ketamin kombinasyonu ile yapılan premedikasyon çalışmalarında hemodinamik instabiliteye rastlanmamıştır [53,63,64,65,66].

Atalay Arkan ve ark.[63] 0.5 mg/kg midazolam + 5 mg/kg ketamin ile yaptıkları çalışmada 15. dakikada sedasyon sağlamışlardır. Alderson ve ark.[58] 0.5 mg/kg midazolam + 5 mg/kg ketamin ile 5. dakikada başlayan, 20. dakikada etkin sedasyon elde etmişlerdir. Funk ve ark.[53] 0.5 mg/kg midazolam + 6mg/kg ketamin ile 10. dakikada başlayan ve 20.dakikada pik yapan sedatif anksiyoliz sağlamışlardır. Bizim çalışmamızda 0.5mg/kg midazolam+3mg/kg ketamin içeren grupta 5. dakikada, diğer gruplarda 10. dakikada sedatif anksiyoliz etkinin başladığı görülmüştür.

Grant I.S. ve ark.[67] ketaminin oral biyoyararlanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada ketaminin maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık olarak 30 dakikada ulaştığını

belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda grup 2 ve grup 4'te 20. dakikada; grup 1 ve grup 3'te 25. dakikada sedatif ansiyolitik etkinin maksimumuna ulaştığı görülmektedir.

6mg/kg ketamin ile yapılmış olan çalışmalarda, Turhanoğlu ve ark.[68] 10. dakikada %45, S.Şekerci ve ark.[69] 20. dakikada %71, Warner D.L. ve ark.[57] 30.dakikada %90, Funk W ve ark.[53] 20. dakikada %60, Gutstein H.B. ve ark.[60] 25. dakikada %80 başarılı sedasyon elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 6mg/kg ketamin ile yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu olarak 30. dakikada %93.3 başarılı sedasyon sağlanmıştır.

Midazolam ve ketamin kombinasyonları ile yapılan çalışmalarda ise Atalay A. ve ark.[63] 0.3mg/kg midazolam+5mg/kg ketamin ile %95, Warner D.L. ve ark.[57] 0.4mg/kg midazolam+4mg/kg ketamin ile %100, Babita G. ve ark.[65] 0.25mg/kg midazolam+2.5mg/kg ketamin ile %97, Lin Y.C ve ark.[56] 0.5mg/kg midazolam+3mg/kg ketamin ile %92, Funk W. ve ark. [53] 0.5mg/kg midazolam+6mg/kg ketamin ile %95 başarılı sedasyon sağlamışlardır. Bizim çalışmamızda benzer doz kombinsyonları ile yapılmış olan çalışmalarla uyumlu olarak başarılı sedasyon oranımız her dört grupta da %93.3 olarak saptanmıştır.

Atalay A. ve ark.[63] 0.3mg/kg midazolam + 5mg/kg ketamin ile %95 aileden rahat ayrılma sağlamışlardır. Lin YC ve ark.[56] ketamin 3 mg/kg + midazolam 0.5 mg/kg ile başarı oranlarını aileden ayrılmada %80 ve indüksiyonda %70 olarak vermişlerdir. Babita G ve ark.[65] 0.5mg/kg midazolam ile %41, 0.25mg/kg midazolam + 2.5mg/kg ketamin kombinasyonu ile %73 başarı elde etmişlerdir. Warner DL ve ark.[57] midazolam 0.5 mg/kg ile %75, 6 mg/kg ketamin ile %90 ve ketamin 4 mg/kg + 0.4 mg/kg midazolam ile %100 aileden ayrılma başarısı bildirmişlerdir. W.Funk ve ark.[53] 6mg/kg ketamin ile %51, 0.5 mg/kg midazolam + 3mg/kg ketamin ile %90 aileden rahat ayrılmada başarı sağlamışlardır. S.Turhanoğlu ve ark.[68] yaptıkları çalışmada ise 6mg/kg ketamin ile %55 hedeflenen aileden ayrılma puanlarına ulaşılmıştır. 6mg/kg ketamin ile S. Sekerci ve ark[69] %79, Gutstein HB ve ark.[60] %67 aileden rahat ayrılma elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise aileden ayrılma açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmazken başarılı aileden ayrılma için belirlediğimiz skala değerlerine (sakin, oryante) göre; grup1'de %63.3, grup2'de %70, grup3'te %63.3 ve grup4'te %77 oranlarına ulaşılmıştır. Sonuç olarak kullandığımız oral midazolam ve ketamin kombinasyonlarının aynı derecede etkili ansiyolitik ve aileden ayrılma özellikleri sağladığını söyleyebiliriz.

S. Şekerci ve ark.[69] 6 mg/kg ketamin ile %71 başarılı maske ile indüksiyonu saptarken, D.L.Warner ve ark.[57] 6 mg/kg ketamin ile %42, 0,4mg/kg midazolam + 4 mg/kg

ketamin ile %85 başarı bildirmişlerdir. Atalay A. ve ark.[63] 0.5mg/kg midazolam, 0.3mg/kg midazolam + 5mg/kg ketamin ile yaptıkları çalışmada gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiş, her iki grupta da rahat bir indüksiyon gerçekleşmiştir. Babita G. ve ark.[65] 0.5mg/kg midazolam ile 0.25mg/kg midazolam + 2.5mg/kg ketamin kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında yüz maskesine tepki skalası skorları açısından gruplar arasında fark saptamamıştır. Lin YC ve ark.[56] midazolam 0.75 mg/kg, ketamin 6 mg/kg ve ketamin 3 mg/kg + midazolam 0.5 mg/kg ile yüz maskesine tepki skalası skorları benzer bulunmuştur. S.Turhanoglu ve ark.[68] ketamin 6 mg/kg ile tatmin edici sedasyon, daha az ayrılık kaygısı ve rahat intravenöz kateter yerleştirme, yüz maskesi uygulamasına daha az reaksiyon ve daha hızlı etki başlangıcı sağladığı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda yüz maskesine tepki skalası skorları ile yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Başarılı indüksiyon için belirlediğimiz yüz maskesine tepki skalası değerlerine (sakin, oryante) göre grup1'de %60, grup2'de %43.3, grup3'te %50 ve grup4'te %56.7 oranında ulaşılmıştır. Sonuç olarak kullandığımız oral midazolam ve ketamin kombinasyonlarının benzer etkili anksiyoliz ve yüz maskesine tepki özellikleri sağladığını söyleyebiliriz.

Oral midazolam ve ketamin ile yapılan birkaç premedikasyon çalışmasında derlenmenin geciktiği bildirilmiştir[70,71,72]. Ancak bu çalışmalardaki ortak kanı premedikasyonun derlenmeyi etkilemediği yönündedir[58,69]. Warner DL ve ark.[57] yaptıkları çalışmada midazolam 0.5 mg/kg, ketamin 6 mg/kg ve ketamin 4 mg/kg + midazolam 0.4 mg/kg kullanmışlar, gruplar arasında derlenme açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. W.Funk ve ark.[53] 0.5mg/kg midazolam, 6mg/kg ketamin ve 0.5mg/kg midazolam + 3mg/kg ketamin ile çocukların derlenme ve odalarına gönderilme zamanları arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Atalay A. ve ark.[63] 0.5mg/kg midazolam, 0.3mg/kg midazolam + 5mg/kg ketamini karşılaştırdıkları çalışmada çocukların derlenme parametreleri ve postoperatif izlem odasında kalış süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Babita G. ve ark.[65] 0.5mg/kg midazolam ve 0.25mg/kg midazolam + 2.5mg/kg ketamin kombinasyonu ile derlenme sırasında ölçülen modifiye Aldrate skalası skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Lin YC ve ark.[56] midazolam 0.75 mg/kg, ketamin 6 mg/kg ve ketamin 3 mg/kg + midazolam 0.5 mg/kg karşılaştırıldığında midazolam 0.75mg/kg grubunda diğer gruplara oranla derlenme süresi anlamlı derecede kısa olarak saptanmıştır. B.Trabold ve ark.[66] çocuklarda premedikasyon amacıyla midazolam 0.5mg/kg, midazolam 0.5mg/kg + ketamin 1.8mg/kg ve midazolam 0.5mg/kg + ketamin 3mg/kg karşılaştırmışlar ve modifiye Aldrete skorumasına göre derlenme süreleri

açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Yapılan diğer çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da derlenme, modifiye Aldrete skorlama sistemine göre değerlendirilmiş ve pek çok benzer çalışmada olduğu gibi gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çocukların derlenme odasından gönderilme kriteri olarak belirlenen 9 puan değerine tüm gruplarda 30. dakikada ulaşılmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda premedikasyon amacıyla farklı dozlarda midazolam ve ketamin kombinasyonlarının etkin bir sedasyon ve anksiyoliz sağladığı, klinik olarak anlamlı kardiyovasküler ve solunumsal değişiklik yapmadığı, derlenme dönemini olumsuz etkilemediği görülmüştür. Ayrıca aileden rahat ayrılma ve yüz maskesi ile indüksiyona uyum sağlamada grupların birbirlerine üstünlükleri olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda seçtiğimiz dozların pediatrik anestezi pratiğinde güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1 Öner C. *Anesteziyoloji ve Reanimasyon. İstanbul Mazlum Kitapevi* 1965.
- 2 Buck N, Davlin HB, Lunn JN *A review of a confidential enquiry into perioperative deaths Nuffield Provincel Hospital Trust London* 1997
- 3 Licktor J.L. *Psychological preparation and preoperative medication. Miller Anesthesia. R.D. (ED.),Third Edition, Churchill Livingstone, New York, pp.895-923,1990*
- 4 Freeman A, Bachman L. *An evaluation of preoperative medication. Pediatric Anesthesia* 38: 429-437,1959
- 5 Korsch B.M. *The child and the operating room. Anesthesiology* 43: 251-257,1975
- 6 Wollin SR, Plummer JL, Owen H, Hawkins RM, Materazzo F. *Predictors of preoperative anxiety in children. Anaesth Intensive Care* 2003;31:69-74
- 7 Derrington MC, Smith G. *A rewiev of studies of anaesthetic risk,morbidity and mortality, British Journal of Anaesthesia* 1987 59: 815.
- 8 Eckenhoff JE. *Relationship of anesthesia to postoperative personality changes in children. Am J Dis Child* 1958; 86: 587-591.
- 9 Egbert LD, Battit GE, Turndorf H et al. *The value of the preoperative visit by an anaesthetist. JAMA* 1963; 185:553
- 10 Miller Ronald D. *Psychological Preperation and preoperative Medication in Anesthesia* 4th edition, Churchill Livingstone Pub. 1994, pp 1015.
- 11 Özcan G; *Flunitrozepam ve Diazepamin Premedikasyon Güiclerinin Oral ve IM Uygulamada Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul* 1982.
- 12 Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmaloloji, 8. baskı, Ankara: Hacettepe Taş, 1998:883.*
- 13 Scamman Rego MM, White PF. *Monitored anesthesia care, -n: Miller RD ed. Anesthesia* 1, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000: 1452.
- 14 Ramsey MAE, Savage TM, Simpson BRJ, Goodwin R: *Controlled sedation with alphaxolone-alphadalone. Br. Med. J.* 1974;2: 656.
- 15 S. P. Stawicki *ICU CORNER Sedation scales: Very useful, very underused Principal Scientist, OPUS 12 Foundation USA* 2007 Vol. 1, No. 2
- 16 *Prospective evaluation of the sedation-agitation scale in adult ICU patients. Crit Care Med* 1999; 27:1325-1329.

- 17 *Assessing sedation in ventilated ICU patients with the bispectral index and the sedation-agitation scale. Crit Care Med* 1999; 27:1499-1504.
- 18 *Confirming the reliability of the Sedation-Agitation-Scale in ICU nurses without prior experience in its use. Pharmacotherapy* 2001; 21:431-436.
- 19 *Validating the Sedation-Agitation Scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. Intensive Care Med* 2001; 27:853-858.
- 20 Hockenberry MJ, Wilson D: *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*, 8th Edition. St. Louis: 2009; Mosby.
- 21 Moyers JR.: *Preoperative medication. In: Barash PG, Cullen BF, Stocking RK(eds): Clinical*, pp 519-533. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1997). 00.
- 22 Lammers CR, Rosner JL, Crocett DE, Chhokra R, Brockutne J.G *Oral midazolam with an antacid may increase the speed of onset of sedation in children prior to general anaesthesia. Paediatric Anaesthesia* 12(1), 26-28.
- 23 Field LH *Premedication in Children: Oral versus intramuscular midazolam. Anesthesiology*; 69: 3A745, 1988
- 24 J. Antonio Aldrete, MD, MS *Modifications to the Postanesthesia Score for Use in Ambulatory Surgery Journal of Perianesthesia Nursing Vol:13 No:3(june), 1998 pp:148-155*
- 25 Freeman A., Bachman L.: *Pediatric Anesthesia: An evaluation of preoperative medication*, 38: 429-437, 1959
- 26 Korsch B.M.: *The child and the operating room. Anesthesiology* 43: 251-257, 1975
- 27 Feychting H. *Psychological preparation for surgery and premedication Textbook of Pediatric Anaesthetic Practice. Summer E., Hatch D.J., Bailliere Tindall, London, 2-29, 1989*
- 28 Esener Z.K. *Pediatric Anestezi. Feryal Matbaacihk, Samsun, 57-60, 1995*
- 29 Esener Z. *Klinik Anestezi. Logos Yayincihk, Samsun, 22-26, 1991*
- 30 Cote C.J. *Pediatric Anesthesia. In: Anesthesia, Miller R.D. (ed.) Churchill Livingstone, New York, 1907, 1990*
- 31 Whitham JG, McCloy RF *Principles and Practice of Seation. Blackwell Science Ltd., 188-196, 1998*
- 32 Spear R.M., Yaster M., Berkowitz I.D., Maxwell L.G., Bender K.S.: *Preinduction of anesthesia in children with rectally administered midazolam. Anesthesiology*, 74: 670-674, 1991
- 33 *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th Edition Chapter 11*

p127-141

34 Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th Edition Chapter 5

P55-64

35 Rail TW: In Gilman AG, ET AL (eds): *Goldman and Gilman's the pharmacological basic of therapeutics*, 8th ed. New York, Macmilan, 1990; pp 346-358

36 Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR et al *Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines*. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8:233.

37 27. Park GR, Manara AR, Dawling S. Extra-hepatic metabolism of midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:634.

38 Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth* 1988; 61:611, 62.

39 Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675.

40 Conner JT, Katz RL, Pagano CW. Ro21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth. Analg.* 1978;57: 1-5.

41 Fragfen R, Funk D, Avram M, Costello C, Debrunne K. Midazolam versus hydroxyline as intramuscular premedicant. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1983;30: 136-41.

42 Langlois S, Kreeft JH, Chouinard G, Ross- Chouinard A, East S, Ogilvie RI. Midazolam: kinetics and effects on sensorium and haemodynamics. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1987;23 (no. 3) 273-8.

43 Shafer A, White PF, Urquhart ML et al. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989;71:495.

44 Miller Anesthesia 6th ed.

45 Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62:310.

46 Kogan A., Katz J. Efrat R, Eidelman LA: Premedication with midazolam in young children: a comparison of for routes of administration. *Paediatr Anaesth.* 2002 Oct; 12 (8):685-9

47 Morgan EG, Mikhail SM, Murray SM: *Clinical Anesthesiology*

48 Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Caramico LA, Hofstadter MB. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg.* 1999 May;88(5): 1042-7

- 49 McMillan CO, Spahr-Schopfer I A, Sikich N, Hartley E, Lerman J. Premedication of children with oral midazolam. *Can J Anaesth* 1992; 39(6): 545-50
- 50 Feld LH, Negus JB, White PF. Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 73: 831-4
- 51 Gingrich BK. Difficulties encountered in a comparative study of orally administered midazolam and ketamine. *Anesthesiology* 1994; 80: 1414
- 52 Roelofse JA, Louw LR, Roelofse PG. A double blind randomized comparison of oral trimeprazine-methadone and ketamine-midazolam for sedation of pediatric dental patients for oral surgical procedures. *Anesth Prog* 1998; 45: 3-11
- 53 W. Funk, W. Jakob, T. Riedl and K. Taeger Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *British Journal of Anaesthesia* 84 (3): 335-40 (2000)
- 54 Green SM, Rothrock SG, Lynch EL et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in emergency department: safety profile with 1022 cases. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 688-697.
- 55 Beebe DS, Belani KG, Chang PN et al. Effectiveness of preoperative sedation with rectal midazolam, ketamine or their combination in young children. *Anesth Analg* 1992; 72: 880-884.
- 56 Lin YC, Moynihan RJ, Hackel A. A comparison of oral midazolam, oral ketamine and oral midazolam combined with ketamine as preanesthetic medication for pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1993; 70: A1177.
- 57 Warner DL, Cabaret J, Velling D. Ketamine plus midazolam, a most effective paediatric premedicant. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 293-295
- 58 Alderson PJ, Lerman J Oral premedication for paediatric ambulatory anaesthesia: a comparison of midazolam and ketamine, *Can J Anaesth.* 1994 Mar;41(3):221-6
- 59 Tobias JD, Phipps S, Smith B, Mulhern RK. Oral ketamine premedication to alleviate the distress of invasive procedures in paediatric oncology patients. *Pediatrics* 1992; 90: 537-541.
- 60 Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA. Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology* 1992; 76: 28-33.
- 61 Howard B, Gutstein KL, Maurine B, Gregory GA. Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology* 1992; 76; 28-33.

- 62 Nicolson SC, Betts EK, Jobes DR, Cristians LA, Waiters WJ. Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric inpatient surgery. *Anesthesiology* 1989; 71:8-12.
- 63 Atalay Arkan, Zehra Şentürk ve Bahar Kuvaki Çocuklarda oral premedikasyonda midazolam ve midazolam-ketamin kombinasyonunun solunumsal ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1997; 4(2): 21-29
- 64 Kajal J, Babita G, Akshay K. Efficacy of two oral premedicants: midazolam or a low-dose combination of midazolam-ketamine for reducing stress during intravenous cannulation in children undergoing CT imaging *Pediatric Anesthesia* 2010 20: 330-337
- 65 BABITA GHAI mddnb, RADHIKA PRASAD GRANDHE md, ARUN KUMAR md AND PRAMILA CHARI md Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication *Pediatric Anesthesia* 2005 15: 63-559
- 66 BENEDIKT TRABOLD md, ANGELA RZEPECKI md, KAY SAUER md AND JONNY HOBBAHN md A comparison of two different doses of ketamine with midazolam and midazolam alone as oral preanaesthetic medication on recovery after sevoflurane anaesthesia in children *Paediatric Anaesthesia* 2002 12 (8): 690-693
- 67 Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effect of i.m. and oral ketamine. *Br J Anaesth* 1981; 53: 805-9
- 68 S. Turhanoglu, A. Kararmaz, M. A. Ozyilmaz, S. Kaya, D. Tok Effects of different doses of oral ketamine for premedication of children *European Journal of Anaesthesiology* 2003; 20: 56-60
- 69 S. Sekerci, A. Donmez, Y. Ates and F. Okten Oral ketamine premedication in children (placebo controlled double-blind study) *European Journal of Anaesthesiology* 1996, 13, 606-611
- 70 Bevan JC, Veall GR, Macnab AJ et al. Midazolam premedication delays recovery after propofol without modifying involuntary movements. *Anesth Analg* 1997; 85: 50-54.
- 71 Viitanen H, Annila P, Viitanen M et al. Midazolam premedication delays recovery from propofol-induced sevoflurane anaesthesia in children 1-3 yr. *Can J Anaesth* 1999; 46: 766-771.
- 72 Viitanen H, Annila P, Viitanen M et al. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 1999; 89: 75-79.