



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA GENEL ANESTEZİ ALTINDA OFTALMİK
MUAYENE ÖNCESİ PREMEDİKASYONDA KETAMİN VE
MİDAZOLAM KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Dilek AKÇAKAYA KOÇAK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Ankara
2012**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA GENEL ANESTEZİ ALTINDA OFTALMİK
MUAYENE ÖNCESİ PREMEDİKASYONDA KETAMİN VE
MİDAZOLAM KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Dilek AKÇAKAYA KOÇAK

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nalan ÇELEBİ**

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Ankara
2012**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince sunulan sonsuz imkanlara ve tez çalışmamın yapılmasındaki ideal koşulların sağlanmasında önderlik etmiş olan değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR'a,

Asistanlık hayatım boyunca ve tezimin planlanma, gerçekleşmesi ve tüm aşamalarında her türlü desteği esirgemeyen, özveri ile katkıda bulunan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nalan ÇELEBİ'ye,

Asistanlık hayatım boyunca ve tezimin tüm aşamalarında hiçbir desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Özgür CANBAY'a,

Asistanlık eğitimin boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli Anabilim Dalı Hocalarıma,

Tezimin yapılma aşamasında yardım ve katkılarından dolayı Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hayyam KIRATLI'ya ve araştırma görevlilerinden Dr. Berçin TARHAN'a

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde keyifli bir ortam sağladıkları için Göz Hastalıkları ameliyathanesi çalışanlarına,

Tezimin yazılma aşamasında desteklerinden dolayı Dr. Başak UĞURLU'ya

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan son derece keyif aldığım çok değerli Asistan arkadaşlarıma,

Bana hayatım boyunca verdikleri tüm destekleri ve sevgileri için çok değerli annem, babam ve kardeşlerime,

Varlığı ile beni onurlandıran sevgili eşim Kenan Koçak'a ve yaşam kaynağım kızlarım İpek ve Melis'e teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

KOÇAK D. Çocuklarda genel anestezi altında oftalmik muayene öncesi premedikasyonda ketamin ve midazolam kullanımının karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Uzmanlık Tezi. Ankara. 2012

Göz cerrahisinde anestezi yaklaşım cerrahinin başarısını etkilemektedir. Özellikle küçük çocuklarda göz muayenelerinin genel anestezi altında yapılması tercih edilir. Anestezi yaklaşımında genellikle göz içi basınca minimal etkisi olan veya basıncı etkilemeyen ilaçlar tercih edilir.

Ketamin, NMDA (N-Metil D-Aspartat) reseptörlerinin nonkompetitif antagonistidir. Çok uzun zamandır çocukların ağrılı işlemlerinde analjezi ve sedasyon amacıyla premedikasyonda kullanılmaktadır. Midazolam, imidazobenzodiazepin grubunun bir türevidir, sedatif, hipnotik, anksiyolitik ve antikonvülzan özelliklere sahiptir.

Bu çalışmamızda genel anestezi altında muayene yapılacak olan retinoblastom tanısı veya şüphesi olan çocuklarda ketamin ile midazolam premedikasyonunun etkinliğini, ve göz içi basıncına olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya etik kurul onayı alındıkta sonra Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı'nda genel anestezi altında muayene yapılan 0- 7 yaş (84 ay) arası 100 çocuk dahil edildi. Çalışma randomize ve prospektif olarak yapıldı. Her hasta preoperatif olarak değerlendirilip ailesinden bilgilendirilmiş onamları alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (grup K) premedikasyon amacıyla işlemden 10dakika önce 5 mg/kg ketamin ve 0,01 mg/kg atropin karışımı, ikinci gruba (grup M) midazolam 0,15 mg /kg intramusküler verilmiş ve her iki gruptaki hastaların operasyon odasına girişteki ajitasyon varlığı, sevofluran indüksiyonu ihtiyacı, damaryolu takarken tepkisi, sekresyon, taşikardi, bulantı-kusma, halusinasyon varlığı, blefarosta tepkisi, kriyoterapi ve lazer kullanıldıysa bunlara tepkisi, ek doz ihtiyacı ve intraoperatif komplikasyon varlığı (spazm, sekresyon tıkağı, hipokapni, taşikardi, bradikardi, alerji, döküntü, anafilaksi vb.) kaydedilip iki grup arasındaki

farklar karşılaştırılmıştır. Ayrıca tüm hastaların göz içi basınçları aynı cerrah tarafından ölçülerek karşılaştırılmıştır.

Ketamin grubundaki çocuklarda belirgin derecede daha az ajitasyon ve aileden ayrılma anksiyetesi görülmüş ve ek anestezi ihtiyacı midazolam grubuna göre düşük bulunmuştur. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon varlığı, aile ve cerrah memnuniyeti bakımından ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca ketamin grubunda göz içi basınçları midazolam grubuna göre minimal yüksek ölçülmüş ancak normal sınırlarda kalmıştır. Postoperatif derlenme bakımından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bütün bu sonuçlar bize oftalmik cerrahi uygulanacak çocuklarda ketaminin güvenli, etkili, hızlı ve kolay bir premedikasyon yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Göz cerrahisi, premedikasyon, ketamin, midazolam, göz içi basınç

ABSTRACT

KOÇAK D. Comparison of usage of ketamine and midazolam for premedication before ophthalmic examination under general anesthesia in children. Hacettepe University Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation Department, Specialty Thesis. Ankara 2011

In ophtalmic surgery, anesthetic method can affect success of surgery. Especially in little children, ophthalmic examinations go under general anesthesia. In anesthetic management drugs, which have no or minimal affect on intraocular pressure, usually use.

Ketamine is noncompetitive antagonist of NMDA (N- methyl D aspartat) receptors. It has been used for analgesia and sedation at painful processes of children. Midazolam is an imidazobenzodiazepine and has sedative, hypnotic, anxiolytic and anticonvulsant effects.

In this study, we compared the efficacy of ketamine and midazolam premedications and their effects on intraocular pressure in children who are suspected of retinoblastoma and having eye examination under general anesthesia.

After ethical committee consent, one hundred children patient between 0-7 years old, who had general anesthesia at Hacettepe University Department of Anesthesiology and Reanimation, were included at the study. The study was prospective and randomized. We assessed every patient and took informed consent form their parents. Patients are divided into two groups. In the first group, for premedication we applied 5 mg/kg ketamine and also 0.01 mg/kg atropine 10 min before surgery. In the second group (M group), 0.15 mg/kg midazolam i.m. was used for premedication. Patients were examined for agitation before they were taken to the operation room. Need of sevoflurane induction, recitation to the intravenous line, secretion, tachycardia, nausea, vomiting, existence of hallucination, response for kriyotherapy and laser if used, need of additional dose, intraoperative complication

(spasm, secretion plug, hypnocapnia, bradycardia, tachycardia, rush, anaphylaxis) difference between two groups are compared. Also, intraocular pressures of all patients are measured by the same surgeon.

Children in ketamine group have less agitation and separation anxiety obviously and need of additional anesthetic is found less. There was no difference about existence of intraoperative and postoperative complication between two groups. Also, intraocular pressure was measured high in ketamine group compared to midazolam group, but the pressure was in normal ranges. There was not any difference in postoperative recovery.

All these results show us that ketamine is safe, effective, useful and rapid drug for premedication in children who will go under ophthalmic surgery.

Key Words : Ophthalmic surgery, premedication, ketamine, midazolam

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retinoblastom.....	3
2.2. Tedavi	3
2.3. Çocuk Göz Cerrahisinde Anestezinin Temel İlkeleri.....	5
2.4. Premedikasyon	6
2.5. Sedasyon.....	8
2.6. Çocuklarda Premedikasyon	12
2.7. Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar.....	14
2.7.1. Fenotiyazinler	14
2.7.2. Opioid Analjezikler.....	15
2.7.2.1. Morfin	16
2.7.2.2. Meperidin	16
2.7.3. Benzodiazepinler	17
2.7.3.1. Midazolam.....	19
2.7.4. Ketamin.....	21
2.7.4.1. Farmakoloji	22
2.7.4.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:	22
2.7.4.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	23
2.7.4.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	23
2.7.4.5. Doz	24
2.7.5. Antikolinerjik Ajanlar	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Yöntem	28
4. BULGULAR.....	29

5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR DİZİNİ

SVB : Santral venöz basınç

NMDA : N- Metil D Aspartat

GİB : Göz içi basınç

ASA : American Society of Anesthesiologists-ASA

O₂ : Oksijen

GABA : Gaba amino bütirik asit

im : İntramusküler

iv : İntravenöz

mg : Miligram

kg : Kilogram

VAS : Görsel analog skala

EKG : Elektrokardiyogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	29
Şekil 4.2.	Midazolam ve ketamin grupları arasında ameliyathane odasına giriş ajitasyonu karşılaştırılması.....	30
Şekil 4.3.	Midazolam ve ketamin grupları arası sevorane indüksiyon ihtiyacı karşılaştırılması	31
Şekil 4.4.	Midazolam ve ketamin grupları arası damar yolu takılması işleminin sevofluran ile gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğinin karşılaştırılması	32
Şekil 4.5.	Midazolam ve ketamin grupları arasında damaryolu takılması esnasında tepki olup olmadığının karşılaştırılması	33
Şekil 4.6.	Midazolam ve ketamin grupları arasında blefarosta ve kriyoterapiye tepki olup olmadığının karşılaştırılması.....	35
Şekil 4.8.	Midazolam ve ketamin grupları arası ek anestezi doz ihtiyacı karşılaştırılması	37
Şekil 4.9.	Midazolam ve Ketamin Grupları arasında oral alım tolerans zamanı ve ayılmada kalış sürelerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 4.10.	Midazolam ve Ketamin Grupları arasında sağ ve sol göz içi basınçlarının karşılaştırılması.....	41

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.5.1.	Sedasyon-Ajitasyon Skalası.....	9
Tablo 2.5.2.	Ramsey Sedasyon Skalası.....	10
Tablo 2.5.3.	Yüz Skalası.....	10
Tablo 2.5.4.	Aileden Ayrılma Skalası.....	11
Tablo 2.5.5.	Yüz Maskesine Tepki Skalası.....	11
Tablo 2.5.6.	Modifiye Aldrete Skalası.....	12
Tablo 2.5.7.	Premedikasyonda sık kullanılan ilaçlar, uygulama yolları ve dozları	25
Tablo 4.1.	Hastaların Demografik Verileri	30
Tablo 4.2.	Ameliyat odasına girişte ajitasyon varlığı.....	30
Tablo 4.3.	Sevorane indüksiyonu ihtiyacı.....	31
Tablo 4.4.	Damar yolu sevofluran ile mi takıldı?	32
Tablo 4.5.	Damaryolu takılma esnasında tepkisi	32
Tablo 4.6.	Sekresyon, Taşikardi, Bulantı- kusma varlığı.....	34
Tablo 4.7.	Blefarosta, Kriyoterapi ve Lazere tepkisi.....	34
Tablo 4.8.	Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif halusinasyon varlığı	36
Tablo 4.9.	Ek Anestezik Dozu İhtiyacı	37
Tablo 4.10.	İntraoperatif Komplikasyon Varlığı.....	37
Tablo 4.11.	Postoperatif Komplikasyon Varlığı	38
Tablo 4.12.	Grupların postoperatif VAS skorları ve bulantı-kusma insidansları.....	38
Tablo 4.13.	Aile Memnuniyeti.....	39
Tablo 4.14.	Cerrah memnuniyeti.....	39
Tablo 4.15.	Ayılma Ünitesinde Kalış Süreleri, Oral Alım Tolerans Zamanları ve Göz İçi Basınçları.....	40
Tablo 4.16.	Sağ Göz İçi Basınçları (mmHg)	41

Tablo 4.17.	Sol Göz İçi Basınçları (mmHg)	41
Tablo 4.18.	Postoperatif davranış değişikliği, gece kabusları, halusinasyon varlığı, enürezis bakımından gruplar içi hasta sayıları	42
Tablo 4.19.	Vernon'un Postoperatif Davranış Anketi 1.Gün Gruplar Arası Karşılaştırma	43
Tablo 4.20.	Vernon'un Postoperatif Davranış Anketi 30. Gün Gruplar Arası Karşılaştırma	43

1. GİRİŞ

Retinoblastom, genellikle 5 yaş altı çocuklarda; büyümekte olan retinanın en sık görülen malign tümörüdür [1]. İnsidansı 1/18000 dir [2]. Hastaların %60'ı ortalama 24 aylıkken unilateral retinoblastom, yaklaşık %40'ı ise ortalama 15 aylıkken bilateral retinoblastom tanısı alır [1]. Tanıda dilatasyonlu fundus muayenesi yapılmalıdır [2]. Bu hastalarda muayene, kriyoterapi, fotokoagulasyon ve enükleasyon gibi tanı ve tedavi işlemleri için anesteziye gereksinim duyulmaktadır [1]. Ayrıca bu çocuklarda radyoterapiden sonra, ayda bir veya iki ayda bir genel anestezi altında kontrol muayeneleri yapılmalıdır [2, 3].

Göz cerrahisinde anestezi yaklaşım cerrahinin başarısını etkilemektedir. Uyanık infantlarda ve okul öncesi çocuklarda koopere olamamaları nedeniyle göz muayenesi ve göz içi basınç ölçümü zordur [4]. Ayrıca; çocuğun yaptığı valsalva manevraları, santral venöz basınç (SVB) artışı, ekstraoküler kas kontraksiyonları ve koroidal kan akımının artışı nedeniyle uyanık çocukta göz içi basınç artar [4, 5]. Gözün açılmaya çalışılması sırasında oluşan basınç da yine uyanık çocukta göz içi basınç ölçümünün güvenilirliğini düşürür [4]. Bu nedenlerle küçük çocuklarda göz muayenelerinin genel anestezi altında yapılması tercih edilir. Anestezi yaklaşımında genellikle göz içi basınca minimal etkisi olan veya basıncı etkilemeyen ilaçlar tercih edilir. Ancak göz cerrahisi yapılacak çocuklarda genel anestezi altında toplanan veriler oldukça değişkenlik göstermektedir. Bunun sebebinin trakeal entübasyon, çeşitli ilaçlar ve anestezi derinliğinin göz içi basınç üzerinde yaptığı etkiler olduğu düşünülmektedir [6].

Anestezi ve cerrahi uygulamaları çocuk ve ailesi için büyük bir stres yaratmaktadır. Küçük çocukların özellikle daha önceden tecrübesi olanların hastane ortamına alışması, ebeveyninden ayrılması, invaziv girişim yapılması, hastada psikolojik bir travma yapabilmekte ve kalıcı bozukluklara neden olabilmektedir [7].

Uygun bir premedikasyon ajanı ile anksiyete önlenip, psikolojik travma azaltılabilir ve anestezi indüksiyonu kolaylaştırılabilir. Premedikasyon amacı ile

kullanılabilecek 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 ya da ilaç kombinasyonu belirlenmelidir; iyi bir preoperatif değerlendirmenin, başarılı bir premedikasyonun en önemli bileşeni olduğu unutulmamalıdır [8].

Ketamin, NMDA (N-Metil D-Aspartat) reseptörlerinin nonkompetitif antagonistidir [9]. Çok uzun zamandır çocukların ağrılı işlemlerinde analjezi ve sedasyon amacıyla premedikasyonda kullanılmaktadır [10]. Hızlı etki başlangıcı, solunum depresyonu yapmaması, amnezi sağlaması gibi avantajlarının yanında salivasyon artışı, ajitasyon ve halüsinasyon yapması ve geç derlenmeye neden olması gibi dezavantajları bulunmaktadır [11]. Ketaminin neden olduğu hipersalivasyonu önlemek için ketamine ek olarak atropin kullanımının hipersalivasyonu ve postprosedürel bulantıyı azalttığı gösterilmiştir [12]. Ketaminin göz içi basınç üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Bazı yayınlar göz içi basıncı artırdığını desteklese de bu etkisinin minimal olduğunu savunanlar da vardır [4].

Midazolam, imidazobenzodiazepin grubunun bir türevidir, sedatif, hipnotik, anksiyolitik ve antikonvülzan özelliklere sahiptir. Anterograd amnezi yapar. Kas gevşetici etkisi vardır. Histamin salınımına yol açmaz. İntramusküler enjeksiyonu ağrılı değildir. Analjezik özelliği yoktur. Solunum depresyonuna veya paradoksal reaksiyonlara neden olabilir [13].

Çalışmamızın amacı genel anestezi altında muayene yapılacak olan retinoblastom tanısı veya şüphesi olan çocuklarda ketamin ile midazolam premedikasyonunun intraoperatif ve postoperatif etkinliğini, göz içi basıncına olan etkilerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retinoblastom

Retinoblastom, büyük oranda çocukluk çağında tanı alan ve tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilen bir göz içi tümördür. Ortalama insidansı 1/18000 civarındadır [3].

Retinoblastom hastaların büyük çoğunluğunda üç yaşından önce ortaya çıkar. Kız ve erkekler eşit miktarda etkilenir. Tedavi edilen unilateral olgularda 5 yıllık yaşam %90, bilateral olgularda ise %80'dir. Tümör sporadik olarak ortaya çıkabileceği gibi herediter olarak da görülebilir. Retinoblastom, 13. Kromozomun q14 bandında yerleşik RB1 tümör supresör geninin her iki allelde delesyon veya mutasyon oluşmasıyla ortaya çıkar [14].

Hastalığın klinik bulguları arasında lökokori, şaşılık, hiperemi, sekonder glokom, orbital inflamasyon ve proptosis en sık karşılaşılanlardır. Tümör retinadan kaynaklanıp vitreus içine büyüme gösterir. Vitreus içini doldurup pupilladan beyaz yansıma vermeden önce görmede azalma ve buna bağlı olarak şaşılık ile müracaat eden her çocuğun dilatasyonlu fundus muayenesi yapılarak retinasının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır [14].

2.2. Tedavi

Retinoblastomda tedavi seçenekleri son yıllarda önemli ölçüde gelişme göstermiştir. Tedavinin birincil amacı hastanın yaşamını kurtarmak, ikincil amaçları ise gözü ve görmeyi korumaktır [15]. Retinoblastom tedavisinin belirlenmesinde tümörün büyüklüğü, yerleşim yeri, unilateral veya bilateral olması, orbita invazyonu ve metastaz varlığı önemli faktörler olarak öne çıkmaktadır. Tedavi planı belirlenmeden önce çocuğun genel anestezi altında detaylı fundus muayenesinin

yapılıp, lezyonların çizimler ve fotoğraflar vasıtasıyla dökümantasyonunun yapılması gerekir. Tedavide transpupiller termoterapi, kriyoterapi, brakiterapi, eksternal radyoterapi, kemoredüksiyon, enükleasyon ve ekzenterasyon uygulanabilir [14].

Enükleasyon: Enükleasyon retinoblastom tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Göz küresinin bütün bağlantılarından ayrılarak yerinden alınmasıdır.

Son yıllarda enükleasyon oranında belirgin bir azalma görülmektedir. Gelişen yeni tedavi seçenekleri ile günümüzde giderek enükleasyona daha az gereksinim duyulmaktadır [15].

Fotokoagülasyon: Fotokoagülasyon arka kutupta yerleşmiş küçük retinoblastomları argon, diyod veya xenon ark ile tedavi etmek için uygulanan yöntemdir. Fotokoagülasyon tümör damarlarının kapatılması ve tümör beslenmesinin bozulması ile tümörde gerilemeye neden olur. Fotokoagülasyon retinada tümörü besleyen damarlarda yıkıma neden olurken kriyoterapi tümör hücrelerini yok eder. Birincil tedavi amacıyla veya ikincil olarak nüks tümörlerde kullanılabilir.

Radyoaktif Plak Tedavisi: İkincil tümör gelişim riskini azaltmak, radyasyon alan orbita alanını daraltmak üzere özellikle germinatif retinoblastomlu hastalarda tercih edilen bir yöntemdir.

Kriyoterapi: Kriyoterapi hücre içi ve hücreler arası suyun donması, hücre zarının parçalanması, hücrelerde dehidratasyon ve proteinlerde denatürasyon ile hücre ölümüne yol açar. Ayrıca kapiller endotelin bozulması, damar içi trombozlar ve iskemi sonucu nekroz oluşur. Ekvatorun önünde ve retinaya sınırlı küçük tümörlerin tedavisinde yararlı bir metoddur. Kriyoterapinin tümöre etkisi hızlıdır. Tümör tedaviden sonra bir ay içinde kaybolur.

Hipertermi-Termoterapi: Yapay olarak ısıyı fizyolojik sınırın üstüne çıkarmaktır. 42°-44° C ısı DNA tamir mekanizmasını inhibe ederek tümör hücrelerini radyoterapi ve kemoterapiye duyarlı kılar. Hipertermi radyoterapi ile birlikte uygulandığında “Termoradyoterapi”, kemoterapi ile uygulandığında “Termokemoterapi”den söz edilir.

Ekzenterasyon: Orbita içeriğinin bir blok olarak çıkartılmasıdır. Gelişmiş ülkelerde bu metod nadiren kullanılmaktadır; çünkü çoğu hastada göz dışı invazyon yoktur. Gelişmemiş ülkelerde ise hastalık orbital tutulumla daha ileri evrelerde tanındığı için bu hastalarda ekzanterasyon, kemoterapi ve radyoterapi yaşam süresini uzatmak için gereklidir [16, 17].

2.3. Çocuk Göz Cerrahisinde Anestezinin Temel İlkeleri

Erişkinlerde göz cerrahisi uygulamalarının çoğunluğu topikal veya lokal anestezi altında yapılabilmekte fakat çocuk hastalarda çoğu zaman bu mümkün olmamaktadır. Göz muayenesi gibi kısa işlemlerde bile genel anestezi uygulamaları gerekebilmektedir. Küçük çocuklarda, anne ve babadan ayrılma anksiyetesi nedeniyle ve tek başına sakin kalabilme olgunluğuna erişemedikleri için basit refraksiyon, göz içi basıncı ölçümü, fotoğraf çekimi, ultrason incelemesi, elektroretinografi sırasında bile yaşa ve mental durumuna bağlı olarak genel anestezi ihtiyacı olabilir [14].

İnfantların veya çocukların göz cerrahisi için genel anesteziye hazırlanması, temel prensipler açısından diğer branşlardan çok farklı olmamasına rağmen yapılacak işleme göre bazı özellikler taşır. İntraoküler tümörü olan çocukların büyük çoğunluğu ameliyathaneye minimal invaziv işlemler için gelir. Sıklıkla muayene günü operasyon planlanmaz. Fundoskopik muayene, ultrason, lazer, kriyoterapi ve termoterapi yapılır. Bu hastaların progresini görmek, dökümanate etmek ve tedavi planlaması için erken çocukluk dönemlerinde bir veya iki ayda bir, 6 yaşından itibaren ise altı ayda bir ameliyathaneye gelmeleri gerekmektedir [14].

Preoperatif değerlendirmede ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene ile hastanın mental, fiziksel durumu ve eşlik eden sorunlar kayıt edilmelidir. Geçirilmiş hastalık ve ameliyathalar, varsa anestezi deneyimi ve komplikasyonları öğrenilir. Çocuk hastaların anne ve babasının bilgilendirilmesi çok önemlidir. Bu hastaların anne ve babalarında yüksek anksiyete düzeyleri görülebilir. Bu anksiyetenin çocuğa yansması özellikle çocukta negatif sonuçlar doğurmaktadır. Tümör cerrahisi nedeniyle anestezi planlanan çocukların ailelerinde bu daha büyük sorundur.

Tümör hastalarının preoperatif değerlendirmesinde her seferinde tetkik yapılması gerekli değildir. Fakat yakın zamanda kemoterapi alanlarda tam kan sayımı gerekir. Genelde inhalasyon ajanlarıyla sağlanan genel anestezinin yüz maskesi yöntemiyle verilmesi uygun olabilir [14].

Oftalmik cerrahide en önemli konu, göz içi basıncında (GİB) artışa neden olmamak, hatta gerektiğinde düşürmektir. GİB; santral sinir sistemi, hormonal etkiler, plazmanın ozmotik basıncı ve hemodinamik durum tarafından kontrol edilir ve çocuklarda 10-12 mmHg kadardır. Kontrollü solunum, kan basıncının ve santral venöz basıncın düşürülmesi, başın yukarıda kalmasını sağlayacak pozisyon, ıkınmanın, bulantının ve kusmanın önlenmesi ile kontrol altında tutulabilir [18].

2.4. Premedikasyon

Ameliyata alınacak hastanın sakinliğini sağlamak, fizik ve ruhsal faaliyetlerini, metabolizmasını azaltmak, kullanılacak anestezi maddelerinin etkilerini potansiyelize etmek amacıyla yapılan ilaç uygulamasına premedikasyon denir [19]. İlk kez 1859'da Torinolu Bruno tarafından önemini belirtilen bu durum, 1920 yılında Amerikalı anestezi doktoru McMechan tarafından yazılı olarak Lancet dergisinde “premedikasyon” adıyla tıp literatürüne girmiştir. 1958 yılında Eckenkhoff, 600'den fazla çocuk üzerinde yapılan geriye dönük bir araştırma sonucunda 'yetersiz' preanestezi uygulama ve ameliyat sonrasında kişilikteki olumsuz değişiklikler arasında bir bağ olduğunu fark etmiş ve ameliyat öncesindeki süreçte çocuklardaki kaygıya yönelmenin önemine dikkat çekmiştir [20].

Premedikasyon uygulamasında hedeflenen amaçlar şunlardır:

- Anksiyeteyi azaltmak
- Amnezi sağlamak
- Sedasyon sağlamak
- Analjezi sağlamak
- Otonom sinir sistemi reflekslerini baskılamak

- Orofarengeal sekresyonu azaltmak
- Mide sıvısını ve asiditesini azaltmak
- Bulantı ve kusmayı engellemek, aspirasyon riskini azaltmak
- Anestezi ilaçlarına olan ihtiyacı azaltmak, dolayısıyla yan etkileri azaltmak
- Anestezi indüksiyonu ve hasta manüplasyonunu kolaylaştırmak
- Allerjik reaksiyonları engellemek [8].

Premedikasyon amacı ile kullanılabilecek 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 ya da ilaç kombinasyonu belirlenmelidir; iyi bir preoperatif değerlendirmenin, başarılı bir premedikasyonun en önemli bileşeni olduğu unutulmamalıdır [8].

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

- Hastanın yaşı ve ağırlığı
- ASA skoru
- Anksiyete seviyesi
- Depresan ilaçlara tepkisi
- Daha önce uygulanan premedikasyonlarda görülen komplikasyonlar
- Hastanın ilaç alerjisi hikayesinin olup olmadığı
- Elektif veya acil operasyon
- Mevcut diğer hastalıklar
- Kullanmakta olduğu ilaçlar [21]

İdeal bir premedikasyon ilacı nasıl olmalıdır?

- Kolay uygulanabilen, hızlı etki başlangıçlı ve kısa etki süreli olmalıdır
- İyi bir anksiyolitik ve hipnotik olmalıdır
- Vital fonksiyonlar üzerinde zararlı etkileri görülmemelidir

- Diğer ilaçlarla geçimli olmalıdır
- Kardiyak, hepatik, renal, hemopoetik, sinir sistemi ve diğer sistemler üzerinde zararlı etkileri olmamalıdır [22].

Premedikasyon, tanımı gereği ameliyat öncesinde (büyük ölçüde ameliyat öncesindeki günün akşamı/gecesi) ve hasta henüz ameliyathaneye gelmeden uygulanan bir işlemdir. Ancak, günümüzde gerek gününbirlik hasta oranının giderek artması, gerekse premedikasyonda uygulanan ilaçların amaca uygun şekilde daha kısa etkili olmaya başlaması nedeniyle bu alışkanlık değişmeye başlamıştır. Kimi merkezlerde, hasta ameliyathaneye gitmek üzere iken hatta ameliyathaneye girdiğinde premedike edilmesi artık standart uygulama haline gelmektedir. Benzer durum, çocuk hastalarda da geçerlidir [21]. Karşılaştırmalı yayınlarda araştırılmamış olsa da, "güvenli izlem" amacıyla premedikasyon ameliyathaneye gitmeden hemen önce uygulanmalıdır [23].

2.5. Sedasyon

Sedasyon, zihinsel çevikliğin ve buna eşlik eden psikomotor reaksiyon yeteneğinin normal sınırlar altına düşürülmesidir. Farmakolojik ilaçlarla elde edilebilecek bu durum, bilinçli sedasyon ve derin sedasyon olarak iki farklı düzeyde olabilmektedir [24].

Bilinçli 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. Scamman ve arkadaşları bilinçli sedasyon hedeflerini şu şekilde özetlemişlerdir:

- Anksiyeteyi gidermeli ve amnezi oluşturmali
- Ağrıdan kaynaklanan sıkıntıyı yok etmeli
- Minimal risk teşkil etmeli [24].

Derin 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 rutin ve sürekli olarak görülen reflekslerin kaybolması dışında zordur. Bu nedenle derin sedasyonun risklerinin genel anesteziden daha fazla olabileceğinin farkında olunmalıdır [25].

Bilinçli ve derin sedasyon arasındaki sınırın çok "belirsiz" olduğu, pek çok yayın ve derlemede belirtilen bir gerçektir. 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 kesinlikle yakından izlenmesi gerekmektedir. Sedasyon derecesinin değerlendirilmesinde çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Günümüzde en popüler olan ve en çok kullanılanlar sedasyon-ajitasyon skalası (Tablo 2.5.1), Ramsey sedasyon skalası (Tablo 2.5.2) ve çocuklarda yüz skalasıdır (Tablo 2.5.3).

Tablo 2.5.1 Sedasyon-Ajitasyon Skalası

DÜZEY	TANIM	ÖZELLİK
7	Tehlikeli	Görevliye veya kendine zarar verir
6	Çok ajite	Sözlü ihtarlarla sınırlandırılabilir ancak sakin değildir, fiziksel engel gerekir
5	Ajite	Düşünceli, kaygılı, dik oturmaya gayret eder, sözlü uyarılarla sakinleşir
4	Sakin ve koopere	Sakin, komutlara uyar, uyanık
3	Sedatize	Sözlü uyarılarla, kibar sallamalarla uyandırılabilir, basit komutlara uyar
2	Çok sakin	Fiziksel uyarılarla uyandırılabilir fakat iletişim kurulamaz, komutlara uyamaz. Spontan hareket edebilir
1	Uyandırılmayan	Ağrılı uyarılara cevap yoktur veya minimaldir, iletişim veya komutlara uyum yoktur

Tablo 2.5.2. Ramsey Sedasyon Skalası

DÜZEY	ÖZELLİK
1	Uyanık, tedirgin, ajite, huzursuz
2	Uyanık, koopere, oryante ve sakin
3	Uyanık, koopere, oryante ve sakin
4	Uyuyan, glabellaya vurmakla hızlı yanıt verir
5	Uyuyan, uyarılara yavaş yanıt verir
6	Ağrılı, uyarana yanıtsız

Yüz skalası, verbal iletişimin kısıtlı veya güvenilir olmadığı tüm hastalarda uygulanabilen bir yöntem olmakla beraber pratikte neredeyse tamamen çocuk hasta grubunda kullanılmaktadır. Genel olarak analjezi stratejisinin etkinliğini sınamak için uygulanan bir yöntemdir. Çocuk hasta grubunda, hasta memnuniyetinin en önemli bileşeninin "doğru ağrı kontrolü" olduğu düşünülürse, çocuklarda yüz skalası kullanımı doğru bir yaklaşım olduğu kabul edilmelidir. Fakat, hasta memnuniyetinin başka bileşenleri olduğu da akıldan çıkarılmamalıdır [21].

Tablo 2.5.3. Yüz Skalası

					
0	1	2	3	4	5
Ağrı Yok	Çok az ağrı var	Biraz ağrı var	Ağrı var	Fazla ağrı var	Dayanılmaz ağrı var

Çocuklarda sedasyon düzeyini değerlendirmede aileden ayrılma (Tablo 2.5.4), indüksiyon sırasında yüz maskesine tepki (Tablo 2.5.5) ve intravenöz kanül yerleştirmesine tepki skorlamaları da yapılmaktadır.

Tablo 2.5.4. Aileden Ayrılma Skalası

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

Tablo 2.5.5. Yüz Maskesine Tepki Skalası

Düzy	Özellik
0	Ajite, Hırçın
1	Huzursuz, Ağlamaklı
2	Sakin, Oryante
3	Uyuyor, Tepki Yok

Derlenme üniteleri sedasyon, analjezi ve anestezi uygulaması sonrasında olguların kısa süreli izlendiği, özel donanımlı ve eğitimli personelin görev yaptığı ünitelerdir. Bu ünitelerde hastaların anestezinin etkilerinden kurtulması, cerrahiye bağlı sorunların önlenmesi, ortaya çıktığında tanınması ve gerekli tedaviye başlanması amaçlanır. Derlenme odasında minimum kalış süresi gibi bir kavram yoktur. Bu süre hastaya özel belirlenmelidir.

Hasta uyanık, oryante, vital bulguları stabil olduğunda, solunumsal ve kardiyak depresyon yönünden risk ortadan kalktığı zaman servise gönderilebilir. 1970 yılında hastaların postoperatif sedasyon düzeylerinin izlenmesi amacıyla Aldrete skorlaması (Tablo 2.5.6) tanımlanmış ve 1992 yılında modifiye edilmiştir. Bu skorlama, hastaların derlenme odasından servise gönderilmeleri sırasında hazır olup

olmadıklarının belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Aldrete skoru 9'a ulaştığında hastalar derlenme odasından servise gönderilebilirler. Bu skorlama sisteminde ağrı ve bulantı-kusma değerlendirmesi bulunmamaktadır [25].

Tablo 2.5.6. Modifiye Aldrete Skalası

Aktivite emirle veya serbest hareketle	4 ekstremit	2 puan
	2 ekstremit	1 puan
	0 ekstremit	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı $\pm$ 20 mmHg preanestezik dönem	2 puan
	Kan basıncı $\pm$ 20 – 50 mmHg preanestezik dönem	1 puan
	Kan basıncı $\pm$ 50 mmHg preanestezik dönem	
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O ₂ saturasyonu	Oda havasında > %92	2 puan
	%90 SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile < %90	0 puan

2.6. Çocuklarda Premedikasyon

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 ebeveynden 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 [23, 26, 27]. 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 [27].

Hasta grubunu oluşturan çocuklar, aşırı duyarlı ve endişeye eğilimlidirler. Aileden ayrılma, yabancı ortam, ağrılı ve invazif girişimlerin farkındadırlar. Bu yaşta sakatlanma ve fiziksel yaralanma korkusu en üst düzeydedir. Cerrahi girişimi yaptıkları yaramazlıklara karşı bir ceza olarak yorumlayabilirler [27, 28].

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 yansıyabilir [29]. Çocuk ve ailenin anksiyetesinin giderilmesinde preoperatif değerlendirme büyük önem taşımaktadır. Çocuklar basit bir cümleyi anlayabilecek yaşa geldikleri itibaren, anestezi öncesi psikolojik hazırlıktan fayda görmektedirler. Çocuk kötü bir şeyler olacağını, kendisinden bazı şeyler saklandığını hissederse kendi kendine bazı korku ve fanteziler yaratabilir. Bu durum, gerçeğin söylenmesinden daha zararlı olabilir. Operasyon öncesi anestezi doktoru tarafından ailenin dürüstçe bilgilendirilmesi ve anestezi indüksiyonuna kadar ailenin çocuğun yanında kalmasına izin verilmesi bu endişeleri azaltmada etkin rol oynamaktadır. Çocuklarda zaman kavramı iyi gelişmediği için bilgilendirmenin çok önceden yapılması, hastanın endişeleneceği süreyi uzatacaktır. Bu nedenle çocuk hastalarda anesteziiden birkaç gün önce açıklama yapmak daha doğru bir yaklaşım olacaktır [27, 29, 30].

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 [31].

Premedikasyon ile ağır sedasyon vermekten kaçınılmalı, koruyucu refleksler deprese olmamalı, havayolu yardımsız ve sürekli olarak açık tutulabilmeli, fizik ya da sözlü uyarıya uygun yanıt alınabilmelidir [30].

Premedikasyon oral, intramuskuler, intravenöz, rektal veya nazal yoldan uygulanabilir. Her uygulama yönteminin kendine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır; Oral yol daha az travmatiktir ancak çocuk yutmayı rededebilir, tükürebilir. Bununla birlikte etki başlangıcı yavaştır ve bireyler arasında farklılık gösterebilir. Yüksek hepatik klirensi nedeni ile oral doz için yüksek volümlere ihtiyaç vardır. İntramusküler uygulama; etki başlangıcı daha hızlıdır, daha iyi absorbe olur ve biyoyararlanımı daha iyidir. Dezavantajı ise ağrılı olmasıdır. İntravenöz yol ise uygulama zorluğu olan bir yöntemdir. Enjeksiyon sırasında ve infüzyon başlatıldığında ağrıya neden olabilir. İV yolla yapılan uygulamalarda biyoyararlanım çok yüksektir, ama hem ağrılı bir uygulama oluşu hem de özellikle çocuklarda doz titrasyonunda yapılacak bir hatayla, sedasyon çok derinleşebileceğinden önerilen ve sık kullanılan bir yöntem değildir. 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 gerekmektedir. İlaçlar burun mukozasını yakabilir. Bu nedenle bu yöntemi çocuklar hoş karşılamayabilir ve tolere edemeyebilir. Nazal yolla uygulamada emilim hızlıdır ve ilacın olfaktör sinir yolu ile SSS' ne hızla ulaşması sonucu nörotoksik etkiler ortaya çıkabilir. Tüm bu avantajlar ve dezavantajlar nedeniyle ideal bir premedikasyon yönteminden bahsetmek mümkün değildir [31, 32].

2.7. Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar

2.7.1. Fenotiyazinler

Fenotiyazinler, premedikasyonda pek çok amaçlarla kullanılabilen ilaç grubudur. Birkaç farklı etki oluşturur:

1. Santral antiemetik etki
2. Sedasyon
3. Anksiyoliz
4. H₂ reseptör antagonizması

5. Alfa adrenerjik antagonizma
6. Antikolinerjik özellikler
7. Opioid analjezinin potansiyelize edilmesi

Bu grubun dezavantajlarının başında ekstrapramidal yan etkileri gelmektedir. Opioidlerle postoperatif derlenmeyi etkileyecek kadar sinerjizm gösterirler. Anestetik ajanların hipotansif etkilerini artırır. Postoperatif dönemde özellikle trimeprazin verilen çocuklarda, hipovolemiyi andıran hafif taşikardi, hipotansiyon ve solukluk görülebilir [33].

2.7.2. Opioid Analjezikler

Premedikasyonda opioid kullanımı analjezi ihtiyacına bağlıdır ancak yine de narkotik analjezikler yaygın olarak premedikasyon kombinasyonlarında yer almaktadırlar. Bunun sebebi, opioidlerin analjezi etkisinin yanında sedasyon etkilerinden de yararlanmaktır. Opioidler, sedasyon sağlayabilirler ancak iyi anksiyolitik ajan değildirler. Uzun etkilerinden dolayı anestezi sırasında ve postoperatif periyodun erken safhalarında analjezik etkileri devam eder.

Opioidlerin yan etkileri dikkatli takip gerektirecek boyutlardadır;

1. Solunum depresyonu
2. Bulantı ve kusma

Opioidlerin bulantı ve kusma etkisi, medulladaki kemoreseptör trigger bölgesinin uyarılmasına bağlıdır. Çok sıklıkla karşılaşıldığından, opioidler premedikasyonda her zaman skopolamin, fenotiazinlerden biri veya droperidol gibi bir antiemetik ajanla beraber kullanılmalıdır.

3. Ortostatik hipotansiyon
4. Oddi sfinkterinde spazm yaparlar, sağ üst kadranda ağrı görülebilir
5. Morfin, histamin salınımına yol açar ve astmatiklerde kontrendike olarak görülür

6. Pruritis

7. Mide boşalmasını geciktirirler

Premedikasyonda opioid kullanılması şu durumlarla sınırlıdır;

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

2.7.2.1. Morfin

Morfinin etkisi, intramusküler enjeksiyondan kırkbeş ila doksan dakika sonra maksimuma ulaşır. Premedikasyonda morfinin bulunması, cerrahi stimülasyona cevap olarak ortaya çıkan kalp hızındaki istenmeyen artışları önlemektedir [33].

2.7.2.2. Meperidin

Meperidin genellikle prometazin ile kombine edilerek kullanılır. İntramusküler enjeksiyondan sonra maksimum etkisinin ortaya çıkış süresi değişkendir [33].

Bu ajanların dışında premedikasyon amacıyla fentanil, alfentanil ve sufentanil de kullanılabilir.

2.7.3. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler beyinde bulunan ve ilk kez 1977'de Mohler ile Okada tarafından keşfedilen 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 nöral olmayan dokularda ve plazma proteinleri üzerinde de benzodiazepinlerin yüksek affinite gösterdikleri bağlanma bölümleri vardır. Benzodiazepinler, reseptörlere bağlanırlar ve gama amino butirik asidin klor kanalları üzerinde olan etkisini değiştirerek klorun hücre içine girmesini sağlarlar. Bu durum, hücrenin sabit membran potansiyelini artırır ve hücreyi herhangi bir uyarıya karşı refrakter hale getirir. Benzodiazepinler, GABA'nın etkisini bu şekilde değiştirerek santral sinir sistemindeki bazı önemli yolları inhibe ederler [33].

Benzodiazepin reseptörünün doğal bağı bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, santral anksiyojenik nörotransmitterlerin salgılanmasının anksiyete ve konvülsiyona sebep olduğu, bu durumun benzodiazepinler ile antagonize olabildiği tezi ileri sürülmüştür. Bu maddelere ters agonistler denmektedir. Ayrıca hem inhibitor hem de stimulator etki gösteren maddeler tanımlanmış ve "parsiyel agonist" olarak isimlendirilmişlerdir [34]. Sonuç olarak benzodiazepin reseptörlerine etki eden beş gruptan söz edilebilir: Agonistler (benzodiazepinler), parsiyel agonistler, ters agonistler, parsiyel ters agonistler ve antagonistler (flumazenil). Flumazenil, geriye kalan dört grubun hepsinin etkilerini antagonize eder. Farmakodinamik olarak benzodiazepinler birbirine benzerler. Aralarındaki fark, farmakokinetik özelliklerine ve etkilerinin gücüne bağlıdır. Terapötik indeksleri geniş olduğu için çok yüksek dozlarda bile ciddi yan etki veya ölüm çok nadir olarak görülür. Bütün benzodiazepinler doza bağlı olarak etki spektrumu gösterirler [34].

Benzodiazepinlerin beş temel etkileri vardır:

1. Anksiyolitik etki: En düşük dozda bile anksiyolitik etki gösterirler fakat ciddi anksiyete ve panik durumlarında, sedatif veya hipnotik doza ulaşmak gerekir.

2. Sedasyon: Spontan aktivite ve uyarılara cevap azalırken daha yüksek dozlarda uyku görülür. Benzodiazepinler, son yıllarda hipnotik olarak da popülerite kazanmaktadır. Küçük cerrahi girişimlerde ve bazı manipulasyonlarda, şuur kaybı olmadan sedasyon sağlamak amacıyla benzodiazepinler kullanılmaktadır. Diazepam ve midazolam ise intravenöz indüksiyon ajanı olarak da kullanılmaktadır.

3. 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.

4. Kas gevşemesi: Benzodiazepinler kas tonusunu azaltırlar. Bu etkilerini, spinal korddaki internöronlar üzerinden gösterirler. Bu etkileri, küçük cerrahi girişimlerde cerrahi işlemi kolaylaştırabilir.

5. Amnezi: Benzodiazepinler, intravenöz verildikleri zaman anterograd 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 [33].

Bilinmesi gereken çok önemli bir nokta, benzodiazepinlerin analjezik ve antidepresan olmadığıdır. Bazı benzodiazepinlerin hipnotik veya anti-anksiyolitik olarak sınıflandırılmasının yanlış olacağı 1980 yılında vurgulanmıştır [35].

Benzodiazepinlerin yarı ömürleri oldukça farklılık gösterir. Karaciğer hastalıklarında ve yaşlılarda etki uzayabilmektedir. Midazolamın etkisi iki saat kadar sürerken, diazepamın etkisi elli saate kadar çıkabilmektedir [35].

Benzodiazepinlerin pek çoğu intramusküler yoldan kullanıldıklarında oral yoldan emildikleri kadar emilmezlerken lorezepam, intramusküler uygulandığında hızlıca emilmektedir. Benzodiazepinlerin biotransformasyonu karaciğerde olurken, atılım başlıca böbrekler yoluyla olmaktadır.

Benzodiazepinlerin mevcut yan etkileri, kullanımları esnasında yakın takip gerektirir. Arteriyel kan basıncında görülebilen düşme, normal kişilerde rahat tolere edilirken yaşlı veya kardiyak hastalığı olanlarda ciddi sorunlar doğurabilmektedir. Bu ilaçlar barorefleks yanıtları engelleyerek kardiyak depresyon yapabilirler. Morfin gibi başka bir ilaçla kombine edildiklerinde bu kardiyovasküler etkiler daha da ciddi olabilmektedir. 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 sıklıkla ilaçlar intravenöz yoldan verildiğinde görülür ve özellikle diğer solunum depresyonu yapan ajanlarla kullanıldıklarında daha da artar. Serebral oksijen tüketimi ve serebral kan akımı bu ilaçlar kullanıldığında azalırken intrakraniyal basınç düşer. Benzodiazepinler, volatil ajanların MAK değerlerini %30'a 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 görülebilmektedir [36].

2.7.3.1. Midazolam

Çocuklarda ve erişkinlerde premedikasyon, sedasyon ve anestezi amacıyla kullanılan, suda eriyebilen bir benzodiazepindir. Klasik benzodiazepinlerden sahip oldukları imidazol halkası ile ayrılırlar. İmidazol halkası midazolama; düşük pH'lı solüsyonlarda çözünürlük, solüsyonlarda stabilite ve hızlı metabolizma gibi avantajlar sağlamaktadır. Bu özel yapı, pH bağımlı açılan ve kapanan halka yapısına sahiptir. Ortam pH'ı 4'ten büyük ise halka kapanır ve lipid eriyebilirliği yüksek olur. Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif - hipnotik etki göstermektedir. Diğer benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde gama- amino bitirik asit (GABA-A) reseptörlerine bağlanır ve inhibitör bir nörotansmitter olan GABA'nın aktivitesini artırır [37]. Klinikte kullanılan benzodiazepinler içinde suda

çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türevidir. Maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solüsyonunun pH'ı 3,5-4'tür. İntravenöz enjeksiyondan sonra vücuda girer girmez plazma tarafından pH tamponlanması meydana gelir ve buna bağlı olarak midazolam molekülünde halka kapanması olur. Bu durumda ilaç, diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer. Asidik ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Etkisi diazepamdan daha çabuk başlar ve daha kısa sürer [37].

Farmakoloji: Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest kısmında büyük değişikliklere yol açabilir. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçilmesi nedeniyle genel anestezi etkisi, intravenöz enjeksiyondan 30 ila 100 saniye sonra başlar. Oral verildiğinde mide – barsak kanalından çabuk absorbe olur ve karaciğerde %50 oranında ilk geçiş eliminasyonuna uğrar [34]. Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti etkin bir türevidir. Tiyopental gibi redistribüsyona uğrar. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1- 4 saat) [34].

Santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunumsal etkileri: Midazolam doza bağlı olarak serebral metabolik hızı ve serebral kan akımını azaltır. Bu azalma serebral hipoksi veya intrakranial patoloji varlığında beyin koruyucu etki amacıyla kullanılmasını sağlar. İntravenöz verildiğinde anterograd amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki spektrumu mevcuttur.

Midazolam genellikle kardiyovasküler sistemde diğer anestetik ajanlardan daha az depresyon yapar. Kardiyak indeks ve sağ-sol kalp dolum basınçları korunur ancak SVR'ta %15 ila 33 azalma olabilir. Kan basıncında %10 oranında azalma görülebilir. Bu kardiyovasküler değişiklikler sağlıklı kişilerde önemsiz olurken hasta ve hipovolemik çocuklarda önemli sonuçlar doğurabilmektedir.

Sağlıklı bir kişide intravenöz yolla verilen midazolam 0,075 mg/kg dozda (düşük doz) karbondioksit cevap eğrisinde geçici ve önemli olmayan depresyona sebep olur [34].

Endikasyonlar: Midazolam, tiyopental gibi genel anestezinin başlangıcında iv yoldan indüksiyon amacıyla kullanılabilir. Ayrıca kardiyoversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde intravenöz sedatif ajan olarak kullanılmaktadır. Midazolamın analjezik etkisi bulunmamaktadır. Oral yoldan verildiğinde, çabuk başlayan ve kısa süren hipnotik etki oluşturur. Anestezi uygulamalarında midazolam büyük oranda diazepamın yerini almıştır. İntramusküler olarak etkili bir premedikasyon ilacı olan midazolam çoğunlukla küçük girişimlerde sedasyon sağlamak maksadıyla kullanılmaktadır. Yarı ömrü kısa, plazma eliminasyonu hızlı olduğu için yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı olarak infuzyon şeklinde kullanılabilir. Midazolam, preoperatif medikasyonda en sık kullanılan benzodiazepindir [38, 39] Sedasyon ve anksiyoliz sağlama, etkisinin çabuk başlaması (i.m. enjeksiyondan sonra 7,2 dak.) ve diazepamdan daha fazla amnestik etkisi olması premedikasyonda tercih edilmesinin sebepleridir [35].

Yan Etkileri: Midazolam, solunum depresyonuna ve kan basıncında düşmeye neden olabilmektedir [34].

Uygulama Yolları ve Doz: Midazolam, parenteral olarak intravenöz ve intramusküler yollardan uygulanabildiği gibi oral, intranazal, rektal ve sublingual yollardan da uygulanabilir. Oral sedasyon dozu 0,25-0,75 mg / kg'dır im ise 0,15- 0,2 mg/kg tavsiye edilmektedir. Rektal yoldan 0, 35-0, 45mg/kg, intravenöz yoldan 0,05- 0,15 mg / kg, nazal yoldan ise 0,2- 0,3 mg / kg verilebilir [34].

2.7.4. Ketamin

Ketaminin, bir glutamat reseptör subtipi olan N-metil –Daspartat reseptör antagonistidir. Ketaminin, santral sinir sistemi ile spinal korddaki polisaptik refleksleri bloke etmek ve beynin seçilmiş bölgelerinde eksitatör nörotransmitterlerin etkilerini inhibe etmek gibi pek çok etkisi vardır. Barbitüratlar tarafından oluşturulan retiküler aktive edici sistemin depresyonunun aksine ketamin, fonksiyonel olarak talamusu (duyusal impulsları retiküler aktive edici sistemden serebral kortese iletir) limbik korteksten (duyuların farkında olunması ile ilişkilidir) "disosiyasyon" etmektedir

[40]. Beynin bazı nöronları inhibe olsa da diğerleri tonik olarak eksite olmaktadır. Klinik olarak bu disosiyatif anestezi durumu, hastaların göz kırparak, yutkunarak veya kasılarak şuurlu gibi görünmesine sebep olurken duyuşal impulsu değerdendirememesine ve buna yanıt verememesine yol açmaktadır [40].

2.7.4.1. Farmakoloji

Ketamin fensiklidinin yapısal anoloğudur. Fensiklidinin 1/10'u kadar potent olmakla birlikte psikomimetik etkilerinin çoğuna sahiptir. Ketamin, subterapötik dozlarda bile halusinojenik etkiye sahip olabilir. Tiyopentalle karşılaştırıldığında yağda daha fazla çözünmektedir ve proteinlere daha az oranda bağlanır. Fizyolojik pH'ta eşit oranda iyonize olur. Kalp debisinde ketamine bağlı artış olmakta, serebral kan akımı artmakta ve bunun neticesinde ilaç, beyin tarafından hızla alınıp takiben yeniden dağılıma uğramaktadır. Dağılım yarılanma ömrü 10- 15 dakika kadardır. Derlenme, ilacın periferik kompartmalara yeniden dağılımına bağlıdır. Ketamin karaciğerde bir kısmı anestetik aktiviteye sahip olan Norketamin gibi pek çok metabolite dönüştürölür. Tekrarlanan dozlarda, ketamin uygulanan hastalarda gelişen tolerans kısmen hepatik enzim indüksiyonu ile açıklanabilir. Karaciğer tarafından yüksek oranda alınması (hepatik ekstraksiyon oranı 0.9), ketaminin göreceli olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü (2 saat) açıklar. Biyotransformasyonun son ürünleri böbreklerden atılmaktadır. Non-depolarizan kas gevşeticilerin etkileri ketamin ile potansiyalize olur. Lityum, ketaminin etki süresini uzatabilmektedir [40].

2.7.4.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Diğer anestetik ajanlardan 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 değışikliklere pulmoner arter basıncındaki ve miyokard

işindeki artış eşlik eder. Bu nedenlerden dolayı koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizmaları olan hastalarda ketaminden sakınılmalıdır.

Yüksek dozlarda ketamin, muhtemelen kalsiyum geçişinin inhibisyonuna bağlı olarak direkt miyokardiyal depresyon etkilerine neden olmaktadır. Bu etki spinal kord kesisi gibi durumlarda ortaya çıkan sempatik blokaja veya ağır son dönem şok gibi durumlarda görülen katekolamin depolarının tükenmesi ile ortaya çıkmaktadır [40]. Diğer taraftan ketaminin indirekt uyarıcı etkileri, akut hipovolemik şoktaki hastalar için çoğu kez yararlıdır.

2.7.4.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ketaminin alışılmış indüksiyon dozları minimal solunum depresyonuna neden olurken, hızlı intravenöz bolus uygulaması veya önceden opioid verilmiş olması apne görülmesine neden olabilmektedir. Ketamin, potent bir bronkodilatör olduğundan astmatik hastalarda iyi bir indüksiyon ajanıdır. Üst hava yolu refleksleri önemli ölçüde etkilenmemesine rağmen aspirasyon pnömonisi için yüksek risk taşıyan hastalar entübe edilmelidir. Ketamin ile oluşan aşırı tükürük salgısı antikolinergik bir ajan ile premedikasyon yapılarak azaltılabilir [40].

2.7.4.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

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. Çocuk hastalarda ve benzodiyazepinlerle kombine edilerek premedikasyon yapılanlarda anesteziden uyanma ve derlenme sırasında illüzyonlar, rahatsız edici rüyalar ve deliryum gibi istenmeyen psikomimetik yan etkiler daha nadir görülmektedir.

Analjezi, amnezi ve bilinçsizlik sağlaması nedeniyle ketamin, non-volatil ajanlar içerisinde tam bir anestezik olmaya en yakın olanıdır [40].

2.7.4.5. Doz

Ketamin yaygın olarak intravenöz ve intramusküler yolla kullanılmaktadır ancak oral, intranazal, rektal ve bukkal kullanımı da mevcuttur [41]. Ketaminle anestezi indüksiyonu intravenöz yolla sağlandığında 0.5-2 mg/kg, intramusküler yolla sağlandığında 4-6 mg/kg dozlarında kullanılmaktadır. Sedatif etki için intravenöz yolla 0.2-0.8 mg/kg, intramusküler yolla 2-4 mg/kg ve oral yolla 3-10 mg/kg dozlarında kullanımı önerilmektedir [42].

2.7.5. Antikolinerjik Ajanlar

Anesteziye yaygın olarak kullanılan üç antikolinerjik ajan; atropin, skopolamin ve glikopirronium'dur. Endikasyon olmadıkça rutin olarak kullanılmazlar. Özellikle küçük çocuk ve bebeklerde havayollarının enstrümantasyonu, süksinilkolin enjeksiyonu ve inhalasyon anestezikleri kolaylıkla bradikardi yapabilmekte, kalp hızındaki azalmaya bağlı olarak kardiyak outputta, dolayısıyla da kan basıncında düşüşe neden olabilmektedir. Bu nedenle havayollarındaki işlemlerden, göz kaslarının veya peritonun çekildiği girişimlerden önce 0,015-0,02 mg/kg im veya iv atropin uygulanabilir [18]. Ayrıca anti-siyalojik etkileri nedeniyle de kullanılabilirler. Yapılan çalışmalarda antikolinerjiklerin hipersalivasyonu ve postprosedürel bulantıyı azalttığı gösterilmiştir [12].

Çocuklarda, premedikasyon amacıyla sıklıkla kullanılan ilaçlar ve bu ilaçların dozları tablo 2.5.7'de özetlenmiştir [43]:

Tablo 2.5.7. Premedikasyonda sık kullanılan ilaçlar, uygulama yolları ve dozları

İLAÇ	UYGULAMA YOLU	DOZ (MG/KG)
BENZODİAZEPİNLER		
Diazepam	oral	0,1-0,3
	intravenöz	0,1-0,3
	intramuskuler	önerilmez
	rektal	0,2-0,3
Midazolam	oral	0,25-0,75
	intravenöz	0,05-0,15
	intramuskuler	0,05-0,15
	rektal	0,5-1,0
	nazal	0,2-0,3
OPIOİDLER		
Morfin	oral	0,2-0,5
	intravenöz	0,05-0,2
	intramuskuler	0,1-0,2
	rektal	(önerilmez)
Meperidin	oral	1-2
	intravenöz	0,5-2,0
	intramuskuler	1-2
	rektal	(önerilmez)
Fentanyl	oral	0,005-0,015 (5-15 mcg)
	intravenöz	0,001-0,003
KETAMİN	oral	4-6
	intravenöz	0,5-2,0
	intramuskuler	1-2 (5-10 kardiyak cerrahi için)
	rektal	3-10
	nazal	4-6

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı'nda genel anestezi altında muayene yapılan 0- 7 yaş (84 ay) arası 100 çocuk dahil edildi. Her hasta preoperatif olarak değerlendirildi ve ailesinden bilgilendirilmiş onamları alındı. Ketamin, midazolam veya genel anestezik ajanlardan herhangi birine karşı allerji öyküsü olanlar, ek olarak glokomu olan veya göz içi basıncı yüksek olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara işlemden 30 dakika önce hastaların İM enjeksiyon bölgesine EMLA krem sürüldü. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı; birinci gruba (grup K) premedikasyon amacıyla işlemden 10 dakika önce 5 mg/kg ketamin ve 0,01 mg/kg atropin karışımı intramusküler olarak uygulandı, ikinci gruba (grup M) premedikasyon için intramusküler midazolam 0,15 mg /kg verildi. Her iki gruptaki hastaların ailelerinden ayrılma esnasındaki ve operasyon odasına girişteki ajitasyon varlığı, sevofluran indüksiyonu ihtiyacı, intravenöz katater takılmasına tepkisi, sekresyon artışı, taşikardi, bulantı-kusma, halüsinasyon varlığı, blefarosta tepkisi, kriyoterapi ve lazer kullanıldı ise bunlara tepkisi, intraoperatif ek doz ihtiyacı ve komplikasyon gelişimi (spazm, sekresyon tıkaçı, hipokapni, taşikardi, bradikardi, alerji, döküntü, anafoksi gibi) kaydedilip iki grup arasındaki farklar karşılaştırıldı. Ayrıca tüm hastaların göz içi basınçları aynı cerrah tarafından Perkins aplanasyon tonometrisi (Kowa) ile ölçülerek değerlendirildi. İntraoperatif dönemde ek doz ihtiyacı olduğunda birinci gruba 1 mg/kg intravenöz ketamin verilirken, ikinci grupta sevofluran indüksiyonu yapıldı. İntraoperatif tüm hastalar anlık EKG, kalp atım hızı, oksijen saturasyonu ve 5 dakikada bir non-invaziv kan basıncı monitorizasyonu ile izlendi. İşlem sonrası hastalar tamamiyle uyanana ve hemodinamileri stabil olana kadar ayılma odasında takip edildi. Tüm hastaların operasyon süreleri, anesteziden derlenme süreleri ve istenilen Aldrete skoruna (≥ 9) ulaşma süreleri kaydedildi. Hastalar, postoperatif 30. dakika, 60. Dakika ve 120. dakikada Vizüel Analog Skalası (VAS) ile ağrı açısından değerlendirildi. Bulantı-kusma ve aile memnuniyeti sorgulanıp, hastaların serviste oral alım tolerans süreleri kaydedildi. Ayrıca uygulanan anestezi prosedürüyle ilgili olarak cerrah memnuniyeti de (1= kötü, 2= orta, 3= iyi, 4= çok iyi) sorgulandı.

İşleme alınan çocukların aileleriyle postoperatif birinci gün, ikinci gün ve 30. günde telefonda görüşmeler yapıldı. Çocuklardaki ruh hali değişikliği, sinirlilik, ajitasyon varlığı, gece kabus görme durumu, halüsinasyon varlığı, altına kaçırma şikayetleri olup olmadığı Vernon'un postoperatif davranış anketi ile sorgulandı. Bu ankette yer alan sorular şu şekildedir:

- 1) Çocuğunuzun emzik ihtiyacı olur mu?
- 2) Çocuğunuz sizinle beraber evden ayrılmaktan korkar mı?
- 3) Çocuğunuz çevresinde olup biten olaylarla ilgili midir?
- 4) Çocuğunuzun tırnak yeme alışkanlığı var mı?
- 5) Çocuğunuz yeni şeylerden korkar veya kaçır mı?
- 6) Çocuğunuz dikkatini toplamada zorluk çekiyor mu?
- 7) Çocuğunuzda bağırsak hareketleri düzensizliği var mı?
- 8) Çocuğunuzda parmak emme alışkanlığı var mı?
- 9) Çocuğunuz birkaç dakikalığına onu yalnız bıraktığınızda üzölür mü?
- 10) Çocuğunuzun yanında birileri doktor veya hastanelerden bahsedince üzölür mü?
- 11) Çocuğunuz evin içinde sürekli sizi takip eder mi?
- 12) Çocuğunuz sizin ilginizi çekmek için zaman harcar mı?
- 13) Çocuğunuz kötü rüyalar görür mü? Uyanır ve ağlar mı?
- 14) Çocuğunuz gece yatağına gitme konusunda problem çıkarır mı?
- 15) Çocuğunuzun karanlık korkusu var mı?
- 16) Çocuğunuz gece uyuma konusunda problem çıkarır mı?
- 17) Çocuğunuzun yemek yeme problemi var mı?
- 18) Çocuğunuz sadece oturarak, uzanarak veya hiçbir şey yapmadan zaman geçirir mi?
- 19) Çocuğunuzun iştahı az mıdır?
- 20) Çocuğunuzun hırçın davranışları olur mu?
- 21) Çocuğunuz sizin sözünüzü dinlememezlik eder mi?
- 22) Çocuğunuz gece altını ıslatır mı?
- 23) Çocuğunuz bir şeyler yaparken hep yardım ister mi?
- 24) Çocuğunuzun ilgisini başka şeylere çekmekte zorlanıyor musunuz?
- 25) Çocuğunuz konuşurmakta zorlanıyor musunuz?

- 26) Çocuğunuzun yabancılara karşı utangaçlığı veya korkusu var mı?
- 27) Çocuğunuz oyuncaklara veya başka objelere zarar verir mi?

Bütün bunlara ek olarak her iki grupta kullanılan ilaçlara bakılarak gruplar arasında maliyet değeriendirilmesi yapıldı.

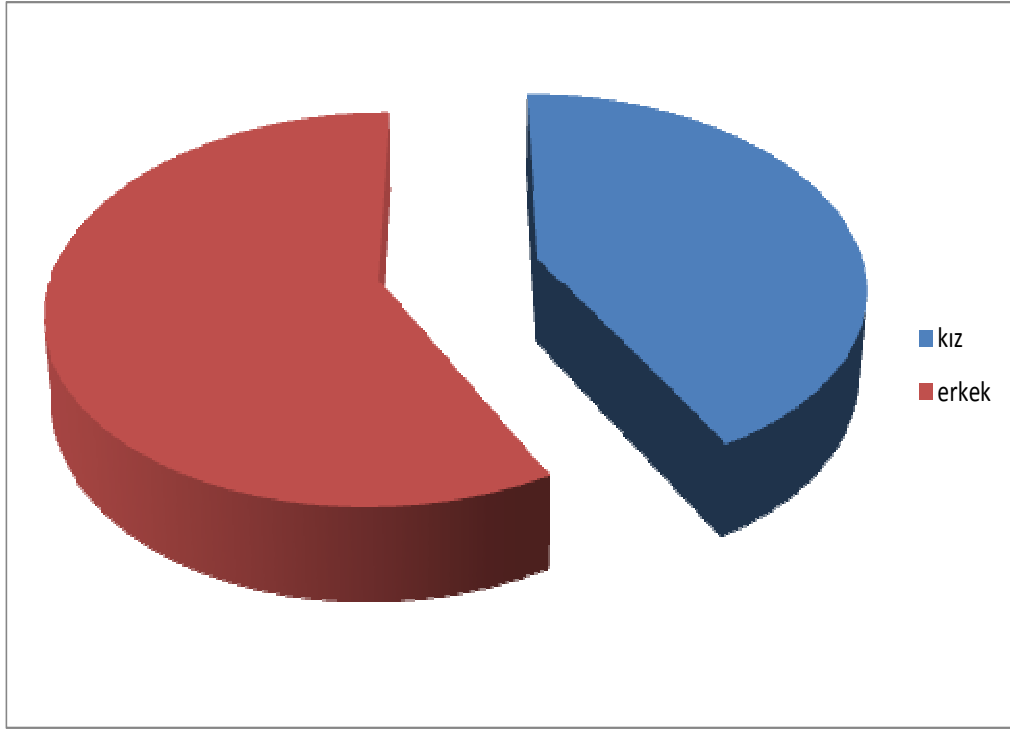
3.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistik analiz için SPSS 16.0 sunumu kullanıldı. Grupların (Grup K ve Grup M) nitelik değışkenler bakımından karşılaştırılmasında Pierson kıkare-Fisher's kıkare testi ve olabilirlik oranı testleri, sayısal verilerin karşılaştırılmasında Man-Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı kişilere farklı günlerde yapılan anket analizi için Mac-Nemar testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 100 hastada premedikasyon amacıyla birinci grupta (Grup K) Ketamin, ikinci grupta ise (Grup M) Midazolam kullandık. Tüm hastalar istatistiksel analize dahil edildi. 100 çocuktan 58'i erkek, 42'si kız hastaydı (şekil 4.1). İki grup arasında yaş, cinsiyet, kilo ve boy bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p \geq 0,05$).

Vakaların demografik verileri tablo 4.1'de gösterilmiştir



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çocukların ailelerinden ayrılma esnasında ve ameliyat odasına girişteki ajitasyon varlığı değerlendirildiğinde; Grup M'de 50 hastadan 25'inde (%50) ajitasyon görülmüşken, Grup K'de ise 50 hastanın hiçbirisinde ajitasyona rastlanmamıştır ($p=0,000$) (Tablo 4.2).

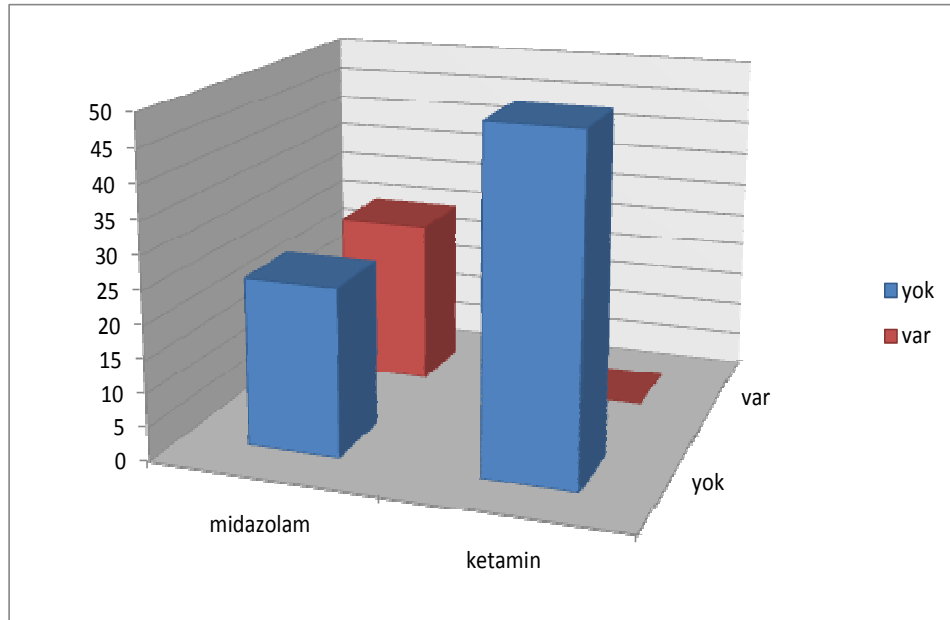
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Verileri

	Grup M (n=50)	Grup K (n=50)
Yaş (ay)	33,70±17,154	29,60±18,029
Kilo (kg)	13,98±3,706	12,46±3,604
Boy (cm)	85±2,612	88±3,716
Anestezi süresi (dk)	7,06±3,644	0,54±1,865

Tablo 4.2. Ameliyat odasına girişte ajitasyon varlığı

	Yok	Var	Total	P
Midazolam	25	25	50	0,000*
	50,0%	50,0%	100,0%	
Ketamin	50	0	50	
	100,0%	,0%	100,0%	
Total	75	25	100	
	75,0%	25,0%	100,0%	

*p≤0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



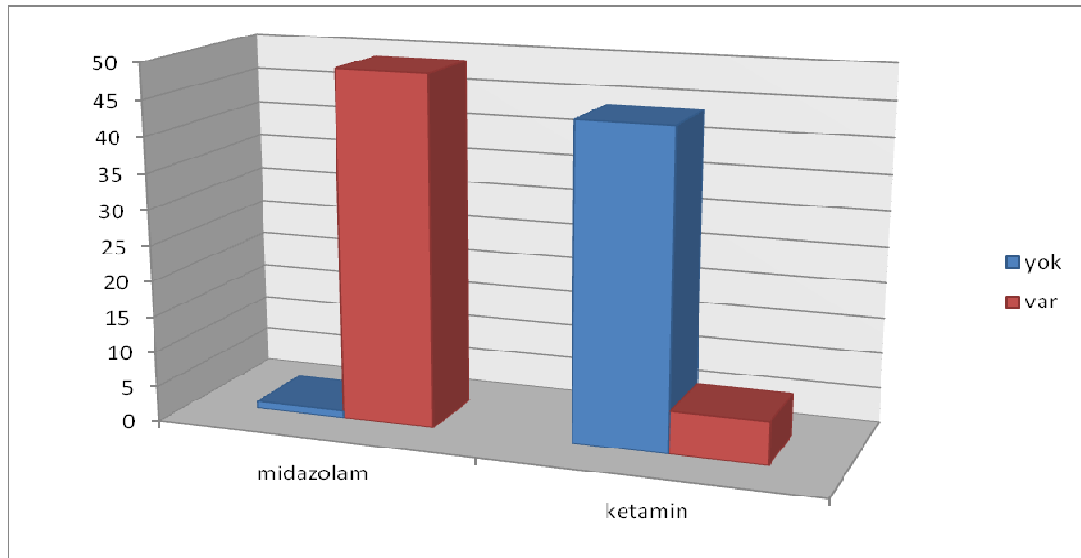
Şekil 4.2. Midazolam ve ketamin grupları arasında ameliyathane odasına giriş ajitasyonu karşılaştırılması

Hastaların göz muayenesi öncesi operasyon odasında sevofluran indüksiyonuna tepkisi değerlendirildiğinde Grup M’de 49 hastada (%98) maskeye tepki varken sadece bir hastada (%2) tepki görülmemiştir. Grup K’de ise 44 çocuk (%88) maskeye tepki vermezken, 6 hastada (%12) tepki görüldü ($p \leq 0,000$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Sevofluran indüksiyonu ihtiyacı

	Yok	Var	Total	P
Midazolam	1	49	50	0,00*
	2,0%	98,0%	100,0%	
Ketamin	44	6	50	
	88,0%	12,0%	100,0%	
Total	45	55	100	

* $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



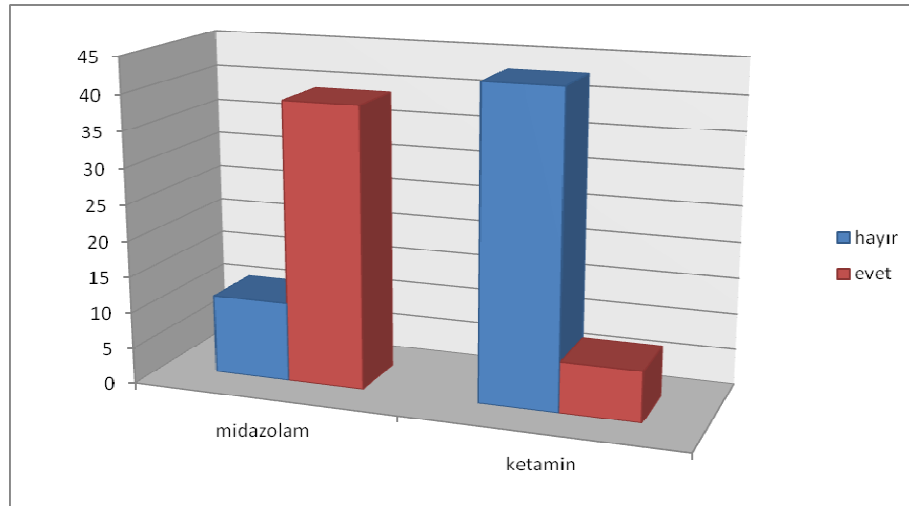
Şekil 4.3. Midazolam ve ketamin grupları arası sevofluran indüksiyonu ihtiyacı karşılaştırılması

Çocukların intravenöz katater açılırken sevofluran indüksiyonu ihtiyacı olup olmadığı ve intravenöz katater takılırken tepkisine bakıldığında Grup M ve Grup K arasında anlamlı farklar gözlenmiştir (Tablo 4.3 ve Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Damar yolu takılırken inhalasyon ajanı ile uyutmak gerekti mi?

	Hayır	Evet	Total	P değeri
Midazolam	11	39	50	0,00*
	22,0%	78,0%	100,0%	
Ketamin	43	7	50	
	86,0%	14,0%	100,0%	
Total	54	46	100	
	54,0%	46,0%	100,0%	

* $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

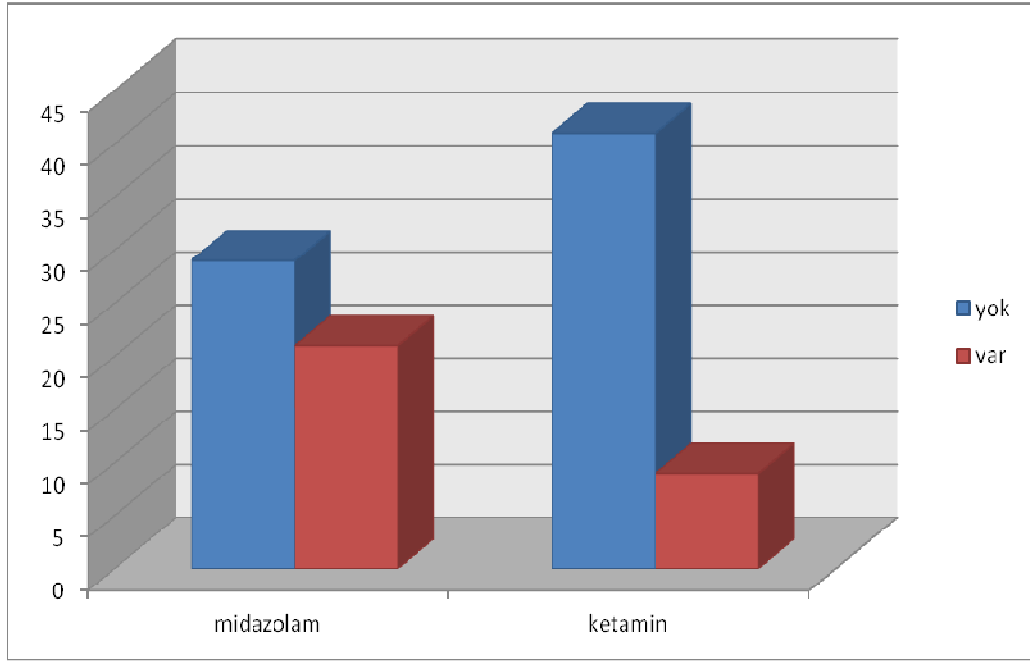


Şekil 4.4. Midazolam ve ketamin grupları arası damar yolu takılması işleminin sevofluran ile gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğinin karşılaştırılması

Tablo 4.5. Damaryolu takılma esnasında tepkisi

	Yok	Var	Total	p
Midazolam	29	21	50	0,00*
	58,0%	42,0%	100,0%	
Ketamin	41	9	50	
	82,0%	18,0%	100,0%	
Total	70	30	100	
	70,0%	30,0%	100,0%	

$p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 4.5. Midazolam ve ketamin grupları arasında damaryolu takılması esnasında tepki olup olmadığının karşılaştırılması

Preoperatif dönemde operasyon odasında kaydedilen yan etkilere bakıldığında; Grup M’de 6 hastada (%12) sekresyon, 2 hastada (%4) taşikardi, 1 hastada (%2) bulantı görülmüştür. Grup K’de ise 10 hastada (%20) sekresyon, 5 hastada (%10) taşikardi görülmüş, hiçbir hastada bulantı-kusmaya rastlanmamıştır. İki grup arasında sekresyon, taşikardi ve bulantı-kusma açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.6).

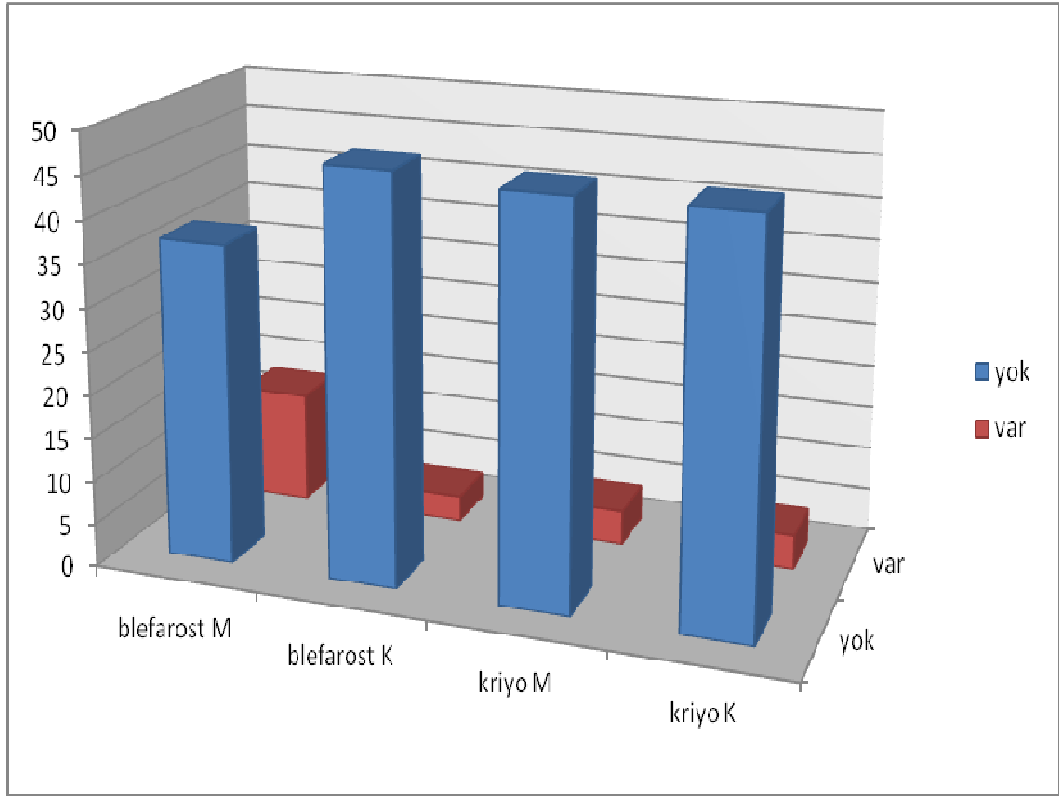
İntraoperatif olarak blefarosta tepkisi açısından iki grup incelendiğinde midazolam grubunda 13 çocukta blefarost yerleştirilmesine izin vermezken ketamin grubunda 3 çocuk blefarosta tepki vermiştir, bu da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p \leq 0,05$). Kriyoterapi veya lazere tepkileri açısından ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Sekresyon, Taşikardi, Bulantı- kusma varlığı

		yok	var	total	p
Sekresyon	Midazolam	44	6	50	0,27
		88,0%	12,0%	100,0%	
	Ketamin	40	10	50	
		80,0%	20,0%	100,0%	
	Total	84	16	100	
		84,0%	16,0%	100,0%	
Taşikardi	Midazolam	48	2	50	0,43
		96,0%	4,0%	100,0%	
	Ketamin	45	5	50	
		90,0%	10,0%	100,0%	
	Total	93	7	100	
		93,0%	7,0%	100,0%	
Bulantı kusma	Midazolam	49	1	50	1,00
		98,0%	2,0%	100,0%	
	Ketamin	50	0	50	
		100,0%	,0%	100,0%	
	Total	99	1	100	
		99,0%	1,0%	100,0%	

Tablo 4.7. Blefarosta, Kriyoterapi ve Lazere tepkisi

		Yok	Var	Total	p
Blefarosta tepkisi	Midazolam	37	13	50	0,00*
		74,0%	26,0%	100,0%	
	Ketamin	47	3	50	
		94,0%	6,0%	100,0%	
	Total	84	16	100	
		84,0%	16,0%	100,0%	
Kriyoterapi veya lazere tepkisi	Midazolam	46	4	50	1,00
		92,0%	8,0%	100,0%	
	Ketamin	46	4	50	
		92,0%	8,0%	100,0%	
	Total	92	8	100	
		92,0%	8,0%	100,0%	

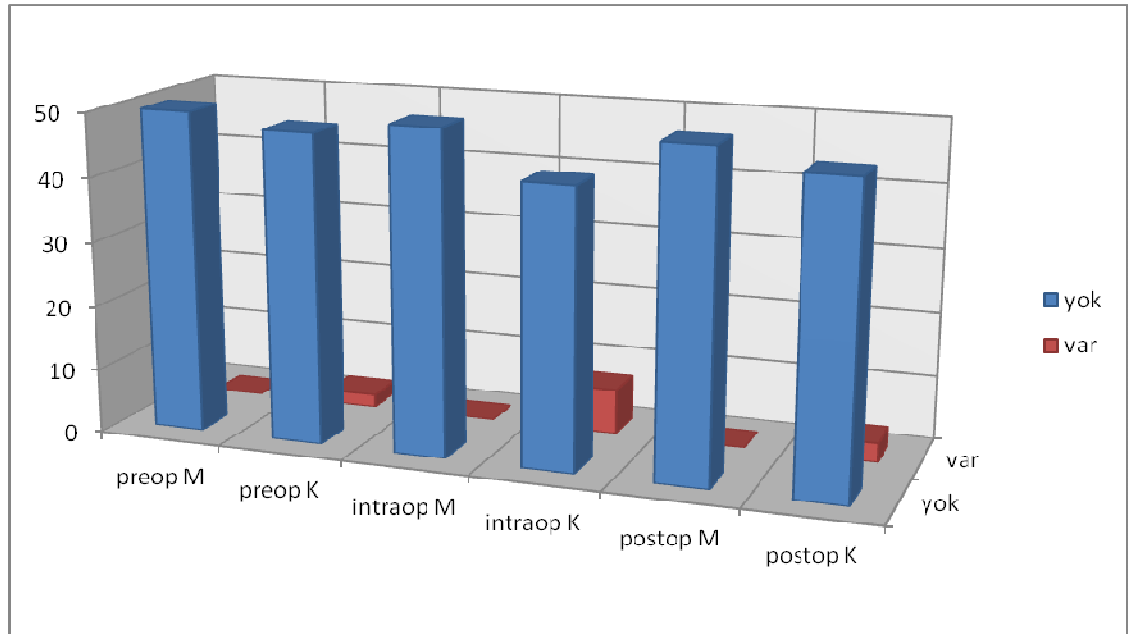


Şekil 4.6. Midazolam ve ketamin grupları arasında blefarosta ve kriyoterapiye tepki olup olmadığının karşılaştırılması

Preoperatif, intraoperatif, postoperatif halusinyasyon bakımından iki grup kıyaslandığında intraoperatif ve postoperatif halusinyasyon ketamin grubunda 3'er çocukta tespit edilmiş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. İntraoperatif dönemde çocuklarda farklı sesler çıkarma, inleme, el – kol hareketleri (kolunu boşluğa doğru uzatma vb.) halusinyasyon olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.8. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif halusinasyon varlığı

		Yok	Var	Total	P
Preoperatif	Midazolam	50	0	50	0,49
		100,0%	,0%	100,0%	
	Ketamin	48	2	50	
		96,0%	4,0%	100,0%	
	Total	98	2	100	
		98,0%	2,0%	100,0%	
İntraoperatif	Midazolam	50	0	50	0,24
		100,0%	,0%	100,0%	
	Ketamin	47	3	50	
		94,0%	6,0%	100,0%	
	Total	97	3	100	
		97,0%	3,0%	100,0%	
Postoperatif	Midazolam	50	0	50	0,24
		100,0%	,0%	100,0%	
	Ketamin	47	3	50	
		94,0%	6,0%	100,0%	
	Total	97	3	100	
		97,0%	3,0%	100,0%	



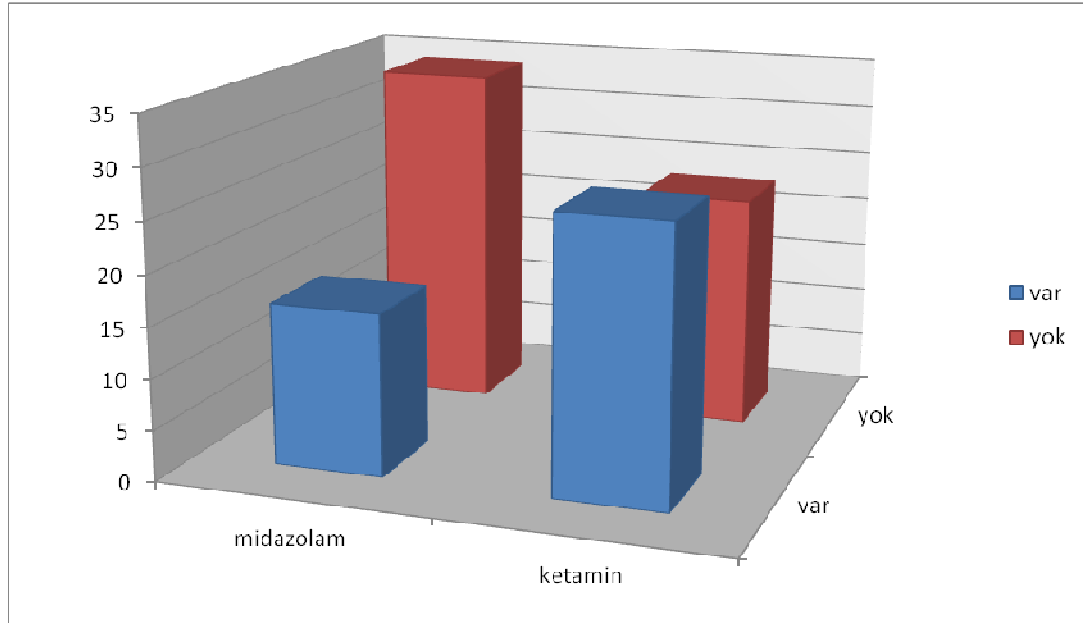
Şekil 4.7. Midazolam ve ketamin grupları arasında preoperatif, intraoperatif ve postoperatif halusinasyon varlığı karşılaştırılması

İntraoperatif dönemde bazı hastalarda blefarosta, kriyoterapi ve lazer kullanımı nedeniyle ek anestezi dozuna ihtiyacı doğmuştur. Grup K’de 47 hastada (%94) blefarosta tepkisi görülmezken, sadece 3 hastada (%6) blefarosta tepki olduğu gözlemlenmiştir, grup M’de ise 13 hastada (%26) tepki gözlemlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Benzer şekilde ek doz ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir ve bu durum Tablo 4.9’da gösterilmiştir:

Tablo 4.9. Ek Anestezi Dozu İhtiyacı

	var	yok	total	P
Midazolam	16	34	50	0,02*
	32,0%	68,0%	100,0%	
Ketamin	27	23	50	
	54,0%	46,0%	100,0%	
Total	43	57	100	
	43,0%	57,0%	100,0%	

* $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Şekil 4.8. Midazolam ve ketamin grupları arası ek anestezi dozu ihtiyacı karşılaştırılması

Tablo 4.10. İntraoperatif Komplikasyon Varlığı

	yok	var	total	p
Midazolam	50	0	50	0,67
	100,0%	,0%	100,0%	
Ketamin	48	2	50	
	96,0%	4,0%	100,0%	
Total	98	2	100	
	98,0%	2,0%	100,0%	

Tablo 4.11. Postoperatif Komplikasyon Varlığı

	yok	var	total	p
Midazolam	50	0	50	0,49
	100,0%	,0%	100,0%	
Ketamin	48	2	50	
	96,0%	4,0%	100,0%	
Total	98	2	100	
	98,0%	2,0%	100,0%	

İntraoperatif ve postoperatif yan etkiler ve komplikasyonlar incelendiğinde grup K’de bir olguda sekresyon artışı, bir olguda laringospazm gelişmiştir. Postoperatif olarak iki hastada halüsinasyon görülmüş olup, grup M’de ise herhangi bir komplikasyon veya yan etkiye rastlanmamıştır (Tablo 4.10, Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Grupların postoperatif VAS skorları ve bulantı-kusma insidansları

		VAS	Bulantı-Kusma
Midazolam	30.dk	0.36±0.113	%8
	60.dk	0.14±0.099	%12
	120.dk	0	%0
Ketamin	30.dk	0	%4
	60.dk	0	%12
	120.dk	0	%0

Tablo 4.13. Aile Memnuniyeti

	Orta	İyi	Çok iyi	Total	P
Midazolam	0	8	42	50	0,21
	,0%	16,0%	84,0%	100,0%	
Ketamin	1	13	36	50	
	2,0%	26,0%	72,0%	100,0%	
Total	1	21	78	100	
	1,0%	21,0%	78,0%	100,0%	

Tablo 4.14. Cerrah memnuniyeti

	Orta	İyi	Çok iyi	Total	p
Midazolam	2	5	43	50	0,22
	4,0%	10,0%	86,0%	100,0%	
Ketamin	0	4	46	50	
	,0%	8,0%	92,0%	100,0%	
Total	2	9	89	100	
	2,0%	9,0%	89,0%	100,0%	

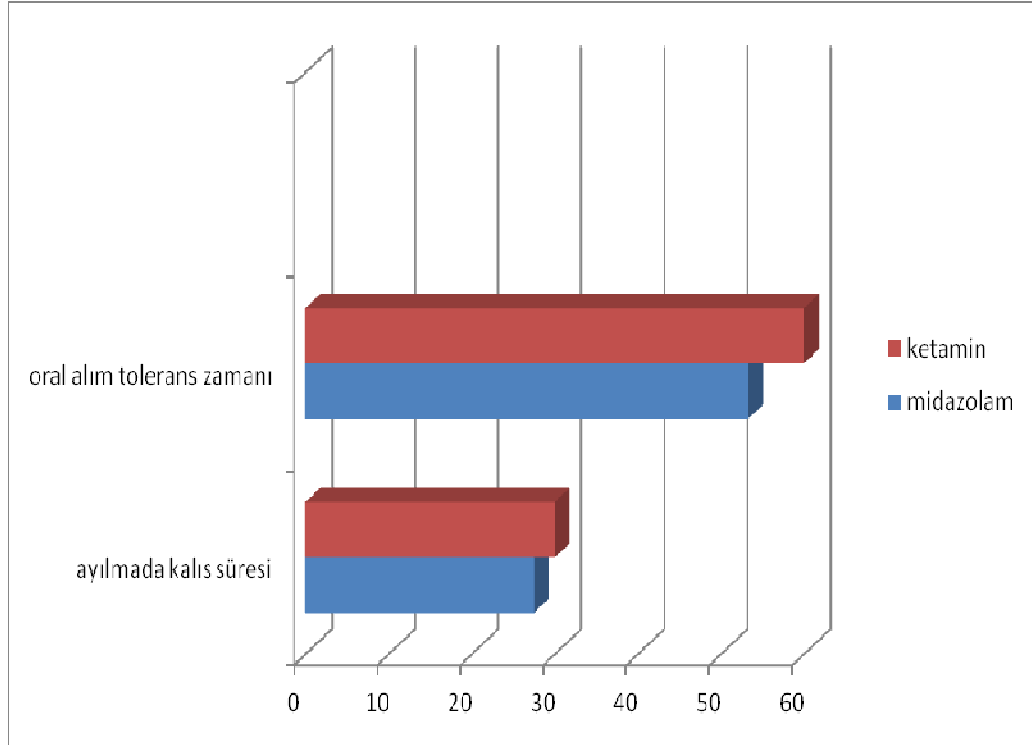
Hastaların aileleri ve çalışmaya katılan cerrah, uygulanan anestezi prosedürü hakkındaki memnuniyetleri açısından sorgulandı. Grup M’de 42 aile (%84) memnuniyetini çok iyi olarak değerlendirirken, grup K’de ise 36 aile (%72) çok memnun olduğunu ifade etmiştir. İki grup arasındaki bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p \geq 0,05$). Cerrah memnuniyeti sorgulandığında ise grup M’de 43 vakada (%86), grup K’de ise 46 vakada (%92) cerrah, memnuniyetini çok iyi olarak nitelendirmiş; iki grup arasındaki bu fark da anlamlı kabul edilmemiştir ($p \geq 0,05$).

Tablo 4.15. Ayılma Ünitesinde Kalış Süreleri, Oral Alım Tolerans Zamanları ve Göz İçi Basınçları

	MİDAZOLAM		KETAMİN		p
	Ort±SD	Ortanca (min-max)	Ort±SD	Ortanca (min-max)	
Ayılma ünitesinde kalış süresi (dk)	27,5±9,543	30,0 (10-60)	30,60±8,490	30,0 (15-60)	0,08
Oral Alım Tolerans Zamanı (dk)	53,30±13,310	55,00 (30-90)	60,30±13,755	60,00 (35-100)	0,01*
Sağ GİB (mm-Hg)	11,72±4,699	13,00 (0*-18)	12,70±5,901	14,00 (0-21)	0,00*
Sol GİB (mm-Hg)	11,08±5,488	13,50 (0-18)	12,74±6,593	14,00 (0-25)	0,01*

*p≤0,05 anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

**enükleer göz (göz içi basıncı 0 olarak kabul edilmiştir.)



Şekil 4.9. Midazolam ve Ketamin Grupları arasında oral alım tolerans zamanı ve ayılmada kalış sürelerinin karşılaştırılması

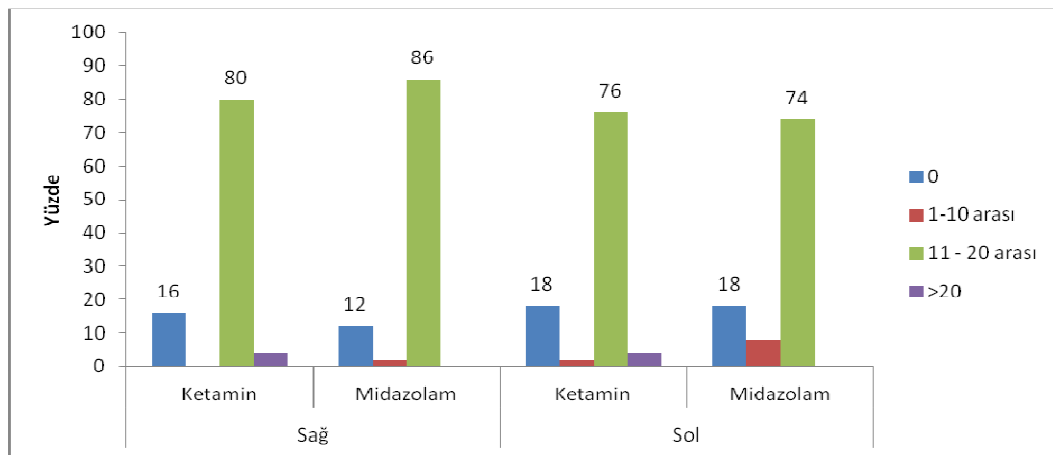
İki grup arasında ayılma ünitesinde kalış süreleri karşılaştırıldığında, midazolam grubunda bu süre ortalama $27,5 \pm 9,543$ dakika, ketamin grubunda ise ortalama $30,60 \pm 8,490$ dakika olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların postoperatif oral alım tolerans zamanları ketamin grubunda daha fazla saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p \leq 0,05$) (Tablo 4.15). Grup M’deki 50 hastadan 6 tanesinin, Grup K’ da ise 8 hastanın sağ gözü enükle idi. Aynı şekilde Grup M’de ve Grup K’da 9 hastanın sol gözü enükle idi, enükle gözlerin göz içi basınçları ölçülemediğinden 0 olarak alınmıştır ve göz içi basınçlar (GİB) “1-10 mm-Hg”, “10-20 mm-Hg” ve “20 mm-Hg üzeri” olarak gruplandırılmış ve gruplar arasındaki farklılıklar tablo 4.16 ve tablo 4.17’de gösterilmiştir. Buna göre her iki grup arasında göz içi basınçları arasında anlamlı fark saptanamamıştır.

Tablo 4.16. Sağ Göz İçi Basınçları (mmHg)

	0 (enükle)	1-10	11-20	>20	Total	p
Midazolam	6 (12)	1 (%2)	43 (%86)	0 (%0)	50 (%100)	0,208
Ketamin	8 (%16)	0 (%0)	40 (%80)	2 (%4)	50 (%100)	
Total	14 (%14)	1 (%1)	83 (%83)	2 (%2)	100 (%100)	

Tablo 4.17. Sol Göz İçi Basınçları (mmHg)

	0 (enükle)	1-10	11-20	>20	Total	p
Midazolam	9 (%18)	4 (%8)	37 (%74)	0 (%0)	50 (%100)	0,194
Ketamin	9 (%18)	1 (%2)	38 (%76)	2 (%4)	50 (%100)	
Total	18 (%18)	5 (%5)	75 (%75)	2 (%2)	100 (%100)	



Şekil 4.10. Midazolam ve Ketamin Grupları arasında sağ ve sol göz içi basınçlarının karşılaştırılması

Hastaların postoperatif 0.gün davranış değişikliği, sinirlilik, ajitasyon varlığı, gece kabus görmesi ve halusinasyon varlığı ve enürezis olup olmadığı sorgulandı ve iki grup arasındaki farklılıklar tablo 4.18’de gösterilmiştir. Aynı sorular hasta yakınlarına postoperatif 1.gün, 2.gün ve 30.günde de sorulup grup içi farklı günlerdeki değişiklikler de karşılaştırılmıştır. (Tablo 4.19 ve tablo 4.20) Buna göre postoperatif 0. günde midazolam grubunda davranış değişikliği gösteren çocukların sayısı 3 iken ketamin grubunda 12 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Postoperatif 30. Günde çocukların gece kabusları varlığı sorgulandığında midazolam grubunda hiçbir çocuk gece kabusları tariflemeyenken ketamin grubunda 5 çocuğun ailesi gece kabuslarının varlığını bildirmişlerdir, bu durum da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.18. Postoperatif davranış değişikliği, gece kabusları, halusinasyon varlığı, enürezis bakımından gruplar içi hasta sayıları

	MİDAZOLAM				KETAMİN			
	0.gün	1.gün	2.gün	30.gün	0.gün	1.gün	2.gün	30.gün
Davranış değişikliği	3	4	0	0	12*	3	0	2
Gece kabusları	0	0	0	0	1	1	3	5**
Halusinasyon	0	0	0	0	4	3	1	2
Enürezis	0	1	0	0	1	0	0	1

*Postoperatif 0.günde davranış değişikliği bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p \leq 0,05$)

**Postoperatif 30.günde gece kabusları sorgulandığında gruplar arasındaki fark anlamlı kabul edilmiştir. ($p \leq 0,05$)

Hastalar geldiklerinde ve postoperatif 30.günde Vernon’un postoperatif davranış anketi ile değerlendirildi. Birinci gün ve 30.gün ayrı ayrı yapılan anket ile Grup K ve Grup M arasındaki farklılıklar karşılaştırıldı ve sonuçları Tablo 4.19, 4.20’de gösterilmiştir. (Sorulara ailelerin verdikleri yanıtlar E: evet, B: bazen, H: hayır olarak değerlendirilmiştir.)

Tablo 4.19. Vernon'un Postoperatif Davranış Anketi 1.Gün Gruplar Arası Karşılaştırma

		Evet	Bazen	Hayır	p
Karanlık korkusu var mı?	Grup M	3	4	43	0,043*
	Grup K	6	11	33	

*p≤ 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.20. Vernon'un Postoperatif Davranış Anketi 30. Gün Gruplar Arası Karşılaştırma

		Evet	Bazen	Hayır	p
Bağırsak hareketleri düzensizliği var mı?	Grup M	12	5	33	0,01*
	Grup K	20	12	18	
Kötü rüyalar görür mü? Uyanır, ağlar mı?	Grup M	12	0	38	0,00*
	Grup K	12	15	23	
Uyuma konusunda problem çıkarır mı?	Grup M	16	6	28	0,04*
	Grup K	17	15	18	

*p≤ 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Genel anestezi altında muayene yapılacak retinoblastom hastalarına premedikasyon amacıyla uygulanan İM midazolam ile İM ketamini karşılaştırdığımız çalışmamızda, ketaminin retinoblastom hastalarının premedikasyonunda sanılanın aksine güvenli ve midazolama kıyasla daha etkili olduğu kanaatine vardık. Ketamin grubunda anksiyete ve ajitasyon insidansı ile intravenöz kateter takılması esnasındaki reaksiyon insidansı çok düşük saptanmış; sekresyon artışı, laringospazm ve kusma gibi yan etkiler de nadiren görülmüştür. Birçok oftalmik cerrahi hastası için önemli olan göz içi basıncı ise minimal artmakla birlikte normal sınırlarda kalmıştır. Ayrıca ketamin premedikasyonu ile intraoperatif ek anestezi ihtiyacı da belirgin oranda azalmıştır.

Preoperatif anksiyete genellikle, çocuklarda anestezi, cerrahi ve cerrahi sonuçlardan bağımsız olarak çocukların anne ve babalarından ayrılma korkusuna bağlıdır [44]. Fazla anksiyete ve cerrahi öncesi stresin negatif postoperatif sonuçlara neden olduğu belirtilmiştir [45]. Kain ve arkadaşları çocuklarda preoperatif anksiyetenin postoperatif ağrı ve geç iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir [46]. Ayrıca preoperatif dönemde daha yüksek anksiyete seviyesine sahip olan çocukların postoperatif periyotta olumsuz davranış insidanslarının daha az stresli çocuklara göre 3,5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir [47]. Bununla birlikte, çocuklarda aileden ayrılma, anestezi indüksiyonunda yapılan işlemler (intravenöz kanül takılması, yüz maskesi kullanılması gibi) ve derlenme dönemindeki problemler postoperatif uzun dönemde depresyon, içe kapanma ve aileye bağımlılık artışı gibi birçok davranış problemleri ortaya çıkarabilir [23, 26, 27].

Zamanla çocukların anksiyetesine yönelik araştırmalar artmıştır. Bu araştırmalar psikolojik veya preanestezik medikasyon gibi farmakolojik nitelikte olmuştur [48]. Midazolamın hangi kullanım şeklinin premedikasyonda en iyi olduğu ise halen tartışmalıdır. 1998’de Kain ve arkadaşları oral midazolam ile premedikasyonun parenteral yola veya plaseboya göre anksiyeteyi azaltmada ve

anestezi indüksiyonuna uyumunu kolaylaştırmada daha etkili olduğunu göstermişlerdir [49]. 2000 yılında; midazolamın parenteral uygulamasının, anksiyeteyi önlemede daha etkili olduğu bulunmuş fakat oral midazolam yapılan hastaya ek olarak parenteral midazolam uygulamasının ek anksiyolitik etkisinin olmadığı da aynı çalışmada gösterilmiştir [50]. 2005 yılında Christy Lam ve arkadaşları çocuklarda intranazal ve intramusküler midazolam premedikasyonunu karşılaştırmışlar ve intramusküler midazolamın ajitasyonu önlemede daha etkili olduğunu göstermişlerdir [51].

Çocuklarda premedikasyon amacı ile farklı ilaçlar uygulanabilir. İyi bir premedikasyonun kilit özellikleri; kolay uygulanabilme, hızlı etki başlangıcı, kısa süreli etki ve belirgin yan etkilerden uzak olmasıdır [22].

Günümüzde, midazolam en yaygın olarak kullanılan premedikasyon ajanıdır [52, 53] ancak birçok kriteri karşılıyor olmasına rağmen ideal premedikasyondan uzaktır. Postoperatif davranış değişikliği, kognitif dengesizlik, konfüzyon ve ajitasyon gibi paradoksik reaksiyonlar ve solunum depresyonu gibi artmış yan etki insidansına sahiptir [54-56], Midazolamın tadı kötüdür ve bu nedenle çocuklar tarafından oral alımı çoğu zaman reddedilir [57]. Birkaç çalışmada vakaların sadece %60-80'inde memnuniyet verici sonuçlar elde edilmiştir [22, 58, 59] Ayrıca Griffith ve arkadaşları çocukların en az %50'sinin intranazal uygulama sırasında ağladığını ve bu nedenle intranazal midazolam premedikasyonunun belirgin strese ve çocuklar için kötü bir deneyime neden olduğunu belirtmişlerdir [60]. Biz de çalışmamızda bu nedenle bir gruba intramusküler midazolam uyguladık ve etkili olduğunu gördük.

Ketamin, korteksin limbik sistemden ayrılmasına neden olan bir nonbarbitürat sikloheksamın türevidir [61]. Sedasyon, immobilizasyon, analjezi, amnezi ve çevreden kopma hali oluşturur [44]. Ketaminin analjezik ve nöroprotektif etkilerinin nonkompetitif NMDA antagonizması ve μ -opioid reseptör agonizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [62]. Ketamin %12 oranında proteinlere bağlanır ve büyük oranda yağda çözünür. Bu nedenle vücutta dağılımı geniştir ve iv, im, intranazal ve oral alımlardan sonra hızlıca emilir [63]. Ancak ketamin karaciğerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar bu nedenle ketaminin biyoyararlanımı iv veya im yollardan

verildiğinde %93 iken oral biyoyararlanımı sadece %16'dır. Bunun sonucunda ketamin aynı dozlarda verildiğinde, oral alımda pik plazma konsantrasyonu, im alımdakinin yalnızca beşte biri kadardır ve pik plazma konsantrasyonuna ulaşmadaki süre daha uzundur [64]. Biz çalışmamızda ketamini im yoldan vermeyi tercih ettik ve bu sayede daha kısa zamanda operasyon odalarına alınmaları ve ailelerinden daha kolay ayrılmaları sağlanmış oldu. Filatov ve arkadaşları, ketamin uygulanan çocukların, midazolam uygulanan çocuklara oranla annelerinden daha zor ayrıldığını tespit etmişlerdir [65] Bunun aksine çalışmamızda Grup M'de hastaların %50'sinde çocukların operasyon odasına alınırken ajitasyon gözlenirken, grup K'da hastaların hiçbirinde ajitasyon görülmemiş ve iv kateter girişine de ketamin grubundan sadece 9 çocuk karşı çıkmıştır. Malinovsky ve arkadaşları premedikasyonda çocukların iv kanül yerleştirilmeye tepkilerini sedasyon oluşumunda daha objektif bulgu olarak kabul etmektedir [66]. Bizim çalışmamızda midazolam grubunda 21 çocuk iv kanül yerleştirilmesine tepki gösterirken ketamin grubunda sadece 9 çocukta bu durum gözlenmiştir. Sonuç olarak ketamin midazolama kıyasla daha etkili sedasyon sağlamıştır.

Shulman ve arkadaşları ketaminin göğüs duvarı kas tonusunu desteklediğini ve akciğerin fonksiyonel rezidüel kapasitesini koruduğunu, bu nedenle spontan soluyan çocuklarda arteriyel kan oksijenizasyonunda düşmeye neden olmadığını göstermiştir [67]. Ketamin premedikasyonunun solunum sistemi ile ilgili major dezavantajı salivasyon ve bronşial sekresyon artışına sebep olması buna bağlı olarak da laringospazm neden olabilmesidir [65]. Funk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ketamin ve midazolam premedikasyonunda salivasyon miktarı benzerdi anestezi indüksiyonu boyunca ihmal edilebilecek düzeydeydi [22]. Bizim çalışmamızda sekresyon artışı midazolam grubunda 6 hastada görülürken ketamin grubunda 10 hastada görüldü ve intraoperatif dönemde sadece bir hastada laringospazm gelişti. Bu laringospazmın ketamine mi yoksa çocukta yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonuna mı bağlı olduğu ise tartışmalıdır.

1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda ketaminin serebral kan akımı ve intrakranial basıncı arttırdığı bildirilmiş bu nedenle kafa travmaları ve intrakranial hastalıklarda ketamin kullanımından kaçınılması öngörülmüştü [68]. Ancak çok yakın

zamanda Filanovsky ve arkadaşlarının yaptıkları birkaç çalışmada kafa travmalı hastalarda ketaminin intrakranial basınçta belirgin bir artışa neden olmadığını ve kafa travmalı hastalarda indüksiyonda ketaminin mükemmel bir ajan olduğunu savunmuşlardır [69-71]. İntrakranial basınç etkisi gibi ketaminin göz içi basıncına olan etkisi de zamanla çelişkili hale gelmiştir [61] 1970'li yıllarda Yoshikawa çocuklarda ketaminin göz içi basıncını belirgin olarak arttırdığını belirtti [72]. 1976'da Dave ve arkadaşları ketaminin sağlıklı kişilerin %60'ında GİB'ı 2 mmHg- 6 mmHg arasında artışa neden olduğunu bildirdi. Aynı yıl içinde, Ausinsch ve arkadaşları ketaminin sağlıklı pediatrik olgularda GİB'ı yükseltmediği ve bu nedenle sedasyon veya anestezi gerektiren oftalmik prosedürler için kullanılabileceğini belirtti. Bu çalışmalardan yaklaşık bir yıl sonra Mathur ve arkadaşları normal hastalar ile glokomlu hastalar üzerinde ketaminin etkilerini karşılaştırdı ve glokomlu hastaların %13'ünde enjeksiyondan 5 dakika sonra GİB artışı görülürken, normal hastalarda belirgin artış olmadı [73].

1997'de Cugini ve arkadaşları droperidol ve diazepam ile ketamin premedikasyonunun, katarakt cerrahisi yapılacak 80 erişkin hastada GİB'ı etkilemediğini belirtti [74]. 2006'da Nagdeve ve arkadaşları anestezi altındaki çocuklarda ketaminin farklı dozlarının GİB üzerine etkisini karşılaştırdı. 3 mg/kg im ketamin GİB'ı değiştirmezken, 6 mg/kg im ketamin GİB'da küçük bir artışa neden oldu dolayısıyla ketaminin GİB üzerinde doz bağımlı bir etkisi olduğunu gösterdiler [75]. 2010 yılında Jones ve arkadaşları sevofluran ve ketaminin GİB üzerindeki etkilerini göstermişler ve sevofluranın ketamine kıyasla GİB'ı belirgin düşürdüğünü belirtmişlerdir [4]. Bizim çalışmamızda ise GİB ketamin grubunda midazolam grubuna göre minimal artış göstermiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olsa da göz içi basıncı normal sınırların (10- 20 mmHg) üzerine çıkmamıştır. Sadece 2 çocukta GİB 20 mmHg'nin üzerinde bulunmuştur. Bu iki hastanın preoperatif dönemdeki göz içi basınç değerleri ölçülmediği için göz içi basıncın başlangıçta yüksek olma ihtimali de vardır.

Son yıllardaki çalışmalarda ketaminin sedasyon etkisinin erken postoperatif periyoda uzayabileceği ve bu nedenle geç derlenmeye neden olduğu bildirilmiştir [76]. Bizim çalışmamızda da ketamin grubundaki çocuklar postoperatif ayılma

ünitesinde midazolam grubuna göre yaklaşık 3 dakika daha fazla kalmış oral alımları ise yaklaşık 7 dakika geç olmuştur, bu durum istatistiksel olarak anlamlı gibi gözükse de klinik olarak çocukların hastaneye yatışını gerektirecek nitelikte olmaması nedeniyle çok anlamlı kabul edilmemiştir. Sonuç olarak ketamin geç derlenmeye neden olmamıştır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarla kabul gören bilgilere göre ketamin, sekresyonlarda artma, gecikmiş derlenme süreleri ve halüsinasyon gibi yan etkiler yapabilmektedir. Bizim çalışmamızda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif halusinasyon varlığı açısından ketamin grubunda 3 çocukta intraoperatif dönemde , 3 çocukta da postoperatif dönemde halusinasyon görülmüş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ayrıca intraoperatif dönemde çocuğun farklı sesler çıkarmasının (inleme gibi) ve el kol hareketlerinin (kolunu boşluğa doğru uzatma) halusinasyon olarak nitelendirilmesinin ne kadar doğru olduğu ise tartışmalıdır.

Daha önce de belirtildiği gibi, preoperatif dönemde daha yüksek anksiyeteye sahip çocuklar postoperatif dönemde negatif davranışlar için 3,5 kat daha fazla risk altındadır [47] Bizim çalışmamızda operasyon gününde ketamin grubunda hastaların %24'ünde, midazolam grubunda ise %6'sında davranış değişiklikleri gözlenmiş ve bu farklılık anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Ancak postoperatif ikinci günde ketamin grubunda bu oran %6'ya düşmüş ve 30.günde %4'e düşmüştür. Postoperatif 30.günde halüsinasyon insidansı da aynı şekilde giderek düşüş göstermiş ancak gece kabusları ve enürezis insidansı artış göstermiştir. Şunu belirtmek gerekir ki; retinoblastom tanılı çocukların birçoğu daha önce muayeneye gelen çocuklardır. Bu nedenle gece kabuslarının ve enürezisteki artışın nedeninin anestezi ajanı mı yoksa daha önceki hastane deneyimlerine mi bağlı olduğunu belirlemek güçtür. Sonuç olarak ketaminin davranış değişikliğine ve halusinasyona neden olduğu kanısına varmak yanlış olur.

Çalışmamızda postoperatif ağrı ve bulantı kusma ketamin grubunda daha düşük izlenmiştir aileler ve cerrahlar ketamin premedikasyonundan memnun kalmışlardır.

Çalışmamız göstermiştir ki; genel anestezi altında muayene olacak retinoblastomlu çocuklarda ketamin kullanımı ile anksiyete, ajitasyon ve intravenöz kateter takılmasına reaksiyon insidansı anlamlı derecede düşmüş, intraoperatif ek doz anestezi ihtiyacı azalmıştır. Böylece ketamin preoperatif anksiyeteyi kontrol etmekte ve belirgin bir yan etki olmadan anestezi ihtiyacını azaltmaktadır. Kısaca çocuklar daha az anestezi ajana maruz kalmakta ve buna bağlı yan etkiler azalmaktadır. İntraoküler basınç ise minimal artmakla birlikte normal sınırlarda kalmıştır. Sonuç olarak ketamin göz cerrahisinde güvenle kullanılabilecek etkili, hızlı ve kolay uygulanabilen bir anestezi ajandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genel anestezi altında muayene yapılacak retinoblastomlu çocuklarda ketamin ve midazolam premedikasyonunu karşılaştırdığımız çalışmamızda;

- Ketamin grubundaki çocuklarda belirgin derecede daha az ajitasyon ve daha az aileden ayrılma anksiyetesi görülmüştür.
- Ketamin grubunda ek anestezi ihtiyacı belirgin düşük bulunmuştur.
- İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon varlığı bakımından, aile ve cerrah memnuniyeti bakımından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- Ketamin grubunda göz içi basınçları midazolam grubuna göre minimal yüksek ölçülmüş ancak normal sınırlarda kalmıştır.
- Postoperatif derlenme bakımından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bütün bu sonuçlar bize oftalmik cerrahi uygulanacak çocuklarda ketaminin güvenli, etkili, hızlı ve kolay bir premedikasyon yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Preoperatif anksiyeteyi kontrol altına almakta ve varsayılanın aksine GİB'ı minimal arttırmakta ve normal değerlerin üzerine çıkarmamaktadır. Ayrıca ketamin ek anestezi dozu ihtiyacını belirgin olarak azaltmakta ve solunumu baskılamadan intraoperatif yeterli sedasyonu sağlamaktadır.

Sonuç olarak göz cerrahisinde genel anestezi altında muayene yapılacak çocuklarda ketamin güvenle kullanılabilecek bir anestezi ajandır.

7. KAYNAKLAR

1. Parsam, V.L., et al., *A comprehensive, sensitive and economical approach for the detection of mutations in the RB1 gene in retinoblastoma*. J Genet, 2009. 88(4): p. 517-27.
2. Arslan Y, G.İ., *Retinoblastomun klinik ve tedavi özellikleri. 500 olguda tartışma*. Türk Oftalmoloji Derneği XXII.Ulusal Kongresi Bülten. Vol. Cilt 2. 1988, Ürgüp. 830-833.
3. Lee, S.H., et al., *Alterations of Fas (Apo-1/CD95) gene in non-small cell lung cancer*. Oncogene, 1999. 18(25): p. 3754-60.
4. Jones, L., et al., *Intraocular pressures after ketamine and sevoflurane in children with glaucoma undergoing examination under anaesthesia*. Br J Ophthalmol, 2010. 94(1): p. 33-5.
5. Lawson-Kopp, W., et al., *Clinical evaluation of the Keeler Pulsair 3000 non-contact tonometer*. Optometry, 2002. 73(2): p. 81-90.
6. Dominguez, A., et al., *Intraocular pressure measurement in children under general anaesthesia with sevoflurane*. Eur J Anaesthesiol, 2009. 26(9): p. 801-3.
7. Morgan GE Jr, M.M., Murray MJ, Larson PJr *Klinik Anesteziyoloji*, ed. T.M.C. H. Vol. McGrawHill. 2004: Güneş kitapevi Ltd.Sti. 857
8. Eghert LD, B.G., Turndorf H et al. , *The value preoperativ visit by in anesthetist*. JAMA 1963: p. 185:553.
9. Da Conceicao MJ, B.D.C.D., Corneiro Leao C *Effect of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients*. . Pediatric Anaesth 2006: p. 16 : 962-967.
10. Schechter NL, B.C., Yaster M Lipincot Williams and Wilkins . *Pain in infants, children and Adolescents*. Second edition ed. 2003, Philadelphia.
11. *Pediatric Oncology* ed. P.P. R Pinkerton, R Pieters. 2004, Arnold Publishers: London.
12. Heinz, P., et al., *Is atropine needed with ketamine sedation? A prospective, randomised, double blind study*. Emerg Med J, 2006. 23(3): p. 206-9.
13. O, K., *Tıbbi Farmakoloji* p. 674-675.
14. Şener, E.C., *Çocuk göz hastalıkları ve şaşılık*. Vol. 1.baskı. 2009, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
15. Peksayar, D.G., *Retinoblastomda cerrahi yaklaşım,, in XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi*. 2004: Kapadokya.
16. Kıratlı H, B.S., Özerdem U. , *Management of Massive Orbital Involvement of Intraocular Retinoblastoma*. Ophthalmology 1998. 105:: p. 322-326.
17. Demirci H, P.G., Demirci Y, Yılmaz A. T Oft Gaz ;. *Retinoblastomda prognozu etkileyen faktörler*. 1999. 29: p. 235-240.

18. Filiz, T., *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*, ed. İ.A. Neslihan Alkış, Ali Abbas Yılmaz 2010, Ankara: MN Medikal & Nobel. 1057.
19. C, Ö., *Anesteziyoloji ve Reanimasyon*. 1965, İstanbul Mazlum Kitabevi
20. Child, E.J.A.J.D., *relationship of anesthesia to postoperative personality changes in children*. 1958. 86: p. 587-591.
21. D., M.R., *Psychological Preparation and preoperative medication in anesthesia* 4ed. 1994: Churchill Livingstone Pub. 1015.
22. Funk, W., et al., *Oral preanesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone*. Br J Anaesth, 2000. 84(3): p. 335-40.
23. Licktor J.L. Miller R.D. (ED.), *Psychological preparation and preoperative medication In: Anesthesia*. Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990: p. 895-923.
24. SA Rego MM , W.P., *Monitored Anesthesia Care*. Miller RD ed. Anesthesia 1, 5th ed Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: p. 1452.
25. Aldrete, J., *Modifications to the postanesthesia score for use in ambulatory surgery*. J A Perianesth Nurse, 1998. 13:3: p. 148-155ç.
26. Freeman A., B.L. and 19., *Pediatric Anesthesia: An evaluation of preoperative medication*. 38: p. 429-437.
27. B.M, K., *The child and the operating room*. Anesthesiology 43: p. 251-257.
28. H., F.H., *Psychological preparation for surgery and premedication*. Textbook of Pediatric Anesthetic Practice, ed. H.D.J. Summer E. Vol. Bailliere Tindall. 1989, London. 2-29.
29. Z.K., E., *Pediatric Anestezi*. 1995 Samsun: Feryal Matbaacılık. 57-60.
30. Z., E., *Klinik Anestezi*. 1995, Samsun: Logos Yayıncılık. 22-26.
31. C.J.; C., *Pediatric Anesthesia*. In: Anesthesia, ed. M.R.D. (ed.). Vol. Churchill Livingstone 1990, New York.
32. Whitham J.G., M.R.F. and . *Principles and Practice of Sedation*. Blackwell Science Ltd, 1998: p. 188-196.
33. Öner, S., *Farmakolojinin Temelleri*. 2002.
34. Greenblatt DJ, D.M., Abernethy DR et al . , *Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines*. Clin Pharmacokinet 1983: p. 233.
35. Hargreaves, J., *Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo*. Br J Anaesth, 1988. 61(5): p. 611-6.
36. Atkinson RS, R.G., Alfred Lee J, *Asynopsis of Anaesthesia*. The pharmacology of drugs used for preoperative and postoperative medication 1987, Bristol: IOP Pub Ltd 118-145
37. Rall TW: In Gilman AG, E.A.e., *Goldman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed. t. ed. 1990, New York: Macmillan. 346-358.
38. Kain ZN, M.L., Bell C et al, *Premedication in the United States: a status report*. Anesth Analg, 1997. 84: p. 427-432.
39. Haas DA, N.S., Yacobi R et al. , *A pilot study of the efficacy of oral midazolam for sedation in pediatric dental patients*. Anesth Prog 43, 1996: p. 1-8.

40. Morgan EG, M.S., Murray SM, *Klinik Anesteziyoloji*.
41. Green SM, R.S., Lynch EL et al, *Intramuscular ketamine for pediatric sedation in emergency department: safety profile with 1022 cases*. Ann Emerg Med 1998. 31: p. 688-697.
42. D.Miller, R., ed. *Miller Anestezi*. 6 ed. İntravenöz Opioid Olmayan Anestezikler. 2010, Güven Bilimsel: İzmir. 317-378.
43. Barash PB, C.B., Stoelting R. , *Handbook of Clinical Anesthesia*. 1997.
44. McCann, M.E.a.Z.N.K., *The management of preoperative anxiety in children: an update*. Anesth Analg, , 2001. 93(1): p. 98-105.
45. Kain, Z.N., L.C. Mayes, T.Z. O'Connor, and D.V. Cicchetti, *Preoperative anxiety in children*. Predictors and outcomes. Arch Pediatr Adolesc Med, , 1996. 150(12): p. 1238-45.
46. Kain, Z.N., et al., *Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery*. Pediatrics, 2006. 118(2): p. 651-8.
47. Kain, Z.N., et al., *Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes*. Anesth Analg, 1999. 88(5): p. 1042-7.
48. Watson, A.T.a.A.V., . , *Children's preoperative anxiety and postoperative behaviour*. Paediatr Anaesth, 2003. 13(3): p. 188-204.
49. Kain, Z.N., et al., *Parental presence during induction of anesthesia versus sedative premedication: which intervention is more effective?* Anesthesiology, 1998. 89(5): p. 1147-56; discussion 9A-10A.
50. Kain, Z.N., et al., *Parental presence and a sedative premedicant for children undergoing surgery: a hierarchical study*. Anesthesiology, 2000. 92(4): p. 939-46.
51. Christy Lam, D., Richard D Udin, DDS, Stanley F Malamed, DDS, David L Good, DDS, and Jane L Forrest, RDH, EdD, *Midazolam Premedication in Children: A Pilot Study Comparing Intramuscular and Intranasal Administration*. Anesth Progress, 2005. 52(2): p. 56-61.
52. Kogan, A., et al., *Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration*. Paediatr Anaesth, 2002. 12(8): p. 685-9.
53. Kain, Z.N., et al., *Parental desire for perioperative information and informed consent: a two-phase study*. Anesth Analg, 1997. 84(2): p. 299-306.
54. Bergendahl, H., P.A. Lonnqvist, and S. Eksborg, *Clonidine: an alternative to benzodiazepines for premedication in children*. Curr Opin Anaesthesiol, 2005. 18(6): p. 608-13.
55. Khan LC, L.S., *Treatment of a paradoxical reaction to midazolam with haloperidol*. ; . Anesth Analg, 1997. 85: p. 213-215.
56. Bergendahl, H., P.A. Lonnqvist, and S. Eksborg, *Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication*. Acta Anaesthesiol Scand, 2006. 50(2): p. 135-43.
57. Horiuchi, T., et al., *Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam*. Paediatr Anaesth, 2005. 15(8): p. 643-7.
58. McMillan, C.O., et al., *Premedication of children with oral midazolam*. Can J Anaesth, 1992. 39(6): p. 545-50.
59. Warner, D.L., J. Cabaret, and D. Velling, *Ketamine plus midazolam, a most effective paediatric oral premedicant*. Paediatr Anaesth, 1995. 5(5): p. 293-5.

60. Griffith, N., S. Howell, and D.G. Mason, *Intranasal midazolam for premedication of children undergoing day-case anaesthesia: comparison of two delivery systems with assessment of intra-observer variability*. Br J Anaesth, 1998. 81(6): p. 865-9.
61. Gharde, P., S. Chauhan, and U. Kiran, *Evaluation of efficacy of intranasal midazolam, ketamine and their mixture as premedication and its relation with bispectral index in children with tetralogy of fallot undergoing intracardiac repair*. Ann Card Anaesth, 2006. 9(1): p. 25-30.
62. Neuhauser, C., et al., *Analgesia and sedation for painful interventions in children and adolescents*. Dtsch Arztebl Int, 2010. 107(14): p. 241-7, I-II, I.
63. J. Schuttler, E.Z., PF. White, *Textbook of Intravenous Anesthesia*. Ketamine and its isomers, ed. P. White. 1997, Pennsylvania: Williams & Wilkins.
64. Grant, I.S., W.S. Nimmo, and J.A. Clements, *Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine*. Br J Anaesth, 1981. 53(8): p. 805-10.
65. Filatov, S.M., et al., *Efficacy and safety of premedication with oral ketamine for day-case adenoidectomy compared with rectal diazepam/diclofenac and EMLA*. Acta Anaesthesiol Scand, 2000. 44(1): p. 118-24.
66. Malinovsky JM, P.C., Cozian A, et al, *Premedication with midazolam in children. Effect of intranasal, rectal and oral routes on plasma midazolam concentrations*. Anaesthesia, 1995. 50(4): p. 351-354.
67. Shaprio, H.M., S.R. Wyte, and A.B. Harris, *Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology*. Br J Anaesth 44(11): p. 1200-4., 1972.
68. Gibbs, J.M., *The effect of intravenous ketamine on cerebrospinal fluid pressure*. Br J Anaesth, 1972. 44(12): p. 1298-302.
69. Kolenda, H., et al., *Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients*. Acta Neurochir (Wien), 1996. 138(10): p. 1193-9.
70. Schmittner, M.D., et al., *Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study*. J Neurosurg Anesthesiol, 2007. 19(4): p. 257-62.
71. Filanovsky, Y., P. Miller, and J. Kao, *Myth: Ketamine should not be used as an induction agent for intubation in patients with head injury*. CJEM, 2010. 12(2): p. 154-7.
72. Yoshikawa, K.a.Y.M., *The effect of ketamine on intraocular pressure in children*. Anesth Analg, 1971. 50(2): p. 199-202.
73. Mathur, G.B., N.C. Desai, and B.B. Shreevastava, *Ketamine hydrochloride (Ketalar) intraocular pressure*. Indian J Ophthalmol, 1977. 25(1): p. 45-7.
74. Cugini, U., et al., *Sedation with ketamine during cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 1997. 23(5): p. 784-6.
75. Nagdeve, N.G., S. Yaddanapudi, and S.S. Pandav, *The effect of different doses of ketamine on intraocular pressure in anesthetized children*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2006. 43(4): p. 219-23.
76. Turhanoglu S, K.A., Ozyilmaz MA, ve ark. , *Effects of different doses of oral ketamine for premedication of children*. Eur J Anaesthesiol 2003. 20: p. 56-60.