



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK PREMEDİKASYONDA UYGULANAN ORAL
MİDAZOLAM VE MİDAZOLAM-KETAMİN
BİRLİKTELİĞİNİN PERİOPERATİF ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. BEYHAN MURAT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2016



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK PREMEDİKASYONDA UYGULANAN ORAL
MİDAZOLAM VE MİDAZOLAM-KETAMİN
BİRLİKTELİĞİNİN PERİOPERATİF ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. BEYHAN MURAT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Tümay Umuroğlu

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

“Sağlığı olanın umudu, umudu olanın herşeyi var demektir”

İnsanların umudu olmak amacıyla böyle bir görevi üstlenmek için çıktığım bu yolda mesleğimin asistanlık kademesini tamamlamak üzereyim. Asistanlık eğitimime başladığımda öyle bir el tuttu ki elimden umudum, sabrım, gücüm oldu ve sonunda o ellerle çalışma yapmak fırsatı doğdu bana. Eğitimimde sonsuz emeği geçen, her sıkıntıda odasında soluklandığım, herseyimi paylaşabildiğim, o güzel ellerin sahibi Prof. Dr. Tümay Umuroğlu'na

Eğitim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Zuhâl Aykaç'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. İsmail CİNEL, Prof. Dr. Hilmi Ömer AYANOĞLU ve Prof. Dr. Alper KARARMAZ'a

Eğitimimde katkısı bulunan değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Gülşen Teomete ve Uzm. Dr. Meliha Orhon, Uzm. Dr. Şeyma BİLGİÇ ve çözüm insanı Uzm. Dr. Mustafa Kemal ARSLANTAŞ'a

Zor günlerimde yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Pelin DİNÇER ve Uzm. Dr. Gülbin ALTUN'a

Yoğun bakımda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Yrd. Doç. Dr. Beliz Bilgili, Uzm. Dr. Fethi GÜL ve Uzm. Dr. Murat Haliloğlu'na

Berber çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım ve anestezi teknikerlerine ayrıca mecburi hizmetini yaparken bile desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Ömer BAYGIN'a

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan bana sonsuz sevgilerini doyasıya yaşatan biricik aileme

Teşekkürlerimi sunarım.....

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pediatrik premedikasyon	3
2.2. Pediatrik premedikasyonda kullanılan ajanlar	7
2.2.1. Midazolam	7
2.2.2. Ketamin	11
2.3. Bispektral indeks (BİS)	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
3.1. İstatistiksel incelemeler	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 2.1. SAS	5
Tablo 2.2. MADS	6
Tablo 2.3. Farklı yollarla uygulanan midazolamın premedikasyon dozları	9
Tablo 2.4. Farklı yollarla uygulanan ketaminin premedikasyon dozları	13
Tablo 2.5. Midazolam ve ketaminin organ sistemlerine etkileri	14
Tablo 4.1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	19
Tablo 4.2. Anestezi, cerrahi girişim, uyanma ve derlenme ünitesinde kalış sürelerinin dağılımı	20
Tablo 4.3. Premedikasyon grupları arasında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırmaları	20
Tablo 4.4. Anestezi süresi, cerrahi girişim süresi, uyanma süresi, derlenmede kalış süresi, PSAS, MAS, SAS, MADS değerlerinin karşılaştırmaları	22
Tablo 4.5. Kalp hızı değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları	26
Tablo 4.6. OAB değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları	31
Tablo 4.7. BIS değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları	34
Tablo 4.8. Soluk sonu sevofluran değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları	37

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfalar</u>
Şekil 2.1. Midazolamın yapısı	8
Şekil 2.2. Ketamin stereoizomerleri	12
Şekil 4.1. Gruplarda komplikasyon dağılımı	21
Şekil 4.2. Gruplarda opioid ihtiyacı dağılımı	22
Şekil 4.3. Gruplarda uyanma süresi dağılımı	23
Şekil 4.4. Gruplarda SAS değerleri dağılımı	24
Şekil 4.5. Gruplarda MADS değerleri dağılımı	24
Şekil 4.6. Gruplarda MAS değerleri dağılımı	25
Şekil 4.7. Gruplarda PSAS değerleri dağılımı	25
Şekil 4.8. Gruplarda kalp hızı dağılımı	30
Şekil 4.9 Gruplarda OAB dağılımı	33
Şekil 4.10. Gruplarda BİS değerleri dağılımı	36
Şekil 4.11. Gruplarda soluk sonu sevofluran dağılımı	39

KISALTMALAR

Aİ	Anestezi indüksiyonu
BD	Bronkodilatasyon
BİS	Bispektral indeks
CMRO₂	Serebral oksijen tüketimi
EEG	Elektroensefalografi
ETCO₂	Tidal sonu karbondioksit konsantrasyonu
GABA	Gamma aminobütirik asit
İKB	İntrakranial basınç
KH	Kalp hızı
MADS	Modifiye aldrete derlenme skoru
MASS	Modified Aldrete scoring system
MAK	Minimum alveolar konsantrasyon
MAS	Mask acceptance scale
NMDA	N-metil-D-aspartat
OAB	Ortalama arteriyel basınç
PM	Premedikasyon
PSAS	Parental separation anxiety scale
SAS	Sedation agitation scale
SKA	Serebral kan akımı
SpO₂	Periferik oksijen saturasyonu
TOF	Train of four
VG	Ventilatuar güdü

ÖZET

Çalışmamızda, pediatrik hastalara uygulanan oral midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliğinin intraoperatif BİS ve hemodinamik değişkenlere, perioperatif komplikasyonlara ve derlenme dönemi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Elektif cerrahi geçirmiş, anestezi indüksiyonu sevofluran ile gerçekleştirilmiş, ASA I-II sınıfı (1-8 yaş) 122 hastanın anestezi izlem formları incelendi. Premedikasyon uygulanmamış hastalar kontrol grubunu (grup K) oluşturdu. Anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce oral yoldan 0,5 mg/kg midazolam uygulanmış hastalar grup M'yi, 0,25 mg/kg midazolam ve 2,5 mg/kg ketamin uygulanmış hastalar grup MK'yi oluşturdu. Hastaların aileden ayrıldıklarındaki PSAS ve anestezi indüksiyonundaki MAS değerleri, kalp hızı, ortalama arter basıncı, SpO₂, BİS, soluk sonu sevofluran ve ETCO₂ değerleri veri olarak alındı. Uyanma, derlenmede kalış ve ayılma süresi, MADS ve SAS kayıtları elde edildi. Perioperatif yan etkiler kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede, tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grup arası ikili değerlendirmeler bağımsız gruplar t-testi ile gerçekleştirildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Grup M ve grup MK'nin PSAS ve MAS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (P<0.001). İntraoperatif dönemdeki BİS değerleri ve OAB açısından gruplar arasında fark yoktu. Uyanma süresi grup K'da diğer gruplara göre belirgin kısaydı (P<0.001). Derlenme döneminde, grup MK'nin MADS değerleri diğer gruplara göre belirgin yüksekti (P=0.002), ancak derlenmede kalış süresi açısından gruplar arasında fark yoktu. SAS değerleri her iki premedikasyon grubunda benzerdi. Grup MK'nin komplikasyon oranları diğer gruplara göre anlamlı yüksekti (P=0.038).

Sonuç olarak, premedikasyonda uygulanan oral midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliği benzer anestezi indüksiyon ve derlenme özellikleri, intraoperatif BİS değişiklikleri neden olmaktadır. Ancak midazolam-ketamin birlikteliğinin komplikasyon oranı daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: BİS, premedikasyon, çocuk, midazolam, ketamin

SUMMARY

The aim of this study was to compare the effects of oral midazolam and midazolam-ketamine combination on intraoperative BIS and hemodynamic values, perioperative complications and recovery period, in pediatric patients.

Anesthesia records of 122 patients, ASA I-II class (1-8 years old) who have undergone elective surgery with sevoflurane induction, were examined. Patients with no premedication consisted control group (group K). Patients administered 0.5 mg/kg midazolam orally 30 minutes before induction consisted group M and those administered 0.25 mg/kg midazolam and 2.5 mg/kg ketamine orally consisted group MK.

PSAS values after parental separation and MAS values after anesthesia induction, heart rate, mean arterial pressure, peripheral oxygen saturation, BIS, end-tidal sevoflurane and carbon dioxide concentration values were collected. Awakening time, time spent at the recovery room, MADS and SAS data were obtained. Perioperative side effects were recorded. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance and Kruskal-Wallis tests. Independent samples t-test was used to compare two means between groups. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

PSAS and MAS values of group M and group MK were statistically lower than group K ($P < 0.001$). Regarding intraoperative BIS values and MAP, no statistically significant differences were observed between groups. Group K had a significantly shorter awakening time compared to other groups ($P < 0.001$). MADS values of group MK were higher than other groups ($P = 0.002$), but time spent at recovery room was similar between groups. SAS values were similar in group M and MK. Complication rates of group MK were significantly higher than other groups ($P = 0.038$).

In conclusion, oral midazolam and midazolam-ketamine combination administered as premedicants, resulted in similar anesthesia induction and recovery period characteristics, and intraoperative BIS values. However, midazolam-ketamine combination had higher complication rates.

Keywords: BIS, premedication, child, midazolam, ketamine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pediyatrik sedatif premedikasyonun amacı, peroperatif anksiyeteyi ortadan kaldırmak, aileden ayrılmayı kolaylaştırmak, anestezi indüksiyonunun kısa ve uzun dönem istenmeyen psikolojik ve fizyolojik etkilerini azaltmaktır [1]. Çocuklarda premedikasyon ideal olarak kolay ve güvenli uygulanan, hızlı etkili, komplikasyonlara neden olmayan, genel anestezi ajanlarının indüksiyon ve idame dozlarını azaltan ve derlenme süresini uzatmayan ajanlar ile gerçekleştirilmelidir. Ancak, bu özelliklere uyan bir ajan henüz geliştirilmemiştir ve pediyatrik premedikasyonda kullanılacak ajan veya ajan birlikteliği arayışları devam etmektedir [2].

Bu konuda yapılmış çalışmalar, premedikasyonda kullanılan midazolam-ketamin birlikteliğinin tek başına midazolamdan daha etkin sedasyon ve sorunsuz bir anestezi indüksiyonu sağladığını bildirmiştir [3,4,5]. Ancak, bu çalışmalarda kullanılan premedikasyon ajanlarının intraoperatif BIS değerlerine etkileri araştırılmamıştır. Premedikasyon ajanlarının inhalasyon indüksiyonu sürecindeki BIS değerlerini etkileyip etkilemediği önemlidir, çünkü özellikle çocuklarda inhalasyon ajanlarının konsantrasyonlarının gereğinden yüksek tutulmaması gerekir. Nörotoksisite riski, kafsız tüpler veya supraglottik havayolu araçları kullanıldığında ortam kirliliği ve hemodinamik bozukluk riski en aza indirilmelidir. Ek olarak, premedikasyon ajanlarının BIS değerlerini azaltıcı etkileri intraoperatif dönem süresince kullanılan inhalasyon ajanlarının konsantrasyonlarının da azaltılmasına olanak verebilir.

Literatürde premedikasyon ajanı olarak kullanılan ketaminin oral etkisinden çok nazal etkisi araştırılmıştır [6]. Bunun nedeni, nazal yolla uygulanan ketaminin zengin bir damar yatağından emilmesi ve portal dolaşıma uğramaması sonucu etkisinin hızlı başlaması ve biyoyararlılığının etkin olacağı öngörülmesidir. Nazal yolla uygulamanın verdiği rahatsızlık, öfori ve olası hırsızma sonucu etkin dozun uygulanamayacağı riski nedeniyle kliniğimizde midazolam ve ketaminin nazal uygulaması tercih edilmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda oral yoldan uygulanan midazolam ve ketaminin peroperatif etkilerini karşılaştırmayı hedefledik.

Bu retrospektif çalışmada, pediatrik hastalara uygulanan oral midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliğinin intraoperatif BIS değerlerine etkilerinin karşılaştırılması birincil hedef, indüksiyon özelliklerine, hemodinamik değişkenlere, komplikasyonlara ve derlenme üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması da ikincil hedef olarak belirlenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pediatrik Premedikasyon

Farmakolojik premedikasyon öncelikle, mevcut veya oluşabilecek anksiyeteyi ortadan kaldırmak ve aşağıda sıralanan faydaları nedeniyle preoperatif dönemde uygulanan farmakolojik ajan desteği olarak tanımlanabilir.

Farmakolojik premedikasyonun birincil hedefleri;

- Anksiyetenin azaltılması veya ideal olarak ortadan kaldırılması
- Sedasyon sağlanması
- Analjezi sağlanması
- Amnezi oluşturulması
- Sekresyonların azaltılması
- Mide sıvısının pH'sının artırılması ve volümünün azaltılması
- Alerjik reaksiyonların önlenmesidir.

Farmakolojik premedikasyonun ikincil hedefleri;

- Kolay, konforlu bir anestezi indüksiyonu sağlanması
- Anestezik ajan gereksiniminin azaltılması
- Vagal aktivitenin azaltılması
- Postoperatif bulantı kusmanın önlenmesidir.

Pediatrik hasta söz konusu olduğunda, premedikasyonun en önemli hedefini anksiyetenin giderilmesi oluşturur, çünkü cerrahi girişim geçiren çocukların yaklaşık %70'i preoperatif dönemde farklı nedenlerle ve değişen derecelerde anksiyete bozuklukları yaşarlar [7]. Belirsizlik, vücut bütünlüğünün bozulması kaygısı, evinden ve alıştığı ortamdaki ayrılma, korkutucu ameliyathane ortamı, ebeveynlerden ayrılma kaygısı, iğne korkusu çocukların anksiyetesini üst düzeye çıkartan nedenlerdir. Pediatrik hastaların preoperatif anksiyetelerini azaltmak için kabul edilmiş üç yöntem vardır. Bunlar; davranış hazırlama programları, anestezi indüksiyonu sırasında ailenin çocuğun yanında bulunması ve sedatif (farmakolojik) premedikasyon uygulamasıdır [8].

Pediyatrik hastalarda preoperatif vizit, cerrahi girişim için hazırlık, davranış hazırlama programları ve indüksiyon sırasında ailenin varlığı farmakolojik premedikasyon kadar önemlidir, ancak gününbirlik yatışlar ve genelde yoğun olan ameliyathane program işleyişleri, genellikle anesteziistlerin non-farmakolojik premedikasyon yöntemlerini uygulamalarına olanak vermez. Kaldı ki, indüksiyon sırasında ailenin varlığının çocuklarda anksiyeteyi önlemediği, diğer non-farmakolojik yöntemlerin daha da geliştirilmesi gerektiği kanıtlanmıştır [9]. Erişkindekinin aksine, çocuk hastaların preoperatif dönemdeki anksiyetelerinin perioperatif sonuçlarının yönetimi anesteziistler için çok daha zordur. Aşırı ağlama, tepinme hatta saldırma, mevcut damar yollarını çıkarma gibi reaksiyonlar hem aile, hem çocuk hem de anesteziistler için sıkıntı vericidir. Bu nedenle sedatif premedikasyon uygulaması çok önemlidir [10].

Cerrahi öncesi aşırı anksiyete ve stresin, postoperatif dönemde de deliryum, uygunsuz davranışlar ve artmış ağrı gibi olumsuz durumlara neden olduğu bildirilmiştir [11,12]. Deliryum cerrahi girişim geçirmiş çocukların % 12-18'inde ortaya çıkmaktadır, Kain ve ark [12] bu komplikasyonun cerrahi öncesindeki preoperatif anksiyete durumu ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Dahası preoperatif anksiyetenin varlığı postoperatif yaygın anksiyete, anlamsız gece ağlamaları, enürezis, ebeveyninden ayrılma anksiyetesi, yeme bozuklukları, apati ve öfke nöbetleri gibi uygunsuz davranışlarla ilgili olabilir [7].

Ameliyat salonuna alınmadan önce çocukların anksiyete durumlarını belirlemek için bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan biri aileden ayrılma anksiyetesi skorlamasıdır ve PSAS olarak anılır [13]. Skorlama şu kriterlere göre yapılır: [1= Kooperasyonu tam, korkusuz veya uykulu; 2= Hafif korkulu veya ağlamaklı, ancak ikna edilince sakinleşiyor; 3= Orta derecede korkulu veya ağlamaklı, ikna edilince sakinleşmiyor; 4= Ağlıyor ve fiziksel olarak tutulması gerekiyor]. Bir diğeri de çocuğun inhalasyon indüksiyonuna verdiği yanıtı değerlendirmede kullanılan maskeyi kabullenme skorlamasıdır. MAS olarak anılır [13]. Skorlama şu kriterlere göre yapılır: [1= Mükemmel (korkusuz, kooperasi, maskeyi kolaylıkla kabul eder); 2= İyi (maskeden hafif korkuyor, güven sağlanabilir); 3= Hassas (maskeden korkuyor, güven sağlanarak sakinleştirilemez); 4= kötü (korkmuş, ağlıyor, hırçın)]. PSAS değerleri 1-2, MAS değerleri 1-2 olan

çocuklarda premedikasyonun hedefine ulaştığı kabul edilir. Cerrahi bitiminde çocukların rahat ve sakin uyanması da başarılı premedikasyonun diğer bir göstergesidir. Bunun için kullanılan skorlama SAS'dır [14]. SAS değerinin 4 olması uygulanan premedikasyonun başarılı olduğunu gösterir [14] (Tablo 1).

Ameliyat sonrası derlenme ünitesinde de çocukların sedasyon düzeyini belirlemek için skorlama sistemleri mevcuttur. MADS çocukların postoperatif anksiyetelerini, vital bulgularını değerlendirmek için ve derlenme ünitesinden ayrılma zamanını belirlemek için kullanılır [3]. MADS değerleri 8'in üzerinde olanların yeterli derlenme düzeyine ulaştığı kabul edilir [3] (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. SAS

Parametre	Hastanın tanımı	Skor
Tehlikeli ajite	Endotrakeal tüpü ve kateterleri çeker, yataktan kalkmaya çalışır ve debelenir, çalışanlara saldırır.	7
Aşırı ajite	Endotrakeal tüpü ısırır, sık sözlü uyarılara rağmen sakinleşmez, fiziksel müdahale gerektirir.	6
Ajite	Endişeli veya hafif ajite, oturmaya çalışır, sözlü uyarılar ile sakinleşir.	5
Sakin koopere	Sakin, kolayca uyanır, emirlere uyar.	4
Sedatize	Sözlü ve hafif sarsma ile uyanır, tekrar uyur, basit emirlere uymaz.	3
Aşırı sedatize	Fiziksel uyarı ile uyanır fakat iletişim kurulamaz, emirlere uymaz.	2
Farkında değil	Uyarılara minimal yanıt verir veya yanıtızsızdır, iletişim kurulamaz, emirlere uymaz.	1

Tablo 2.2. MADS

Parametre	Hastanın tanımı	Skor
Aktivite	İstemli olarak tüm ekstremitelerini hareket ettiriyor	2
	Her 2 ekstremitelerini hareket ettiriyor	1
	Ekstremitelerini hareket ettiremiyor	0
Solunum	Derin soluyor, rahatça öksürüyor	2
	Dispneik, yüzeysel, sınırlı soluma mevcut	1
	Apneik	0
Dolaşım	Kan basıncı anestezi öncesi değerinin 20 mmHg altında	2
	Kan basıncı anestezi öncesi değerinin 20-50 mmHg üzerinde	1
	Kan basıncı anestezi öncesi değerinin 50 mmHg üzerinde	0
Bilinç	Tam uyanık	2
	Seslenmekte uyandırılabilir	1
	Cevap yok	0
SpO ₂	Oda havası solurken > % 90	2
	% 90 'ı sağlamak için oksijen desteği gerekli	1
	Oksijen desteğiyle %90	0

2.2. Pediatrik Premedikasyonda Kullanılan Ajanlar

Pediatrik premedikasyonda kullanılan ajanlar genelde sedatif veya analjeziklerdir. Midazolam, klonidin, deksmedetomidin, ketamin, melatonin pediatrik hastaların premedikasyonunda uygulanabilen ajanlardır. Çoğu araştırmacının midazolam ve klonidini tercih ettikleri bilinmektedir [15]. Premedikasyon ajanları oral, intramusküler, intravenöz, rektal, sublingual veya nazal olarak verilebilir. Bu veriliş yollarının çoğu etkili ve güvenilir olmakla birlikte, her

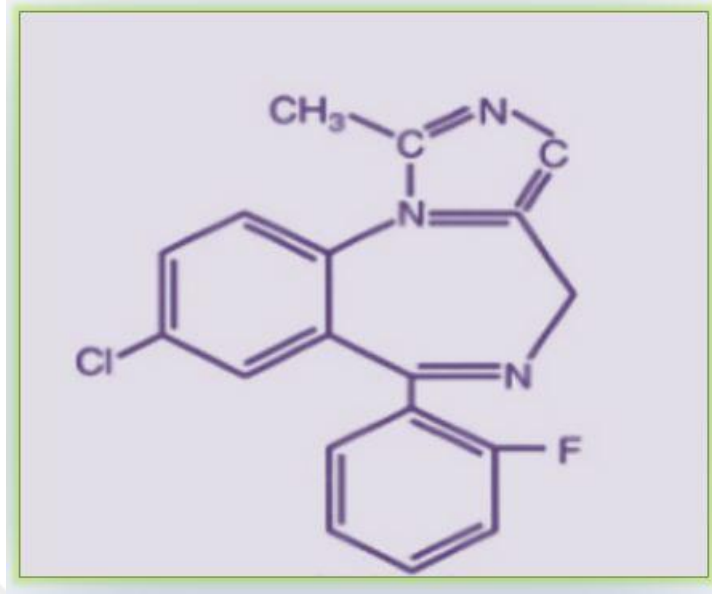
birinin kendine özgü dezavantajı vardır [16]. Oral veya sublingual yolla uygulanan ajanlar can yakıcı olmasalar da, etkilerinin başlaması diğer yollarla karşılaştırıldığında daha yavaştır ve çocukların bunları tükürme ihtimali vardır; ajanın tadı ve hastanın kooperasyonu bu yöntemin başarısının başlıca belirleyicileridir. İntramusküler yol ağırlı olabilir, abse oluşumu yan etkilerindedir. İntravenöz yol da ajanların enjeksiyonu sırasında ağrıya neden olabilir. Rektal yolla uygulama hastanın konforunu bozabilir, istemsiz defekasyonla ajanın dışarı atılmasına neden olabilir. Ayrıca ilaçların rektal yolla emilimleri anatomik ve kişisel farklılıklardan etkilenir. Nazal yolun kullanımı ise hızlı ve öngörülemeyen emilimin meydana getirdiği olumsuzlukların yanı sıra hasta için oldukça rahatsızlık vericidir.

İdeal bir premedikasyon ajanı hızlı etki başlangıçlı, kısa etki süreli, aileden rahat ayrılmayı sağlayan, minimal yan etkiye sahip, analjezik, otonomik sinir sistemi üzerinde olumsuz etkisi olmayan ve genel anestezi ajanlarının indüksiyon ve idame dozlarını azaltan özellikte olmalıdır. Sonuçta, günümüzde halen ideal tanıma uyan bir premedikasyon ajanının ve verilme yolunun olduğu söylenemez [2]. Aşağıdaki kısımda, çalışmamızda kullanılmış olan midazolam ve ketamin hakkındaki genel bilgiler sunulmuştur.

2.2.1. Midazolam

Klinik kullanıma 1976'da girmiştir. Gerçekte, anestezi pratiğinde kullanılmak üzere üretilen ilk benzodiazepindir. Piyasada “Dormicum”, “Hypnovel” veya “Versed” ticari isimleri ile anılır.

Midazolam, imidazobenzodiazepin grubunun bir türevidir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Midazolamın yapısı

GABA reseptör aracılığı ile klor iletimini kolaylaştırarak nöronlar üzerinde inhibitör etki meydana getirir. Midazolam hızla merkezi sinir sistemindeki reseptörlere ulaşarak doza bağımlı olarak anksiyolitik, sedatif ve hipnotik etkilerini gösterir. Fizyolojik pH'da son derece lipofiliktir, bu da hızlı etki başlangıcını açıklar [17]. Ancak hızla metabolik biyotransformasyona uğradığı için etki süresi kısadır. Bu iki özelliği, bir başka deyişle hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi, midazolamın premedikasyon amacıyla kullanılmasını kolaylaştırır.

Premedikasyon sağlamak amacıyla intravenöz, intramusküler, oral, nazal ve rektal yoldan kullanılabilir. İntravenöz uygulama apne riski, intramusküler uygulama ağrılı enjeksiyon riski, oral ve rektal uygulama yetersiz emilim riski, nazal uygulama da rahatsızlık hissi ve hapşurma riskini barındırır [2,18,19].

Lipofilik olan serbest bazın sudaki çözünürlüğü azdır, ancak alkali özellikteki madde 2.9-3.7 pH'da tuz oluşturur ve çözünürlüğü artar. Ticari olarak sunulan tablet formunun ulaşılabilir olmadığı durumlarda enjektabl formunun oral yoldan kullanılabilmesinin nedeni budur. Midazolamın sedatif etkisinin flumazenil ile geri döndürülebilmesi önemli özelliklerindedir.

Midazolam intramusküler enjeksiyonu takiben etkin olarak emilir ve tepe plazma seviyelerine enjeksiyondan 30 dakika sonra erişir [21]. Biyoyararlılığı % 90'nın üzerindedir. Yüksek oranda proteine (%90-98) bağlanır. Midazolamın verilme

yolları ve dozları tablo 2.3.'de gösterilmiştir [20]. 1-15 yaşındaki çocuklarda erişkinlerdekine göre daha yüksek dozların uygulanması gerekir.

Tablo 2.3. Farklı yollardan uygulanan midazolamın premedikasyon dozları

Uygulama yolu	Doz (mg/kg)
Oral	0.5 - 0.75
İntramusküler	0.1 - 0.15
Rektal	0.75 – 1
Nazal	0.2
Sublingual	0.2

İntravenöz uygulanmasından 2-3 dakika sonra sedatif etkisi başlar. Sedasyonun en yüksek olduğu süreye genelde 1-1,5 saat süren bir anterograd amnezi eşlik eder (Hasta, ilacın etkisinin en güçlü olduğu dönemdeki olayları hatırlayamaz). Sedatif etkinin ve amnezinin süresi doza ve bireysel farmakokinetik özelliklere bağlıdır.

Dağılım yarı ömrü yaklaşık 4 ila 30 dakika arasındadır. Eliminasyon yarı ömrü 1,5-3 saat arasındadır. İntravenöz enjeksiyondan 2 saat sonra, plazma konsantrasyon değeri, başlangıç değerinin % 10'una düşer. Kararlı durumda hesaplanan dağılım hacmi 1.1-1.7 l/kg. dır. Dağılım hacmi yüksek olmasına rağmen yüksek hepatik ekstraksiyon oranı nedeniyle ait olduğu benzodiazepin grubunun en kısa eliminasyon yarı ömrüne (2 saat) sahip ajanıdır [21]. 3-10 yaş arasındaki çocuklarda i.v. uygulamadan sonraki eliminasyon yarı ömrü, erişkinlere oranla daha kısadır (1-1.5 saat). Bu farklılık, çocuklardaki yüksek klirens nedeniyledir. Karaciğerdeki spesifik enzim sistemi sitokrom P 450 IIIA ile hızla ve neredeyse tamamen metabolize olur. Karaciğer tarafından ekstrakte edilen doz oranının % 40-50 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Birincil metaboliti alfa-hidroksimetilmidazolam'dır; farmakolojik etkisi azdır. Yarı ömrü midazolamın etkisinin uzamasına neden olmayacak kadar kısadır (0.8-1 saat arası). İkinci metaboliti 4-hidroksimidazolam'dır. Her iki metabolit de hızla glukuronik asitle birleşir ve böbreklerden elimine olur. Birincil metaboliti tek doz enjeksiyondan sonra % 50-70 oranında idrarda tespit edilmiştir.

Biyotransformasyonunun metabolitleri başlıca idrarla atılır. Böbrek yetmezliği midazolamın metabolitinin (alfa- hidroksimetilmidazolam) birikmesine bağlı olarak sedasyonun uzamasına neden olabilir [21].

Doz bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olur, CO₂'ye ventilatör yanıtını deprese eder. Bu depresyon, intravenöz olarak veya diğer solunum depresanları ile birlikte uygulanmadığı sürece belirgin değildir. Nadir de olsa, midazolamın düşük intravenöz dozları bile solunum durmasına yol açabilir. Solunum yetmezliği veya kardiyovasküler bozukluğu olan pediatrik hastalarda, özellikle enjeksiyon çok hızlı yapıldığında veya yüksek doz uygulandığında apne daha sık görülür. Potensi göz önüne alınarak, doz aşımı ve apneyi önlemek için dikkatli titrasyon zorunluğudur. Midazolam, intravenöz uygulanmasından sonra, apneye yol açabildiği gibi miyokard kontraksiyonunu da deprese edebilir. Uygulama yolu ne olursa olsun, midazolam sadece resüsitasyon yapılabilen yerlerde uygulanmalıdır. Özellikle çocuklarda, yüksek dozda veya hızlı uygulamadan sonra ajitasyon, istemsiz hareketler (tonik/klonik konvülsiyonlar ve tremor, hiperaktivite, düşmanlık, saldırganlık gibi paradoksal reaksiyonlar bildirilmiştir. Oral sedatif dozları çoğu kez premedikasyon için olumlu bir özellik olan anterograd amnezi oluşturur.

Midazolam tek başına kullanıldığında hemodinamik dengeyi bozmaz. Arteriyel kan basıncı, kalp debisi ve periferik vasküler direnç genellikle çok az düşer, kalp hızı ise bazen artar. İntravenöz midazolam kan basıncı ve periferik vasküler rezistansı diazepamdan daha fazla düşürme eğilimindedir. Midazolam ile sedasyon sırasında kalp hızında meydana gelen değişiklikler vagal tonus azalması nedeniyledir.

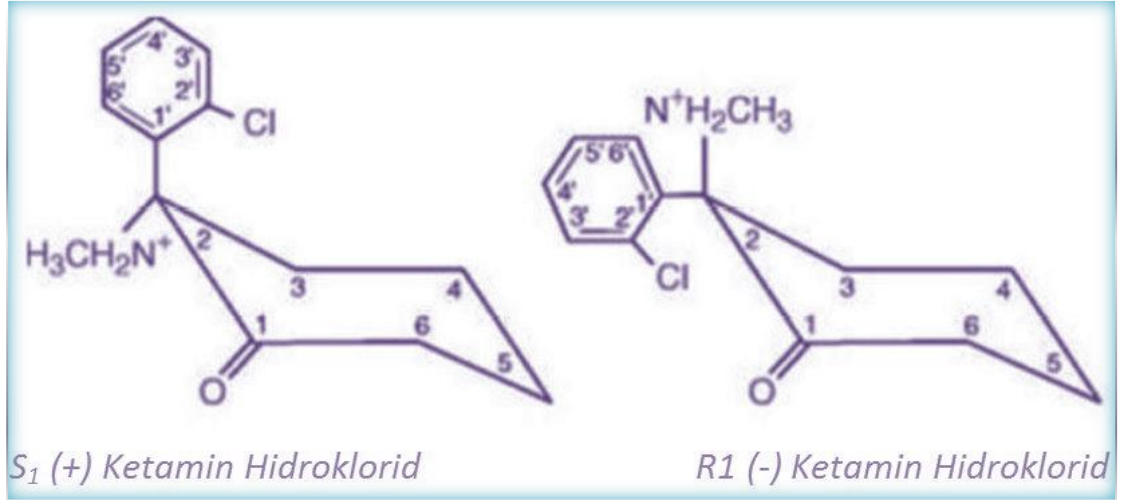
Barbitüratlar da benzodiazepinler gibi GABA reseptörü üzerinden etki gösterdiklerinden midazolamın GABA reseptörüne bağlanmasını hızlandırırlar. Simetidin, sitokrom P-450'ye bağlanır ve midazolamın metabolizmasını azaltır. Eritromisin, midazolamın metabolizmasını inhibe eder, etkilerini iki-üç kat uzatır ve şiddetlendirir. Heparin, midazolamı proteine bağlanma yerlerinden ayırır ve serbest ilaç konsantrasyonunu arttırır. Opioidler ve midazolamın birlikte uygulanması solunum depresyonuna, arteriyel kan basıncı ve periferik vasküler dirençte belirgin derecede azalmaya yol açabilir. Tüm benzodiazepinler gibi midazolam da volatil anesteziklerin MAK'ını %30 kadar azaltırlar [21].

Çocuklarda premedikasyonda en sık tercih edilen ajan midazolamdır. Oral olarak uygulanan 0.25 mg/kg dozunda bile 20 dakika içinde yeterli anksiyoliz sağlar [22]. Preoperatif dönemde uygulanan midazolam hem çocukta hem de ebeveynde etkin anksiyoliz sağlar, özellikle ebeveynin cerrahi girişim ile ilgili memnuniyeti artar. Anterograd amnezi özelliği ile derlenme dönemi daha sorunsuz geçer [15]. Tüm bu olumlu özelliklerine rağmen solunum depresyonu riski taşıması, paradoksik davranış bozukluklarına, kognitif fonksiyonlarda geçici de olsa bozulmaya ve huzursuzluğa yol açması nedeniyle ideal bir premedikasyon ajanı değildir [19]. Larsson da midazolamın çok sayıda istenmeyen etkisi olduğunu, özellikle çocuklarda “implicit” hafızayı korurken “explicit” hafızayı körelttiğini iddia etmektedir [15].

2.2.2. Ketamin

Ketamin 1962 yılında Calvin Stevens tarafından sentezlenmiş, 1965 yılında Corssen ve Domino tarafından klinikte kullanılmıştır [23].

Ketamin fensiklidinin yapısal bir analogudur ve NMDA reseptörünün fensiklidin bağlayan kısmına non-kompetitif olarak bağlanarak postsinaptik NMDA reseptörünü glutamat aracılı inhibe eder. NMDA reseptör antagonizması analjezik, amnestik, psikomimetik ve nöroprotektif etkinin ana sorumlusudur [24]. Ketamin analjezik, hipnotik ve amnezik etkileri olan tek anestezi ajanıdır. İki izomeri vardır (şekil 2.2.): S(+) izomeri yüksek potansi nedeniyle daha düşük dozlarda uygulanır, daha az yan etki ve kısa derlenme süresine sahiptir. R(-) izomeri ise hava yolu kaslarının relaksasyonunda daha etkindir [25]. Ketamin asidik (pH:3.5-5.5) bir solüsyon olarak hazırlanmıştır ve rasemik karışım sodyum klorid solüsyonu şeklindedir. Ketamin molekülünün merkezinin yapısı nedeniyle iki tane çözümlenebilir optik izomer ve enantiomer oluşur. Ticari rasemik preparat her iki enantiomeri eşit miktarda içerir [26]. Nazal yolla uygulanan premedikasyonda rasemik formu tercih edilir.



Şekil 2.2. Ketamin stereoisomerleri

Ketamin karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilir, N-metilasyonla norketamine dönüşür ve metabolitleri böbreklerden atılır. Norketaminin sedatif ve hipnotik komponenti daha fazladır ve norketamin ana bileşiğe göre belirgin daha az aktiviteye sahiptir. Ketaminin kan düzeyi ve SSS etkisi arasında iyi bir korelasyon bulunur. Kısa etki süresi, ilacın beyin ve kandan vücudun diğer dokulara redistribüsyonu sonucudur.

Ketamin, korteksteki (özellikle asosiyasyon alanları) ve talamustaki nöral fonksiyonları selektif olarak deprese ederken aynı zamanda hipokampusu da içeren limbik sistemi stimüle eder. Bu, orta beyin ve talamik yollarda fonksiyonel disorganizasyon denen duruma yol açar [27-28]. Klinik olarak, bu disosiyatif anestezi durumu hastaların bilinçli gibi görünmesine ancak uyaranları değerlendirememesine ve buna yanıt verememesine yol açar. Halusinojenik etkiye neden olabilir, fakat klinik uygulamada genellikle başka ilaçlar ile kombine edildiğinden bu durum sık gözlenmez. Spinal korddaki analjezik etkisi, dorsal boynuzdaki geniş-dinamik alandaki nöronal aktivitenin inhibisyonuna bağlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hızlı ve geçici antidepresan etkileri de olduğu gösterilmiştir [29]

Ketamin, anestezi uygulaması haricinde premedikasyon sağlamak amacıyla da oral, nazal, rektal, intramusküler ve intravenöz olarak uygulanabilir. Derin sedasyon sağlamak amacıyla kullanılan intramusküler ketaminin dozu, atropin (0.02 mg/kg) ve midazolam (0.05 mg/kg) ile birlikte kullanılıyorsa 3-5 mg/kg; oral ketaminin dozu,

atropin (0.02 mg/kg) ve midazolam (0.5 mg/kg; maximum 20 mg) ile birlikte kullanılıyorsa 4-6 mg/kg'dır [30]. İntramusküler kombinasyon genellikle oral premedikasyonu reddeden hastalar için kullanılır. Ketaminin premedikasyon olarak kullanılış yolları ve dozları tablo 2.4.'te gösterilmiştir [20]. Ketaminin intravenöz uygulama ile biyoyararlanımı % 93 iken oral yoldan uygulandığında biyoyararlanımı % 16'ya kadar azalır [31]. Oral yoldan uygulama sonrası plazma konsantrasyonu, intramusküler yol ile uygulama sonrası plazma konsantrasyonundan daha düşüktür; ancak metaboliti olan norketamininin plazma konsantrasyonu daha yüksektir [31]. Bu durum ketaminin oral uygulamasının sedasyon için etkin bir yol olduğunu gösterir.

Tablo 2.4. Farklı yollarla uygulanan ketaminin premedikasyon dozları

Uygulama yolu	Doz (mg/kg)
İntravenöz	0.5 - 2.0
İntramusküler	1 - 2
Oral	4 - 6
Rektal	3 - 10
Nazal	3 - 6

Ketamin derlenme reaksiyonları denen, istenmeyen fizyolojik reaksiyonlara neden olabilir. Bu reaksiyonlar genellikle derlenmenin ilk saatinde ortaya çıkar ve birkaç saat içinde azalır. Ketamine bağlı fiziksel derlenme reaksiyonlarının, işitsel ve görsel stimulusların yanlış algılanması veya yorumlanması sonucunda ortaya çıktığı kabul edilir [32]. Bulantı, kusma, artmış salivasyon, nistagmus, postoperatif psikolojik bozukluklar gibi yan etkiler (özellikle deliryum), ciddi kas spazmı ketaminin premedikasyon sağlamak amacıyla tek başına kullanımını kısıtlamıştır [33,34]. Derlenme reaksiyonlarının insidansını etkileyen faktörler; yaş, doz, cinsiyet ve beraberinde kullanılan ilaçlardır. Benzodiazepinler, ketaminin derlenme reaksiyonlarını önlemede ve tedavi etmede en etkin ilaç grubudur [32].

Ketamin sempatik stimülasyona neden olur [35]. Özellikle hızlı uygulamadan sonra arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisini artırır. Bu indirekt kardiyovasküler etkiler katekolamin geri alınımının inhibisyonu nedeniyle meydana gelen semptomimetik aktiviteye bağlıdır [36]. Beyin kan akımını, serebral oksijen tüketimini ve kafa içi basıncını arttırdığı için intrakranial patolojilerde kullanımından kaçınılmaktadır [36]. Miyokard oksijen tüketimini attırdığı için iskemik kalp hastalığı olanlarda ve ketamine bağlı intraoküler basınç artışının istenmediği durumlarda kontrendikedir [37,26]. Faringeal ve laringeal refleksleri koruduğu için solunum depresyonu minimaldir ancak sekresyon artışına bağlı laringospazm gözlenebilir [26]. Premedikasyonun düşük doz ketamin ve midazolam birlikteliği ile uygulandığı vakalarda daha erken ve etkin sedasyon gözlenmektedir [38]. Ketamin ve midazolam ile uygulanan oral premedikasyon anksiyeteyi azaltır ve konforlu bir induksiyon sağlar. Bu nedenle pediatrik anestezi uygulamalarında kullanılmaya başlanmıştır [4,39]. Midazolam ve ketaminin organ sistemlerine etkileri tablo 2.5.'te özetlenmiştir [36].

Tablo 2.5. Midazolam ve ketaminin organ sistemlerine etkileri

Ajan	Kardiyovasküler		Solunum		Serebral		
	KH	OAB	VG	BD	SKA	CMRO ₂	İKB
Midazolam	↑	⇓	⇓	0	⇓	⇓	⇓
Ketamin	⇓	⇓	↓	⇓	⇓	↑	⇓

2.3. BİS

Modern anestezi pratiğinde anestezi derinliğinin tanımlanması, hipnotik ilaçlarla birlikte opioidler ve kas gevşeticilerin kullanılması ile değişime uğramıştır. Anestezi uygulaması sırasında mutlaka olması gereken, bilincin kaybı ve düşüncelerin bilinçli yorumlanmasının engellenmesidir. Glass tarafından 1998 yılında öne sürülen öngörülerin genişletilmesiyle bilinç, kortekste depresyon ve eksitasyon arasındaki dengenin algılanması olarak ifade edilebilir [40]. Anestezik derinliğin ölçümündeki

zorluk, bilinç kaybının direkt olarak ölçülememesidir. Bilinç elektroensefalografik bilginin analizi ile tayin edilebilir, direkt olarak ölçülemez. Bu tür bir analiz, BIS gibi spektral tabanlı teknikler veya işitsel uyarılma potansiyelleri kullanılarak yapılabilir.

BIS, sedasyonun derinliğini ve anestezinin hipnotik komponentini ölçer; volatil ve intravenöz anestezi ajanlarının titrasyonunun yapılmasını da sağlar [41]. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da güvenilir sonuçlar verir [42]. Sadece 1 yaşın altındaki çocuklarda BIS monitörizasyonunun çocuklardaki etkinliği tartışılan bir konu olmuştur. Gelişimsel farklılıklar nedeniyle 1 yaşın altındaki çocuklarda anestezi derinliğinin ölçülmesinde de farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Ancak 1 yaş üzeri çocuklarda doğru bulgular vermektedir [43]. Hipnotik ajanların uygulanması ile bilinç kaybına eşlik eden EEG değişiklikleri normal uyku sırasında görülene yakındır. 1 yaş sonrası genel anestezi sırasında saptanan EEG değişiklikleri yetişkinlerde gözlenen değişikliklere benzerdir [44].

Elektroensefalografi dalgalarının sayısal yansıması 0 ile 100 arasındadır. 100 tam uyanıklığı ifade ederken 70-90 orta derecede sedasyon, 60-70 derin sedasyon, 40-60 genel anestezi durumunu ifade eder [45]. BIS indeksi 40'ın altında derin hipnozu ve izoelektrisiteye yaklaşan EEG'yi yansıtır.

BIS analizi ile EEG sinyallerinin ortalama genliği ve varyansı hesaplanarak her bir frekansın gücü tespit edilir. Zaman, frekans, BIS parametreleri kullanılarak her 10, 15 ve 30 saniyede bir kaydedilen EEG kayıtlarından elde edilen verilerle BIS değeri hesaplanır. BIS değerleri 15-30 saniye önceki EEG verilerinden elde edilir, bu nedenle anlık bir gösterge olarak değerlendirilmemelidir. İntraoperatif BIS değerleri beyindeki anestezi ajan konsantrasyonu, analjezi seviyesi ve cerrahi stimülasyon gibi birçok değişkene bağlıdır. Hastalar arasındaki farklılığı açıklamak için her hastanın BIS değeri bireysel klinik durumu ile birlikte değerlendirilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 02.10.2015 tarihli ve 09.2015.273 karar numaralı onayı alınarak, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ameliyathanesinde uygulanmış pediatrik cerrahi girişimlerinin, belirlenmiş kriterlerimize uygun anestezi izlem formları incelenerek gerçekleştirildi.

Örneklem büyüklüğü intraoperatif BIS değerlerindeki değişiklikler temel alınarak hesaplandı. Bu konuda daha önce yapılan benzer bir çalışmanın (r) verileri değerlendirildi [46] ve premedikasyon uygulanan gruplar arasındaki BIS değerlerinde % 0.6'lık (± 1.9 standart sapma ile) fark yaratmasının anlamlı olması temel alınarak $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ için çalışmaya en az 106 hasta alınması gerekliliği hesaplandı. Oluşturulan 3 grubun herbirine en az 40'ar hasta alınması planlanarak veriler geriye dönük olarak tarandı. Antikonvülzan, santral sinir sistemi stimülanı veya inhalasyon ajanlarının MAK'ını etkileyecek ilaçlar kullanan ve nörolojik, renal, kardiyak, hepatik hastalığı olan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Sonuç olarak, elektif minör cerrahi (kulak burun boğaz cerrahisi, ürogenital veya oftalmolojik cerrahi) geçirmiş, anestezi indüksiyonları sevofluran ile gerçekleştirilmiş, cerrahi girişim süreleri 130 dakikadan uzun olmayan, standart monitörizasyon yöntemlerine ek olarak BIS monitörizasyonu uygulanmış, 1-8 yaş arası, ASA I-II sınıfı, vücut ağırlığı 40 kg'nin altında olan 122 hastanın anestezi ve postoperatif derlenme izlem formları 01.06.2016 tarihinden geriye dönük olarak incelendi.

Herhangi bir nedenle premedikasyon uygulanmamış hastalar kontrol grubunu (Grup K) oluşturdu. Pediatrik hastalara rutin olarak uygulanan premedikasyon protokolümüz çerçevesinde anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce, ebeveynlerinin yanında 0.2 ml/kg bal ile karıştırılmış olarak oral yoldan midazolam (Zolamid ampül 5mg/ml; Defarma, İstanbul, Türkiye) (0,5 mg/kg) uygulanmış hastalar Grup M'yi, midazolam (0,25 mg/kg) ve ketamin (50 mg/ml, Ketalar flakon; Pfizer, İstanbul, Türkiye) (2,5 mg/kg) birlikteliği uygulanmış hastalar Grup MK'yi oluşturdu. Özetle;

Grup K: Premedikasyon uygulanmamış hastalar

Grup M: Premedikasyon sağlamak amacıyla 0,5 mg/kg midazolam (0.2 ml/kg bal ile) uygulanmış hastalar

Grup MK: Premedikasyon sağlamak amacıyla 0,25 mg/kg midazolam + 2,5 mg/kg ketamin (0.2 ml/kg bal ile) uygulanmış hastalardan oluştu.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara uygulanmış olan monitörizasyon ve anestezi özellikleri aşağıda tanımlanmıştır:

- Ameliyat salonuna alınırken aileden ayrılmaları sırasındaki PSAS değerleri kaydedilmiştir.
- Anestezi indüksiyonu öncesi ve sonrasında 5'er dakika aralar ile kalp hızı, noninvaziv sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı, periferik oksijen satürasyonu, BİS (VISTA™ Aspect Medical Systems International B.V, The Netherlands), soluk sonu inhalasyon ajan ve karbondioksit konsantrasyon monitörizasyonları uygulanmıştır.
- Anestezi indüksiyonu %8 sevofluran, %60 N₂O ve %40 O₂ karışımı ile yüz maskesi ile gerçekleştirilmiştir.
- Anestezi indüksiyonu sırasındaki MAS değerleri kaydedilmiştir.
- Yeterli anestezi derinliğine ulaşıldıktan sonra damar yolu açılmıştır.
- Kas gevşekliği 0.6 mg/kg rokuronyum bromid ile sağlanmıştır.
- Sinir kas stimülatöründe TOF yanıtı 0 olduğunda oral endotrakeal entübasyon uygulanmıştır.
- Anestezi idamesinde %2 sevofluran, %60 N₂O ve %40 O₂ kullanılmıştır.
- Cerrahi bitiminde N₂O birlikteliğinde sevofluran %0,5 konsantrasyonda 5 dakika süresince solutulmuş daha sonra %100 O₂ solutulmuştur.
- İntraoperatif dönemde hemodinamik veriler doğrultusunda gereksinim duyulduğunda intravenöz remifentanil uygulanmıştır.
- Cerrahi bitiminde nöromusküler blok neostigmin ve atropin sülfat ile geri döndürülmüştür.
- Hipospadias onarımı ve sünnet gerçekleştirilmiş bütün çocuklara penil blok uygulanmıştır.

- Postoperatif dönemde uyanma zamanı (anestezik ajanın kesilmesinden göz açıklığı, anlamlı yüz buruşturma, çene çekme hareketine anlamlı reaksiyon verene kadar geçen zaman), SAS, derlenme odasında kalış süresi, derlenme odasından ayrılma zamanı ve MADS değerleri kaydedilmiştir.
- İntraoperatif ve postoperatif dönemdeki yan etkiler (bulantı, kusma, nistagmus, görme bozukluğu, hipersalivasyon, taşikardi, bradikardi, aritmi, kaşıntı, cilt lezyonu, solunum depresyonu ve sedasyon gibi) kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların BİS, kalp hızı, noninvaziv sistolik, diastolik ve OAB, SpO₂, soluk sonu sevofluran konsantrasyonu, ETCO₂, PSAS, MAS, SAS, MADS değerleri, uyanma zamanı, derlenme ünitesindeki kalış süreleri, ek opioid ajan gereksinimleri, gelişen perioperatif komplikasyonlar grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel incelemeler için R vers. 2.15.3 programı (R Core Team, 2013) kullanıldı [47]. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans ve yüzde) yanı sıra nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel inceleme ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde tek yönlü varyans analizi, farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla Bonferroni düzeltilmeli post-hoc analizler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde Kruskal Wallis test, farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi ikili değerlendirmeler bağımsız gruplar t-testi ile gerçekleştirildi. Nitel veriler arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık P<0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 09.2015 - 06.2016 tarihleri arasında 122 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı özelliklerin ve anestezi, cerrahi girişim, uyanma ve derlenme ünitesinde kalış sürelerinin dağılımı sırasıyla Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		Min- Maks	Ort±SS
Yaş (yıl)		1-8	3.68±2.09
Ağırlık (kg)		8-35	16.39±6.04
PM-Aİ süresi (sn)		20-45	26.88±6.57
		N	%
Cinsiyet	Kız	31	25.4
	Erkek	91	74.6
Ek hastalık	Yok	103	84.4
	Var	19	15.6
Komplikasyon	Yok	110	90.2
	1-Bulantı-kusma	4	3.3
	2-Laringospazm	7	5.7
	3-Beklenmeyen davranış	1	0.8
İntraoperatif opioid gereksinimi	Yok	83	68.0
	Var	39	32.0

Tablo 4.2. Anestezi, cerrahi girişim, uyanma ve derlenme ünitesinde kalış sürelerinin dağılımı

	Min-Maks	Ort±SS
Anestezi süresi (dk)	20-145	75.98±27.17
Cerrahi girişim süresi (dk)	15-130	59.84±25.65
Uyanma süresi (dk)	4-25	10.68±3.74
Derlenme ünitesinde kalış süresi (dk)	10-40	17.68±4.81
PSAS	1-3	1.44±0.75
MAS	1-4	2.08±1.09
SAS	3-6	4.52±1.01
MADS	8-10	9.33±0.60

Tablo 4.3. Gruplar arasında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırmaları

		Grup K	Grup M	Grup MK	^aF	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş (yıl)		4.16±2.23	3.60±1.84	3.29±2.12	1.841	0.163
Ağırlık (kg)		17.71±6.49	15.74±5.78	15.71±5.74	1.484	0.231
		n (%)	n (%)	n (%)	^bχ²	p
Cinsiyet	Kız	10 (24.4)	11 (27.5)	10 (24.4)	0.137	0.934
	Erkek	31 (75.6)	29 (72.5)	31 (75.6)		
Komplikasyon	Yok	39 (95.1)	38 (95.0)	33 (80.5)	6.520	0.038*
	Var	2 (4.9)	2 (5.0)	8 (19.5)		
Ek hastalık	Yok	33 (80.5)	34 (85.0)	36 (87.8)	0.850	0.654
	Var	8 (19.5)	6 (15.0)	5 (12.2)		
Opioid ihtiyacı	Yok	26 (63.4)	23 (57.5)	34 (82.9)	6.625	0.036*
	Var	15 (36.6)	17 (42.5)	7 (17.1)		

^aTek yönlü varyans analizi

^bPearson ki-kare testi

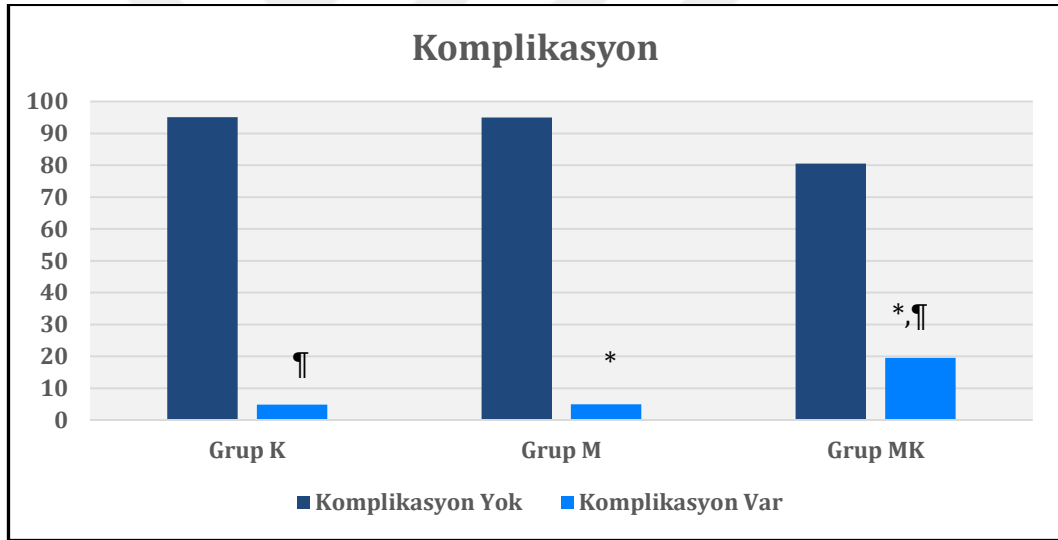
*P<0.05

Gruplar arasında olguların yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.841, P:0.163).

Gruplar arasında olguların ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.484,P:0.231).

Gruplar arasında olguların cinsiyetleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2 :0.137, P:0.934).

Gruplar arasında olgularda komplikasyon görülme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (χ^2 :6.520, P:0.038). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan ikili değerlendirmeler sonucunda grup MK'de komplikasyon görülme oranının grup K ve M'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P:0.046, P:0.047). Grup K ve M arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

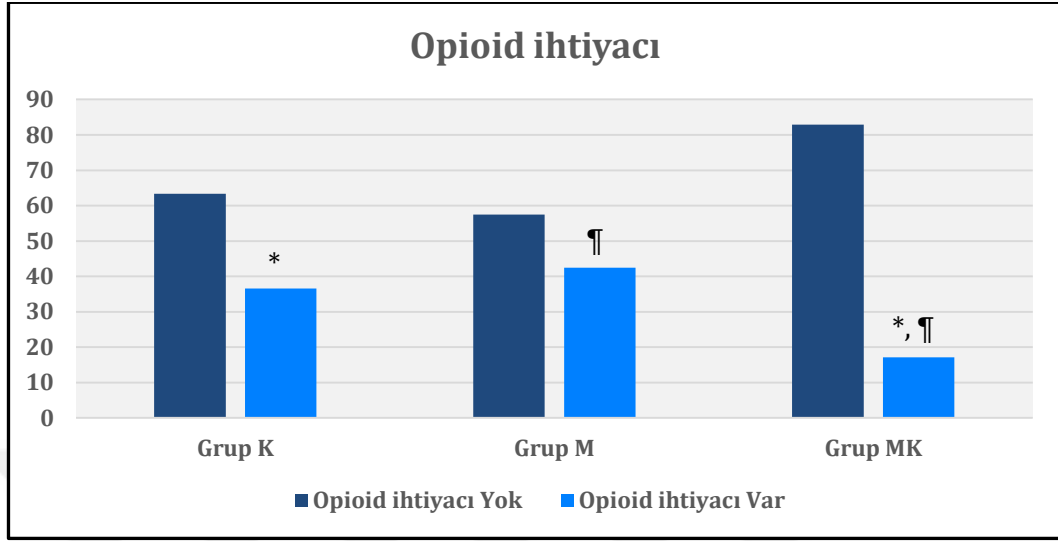


Şekil 4.1. Gruplarda komplikasyon dağılımı (* P:0.046, ¶ P:0.047,)

Gruplar arasında olgularda ek sistemik hastalık görülme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2 :0.850, P:0.654).

Grupları arasında olgularda opioid ihtiyacı görülme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (χ^2 :6.625, P:0.036). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan ikili değerlendirmeler sonucunda grup MK'de opioid ihtiyacı görülme oranının, grup K ve M'den istatistiksel olarak anlamlı

düzyeyde düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P:0.046, P:0.012), grup K ve M arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).



şekil 4.2. Gruplarda opiooid ihtiyaacı dağılımı (*P:0.046 ‡ P:0.012)

Tablo 4.4. Anestezi süresi, cerrahi girişim süresi, uyanma süresi, derlenmede kalış süresi, PSAS, MAS, SAS ve MADS değerlerinin karşılaştırmaları

	Grup K	Grup M	Grup MK	°F / °d, °χ²	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Anestezi süresi (dk)	72.00±23.76	72.08±25.98	83.78±30.29	°2.610	0.078
Cerrahi girişim süresi (dk)	55.98±22.39	56.25±24.96	67.20±28.24	°2.611	0.078
Uyanma süresi (dk)	8.63±3.26	11.87±3.86	11.56±3.26	°10.811	<0.001*
Derlenmede kalış süresi (dk)	17.56±4.63	17.43±3.18	18.05±6.21	°0.187	0.830
PSAS, (medyan)	2.07±0.85 (2)	1.20±0.52 (1)	1.05±0.31 (1)	d48.176	<0.001*
MAS, (medyan)	2.76±1.11 (3)	1.90±0.90 (2)	1.59±0.89 (1)	d24.388	<0.001*
SAS, (medyan)	5.34±0.57 (5)	3.90±1.03 (3)	4.29±0.78 (4)	d44.070	<0.001*
MADS, (medyan)	9.24±0.49 (9)	9.15±0.66 (9)	9.59±0.55 (10)	d12.310	0.002*

°Tek yönlü varyans analizi

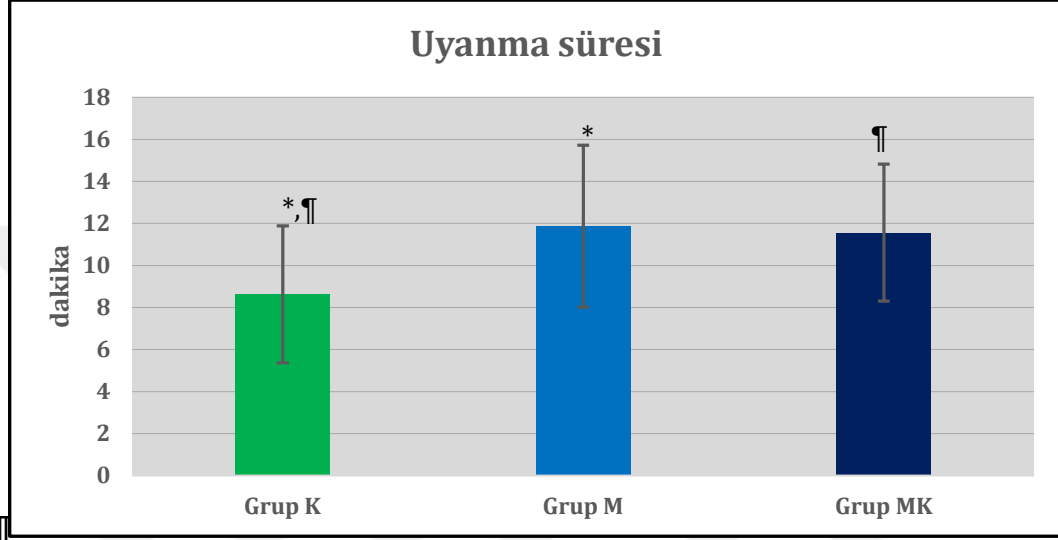
dKruskal Wallis test

*P<0.05

Gruplar arasında olguların anestezi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:2.610, P:0.078).

Gruplar arasında olguların cerrahi girişim süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:2.611, P:0.078).

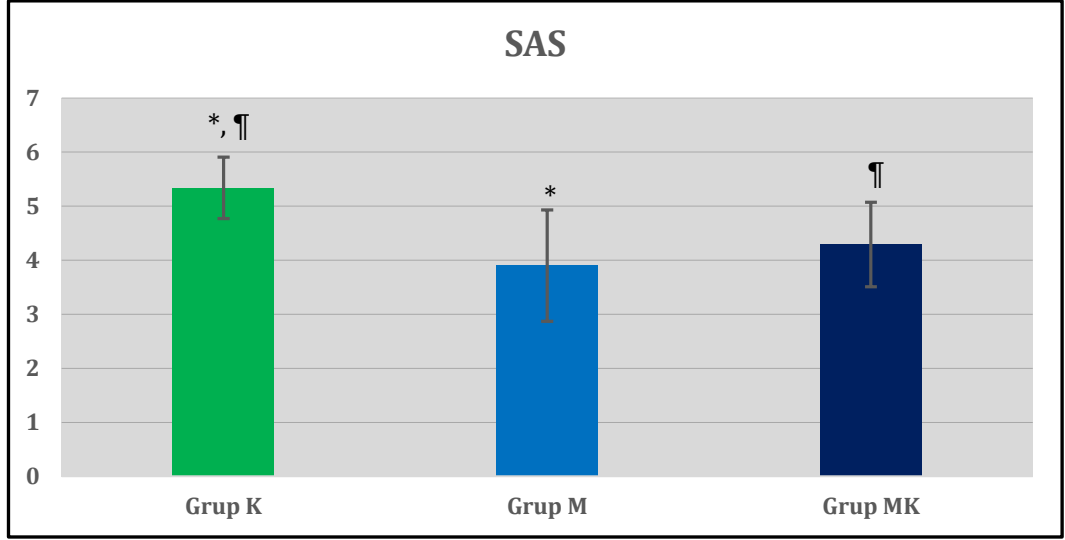
Gruplar arasında olguların uyanma süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:10.811, P<0.001). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin uyanma sürelerinin, grup M ve MK'nin mi uyanma sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P<0.001, P:0.001), grup M ve MK arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).



Şekil 4.3. Gruplarda uyanma süresi dağılımı (* P<0.001, ¶ P:0.001)

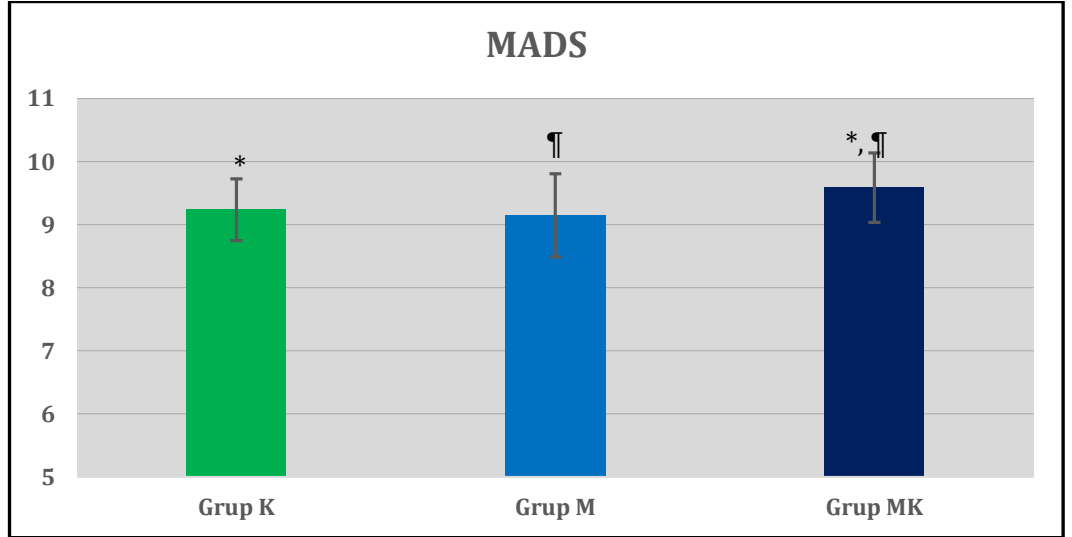
Gruplar arasında olguların derlenme kalma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:0.187,P:0.830).

Gruplar arasında olguların SAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (χ^2 :44.070, P<0.001). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda grup K'nin SAS değerlerinin, grup M ve MK'nin SAS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P<0.001, P<0.001), grup M ve MK arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).



Şekil 4.4. Gruplarda SAS değerleri dağılımı (*P<0.001, ¶ P<0.001)

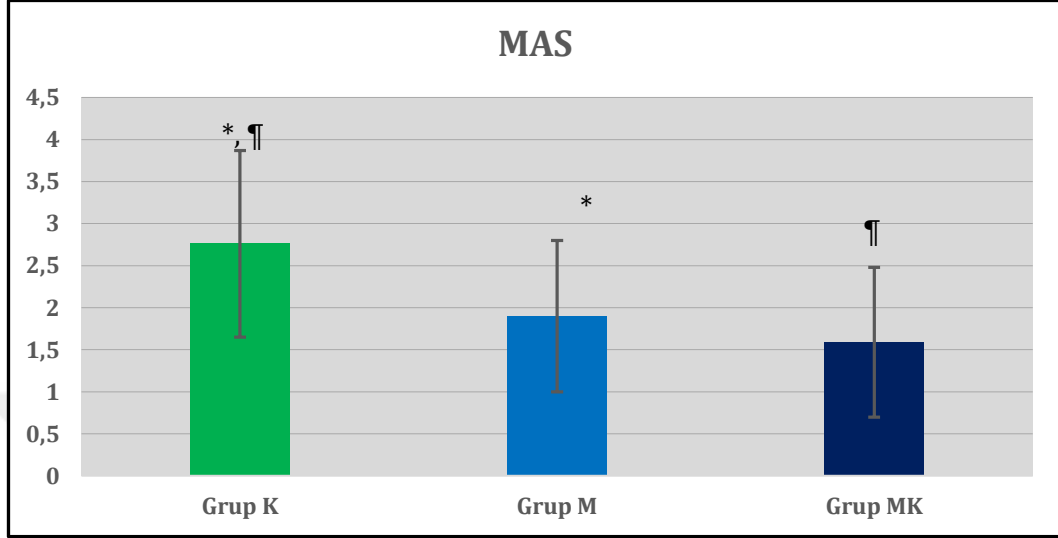
Gruplar arasında olguların MADS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (χ^2 :12.310, P:0.002). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup MK'nin MADS değerlerinin, grup K ve M'nin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P:0.014, P:0.004), grup K ve M arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).



Şekil 4.5. Gruplarda MADS değerleri dağılımı (*P:0.014, ¶ P:0.004)

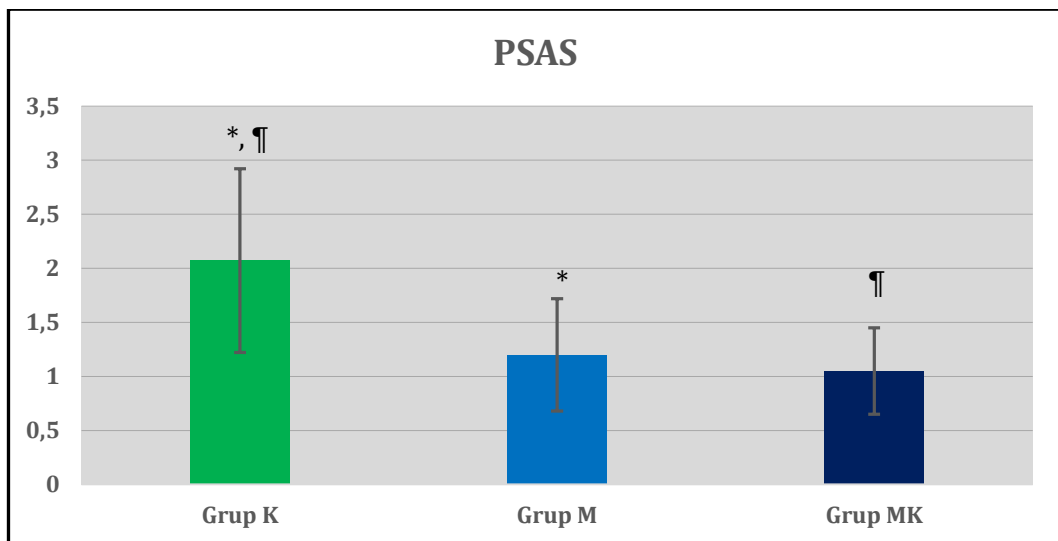
Gruplar arasında olguların MAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (χ^2 :24.388, P<0.001). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin

MAS değerlerinin, grup M ve MK'nin MAS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p:0.008$, $P<0.001$). Grup M ve MK arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).



Şekil 4.6. Gruplarda MAS değerleri dağılımı (* $p:0.008$, ¶ $P<0.001$)

Gruplar arasında olguların PSAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($\chi^2:48.176$, $P<0.001$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin PSAS değerlerinin, grup M ve MK'nin PSAS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$), grup M ve MK arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).



Şekil 4.7. Gruplarda PSAS değerleri dağılımı (* $P<0.001$, ¶ $P<0.001$)

Tablo 4.5. Kalp hızı değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları

	Grup			°F	P
	K	M	MK		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
0.dk	126.20±24.02	120.98±21.68	118.56±21.32	1.246	0.291
5.dk	118.49±21.97	123.53±19.65	125.90±19.56	1.407	0.249
10.dk	116.20±23.98	124.30±18.27	128.63±17.35	4.045	0.020*
15.dk	112.80±19.08	123.43±16.67	125.49±16.70	6.168	0.003*
20.dk	110.10±19.18	117.20±16.78	123.41±17.08	5.799	0.004*
25.dk	109.78±20.82	116.65±20.07	121.38±15.30	3.857	0.024*
30.dk	106.10±21.17	116.13±19.77	119.05±16.50	5.052	0.008*
Fark	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	°F	P
0.dk-5.dk	Ort±SS -7.71±24.37	2.55±20.41	7.34±23.50	4.643	0.011*
	°P 0.297	0.999	0.313		
0.dk-10.dk	Ort±SS -10.00±22.57	3.33±27.76	10.07±24.90	6.764	0.002*
	°P 0.043*	0.999	0.080		
0.dk-15.dk	Ort±SS -13.39±22.84	2.45±26.60	6.93±20.45	8.516	<0.001*
	°P 0.003*	0.999	0.216		
0.dk-20.dk	Ort±SS -16.10±21.99	-3.78±23.87	4.85±22.69	8.702	<0.001*
	°P <0.001*	0.999	0.999		
0.dk-25.dk	Ort±SS -16.41±25.69	-4.33±25.15	1.90±20.82	6.110	0.003*
	°P 0.001*	0.999	0.999		
0.dk-30.dk	Ort±SS -20.10±24.00	-4.85±27.55	-0.43±22.72	7.016	0.001*
	°P <0.001*	0.999	0.999		

°Tek yönlü varyans analizi

°Bağımlı gruplar t testi

*P<0.05

Gruplar arasında değerlendirmelere göre;

Gruplar arasında olguların 0.dakika ve 5.dakika kalp hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 10.dakika kalp hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:4.045, P:0.020). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değerlerinin, grup M ve MK'nin kalp hızı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (P:0.018), grup M ve MK arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 15.dakika kalp hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:6.168, P:0.003). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değerlerinin, grup M ve MK'nin kalp hızı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P:0.022, P:0.004), grup M ve MKD arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 20.dakika kalp hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:5.799, P:0.004). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değerlerinin, grup M ve MK'nin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (P:0.003), grup M ve MK arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 25.dakika kalp hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:3.857, P:0.024). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K kalp hızı değerlerinin, grup M ve MK kalp hızı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (P:0.020), grup M ve mk iğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 30.dakika kalp hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:5.052, P:0.008). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda grup K'nin kalp hızı değerlerinin, grup M ve MK'nin kalp hızı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (P:0.009). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Grup içi değerlendirmelere göre,

Grup K'nin 0.dakika kalp hızı değerlerine göre 5.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). Olguların 0.dakika kalp hızı değerlerine göre 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P:0.043$, $P:0.003$, $P<0.001$, $p:0.001$, $P<0.001$).

Grup M'nin 0.dakika kalp hızı değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$).

Grup MK'nin 0.dakika kalp hızı değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$).

Gruplar arasında değişimler bakımından farkın incelenmesi,

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 5.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($F:4.643$, $P:0.011$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değişimi ile grup M ve MK'nin kalp hızı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($P:0.010$). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 10.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($F:6.764$, $P:0.002$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değişimi ile grup M ve MK'nin kalp hızı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($P:0.001$). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

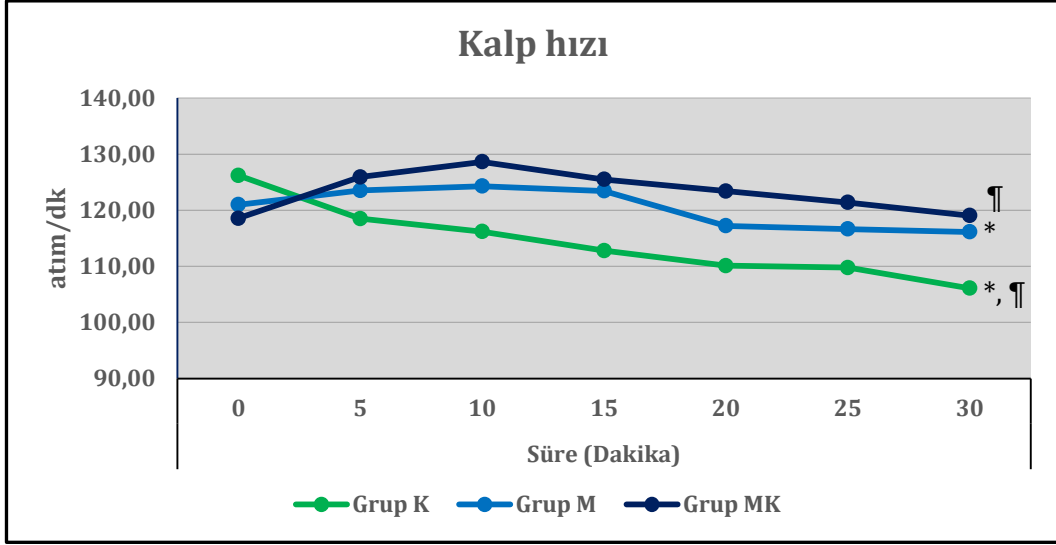
Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 15.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($F:8.516$, $P<0.001$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni

düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değişimi ile, grup M ve MK'nin kalp hızı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P:0.009, P<0.001). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 20.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:8.702, P<0.001). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değişimi ile, grup M ve MK'nin kalp hızı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P:0.049, P<0.001). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 25.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:6.110, P:0.003). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değişimi ile grup M ve MK'nin kalp hızı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (P:0.002). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 30.dakika kalp hızı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:7.016, P:0.001). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin kalp hızı değişimi ile, grup M ve MK'nin kalp hızı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla, P:0.020, P:0.002), grup M ve MK arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).



Şekil 4.8. Gruplarda kalp hızı dağılımı (* P:0.020, ¶ P:0.002) (Grup içi istatistiksel farklılıklar gösterilmemiştir)

Tablo 4.6. OAB değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları

	Grup			°F	P
	K	M	MK		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
0.dk	81.29±11.47	72.70±12.99	77.76±10.88	5.413	0.006*
5.dk	69.41±12.67	64.25±10.39	68.34±11.90	2.189	0.117
10.dk	67.78±14.26	63.58±10.65	67.61±11.04	1.559	0.215
15.dk	65.39±11.62	62.83±10.28	66.61±13.24	1.086	0.341
20.dk	66.02±11.54	61.18±8.01	63.95±11.00	2.248	0.110
25.dk	65.24±13.56	62.35±7.37	64.10±10.57	0.732	0.483
30.dk	65.05±14.79	63.50±9.66	63.70±11.46	0.194	0.824
Fark	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	°F	P
0.dk-5.dk	Ort±SS -11.88±13.61	-8.45±13.82	-9.41±13.20	0.693	0.502
	°P <0.001*	<0.001*	<0.001*		
0.dk-10.dk	Ort±SS -13.51±15.10	-9.13±11.53	-10.15±13.88	1.159	0.317
	°P <0.001*	<0.001*	<0.001*		
0.dk-15.dk	Ort±SS -15.90±13.91	-9.88±13.18	-11.15±14.25	2.159	0.120
	°P <0.001*	<0.001*	<0.001*		
0.dk-20.dk	Ort±SS -15.27±12.87	-11.53±12.49	-13.80±14.15	0.826	0.440
	°P <0.001*	<0.001*	<0.001*		
0.dk-25.dk	Ort±SS -16.05±14.86	-10.35±14.00	-13.85±11.12	1.849	0.162
	°P <0.001*	<0.001*	<0.001*		
0.dk-30.dk	Ort±SS -16.24±15.46	-9.20±13.53	-14.25±12.81	2.717	0.070
	°P <0.001*	<0.001*	<0.001*		

°Tek yönlü varyans analizi

°Bağımlı gruplar t testi

*P<0.05

Gruplar arası değerlendirmelere göre;

Gruplar arasında olguların 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika ortalama arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Gruplar arasında olguların 0.dakika ortalama arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($F:5.413$, $P:0.006$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup K'nin ortalama arter basıncı değerlerinin, grup M midazolam ile premedikasyon yapılan olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($P:0.004$). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Grup içi değerlendirmelere göre,

Grup K'nin 0.dakika ortalama arter basıncı değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P:0.001$, $P<0.001$).

Grup M'nin 0.dakika ortalama arter basıncı değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P:0.001$, $P<0.001$).

Grup MK'nin 0.dakika ortalama arter basıncı değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P:0.001$, $P<0.001$).

Gruplar arasında değişimler bakımından farkın incelenmesi,

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 5.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($F:0.693$, $P>0.05$).

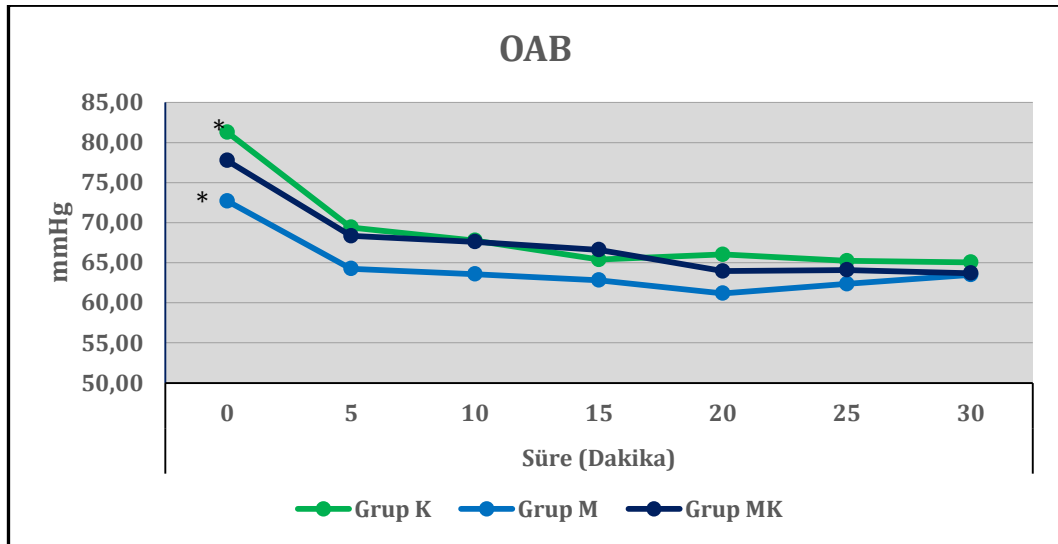
Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 10.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.159, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 15.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:2.159, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 20.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:0.826, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 25.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.849, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 30.dakika ortalama arter basıncı değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:2.717, P>0.05).



Şekil 4.9. Gruplarda OAB dağılımı (* P:0.004) (Grup içi istatistiksel farklılıklar gösterilmemiştir)

Tablo 4.7. BİS değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları

	Grup			°F	P
	K	M	MK		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
0.dk	92.22±4.07	87.15±7.46	91.12±6.62	7.442	0.001*
5.dk	48.78±15.67	41.78±15.61	43.93±14.50	2.245	0.110
10.dk	48.12±14.52	48.38±11.81	48.78±12.88	0.026	0.974
15.dk	53.29±9.37	50.93±12.80	52.02±9.39	0.504	0.605
20.dk	53.41±8.81	51.08±11.28	54.76±9.88	1.395	0.252
25.dk	54.20±8.98	52.88±11.88	55.20±9.93	0.511	0.601
30.dk	53.93±11.10	53.20±12.09	55.20±10.10	0.331	0.719
Fark	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	°F	P
0.dk-5.dk	Ort±SS -43.44±16.79	Ort±SS -45.38±15.54	Ort±SS -47.2±17.03	0.533	0.588
	°P <0.001*	°P <0.001*	°P <0.001*		
0.dk-10.dk	Ort±SS -44.1±14.42	Ort±SS -38.78±13.83	Ort±SS -42.34±15.12	1.419	0.246
	°P <0.001*	°P <0.001*	°P <0.001*		
0.dk-15.dk	Ort±SS -38.93±10.16	Ort±SS -36.23±14.93	Ort±SS -39.1±12.31	0.660	0.519
	°P <0.001*	°P <0.001*	°P <0.001*		
0.dk-20.dk	Ort±SS -38.8±10.09	Ort±SS -36.08±13.14	Ort±SS -36.37±12.45	0.641	0.528
	°P <0.001*	°P <0.001*	°P <0.001*		
0.dk-25.dk	Ort±SS -38.02±9.76	Ort±SS -34.28±13.2	Ort±SS -35.78±12.68	1.009	0.368
	°P <0.001*	°P <0.001*	°P <0.001*		
0.dk-30.dk	Ort±SS -38.29±12.11	Ort±SS -33.95±13.95	Ort±SS -35.78±12.09	1.188	0.309
	°P <0.001*	°P <0.001*	°P <0.001*		

°Tek yönlü varyans analizi

°Bağımlı gruplar t testi

*P<0.05

Gruplar arasında değerlendirmelere göre;

Gruplar arasında olguların 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika BİS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Gruplar arasında olguların 0.dakika BİS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($F:7.442$, $P:0.001$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup M'nin BİS değerlerinin, grup K ve MK'nin BİS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P:0.001$, $P:0.014$). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Grup içi değerlendirmelere göre,

Grup K'nin 0.dakika BİS değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$).

Grup M'nin 0.dakika BİS değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P:0.001$, $P<0.001$).

Grup MK'nin 0.dakika BİS değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P:0.001$, $P<0.001$).

Gruplar arasında değişimler bakımından farkın incelenmesi,

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 5.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($F:0.533$, $P>0.05$).

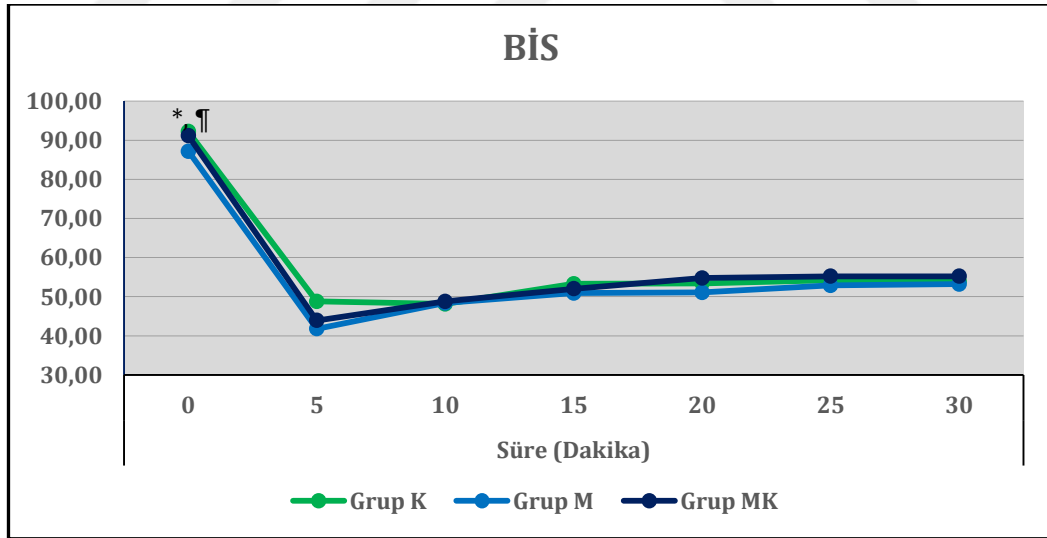
Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 10.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.419, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 15.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:0.660, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 20.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:0.641, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 25.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.009, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 30.dakika BİS değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.188, P>0.05).



Şekil 4.10. Gruplarda BİS değerleri dağılımı (*P:0.001, ¶ P:0.014)

Tablo 4.8. Soluk sonu sevofluran değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları

	Grup K			Grup M			Grup MK			°F	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS			
0dk		0		0		0		0	-	-	
5.dk		4.37±1.60		3.66±1.43		4.00±1.61		4.00±1.61	2.166	0.119	
10.dk		2.42±0.78		2.35±0.81		2.44±0.85		2.44±0.85	0.148	0.862	
15.dk		1.92±0.22		1.97±0.34		2.06±0.47		2.06±0.47	1.591	0.208	
20.dk		1.87±0.16		1.91±0.29		1.97±0.37		1.97±0.37	1.402	0.250	
25.dk		1.86±0.16		1.82±0.25		1.97±0.29		1.97±0.29	4.212	0.017*	
30.dk		1.82±0.27		1.82±0.27		1.90±0.36		1.90±0.36	0.818	0.444	
Fark		Ort±SS		Ort±SS		Ort±SS		Ort±SS	°F	P	
0.dk-5.dk	Ort±SS	4.37±1.60		3.66±1.43		4.00±1.61		4.00±1.61	2.166	0.119	
	°P	<0.001*		<0.001*		<0.001*		<0.001*			
0.dk-10.dk	Ort±SS	2.42±0.78		2.35±0.81		2.44±0.85		2.44±0.85	0.148	0.862	
	°P	<0.001*		<0.001*		<0.001*		<0.001*			
0.dk-15.dk	Ort±SS	1.92±0.22		1.97±0.34		2.06±0.47		2.06±0.47	1.591	0.208	
	°P	<0.001*		<0.001*		<0.001*		<0.001*			
0.dk-20.dk	Ort±SS	1.87±0.16		1.91±0.29		1.97±0.37		1.97±0.37	1.402	0.250	
	°P	<0.001*		<0.001*		<0.001*		<0.001*			
0.dk-25.dk	Ort±SS	1.86±0.16		1.82±0.25		1.97±0.29		1.97±0.29	4.212	0.017*	
	°P	<0.001*		<0.001*		<0.001*		<0.001*			
0.dk-30.dk	Ort±SS	1.82±0.27		1.82±0.27		1.90±0.36		1.90±0.36	0.818	0.444	
	°P	<0.001*		<0.001*		<0.001*		<0.001*			

°Tek yönlü varyans analizi

°Bağımlı gruplar t testi

*P<0.05

Gruplar arasındaki değerlendirmelere göre;

Gruplar arasında olguların 0.dakika, 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika ve 30.dakika soluk sonu sevofluran değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Gruplar arasında olguların 25.dakika soluk sonu sevofluran değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($F:4.212$, $P:0.017$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup M'nin ve grup K'nın soluk sonu sevofluran değerlerinin, grup MK'nın soluk sonu sevoflurane değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($P:0.018$). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Grup içi değerlendirmelere göre,

Grup K'nın 0.dakika soluk sonu sevofluran değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P:0.001$, $P<0.001$).

Grup M'nin 0.dakika soluk sonu sevofluran değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P:0.001$, $P<0.001$).

Grup MK'nın 0.dakika soluk sonu sevofluran değerlerine göre 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika ve 30.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P:0.001$, $P<0.001$).

Gruplar arasında değişimler bakımından farkın incelenmesi,

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 5.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($F:2.166$, $P>0.05$).

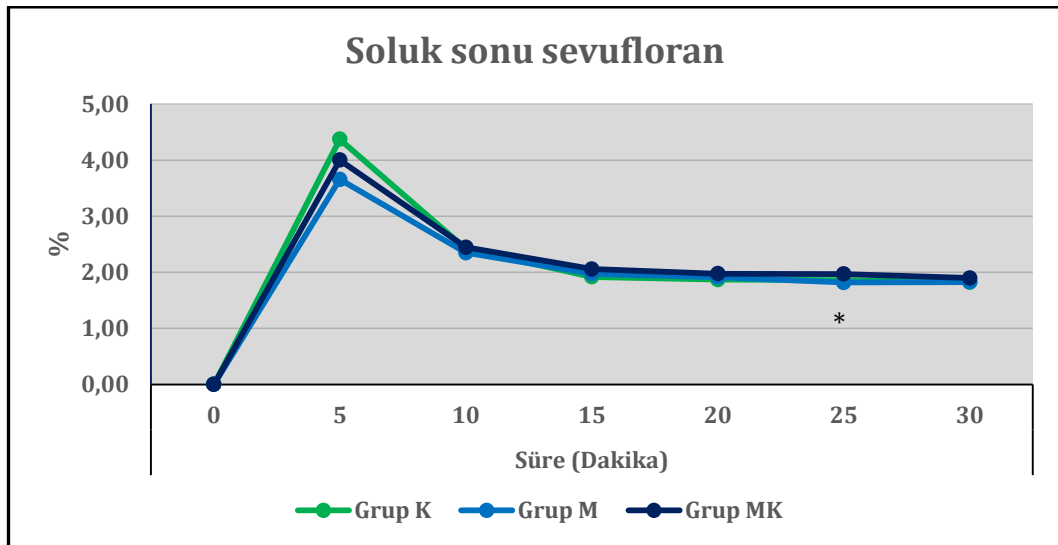
Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 10.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:0.148, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 15.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.591, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 20.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:1.402, P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 25.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F:4.212, P:0.017). Farklılığı yaratan grubu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler sonucunda, grup MK'nin soluk sonu sevofluran değişimi ile grup K ve M'nin soluk sonu sevofluran değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (P:0.018). Diğer premedikasyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Gruplar arasında olguların 0.dakikaya göre 30.dakika soluk sonu sevofluran değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (F:0.818, P>0.05).



Şekil 4.11. Gruplarda soluk sonu sevofluran dağılımı (*P:0.018) (Grup içi istatistiksel farklılıklar gösterilmemiştir)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, pediatrik hastalarda premedikasyon sağlamak amacıyla uygulanan midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliğinin perioperatif etkileri karşılaştırılmıştır.

Pediatrik hastalarda sedatif premedikasyon uygulaması, preoperatif dönemdeki anksiyeteyi ortadan kaldırdığı veya en aza indirdiği, anestezi indüksiyonunu kolaylaştırdığı, postoperatif davranış bozukluklarının (gece ağlamaları, altını ıslatma, ayrılma anksiyetesi gibi) önüne geçtiği ve ebeveyn memnuniyetini artırdığı için pediatrik anestezi pratiğinin vazgeçilmez unsurlarındandır [48,49]. Ancak, çocuk hastalar söz konusu olduğunda premedikasyon ajanlarını almayı reddetmek, kültürel farklılıklar, ebeveyn beklentilerinin farklılıkları, merkezler arası sistem farklılıkları gibi öylesine çeşitli faktörler devreye girer ki, rutin premedikasyon uygulamalarında kanıta dayalı standart kılavuzlar oluşturulması güçleşir [15,50]. Bu güçlükler pediatrik hastalarda uygulanacak premedikasyonun kişiye veya merkeze özgü olması gerektiği fikrini ortaya çıkarmıştır [15].

Çalışmamızda midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliğini tercih etmemizin nedeni bu iki ajanın kliniğimizde en sık kullanılan premedikasyon ajanları olmalarıdır. Her premedikasyon ajanında olduğu gibi bu ajanların da etkileri sadece anestezi öncesi dönem ile sınırlı değildir; etkiler anestezi indüksiyonu ve sonrası da devam eder; hatta postoperatif dönemi de kapsayabilir. Çalışmamızın birincil hedefi, anestezi indüksiyon ve idamesinde sevofluran uygulanan pediatrik hastalara premedikasyon sağlamak amacıyla verilen oral midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliğinin, intraoperatif BIS değişikliklerine etkilerini karşılaştırmaktır. İkincil hedefimiz, bu ajanların anestezi indüksiyon dönemi, intraoperatif ve derlenme dönemi, ve perioperatif komplikasyonlar üzerine etkilerini incelemektir.

Çalışmamızın sonuçları, midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliğinin benzer anestezi indüksiyon karakteristikleri (aileden ayrılma anksiyete ve yüz maskesi tolerans skorları), intraoperatif dönemde benzer BIS değerleri ve hemodinamik değişikliklere neden olduğu yönündedir. Ancak, derlenme döneminde yine benzer sedasyon-ajitasyon ve derlenme skorları gözlene de, midazolam-

ketamin uygulanan hastalarda midazolam uygulananlara göre daha yüksek komplikasyon oranları bulunmuştur.

Premedikasyon sağlamak amacıyla kullanılan bir ajan kolay uygulanmalı, uygulama sırasında hastaya rahatsızlık vermemeli, hasta tarafından kolay kabul edilmeli, etkisi hızlı başlamalı, etkin olmalı ve perioperatif yan etkilere neden olmamalıdır [15]. Literatürde, premedikasyonda kullanılan ajanların anksiyete giderici etkileri, intraoperatif hemodinamik etkileri veya postoperatif dönem ajitasyonu üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma sayısı fazladır [51,52]. Az araştırılmış konu ise bu ajanların intraoperatif dönemdeki BIS değerlerini nasıl etkilediğidir. Premedikasyonda kullanılan ajanlar, farmakolojik etkileri sayesinde perioperatif dönemde uygulanan anesteziğin dozunu azaltabilirler. Çocuklarda premedikasyon uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, premedikasyon ajanlarının intraoperatif dönemde kullanılan intravenöz anesteziğin dozlarında azalmaya neden oldukları saptanmıştır [53,54]. Ancak, literatürde sağlıklı çocuklara oral yoldan uygulanan midazolam ve ketaminin inhalasyon anesteziğinin dozlarını azaltıcı ve intraoperatif BIS değerlerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Ketamin ile sevoflurane arasında benzer bir sinerjistik etki henüz ispatlanmamış olsa da, halotanın ketaminin etkisinin uzamasına neden olduğu bilinmektedir [55]. Premedikasyonun inhalasyon ajanlarının alveol içindeki parsiyel basınçlarının artışı hızlandırdığı, beyin dokusu ile dengeyi daha erken sağladığı, bir başka deyişle MAK değerlerini azalttığı saptanmıştır [56-58]. Literatürde, midazolam ve ketaminin BIS üzerindeki etkilerini inceleyen tek çalışma Parag ve ark.'ın Fallot Tetralojisine sahip çocuklarda gerçekleştirdikleri çalışmadır [59]. Biz, kliniğimizde sağlıklı çocukların premedikasyonunda sık kullanılan oral midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliğinin sevoflurane indüksiyonu ve idamesi sırasındaki BIS değerlerine etkilerini karşılaştırdık.

Çocuklarda hangi indüksiyon metodunun kullanılacağı anestezi doktorunun tercihine bağlı olmakla beraber inhalasyon indüksiyonu sık tercih edilen bir yöntemdir. Damar yolu sağlama sırasındaki anksiyeteyi önlemek gibi avantajları olmasına rağmen laringospazm, bradikardi, hipotansiyon, maske kenarından kaçırma (sonuç olarak oluşan hava kirliliği ve teratojenik etkiler) gibi dezavantajları vardır. Bu nedenle inhalasyon indüksiyon süresini mümkün olduğunca kısa tutmak hastaya

ait istenmeyen etkileri azaltacağı gibi çalışan sağlığı ve ekolojik ortamın dengesi açısından önemlidir. İnhalasyon indüksiyon süresini kısaltmanın ana prensibi etkin ajan konsantrasyonunu sağlamak ancak gereksiz ajan kullanımından da kaçınmak olmalıdır. Bu da, inhalasyon ajan konsantrasyonu titrasyonunu sağlarken hemodinamik veya solunum parametrelerini ve kirpik refleksi kaybını kriter olarak değil, BİS verilerini izleyerek mümkündür.

BİS, erişkin hastaların anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde etkin bir monitördür. Pediatrik yaş grubunda da sedasyon ve anestezi düzeylerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır [60,61]. BİS değerinin 60'ın altında olması bilinçsizlik durumunu ifade eder ve anestezi ajanlarının titrasyonu için yol göstericidir. BİS monitörizasyonunun çocuklardaki etkinliği tartışılan bir konu olmuştur. Nörogelişimsel farklılıklar nedeniyle 1 yaşın altındaki çocuklarda anestezi derinliğinin ölçülmesinde etkin olmadığı bilinmektedir; ancak 1 yaş üzeri çocuklarda güvenilir bulgular vermektedir [42,43]. Bu nedenle çalışmamıza 1-8 yaş arasındaki çocukları dahil etmeyi tercih ettik.

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde; anestezi indüksiyonu öncesi ölçülen BİS değerlerinin midazolam uygulanmış çocuklarda diğer gruplara göre belirgin düşük olduğu, diğer zaman dilimlerinde ise BİS değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadığı görülmektedir. Bir başka deyişle, ameliyat salonuna girdiklerinde, midazolam uygulanmış hastaların sedasyon düzeyleri hem premedikasyon uygulanmamış hem de midazolam-ketamin uygulanmış hastalarinkinden daha düşüktü. Bu bulgu midazolamın preindüksiyon döneminde etkin sedasyon sağladığını göstermektedir. İndüksiyonun 5.dakikasındaki BİS değerleri yine midazolam uygulanmış çocuklarda daha düşük saptanmış olsa da (48.78 ve 43.93'e karşın 41.78) diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır. Karşılaştırılan diğer zaman dilimlerinde de gruplar arasındaki BİS değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, premedikasyonda oral olarak uygulanan midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliğinin intraoperatif BİS değerlerini azaltıcı etkisi bulunmamıştır. Çalışmamızın retrospektif tasarımı gereği, kayıtlar anestezi izlem formunda anlık kaydedilmiş BİS verilerinden elde edildi. Oysa 1 dakika süresince 5 saniyede bir ölçülen BİS değerlerinin ortalamalarının alınması

daha hassas sonuçlar elde edilmesini sağlayabilirdi. Bu, çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biridir.

Çalışmamızda oluşturulan gruplar arasında, premedikasyon uygulanması haricinde BIS değerleri üzerinde etkisi olabilecek faktörler açısından (demografik özellikler, cerrahi tipi, indüksiyon tekniği veya ventilasyon modu gibi) fark yoktu. Ancak intraoperatif opioid kullanımı dışlama kriterlerimiz arasında değildi. Bu da premedikasyonun BIS değerleri üzerindeki etkisini yalın olarak incelememizi kısıtlayan faktörlerden biri olabilir. Çalışma gruplarında, inhalasyon indüksiyonu sırasında sevofluran konsantrasyonu anestezi doktoru tarafından BIS değerlerine göre değil hemodinamik verilere göre düzenlenmiştir. Dolayısıyla, indüksiyonun 5.dakikasındaki tidal sonu sevofluran konsantrasyonları tüm gruplarda benzerdir. Daha önceden de bahsedildiği gibi çalışmamızdaki gruplarda intraoperatif opioid kullanımı homojen değildir; örneğin grup K ve grup M’de daha fazla opioid gereksinimi olmuştur. Bu da, hemodinamik dengenin sağlanması adına, bu gruplarda intraoperatif dönemin 25. dakikasında sevofluran konsantrasyonunun azaltılmasına yol açmıştır. İnhalasyon ajan konsantrasyonunun titrasyonu çoğunlukla hemodinamik verilere veya kas gevşetici uygulanmamış hastalarda solunum parametrelerine göre yapılır. BIS verileri anestezi ajanlarının titrasyonu için yol gösterici olsa da [60], intraoperatif uyaranlara verilen BIS ve hemodinamik yanıtlar arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [63]. Nakayama ve ark [63], inhalasyon anestezisi uygulanan erişkin hastalarda endotrakeal entübasyon sırasında OAB ve kalp atım hızının arttığını ancak BIS değerlerinin değişmediğini tespit etmiştir. Bu çalışmanın aksine, çalışmamızda endotrakeal entübasyona denk gelen zaman dilimlerinde ne BIS ne de hemodinamik verilerde bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak, diğer zamanlardaki BIS ve ortalama arter basınç değerleri gruplar arasında benzer olmakla birlikte kalp atım hızı özellikle midazolam-ketamin verilen hastalarda yüksek seyretmiştir. Bu bulgumuz Nakayama ve ark [63]’ın bulguları ile benzerlik göstermektedir. Ancak, intraoperatif dönemde kalp atım hızı anestezi ajanlarının farmakolojik etkileri, ağrı, sıvı açığı gibi bir çok nedenden etkilenebilir; bu nedenle anestezi derinliğinin kontrolünün sadece kalp atım hızı kılavuzluğunda yapılmasının doğru olmadığını düşünmekteyiz. Günümüzde, hipnoz

seviyesini ölçebilen BIS monitörünün inhalasyon ajanlarının konsantrasyonunu düzenlemede kılavuz görevini üstlenmesi gerekmektedir.

Özet olarak, çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, premedikasyonda uyguladığımız midazolam veya midazolam-ketamin birlikteliğinin anestezi induksiyonu sırasında BIS değerlerinde etkin bir düşüşe neden olduğu söylenemez. Anestezi idamesinde de, bu ajanların BIS değerlerini etkin olarak düşürdükleri ve inhalasyon ajan kullanımını azalttıkları düşünülmemektedir. İntraoperatif dönemde, inhalasyon ajan konsantrasyon değerlerinin sadece BIS ölçümleri kılavuzluğunda düzenlenmesi ile belirlenecek prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Midazolam ve midazolam-ketamin ile premedikasyon uygulanan çocukların ailelerinden benzer şekilde daha kolay ayrıldıkları, induksiyon sırasında yüz maskesini benzer şekilde daha kolay kabullendikleri saptandı. Bu bulgu benzer ilaç dozlarının uygulandığı diğer çalışma bulgularıyla örtüşmektedir [3]. Ancak, literatürde farklı sonuçlar da gözlenmektedir. Örneğin, Funk ve ark [4] midazolam-ketamin birlikteliğinin sadece midazolama göre daha etkin anksiyoliz ve aileden kolay ayrılma sağladığını saptamışlardır. Sözü edilen bu çalışmada ketaminin dozu çalışmamızdakinden fazladır. Premedikasyonda midazolam-ketamin birlikteliğini ilk kez uygulayan Warner, bu birlikteliğin aileden ayrılma ve maske toleransında etkin olduğunu ifade etmiştir [5]. Ancak bu çalışmada da ketamin ve midazolamın dozu çalışmamızda kullanılan dozun yaklaşık iki katıdır.

Premedikasyonun olumlu etkilerinden biri de preoperatif dönemdeki anksiyetenin azalması sonucu postoperatif davranış bozukluklarının, ağrının ve derlenme ajitasyonunun da azalmasıdır [7,11,12,15]. Çalışmamızda, her iki premedikasyon grubunda SAS değerleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur. Bu da hem midazolam hem de midazolam-ketamin birlikteliğinin postoperatif dönemde de etkin olduğunun göstergesidir. İntraoperatif dönemde midazolam-ketamin uygulanan hastaların daha az ek opioide gereksinim duydukları saptanmıştır. Çalışma kapsamına alınan hastalara minör cerrahi girişimler uygulandığından, postoperatif dönemde herhangi bir ağrı skorlaması yapılmamıştır, standardizasyon sağlanamayacağından analjezik ajan uygulaması açısından bir

değerlendirme yapılmamıştır. İleri çalışmalarda, analjezik etkiye sahip ketaminin bu konudaki etkisi araştırılmalıdır.

Çocuklarda premedikasyon uygulamasında kullanılan en popüler ajan midazolamdır. Lonnqvist ve Habre ise sayısız olumsuz etkisi nedeniyle midazolama alternatif premedikasyon ajanlarının kullanılması gerektiğini vurgulamaktadırlar [3]. Onlara göre midazolamın tek olumlu yanı etkisinin hızlı başlamasıdır [24]. Midazolam premedikasyonunun uyanmayı geciktirdiği ve derlenmeyi uzattığı konusundaki bilgiler halen çelişkilidir [4,15,64-67]. Sözü edilen çalışmaların çoğunda intraoperatif dönemde kullanılan analjezik ajanlardan veya anestezi tekniklerinden söz edilmemektedir; dolayısıyla premedikanların uyanma üzerindeki etkilerinin net olarak değerlendirilmesi mümkün değildir. Çalışmamızda, midazolam uygulanan grubun uyanma zamanı midazolam-ketamin grubuna göre uzun bulunmuştur. Bu bulgu Darlong ve ark [65]'in bulgularını desteklemektedir. Uyanma zamanının gecikmesi midazolamın olumsuz bir etkisi gibi gözükse de, derlenme ünitesindeki kalış süresinin etkilenmemesi önemlidir. Derlenme ünitesinde kalış süresi çoğunlukla MADS değerleri ile belirlenir. Midazolam uygulanan hastalarımızın MADS değerleri midazolam-ketamin uygulananlardan belirgin düşük bulunsa da derlenmeden ayrılma kriterlerini karşılamış ve derlenmede kalış süresi uzamamıştır. Sonuç olarak, midazolamın neden olduğu daha düşük MADS değerleri klinik uygulamada bir dezavantaj olarak görülmemelidir.

Oral yolla uygulanan ketamin pediatrik premedikasyonda midazolama alternatif olarak kullanılan ajanlardan biridir [30,68]. Ketamin tek başına, 5-6 mg/kg dozunda uygulandığında disfori, halüsinasyon gibi psikomimetik ve semptomimetik reaksiyonlar, bulantı, başdönmesi, aşırı sekresyon gibi yan etkilere neden olur [3]. Bu yan etkiler midazolam ile birlikte kullanıldığında ortadan kalkabilir [4]. Yan etki insidansı fazla olduğu bilindiğinden kliniğimizdeki premedikasyon uygulamalarında ketamin tek başına kullanılmamaktadır. Çalışmamızda, midazolam birlikteliğinde uygulanan ketamin, hiç premedikasyon uygulanmamasına ve sadece midazolam uygulamasına göre daha yüksek oranda (%20) yan etkiye neden olmuştur. Bu yan etkiler sekresyonlarda artış, laringospazm, halüsinasyon ve bulantı-kusma olarak gözlemlenmiş olup tümü ketaminin olası yan etkileri ile ilişkili gözükmektedir. En sık görülen yan etki laringospazmdır ve bunun da sekresyonlarda artış sonucu olduğu

düşünülmektedir. Literatürde, uygulanan ketamin dozu arttıkça sekresyonların da arttığı bildirilmiştir [69]. Ancak, çalışmamızda midazolam eklenmesiyle azaltılan ketamin dozu da yan etki gelişimini engelleyememiştir. Diğer çalışmalara bakıldığında, bu konuda farklı bulgular mevcuttur; benzer dozlarda uygulanan midazolam ve ketamin birlikteliğinin anlamlı yan etkisi gözlenmemiştir [4,65]. Ketaminin çalışmamızda uygulanandan daha yüksek dozda uygulandığı (3 mg/kg) premedikasyonun tek başına uygulanan midazolam ve ketamin ile aynı oranda sekresyon artışına yol açsa da bunun istatistiksel fark yaratmadığı bildirilmiştir [4].

Retrospektif tasarımı nedeniyle çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, özellikle anestezi indüksiyonu sürecinde monitör tarafından kayıt edilen 5 saniyelik BİS değerlerinin ortalamalarının alınmamış olmasıdır. Bu verilerin kayıt edilmiş olması premedikanların indüksiyon sürecindeki BİS azalmalarını daha detaylı incelememizi sağlayabilirdi. Ayrıca, hastalarımızın intraoperatif ek analjezik gereksinimleri değerlendirmeye alınmış olsa da, postoperatif analjezi gereksinimleri incelenmemiştir. Premedikasyonda kullanılan ajanların postoperatif analjeziye katkısı olup olmadığının belirlenmesi premedikanların ek avantajlarını belirlemede yardımcı olabilirdi.

6. SONUÇ

Premedikasyon amacıyla oral yolla uygulanan midazolam ve midazolam-ketamin birlikteliği benzer anestezi indüksiyon özellikleri, intraoperatif BIS değişiklikleri ve derlenme karakteristiklerine neden olur. Ancak midazolam-ketamin uygulaması sonrası gözlenen komplikasyonların oranı yüksektir. Bu da, çocuklarda premedikasyon amacıyla midazolam-ketamin birlikteliğinin rutin olarak uygulanmasının önünde bir olumsuzluk olarak durmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Watson AT, Visram A. Children's preoperative anxiety and postoperative behaviour. *Paediatr Anaesth.* 2003; 13: 188-204.
2. Charles J. Coté. (2009). Pediatric anesthesia. In: *Miller's Anesthesia*, Ed: R.D. Miller, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, p. 2575.
3. Ghai B, Grandhe RP, Kumar A, Chari P. Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication. *Paediatr Anaesth.* 2005; 15: 554-9.
4. Funk W, Jakob W, Riedl T, Taeger K. Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *Br J Anaesth.* 2000; 84: 335-40.
5. Warner DL, Cabaret J, Velling D. Ketamine plus midazolam, a most effective paediatric oral premedicant. *Paediatr Anaesth.* 1995; 5: 293-95.
6. Khatavkar SS, Bakhshi RG. Comparison of nasal midazolam with ketamine versus nasal midazolam as a premedication in children. *Saudi Journal of Anesthesia.* 2014 Jan-Mar; 8(1): 17-21.
7. Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ et al. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996; 150: 1238-45.
8. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA. Psychological preparation of children undergoing surgery. *Anesth Clinic NA.* 2005; 23: 597-614.
9. Manyande A, Cyna AM, Yip P, Chooi C, Middleton P. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul; 14(7): CD006447.
10. Cravero JP, Havidich JE. Pediatric sedation-evolution and revolution. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21: 800.
11. Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA et al. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics.* 2006; 118: 651-58.
12. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg.* 2004; 99: 1648.
13. Mountain BW, Smithson L, Cramolini M, Wyatt TH, Newman M. Dexmedetomidine as a pediatric anesthetic premedication to reduce anxiety and to deter emergence delirium. *AANA J.* 2011 Jun; 79(3): 219-24.

14. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1325–29.
15. Rosenbaum A, Kain ZN, Larsson P, Lönnqvist PA & Wolf AR. The place of premedication in pediatric practice. *Pediatric Anesthesia.* 2009; 19(9): 817-28.
16. Cote CJ: Preoperative preparation and premedication. *Br J Anaesth.* 1999; 83:16-28.
17. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; 182: 335–60.
18. Kogan A, Katz J, Efrat R and Eidelman LA. Premedication with midazolam in young children: A comparison of four routes of administration. *Pediatric Anesthesia.* 2002; 12: 685–89.
19. Lönnqvist PA, Habre W. Midazolam as premedication: Is the emperor naked or just half-dressed? *Pediatr Anesth.* 2005; 15: 263-65.
20. Barash PB, Stoelting RK. *Handbook of Clinical Anesthesia.* 1997.
21. Butterworth J.F, Mackey DC, Wasnick JD. (2015). *Morgan&Mikhail's Clinical Anesthesiology.* Morgan&Mikhail Klinik Anesteziyoloji. (5.baskı), Çeviren: Cuhruk FH, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara. s.179-81.
22. Cote CJ, Cohen IT, Suresh S et al. A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg.* 2002; 94: 37.
23. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg.* 1966; 45: 29-40.
24. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: Teaching an old drug new tricks. *Anesthesia&Analgesia.* 1998; 87(5): 1186-93.
25. White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of ketamine isomers: studies in volunteers. *Br J Anaesth.* 1985; 57: 197-203.
26. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Ruiz RM. (2009). Intravenous anesthetics. In: *Miller's Anesthesia*, Ed: Miller RD, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, p. 742-47.
27. Massopust LC, Wolin LR, Albin MS. Electrophysiologic and behavioral responses to ketamine hydrochloride in the rhesus monkey. *Anesth Analg.* 1972; 51: 329-41.
28. Sparks DL, Corssen G, Aizenman B, Black J. Further studies of the neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia in the rhesus monkey. *Anesth Analg.* 1975; 54: 189-95.

29. Karacaer F. Ketamin: Yeni bir antidepresan? *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*. 2015; 7(1): 30-40.
30. Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, et al: Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology*. 1992; 76: 28-33.
31. Grant IS, Nimmo WS, JA Clements. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br. J. Anaesth.* 1981; 53: 805-10.
32. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
33. Donahue PJ, Dineen PS. Emergence delirium following oral ketamine. *Anesthesiology* . 1992; 77: 604-5.
34. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*. 1998; 88: 82-8.
35. Chodoff P. Evidence for central adrenergic action of ketamine: Report of a case. *Anesth Analg*. 1972; 51: 247-50.
36. Butterworth J.F, Mackey DC, Wasnick JD. (2015). Morgan&Mikhail's Clinical Anesthesiology. Morgan&Mikhail Klinik Anesteziyoloji. (5.baskı), Çeviren: Cuhruk FH, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara. s.182-184.
37. Reves JG, Lell WA, McCracken LE Jr, et al. Comparison of morphine and ketamine anesthetic techniques for coronary surgery: A randomized study. *South Med J*. 1978; 71: 33-36.
38. Sajedi P, Aghadavoudi O, Salimi F. Oral midazolam alone or in combination with ketamine as oral premedication in pediatric ophthalmologic surgeries. *Journal of Isfahan medical school*. 2014 Jan; 31(262):1901-9
39. Mohamed A. Daabiss and Mohammed Hashish. Dexmedetomidine versus ketamine combined with midazolam; a comparison of anxiolytic and sedative premedication in children. *BJMP*. 2011;4(4):a441.
40. Glass PS: Anesthetic drug interactions: An insight into general anesthesia-its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology*. 1998; 88: 5-6.
41. Hans P, Lecoq JP, Brichant JF, Dewandre PY, Lamy M. Effect of epidural bupivacaine on the relationship between the bispectral index and end-expiratory concentrations of desflurane. *Anaesthesia*, 1999; 54: 899-908.
42. Kim HS, Oh AY, Kim CS et al. Correlation of bispectral index with end-tidal sevoflurane concentration and age in infants and children. *Br J Anaesth*. 2005; 95: 362-66.

43. Davidson AJ, Huang GH, Rebmann CS et al. Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth.* 2005; 95: 674–79.
44. Isabelle C, Robert S, Isabelle M. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Pediatric Anesthesia.* 2005; 15: 266-74
45. Gelb AW, Leslie K, Stanski DR, Shafer SL. (2009). Monitoring the depth of anesthesia. In: *Miller's Anesthesia*, Ed: Miller RD, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, p. 1251-57.
46. Gharde P, Chauhan S, Kiran U. 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 Jan; 9(1): 25-30.
47. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>
48. McCann ME, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth Analg.* 2001; 93: 98–105.
49. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Caramico LA, Hofstadter MB. Parental presence during induction of anesthesia vs. sedative premedication: which intervention is more effective? *Anesthesiology.* 1998; 89: 1147–56.
50. MacLaren J, Kain ZN. Pediatric preoperative preparation: a call for evidence-based practice. *Paediatr Anaesth.* 2007 Nov; 17(11): 1019-20.
51. Pasin L, Febres D, Testa V, Frati E, Borghi G, Landoni G, Zangrillo A. Dexmedetomidine vs midazolam as preanesthetic medication in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth.* 2015; 25: 468-76.
52. Banerjee B, Bose A, Pahari S, Dan AK. A comparative study of paediatric oral premedication: midazolam, ketamine and low dose combination of midazolam and ketamine. *J Indian Med Assoc.* 2011; 109: 386-8.
53. Wilder-Smith OH, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anaesth.* 2001; 48: 439-45.
54. Agrawal M, Asthana V, Sharma JP. Efficacy of intravenous midazolam versus clonidine as premedicants on bispectral index guided propofol induction of anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: A randomized control trial. *Anesth Essays Res.* 2014;8: 302-6.

55. White PF, Johnston RR, Pudwill CR. Interaction of ketamine and halothane in rats. *Anesthesiology*. 1975; 42: 179-86.
56. Machala W. Effects of clonidine and midazolam on anaesthetic requirements. *Aneztezjol Intens Ter*. 2010; 42: 129-32.
57. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*. 1997; 87: 1324-7.
58. Yao Y, Qian B, Chen Y, Zhou L, Liu J. Intranasal dexmedetomidine premedication reduces the minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children: a randomized trial. *J Clin Anesth*. 2014; 26: 309-14.
59. Gharde P, Chauhan S, Kiran U. 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: 25-30.
60. Sadhasiwam S, Ganesh A, Robison A, Kaye R, Watcha MF. Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children. *Anesth Analg*. 2006; 102: 383-8.
61. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Watcha MF, Sadhasiwam S, Friesen RH. Effect of age and sedative agent on the accuracy of bispectral index in detecting depth of sedation in children. *Pediatrics*. 2007; 120: 461-70.
62. McCann ME, Bacsik J, Davidson A, Auble S, Sullivan L, Laussen P. The correlation of bispectral index with endtidal sevoflurane concentration and hemodynamic parameters in preschoolers. *Paediatr Anesth*. 2002; 12: 519-25.
63. Nakayama M, Kanaya N, Edanaga M, Namiki A. Hemodynamic and bispectral index responses to tracheal intubation during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *J Anesth*. 2003; 17(4): 223-6.
64. Brosius KK, Bannister CF. Effect of oral midazolam premedication on the awakening concentration of sevoflurane, recovery times and bispectral index in children. *Paediatr Anaesth*. 2001; 11: 585-90.
65. Darlong V, Shende D, Subramanyam MS, Sunder R, Naik A. Oral ketamine or midazolam or low dose combination for premedication in children. *Anaesth Intensive Care*. 2004; 32: 246-9.
66. Cox RG, Nemish U, Ewen A, Crowe MJ. Evidence-based clinical update: does premedication with oral midazolam lead to improved behavioural outcomes in children? *Can j Anaesth*. 2006; 53: 1213-9.
67. Trabold B, Rzepecki A, Sauer K, Hobbhahn J. A comparison of two different doses of ketamine and midazolam alone as oral preanaesthetic medication on recovery after sevoflurane anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2002; 12: 690-3.

68. Sekerci C, Dönmez A, Ates Y, Okten F. Oral ketamine premedication in children (placebo controlled double-blind study). *Eur J Anaesthesiology*. 1996;13: 606-11.
69. Darlong V, Shende D, Singh M, Garg R, Pandey R, Punj J. Low-versus high-dose combination of midazolam-ketamine for oral premedication in children for ophthalmologic surgeries. *Singapore Med J*. 2011; 52: 512-6.

