

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİMDALI

ÇOCUK HASTALARDA REKTAL PREMEDİKASYONDA
KLONİDİN İLE MİDAZOLAMIN KARŞILAŞTIRILMASI

7-49606

Dr. Bahar KUVAKI
Uzmanlık Tezi

İZMİR - 1996



**Bu tez Prof. Dr. Atalay Arkan'ın
denetiminde hazırlanmıştır.**

İÇİNDEKİLER

I	GİRİŞ.....	1 - 5
II	GENEL BİLGİLER.....	6 - 33
III	MATERYAL VE METOD.....	34 - 38
IV	BULGULAR.....	39 - 52
V	TARTIŞMA.....	53 - 59
VI	SONUÇ.....	60
VII	ÖZET.....	61 - 62
VIII	KAYNAKÇA.....	63 - 67

ÖNSÖZ

Anestezi indüksiyonunu çocuklar genellikle olumsuz hatırlamaktadırlar. Yabancı çevre, tanımadığı kimseler, anne ya da babadan uzaklaşma , terkedilme korkusu, ameliyat edilirken canının çok acıyacağı, belkide sakat kalabileceği, solutma maskesi ile boğulabileceği ve iğne korkusu bunun nedenleri arasındadır.

Çocukların ve anesteziistin konforu bakımından günümüzde premedikasyon modern anesteziinin vazgeçilmez öğelerinden biridir. Ancak ideal premedikasyon ajanı ile ilgili arayışlar günümüzde halen sürmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda çocuk hastaların premedikasyonunda kullanılmakta olan midazolam ile bu alanda yeni kullanıma giren ve çocuk yaş grubundaki klinik özellikleri henüz araştırma safhasında olan klonidini rektal uygulamada karşılaştırmayı amaçladık. Kliniğimizde yıllardır çocuk hastaların premedikasyonu konusunda tartışma vardı ve son yıllarda oral uygulamalara ağırlık verildi. Ancak oral uygulamalarda istediğimiz sonucu alamamamız, arayışlarımızı sürdürmemize ve bu çalışmayı planlamamıza neden oldu. Rektal ilaç uygulamalarının çocuk hastalarda başka nedenlerle de sıkça kullanılmakta olduğunu var sayarak premedikasyon ilaçlarının da bu yolla uygulanmasını ve bu konuda literatür bilgilerin az olması nedeniyle de klonidini uygulamak istedik ve elde ettiğimiz klinik bulguları rektal midazolam ile karşılaştırmayı planladık.

Tez hazırlama vesilesiyle bu teşekkür sayfasında , anesteziyi bana sevdiren, anlayışlı ve mantıklı yaklaşımları ile her zaman için büyük bir güven duygusu içinde yetişmemi sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Emel SAĞIROĞLU'na,

tez araştırmamı birlikte yürüttüğüm, her konuda destek ve cesaret verici yaklaşımlarını gördüğüm Prof. Dr. Atalay ARKAN'a, asistanlığım süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, deneyimlerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. Ali GÜNERLİ'ye ve Doç. Dr. Erol GÖKEL'e, tezimin klinik uygulama aşamasında ilgi ve yardımlarını gördüğüm Yard. Doç. Dr. Fikret MALTEPE ve Yard. Doç. Dr. Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ'ye,

çalışmamı Çocuk Cerrahisi bölümündeki hastalarla yapmamı destekleyen Prof. Dr. Tanju AKTUĞ'a , anestezi polikliniğinde çalışmamı onaylamaları için çocuk hastaların anne-babalarının 'gönlünü alan' asistan arkadaşlarım Dr. Hülya KORKMAZ ve Aysun USTA'ya, ameliyathanedeki uygulamalarım ve takiplerimde yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Zehra ŞENTÜRK, Dr. Ayda TÜRKÖZ, Dr. Aysun USTA ve Dr. Ümit EVLİYA'ya, servisteki takiplerde bana yardımcı olan çocuk cerrahisi hemşiresi Semra AKIN'a ve tez olgularımı topladığım süre içinde gösterdikleri ilgi ve sabırlarından dolayı çocuk cerrahisi bölümü uzmanı ve asistanlarına içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahar KUVAKI

GİRİŞ

Anestezinin tarihi gelişmesinde premedikasyonun yeri

'Divinum est sedare dolorem' (Paracelsus). Eski bir insanlık rüyası olan ağrıyı yenebilme rüyası 1846'da gerçekleşmeye başladı: Boston'da ilk kez eter narkozu altında bir hastanın boynundaki tümör cerrahi olarak çıkarıldı. O dönemin büyük cerrahlarından olan John Collins Warren ameliyatı gerçekleştirirken anestezi sorumlu olan kişi de bir diş hekimi olan William Morton'du. Bazı kaynaklara göre ise eter anestezisi altındaki bu ilk cerrahi girişim 1842'de Dr. Long tarafından gerçekleştirilmiştir. Eter narkozu altında gerçekleştirilen bu ilk başarılı ameliyat ile ilgili sansasyon uyandıran haber hızla bütün dünyada duyuldu. Bu ilk vakayı takip eden üçüncü olgu ayak parmağı amputasyonu yapılan bir çocuk hastaydı. Böylece yine aynı dönemlerdeki ilk pediatrik vaka da gerçekleştirilmiş oldu. Ancak eter narkozu ile ilgili olumsuzluklar farkedilince başlangıçtaki öforinin yerini daha gerçekçi yaklaşımlar aldı. Eter solunum yollarındaki mukozayı irrite ediyordu ve sekresyon artışlarına yol açıyordu. Bu sekresyon artışının o dönemlerde entübe edilmeyen hastalarda büyük sorunlara yol açmış olduğu kolayca tahmin edilebilir. Endotrakeal entübasyon tekniği 20. yüzyıla girerken, yani eter anestezisi döneminden yaklaşık 40 yıl sonra bir Alman cerrah olan Franz Kuhn ve Amerikalı pediatrist olan Joseph O'Dwyer tarafından geliştirilmiştir. Aşağıdaki resimde 19. yüzyılda bir hastanın ameliyat sandalyesinde bağlanmış hali görülmektedir (*Resim 1*).



Resim 1: 19. yüzyılda bir hastanın ameliyat sandalyesine bağlanmış hali görülmektedir
(Krankenhaus Arzt 1993;66:169-173)

Bir diğerk sorun da cerrahın bazı manipulasyonlarının (örn. mezanterin çekilmesi) kalpte vagal refleksler uyandırarak bradikardiye ve hatta asistoliye neden olmasıydı.

Atropin - dün ve bugün

Eter anestezisinin bu tehlikeli yan etkilerine karşı ne yapılabilirdi? Atropin ile 'bir taşla iki kuşu birden vurmak' deyimini yerine getirildi. Atropin ile hem hipersekresyon önenebilir hem de vagal refleks aktivite baskılanabilirdi. Cerrahi girişimden 1 saat önce intramüsküler uygulandığında en iyi etki görülüyordu - o dönemde intravenöz uygulama bilinmiyordu.

Eter anestezisi döneminde preoperatif atropin uygulaması son derece mantıklıydı. Peki ya günümüzde? Günümüzde, ketamin hariç, solunum yollarında hipersekresyon yapabilecek ilaçlar kullanılmamaktayız. Peki kardiyak reflekslerin önlenmesi için atropinin yeri nedir? Kalpteki vagal aktivitenin baskılanması için 1-2 mg'lık dozlarda atropin uygulaması gereklidir ki bu da alışılmış dozların 2-4 katıdır. Bu dozların kullanılması ise güncel değildir.

Atropinin etkilerine güvenmektense günümüzde zorunlu olan EKG monitorizasyonu ile kardiyak aktivitedeki düzensizliklerin erken tanınması ve gerekirse intravenöz yoldan atropin uygulaması tercih edilmelidir, çünkü artık modern anestezi uygulamalarında damar yolunun açılmış olması doğaldır. Sonuç: EKG monitorizasyonu ve damar yolu açılmasının zorunlu olması anestezioloji tarihinde atılmış önemli adımlardır ve atropin ile premedikasyonun tartışılır hale gelmesine neden olmuştur.

Analjezikler - dün ve bugün

Analjeziklerin premedikasyondaki yerine de tarihi gelişmeler çerçevesinde bakmak gerekir. Çağdaş anestezi için inhalasyon yoluyla uzun süren anestezi indüksiyonunun güçlüklerini göz önüne getirmek zor olabilir. Eter dönemi anestezi için örneğin morfin gibi güçlü bir analjeziğin kullanıma girmesi anestezi indüksiyonunu kolaylaştırması, ekstasyon dönemini kısaltması ve daha az eter kullanılmasını sağlayabilmesi bakımından çok önemli olmuştur. Günümüzde analjezik etkili maddelerin volatil anestetiklerinin daha düşük konsantrasyonlarda kullanımına olanak oluşturmaları konusunda daha fazla bilgi sahibiyiz. Atropin gibi analjezik uygulamasının da o dönemde hastanın cerrahi girişime hazırlanmasında önemli yeri vardı. Ancak bu gün biliyoruz ki analjeziklerin intraoperatif dönemde cerrahi uyarıdan hemen önce verilmesi daha etkilidir. Elimizde potent opioidler vardır ve biz onların analjezik etkilerinden yararlanırken yan etkileri olan solunum depresyonundan çekinmemize gerek yoktur çünkü hastalar entübe edilip solutulmaktadırlar. Sonuç: hastayı cerrahi girişime hazırlık amacıyla preoperatif opioid uygulaması gereksizdir.

Sedasyon

Konvansiyonel premedikasyonun üçüncü elemanı olan sedasyon konusunda görüşler farklıdır. Son zamanlarda premedikasyonun esas amacının sedasyon değil korkunun ortadan kaldırılması yani anksiyoliz olması gerekir denmektedir.

Hastalara sedasyon uygulaması düşüncesi oldukça yenidir ve 1950'li yıllarda ortaya atılmıştır. O yıllarda nöroleptikler ilk kez premedikasyon için uygulanmaya başlandı. Santral sinir sistemini baskılayıcı etkilerinden dolayı klorpromazin ve prometazin tercih edilen ilaçlardı. 1960'lı yılların sonlarında nöroleptanaljezi (NLA) popüler olmaya başladığında nörolept ajan olan droperidol ve analjezik ajan olan fentanyl kombinasyonu premedikasyon amacıyla da uygulanmaya başlandı. Ancak 1980 yılında anesteziyoloji dünyasında bu kombinasyonun premedikasyon için uygun olmadığı ve anksiyoliz yerine tam tersine huzursuzluk ve korkuda artış meydana getirdiği düşüncesi yaygınlaştı ve çeşitli çalışmalarla gösterildi.

Premedikasyonun amaçları: Doktora yönelik mi - hastaya yönelik mi?

Dekatlar boyunca premedikasyonun amacı aslında doktora yönelikti: atropin ile hipersekresyon, salivasyon ve kardiyak refleks aktivite etkilenmek isteniyordu, opiyatlar ve sedatifler ile de anestezi idamesi kolaylaştırılması amaçlanıyordu. Sonuç olarak premedikasyonun başarılı olup olmadığını yorumlamak da yine doktorun işiydi. 70'li yılların sonu, 80'li yılların başında premedikasyona farklı bakış açısı geldi ve anesteziistler artık hastaların psikik durumlarıyla da ilgilenmeye başladılar. Sadece bazı organ fonksiyonlarının nasıl etkilendiği değil, hastanın ruhsal durumunun nasıl etkilendiği de önem kazandı. Bu dönemlerde premedikasyonun en önemli amacının anksiyoliz olması gerektiği kabul edildi. Bu andan itibaren de cerrahi girişimden önce hastayı etkileyen faktörlerin neler olabileceği konusuna dikkat çekildi. Cerrahi girişimden önceki gece hastanın rahat uyumasını engelleyecek bir çok neden olabilir. Örneğin alışmış olmadığı bir yatak, gece servisteki çalışmalar, horlayan oda arkadaşı, evde kalan aileyi düşünmek, hastane dönüşü iş yerinde bekleyen problemler ve bunun gibi bir çok neden sayılabilir. Anestezi indüksiyonundan önce ise ameliyathanedeki telaşlı işleyiş, ameliyathane personelinin yüksek sesle konuşması, maskeli-kepli insanlar, ameliyathane lambalarının yaydığı ışık, steril ortam gibi hastanın alışmış olmadığı çevre anksiyete nedeni olabilmektedir. Ancak en önemli stres faktörü ölüm korkusudur. Hastalardan sık sık duyduğumuz : *'Doktor bey (veya doktor hanım) beni yine uyandırırsmız değil mi ?'* sorusu işte bu ölüm korkusunun ifadesidir. Bütün bunları preoperatif stres adı altında derlemek mümkündür. Bu preoperatif stres tabii ki çocuk hastalarda da söz konusudur ve buldukları yaş gruplarına ve psikolojik gelişmelerine göre farklı özellikler taşımaktadır. Bu konu çalışmamızın genel bilgiler bölümünde daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Stresin hormonal etkileri

Stres nedeniyle katekolamin ve kortizol düzeyleri yükselir. Hastada çarpıntı ve ağız kuruluğu olur. Bu huzursuzluk hasta için nahoş bir duygudur fakat anestezi de hastanın bu stresinden korkmakta haklıdır çünkü artmış kan basıncı ve kalp hızı rahat olmayan ve zor bir anestezi uygulaması anlamına gelmektedir. Hastanın preoperatif psikik durumu intraoperatif dönemi etkilediği gibi postoperatif analjezik gereksinimini de etkilemektedir. Yukarıda anlatılanlar sadece erişkin yaş grubuna yönelik olarak anlaşılmalıdır. Tabii ki çocuklar da cerrahi girişime maruz kalmaktadırlar ve tüm perioperatif dönemde onlar da yaş grupları ve psikik gelişmelerine göre farklı şekillerde anksiyete yaşamaktadırlar.

İşte bu nedenlerle anestezi uygulamasında çeşitli yaş gruplarına göre ideal premedikasyon ajanı ve uygulama yolları için arayışlar sürmektedir. (21, 16)

AMAÇ

Anestezi indüksiyonu çocuk hastaları sıklıkla olumsuz olarak etkilemektedir. Yabancı çevre, anne-babanın olmayışı, solutma maskesi veya enjektör korkusu bunun nedenleri arasındadır. Hastanın ve anestezi konforu bakımından günümüzde premedikasyon erişkin veya çocuk hastalarda olsun anestezinin vazgeçilmez öğelerinden biridir. Ancak ideal premedikasyon ajanı ile ilgili arayışlar günümüzde halen sürmektedir. Çalışmamızda çocuk hastaların premedikasyonu için uzun yıllardır kullanılmakta olan midazolam (benzodiazepin) ile bu alanda yeni yeni kullanıma giren ve çocuk yaş grubundaki klinik özellikleri henüz araştırma safhasında olan klonidinin (α_2 -agonist) premedikasyon amaçlı kullanımının klinik sonuçlarını karşılaştırmayı planladık.

Premedikasyonda veya genel anestezi uygulamalarında adjuvan ajan olarak α_2 -agonistlerinin kullanılması anesteziyolojik açıdan arzu edilen olumlu etkilere yol açmaktadır. Bunlardan bazıları preoperatif sedasyon, sekresyonların azalması, trakeal entübasyona hemodinamik stress yanıtın azalması, anestetik ajan gereksiniminin azalması, intraoperatif hemodinamik stabilitenin sağlanması ve belirgin solunum depresyonuna neden olmadan analjezik etkisinin olmasıdır.

Son 10 yıl içinde bu konu ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Ancak α_2 -agonistlerinin çocuklarda kullanımına ilişkin çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmaların birinde çocuklarda klonidin ile yapılan premedikasyonun diazepam ile yapılan premedikasyona üstün olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmalarda intravenöz ya da oral yolla verilen klonidinin farmakokinetik ve hemodinamik profilleri incelenmektedir. Çocuklarda rektal yolla uygulanan klonidin ile ilgili bir farmakokinetik çalışma yapılmış ancak klinik etkileri incelenmemiştir.

Çocukların iğne korkusunu yenmek için son yıllarda oral premedikasyon uygulamalarına geçilmiştir. Bu yöntemin dezavantajı anestezi indüksiyonundan 1,5 -2 saat gibi uzun bir

süre önce verilmiş olması ve verilen ilacının tümünün çocuk tarafından yutulmuş olması gerekliliğidir.

Enjeksiyona bir diğer alternatif de ateş ölçme işlemine benzer bir işlem olan ve çocuklar tarafından iyi tolere edilen rektal premedikasyondur. Bizim anestezi pratiğimizde bu güne kadar çocuk anesteziinde rektal uygulamalar rutin olarak kullanılmamıştır. Bu konuda kısıtlı tecrübeye sahip olduğumuz için rektal yolla uygulamayı, premedikasyon amaçlı ilaçların klinik etkilerini araştırmayı ve özellikle rektal klonidin ile kliniğimizin ilk tecrübelerini bildirme fırsatını da amaçladık.

Bu çalışmada çocuk anesteziinde rektal yolla klonidin uygulamasının incelenmesi ve midazolam sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yöntemin güvenilirliği, hemodinamik etkileri, uygulanabilirliği, sedasyonun yeterliliği ve postoperatif seyir üzerinde durulacaktır. Konunun daha iyi anlaşılması için çocuk yaş grubunda cerrahi girişim ve anestezi ile ilgili anksiyetenin özellikleri, çeşitli premedikasyon yöntemleri, pediatrik farmakoloji ve çalışmamızda kullanılan premedikasyon ajanlarının farmakolojik özellikleri hakkında bilgi verilecek ve daha sonra çalışmanın yöntemi ve sonuçları anlatılıp tartışılacaktır.



GENEL BİLGİLER

Hospitalizasyon ve cerrahi girişimin çocuklardaki psikolojik etkileri

Cerrahi girişim için veya diğer organik nedenlerle hastanede yatan çocuklarda kalıcı psikolojik etkiler görülebilmektedir. Hastane ortamı, anne-babadan ayrı kalmak, preoperatif tetkikler için ağırlı girişimler ve zorla yapılan anestezi indüksiyonu nedenlerden bazılarıdır. Ancak minör bir girişim için kısa süreli hospitalizasyonlarda bu etki daha hafif olmaktadır ve çoğu zaman tespit edilmesi güçtür. Günübürlük cerrahi girişimler çoğu çocukta kalıcı duygulanım bozukluğu yaratmamaktadır. Major girişimler nedeniyle uzun süre hastanede kalan çocuklarda ise kalıcı psikolojik bozukluklar tespit edilebilmektedir. Bu psikolojik etkilenmede anesteziistlerin de rolü vardır. Pediatrik hastanın duygulanımını olumsuz yönde etkileyebilecek faktörleri anesteziist bilmeli ve onunla doğal ve güven uyandıran bir ilişki kurmaya çalışmalıdır. İndüksiyondan önce yapılması gerekli olan teknik manipulasyonlar nazikçe ve tam bir beceriyle yapılmalıdır.

Çocuğun psikolojik yanıtını etkileyen faktörler

Yaş

Yaşın en önemli etken olduğu açıkça ortadadır. Psikolojik faktörlere girmeden önce kısaca çocuklarda yaş ile ilgili terminolojiyi tanıtmak gerekir: term veya prematür olsun doğum ile 1 aylık dönem içindeki çocuklara *yenidoğan*, 1 - 12 aylık dönemdeki çocuklara *infant* (veya *süt çocuğu*) ve 1 yaş - puberte arası çocuklara da *çocuk* denmektedir. (67)

Yeni doğan ve 6 aydan küçük olan infantlarda anne-babadan ayrılma veya hastanede yatma büyük sorun yaratmamaktadır. Bu yaş grubunda bir hemşire kolayca anne-baba yerine benimsenmektedir. Ancak uzun süreli ayrılıklar anne-baba bağı yönünden çok zararlı olabilmekte ve geç dönemlerde anne-baba ile çocuk arasındaki ilişkileri etkileyebilmektedir. Bunu önlemek için anne-babanın çocuklarını sık sık ziyaret etmelerine ve onların günlük bakımında rol almalarına izin verilmelidir. Ziyaretler sırasında anne-baba ile çocuk arasında fiziksel temas kurulması da desteklenmelidir. Eğer tıbbi açıdan dezavantajı yoksa major cerrahi girişimlerin ilk 6 aylık dönem içinde gerçekleştirilmesi en uygun zaman dilimidir.

Süt çocukluğu döneminde iki yönlü verbal iletişim kurulamadığı için onları cerrahi girişime hazırlamak için nelere gereksinimleri oldukları bilinmemektedir. Sözlü iletişim kurulamadığı için bu çocuklara psikolojik hazırlık veya sedasyonun gerekli olmadığı düşünülmektedir. Ancak hangi yaş grubundan olurlarsa olsunlar çocuklar ağrıyı algılamaktadırlar ve bu nedenle her türlü ağırlı girişimde optimal analjezi sağlanmalıdır. Genel hemşirelik bakımı ve konforları için yapılan her türlü işlem onları hoşnut etmektedir. Bu yaş grubunda uygulanacak olan premedikasyon anestezi ve cerrahi girişimi fizyolojik veya farmakolojik açıdan olumlu

etkiliyebilecek ilaçlarla sınırlandırılmalıdır. (Örn. antikolinergik ilaçlar).

6 aydan büyük olan infantların anne-babadan ayrılmaları onlar için büyük travma olmaktadır. Bu yaş grubundakiler tehlikeli durumları anlarlar fakat açıklamaları veya sakinleştirici sözleri anlayamazlar. Bu nedenle 6 ay ile 4 - 5 yaş arası dönem çocuklarda posthospitalizasyon duygusal dengesizliğin ve regresyon şeklindeki davranış bozukluklarının en çok görüldüğü dönemdir. Bu regresyon bulguları artmış ayrılık korkusu (anneye aşırı bağlılık), uyku bozuklukları, kabus görme, iştahsızlık, yabancılardan korkma ve tuvalet eğitiminin yitilmesi şeklinde görülebilmektedir.

Daha büyük olan 4 - 6 yaş arasındaki çocuklarla iletişim kurmak biraz daha kolaydır. Okula başlamış olmaları ve daha bağımsız olmaya başlamaları nedeniyle anne- babadan ve evden bir süre ayrılmayı kabullenmeleri daha kolay olduğu halde yine de major anksiyete söz konusudur. Ancak cerrahi işlemin kendisi onlar için büyük bir tehdit haline gelmektedir. Bu yaş grubundaki çocuklarda vücutlarının bütünlüğü çok önemlidir, en küçük bir kesi yarasının bile hemen bir flasterle kapatılmasını isterler. Hayallerinde cerrahi girişim ile ilgili en vahşi yorumlar yapmaktadırlar ve bunların başında sakat kalma korkusu gelmektedir. Örn. şaşılık ameliyatı geçirecek olan bir çocuk gözünün çıkarılıp ters çevrilip sonra yeniden yerine konacağına inanabilir. Nitekim bir çocuk şaşılık ameliyatından sonra şunu söylemiştir: '*Ben şanslıymışım. Gözümü çıkarıp çevirdikten sonra bana yine kendi gözümü taktılar.*'

6 yaşından sonra çocuk okula gitmektedir ve ev ve aileden ayrılma problemi azalmaktadır. Okulda yeni arkadaşlıklar kurmayı öğrenir ve dolayısıyla hastanede kaldığı dönemde de arkadaşlıklar kurabilir. Cerrahi işlemden korktukları halde anne-babadan daha bağımsızdırlar ve telkine açıktırlar.

Adölesan çağıdaki çocuklarda problemler daha farklıdır. Bu çocuklar anesteziden ve kendi kontrollerini kaybetmekten korkarlar. Hastalıkları ile ilgili olabileceklerle başedememe endişesini taşırlar ve zayıflık göstermekten çekinirler. Adölesanın kendine saygısı ve vücudunu beğenisi kolayca incinebilir düzeydedir. Tedavinin başarısız olacağından, ameliyatın ortasında uyanmaktan veya anestezi altındayken ölmekten korkarlar. Adölesan çağıdakilerin (Teenage) zaten psikolojik sorunları vardır ve bu dönemdeki hastanede kalma, anestezi ve cerrahi girişim stresi ek psikolojik yük getirmektedir. Ancak ciddi bir hastalıkla başedebilmiş bir adölesanda bunun pozitif etkileri görülebilir, örn kendisine saygısı artar.

Ailesel, etnik ve sosyoekonomik etkiler

Aynı yaşta oldukları halde çocuklarda hospitalizasyona tepkiler farklı olabilmektedir. Burada şüphesiz en büyük etki anne-baba ile ilgilidir. Anne-babanın anksiyetesi çocuğa yansımaktadır ve onun davranışını etkileyen en büyük faktördür. Bazı anne-baba kendilerinin çocuklarının hastalıklarına neden olmuş olabilecekleri endişesini taşırlar ve suçluluk duyarlar. Bazı çocuklar anneleri tarafından çok fazla korunmuşlardır, bazı çocuklar ise bağımsız olmaya itilmişlerdir. Çocukların yetiştirilme tarzlarındaki bu farklılıklar çeşitli etnik grupların farklı

alışkanlıklarından kaynaklanmaktadır ve çocuğun tıbbi işlemlerdeki farklı davranışlarının nedenidir. Anne-babanın çocuğu cerrahi girişime ve hospitalizasyona nasıl alıştırdığı çok önemlidir. Mevcut durum konusunda çocuğa bilgi verilmezse (ve daha da kötüsü yalan söylenirse) ve hospitalizasyonla ilgili gerçekler anlatılmazsa çocuğun aklında karışıklığa yol açtığı gibi güvensizlik ve ümitsizlik duyguları ağırlık kazanır. Anne-baba çocuklarının korkularını ve onlarla başedebilme ile ilgili davranışlarını çeşitli şekillerde etkileyebilirler fakat bunu önceden tahmin etmek zordur ve ancak stres yaratan tıbbi bir durumla karşı karşıya kalınca belli olmaktadır. Boşanmış anne-babaların çocuklarında posthospitalizasyon duygusal bozukluk daha sık görülmektedir ve özel yaklaşım gerektirmektedir.

Çocuğun sosyoekonomik durumu da belli bir hospitalizasyon süresinden etkilenmede rol almaktadır. Düşük sosyoekonomik grupların çocukları hospitalizasyona daha hafif regresyon yanıtı göstermekte hatta bazı çocuklar hospitalizasyondan yarar görmekte. Bunun nedeni bu sosyoekonomik düzeyi düşük olan çocukların 'hayatın acı yönlerini görmeye' alışık olmalarından kaynaklanabilir. Onlar için hastane çevresi ve orada gördükleri ilgi evdeki koşullarından çok daha iyi olabilir.

Hastalığın nedeni: tekrarlanan hospitalizasyon

Hastalığın ciddiyeti ve yapılan cerrahi işlemin büyüklüğü çocuktaki anksiyetenin şiddetini etkilemektedir. Bazı durumlarda (örn elektif bacak amputasyonu gibi) anksiyetenin çok önemli bir odağı vardır ve bu hastanın bakımında özel psikolojik yaklaşım sağlanmalıdır. Genital sistem ile ilgili cerrahi girişimler de çocukta özel psikolojik anlam taşımaktadır. Kriptorşidizm veya hipospadiası olan çocuklarda da emosyonel dengesizliğe eğilim vardır ve anne-babanın da anksiyetesiyle doğru orantılıdır. Duygusal bozukluk büyük çocuklarda daha belirgin olmaktadır ve bu nedenle genital sistemin cerrahi girişimleri için optimal zamanın 6 - 18 aylık dönemde olduğu ileri sürülmektedir.

Önceki tecrübeler çocuğu daha duyarlı hale getirmektedir ancak tekrarlanan hospitalizasyonların emosyonel yanıtı mutlaka olumsuz yönde etkilediği ileri sürülemez. Gerçekten de iyi hazırlanmış olan çocuklar bir dahaki hospitalizasyona daha az korkuyla yaklaşmaktadırlar. Ancak tekrarlanan cerrahi girişimlere maruz kalan şanssız çocuklara her cerrahi girişimden önce özenle yaklaşılarak onları ameliyata hazırlamak gerekir.

Hastane çevresi

Hastanedeki organizasyon ve rutin çalışma programı önemlidir. İnfant ve çocuklara optimal yaklaşım ve bakım çocuk hastalıkları konusunda uzmanlaşmış hastanelerde verilebilir. Her çocuğa uygun oyun ve eğitim terapisinin verilebilmesi şarttır. Servis, koridor ve tedavi odasının dekorları sıcak ve çocuklara hitap eden tarzda olmalıdır. Televizyon, bilgisayar oyunları ve yaşa uygun diğer oyalayıcı oyunlar bulunmalıdır. Ziyaret saatleri esnek olmalı

ve mümkünse anne veya babanın çocuğun yanında kalmasına izin verilmelidir. Anne - baba ziyarete gelemiyorsa çocuğun diğer yakınları düzenli ziyarete teşvik edilmelidir. Çocuğun akrabası yoksa bir çok hastanede çocuğu düzenli olarak ziyaret edecek bir 'cici ziyaretçi' temin edilmektedir. Hastanede çalışan doktor, hemşire ve diğer sağlık personelinin çocuğa yaklaşımları da çocuğun davranış psikolojisini önemli derecede etkilemektedir. Hastane personeli de bunun bilincinde olmalı. Çocuğa profesyonel yaklaşım gösteren personel bulmak ancak çocuklar için spesifik hastanelerde mümkündür. Fakat çocuk yaş grubu hasta tedavi eden bütün diğer hastanelerde de çocuklara bakmakla yükümlü olan personel özel eğitim görmüş olmalıdır. Ağır hastaların bakıldığı ünitelerde sadece çocuğun ve ailenin psikolojik destek ve iletişiminden sorumlu bir hemşirenin görevlendirilmesi avantajlı olmaktadır.

Çocuklara özel anksiyeteler

Çok küçük çocuklarda (1 - 3 yaş) anksiyetenin odağını anne-babadan ve ev ortamından ayrılma oluşturmaktadır. Biraz daha büyük olan çocuklar (4 - 6 yaş) esas olarak ameliyattan, ameliyat sırasında uyanmaktan ve ameliyat bittiği halde tekrar uyanamamaktan korkmaktadırlar ki son iki endişe büyük çocuklarda da söz konusudur. Daha büyük çocuklar ve adölesanlar bilinçlerini kaybetmekten korkmakla birlikte anestezi altındayken kendi kontrolleri dışında söyleyebileceklerinden ve davranışlarından endişe duymaktadırlar. Ayrıca hastalıkları ve ameliyatın sonuçları ile başedememe kaygısı taşırlar. Büyük çocuklar ve adölesan (teenage) dönemindekiler ölebilme olasılığından korkarlar. Daha önce anestezi veya ameliyat ile ilgili olumsuzlukları duymuşlardır ve bu nedenle ameliyat sırasında ölebilecekleri veya başka türlü zarar görebilecekleri endişesi içindedirler.

Cerrahi girişim için gerekli bazı işlemler çocukların korkmalarına yol açabilir. Kendi giyisilerinin çıkarılıp onlar için yabancı giyisiler giydirilmesi küçük çocuklar için endişe verici bir durumdur. Yine yemek, içmek konusunda getirilen yasaklamalar da çocukların duygusal yaşantısını etkilemektedir ve bu nedenle titizlikle planlanmalıdır.

Hemen hemen her çocuk için iğne ile ilgili işlemler anksiyete kaynağıdır ancak diğer anksiyete kaynaklarından daha önemli değildir. Çocuğa empatik yaklaşım ve iyi bir psikolojik hazırlık iğne korkusunu oldukça azaltmaktadır. İğne ile ilgili bütün işlemlerde çocuğun dikkati başka yöne çekilmeli ve iğneler çocuktan gizlenmeli . Ancak toplumumuzda iğneden korkma önemli boyutlardadır. Çocuklar bu konuda anne-babadan yardım göreceklarine tersi olmakta, çoğu kez cezalandırıcı olarak iğne yapılacağı öğretilmekte.

Cerrahi işleme psikolojik hazırlık

Psikolojik hazırlığın öneminde ve tipinde çocuğun yaşı en önemli belirleyicidir. Genelde konuşmaya başlamış ve basit bir konuşmayı anlayabilecek yaştaki çocuklar bu şekilde bir hazırlıktan yarar görmektedirler. Pratikte bu psikolojik hazırlığın sorumluluğunun büyük

bölümü anne-babaya kalmaktadır ve onların ise bu hazırlığı nasıl ve ne zaman yapmaları gerektiği konusunda önerilere ihtiyaçları vardır.

Hastaneye yatması veya ameliyat olması gerektiğinin ne zaman söyleneceği de çocuğun yaşına bağlıdır. Küçük çocuğa bunu çok önceden söylemek doğru değildir çünkü zaman kavramı henüz gelişmemiştir ve sürekli ne zaman hastaneye gideceğini düşünür. Planlanan işlemden kısa süre önce (örn. 24 saat önce) bilgilendirilmeleri daha doğrudur. Daha büyük çocuklara bir kaç gün önce konu açılmalıdır. Adölesanlar ise baştan itibaren haberdar olmalı ve işlemler birlikte planlanmalıdır.

Anne-babaya çocuklarını nasıl hazırlamaları gerektiği konusunda bilgi verilirken iki önemli prensip üzerinde durulmalıdır. Birincisi: çocuk asla aldatılmamalıdır. Doğru söylenmemiş olduğunu anlayan çocuk çok üzülür ve karşısındakine hiç bir güveni kalmaz. İkincisi: anne-baba çocuklarının her şeyi anlayacak kapasite ve yaşta olduğuna inandırılmalı ve her türlü işlemi çocuklarına açıklamaları gerektiği anlatılmalıdır. Bir çok anne-baba çocuklarının henüz herhangi bir şey anlayacak yaşta olmadığını düşünür. Yine vurgulanması gereken bir konu da gerçeklerin kabaca söylenmesi fakat çocuğu korkutabilecek ayrıntılara girilmemesidir. Çocuğa hastaneye gidileceği, onun orada kendine ait bir yatağı olacağı ve ameliyat edilmesi gerektiği açıklanmalıdır. Daha önce de bahsedildiği gibi, anne-babanın çocuklarına olan desteği çok farklı olabilmektedir. Bazı anne-babanın kendileri stresli durumlarla başedememekte, ajite ve anksiyöz olmaktadır. Bu durumda çocuktaki anksiyete de artmaktadır. Anne-babanın da aktif olarak çocuklarına stresli durumla başedebilmesine katkıda bulunması önerilmektedir (örn. bilgi vermek veya dikkati başka yöne çekmek) Ajitasyon göstermek, durumu görmemezlikten gelmek veya sadece çocuğu rahatlatmaya çalışmak gibi duyguların ön plana çıkarılması da doğru değildir.

Küçük çocukların ve bazan de daha büyük çocukların vazgeçemediği bazı güvenlik objeleri vardır (örn. bir örtü veya bebek). Bunlar çocukla birlikte hastaneye alınmalıdır ve kaybedilmemeleri veya hasar görmemeleri için dikkatle muamele edilmelidirler. Hastanede yatan çocuk için televizyon vazgeçilmez bir oyalama aracıdır ve çocuğa hastanede de televizyon izleyebileceğini söylemek onu rahatlatmaktadır. Ayrıca taşınabilir bilgisayar oyunlarının da büyük çocuklar için önemli olduğu bilinmelidir. Çocuğu hastane ortamına alıştırmak için hastane turları, eğlenceler, video gösterileri gibi çeşitli programlar vardır. Bu yaklaşımlar özellikle anestezi indüksiyonundan önceki anksiyeteyi azaltmak ve posthospitalizasyon davranış bozukluğunu hafifletmek bakımından anlamlıdır.

Anestezist cerrahi girişim öncesi çocuğu gördüğünde anne-babanın da bulunması arzu edilen bir durumdur ancak gerçekleştirilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Bu görüşme sırasında esas dikkat çocuğa verilirken genel değerlendirme yapıp çocuğun güveni kazanılmaya çalışılmalıdır. Bazan çocuğun ne kadar korktuğu anlaşılabilir. Bazı çocuklar soğuk kanlı ve kendine hakim görünmektedirler ancak genelde anestezi indüksiyonunda bütün korkuları açığa çıkar. Bu şekilde soğuk kanlı ve kaygısız görünen 'sessiz çocuklar' özel yaklaşım gerektirir çünkü özellikle bu çocuklar anksiyözdür ve anestezi indüksiyonunda bütün

heyecanları ortaya çıkar. Çocuklarda da erişkinlerdeki gibi sağlık sorunlarına karşı farklı farklı tepkiler görülmektedir. Tepkiler genelde iki şekilde olmaktadır: soruna aktif yaklaşım ve bilgi edinmeye açık olan şekilde veya sorundan kaçma ve bilgi edinmeyi red etme şeklindedir. İlk grupta olan çocuklar hazırlıktan yararlanmaktadırlar ve hospitalizasyon ve tıbbi işlemlere daha az tepki gösterirler. İkinci gruptan olan çocuklarla ilişkiler daha zor olmaktadır. Çocuğu cerrahi girişime hazırlarken öğrenilmesi istenmiyen bilgilerin verilmesinin çocuktaki anksiyeteyi artırıp duygularını etkileyebilmesi nedeniyle tartışmalı bir durum söz konusudur. Bazı görüşlere göre bilgi edinmek istemiyen ve durumunu inkar eden çocuklara hazırlık görüşmeleri yerine onlarla dikkati başka yöne çekecek girişimlerde bulunulması ve çocuğun olaya yaklaşımının (sorundan kaçma) desteklenmesi gerekmektedir. Anestezist çocukla konuşurken basit ve rahatlatıcı cümlelerle anestezi indüksiyonu sırasında neler yapılacağını anlatmalıdır. Sıcak, sevecen ve empatik yaklaşım önemlidir. Çocuğun korkulu ve anksiyöz olabileceği ve ağılyabileceği bilinmeli ve kabul edilmelidir. Ayrıca anestezist çocuğa bazı işlemlerin nafoş olduğunu açıklamalı fakat bunların geçici olduğunu da belirtmeli. Bu 'empatik' yaklaşım 'emredici' yaklaşıma göre çocuklar tarafından daha rahat kabul edilmektedir. Genelde kınanan ikinci yaklaşım 'uslu ol, ağlama, sakın dur, koopere ol' gibi çocuğun hoşlanmadığı emirler içermektedir. Çocuklara ameliyat sırasında mışıl mışıl uyuyacakları ve ameliyat sırasında kesinlikle uyanmayacakları ancak işlem bitince derlenme odasında uyanacakları belirtilmelidir. Mümkünse ve anne- babanın psikolojik yapıları da uygunsa çocuk anesteziden uyandıığında yanında bulunmaları sağlanmalıdır (67, 78, 19, 39).

Pediyatrik Farmakoloji

İnfantların, çocukların ve özellikle de yenidoğanın ilaçlara olan yanıtları birçok faktörden etkilenmektedir: vücut kompozisyonu, proteine bağlanma, vücut ısı, kardiyak outputun dağılımı, kan-beyin bariyerinin olgunlaşması, karaciğer ve böbreklerin büyüklüğü ve fonksiyonel olgunlukları.

Vücut kompartmanları (yağ, kas, su) yaşla değişmektedir. Total vücut su içeriği prematürde term yenidoğandan daha fazladır ve term yenidoğanda da 2 yaşındaki çocuktan daha fazladır. Benzer olarak yağ ve kas içeriği de yaşla artmaktadır. Yenidoğan için vücut kompozisyonundaki değişikliklerin klinik önemi vardır: Suda çözünen bir ilacın distribüsyon volümü daha fazladır ve bu nedenle istenilen kan düzeyinin elde edilmesi için daha yüksek ilaç dozları gerekmektedir (örn. çoğu antibiyotikler, süksinilkolin). Yağ dokusu daha az olduğu için etkisini tamamlamak için yağ dokusuna redistribüsyonu gerekli olan ilacın klinik etkisi daha uzun olmaktadır (örn. thiopental). Kas içine redistribüsyonu olan ilacın etkisi de uzamaktadır (örn. Fentanyl).

Bu en temel kavramlara ilaveten daha bir çok önemli faktör vardır: büyük distribüsyon volümü nedeniyle uzamış atılım, olgunlaşmamış renal ve hepatik fonksiyonlar ve daha düşük

oranda proteine bağlanma nedeniyle farklı ilaç atılımı. Aşırı prematürelilik, sepsis, konjestif kalp yetmezliği ve beslenme bozukluğu gibi komplike durumlarda farmakodinami ve farmakokinetik daha da karmaşık hale gelmektedir.

Daha büyük çocuklarda renal ve hepatik fonksiyonlar olgunlaşmıştır, protein, yağ ve kas oranları erişkindekine yakındır. Ayrıca kardiyak outputun daha büyük bir bölümü karaciğer ve böbreklere ulaşır ki zaten bu organların ağırlıkları da artmıştır. Bu faktörler şu anlama gelmektedir: 2 yaşındaki çocukta ilaçların yarı ömürleri erişkindekinden daha kısadır. Çocuk erişkinliğe yaklaştıkça ilaçların yarı ömürleri uzar. Genel olarak çoğu ilacın yarı ömrü prematüre ve yenidoğanlarda uzamış, 2 yaş üstündeki çocuklarda teenage dönemine kadar kısalmış ve erişkinlerde yine uzamıştır. (13)

Çoğu ilaç, etkisini reseptöre bağlanarak gösterir. İlacın reseptöre ulaşabilmesi ilacın reseptör etrafındaki sıvıdaki konsantrasyonuna bağlıdır ki bu da ilacın plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Reseptörüne ulaşabilmesi için ilaç çeşitli fosfolipid membranlardan aktif veya pasif geçiş yapmak zorundadır. Yağda çözünen lipofilik ilaçlar lipofobik ilaçlara göre membranları daha hızlı geçebilmektedirler. Küçük moleküller de büyüklere göre daha hızlı geçiş yaparlar. Sadece non-iyonize ve yağda çözünen ilaçlar lipid membranlardan büyük miktarlarda pasif difüzyonla geçerler. İlaçların iyonizasyon derecesi ilacın dissosiyasyon sabitine (pKa) ve bölgesel pH'ya bağlıdır.

İlaç transferi plazmadaki ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılıysa birinci derece kinetiğe uygundur. Membranlardan ilaç transferi konsantrasyonla ilişkisiz olarak her zaman sabitse sıfır derece kinetikten bahsedilir. Normalde membrandan geçemeyecek kadar büyük olan ilaçlar bir taşıyıcı maddeye bağlanarak geçebiliyorlarsa kolaylaştırılmış difüzyondan bahsedilir. Bunun için enerji kullanılmaz. Belli bir konsantrasyon gradientine karşı ilaçların hücre membranından geçirilmesine aktif transport denir ki bu durumda enerji kullanılır. Metabolizma veya vücut ısısı değişikliklerinde aktif transport hızı da değişir. Yenidoğanların hücre membranlarının erişkinden farklı olup olmadığı bilinmemektedir. Bazı ilaçların (örn. barbitüratlar ve narkotikler) yenidoğanların santral sinir sistemine erişkinden daha hızlı geçtiği bilinmektedir. Bunun muhtemel nedeni yenidoğandaki kan-beyin bariyerinin daha çok pora sahip olmasıdır. Bu ilaçların artmış girişi aktif transport nedeniyle değildir. (24)

İlaçların uygulanma yolları

Oral uygulama

Oral uygulanan ilaçların etkinliği gastrointestinal sistemden emilim hızına ve miktarına ve ilacın fizyolojik sıvılardaki çözünürlüğüne ve fizikokimyasal yapısına bağlıdır. Ayrıca ilacın geçmesi gereken membranların kompozisyonuna gastrointestinal salgıların niteliğine, midenin boşalma hızına gastrointestinal motiliteye ve intestinal kan akımına da bağlıdır. Küçük

hastalarda yukarıdaki faktörlerin çoğunda farklılıklar vardır. Doğumda gastrik pH genelde 6 - 8 arasındadır fakat 24 saat içinde 1 -2'ye düşer. Gastrik pH'daki bu düşmenin yaşla ilgisi yoktur. Yaşamın ilk bir kaç ayında gastrik pH çok değişken olabilmektedir. Bazı yenidoğanlar aklorhidriktir bazıları değildir. 6 haftalık olduklarında gastrik pH 4'ün altındadır. 3 yaşındaki bütün çocuklarda erişkin pH değerleri bulunmaktadır. Serum gastrin konsantrasyonları term yenidoğanda doğumdan sonraki bir kaç gün yükselmektedir ancak gastrik asit sekresyonu beklenenin altındadır. Ekstrauterin hayatın ilk 24 saatinde aklorhidri gelişir ve gastrik pH yüksek bulunurken daha sonra giderek azalarak 3 yaşında erişkin düzeyine düşer. Safra asitlerinin volümü yenidoğanlarda düşük olabilir ve bu nedenle yağda çözünen ilaçların emilim hızı ve derecesi azdır. Karaciğer hastalığı da safra asiti sekresyonunu bozabilir ve yine yağda çözünen ilaçların emilimini etkiler.

Oral yolla verilen ilaçların çoğu ince bağırsakta emilir ve mide boşalmasındaki gecikmeler emilimi de geciktirir. Mide boşalmasının hızı yenidoğanda değişken olabilir. Prematürelerde gastrik boşalma kalori yoğunluğu arttıkça yavaşlar fakat osmolariteden etkilenmez. Bazı yenidoğan mamalarında bulunan uzun zincirli yağ asitleri gastrik boşalmayı geciktirirken kısa zincirli etkilemez. Preoperatif açlık sürelerinin düzenlenmesinde bunlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Sadece zayıf asidik veya bazik, yağda çözünen ve fizyolojik pH'da non-iyonize olan ilaçlar mide ve ince bağırsaktan emilirler. Yüksek oranda iyonize olan çok kuvvetli asitlerin emilimi çok azdır, orta derecede kuvvetli asitlerin (örn. aspirin) emilimleri iyidir. Daha geniş yüzey alanına sahip olduğu için ilaçlar üst gastrointestinal sistemden daha iyi emilirler.

Intramüsküler ve subkutan ilaç uygulaması

Intramüsküler (im) veya subkutan (sc) ilaç uygulamalarında hastanın tam olarak istenilen miktarda ilaç aldığından emin olunabilir. Ancak ilacın reseptöre bağlanabilmesi yine de ilacın uygulama yerinden absorpsiyonu ve reseptöre ulaşabilmesi ile ilişkilidir. İlaç sulu çözeltisinde stabilse ve yağda eriyebiliyorsa hızla emilmektedir. Zayıf çözünebilir asit veya bazların emilmesi gecikebilir ve yüksek ya da düşük pH'lı ilaçlar normal doku pH'sında çökebilirler. Yüksek pH'sı olan ilaçların intramüsküler uygulamalarında ağrı, doku nekrozu ve steril apse gelişebilir.

İm veya sc uygulanan ilaçların emilimi kapiller perfüzyondan etkilenmektedir. Periferik vazokonstriksiyon (örn. şok, hipotermi veya asidozda) ilacın alınımını geciktirir. İlaç absorpsiyonunun hızı ve derecesi absorpsiyona uygun mevcut doku yüzeyinin genişliği ile de ilgilidir ki yenidoğanlarda infantlarda ve küçük çocuklarda bu yüzey azdır.

Perkütan ilaç uygulaması

İlaçların perkütan absorpsiyonu stratum corneumun kalınlığı ile ters orantılıyken derinin

hidrasyonu doğru orantılıdır. Yenidoğanların vücut yüzey alanı vücut ağırlıklarına göre daha fazladır. Böylece aynı miktarlarda ilaç deriye uygulandığında yenidoğanda kilo başına 2,7 kez daha fazla ilaç emilimi olacaktır. Dehidrate derisi olan hastalarda daha fazla ilaç absorbe olmaktadır. Transdermal ilaçların uygulamaya girmesiyle yenidoğanlarda aşırı doz uygulama potansiyeli artmıştır.

İntravenöz ilaç uygulaması

İntravenöz (iv) ilaç uygulaması emilim sorununu ortadan kaldırmaktadır ameliyathanede, derlenme odasında veya yoğun bakım ünitelerinde çoğu ilaç için tercih edilen yoldur. İntravenöz uygulama yavaş yapılmalı ve hastanın vital fonksiyonları monitorize edilmelidir (hipotansiyon, kardiyak arrest gibi komplikasyonlar nedeniyle).

Iv ilaç infüzyonları ile ilgili sorunlar da vardır ki özellikle yenidoğanda önem kazanmaktadır. Diğer iv sıvılara veya infüzyonlara eklenen ilaç cam veya plastik infüzyon sistemine veya filtre sistemine adsorbe olarak yitirilebilir. Sıvının akış hızı yavaşsa da ilaç yitirilebilir veya infüzyonun yavaşlığı nedeniyle etkisi çok gecikebilir. Bu durum hastanın ilaç ihtiyacının yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Daha fazla ihtiyacı olduğu düşünülerek genelde aşırı doz uygulamaları görülür. İlaçlar standard bir şekilde uygulanmalıdır ki pik düzeyleri uygun zamanlarda elde edilsin. (24)

Rektal ilaç uygulaması

Anestezide farmakolojik ajanların rektal uygulamaları analjezi, premedikasyon, preoperatif sedasyon, kısa diagnostik işlemler için bazal anestezi ve genel anestezinin indüksiyonu gibi endikasyonlar nedeniyle yapılmaktadır. İm veya sc enjeksiyonlardan kaçınmak için çocuklarda bazı ilaçların uygulanması için rektal yol tercih edilmektedir. Çocuklar enjeksiyona veya maske ile indüksiyona rektal uygulamaya göre daha fazla tepki göstermektedirler ve bu nedenle barbitüratların, benzodiazepinlerin ve ketaminin rektal uygulamaları çocuk anestezisinde önemli bir yer almaktadır. Yine çocukların epilepsi nöbetlerinde acil ilaç uygulaması için (benzodiazepinler veya kloralhidrat) ilk tercih rektal yol olmaktadır. First pass effect: (ilk geçiş etkisi), - ilaçlar organizmada dağılmadan önce karaciğerden geçerlerken orada yıkılmaya başlarlar - rektal uygulama ile azaltılabilir ki bu oral ilaç uygulamalarına karşın önemli bir avantajdır. Rektal uygulamanın bir diğer avantajı da absorpsiyonun mide boşalmasından bağımsız olmasıdır ki bu da özellikle üst gastrointestinal sistem hastalıklarında önemlidir.

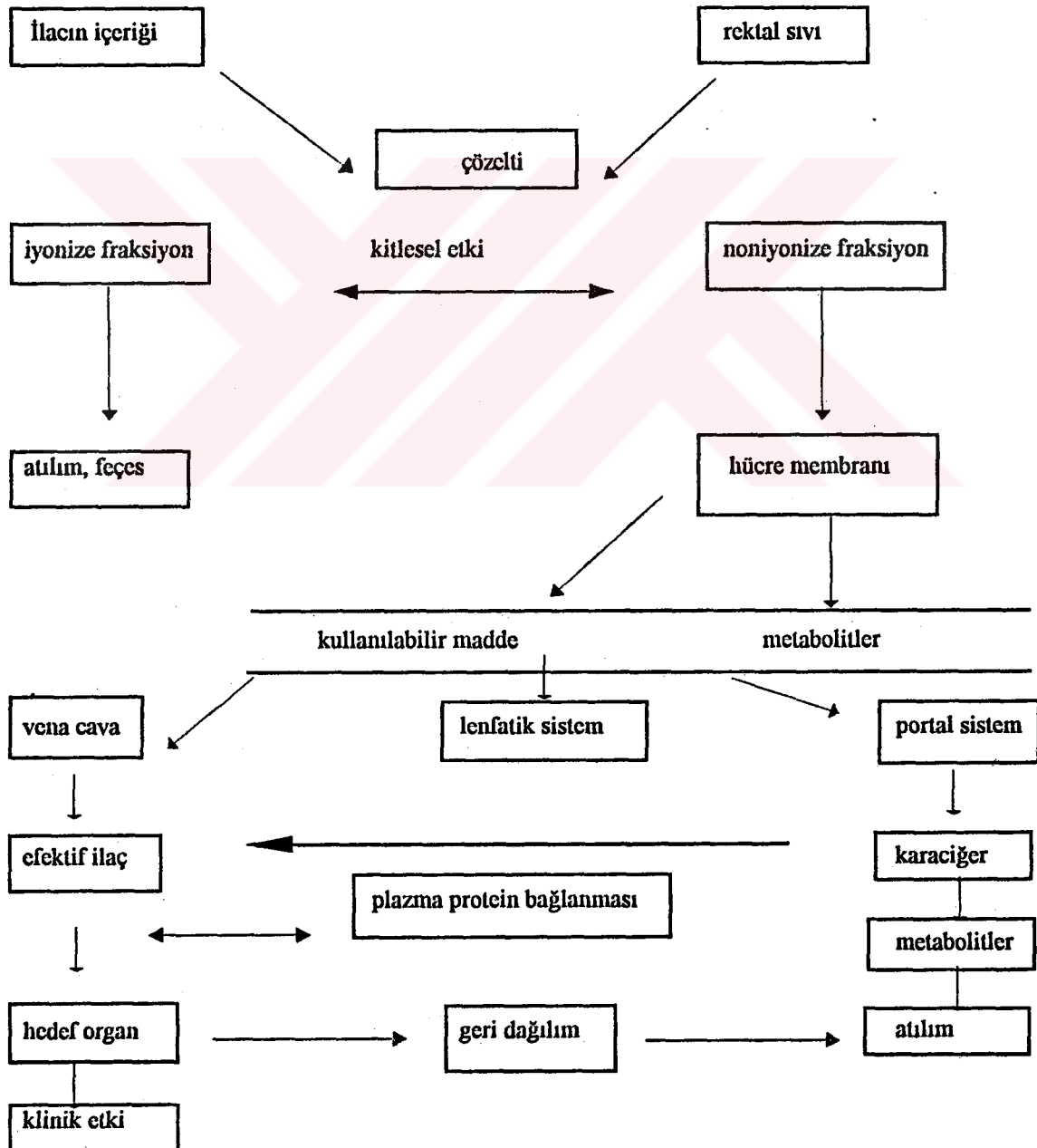
Rektal uygulamanın tarihine kısaca bakılırsa çeşitli hastalıkların tedavisi için tütün dumanının rektuma insuflasyonunu takiben 1847'de ilk kez Pirogoff köpeklerin rektumuna sıvı eter vererek rektal yolla eter anestezisi uygulamıştır. Daha sonraki gelişmeler ile eter buharı çeşitli hortum sistemleriyle yine rektumdan uygulanmaya başlanmıştır. İkinci dünya savaşında

ve Gwathmey premedikasyon amacıyla rektal barbitürat uygulamasını başlatmıştır. 1938’de bu yöntem Weinstein tarafından bazal anestezi amacıyla kullanılmıştır. 1965’de Budd, Orallo ve Eather metoheksitalin rektal uygulanabildiğini göstermişlerdir. (d15)

Günümüzde anestezi uygulamaları çerçevesinde rektal verilen ilaçların spektrumu genişlemiştir ve barbitüratlar, benzodiazepinler, ketamin, kloralhidrat, periferik ve santral etkili analjezikler bu spektrum içinde sayılabilir. Çalışmamızda ayrıca (literatürde klinik amaçlı olarak ilk kez) klonidinin de rektal uygulanması üzerinde durulacaktır

Rektal uygulamanın farmakokinetiği

Rektal uygulanan ilacın biyoyararlanımı çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Rektal uygulanan ilacın farmakokinetiği aşağıdaki şekilde görülmektedir: (Şekil 1)



Şekil 1: Rektal ilaç uygulamasının farmakokinetiği şematik olarak görülmektedir

İlacın şekli

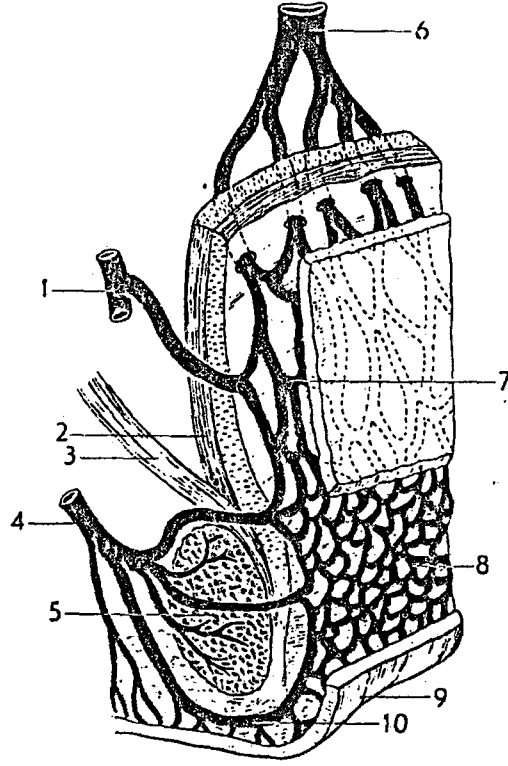
Rektal uygulama için supposituarlar, lavmanlar, emülsiyonlar, suspansiyonlar ve sulu veya yağlı çözeltiler mevcuttur. Sulu çözeltiler en iyi biyoyararlanım özelliğine sahiptir. İlacın yapısı, partiküllerin büyüklüğü, yüzeysel özellikleri, konsantrasyonu ve pKa değeri de önemlidir.

Rektumun anatomi ve fizyolojisi

Rektum 10-20 cm uzunluğunda kollabe ve içi boş bir organdır. Kuboid veya kolumner epitel hücreleri mevcuttur. Epitelde villusların olmaması nedeniyle yüzey alanı (200-400 cm²) mideninkine (1 m²) ve ince bağırsaktakine göre (200 m²) oldukça küçüktür. Bu nedenle ilacın emilimi için mevcut emilim yüzeyi sınırlayıcı bir faktördür.

Beslenmesi pudental ve orta rektal arterlerden kaynaklanan inferior rektal arter ile sağlanmaktadır. Anorektal hat altındaki anal kanal ve hemorroidal pleksus inferior rektal ven ile drene edilir. Rektal sütunlar orta ve inferior rektal venlere drene olur ve inferior ve orta rektal venler ise inferior vena cava'ya drene olarak karaciğerden by-pass yoluyla geçerek first-pass metabolizmasından kurtulur. Superior rektal venler portal sisteme drene olurlar ve buradan absorbe olan ilaçlar first-pass etkiye maruz kalırlar. İlaçların rektal absorpsiyonlarındaki değişkenlikler ilacın hangi miktarlarda hangi sistemden venöz sisteme geçişine bağlıdır. Superior, medial ve inferior rektal venlerle pleksus venozus rektalis oluşmaktadır. Bu venler arasında önemli anastomozlar vardır. Rektal venler arasındaki anastomozlar aracılığıyla kanın akım yönüne göre ilacın karaciğerden geçip geçmeyeceği belirlenir. Böylece prospektif olarak belirlenemiyen bir first pass etkisi görülebilmektedir. Venöz dolaşımdaki anatomik varyasyonlar nedeniyle biyoyararlanım kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. Düşük konsantrasyonlar kullanıldığında volüm daha fazla olduğundan kontakt yüzeyi de daha fazla olmaktadır. Böylece daha iyi absorpsiyon koşulları sağlanmaktadır fakat ilacın portal sisteme geçmesi olasılığı da artmaktadır. Uygulama şekli standardize edilirse farmakodinamik ve farmakokinetik verilerin karşılaştırılması mümkün olur. Bunun için tek tip rektal aplikatör kullanılması önerilmektedir. (Şekil 2)

- 1- v. sakralis media
- 2- tunika mukoza
- 3 m. levator ani
- 4- v. rektalis inferior
- 5- m. sfinkter ani eksternus
- 6- v. rektalis superior
- 7 ve 8 pleksus venozus rektalis
- 9- cilt
- 10- v. marginalis ve pleksus subkutaneus



Şekil 2'de rektumun tunika submukozasındaki venöz pleksusun yapısı görülmektedir.

Töndury G. (1981) Angewandte und topographische Anatomie. Thieme-Stuttgart

Absorbsiyon mekanizmaları

Prensip olarak çözünmüş olan ilacın rektumdan absorpsiyonu için dört mekanizma söz konusudur: difüzyon, filtrasyon, aktif transport ve pinositoz. Klinikte önemi olan difüzyondur ve daha sonra filtrasyon gelmektedir. Absorbe olabilmesi için ilaç hücre membranı yüzeyinde çözelti halinde olmalıdır. Hücre membranını penetre edebilmesinin ön koşulu yağda çözünen bir ilaç olmasıdır. Ancak esas belirleyici dağılım katsayısıdır yani lipofilik faz ile hidrofilik faz halindeki ilaç oranıdır. Hidrofilik ilacın rektumdan absorpsiyonu mümkündür çünkü rektal mukozada hidrofik porlar vardır. Ancak bu porların büyüklüğü moleküler ağırlığı 100 D olan moleküllerle sınırlanmıştır ve böylece ancak belirli maddelerin filtrasyonu mümkündür.

Aktif transport substrata özel ve enerji gerektiren bir mekanizmadır. Üst gastrointestinal sistemde en çok kullanılan mekanizmadır. Pinositoz rektal absorpsiyonda rol oynamamaktadır.

Elektrokimyasal faktörler

İyonizasyon derecesi yağda çözünürlüğün belirleyicisidir. İyonlar normalde yağda çözünmezler. Bu nedenle özellikle lipofil non-iyonize ilaç absorpsiyona uğrar. Henderson-Hasselbach denkleminde göre non-iyonize ilaç miktarı ortamın pH'sına bağlıdır.

Asit yapıdaki bir ilaç için :

$$pH = pKa + \log (\text{iyon} / \text{non-iyon})$$

Bazik yapıdaki bir ilaç için :

$$pH = pKa + \log (\text{non -iyon} / \text{iyon})$$

Böylece absorpsiyonun ortamın pH'sına ve ilacın pKa değerine bağlı olduğu görülmektedir. Çoğu ilaç zayıf asit veya bazdır. Çözünmüş halde olduklarında iyonize ve noniyonize şekilleri arasında bir denge vardır. „pH- partition hypothesis“ ilacın iyonize şekilde kalmasına olanak sağlayan pH değerine sahip olan membran tarafında birikimini açıklamaktadır. Shore ve arkadaşları bu fenomeni 1957' de mide sekresyonları örneğinde tarif etmişlerdir.

„pH partition hypothesis“ genel geçerliliğini rektal absorpsiyonda da göstermektedir. Kakemi ve arkadaşları bazı asidik ve bazik maddelerin rektal absorpsiyonlarının ortamın pH'sıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu hayvan deneylerinde göstermişlerdir. Bağırsakların bazı bölümlerinde bu hipotezden uzaklaşmanın görülmesi o bölümlerde hemen mukoza yüzeyinde oldukça sabit bir pH'sı olan bölgelerin (mikroklima) bulunduğunu tahmin ettirmektedir. Bu „mikroklima'nın“ sabit oluşu lümen içi pH değişikliklerinin oraya salınan tampon maddelerle ortadan kaldırılmasından kaynaklanmaktadır. Erişkin rektumundaki normal pH değerleri 6,8 -7,9 arasındadır. Çocuklardaki ortalama rektal pH değeri 9,6'dır. Bağırsağın kronik enflamasyonlu hastalıklarında pH 6,5 -5,4 değerlerine düşebilmektedir.

Lokal faktörler:

İlaç mukoza hücrelerine girer girmez enzimatik yıkılımı başlar. Mukoza hücrelerine girdikten sonra ilaç veya metaboliti venöz ya da lenfatik yolla dolaşımına devam eder. İlacın lenfatik sistemden transportu sırasında first-pass metabolizması atlanmaktadır. Moleküler ağırlığı yüksek olan ilaçların venöz dolaşıma girmesi zorken lenfatik dolaşıma geçmelerinin moleküler ağırlıklarından bağımsız olduğu ileri sürülmektedir. Böylece ilacın transportunun venöz veya lenfatik yolla oluşu moleküler ağırlığına bağlıdır sonucu çıkarılmaktadır.

Sistemik faktörler:

Dolaşıma giren ilaç proteine bağlanmaktadır. İlacın etki süresi dağılımına, metabolizmasına, atılımına ve redistribüsyon özelliğine bağlıdır.

Klinik uygulama

Tablo1: Rektal premedikasyon için relatif kontrendikasyonlar

-
- 1 yaş altı (metoheksital)
 - zor entübasyon
 - dolu mide
 - rektal uygulamadan sonra sürekli gözlem mümkün değilse
 - cerrahi girişim anus çevresindeyse
 - rektumun inflamatuvar hastalıklarında
 - anal ragadların varlığında
 - sfinkter yetmezliği
 - „ çocuğun işlemleri reddetmesi“
 - (i.v. damar yolu varsa)
-

Konvansiyonel olmayan uygulama yolları

İntranasal uygulama

Burunda olfaktuar fonksiyon daha önemli olduğu halde fizyolojik olarak humidifikasyon, ısıtma ve solunan havanın temizlenmesi gibi fonksiyonları da vardır. Bu fonksiyonlar için nasal vaskülarizasyon mikrovilluslardan zengindir ve geniş bir yüzey alanına sahiptir. Subepitel kapillerler porlu bazal membrana sahiptir. Böylece nasal vasküler yatak sıvılarının ve çözünmüş maddelerin kan damarlarından dokuya ve tersine geçişe olanak sağlayan bir yapıya sahiptir. Nasal vasküler yataktan absorbe olan ilaçlar karaciğerden ilk geçiş etkisinden ve gastrointestinal sıvıların parçalayıcı etkisinden kurtulmaktadır.

İlaçların uygulama şekli (damla veya sprey) absorpsiyonu etkilemektedir. Uygulanan ilaç 10 dk gibi kısa sürede etkisini göstermektedir (43). Etkili emilim için başa çeşitli pozisyonların verilmesi gerekmektedir ayrıca 1 ml'den fazla miktarlarda volüm iritan etki yaratmaktadır. Bu uygulama şekli çocuklar tarafından çok iyi tolere edilememektedir. (45, 32) Anesteziolojik amaçla nasal yolla uygulanan ve üzerinde araştırmalar yapılan ilaçlar şunlardır: midazolam, sufentanil, fentanyl, ketamin, buprenorphin, meperidin, butorphanol ve nalokson. (72, 8)

Oral mukozal uygulama

Oral kavite ilaç uygulaması için kolay ve ağrısız bir yöntemdir. Özellikle bulantı ve kusma nedeniyle oral uygulamayı tolere edemiyen hastalarda sublingual veya bukkal yol tercih

edilebilir. Oral mukoza vaskularizasyondan zengindir ve ince bir epidermis ile kaplıdır. Bağırsaklarla olan ortak özelliği nemli ortam sağlanabilmesidir. Tükürük salgısı hidrasyon sağlayarak mukozal membrandan geçişi kolaylaştırmaktadır ancak çizgili epitel cilde benzer şekilde engel oluşturabilmektedir. Yine tükürükteki bazı maddeler geçirgenliği azaltabilir. Bunlara rağmen noninvazif ve hızla etki gösteren (karaciğerden ilk geçiş etkisi yoktur) bir yol olarak sublingual ve bukkal yol oral yola tercih edilebilir. İlaç emilimi oral kavite içinde farklılıklar gösterir. Dil altı bölgedeki mukoza daha ince ve nemli olduğu için çoğu madde buradan bukkal mukozaya göre daha kolay emilir. Keratinize olmayan bukkal mukoza da keratinize palatal mukozaya göre suya daha geçirgendir. Aşırı salivasyon ve ilaçların likit şekilleri erken yutulmalarına ve gastrointestinal absorpsiyonuna, kötü tada, iritasyona ve tükürülmelerine neden olabilir. Özellikle çocuklarda ilacı yutmadan veya tükürmeden sublingual bölgede veya intrabukkal tutmaları beklenemez. (72, 32)

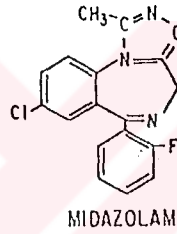


Araştırmada kullanılan ilaçlar hakkında genel bilgiler

Midazolam

Fizikokimyasal özellikleri

Midazolam hidroklorür bir 1,4 benzodiazepin derivativesidir. 1,2 pozisyonuna giren bir imidazol halkası ile diğer enjekte edilebilen benzodiazepinlerden ayrılmaktadır. Bu imidazol halkası baziktir ve 6,15 olan pKa'sı nedeniyle hidroklorik-, maleik- ve laktik asit ile suda çözünebilen tuzların oluşmasına olanak sağlar. Ortamın pH'sı 4'ün altındaysa diazepin halkası 4, 5 arasından açılır ve suda çözünebilen stabil yapı halini alır. pH 4'ün üstündeyse, vücut içinde olduğu gibi, diazepin halkası kapanır ve artmış lipofilik özelliği olan bir molekül haline gelir. Fizyolojik pH'da artmış lipofilitte ilacın hızla serebrospinal sıvıya geçmesine olanak sağlar ve böylece farmakolojik etkiler de hızla ortaya çıkar. (33, 61, 58) (Şekil 3)



Şekil 3'de midazolamın kimyasal yapısı görülmektedir

Suda çözünebilen ilk benzodiazepin olması nedeniyle midazolamın klinik pratikteki yeri önemlidir. Benzodiazepinler cerrahi girişimden önce premedikasyon amacıyla, anestezi indüksiyonunda veya lokal anestezi uygulamalarında sedatif ajan olarak kullanılmaktadırlar.

Etki mekanizması

Diazepam ve lorazepam gibi midazolamın da anksiyolitik, sedatif, hipnotik, antikonvülsan, miyorelaksan ve amnestik özellikleri vardır. Benzodiazepinlerin etkisi artmış GABA-erjik sinaptik iletimle ilişkilidir. Memeli beyinde, GABA major bir inhibitör nörotransmitterdir. GABA reseptörlerinin anatomik dağılımı benzodiazepin reseptörleriyle paralellik göstermektedir. Diğer benzodiazepinler gibi midazolam da muhtemelen sinaptik düzeyde etki ederek GABA-erjik sinaptik inhibisyonu arttırmaktadır. Midazolam ayrıca GABA'nın reuptake'ini inhibe ederek nöronal sinapslarda birikmesine neden olur. Nöronal sinapslarda GABA fazlalığı ise anestezi oluşturmaktadır. Benzodiazepinler ayrıca beyin ve spinal kordda

glisin reseptörlerine affinite gösterirler. Anksiyolitik ve miyorelaksan etkinin bu yolla olduğu düşünülmektedir. İntratekal veya epidural uygulandığında midazolamın antinosiseptif özelliği olduğu görülmektedir. Bu da GABA aracılığıyla olabilmektedir çünkü GABA'nın analjezik özellikleri vardır. (33, 61, 58)

Farmakokinetik

Midazolam diazepam göre 2 - 4 kez daha potenttir. Midazolam oral uygulamadan sonra hızla ve tümüyle absorbe olmaktadır fakat biyoyararlanım sadece %31-72 arasındadır. Çünkü ilk geçiş etkisi nedeniyle karaciğerden fazla miktarlarda çekilmektedir. Ancak yemekten 1 saat sonra verildiğinde midazolamın emilimi azalmaktadır. Emildikten sonra ise pik plazma konsantrasyonları genelde 15 - 50 dk sonra elde edilmektedir. Oral yolla karşılaştırıldığında midazolamın intramüsküler emiliminin daha iyi olduğu söylenmektedir ve ortalama biyoyararlanım % 91 'dir. İntravenöz uygulamada etki hızla görülmektedir, çünkü ilaç yüksek lipofiliteye sahiptir. İv uygulamadan sonra kirpik refleksinin kaybolma süresi 30 - 97 saniyedir. Yapılan çalışmalarda rektal uygulamadan sonra maksimal plazma düzeylerinin 12,5 dakikada oluştuğu ve 7,5 dakika içinde de anlamlı midazolam düzeylerinin ölçülebildiği gösterilmiştir. (28, 35, 34, 30, 43)

Lorazepam gibi midazolamın da kısa distribüsyon yarı-ömrü vardır ve plazma konsantrasyonu-zaman-eğrisi biekspansiyeldir. Diğer benzodiazepinler gibi midazolam belirgin olarak plazma proteinlerine, özellikle de albumine bağlanır ve sadece % 3- 6'sı bağlanmamış olarak kalır. Sadece serbest ilaç kan-beyin bariyerini geçebildiği için proteine bağlanmadaki değişiklikler verilen ilaç dozuna alınan yanıtı etkileyebilirler ve beklenemeyen sonuçlara neden olabilirler. Midazolamın total vücut klirensi yüksektir ve diğer benzodiazepinlerinkini geçer. Midazolamın total metabolik klirensinin yaklaşık % 50'si hepatik kan akımıyla olduğu için eliminasyon hepatik perfüzyondaki değişikliklere duyarlıdır. Hepatik ekskresyon oranı 0,3 - 0,7 arasında olup diğer benzodiazepinlere göre daha yüksektir. (33, 61, 58, 44)

Metabolizma

Midazolam primer olarak mikrozomal oksidasyon yoluyla karaciğerde metabolize olmaktadır. İhmal edilebilir miktarlarda da değişmeden idrarla atılır. Esas metaboliti farmakolojik olarak aktif olan α -hidroksi-midazolamdır. Ancak bu metabolitin aktivitesi genel farmakolojik etkiye katkıda bulunmamaktadır çünkü hızla konjuge edilerek inaktif ürünlere dönüştürülmektedir. Midazolamın % 50 - 70'i konjuge α -hidroksi metaboliti olarak 24 saat içinde idrarla atılmaktadır. Bu metabolitin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. Lorazepam ve diazepam ile karşılaştırıldığında midazolamın eliminasyon yarı-ömrü çok kısadır. Lipofilitesinin, metabolik klirensinin yüksek oluşu ve kısa terminal yarı-ömrü etki süresinin de kısa olmasıyla

sonuçlanmaktadır. Anesteziye kullanıldığı gibi tek doz bolus enjeksiyondan sonra midazolamın santral sinir sistemi etkileri ilacın beyinden periferik dokulara hızlı redistribüsyonu nedeniyle hızla ortadan kalkmaktadır. Eliminasyon yarı-ömrü multiple doz uygulamalarından sonra daha önemli bir rol oynamaktadır. (33, 61, 58, 44)

Plazma konsantrasyonları ve klinik etki arasındaki korelasyon

Midazolamın plazma konsantrasyonları ile sedatif ve psikomotor etkileri arasında pozitif bir korelasyon vardır. Minimum efektif plazma konsantrasyonu 20 - 80 ng/ml arasında gösterilmiştir. 80 ng/dl üzerindeki konsantrasyonlarda sedasyon, kas gevşemesi, ataksi ve amnezi gözlenmektedir. 100 ng/dl üzerindeki konsantrasyonlarda uyku başlamaktadır. (33, 61) Pik plazma konsantrasyonları 10 - 40 mg oral uygulama ve 0,15 mg/kg iv uygulamadan 30 dk sonra oluşmaktadır. (33) 0,5 mg/kg rektal uygulamadan sonra plazma konsantrasyonları 80 ng/dl üzerinde olup pik plazma düzeyi de 12,5 dk'da oluşmaktadır (35, 28, 54, 34, 43) Nazal (0,2 mg/kg) uygulamadan sonra 10 dk içinde plazma konsantrasyonları 180 ng/dl üzerinde olup im, veya oral uygulamadan (0,2 mg/kg) 30 dk sonra oluşan konsantrasyonlarına benzer düzeyde olmaktadır. (43)

Serebral etkileri

Midazolam doza bağlı olarak serebral oksijen metabolik hızını ($CMRO_2$) ve serebral kan akımını (CBF) azaltmaktadır. Bu özelliği nedeniyle midazolamın serebral hipoksiden koruyucu etkisi olduğu ve artmış kafa içi basıncı veya bozulmuş intrakranial kompliyans durumlarında yararlı olabileceği düşünülmektedir. Midazolamın bu koruyucu etkisi diazepamı üstündür ancak pentobarbitale üstünlüğü yoktur. (33, 61, 58)

Solunum sistemine etkileri

Midazolam solunum depresyonu yapabilmektedir. Bu etkinin santral olduğu düşünülmektedir. Doza ($> 0,15$ mg/kg) ve iv enjeksiyon hızına bağlı olarak apne de gelişebilmektedir ancak bu etki daha çok opiyatlarla kombine edildiğinde ortaya çıkmaktadır. (33, 61, 58)

Kardiovasküler sisteme etkileri

Midazolamın kardiovasküler farmakolojisi direkt ve indirekt (refleks) aktivite şeklindedir. Sistemik vasküler rezistansta (SVR) azalma, venodilatasyon ve portal akımda geçici değişiklik nedeniyle venöz dönüş azalmaktadır. Kan basıncındaki düşme barorefleksi aktive ederek kalp hızını ve kontraktiliteyi artırır ve splanknik ve diğer kan volümlerinin santral dolaşıma aktarılmasına neden olur. Hemodinamik değişiklikler midazolamın indüksiyonda iv yolla

kullanılması sırasında daha belirgin olmaktadır. (33, 61, 58, 45)

İstenmeyen etkiler, kontrendikasyonlar

Midazolamın hemen hemen hiç yan etkisi yoktur. Tek başına kullanıldığında bulantı, kusmaya neden olmaz. Diğer benzodiazepinlerle bildirilen venöz iritasyon ve tromboflebit gibi lokal venöz komplikasyonlar midazolamla görülmemektedir. Güvenirlik sınırları oldukça yüksektir. Allerjik reaksiyonlar veya adrenal supresyon bildirilmemiştir.

Amnestik, sedatif veya solunum depresyonu etkileri istenmeyen derecede ve sürede olduğunda spesifik benzodiazepin reseptör antagonisti (flumazenil) ile antagonize edilebilir. (33, 61, 58, 45, 29)

Klinik kullanımı

Anestezi indüksiyonu ve idamesi

İndüksiyon ajanı olarak midazolam uyku ve amnezi oluşturur ancak analjezik etkisi yoktur. Ekipotent dozlarda kullanıldığında (kirpik refleksi kaybolana kadar) tiopentalin etkisinin % 50 -100 daha hızlı olduğu gösterilmiştir. İdamede kullanıldığında yeterli anestezi oluşturmak amacıyla opiyatlar veya inhalasyon anestetikleriyle kombine edilmelidir. Hipnotik ve amnestik etkileri bir çok iv ajandan üstün bulunmuştur. (33, 61, 58)

Premedikasyon

Genel veya rejyonal anestezi uygulamalarından önceki premedikasyon ile esas amaç anksiyoliz oluşturmaktır. Bazı hastalarda preoperatif amnezi istenilen bir etkidir. İdeal bir premedikasyon ajanı ile sersemlik oluşmamalıdır. Farmakolojik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle midazolam iyi bir premedikasyon ajanıdır ve bu amaçla çok çeşitli yollardan uygulanabilmektedir. (33, 61, 58, 44)

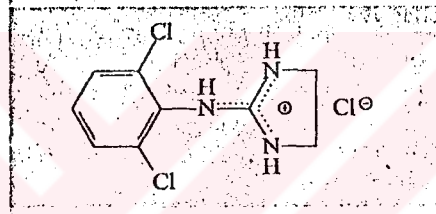
Sedasyon

İdeal bir sedatif-hipnotik ajanın sakinleştirici, analjezik, sedatif, amnestik ve öforik etkisinin olması istenir. Öksürük ve öğürme reflekslerini baskılamalı, laringospazmı önlemeli ve hastada fazla santral sinir sistemi depresyonu yapmıyarak kooperasyonunu bozmamalıdır. Bu etkilerden derlenme dönemi de kısa olmalı, artık etki görülmemelidir. Analjezik etkisi olmamakla birlikte, midazolam yukarıda sayılan özelliklerden bir çoğunu yerine getirebildiği için fentanyl veya ketamin gibi güçlü analjezik-anestetiklerle kombine edildiğinde ideal sedatif ajan olma özelliğine çok yaklaşmaktadır. (33, 61, 58, 44, 78)

Klonidin

Fizikokimyasal yapısı

Klonidin bir imidazolin derivativesidir ve serbest baz veya protonlu olarak bulunmaktadır. Diğer imidazolin deriveleri gibi alfa-sempatikomimetik ve vazokonstrüktör olarak sentez edildiği halde yapılan klinik incelemelerde yan etki olarak şiddetli hipotansiyon gözlemiştir. Santral inhibitör α -reseptörleri üzerinden sempatikolitik etkisi olduğu gösterilince 60'lı yılların ortasında klonidin (Catapresan) antihipertansif olarak piyasaya çıkarıldı. Daha sonraları opiyat ve alkol abstinens sendromunun tedavisinde kullanılmış ve son yıllarda da anestezi uygulamalarında sistemik, peridural veya intratekal yollardan ağrı tedavisinden premedikasyona kadar çeşitli endikasyonlarda kullanılabilirliği gündeme gelerek bu ilaca ilgi yeniden uyanmıştır (68)(Şekil 4).



Şekil 4 'de klonidinin kimyasal formülü görülmektedir

Etki mekanizması

Klonidin lipofilik bir alfa-adrenoseptör agonistidir ve kan-beyin bariyerini hızla geçebilmektedir. Diğer imidazolin derivelerinin tersine klonidinin α_2 -reseptörüne afinitesi α_1 -reseptörlerine göre 200 kez daha fazladır. (72, 68, 6, 60)

α_1 -adrenoseptörler sempatik innervasyonlu organların postsinaptik hücrelerinde lokalizedir ve damarların düz kasında konstrüktör etkiden sorumludurlar. α -adrenoseptörler postganglioner sempatik nöronların noradrenalin salan presinaptik uçlarında bulunurlar. Klonidin gibi α -agonistler presinaptik α -adrenoseptörler üzerinden negatif feed-back mekanizmasıyla noradrenalin salınımını inhibe ederek endorganlarda sempatik etki oluşmasını önlerler. α -adrenoseptörler santral sinir sistemi içindeki nöronlarda postsinaptik olarak, spinal arka boynuz nöronlarında ve ektranöronal hücrelerde de gösterilmiştir. Yapılan son araştırmalarda α -adrenerjik reseptörlerinin

olarak, spinal arka boynuz nöronlarında ve ekstrasöronal hücrelerde de gösterilmiştir. Yapılan son araştırmalarda α -adrenerejik reseptörlerinin presinaptik veya postsinaptik, eksitatör veya inhibitör olabileceği ve çeşitli ikinci haberci sistemlerini aktive edebilecekleri ileri sürülmektedir. Farmakolojik ve moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak son olarak α -adrenerejik reseptörlerinin en az üç izotipi tanımlanmıştır. (6, 60, 68, 72) (Aşağıdaki tabloda α_1 ve α_2 -reseptörlerinin dağılımı ve fonksiyonları görülmektedir.)

Tablo 2: α_1 ve α_2 -adrenoseptörlerin dağılımı ve fonksiyonları

α_1 -adrenoseptörler		α_2 -adrenoseptörler	
Bulunduğu yer	Fonksiyon	Bulunduğu yer	Fonksiyon
Postsinaptik		Presinaptik	
Arteriyol düz kası	Kontraksiyon	Noradrenerjik nöron	Noradr. salınımı azalır
Bronşiyal düz kası	+	Postsinaptik	
		SSS deki nöronlar	Aktivite azalır
Sfinkterler	+	Ekstrasöronal hücreler	
		Yağ hücreleri	Lipoliz azalır
Uterus	+	Pankreas B hücreleri	İnsülin azalır
m.dilator pupilla	+	Trombosit	Agregasyon artar

Sedasyon etkisi

Bu etkinin mekanizmasının santral α -adrenoseptörler ile, özellikle locus coeruleusdakilerle etkileşme şeklinde olduğu düşünülmektedir. Locus coeruleusda yüksek oranda noradrenalin depolamış nöronlar bulunmaktadır ve buradan serebral kortekse, serebellar kortekse, hipokampus, talamusa, hipotalamusa ve medulla spinalise projeksiyon olmaktadır. Klonidin inhibitör α -adrenoseptörler üzerinden locus coeruleusdan çıkan noradrenerjik nöronların aktivitelerini baskılamaktadır ve bu şekilde diğer beyin bölgelerindeki fonksiyonların da hafif baskılanmasına neden olmaktadır. (4, 6, 7, 9, 11, 36, 38, 50, 60, 68, 72, 77)

Sempatikoadrenerejik reaksiyonları hafifletici etkisi

Güvenilir endokrin stres parametreleri adrenalin, noradrenalin, ADH, ACTH ve kortizoldür. Klinik olarak ortalama arter basıncı ve nabız periferik stres parametreleridir. Klonidin

Klinik olarak ortalama arter basıncı ve nabız perioperatif stres parametreleridir. Klonidin sempatik sinir sistemi aktivitelerini baskılayarak aşırı artmış sempatikoadrenerjik stres yanıtı baskılayarak hipertansiyon ve taşikardi gibi stresin olumsuz vejetatif-hemodinamik semptomlarının ortaya çıkmasını önleyebilmektedir. Klonidinın antisempatikotonik etkilerinin temelinde santral postsinaptik α -adrenoseptörlere afinitesi yatmaktadır. (72, 68, 6, 60, 70, 49, 51, 17, 20, 23, 71, 15, 18, 14)

Analjezik etkisi

Antinosiseptif etki daha çok α_2 -agonistik reseptör etkilerinden kaynaklanmaktadır çünkü bu etki α -adrenoseptör blokerleri ile ortadan kaldırılabılırken naloksan ile ortadan kaldırılamamaktadır. Opiod reseptörlerle ilgili bir etki mekanizması söz konusu değildir. Spinal etki mekanizması olarak klonidinın medulla spinaliste substantia gelatinozada ağrı iletiminde inhibitör yolları aktive eden α_2 -adrenoseptörlere bağlanması ileri sürülmektedir. Bazı otörlere göre de klonidinın bu analjezik komponentinin supraspinal etkilerine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. α -adrenerjik agonistler ile opioidler ve lokal anestetikler arasında sinerjistik ve additif analjezik etki olduğu gösterilmiştir. (72, 68, 6, 60, 53, 69, 47, 52)

Anestetik ihtiyacını azaltıcı etkisi

Deneysel çalışmalarda anestetik ihtiyacı ile santral noradrenerjik iletim arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Azalmış santral noradrenalin konsantrasyonlarında anestetik ihtiyacı azalmıştır. Bunun santral postsinaptik α -adrenoseptörler aracılığıyla olduğu ve merkez olarak locus coeruleusun rol oynadığı düşünülmektedir. (72, 68, 6, 60, 7, 20, 23, 36)

Farmakokinetik

Oral yolla uygulanan klonidin iyi absorbe olmaktadır ve bioyararlanımı yaklaşık % 100'dür. Pik plazma konsantrasyonları oral dozdan 1 - 3 saat sonra görülmektedir. Eliminasyon yarı ömrü 6 - 24 saattir ve ortalama 12 saat olarak kabul edilmektedir. Plazma klonidin düzeyleri ile farmakolojik etkileri arasında korelasyon vardır. Günümüzde α_2 -agonistler parenteral, peridural, intratekal, transdermal ve rektal yolla uygulanabilmektedir. Parenteral uygulamadan sonra klonidin konsantrasyonları biekspansiyon olarak azalmaktadır, hızlı distribüsyon olmaktadır (yarı ömrü 5 - 10 dk) ve yavaş elimine olmaktadır (8 - 12 saat). 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ epidural klonidin uygulamasından sonra maksimal plazma konsantrasyonları 5 -120 dk sonra elde edilmektedir. Plazmadan eliminasyon yarı ömrü iv uygulamadaki gibi, 12 ± 7 saattir. BOS'daki yarı ömrü yaklaşık 80 dk'dır. Maksimal plazma ve BOS düzeyleri uygulamadan 30 dk sonra oluşmaktadır ve maksimal BOS düzeyleri plazma düzeylerinin 100-200 katıdır. Rektal uygulamadan sonra maksimal plazma konsantrasyonları 50 dk sonra oluşmakta ancak

klirik olarak etkili düzeyler 10 dk sonra oluşmaktadır. Rektal uygulamadan sonra eliminasyon yarı ömrü 12,5 saat ve biyoyararlanım yaklaşık % 95 bulunmuştur. (72, 60, 41, 25)

Metabolizma

Total vücut klirensinde böbreklerin katkısı vardır ve ilaç değişmeden böbreklerden atılmaktadır. Uygulanan dozun yaklaşık yarısı değişmeden idrarla atılmaktadır ve bu nedenle böbrek yetmezliğinde yarı ömrü uzayabilir. (57, 25)

Sistemlere etkisi

Kardiovasküler sisteme etkisi

Presinaptik α_2 -adrenoseptörlere afinitesinden dolayı klonidin postgangliyoner sempatik nöronlardan noradrenalin salınımını azaltarak periferik vasküler rezistansı ve dolayısıyla kan basıncını düşürür. Ancak kan basıncını düşürücü etkisi esas olarak santral sinir sistemi üzerinden olmaktadır. Nucleus tractus solitariideki postsinaptik α_2 -adrenoseptörlerin klonidin ile stimüle edilmesi bulbustaki dolaşım merkezlerinin baskılanmasına ve vagal çekirdeklerin uyarılmasına neden olur, sempatik tonus azalır ve aynı zamanda vagal refleks aktivite artar. Hipotansiyon; Hipertonik hastalarda klonidine bağlı hipotansiyon daha sık görülmektedir. Diğer risk faktörler arasında mevcut hipovolemi, klonidinin dozu ve uygulama şekli de sayılabilir. İntratekal uygulamadan sonra kan basıncındaki düşme peridural uygulamaya göre daha fazla olmaktadır ve en az hipotansiyon sistemik uygulamadan sonra görülmektedir. Bradikardi; α_2 - agonistlerin sinoatrial düğümü baskılayıcı etkileri vagal tonus artışı nedeniyle. Klonidin ile sık grlen bradikardi genelde tıbbi tedavi gerektirmez. Önceden mevcut bradikardisi olanlarda, kardiak iletim bozukluğu olanlarda veya iletimi bozan ilaç tedavisi altında olanlarda ağır bradikardiler görülebilir ve parasempatolitiklere iyi yanıt alınır. (72, 68, 6, 60, 57, 22, 39, 25)

Solunum sistemi üzerine etkileri

Yapılan kontrollu klinik çalışmalarda yüksek doz uygulamalarına rağmen solunum depresyonu gösterilememiştir. (68, 6, 60) Klinik gözlemlere göre de spontan solunumda etkilenme görülmemiştir. (5) Klonidinin opioidlerle kombinasyonunda da opioidin solunum depresyonu etkisinin artmadığı görülmüş. (72, 68, 6, 60, 5)

Hormonal etkileri

α_2 -adrenerjik agonistler stresse bağı ACTH salınımını ve dolayısıyla kortizol sentezini beyinde direkt mekanizmayla azaltabilirler.

α_2 -adrenerjik agonistler pankreas adacık hücreleri üzerine etki ederek insulin salınımını inhibe edebilirler ve bu nedenle α_2 -adrenerjik antagonistlerinin diabetes mellitusun tedavisindeki yeri araştırılmaktadır. Ancak α_2 -adrenerjik agonistlerinin diabetik hastadaki glisemik kontrolü ve postoperatif hiperglisemik yanıtı etkilemediği gösterilmiştir.

α -adrenerjik agonistler büyüme hormonu salınımını arttırmaktadırlar ve hipofizin büyüme hormonu salınımıyla ilgili tanısal testlerinde kullanılmaktadırlar. Bu etkileri geçicidir ve klinik önemi yoktur.

α_2 -adrenerjik agonistler santral ve periferik mekanizmalarla dolaşan norepinefrin ve epinefrin miktarlarını azaltmaktadırlar. Beyin sapı ve spinal kord üzerindeki etkileri ile santral olarak sempatik aktiviteyi azaltmaktadırlar. Periferik olarak da klasik presinaptik otoinhibitör α_2 -adrenerjik reseptörleri uyararak norepinefrin salınımını azaltırlar. (72, 6)

Diğer etkileri

α_2 -adrenerjik reseptörler trombosit agregasyonu yaparlar ve diğer ajanların da agregatör etkilerini arttırlar.

α -adrenerjik agonistler termoregulator yanıtları, üşüme-titreme (shivering) dahil etkilemektedirler. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. İnsanlarda postoperatif shivering insidansının % 95 azaldığını gösteren çalışmalar var. (72, 68, 6)

Kontrendikasyonlar

Klonidin anestezi kullanımı için kontrendikasyonlar:

- Hipovolemi
- Hipotoni
- Bradikardi

Kardiak ritm bozuklukları (AV-Blok, Sick Sinus Sendromu)

Klinik uygulama

Premedikasyon

Klonidin ile premedikasyon (po,im,iv,transdermal,rektal) uygulanan doza göre tatmin edici sedasyon sağlamaktadır ancak anksiyolitik potansiyeli zayıftır. Premedikasyonda verilen

klonidinin anestezi indüksiyonunda ve idamesinde kullanılan ajanların doz ihtiyacını azalttığı ileri sürülmektedir. Ayrıca endotrakeal intübasyon sırasındaki kan basıncı ve nabız artışlarının premedikasyonda kullanılan klonidin ile baskılanabildiği de gösterilmiştir. Premedikasyon için kullanılan dozlar (2,5 - 5,0 µg/kg) değişmektedir. Oral premedikasyonun anestezi indüksiyonundan en az 60-120 dk önce uygulanması gerekmektedir. (72, 68, 6, 60, 53, 5, 70, 51, 75, 4, 15, 18, 11, 77, 9, 50) Çocuklarda yapılan bir çalışmada rektal yolla uygulanan klonidinin indüksiyondan 20 dk önce uygulanmasının yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.(41)

Rejional anestezide

Rejional anestezi uygulamalarında lokal anestetiklerin klonidin ile kombinasyonu konvansiyonel monoterapiye veya adrenalin ilavesine değişik bir alternatif oluşturmaktadır. Hipotansiyon ve bradikardi gibi istenmeyen etkiler yönünden yakın takip edilerek uygulanmalıdır. Sedatif etkisi rejional anestezide istenen bir etkidir. Sürekli infüzyon uygulandığında daha az yan etki ile daha iyi analjezi elde etmek mümkündür. (72, 68, 53)

Postoperatif üşüme - titreme (shivering) tedavisinde

Erken postoperatif dönemde sık gözlenen ve hasta için hoş olmadığı gibi oksijen tüketimini de arttıran shivering premedikasyonda veya intraoperatif verilen klonidin ile önlenabilmektedir. (72, 68, 39)

Postoperatif ağrı tedavisi

Son zamanlarda yapılan bir çok çalışmada klonidinin iyi analjezik etkiye sahip olması ve opioidlerle görülen solunum depresyonu yan etkisinin olmaması nedeniyle postoperatif analjezide kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Bu amaçla peridural, intratekal veya sistemik yolla uygulanabilmektedir. Peridural uygulamalarda 400 µg üzerindeki bolus dozlar ve ardından 20/40 µg/kg/h sürekli infüzyon uygulamaları etkili bulunmuştur. Sistemik uygulamalar da bolus doz ve infüzyon kombinasyonu şeklinde önerilmektedir. Özetlenecek olursa hem peridural hem sistemik uygulamada analjezik etki doza bağımlıdır. Postoperatif analjezi için rutin sistemik uygulama ise, etkinin kısa sürmesi ve yan etkilerin ortaya çıkabilmesi bakımından önerilmemektedir. (72, 68, 6, 60, 69, 47)

Kronik ağrıların tedavisinde

Opioidlere tolerans gösteren tümör ağrılarında klonidin tedavisi endikasyonu vardır. Ayrıca sempatik refleks distrofi veya deafferensiyasyon ağrılarında ve araknoidit tedavisinde de kullanılabilmektedir. (68, 6, 60, 52)

Alkol abstinens sendromunda

Kronik alkol veya opiyat kullanımında locus coeruleus etrafındaki adrenerjik nöronların aktivitelerinde azalmayla birlikte postsinaptik alfa reseptörlerde „upregulation“ olmaktadır. Abstinens durumunda bu nöronlarda hiperaktiviteyle birlikte locus coeruleusda aşırı noradrenalin salınımı söz konusudur. Klonidin locus coeruleusdan noradrenalin salınımını azaltarak bu aşırı stimülasyonu baskılayabilmektedir. Bu amaçla kullanıldığında 50 ml NaCl içinde 0,6 mg klonidin sulandırılıp 2 - 10 ml/h iv perfüzyonla uygulanmalıdır. (68, 6, 60)

Çocuklarda ağrıya yaklaşım

Ağrının fizyolojisi

Akut ağrı, nosiseptör olarak bilinen kapsüle olmayan sinir uçlarının mekanik, termal veya kimyasal uyarısıyla meydana gelmektedir. Bu nosiseptörler cilt, kas, periost, pariyetal periton ve visserlerde bulunmaktadır. Ağrı oluşturan uyarılar hızlı ileten miyelinli A-delta lifleriyle ve daha yavaş ileten miyelinli olmayan C lifleriyle iletilirler. A-delta ve C lifleri spinal kordun arka boynuzundaki substantia gelatinosada sinaps yaparlar. Bu afferent sinir lifleri substans P salınımına veya ağrının diğer nöromediatörlerinin salınımına neden olurlar. Ağrılı uyarılar spinotalamik veya diğer yollarla arka boynuzdan talamusa oradan da serebral kortekse iletilirler. Nosisepsiyon, talamus ve beyin sapından orijin alan descendan inhibitör yollarla inhibe edilmektedir. Buradan norepinefrin, serotonin, gama-amino-butirik asit, glisin ve enkefalin gibi inhibitör nörotransmitterler salgılanmaktadır. Bunlar substans P ve diğer eksitator nörotransmitterlerin arka kökte ağrılı uyarıların ascendan iletimini sağlamalarını bloke ederler.

Yukarıda ağrı ile ilgili anlatılan anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal olayların hepsi yenidoğan döneminde de söz konusudur. Ağrı iletimi ile ilgili yollar 30. gebelik haftasında tam olarak gelişmiştir. Yenidoğanın sinir sistemi ağrılı uyarıyı bloke etmede daha az efektif olabilir çünkü erişkinle karşılaştırıldığında ağrılı uyarılar için daha geniş reseptör alanları, substans P için daha fazla reseptör ve daha az gelişmiş inhibitör yollar vardır. Bu da küçük hastaların daha büyük hastalara göre ağrıya daha az dayanıklı olduğunu göstermektedir.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneğinin tanımına göre „*ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan veya böyle bir hasar gibi tanımlanan, nahoş bir duyuşal deneyimdir*“.

Her birey hayatının erken dönemlerinde ağrı ile ilgili deneyimler edinmeye başladığı için her ağrıda bir de subjektif komponent vardır. Ağrı tedavisinin genelde ve özellikle de çocuklarda yetersiz olduğu bilinmektedir. Eğer tedavi edilse bile çocuklardaki ağrı tedavisi uygulanan ilacın türü, dozu ve sıklığı yönünden erişkindeki kadar sınırları zorlayıcı olmamaktadır. Bunun nedeni bağımlılık yaratmaktan, solunum depresyonundan çekinmek

olduğu gibi çocukların ağrıya daha dayanıklığı olduğunu düşünmek gibi yanlış bir düşünce de kaynaklanmaktadır. (42)

Ağrının değerlendirilmesi çocuklarda erişkinlere göre hiç şüphesiz daha zordur ancak artık en immatür yenidoğanın bile 25. gestasyonel haftadan itibaren ağrıyı algılayabildiği ve vejetatif reaksiyonlarının daha büyük çocuklardakine benzer olduğu da kabul edilmiş ve kanıtlanmıştır. Ağrının her zaman bir de subjektif yönü vardır ve davranışsal ve kognitif becerilerin gelişme derecesiyle ilişkilidir. Çocuklardaki ağrı reaksiyonunun değerlendirilmesinde Izard'ın ağrıyı üç komponente ayıran sınıflandırması (56) çok yararlı olmaktadır:

1. Fizyolojik etkilenme (nabız hızı, kan basıncı, solunum sayısı, parsiyel oksijen basıncı terleme, plazma endorfin ve kortizol düzeyleri gibi objektif parametrelerle değerlendirilebilir)
2. Davranış
3. Kognitif komponent

Çocuklarda ağrının araştırılması ve yorumu için çocuğun sensorimotor ve kognitif gelişmesine göre çeşitli seçenekler vardır.

Yenidoğanlarda bile (ilk bir ay) ağrıya karşı savunma reaksiyonları veya farklı yüz ifadeleri gözlenebilmektedir. Ayrıca ağlamanın analizinden veya fizyolojik stres parametrelerinden de ağrı ile ilgili bilgi edinmek mümkün.

1-4 aylık dönemde ağrıya reaksiyon olarak uzun süren ağlama ve belli bir amaca yönelik olmayan aktivite artışı gözlenebilir.

4-8 aylık dönemde buna ilaveten çevresel faktörlerden etkilenme söz konusu olur (beyaz önlük gibi)

7-9 aylık dönemde ağrılı işlemler önceden hissedilmeye başlanır ve beklenen ağrıdan kaçınma davranışı gösterilir.

1,5 - 2 yaş arasında çocuklar hastalık nedeniyle olan ağrı ile dışardan oluşturulan ağrıyı ayırdedebilmeye başlarlar. Bu dönemdeki çocuklar ayrıca ağrının kaynağını merak ederler, ağlama süreleri daha kısadır ve ağrıdan kaçınmaya yönelik hedefli hareketler yaparlar.

2 -4 yaş arasındakiler henüz ağrı ile hastalık arasında bağlantı kuramazlar. Ağrının projeksiyonu genelde abdomen ve baş bölgesine olmaktadır.

7 yaşına kadar ağrının nedenleri ve çevresel koşullar ayırdedilemez.

4 - 7 yaş arasında çocuklar çeşitli ağrı durumları ile çeşitli sembolleri ve renkleri özdeşleştirmeye başlarlar.

7 - 10 yaş arasında (ağrılı) bir hastalığın eksternal nedenleri ile internal sonuçları arasındaki farkı bilinir ve artık ağrının vücuda özel olduğu anlaşılır ve altında çeşitli duygular yatmaktadır.

11 yaşın dan itibaren çocuklar da erişkinler gibi ağrıyı fiziksel, psikik ve fizyolojik terimlerle tarif edebilirler.

Çocuklarda klinik ağrı ölçüm yöntemlerinin amacı çocuğun zevk aldıklarına getirilen kısıtlamaları da içerecek şekilde ağrının tarif edilebilmesidir. Ancak bu şekilde yapılan ağrı değerlendirilmesi ile ağrıya yönelik tedavi olumlu yönde etkilenebilir.

3 - 5 yaştaki çocuklar ağrılarını verbal olarak ifade edemezler daha doğrusu tam tanımlayamazlar ve bu nedenle başkalarına ait gözlem skalaları gerekli olmaktadır (anne-baba, doktor, hemşire gibi). Günümüzde bir çok değerli yöntem vardır. Örneğin Johnston ve Strada veya Grunau ve Craig yöntemleri 1 yaşına kadar olan çocuklar için anlamlıdır. Pothmann'ın dışardan gözleme dayalı Rating skalası ve 2 - 6 yaş grubu için olan Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) da değerli skalalar arasındadır. 2 - 3 yaştan itibaren renkler tanınmaya başlanır ve bu dönemde duygular renklerle de ifade edilebileceğinden en yoğun ağrı belirtisinin kırmızı olduğu renkli ağrı skalaları da kullanılabilir. Daha büyük çocuklarda ağrının değerlendirilmesi için çocukların kendilerinin işaretleyebileceği ölçüm yöntemleri kullanılabilir. Smiley Analog Skalası (SAS) buna örnektir ve Wallenstein (1984) ve Houde (1982) tarafından geliştirilen visuel analog skalaya dayalı olarak geliştirilmiştir. SAS'da 5 çeşit yüz bulunmaktadır ve yüz ifadeleri gülen yüz (SAS 1) ile ağlayan yüz (SAS 5) arasında değişmektedir. Bu nedenle bu skalaya Pothmann ve Goepel (1984) tarafından 'Smiley' (gülen) Analog Skala denmiştir. 4 - 7 yaş arası çocuklar ise klasik visual analog skalası (VAS) kullanabilmektedirler (55, 56).

Çok yönlü ağrı davranışı ile ilgili optimal testler ağrının hasta tarafından gözlenmesi Smiley Analog Skala ve Visual Analog Skala (SAS, VAS), hasta davranışlarının dışardan gözlenmesi Moos ve Moos tarafından 1981'de tanımlanan ve ağrı ile psikososyal davranış ilişkisine dayalı olan Family Environment Scale (FES), buna benzer olarak çocuğun davranışlarını değerlendiren bir skorlama sistemi olan Child Behavior Checklist (CBCL), fizyolojik parametrelerin takibi ve zeka testlerini içermelidir (56). Bu çalışmamızda optimal ağrı değerlendirmesi için fizyolojik parametrelerle birlikte hem dışardan gözlem yöntemini (Pothmann'ın Rating Skalası) hem de hastanın kendisini değerlendirmesini yöntemi olan Smiley Analog Skala'yı (SAS) uyguladık. Bu skorlamalar ile ilgili bilgiler materyel, metod bölümünde daha ayrıntılı olarak verilmektedir (Tablo 6 ve Şekil 5).

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya inguinal herni nedeniyle elektif gününbirlik cerrahi girişim yapılması planlanan ve çalışmamız için yazdığımız açıklayıcı mektubun (bkz S. 44) anne veya babası tarafından okunup imzalanan 2 - 10 yaş arasında ASA'ları I - II olan sağlıklı çocuklar alındı.

Rektal uygulanan midazolam (Dormicum) ve klonidinin (Catapressan) klinik etkinliğinin değerlendirilebilmesi için çocuklar randomize olarak iki gruba ayrıldı. I. gruba (n = 20) 0,5 mg/kg midazolam II. gruba (n = 20) 2,5 µ g/kg klonidin cerrahi girişimden yaklaşık 30 dk önce ameliyathane derlenme odasında rektal olarak uygulandı.

Her hasta için hesaplanan ilaç dozları total volüm 10 ml olacak şekilde serum fizyolojik ile sulandırıldı ve rektal bir aplikatör ile çocuğa ebeveynlerinden birisinin varlığında uygulandı. İlaç uygulamasından önce çocuğa Smiley Analog Skala (SAS) gösterilerek duygulanımı ile ilgili ilk değerlendirme yapıldı ve bazal kan basıncı (KB), nabız (Nb), solunum sayısı (SS) ve Nellcor pulsoksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçüldü ve kaydedildi. İlaç uygulaması ve değerlendirmeler verilen ilacın içeriğini bilmeyen bir kişi tarafından yapıldı.

Çocuğun rektal uygulamaya tepkisi ise aşağıdaki 4 dereceli skalaya göre değerlendirildi:

Tablo 3: Rektal premedikasyonun toleransı(54)

- 1- *İyi* Çocuk rektal uygulamayı direnç göstermeksizin kabul ediyor
- 2 - *Orta* Çocuk korkuyor, direnç gösteriyor, fakat sözle sakinleştirilebiliyor, uygulamayı kabul ediyor
- 3 - *Kötü* Çocuk direnç gösteriyor, ağlıyor, zorla uygulama yapılabilir
- 4 - Rektal premedikasyon mümkün değil

Tüm deneklerde premedikasyon yapıldıktan sonraki ilk 30 dk içinde 10 dk arayla KB, Nb, SS, SpO₂ ve sedasyon skoru kaydedildi. Sedasyon skoru ise 5 dereceli olarak oluşturuldu (Tablo4):

Tablo 4 : Sedasyon skoruna göre premedikasyondan sonraki sedatif-hipnotik bulguları değerlendirme (54)

1. Uyanık, huzursuz, ve / veya ağlıyor
2. Uyanık, sakin, çevresini izliyor
3. Yorgun / uykulu, immobil, çevresiyle ilgisiz
4. Uyuyor, fakat uyandırılabilir
5. Uyuyor, fakat zor uyandırılabilir

İlk 30 dk'dan sonraki değerlendirme indüksiyon döneminde yapıldı. İndüksiyon maske ile % 50 azot protoksit / oksijen karışımı ve başlangıçta % 2-3 Halotan ile yapıldı ve anestezi başladıktan sonra damar yolu açılıp iv 0,01 mg / kg Atropin uygulandı. Atropin uygulamasından sonra beklenen nabız artışı saptandıktan sonra 20 µg / kg alfentanil iv verildi ve laringeal maske yerleştirilip % 70 azot protoksit , % 30 oksijen ve % 0,5 - 1,5 halotan ile anestezi idamesine geçildi. Çalışmaya alınan hastalardan hiç birine kas gevşeticisi kullanılmadı. Ancak bir hastada laringospazm geliştiği için süksinilkolin verilip entübe edildiğinden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın bu döneminde çocukların maske ile indüksiyona toleransı bir skala yardımı ile (Tablo 5) değerlendirilip indüksiyonun ilk 20 dk içindeki KB, Nb ve SpO₂ değişiklikleri 5'er dk arayla kaydedilerek değerlendirmeye alındı. Cerrahi girişim süresi içinde rutin monitorizasyona ve anestezi kayıtlarına devam edildi (KB, Nb, SpO₂, end-tidal karbondioksit ETCO₂, inhalasyon anestetik konsantrasyonu ve ısı).

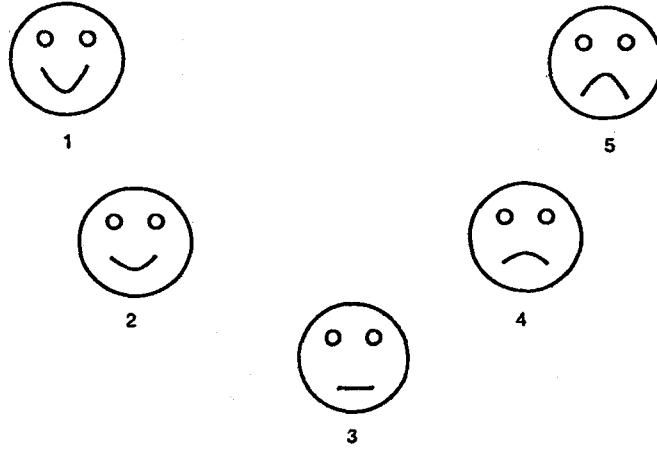
Tablo 5 : Maske ile indüksiyonun toleransı (54)

1. *Çok iyi:* maskeyi hemen kabul ediyor, reaksiyon göstermiyor
2. *İyi:* hafif reaksiyon ile (baş hareketi) maskeyi kabul ediyor
3. *Orta:* maskeye direnç gösteriyor, fakat dikkati başka yöne çekilebiliyor
4. *Kötü:* zorla maske uygulanıyor

Cerrahi işlemin sonuna doğru fascia kapatıldıktan sonra insizyon yerine postoperatif analjezi amacıyla 0,1 ml / kg %0,5'lik bupivakain infiltrasyonu uygulanırken halotan kapatıldı ve cilt sütüre edilirken azot protoksit kapatılıp % 100 oksijen ile solutulmaya devam edildi. Düzenli ve yeterli spontan solunum altında ve üst solunum yolu refleksleri döndükten sonra laringeal maske çıkarıldı ve anestezi sonlanmış kabul edildi.

Derlenme odasında 30 dk tutulan hastaların vital bulguları 10 dk arayla kaydedildi (KB, Nb, SS, SpO₂) ve 30 dk sonunda sedasyon skoru da saptandıktan sonra servise gönderilerek saatlik değerlendirmelere geçildi.

Serviste 4 saat süreyle saat başı KB, Nb, SS, SpO₂ ölçüldü, sedasyon değerlendirildi ve çocuğun kendisini nasıl hissettiğini SAS (Smiley Analog Skala) üzerinden göstermesi istendi. Ayrıca anne veya babanın çocuğun postoperatif dönemde ağrılı olup olmadığını saptanması için Rating Skala üzerinden değerlendirme yapmaları istendi. Postoperatif ilk 4 saat içinde analjezik ihtiyacı olup olmadığı servis hemşiresinden öğrenildi. İhtiyaç halinde, ratingskala 2 ve üzeri ise hastalara serviste rutin uygulanan metamizol verildi. Son olarak da anne-babanın anestezi ile ilgili işlemleri tüm perioperatif dönem için iyi veya kötü şeklinde değerlendirmeleri istendi. Yukarıda adı geçen Smiley Analog Skala ve Rating Skala (56) aşağıdaki gibi düzenlenmiştir:



Şekil 5:SAS

Smiley Analog Skala

Tablo 6: Dışardan gözlem yöntemiyle klinik ağrının değerlendirilmesi: Rating Skala

- 0 - Reaksiyon yok (hareket, yüz)
- 1 - Bitkin, solgun, hafif yüz hareketleri sadece sorulduğunda ağrıyı ifade etme
- 2 - Ağlama, red reaksiyonu, şikayet, ağrıyan yeri tutma, ağrı nedeniyle hareketlerin kısıtlanması, agresif, spontan olarak ağrıyı ifade etme
- 3 - Bağırma, tepinme, zorla zaptedilmesi gerekmekte, ağrıya neredeyse dayanamamakta

Postoperatif dönemde oral sıvı alınımları için sınır konulmadı ve çocuk istek belirttiğinde oral (ilk aşamada su) alabileceği söylendi. Tüm perioperatif dönemde beklenmeyen etkiler ve özellikler kaydedildi.

Çocukların anne ve babalarına verilen açıklayıcı yazı örneği

...../...../1996

Sevgili Anne ve Babalar,

Çocuğunuzun ameliyatına hazırlık için anestezi polikliniğimize gelmiş bulunmaktasınız. Buradaki anestezi size anestezi uygulaması ile ilgili gerekli bilgileri verirken bir de premedikasyon dediğimiz ameliyata ve anesteziye „ilaçla hazırlık“ yönteminden bahsetmektedir. Bu hazırlık çeşitli şekillerde olabilmektedir. Çocuklarda bu amaçla yapılan ilaç uygulamaları ona en az zarar verici, en az korkutucu ve tanıdığı bir yöntemle yapılmalıdır. Biz bu nedenle çocuklarda ateş ölçmeye benzer bir işlem olan ve hızlı etki görülmesi avantajını sağlayan makattan uygulama yöntemini tercih ediyoruz. Çocuğu sakinleştirmek amacıyla santral yolla (beyinde etkisini gösteren) çeşitli ilaçlar kullanılabilir. Böylece çocuğun anne-babadan ayrılması ve anestezi indüksiyonunda (narkoz başlangıcı) çocuğun işbirliği yapması daha kolay olacaktır. Bunun için tabii ki en az yan etkisi olan ve anestezi için en çok olumlu etkiye sahip olan ilaçlar tercih edilmektedir. Kliniğimizde bu amaçla santral etkili bir ilaç olan ve yeterli bir sakinleşme sağlayan benzodiazepin (midazolam) kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda bu ilaca alternatif olarak çeşitli kliniklerde yine santral etkili olan ve bu güne kadar kullanılan midazolama üstün olabileceği düşünülen bir imidazolin derivesi (klonidin) kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalara göre bu ilacın sakinleştirici etkisi kısa sürede görülmekte, anestetik (narkoz) ihtiyacını azaltmaktadır. Klonidin yurtdışında yıllardır antihipertansif (tansiyon düşürücü) olarak kullanılmaktadır. İlacın önerilen dozlarda (miktarlarda) ameliyata hazırlık amacıyla kullanılmasının kanımızca midazolama göre bir dezavantajı beklenmemektedir. Kliniğimizde çocuklara daha iyi bir premedikasyon sağlayabilmeyi amaçlıyoruz. bu nedenle bazı çocuklara bu güne kadar kullandığımız midazolamı, bazı çocuklara da klonidin vererek hangisinin daha üstün olduğunu araştırmak istiyoruz. Araştırmacının ve sizin tarafsız olabilmeniz için ne siz, sevgili ebeveynler, ne de ilacı uygulayan kişi hangi ilacın uygulandığını bilmeyecek. Ancak çocuğunuzun her iki yöntemden de yarar göreceğinden kuşkunuz olmasın.

Bu yazıyla çalışmamızı onaylamanızı arz ediyoruz. Konuyla ilgili sorularınız için her zaman bize ulaşabilirsiniz. Kararınıza saygı göstereceğiz ve çalışmayı onaylamamış olsanız da çocuğunuz yine de diğer çocuklara gösterdiğimiz ilgi ve sevgiyi görecektir.

Saygılarımızla

(Bu araştırmanın yapılmasını destekliyorum)

Anne-Baba

İmza

Anesteziist

İmza

İstatistiksel değerlendirme

Ağrılık, kan basıncı gibi veriler için aynı grup içindeki değişkenlerin değerlendirilmesinde bağımlı gruplar için olan Student t-Testi, iki grup arasındaki karşılaştırmalarda ise bağımsız gruplar için olan Student t-Testi uygulandı.

Maskeyi tolerans, sedasyon derecesi gibi kalitatif değerlendirmelerde ise non-parametrik testlerden Ki-kare testi ve bağımlı ve bağımsız gruplar için uygun olan Wilcoxon Rank Sum-W Testi ve Mann Whitney-U Testi uygulandı. Tüm veriler için $P < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.



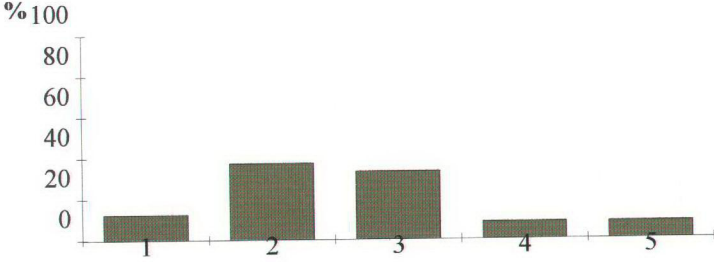
BULGULAR

Yaş ve ağırlık ortalamaları, cinsiyet dağılımı ve anestezi süreleri gibi demografik veriler her iki grupta da benzerdi. I. grup (n=20) midazolam grubu ve II. grup (n=20) klonidin grubunu oluşturdu. Grup I'de yaş ortalaması $4,08 \pm 1,82$, cinsiyet (kız/erkek) 4/16, ağırlık ortalaması $16,55 \pm 4,98$ kg, anestezi süresi $83 \pm 17,27$ dk ve cerrahi girişimin tipi (unilateral/bilateral) 16/4 olup Grup II değerleri de şöyleydi: yaş ortalaması $5,23 \pm 2,87$, cinsiyet 4/16, ağırlık $19,45 \pm 7,39$ kg, anestezi süresi $71 \pm 19,10$ dk ve cerrahi girişimin çeşiti (unilateral/bilateral) 17/3'dü. (Tablo 7)

Tablo7: Grupların demografik özellikleri

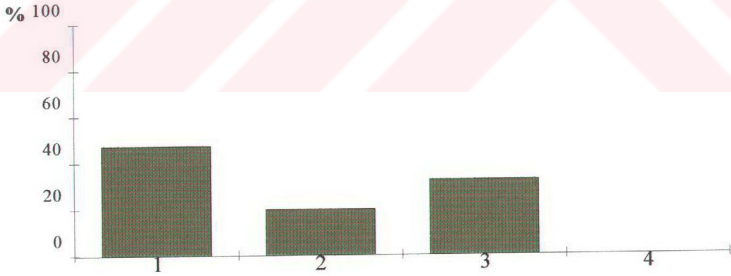
	Grup I (n: 20)	Grup II (n: 20)
	Midazolam 0,5 mg/kg	Klonidin 2,5 mikg/kg
Yaş (Ort)	4,08 +- 1,82	5,23 +- 2,87
(Min - maks)	(2 - 8)	(2 - 10)
Cinsiyet		
(Kız / erkek)	4 / 16	4 / 16
Ağırlık (kg)	16,55 +- 4,98	19,45 +- 7,39
(Min - maks)	(10 - 32)	(10 - 38)
Anestezi süresi (dk)	83 +- 17,27	71 +- 19,10
(Min - maks)	(55 - 120)	(40 - 120)
Cerrahi girişim		
(Unilateral / bilateral)	(16 / 4)	(17 / 3)

İlaç uygulaması öncesi 40 hastada Smiley Analog Skala (SAS) değerlendirmesi yapıldı. 3 yaş ve üstü çocuklarla kooperasyon kurulabildiği için çalışmaya alınan 40 hastadan ancak 24 hastada premedikasyondan önce SAS değerlendirmesi yapılabilirdi. 24 hastadan 9'u I. gruptan, 15 çocuk da II. gruptan oldu. %60 olan bu katılımdaki dağılım şu şekilde oldu: 24 çocuktan 3 çocuk (%12,5) SAS 1, 9 çocuk (%37,5) SAS 2, 8 çocuk (%33,3) SAS 3 ve 2'ser çocuk (%8,3) SAS 4 ve 5'i gösterdiler. (Grafik 1)



Grafik 1: Preoperatif dönemde Smiley Analog Skala (SAS) değerlendirmesi (n:24)

Rektal premedikasyona tolerans değerlendirmesinde iki grup birden ele alındı çünkü amaç rektal uygulamaya toleransı belirlemeyi ve uygulanan ilaçtan bağımsız bir değerlendirme yapıldı. Sonuç olarak 40 çocuktan 19'unda (%47,5) tolerans skoru 1 (iyi), 8 çocukta (%20) tolerans skoru 2 (orta) ve 13 çocukta (%32,5) tolerans skoru 3 (kötü) olarak değerlendirildi. Bütün ocuklara rektal premedikasyon uygulanabildiğinden tolerans skoru 4 (premedikasyon mümkün değil) olan vaka yoktu (Grafik 2)

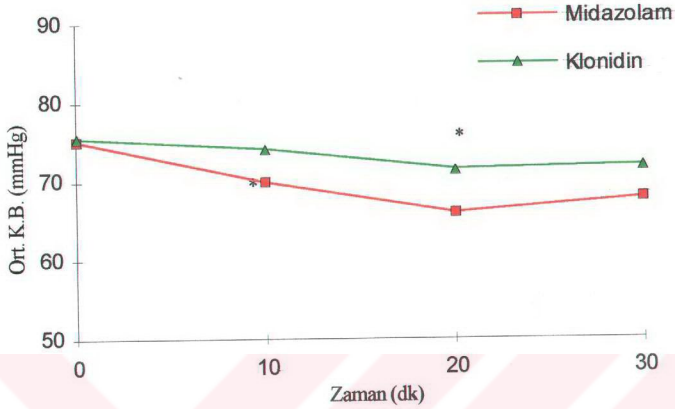


Grafik 2: Rektal premedikasyon işlemine tüm çocukların tolerans değerlendirilmesi (n:40)

Tablo 8: Premedikasyondan sonraki dönemde saptanan hemodinamik ve solunumsal değişiklikler

		Bazal değ	Premedikasyondan sonra (dk)		
			10.	20.	30.
KB (Hg)	Grup I	75.12	69.96	66.05	67.86
	Grup II	75.5	74.12	71.5	71.97
Nabız (1/dk)	Grup I	109.05	105.05	102.06	103.07
	Grup II	109	106.75	88.5	101.25
Solunum sayısı (1/dk)	Grup I	25.4	25	24.4	24.6
	Grup II	22.85	23.55	23.2	22.55
SpO2 (%)	Grup I	98.6	98.6	98.65	98.8
	Grup II	98.45	98.25	98.1	98.1

Hemodinamik ve solunumsal değişikliklerin değerlendirilmesinde Grup I'de iki çocukta ölçümlere aşırı tepki göstermeler ve ağlamaları nedeniyle hemodinamik parametrelerin bazal değerleri alınamadı ve bu nedenle bu iki çocukta premedikasyondan sonraki hemodinamik değişikliklerin karşılaştırması yapılamadı. Diğer bütün değerlendirmeler bu iki çocukta da yapıldı. Grup II'de bütün olgularda bazal ölçümler yapılabilirdi. Sonuç olarak Grup I'de premedikasyondan sonra yapılan ilk değerlendirmede KB'da anlamlı düşme saptanırken ($p<0,05$) Grup II'de 20. dk'da anlamlı düşme ($p<0,05$) tespit edilip 30. dk'da bu anlamlılık ortadan kalktı. (Grafik 3) Bu değişiklikler her iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Nabız değişiklikleri ele alındığında Grup I'de yine ilk ölçüm dahil her üç ölçümde de istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düşme görülürken Grup II'de 20. dk'da anlamlı ($p<0,05$) düşme oldu ve 30. dk'da da devam etti. Her iki grup karşılaştırıldığında değişiklikler arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı. (Grafik 4) Solunum sayısında (SS) ve SpO2'de her hem grup içinde hem de iki grup arasında anlamlı değişiklik saptanmadı. (Grafik 5 ve 6)

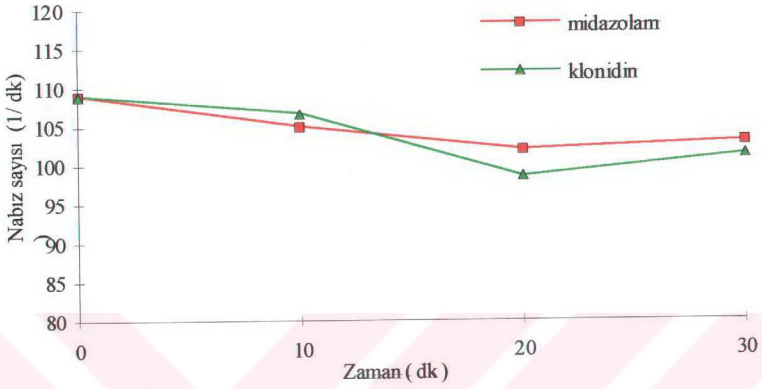


Grafik 3: Premedikasyon sonrası kan basıncı değışiklikleri * $p < 0,05$

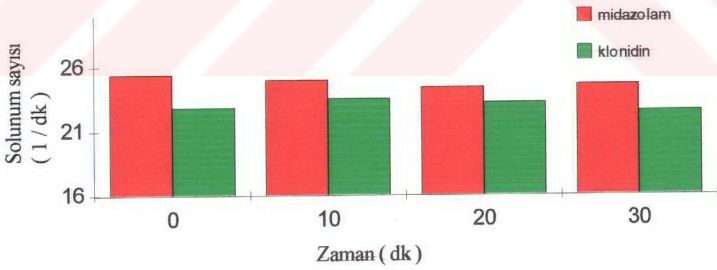
Sedasyon skoru ile yapılan değerlendirmede Grup I' de 10. dk' da 4 hastada (%20) skor 1 (Uyanık, huzursuz ve/veya ağlıyor) 14 hastada (%70) skor 2 (Uyanık, sakin, çevresini izliyor) ve 2 hastada (%10) skor 3 (Yorgun, uyuklu, çevresiyle ilgisiz) olarak bulundu. 20. dk' da 1 hastada (%5) skor 1, 14 hastada (%70) skor 2 ve 5 hastada (%25) skor 3 olarak tespit edildi. 30. dk değerlendirildiğinde 2 hastada (%10) skor 1, 13 hastada (%65) skor 2, 4 hastada (%20) skor 3 ve 1 hastada (%5) skor 4 bulundu.

Grup II' de 10. dk' da 9 hastada (%45) skor 1, 9 hastada (%45) skor 2, 1 hastada (%5) skor 3 ve 1 hastada (%5) skor 5 bulundu. 20. dk değerleri ise şöyle: 6 hasta (%30) skor 1, 13 hasta (%65) skor 2 ve 1 hasta (%5) skor 5' deydi. 30. dk değerleri 7 hasta (%35) skor 1, 10 hasta (%50) skor 2, 2 hasta (%10) skor 3 ve 1 hasta (%5) skor 5 şeklindeydi. (Grafik 7) Sedasyon skorları dağılımlarında grup içi anlamlı farklılıklar bulundu ($p < 0,05$).

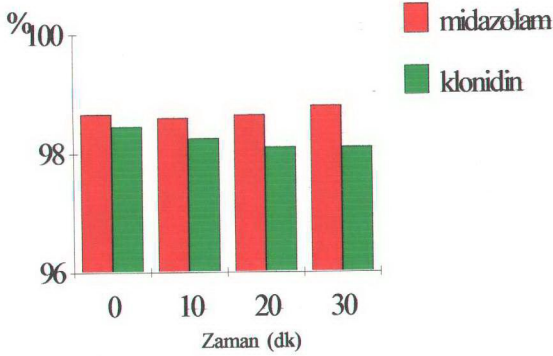
İki grubun yüzdeleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$)



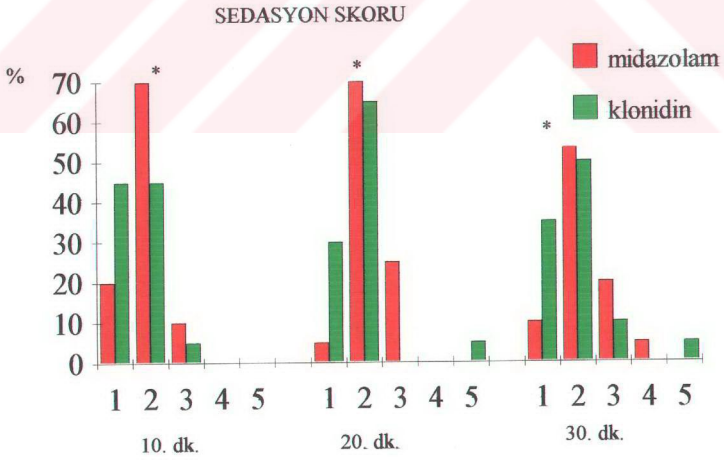
Grafik 4: Premedikasyon sonrası nabız değişiklikleri



Grafik 5: Premedikasyon sonrası solunum sayısı



Grafik 6: Premedikasyon sonrası SpO₂ değerleri



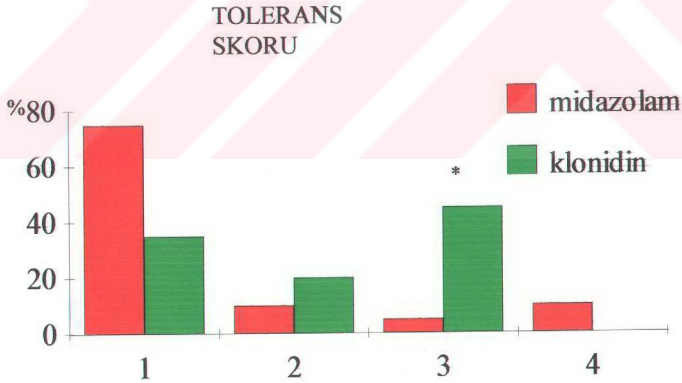
Grafik 7: Preoperatif sedasyon skorlaması * p<0.05

İndüksiyon, premedikasyondan 35-45 dk sonra başladı. Premedikasyon ile indüksiyon arasındaki süre 45 dk'yı geçen vakalar çalışma dışı bırakıldı. İndüksiyon maske ile yapılarak sedasyon veya anksiyolizin preoperatif dönemdeki son değerlendirmesi olarak çocuğun maskeye toleransı skorlandı.

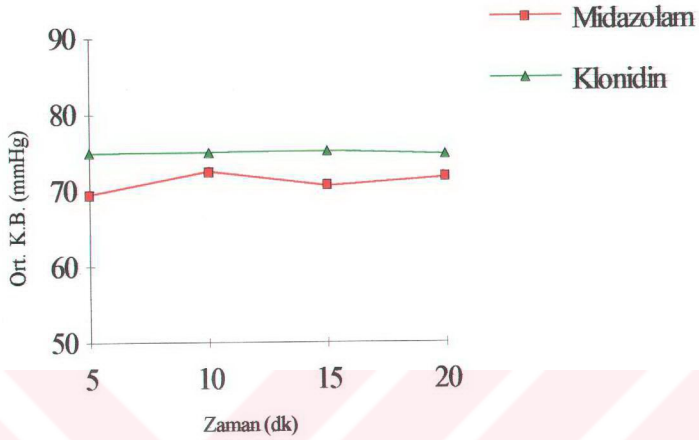
Grup I' de maskeye tolerans 15 çocukta (%75) 1 (çok iyi), 2 çocukta (%10) 2 (iyi), 1 çocukta (%5) 3 (orta) ve 2 çocukta (%10) 4 (kötü) olarak değerlendirildi (Grafik 8).

Grup II' de 4 çocukta (%20) maskeye tolerans 1, 5 çocukta (%25) 2, yine 5 çocukta (%25) 3 ve 6 çocukta (%30) 4 olarak değerlendirildi.

İki grup karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulundu. (Grafik 8) Grup I' de bu dönemde Kb' da istatistiksel olarak belirgin değişiklik saptanmadı ancak Nb' da 15. dk' da istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ve bu değişikliğin 20. dk' da da anlamlı olduğu gözlemlendi. Grup II' de de Kb değişiklikleri istatistiksel olarak anlamsızken Nb' da 15. ve 20. dk' larda anlamlı artış gözlemlendi ancak iki grup karşılaştırıldığında hemodinamik değişikliklerde anlamlı farklılık bulunmadı. (Grafik 9 ve 10) İndüksiyonda solunumsal parametre olarak SpO₂ değerlendirmeye alınıp herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmamıştır.



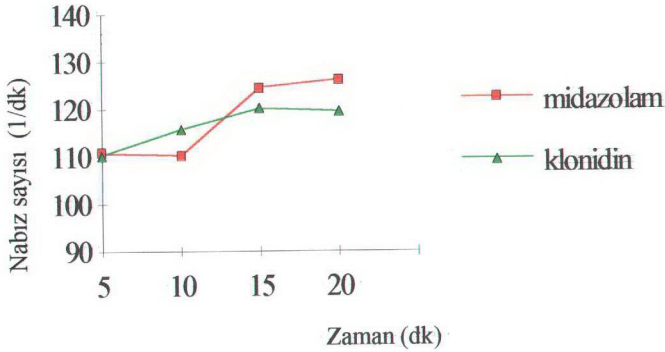
Grafik 8: Maske ile indüksiyona çocukların toleransı * $p < 0.05$



Grafik 9: İndüksiyon sırasındaki kan basıncı değişiklikleri

Tablo 9: İndüksiyon sırasındaki hemodinamik değişiklikler

		Bazal	İndüksiyon (dk)			
			5.	10.	15.	20.
Kan basıncı (mmHg)	Grup I	75.12	69.5	68.77	70.67	71.67
	Grup II	75.5	74.92	75.04	75.28	74.71
Nabız (1/dk)	Grup I	109.05	110.8	110.3	124.06	126.25
	Grup II	109	110.4	115.75	120.15	119.55

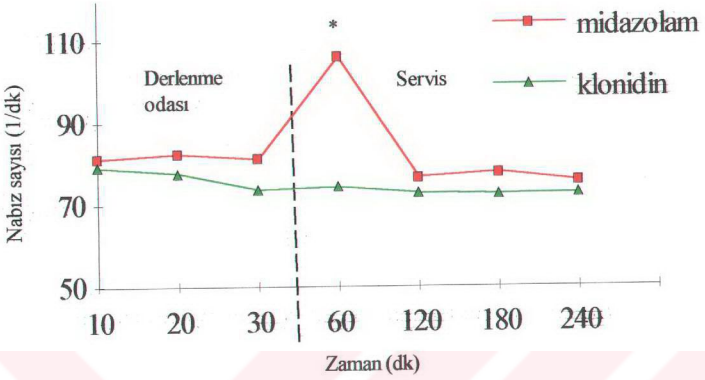


Grafik 10: İndüksiyon sırasında nabız değerleri

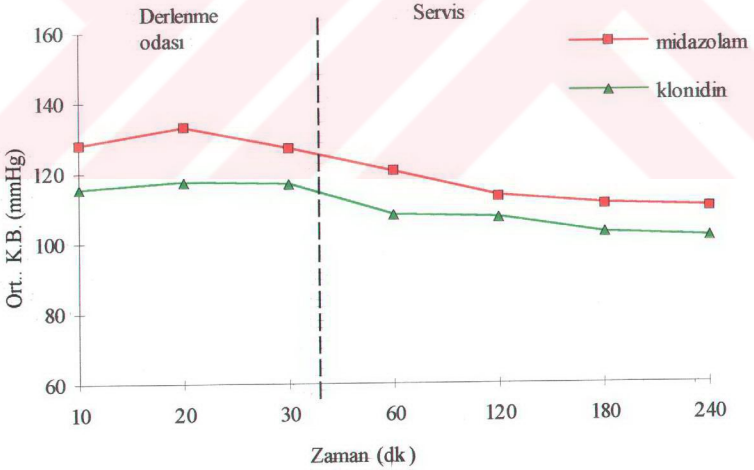
Postoperatif hemodinamik değişiklikler Tablo 10'da görülmektedir: Grup I'de bu dönemde ilk 10 dk'da Kb değerinde anlamlı artış gözlenirken daha sonra anlamlı değişiklik gözlenmedi. Nb değerlerinde ilk 30 dk içinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendikten sonra servis değerlerinde herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmedi. Solunumsal parametrelerde de anlamlı değişiklik gözlenmedi. Grup II'de bu dönem içinde hem Kb hem de Nb değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlenmedi. (Grafik 11, 12 ve Grafik 13,14)

Tablo 10: Postoperatif dönem hemodinamik ve solunumsal değişiklikler

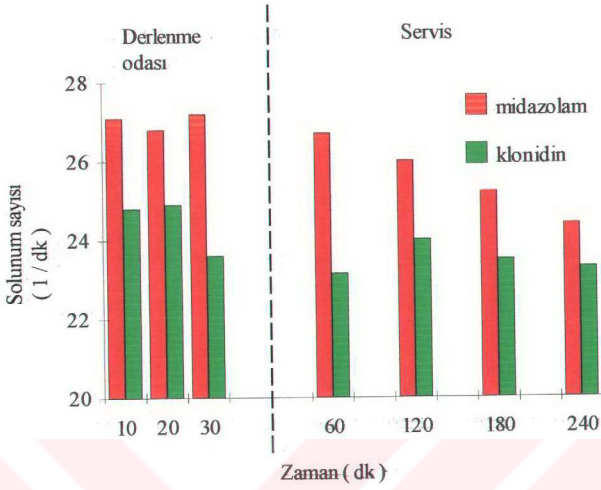
		Bazal	Postoperatif dönem (dk)						
			10.	20.	30.	60.	120.	180.	240.
Kan basıncı (mmHg)	Grup I	75,12	81,3	82,44	81,14	106,9	76,63	77,85	75,62
	Grup II	75,5	79,22	77,76	73,64	73,31	72,79	72,47	72,72
Nabız (1/dk)	Grup I	109,05	128	133,05	127,35	120,4	113,4	111,05	110
	Grup II	109	115,15	117,5	117	108,1	107,2	102,7	101,45
Solunum sayısı (1/dk)	Grup I	25,4	27,1	26,8	27,2	26,7	26	25,6	24,4
	Grup II	22,85	24,8	24,9	23,6	23,15	24	23,5	23,3
SpO2 %	Grup I	98,6	98,65	98,45	98,75	98,65	98,75	98,75	98,75
	Grup II	98,45	98,95	98,8	98,7	98,15	98,2	98,15	98,15



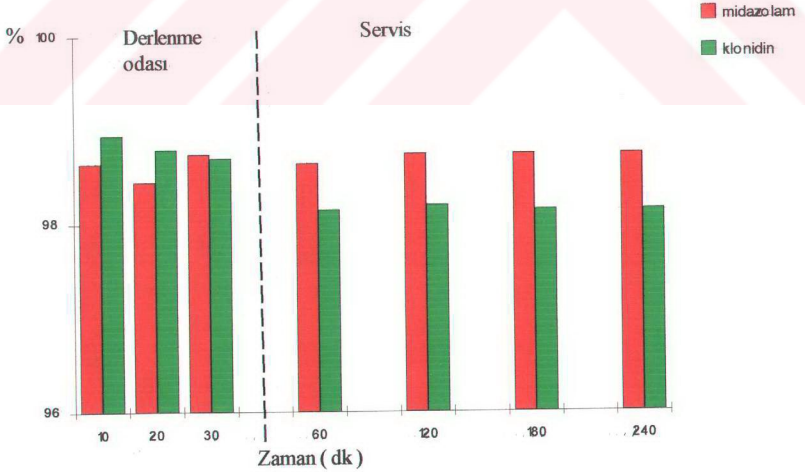
Grafik 11: Postoperatif nabız değişiklikleri * $p < 0.05$



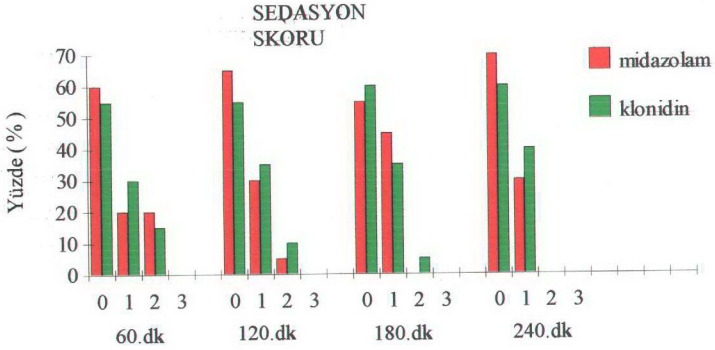
Grafik 12: Postoperatif kan basıncı değişiklikleri



Grafik 13 . Postoperatif dakika solunum sayılarının karşılaştırılması



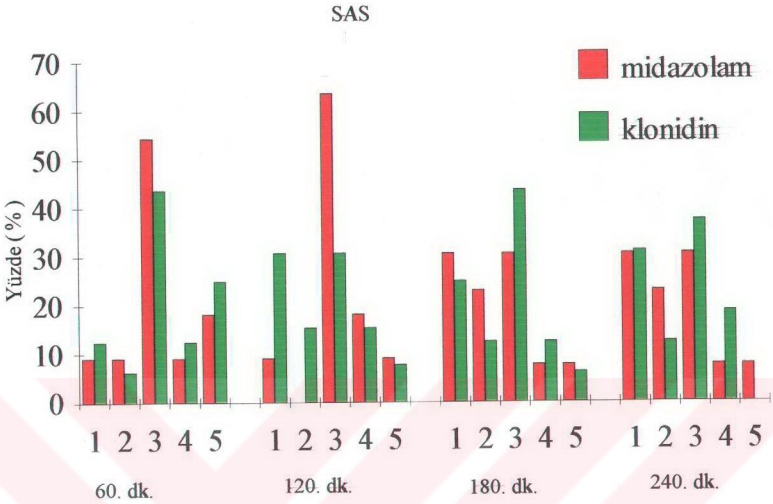
Grafik 14 : Postoperatif SpO₂ değerleri yönünden grupların karşılaştırılması



Grafik 15 : Postoperatif sedasyon skorlamasının gruplar arasında karşılaştırılması

Grup II'deki değerler de şu şekilde bulundu: 1. saatte 1 hasta (%5) 1, 8 hasta (%40) 2, 4 hasta (%20) 3, 7 hasta (%35) 4 olarak bulundu. 2. saatte 2 hasta (%10) 1, 7 hasta (%35) 2, 3 hasta (%15) 3, 6 hasta (%30) 4 ve 2 hasta (%10) 5 skoruna sahipti. 3. saatte 2 hasta (%10) 1, 6 hasta (%30) 2, 4 hasta (%20) 3, 7 hasta (%35) 4 ve 1 hasta (%5) 5 skorundaydı. 4. saat bulguları: 8 hasta (%40) 2, 5 hasta (%25) 3 ve 7 hasta (%35) 4 skoruna sahipti. Bu sedasyon skorları yönünden iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmadı (*Grafik 15*)

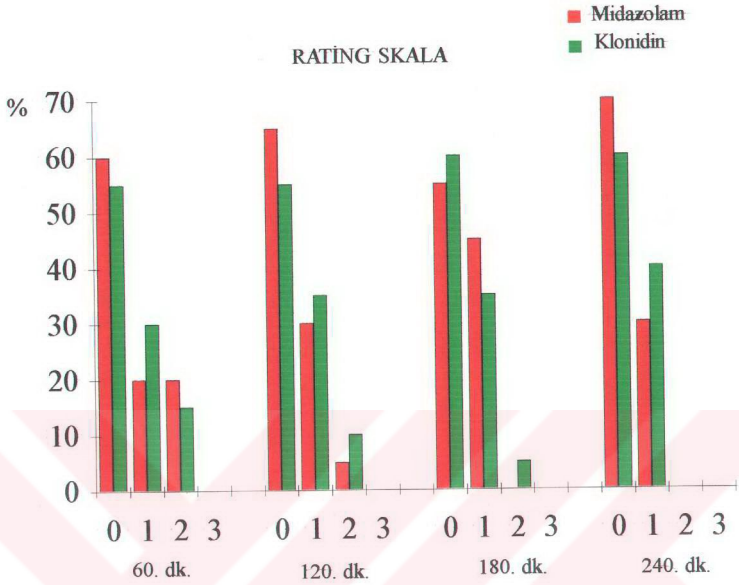
Postoperatif analjezi ile ilgili değerlendirmeler: SAS değerlendirmesi çalışma planın alınan tüm hastalara yapılamadı. Genelde 2 ve 3 yaş grubunda olan bazı çocuklarda bu değerlendirme başarılı olmadı. Ayrıca postoperatif dönemdeki değerlendirme sırasında uyuyan çocuklarda da SAS değerlendirmesi çocuğu uyandırmamak amacıyla atlandı. Ancak Rating Skala bütün çocukların anne veya babası aracılığıyla her saat başı değerlendirilebildi. Grup I'ın SAS sonuçları 1. saat için değerlendirmeye alınan 11 hastadan 1'er hastada sırasıyla (%9,9) SAS 1,2 ve 4, 6 hastada (%54,5) 3, ve 2 hastada (%18,8) 5 bulundu. 2. saatte yine 11 hastadan 1'er hastada (%9,9) SAS 1 ve 5, 7 hastada (%63,63) 3 ve 2 hastada (%18,18) 4 bulundu. 3. saatte 13 hastadan 4'er hastada (%30,7) SAS 1 ve 3, 3 hastada (%23,07) 2 ve 1'er hastada (%7,69) 4 ve 5 bulundu. 4. saatte ise 4'er hastada (%30,7) 1 ve 3, 3 hastada (%23,07) 2, 1'er hastada (%7,69) 4 ve 5 bulundu. Grup II'deki değerlerden 1. saat değerleri şu şekilde: 16 hastadan 2'şer hasta (%12,5) SAS 1 ve 4, 1 hasta (%6,25) 2, 7 hasta (%43,75) 3 ve 4 hasta (%25) 5. 2. saat değerleri: 13 hastadan 4'er hasta (%30,76) SAS 1 ve 3, 2'şer hasta (%15,38) 2 ve 4 ve 1 hasta (%7,69) 5 olarak değerlendirdi. 3. saatte 16 hastadan 4'ü (%25) SAS 1, 2'şer hasta (%12,5) 2 ve 4 ve 1 hasta (%6,25) gösterdi. 4. saatte 5 hasta (%31,25) 1, 2 hasta (%12,5) 2, (6 hasta (%37,5) SAS 3 ve 3 hasta (%18,75) SAS 4 gösterdi. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. (bkz. *Grafik 16 ve 17*)



Grafik 16: Postoperatif SAS değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Rating skala ile ilgili sonuçlar : Grup I' de 1. saatte 20 hastadan 12'si (%60) 0 (Reaksiyon yok), 4'ü (%20) 1 (Sorulduğunda ağrıyı ifade etme) ve 4'ü (%20) 2 (Ağlama, ağrıyan yeri tutuma) olarak tespit edildi. 2. saatte 13 hasta (%65) 0, 6 hasta (%30) 1 ve 1 hasta (%5) 2 olarak değerlendirildi. 3. saatte 11 hasta (%55) 0, 9 hasta (%45) 1 oldu. 4. saatte ise 14 hasta (%70) 0 ve 6 hasta (%30) 1 oldu. Grup II' deki değerlendirme şöyle sonuçlandı: ilk saat için 11 hasta (%55) 0, 6 hasta (%30) 1 ve 3 hasta (%15) 2, 2. saatte yine 11 hasta (%55) 0, 7 hasta (%35) 1 ve 2 hasta (%10) 2 oldu. 3. saatteki bulgular: 12 hasta (%60) 0, 7 hasta (%35) 1 ve 1 hasta (%5) 2, 4. saatte 12 hasta (%60) 0 ve 8 hasta (%40) 1 oldu. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. (bkz. Grafik 17)

Postoperatif analjezik ihtiyacı ilk 4 saat içinde değerlendirildi ve her iki grupta da %30 olarak bulundu. Tüm hastaların anne-babalarına çalışma sonunda çocuklarının sedasyon ve analjezi durumundan memnun kalıp kalmadıkları sorgulandığında %87,5'i memnuniyetini dile getirirken % 12,5 oranında memnun olmayan anne-baba vardı. Her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ve Grup I' de hoşnut olan anne-baba oranı %85 olup Grup II' de bu oran %90 bulundu.



Grafik 17 : Postoperatif dışardan gözlem (Rating Skala) skalasına göre grupların karşılaştırılması

TARTIŞMA

Klonidin veya diğeri α_2 - agonistlerin premedikasyonda veya genel anestezi uygulamalarında adjuvan ajan olarak kullanılmasının erişkin hastalarda perioperatif dönemde istenen birçok etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (72, 68, 6, 60). Bu etkiler arasında preoperatif sedasyon - anksiyoliz (72, 68, 6, 60, 11, 77, 9) azalmış salivasyon (72, 68, 6, 60), azalmış anestetik ihtiyacı (72, 68, 6, 60, 7, 36, 20, 23, 31, 59), artmış hemodinamik stabilite (72, 68, 6, 60, 70, 49, 20, 23, 71, 15, 14, 22, 37) ve belirgin solunum depresyonu yapmadan postoperatif analjezi sağlaması sayılabilir (72, 68, 6, 60, 47, 5, 64, 48, 31).

Bu olumlu etkilerden bir çoğu çocuk anesteziinde de yararlı olabilir. Ancak çocuklarda premedikasyon amaçlı klonidin uygulaması ile ilgili çalışma azdır. Yapılan araştırmalarda (50, 46, 47, 52) klonidin premedikasyon ajanı olarak etkinliğini çocuklarda araştırmışlar ve klonidini çeşitli dozlarda oral yolla uygulamışlar Bu çalışmalarından birinde klonidin (47) ile premedikasyon yapılan çocuklarda sedasyon ile ilgili sonuçlar diazepam üstün bulunmuştur (46). Lönnqvist ve arkadaşları (41) çocuklarda yaptıkları bir çalışmada 2,5µg/kg iv klonidin uygulamasının nabızda klinik olarak anlamlı değişiklik oluşturmadığını ve ortalama kan basıncında da orta derecede bir düşme olduğunu göstermişler. Yine Lönnqvist ve arkadaşları (41) klonidini çocuklarda ilk kez rektal yolla uygulamışlar ve farmakokinetik özelliklerine bakmışlar. Çalışmada 2,5µg/kg rektal yolla uygulanmış ve 20 dk içinde erişkinlerde klinik olarak etkili olan plazma düzeylerine ulaşıldığı sonucuna varılmış, ancak çocuklar anestezi altındayken yapılan bu çalışmada klinik etkileri gözlemek mümkün olmamıştır. Biz bu çalışmamızda Lönnqvistin çalışmalarındaki sonuçlardan yola çıkarak klonidin dozunu ve uygulama zamanını seçtik. Midazolam ile karşılaştırmamızın nedeni bu ilacın çocuk anesteziinde, özellikle de premedikasyonda kanıtlanmış, kısa süreli sedasyon ve amnezi oluşturması gibi olumlu özelliklere sahip olmasıdır (78, 33, 61, 63, 35, 54, 34, 30, 76, 45, 73, 65, 62)

Elektif günübürlük cerrahi girişimle ilgili anestezi uygulamalarında premedikasyon amaçlı tercih edilen ilaçlar ve uygulama yolları genelde etkisi hızla görülen ve hızla da ortadan kalkacak şekilde olanlardır. Çocuklarda buna ek olarak onu en az korkutan yöntemin seçilmesine dikkat etmek gerekir. Bir çok çalışmada rektal uygulamanın çocuklarda diğer yollara göre daha avantajlı bir premedikasyon yolu olduğu ileri sürülmektedir. (54, 34, 66, 28, 40, 65, 62) Çocuklar için diğer travmatik uygulama yollarından olan oral, sublingual ve intranasal uygulamaların çeşitli dezavantajları söz konusudur. Oral uygulamalarda ilacın etkisi geç gelmekte ve uygulanacak olan ilaca göre değişmekle birlikte genelde istenilen etkinin görülmesi için 60 - 120 dk beklenmesi gerekmektedir. Midenin boşalma zamanı ve karaciğerdan ilk geçiş etkisine göre midazolam için bu süre 20 - 60 olarak gösterilmiştir (45, 76, 33, 61). Yine oral uygulamada bir diğer dezavantaj ilacın tadının çocuk için kötü

olması ve bu nedenle de çocuğun ilacı yutmadan tükürme olasılığının yüksek olmasıdır (12, 3, 65). Daha hızlı etki gösteren oral sublingual uygulama şekli ise çocuğun kooperasyonu ve tadı acı olan ilacı ağızında tutabilmesi koşulları yerine getirilebiliyorsa avantajlıdır ki bu da ancak daha büyük çocuklarda mümkündür (32). Oral uygulamalarda „acı tad dezavantajını“ ortadan kaldırmak için çeşitli tatlandırıcılar ile ilgili çalışmalar yapılmış ve bu dezavantaj kısmen ortadan kaldırılabilmiştir (32, 3) Nasal uygulama ile ilgili çalışmalarda etkinin çok hızlı görülmesine rağmen, uygulamada volüm kısıtlılığı ve nasal irritasyon nedeniyle çocukların bu uygulamalara olumsuz tepki göstermeleri gibi dezavantajları olduğu gösterilmiştir (32, 12). Bu uygulama yolları midazolam için tarafımızdan araştırılmış olmakla birlikte klonidinin sublingual veya nasal uygulanabilirliği ile ilgili her hangi bir çalışmaya raslanılmamıştır.

Çalışmamızda rektal yolu tercih etmemizin nedeni çocuklarda genelde iyi tolere edilen (%82) bir yol olması (54), etki başlangıcının hızlı olması (24, 54, 28, 43, 1, 40, 65, 62) kliniğimizde rektal uygulamanın yapılabilirliğinin gözlenmesi dışında anestezi uygulamalarında son zamanlarda sık sık adı geçen klonidinin çocuklarda rektal uygulamadan sonra klinik etkilerinin daha önce araştırılmamış olmasıdır. Klonidin ile karşılaştırmak istediğimiz midazolamın rektal uygulaması ile ilgili doz-etki çalışmalarında 0,5mg/kg'ın çocuklarda premedikasyon için etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiş olduğundan araştırmamızda bu doz seçilmiştir (28, 34, 65, 43).

Rektal premedikasyon uygulanan bizim çalışmamızdaki çocuk yaş grubunda %47,5'si iyi %20'si orta olmak üzere toplam % 67.5 oranında iyi tolere edildi ve % 32,5 oranında çocukta rektal uygulama ağlarken ve uygulamaya dirençli olduğu sırada yapıldı. Bunlar daha çok 2 ve 3 yaşındaki çocuklardı. Çalışmanın giriş bölümünde çocuklara özel anksiyeteler başlığı altında bu yaş grubu çocuklarda evden farklı ortamda olmaları ve yapılan işlemler ile hastalıkları arasında bağlantı kuramamalarının primer anksiyete kaynağı olduğuna deyinilmiştir (67, 19, 78). Bu yaş grubundaki çocuklar bu nedenlerle her türlü uygulamaya bu şekilde tepki gösterebilirler. Bu tepkilerinin „rektal“ uygulamadan çok herhangi bir „uygulama“ yapılmış olmasından kaynaklanmakta olduğunu düşünmek daha doğru olmaktadır.

Araştırmada saptadığımız *hemodinamik ve solunumsal değişiklikler* klinik olarak önemli olmamakla birlikte her iki grupta da premedikasyondan sonra kan basıncı ve nabızda istatistiksel olarak anlamlı düşme kaydedildi. Ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Sağlıklı kişilerde midazolam iv uygulandığında sistolik ve diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı düşmeye neden olabilmekte ancak klinik olarak önemli sonuçlara yol açmamaktadır. (33, 61). Rektal midazolam uygulamalarından sonra da kan basıncı ve nabızda bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bazı çalışmalarda anlamsız düşme olduğu gösterilmiştir (62, 28, 54). Bizim çalışmamızda midazolam grubunda uygulamadan 10 dk sonra kan basıncı ve nabızda istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü ve daha sonra o düzeyde devam etti. Ortalama kan basıncındaki düşme 6,33 mmHg olup klinik olarak önemli değildi. Nabızdaki düşme de 8,64/dk ile klinik önem taşımadı. Midazolam grubunda

premedikasyon sonrası Kb ve Nb değışikliklerinin zamanı midazolamın sedatif etkisinin görölme zamanı ile uyumlu olması anksiyetenin ve dolayısıyla sempatik aktivitenin azalması ile açıklanabilir. Rektal midazolamın 7,5 dk gibi kısa sürede etki ettiği literatürde saptanmıştır (54, 34, 43). Bizim çalışmamızda midazolamın rektal uygulanmasından 10 dk sonra yapılan ilk sedasyon değeriendirmesinde sedasyon skoru % 80 hastada 1'in üstünde bulundu. Bazal değerielerle kaşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşme olmasının bir nedeni de bazal değerielerin ameliyathane ortamında alınması, çocukların işlemden korkmaları ve heyecanlanmaları nedeniyle çocuğun normal bazal değerielerinden daha yüksek değerieler alınmış olabileceğidir.

Klonidin grubunda da sedasyon skorlaması sonucu bazal değerielere göre benzer düşmeler görüldü ancak ilk istatistiksel anlamlı düşme 20. dk'da görüldü. Rektal klonidin uygulaması ile ilgili yapılan farmakokinetik çalışmada klinik olarak etkili düzeylerin 20 dk'da görüldüğü ileri sürülmektedir (41). Klonidin uygulamasından sonra Kb ve Nb'daki değerişikliklerin 20 dk sonra görölmesi bu şekilde açıklanabilir. Oral veya iv klonidin uygulamalarından sonra doza bağlı olarak Kb ve Nb'da düşme şeklinde değerişikler olduğu bir çok çalışmada da gösterilmiştir (57, 22, 69, 14, 15, 71, 11, 77, 46, 47, 52). 2-2,5µg/kg klonidin dozlarının hemodinamik değerişiklik yapmadığı yine bu çalışmalardan bazılarında gösterilmiş. (46, 47, 52, 11, 77). Bizim çalışmamızda klonidin grubundaki hemodinamik değerişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, ortalama Kb'daki (8,81 mmHg) ve Nb'daki değerişiklik (10,86/dk) klinik olarak önemsizdi. Bu düşme klonidinin kardiovasküler sisteme etkisinden çok yine midazolam için ileri sürülen SSS etkilerinden sedasyon ile ilgili nedenlere bağlı olabilir.

Kan basıncı değerişiklikleri ile ilgili indüksiyon ve ilk 20 dk içinde 5'er dk arayla yapılan ölçümlerde her iki grupta da kan basıncı bazal değerielerle kaşılaştırıldığında stabil seyretti, istatistiksel ve klinik olarak anlamlı düşme veya artma gözlenmedi. Premedikasyondan sonra kan basıncında gözlenen düşme indüksiyondaki uygulamalarla (monitorizasyon, maske tutulması, damar yolu açıldıktan sonra atropin uygulaması, laringeal maskenin yerleştirilmesi gibi) sempatik uyarıya neden olabilen işlemlerle antagonize edilmiş olabilir. İstatistiksel olarak iki grup arasında fark olmasa da klonidin grubunda bu dönemdeki kan basıncı değerielerinin daha stabil seyrettiği saptandı. Mikawa ve arkadaşlarını (46, 47) çocuklarda oral klonidin ile yaptıkları premedikasyon çalışmalarında da 2µg/kg klonidin grubunda diazepam veya kontrol grubuna göre daha düşük kan basıncı ve nabız değerieleri saptamışlar ancak 4µg/kg grubunda bu düşmenin daha belirgin olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda indüksiyon ve ilk 20 dk içindeki nabız değerielerindeki değerişiklikler de her iki grupta benzer bulundu. Her iki grupta da 15. dk'dan itibaren nabızda istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedildi. Bunun nedeni araştırıldığında 0,01mg/kg iv atropin uygulandığı döneme denk geldiği görülmektedir. Bazı çalışmalarda klonidinin atropinin kalp hızını artırıcı etkisini baskıladığı ileri sürülmektedir (75, 52, 51). Ancak yine aynı çalışmalarda bu etkinin klonidin dozuyla doğru orantılı olduğu ve ancak 4µg/kg ve üstündeki dozlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da klonidin grubu ile midazolam grubu arasında atropine yanıt olarak

gözlemlenen nabız artışında farklılık bulunmamasının nedeni klonidinin düşük dozda kullanılmış olmasına bağlanabilir.

Postoperatif hemodinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde midazolam grubunda ilk 10 dk'da (derlenme odasında) kan basıncının anlamlı yükseldiği ve nabız değerlerinde de derlenme odasında yapılan tüm ölçümlerde (ilk 30 dk) klonidin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yükselme olduğu saptandı. Bunun nedeni olarak midazolam grubunda derlenme döneminde daha çok sayıda çocuğun sedasyon skorunun 1 olması (midazolam grubunda 4 çocuğa karşın klonidin grubunda 1 çocuk) gösterilebilir. Çocuk ağladığı ve ajitasyon gösterdiği için vital parametrelerde bu yükselme anlamlılık kazanmış olabilir. Ancak servis değerlerine bakıldığında her iki grupta da kan basıncı ve nabız değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Mikawa ve arkadaşları (46, 47). çocuklarda yaptıkları çalışmalarda preoperatif klonidin uygulamasından sonra doza bağlı olarak postoperatif dönemde de devam eden kan basıncı düşüklüğü ve nabızda azalma saptamışlardır. Bizim sonuçlarımıza bakıldığında klonidin grubunda postoperatif dönemde anlamlı kan basıncı ve nabız değişiklikleri gözlenmedi ve literatürde de belirtildiği gibi büyük bir olasılıkla seçtiğimiz ilaç dozu hemodinamik etkilenme yapan dozun altındaydı.

Solunum ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesinde premedikasyondan önceki bazal değerlere göre tüm perioperatif dönemde anlamlı değişiklik saptanmadı. Midazolam iv uygulandığında solunum depresyonu yapabildiği bilinmektedir ancak rektal uygulamalarda önerilen dozlarda solunum depresyonu yapıcı etkisi görülmemektedir (33, 61, 28, 54, 34, 62, 63, 76, 45, 32). Erişkin ve çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda klonidinin değişik uygulama yollarıyla solunumu deprese edici etkisi olmadığı gösterilmiştir (48, 5, 46, 69, 47, 50, 72, 68, 6, 60, 77) Ayrıca bir başka çalışmada genel olarak çocuklarda postoperatif dönemde beklenen aksine, erişkinlere göre daha az oksijen saturasyonu düşmesi saptanmış ancak nedenlere yönelik açıklama yapılamamıştır (74). Solunumsal parametrelerle ilgili literatüre bakıldığında bizim sonuçlarımız literatürle uyum içindedir.

Sedasyonla ilgili sonuçlara bakıldığında preoperatif değerlerde iki grup arasında anlamlı fark varken postoperatif dönemde bu anlamlılık ortadan kalkmakta ve benzer sonuçlar görülmektedir. Literatür bilgileri 0,5mg/kg rektal midazolam uygulandıktan 7,5 - 10 dk sonra sedasyon etkisi olduğu şeklindedir (62, 63, 35, 54, 34). Çalışmamızda ilk sedasyon değerlendirilmesi 10 dk sonra yapıldığı için 10. dk'daki değerler karşılaştırıldığında midazolam grubunda %80 hasta ideal sedasyon skorları olan 2 - 4 arası iken klonidin grubunda % 50 hasta bu skorlar içindeydi. 20. dk'da midazolam grubunda bu oran % 95'e çıkarken klonidin grubunda % 65'e çıkmış ve 30. dk'da ise midazolam grubunda % 80 çocuk ideal skordayken, klonidin grubunda bu oran % 65 olmuştur. Midazolam grubundaki bulgular literatürle paralellik göstermektedir ancak klonidin grubu için rektal uygulama konusunda klinik sedasyon değerlendirmesi ile ilgili literatür bulunmadığı için bu konuda (rektal klonidin uygulaması) Lönnqvist ve arkadaşlarının (41) yapmış olduğu farmakokinetik çalışmaya dayanarak çalışmamızda klonidinin ilk sedasyon etkilerinin daha çok 20 dk sonra

görölmeye başlamasını rektal emilimden sonra yeterli plazma konsantrasyonlarının bu süre içinde görölməsi sonucuna bağlamak mümkündür. Ancak 2,5 µg/kg klonidin ile midazolama üstün bir sedasyon skoru elde edilememiştir. Rektal klonidin ve midazolam uygulamasını karşılaştıran çalışmaya literatürde raslanmadığı için bu sonuçla ilgili yorumu oral premedikasyonla ilgili uygulamalara dayanarak yapmak mümkün olabilmektedir. Oral klonidin premedikasyonu ile ilgili etkili doz çalışmalarında 4 µg/kg'ın 2 µg/kg'a ve 0,4 mg/kg diazepamı göre daha üstün sedasyon sağladığı gösterilmiştir (46, 47, 50) Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışmada uyguladığımız dozun sedasyon oluşturan dozun altında olduğu düşünülebilir. Ancak çocuklarda klonidin uygulaması ile ilgili çalışmalar erişkinlere göre daha azdır ve rektal uygulama ile ilgili olan bir çalışma ise yukarıda da belirtildiği gibi farmakokinetik bir çalışmadır ve erişkinlerde klinik etki görölen plazma düzeylerinin çocuklarda rektal yolla 2,5 µg/kg verildikten 20 dk sonra görüldüğü sonucunu ileri sürmektedir. Klonidin bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkilerinin olması, aynı zamanda çocuklarda kardiyak outputun direkt nabızla ilişkili olması, rektal ilaç uygulamalarında emilimin iyi ve hızlı olması nedenlerinden dolayı çalışmada kullanacağımız dozun güvenlik sınırları içinde olması için bu konuda önceden yapılmış olan bu çalışmaya göre doz ayarlamasının yapılmasının uygun olacağını düşündük. Ancak bu dozda klinik sedasyon etkisinin yeterli olmadığını da saptamış olduk. Ayrıca hemodinamik parametrelerde klinik olarak önemli değişiklikler saptanmadı. Bu çalışmadan çıkan sonuçlardan biri de ileri çalışmalarla çocuklarda rektal klonidin ile premedikasyon için ideal dozun bulunmasıdır. Premedikasyondan sonraki sedasyon skorları ile doğru orantılı olarak *maskeye toleransa* da iki grup arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Midazolam grubunda maskeye tolerans % 85 ideal skorlardayken (1 ve 2) klonidin grubunda % 45 oldu. Özellikle çocuklarda yeterli bir premedikasyonun klinik kriteri, anestezi uygulaması ile ilgili işlemlere tepkidir (54, 62) Rektal midazolam ile ilgili çalışmalarda maskeye tolerans doza bağlı olarak % 65-100 arasında iyi olarak değerlendirilmiştir (54, 62) ki bizim çalışmamızdaki sonuçla uyumludur. Çocuklarda oral klonidin ile yapılan bir çalışmada maskeye tolerans 2 µg/kg dozunda %51 iyi sınırlarda 4 µg/kg dozunda uygulandığında ise % 74 iyi sınırlarda bulunmuştur (46). Bu çalışma göz önünde bulundurulursa rektal klonidin dozu artırıldığında daha iyi sonuçlar elde etmek mümkün olabilir.

Postoperatif sedasyon skorlarında her iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık gözlemlenmedi ve genel olarak %75-95 arasında ideal sedasyon skorları elde edildi. Hastanede kalış süresi her iki grupta herhangi bir komplikasyon veya sedasyon etkisi nedeniyle uzamadı. Postoperatif dönemdeki iki grup arasındaki sedasyon skorlarının farklı olmaması klonidin lehine yorumlanabilir ve preoperatif %50 - 60'lardan postoperatif %75-95 arası değerlere çıkması klonidin analjezik özelliğine bağlanabilir. Ancak bu konuda da çalışmalar azdır ve oral klonidin premedikasyonunun çocuklarda postoperatif ağrıyı azalttığını ileri süren Mikawa ve arkadaşlarının çalışmasında 2µg/kg ve 4 µg/kg klonidin dozları birbiri ile karşılaştırılmış ve 4 µg/kg klonidin preoperatif premedikasyonda kullanımı ile preceptif

postoperatif analjezi sağlandığı gösterilmiştir (47). Bizim çalışmamızda çocuklara insizyon kapatılmadan önce cilt-cilt altına % 0,5'lik bupivakain 0,1ml/kg infiltre edildiğinden klonidin ile lokal anestetik kombinasyonu sağlanmış olmaktadır ve tek başına klonidin etkili analjezik dozda verilmemiş olmakla birlikte lokal anestetik ile kombine edildiğinde daha etkili analjezi sağlanmış olabilir. Bir çok çalışmada klonidinin lokal anestetikler veya opiyatlarla kombinasyonu ile daha etkili ve daha uzun süren analjezi elde edilebileceği gösterilmiştir (72, 68, 6, 60, 53, 69, 64, 48, 31). Klonidin grubundaki postoperatif daha iyi sedasyon skorlarını daha iyi analjezi sağlanmış olmasına bağlamak mümkün ancak her iki grup arasında postoperatif analjezik ihtiyacı karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda postoperatif analjezinin değerlendirilmesi SAS (Smiley Analog Skala) ve Rating Skala ile yapıldı. Çocuklarda ağrının değerlendirilmesi oldukça zordur ve kombine yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Çalışmamızda kullandığımız SAS'ı her çocuğa uygulamak ne yazık ki mümkün olmadı. 2 yaştan itibaren kullanılabileceği ileri sürülmeğeyse de bu yaştaki çocuğun mental gelişmesiyle de yakından ilişkilidir ve belki de toplumlar arasında da fark gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda ancak 3 yaş grubundan bazı çocuklar ve daha büyük çocukların hepsi değerlendirmeye katılabildi. Postoperatif dönemde uyuyan çocuk ise bu skorlamayı yapması için uyandırılmadı ve uyuyabildiği için de ağrısının çok şiddetli olmadığı şeklinde yorumlandı. Postoperatif dönemde saat başı değerlendirmeler preoperatif ilk SAS değerlendirmeleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlenmedi. Yani preoperatif dönemde gülen yüz (SAS= 1) gösteren çocuk postoperatif dönemde de daha iyi SAS skorları gösterdi. Bunun çocuğun psikolojik yapısı, ameliyata psikolojik hazırlığı ve genel olarak hastanedeki işlemleri algılaması ile ilgili olduğu düşünülebilir. Yukarıdaki nedenlerle gruplar arasında ve her saatteki değerlendirmede sayısal olarak farklı katılımlar olduğu için istatistiksel olarak sonuçlar da tartışmalıdır. Ancak genel olarak ilk 3 SAS skoru olumlu olarak ele alındığında bu skorların yüzdeleri arasında her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ve %62,5-84,47 arasında SAS 1-3 skoru elde edildi. SAS skorları ile birlikte Rating Skala'sının değerlendirilmesi bu nedenle önemlidir. Rating Skalası anne-baba katılımı ile olduğundan her iki grupta da saat başı değerlendirme eksiksiz olarak yapılabildi ve bu yöntemle de her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. SAS, Visuel Analog Skala'nın çocuklar için uyarlanmış şeklidir ve 3. yaş ve üstündeki çocuklarda rahatlıkla uygulanabilmektedir.

Çocukların ağrıya tepkileri ve ağrılılarıyla başedebilme yetenekleri çocuğun kognitif yetenekleri ve davranış repertuarlarıyla ilişkilidir. Bunlar ise kültür, cinsiyet, yaş, gelişme düzeyi ve aile içi deneyimler ile belirlenmektedir. Özellikle nonverbal dönemdeki ilk 2 yaş içinde ağrıların değerlendirilmesi zordur ve daha çok nabız, kan basıncı ve solunum sayısı gibi fizyolojik parametrelere göre yapılmaktadır (67, 55). 2- 4 yaş arası çocuklarda ağrı ile ilgili duygular resimlerle veya rol oyunlarıyla ifade edilebilmektedir. 4 - 7 yaş arası çocuklar ağrı şiddetini semboller veya renklerle ifade edebilirler (67, 55, 56) Ancak 2 yaşındaki çocuklarda SAS yönteminin güvenilir olmadığı saptandı. 3 yaşındaki çocuklarda da ağrıların

bu skaladaki yüzlerle göstermeleri her zaman başarılı olmadı. 4. yaş ve üstündeki çocuklarda ise bu skorlama sisteminin uygun olduğu gözlemlendi.

Objective Pain Scale (OPS) benzeri bir dışardan gözlem ağrı skalası olan Rating Skala ise çocukların yaşından bağımsız olarak uygulanabildi ve SAS uygulaması yapılamayan çocukların da ağrıları bu yöntemle değerlendirilmiş oldu. Bunlara ek olarak fizyolojik parametreler de göz önünde bulundurulduğunda literatürde çocukların ağrı değerlendirilmesinde gerekli görülen incelemeler yerine getirilmiş olduğu kanısına varıldı (56, 67, 55, 47) Hepsi birlikte değerlendirildiğinde postoperatif analjezinin her iki grupta da benzer olduğu görüldü. Ancak postoperatif sedasyon skorlarının, SAS değerlerinin ve Rating Skala değerlendirmesinin iyi olması ve analjezik ihtiyacının her iki grupta da % 30 gibi düşük oranda olması yöntemimizde cerrahi girişim sonlanmadan önce bupivacain ile yapılan cilt cilt altı infiltrasyonu ile ilgili olabilir (42, 2). Yine de çalışmamızda kullanılan klonidin dozu ile postoperatif analjezik etkinin midazolam grubuna üstün olmadığı gösterildi. Rektal yolla olmasa da diğer yollarla uygulanan klonidinin analjezik etkisinin de dozla ilişkili olduğu erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (69, 48). Çocuklarda klonidinin postoperatif analjezik etkinliğini araştıran az sayıdaki çalışmalardan birinde premedikasyon amacıyla oral klonidin uygulamasının doza bağlı olarak postoperatif analjezi sağladığı gösterilmiştir. Mikawa ve arkadaşlarının yaptığı (47) bu çalışmada 2 ve 4 µg/kg klonidini birbiri karşılaştırılmış ve 4µg/kg'ı daha etkili bulunmuştur. Çocuklarda bu konuda yapılan başka bir çalışmada klonidin kaudal yolla verilmiş ve bupivacain ile kombine edildiğinde 1 µg/kg ile postoperatif analjezik ihtiyacının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (27). Bu doz erişkinlerde yapılan çalışmalarda etkisiz bulunmuştur (10, 26). Çocuklarda postoperatif analjezi için klonidin ile ilgili çalışmalar henüz devam etmektedir ve ideal doz tanımlaması henüz yapılamamaktadır.

SONUÇ

Modern anestezi uygulamalarında gelecekte alternatif bir premedikasyon ajanı olma yolunda umutlar vadeden klonidin bu araştırmada 2,5 µg/kg dozunda rektal yolla çocuk hastalara uygulandığında iyi bir premedikasyon ajanından beklenen sedasyon düzeyi ve anksiyoliz oluşmadı. 0,5 mg/kg rektal midazolam uygulaması ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırma yapıldığında midazolamın daha üstün olduğu görüldü. Klonidin için ileri sürülen postoperatif analjezik etkisi de bizim çalışmamızda gözlemlenmedi.

Ayrıca her iki grupta da perioperatif dönemde ortalama kan basıncı, nabız hızı, solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyonu üzerine klinik olarak anlamlı etkiler görülmedi.

Sonuçta çocuklarda rektal yolla uygulanan 2,5 µg/kg klonidin dozunun yeterli premedikasyon ve postoperatif analjezi oluşturmada etkili olmadığı saptanmıştır. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

ÖZET

Amaç: Alfa-2 agonistlerinin erişkin hastalarda premedikasyon ajanı veya anestetiklere adjuvan olarak kullanıldığında istenen olumlu etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Bu avantajlı etkilerden anestetik ihtiyacının azalması, solunum depresyonu yapmadan analjezik etki göstermesi çocuk anestezisinde de büyük yarar sağlayabilmektedir. Premedikasyon ajanı olarak alfa-2 agonistlerinin çocuk hastalarda uygulanması ile ilgili az sayıdaki çalışmada klonidin oral yolla kullanılmıştır. Çocukların premedikasyonunda rektal ilaç uygulaması etkili, ağrısız ve güvenilir bir yoldur. Bu çalışmamızda pediatrik hastalarda rektal yolla uygulanan klonidinin sedatif ve analjezik etkilerini aynı yolla uygulanan midazolam ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: İnguinal herni nedeniyle elektif cerrahi girişim uygulanan 40 çocuk hastaya (ASA I, 2 -10 yaş) randomize olarak klonidin 2,5 µg/kg (n=20) veya midazolam 0,5 mg/kg (n=20) rektal yolla anestezi induksiyonundan 30 dk önce uygulandı. Maske ile yapılan anestezi induksiyonundan sonra idamede laringeal maske aracılığıyla halotan/azot/oksijen karışımı kullanıldı. Uygulanan ilaçtan habersiz bir gözlemci çocukların sedasyon derecelerini, induksiyonda maskeyi toleranslarını ve postoperatif ağrı düzeylerini Smiley Analog Skala (SAS) ve Rating Skala aracılığıyla değerlendirdi. Perioperatif dönemdeki hemodinamik (kan basıncı, nabız) ve solunumsal (solunum sayısı, SpO2) parametreler de kaydedildi.

Bulgular: Uyguladığımız bu dozlarda klonidin belirgin sedasyon ve postoperatif analjezi oluşturmadı. Midazolam ile klonidine göre daha iyi sedasyon ve maske toleransı sağlandı ancak postoperatif analjezik ihtiyacı her iki grupta da farklı bulunmadı.

Sonuç: 0,5 mg/kg midazolam ile karşılaştırıldığında 2,5 µg/kg klonidin ile yeterli sedasyon ve analjezi sağlanmadığı saptandı. Bu dozda uygulanan klonidinin hemodinamik ve solunumsal parametreleri etkilememekle beraber iyi bir premedikasyon ajanından beklenen özellikleri de taşımadığı gözlemlendi. Midazolam ile daha üstün sedasyon skorları elde edildi. Sonuçta daha yüksek dozlarda klonidinin rektal uygulanması ile daha iyi sedasyon ve analjezik etki gözlenebileceğini ve optimal rektal klonidin dozlarının bulunması ve çocuk hastalardaki uygulamalar ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini ileri sürebiliriz.

SUMMARY

Background: Alpha-2 agonists have been shown to produce desirable effects when used as premedication or as an adjunct to general anesthesia in adult patients. Several of these beneficial effects like, reduced anesthetic requirements and analgesia without respiratory depression would be of great benefit in pediatric anesthesia. Information regarding the use of alpha-2 agonists in children is largely lacking. In few studies about using alpha-2 agonists as preanesthetic medication in children clonidine was used via the oral route. Rectal administration of drugs has been demonstrated to be an effective, painless and safe way to premedicate children. The aim of this study was to investigate the sedative and analgesic effects of clonidine after rectal administration in pediatric patients and the comparison with midazolam.

Methods: Forty children (ASA grade I, 2 - 10 years old) undergoing inguinal hernia repair were assigned randomly to receive either clonidine 2,5 µg/kg (n=20) or midazolam 0,5 mg/kg (n=20) rectally 30 minutes before the induction of anesthesia. Anesthesia was induced and maintained with halothane and nitrous oxide in oxygen via a mask and laryngeal mask airway respectively. A blinded observer assessed the children's level of sedation, degree of acceptance of mask application during induction of anesthesia and postoperative level of pain using the Smiley Analog Scale (SAS) and Rating Scale. Hemodynamic (blood pressure and heart rate) and respiratory responses (respiratory rate and SpO₂) to the premedication were also noted in the whole perioperative period.

Results: The dose of clonidine used in our study didn't produce significant sedation and postoperative analgesia. Midazolam provided better sedation and acceptance of mask than the other regimen. Postoperative analgesic requirements were not different in both groups.

Conclusion: Rectal administration of 2,5 µg/kg clonidine in children didn't produce efficacious sedation and analgesia when compared with 0,5 mg/kg midazolam. Although this dose of clonidine did not effect the hemodynamic and respiratory parameters it was also not enough to produce the desirable premedicant characteristics. Midazolam showed superior sedation scores when compared with clonidine. We conclude that larger doses of rectally administered clonidine may be more effective in providing sedation and analgesia. Further studies are required to determine the optimal rectal dose and assess the safety of clonidine in other clinical settings, or younger children.

KAYNAKÇA

1. Ahn N, Andersen G, Thomsen A et al. Preanaesthetic Medication with Rectal Diazepam in Children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1981;25:158-160
2. Astfalk W, Walz GU, Stuhldreier et al. Postoperative Pain Control in Paediatric Ambulatory Herniorrhaphy and Orchiopexy Using Atraumatic Intraoperative Instillation of Bupivacaine in Comparison with Rectal Application of Acetaminophen: A double-blind study. *Ambulatory Surgery* 1995; Vol. 3:000-000
3. Bause H, Splieth J, Mokrohs G. Orale Kinderpraemedikation mit Midazolam in einer neuen Geschmackslösung. *Anaesthesiologische Intensivmedizin* 1988;29:337-338
4. Bellaiche S, Bonnet F, Sperandio M. Clonidine Does not Delay Recovery from Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1991;66:353-357
5. Benhamou D, Veillette Y, Narchi P et al. Ventilatory Effects of Premedication with Clonidine. *Anesthesia and Analgesia* 1991;73:799-803
6. Biebuyck JF, Phil D. Alpha-2 Adrenoceptor Agonists: Defining the Role in Clinical Anesthesia (Medical Intelligence Article). *Anesthesiology* 1991;74:581-605
7. Bloor BC, Flacke WE. Reduction in Halothane Anesthetic Requirement by Clonidine, an Alpha - Adrenergic Agonist. *Anesthesia and Analgesia* 1982;61:741-5
8. Bünz R, Gossler M. Die intranasale Praemedikation bei Kleinkindern mit Midazolam. *Anaesthesiolog. Intensivmed. Notfallmed, Schmerzther.* 1991;26:76-78
9. Carabine UA, Milligan KR. Adrenergic Modulation of Preoperative Anxiety: A Comparison of Temazepam, Clonidine, and Timolol. *Anesthesia and Analgesia* 1991; 73:633-7
10. Carabine UA, Milligan KR. Extradural Clonidine and Bupivacaine for Postoperative Analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 1992; 68:132-5
11. Carabine UA, Wright C, Moore J. Preanaesthetic Medication with Clonidine: A Dose - Response Study. *British Journal of Anaesthesia* 1991;67:79-83
12. Connors K, Terndrup T. Nasal versus Oral Midazolam for Sedation of Anxious Children Undergoing Laceration Repair. *Annals of Emergency Medicine* 1994; 24:1074-1079
13. Cote Ch. Pediatric Anesthesia In: Miller RD. *Anesthesia* (third edition) 1990:1897-1926
14. Devcic A, Muzi M, Ebert Th. The Effects of Clonidine on Desflurane-Mediated Sympathoexcitation in Humans. *Anesthesia and Analgesia* 1995;80:773-9

15. Doak GJ, Duke PC. Oral clonidine premedication attenuates the haemodynamic effects associated with ketamine anaesthetic induction in humans. **Canadian Journal of Anaesthesiology** 1993;40:612-18
16. Downes J. Historic Origins and Role of Pediatric Anesthesiology in Child Health Care In: **The Pediatric Clinics of North America Pediatric Anaesthesia** 1994 - 1: 1 - 14
17. Editorial: Alpine Anesthesia: Can Pretreatment with Clonidine Decrease the Peaks and Valleys ? **Anesthesiology** 1987;67:1-2
18. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S et al. Premedication with Oral and Transdermal Clonidine Provides Safe and Efficacious Postoperative Sympatholysis. **Anesthesia and Analgesia** 1994;79:1133-40
19. Feychting H., Psychological Preparation for Surgery and Premedication In: Sumner E., Hatch D., **Textbook of Paediatric Anaesthetic Practice** 1989: 19 - 30
20. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE et al. Reduced Narcotic Requirement by Clonidine with Improved Hemodynamic and Adrenergic Stability in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. **Anesthesiology** 1987;67:11-19
21. Fritzlar US. Die Praemedikation in der historischen Entwicklung der Anaesthesiologie. **Krankenhaus Arzt** 1993;66:169-173
22. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia and Hypertension: The Effect of Clonidine on Perioperative Hemodynamics and Isoflurane Requirements. **Anesthesiology** 1987;67:3-10
23. Ghignone M, Quintin L, Duke PC et al. Effects of Clonidine on Narcotic Requirements and Hemodynamic Response during Induction of Fentanyl Anesthesia and Endotracheal Intubation. **Anesthesiology** 1986;64:36-42
24. Gregory G.A Pharmacology In: Gregory GA. **Pediatric Anesthesia** (third edition) 1994 : 13 - 45
25. Hoffman B, Lefkowitz J, Catecholamines and Sympathomimetic Drugs In: Goodman and Gillman's **The Pharmacological Basis of Therapeutics** (eighth edition) 1990 : 187 -221
26. Huntoon M, Eisenach JC. Epidural Clonidine after Cesarean Section. **Anesthesiology** 1992;76:187-93
27. Jamali S, Monin S, Begon C, et al. Clonidine in Pediatric Caudal Anesthesia. **Anesthesia and Analgesia** 1994;78:663-6
28. Jantzen JP, Diehl P. Die rektale Medikamentenverabreichung. **Anaesthesist** 1991;40:151-161
29. Jones R, Chan K, Roulson CJ et al. Pharmacokinetics of Flumazenil and Midazolam. **British Journal of Anaesthesia** 1993;70:286-292
30. Jones R, Visram R, Kornberg JP et al. Premedication with Oral Midazolam in

Children - An Assessment of Psychomotor Function, Anxiolysis, Sedation and Pharmacokinetics. **Anesthesia and Intensive Care** 1994;22:539-544

31. Jurna I. Antinozizeptive Wirkungen von α_2 -Adrenozeptoragonisten („analgetische“ Wirkungen im Tierversuch). **Der Schmerz** 1995;9:286-292
32. Karl H, Rosenberger JL, Larach MG et al. Transmucosal Administration of Midazolam for Premedication of Pediatric Patients. **Anesthesiology** 1993;78:885-891
33. Khanderia U, Pandit S. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia (Drug Review). **Clinical Pharmacy** 1987; 7:533-47
34. Knudsen-Holm R, Sjogren P, Laub M. Midazolam und Ketamin zur rektalen Praemedikation und Narkoseeinleitung bei Kindern. **Anaesthesist** 1990; 39:255-257
35. Kraus GB, Gruber RG, Knoll R. et al. Pharmakokinetische Untersuchungen nach intravenöser und rektaler Applikation von Midazolam bei Kindern. **Anaesthesist** 1989;38:658-663
36. Kulka PJ, Tryba M, Sczepanski U et al. Beeinflusst Clonidin den hypnotischen Effekt von Propofol ? **Anaesthesist** 1993;42:630-637
37. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Dose-Response Effects of Intravenous Clonidine on Stress Response During Induction of Anesthesia in Coronary Artery Bypass Graft Patients. **Anesthesia and Analgesia** 1995;80:263-8
38. Kumar A, Reader DA, Tandom OP et al. Recovery from pre-operative sedation with clonidine - brain stem auditory evoked responses. **Anaesthesia** 1994;49:533-537
39. Lichtor L.J. Psychological Preparation and Preoperative Medication In: Miller R.D. **Anesthesia** (third edition) 1990 : 895 - 932
40. Lindahl S, Olsson K, Thomson D. Rectal premedication in children. **Anaesthesia** 1981;36:376-379
41. Lönnquist PA, Bergendahl HTG, Eksborg S. Pharmacokinetics of Clonidine after Rectal Administration in Children. **Anesthesiology** 1994;81:
42. Majcher T, Means LJ, Pain Management in Children. **Seminars in Pediatric Surgery**, Vol 1, No 1 (February), 1992:5-64
43. Malinovsky JM, Lejus C, Servin F et al. Plasma Concentrations of Midazolam After IV, Nasal or Rectal Administration in Children. **British Journal of Anaesthesia** 1993; 70:617-620
44. Marshall BE, Longnecker DE. General Anesthetics In: Goodman and Gillman's **The Pharmacological Basis of Therapeutics** (eighth edition) 1990 : 285 - 311
45. McCluskey A, Meakin GH. Oral administration of midazolam as a premedicant for paediatric day-case anaesthesia. **Anaesthesia** 1994; 49:782-85
46. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K. Efficacy of Oral Clonidine Premedication in

Children. *Anesthesiology* 1993;79:926-931

47. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N et al. Oral Clonidine Premedication Reduces Postoperative Pain in Children. *Anesthesia and Analgesia* 1996;82:225-30
48. Motsch J. Rückenmarknahe Gabe von α_2 -Adrenozeptoragonisten und Opioiden oder Lokalanästhetika. *Der Schmerz* 1996;10:21-26
49. Munro HM, Sleigh JW, Paxton LD. The cardiovascular response to ketamine: the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993;37:75-78
50. Nischina K, Mikawa K, Maekawa N et al. Clonidine Decreases the Dose of Thiopental Required to Induce Anesthesia in Children. *Anesthesia and Analgesia* 1994;79:766-8
51. Nishikawa T, Dohi Shuji. Oral Clonidine Blunts Heart Rate Response to Intravenous Atropine in Humans. *Anesthesiology* 1991;75:217-222
52. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N. Oral Clonidine Premedication Blunts the Heart Rate Response to Intravenous Atropine in Awake Children. *Anesthesiology* 1995; 82:1126-1130
53. Ota K, Namiki A, Ujike Y et al. Prolongation of Tetracaine Spinal Anesthesia by Oral Clonidine. *Anesthesia and Analgesia* 1992;75:262-4
54. Piotrowski R, Petrow N. Rektale Prämedikation mit Midazolam bei Kindern. *Anaesthesist* 1989;38:16-21
55. Pothmann R. Besonderheiten des akuten Schmerzes im Kindesalter. *Der Schmerz* 1996;10:1-13
56. Pothmann R., Klinische Schmerzmessung und Schmerzformen bei Kindern In: Meier H., Kaiser R., Moir C.R., *Schmerz beim Kind* 1993 : 15 - 38
57. Reid JL. The Clinical Pharmacology of Clonidine and Related Central Antihypertensive Agents. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1981;12:295-302
58. Reves JG, Glass PSA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics In: Miller RD *Anesthesia* (third edition) 1990 : 243 - 277
59. Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP et al. Total IV Anaesthesia with Propofol and Alfentanil: Dose Requirements for Propofol and the Effect of Premedication with Clonidine. *British Journal of Anaesthesia* 1990;65:157-163
60. Rochemann MG, Seeling W, Georgieff M. Stellenwert der alpha-2-Agonisten in Anaesthesie und Intensivmedizin. *Anesthesiologische Intensivmedizin* 1994; 35:176-184
61. Saidman L. Midazolam: Pharmacology and Uses (Review Article). *Anesthesiology* 1985; 62:310-324
62. Saint-Maurice C, Esteve C, Holzer J et al. Bessere Akzeptanz der Massnahmen zur Einleitung einer Narkose nach rektaler Prämedikation mit Midazolam bei

Kindern. **Anaesthesist** 1987;36:629-633

63. Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E et al. The Pharmacokinetics of Rectal Midazolam for Premedication in Children. **Anesthesiology** 1986;65:536-538
64. Schneider MC. Experimentelle Daten zu den Interaktionen von α_2 -Adrenozeptoragonisten mit Anaesthetika, Analgetika, Lokalanästhetika. **Der Schmerz** 1996;10:14-20
65. Shane S, Fuchs S, Khine H. Efficacy of Rectal Midazolam for the Sedation of Preschool children Undergoing Laceration Repair. **Annals of Emergency Medicine** 1994; 24:1065-1073
66. Spear RM, Yaster M, Berkowitz ID et al. Preinduction of Anesthesia in Children with Rectally Administered Midazolam. **Anesthesiology** 1991;74:670-674
67. Stewart DJ. Preoperative Evaluation and Preparation for Surgery In: Gregory G.A. **Pediatric Anesthesia** (third edition) 179 -195
68. Stricbel HW, Koenigs D, Heil Th. Clonidin - Stellenwert in der Anaesthesie. **Anaesthesist** 1993;42:131-141
69. Sümpelmann R. Systemische Gabe von α_2 -Adrenozeptoragonisten zur postoperativen Analgesie. **Der Schmerz** 1995;9:293-298
70. Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine. **British Journal of Anaesthesia** 1994;73:758-762
71. Tanaka S, Tsuchida H, Hitashi N et al. Clonidine and Lidocaine Inhibition of Isoflurane-induced Tachycardia in Humans. **Anesthesiology** 1994;81:1341-1349
72. Tong Ch, Eisenach J. α_2 -Adrenergic Agonists. In: **Anesthesiology Clinics of North America - New Drugs in Anesthesia - Part 2** 1994 -1:49-62
73. Twersky R, Hartung J, Berger B et al. Midazolam Enhances Anterograde but not Retrograde Amnesia in Pediatric Patients. **Anesthesiology** 1993;78:51-55
74. Tyler D, Woodham M, Stocks J et al. Oxygen Saturation in Children in the Postoperative Period. **Anesthesia and Analgesia** 1995;80:14-9
75. Vila H, Goodarazi M, Rasanen J. Clonidine Premedication Blunts The Heart Rate Response To Atropine in Anesthetized Pediatric Patients. **Anesthesiology** 1992, 77: No 3 A
76. Weldon CB, Watcha MF, White PF et al. Oral Midazolam in Children: Effect of Time and Adjunctive Therapy. **Anesthesia and Analgesia** 1992;75:51-5
77. Wright PMC, Carabine UA, Orr A et al. Preanesthetic Medication with Clonidine. **British Journal of Anaesthesia** 1990; 65:628-632.
78. Zuckerberg A. Perioperative Approach to Children In: **The Pediatric Clinics of North America Pediatric Anaesthesia** 1994 - 1: 15 - 29