

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA ORAL PREMEDİKASYONDA
DİAZEPAM, MİDAZOLAM VE MİDAZOLAM-
KETAMİN KOMBİNASYONUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

7.49619

DR.ZEHRA ŞENTÜRK

UZMANLIK TEZİ

1996-İZMİR



Bu tez Prof.Dr.Atalay Arkan'ın denetiminde hazırlamıştır.

ÖNSÖZ

Hastane ortamı, anestezi ve cerrahi, çocuklar için zorlu deneyimler olmakta sonuçta psikolojik travma ve kişilik değişikliklerine yol açabilmektedir. Gününbirlik cerrahi uygulaması, aileden ayrılmadan kaçınma ve sedatif premedikasyon uygulanımı ile stres azaltılabilmekte ve psikolojik travma önlenmektedir.

Çok çeşitli premedikasyon ilacı ve uygulama yöntemleri olmasına karşın, her çocuk için standart bir premedikasyon şekli yoktur. En az travmatize, postoperatif derlenme süresini uzatmadan sedasyon ve anksiyolizisi sağlayabilecek premedikasyon yöntemleri halen araştırılmaktadır.

Çalışmamızda 1-10 yaş arasında çocuk hastalarda kolay ve pratik uygulanma yöntemi olacağını düşündüğümüz oral uygulama ile diazepam, midazolam ve midazolam-ketamin kombinasyonunun premedikasyonda etkinliğinin karşılaştırması ve bu ilaçların birbirine üstünlüğünün olup olmadığının araştırması planlandı.

Anestezi eğitiminde yetişmemde büyük emeği olan hocalarım Prof.Dr.Emel Sağıroğlu'na, Prof.Dr. Atalay Arkan, Prof.Dr. Ali Günerli, Doç.Dr. Erol Gökel'e,

Anestezi uygulamasındaki bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve destek olan Yrd. Doç. Dr. Fikret Maltepe'ye,

Tez çalışmamda yardım ve desteklerini gördüğüm Prof.Dr. Atalay Arkan ve Uz. Dr. Necati Gökmen'e,

Pediyatrik anestezi uygulamasında ve tez çalışmamın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı Uz. Dr. Bahar Kuvaki'ye, pratik aşamasındaki yardımlarından dolayı Dr. Aysun Usta, Azize Taplu, Dr. Noyan Köroğlu, Dr. Ümit Evliya, Dr. Aynur Atay'a,

Prof. Dr. Tanju Aktuğ ve Uz. Dr. Mustafa Olguner başta olmak üzere tüm pediyatrik cerrahi ekibine,

Derlenme odasında iyi bir ekip çalışmasını paylaştığımız Merih hemşire ve Nesrin hemşireye,

Ve bu çalışmaya katılan güzel çocuklara, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İçindekiler

I-Giriş.....	1
II-Genel Bilgiler	5
A-Preoperatif Değerlendirme ve Cerrahiye Hazırlık.....	5
1-Hospitalizasyon	
2-Kişisel Faktörler	
3-Ailesel, Etik ve Sosyal Faktörler	
4-Hastalığın Yapısı ve Tekrarlayan Hospitalizasyon.....	
B-Preoperatif Tıbbi Değerlendirme	7
C-Preoperatif Açlık Süresi	8
D-Çocukların Farmakolojik Özellikleri	8
E-Farmakolojik Hazırlanma	9
F-Çalışmada Kullanılan İlaçlarla İlgili Bilgiler.....	11
1-Diazepam	12
2-Midazolam	13
3-Ketamin.....	16
G-Oral İlaç Uygulaması.....	18
III-Yöntem ve Gereç	23
IV-Bulgular	26
V-Tartışma.....	40
VI-Sonuç.....	47
VII-Özet.....	48
VIII-Summary	49
IX-Kaynaklar	50

I- GİRİŞ

Premedikasyonun pediatrik anestezi gelişimindeki yeri

İlk pediatrik anestezi uygulamaları, 1846 yılında W.T.G.Morton tarafından eterin kullanılmasıyla modern anestezinin başladığı yılların öncesine dayanmaktadır. 1842 yılında Dr.Long Crawford tarafından eter 8 yaşındaki bir çocuğun boynundaki kistin çıkarılması için kullanılmıştır. Ancak Dr. Long bu uygulamasını yayınlamadığı için ilk eter anestezisi olarak tanınmamaktadır. Daha sonraki yıllarda kloroform ve etil klorür kullanıma girmiştir.Eter aşırı sekresyon yapıcı etkisi, kloroformda kardiyotoksitesi nedeniyle kullanımda güçlükler yaratmıştır. Kloroforma bağlı kardiyak aritmilerin önlenmesinde atropin kullanılmış ve antikolinergik ajanların başlangıçta yan etki olarak kabul edilen ağız kuruluğu, etere bağlı sekresyonların önleniminde kullanılmıştır. Bu yüzyılın ilk dekatlarından itibaren morfin ve diğer ajanlar kullanılmış olsada, preanestetik sedasyon ve postoperatif analjezi hep sorun olmuştur(2, 39, 61, 63).

Pediatrik anestezinin gerçek anlamda başlangıcı, 1930 lu yıllarda G.H.Robson ile başlamıştır. Yeni tekniklerin gelişimi ile çocuklarda maske anestezisi uygulanabilmesi, yaşa ve ölçüye göre hipodermik morfin ve scopolamin uygulanımı ile çocukların korkuları azaltılmaya çalışılmıştır. Daha sonraki yıllarda pentobarbital klinik kullanıma girmiştir (39,63).

Benzodiazepinler, narkotikler ve atropinin kullanıma girmesine değin, pentobarbital, atropin ve skopolamin uzun yıllar premedikasyon amaçlı olarak kullanılmıştır. Ne yazıkki ilk dönemler premedikasyon amacı, sadece sedasyon ve kuru hava yolları sağlanımı idi. Daha sonraları bu görüş değişmiş ve hastaların premedikasyon uygulanarak cerrahi ve anestezi ile ilgili deneyimleri en az travmatize ve hoşnut olmalarını sağlamak premedikasyonun amacını oluşturmuştur.

Leigh, Belton ve Smith adlı araştırmacıların perioperatif dönemdeki karşılaşılan sorunları araştıran çalışmaları pediatrik anestezi pratiğinde modifikasyonlar yaratmıştır. Bu değişikliklerin temeli aile ve çocuğun preoperatif hazırlanması üzerinde olmuştur. Preoperatif hazırlama iki aşamada; psikolojik ve farmakolojik olmaktadır(1,3).

İdeal psikolojik hazırlama anesteziistin hastayı ön değerlendirmesi ve ziyareti ile gerçekleşmektedir. Psikolojik hazırlanmada ocuk hakkında gerekli tüm bilgiler alınabilir, cerrahi için plan yapılabilir, aile ve çocuğa gerekli bilgiler verilebilir.

Farmakolojik hazırlanma için kesin bir görüş ve yöntem olmamakla birlikte, çocuğa ve uygulanacak operasyona göre davranmak gerekmektedir. Premedikasyon ilaçlar sedasyon ve anksiyolizis, ağrı giderilimi, sekresyon azaltılması, allerji profilaksisi, anestezi ajan gereksinimini azaltmak ve reflexleri baskılamak için kullanılmaktadır (1).



AMAÇ

Anestezi ve cerrahi uygulamaları çocuk ve ailesi için büyük stres yaratmaktadır. çocuklarda hastane ortamı, ebeveynden ayrılma, invaziv girişimler, anestezi ve operasyon psikolojik travma yaratabilmekte ve kalıcı davranış bozukluklarına yol açabilmektedir. Uygun bir premedikasyon ile anksiyete önlenip, psikolojik travma azaltılabilir ve anestezi indüksiyonu kolaylaştırılabilir(3).

Farmakolojik hazırlanma için geniş bir ilaç yelpazesi olmakla birlikte, çocuklar için geliştirilmiş kesin bir yöntem yoktur. Premedikasyon ilaç seçimi hastanın yaşına, kilosuna, tıbbi durumu, cerrahi ve anestetik teknik göz önüne alınarak yapılmaktadır.

Bizim klinik uygulamalarımızda oral ya da intramüsküler diazepam veya ketamin rutin kullanılmaktadır. Çalışmamızda çocuk hastaların premedikasyonunda oral midazolam ve midazolam-ketamin kombinasyonunun etkinliğini oral diazepam ile karşılaştırmasını planladık. Ayrıca oral midazolam ve midazolam ve ketamin kombinasyonunun çocuklarda kabul edilebilirliği, etkinin başlangıcı ve etki süresi, solunumsal ve hemodinamik etkiler ile olası yan etkileri karşılaştırmalı araştırması hedeflendi.

Diazepam yıllardır anksiyolitik, sedatif ve antikonvülzan olarak kullanılan bir ajandır. Ancak etkisinin geç başlaması ve artık etkileri klinik uygulamada kliniyenlere güçlükler yaratmaktadır.

Midazolam ise hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi ile son yıllarda sedasyon ve anestezi amacıyla kullanılan pratiğe girmiş ajandır. İntravenöz, intramüsküler, rektal, nazal, oral transmukozal ve oral uygulamasına dair çok sayıda çalışma vardır(9). Yine başka ajanlarla kombine kullanımına dair çalışmalar vardır ancak özellikle çalışmamızdaki seçtiğimiz ketamin ile oral kombinasyonu ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ketamin de yine sedasyon ve anestezi amacıyla kullanılan, ancak halüsinojen etkisi ve sekresyon artırıcı etkisi dezavantaj yaratan bir ajandır.

Çalışmamızda oral uygulama yöntemini seçildi ve oral premedikasyonun klinik etkinliğinde test etme olanağını bulduk. Genel olarak oral ilaç uygulaması, en doğal ve tıpta en sık kullanılan yöntemdir. Özellikle çocuklarda her zaman var olan iğne korkusu oral ilaç uygulamasını cazip kılmaktadır. Oral uygulama sonrası etkinin nisbeten geç başlaması ve barsak

içeriğinden etkilenmesi dezavantaj gibi görünsede uygun ajanların kullanımı ile hızlı başlangıçlı etkin premedikasyonun sağlandığı bir çok çalışmada gösterilmiştir.

Öncelikle preoperatif hazırlık konusuna değinip daha sonra; çocuk farmakolojisi ve farmakolojik hazırlanma, çalışmamızda kullanılan ajanların farmakolojik özellikleri sırasıyla tanıtılacak, çalışmanın yöntem ve sonuçları sunulacak ve literatür bilgileriyle tartışılacaktır.



II-GENEL BİLGİLER

A: PREOPERATİF DEĞERLENDİRME VE CERRAHİYE HAZIRLIK

Cerrahi girişim, çocuk ve ailesi için stres kaynağı olmaktadır. Preoperatif dönemde bu stresi oluşturan ya da etkileyen faktörler; hospitalizasyon, cerrahi ve kişisel özellikler, ailesel faktörler olarak sıralanabilir.

1-Hospitalizasyon

Hospitalizasyon çocuk için pek çok güçlükler doğurabilmektedir. Hastanede kalış süresi uzadıkça psikolojik sorunlar daha çok olabilmektedir. Sorunların en önemlileri; yeni ortama uyma zorunluluğu, doktor, hasta bakıcı gibi yeni ve sık değişen kimselere alışma, çevredeki hasta çocuklarla ilişki kurma ve onların durumlarından kaynaklanan korku ve sonuçta yapılacak işlemlere katlanma zorunluluğu olarak sıralayabiliriz. Bu bağlamda anestezi hastane, cerrahi ve operasyon arasındaki aracı rol ile oluşabilecek kötü etkileri önleyebilir. Preoperatif değerlendirme ile bu etki sağlanabilir.

Anestezi çocuğun genel durumunu değerlendirmeli, cerrahi işlemin planlanmasına katılmalı, çocuk ve aileyi operasyona hazırlamalıdır. Anksiyete aileden çocuğa geçebilmektedir ve pratikte ailedeki stresi azaltmakla çocuktaki stresinde azaltılabileceği görülmektedir. Bu nedenle anestezi, anestezi uygulaması için yaklaşımını belirlemeli ve bunu aileye , çocuğa uygun şekilde açıklamalıdır. Açıklamalar kolay anlaşılır, açık ve nazik bir dille yapılmalıdır. Olanaklı ise video gösterisi, broşür yada hastane gezileri ile anlatılmalıdır(1, 3, 60).

2-Kişisel Faktörler

Yaş: Önemli bir belirleyici olmaktadır. Yeni doğan ve 6 aydan küçük bebekler hastaneye kabülde aileden ayrılmada önemli rahatsızlık duymazlar. Bu yaştaki bebeklerin bakımları hemşire tarafından karşılanabilir.Yine de yaşamın ilk yıllarında oluşturulması gereken güven duygusu sarsılacağından ruhsal gelişimde aksaklıklara neden olunabilir. Bu tip sorunları önleyebilmek için sık ziyaret ile, aile ve bebek arası fiziksel kontakt devam ettirilmelidir.

Daha ileri dönemlerde 6 ay-5 yaş arası dönemdeki çocuklar operasyon odasına alınma gereğini farkedebilirler ancak açıklamaları anlayabilmek için küçüktürler. Bu nedenle bu dönemdeki çocuklar hastaneye alım sonrası emosyonel hoşnutsuzluk ve davranışlardaki regresyonu büyük ölçüde yaşarlar. Bu regresyon genelde anneden ayrılmadan aşırı korkma (anneye sıkıca yapışmalar), uyku bozukluğu, kötü rüyalar, kötü beslenme, acayip korkular ve düzensiz tuvalet alışkanlığı şeklindedir.

Biraz daha büyük 4 ile 6 yaş arası çocuklar, anlamak daha kolaydır. Bu yaş döneminde kendi kendine yeterli olmaya çalışmakta ve anne babanın mutlak koruyuculuğuna inanmamaktadır. Hastalık ve ölüm gibi o zamana soyut olan kavramlar somutlaşmaya başlar. Kişisel eşyalardan ayrılması, iğne, cerrahi girişim gibi vücut bütünlüğüne müdahale narsistik yaralanmalara neden olabilir.

6 yaştan büyük çocuklar okula başlama ile ayrılma olayına daha kolay adapte olurlar. Bu yaş döneminde cerrahi stresini taşılarda ailelerinden bağımsız olarak değerlendirmeye ve ikna olmaya eğilimlidirler.

Adölesan dönemine girmekle, çocukta daha yeni problemler ortaya çıkar. Adölesan anestezi korkusu duymakta ve bilinç kontrolünü yitirmekten korkmaktadır.

Çocukta Kişisel Anksiyete: Çocukta ilk anksiyöz atak operasyon olacağını duymakla başlamaktadır. Çocuğun gelişim düzeyi, kişisel özellikleri ve ailesi, ailenin yaşadığı etik ortamın yapısına göre anksiyetesi değişmektedir.

Özellikle okul öncesi ve okul dönemi çocuklar için normal gelişim düzeylerinde de görülen şekilde eziyet çekme ve zarar görme korkusu anksiyetenin temelini oluşturmaktadır. Çocuk için operasyon öncesi korkutucu görünen ve cevap bekleyen bir dizi sorular vardır(1, 60).

Nasıl uyanacağım?

Uyanabilecek miyim?

Ölecek miyim?

Bana doğruyu mu söylüyorlar?

Bana herşeyi anlattılar mı?

Çocuk gelişen anksiyetesi ile düşüncelerini, korkularını, hayallerini saklayabilir ve bunları iyice büyütüp gerçekleri göremeyebilir. Tüm bunlara yardımcı olmak için çocuk ve aile ile anlayabileceği , kolay ve anlaşılabilir dilde kibar konuşulmalıdır. Yapılacak her girişimde izin alınmalı ve nazik davranılmalıdır.

İğne girişimleri çocuklarda önemli anksiyete kaynağı olmaktadır. İyi bir psikolojik ve farmakolojik preanestezik hazırlanma ile, nazik uygulamalarla çocuklarda bu korku azaltılabilir. Yine lokal ağrı giderici yöntemler EMLA kremi, prilokainli-lidolainli çözeltiler iğneli girişimlerin ağrısız olumuna yardımcı olurlar(66). Üç yaş üzerindeki çocuklarda rektal termometreler, rektal-nazal ilaç uygulamaları, lavman reddedebilir(1, 3).

3-Ailesel, Etik ve sosyal Faktörler

Benzer yaştaki çocuklar, cerrahi ve hastane ortamına farklı reaksiyonlar gösterebilirler, bunlarda kişisel etkinin yanısıra en önemli etki ailesel-etik faktörlerdir. Aileler endişelerini kolayca yansıtabilir ve taşıyabilirler. Yine ailelerin çocuklarını yetiştirme şekilleri önemli etkenlerdir.

Çocuklarını bu denli etkileyebilen ebeveynlerin hastaneye alım ve operasyon öncesi bazı endişeleri vardır. Bunların başlıcaları çocuğundan ayrılma, çocuğunu koruyamama korkusu, çocuğuna yapılacak girişimlerin çocuğa getireceği olumlu-olumsuz gelişmeler ve ekonomik nedenlerdir.

Son yıllardaki uygulamalarla ailelerle çocuk daha uzun süre birlikte olmaya teşvik edilmiş, hatta operasyon odasına kadar ebeveynler alınmışlardır. Daha öncede değinildiği gibi, iyi bir diyalog, iyi hastane ortamı ve tüm işlerden aileyi haberdar etme ile anksiyete önemli ölçüde azaltılabilir. Düşük sosyoekonomik düzeyli çocukların, hastane ortamına daha kolay adapte oldukları gösterilmiştir, bunun da olası nedeni daha iyi çevre ortamına kavuşmalarıdır(1).

4-Hastalığın Yapısı ve Tekrarlayan Hospitalizasyon

Hastalığın derecesi ve cerrahinin getireceği sonuçlar anksiyetenin derecesini belirler. Özellikle bazı girişimlerde özel eğitilmiş kişilerin çocuğu operasyona hazırlaması gerekmektedir (Amputasyon gibi). Yine genital organlarla ilgili operasyonlar genç çocuklar için önemli psikolojik travma nedeni olabilir. Emosyonel bozulmanın derecesi yaşın ilerlemesi ile artar, özellikle hipospadias gibi girişimler 18 aydan büyük ve 6 yaş arasında yapılmalıdır.

Çocuk olguların önceki ameliyat deneyimleri duyarlılık kazandırsa da, tekrarlayan hospitalizasyon çocuklar için emosyonel cevap şiddetini artırmazlar. Gerçektende iyi hazırlanan çocuklar tekrarlayan uygulamalardan korkmazlar(1).

B: PREOPERATİF TIBBİ DEĞERLENDİRME

Preoperatif tıbbi değerlendirme sonuçları hem anestezi sonuçları hem anestezi yöntemini etkileyebilir ve hemde izlem yöntemlerimizde bize ön bilgi kazandırır.

Kronik hastalıkların çok görüldüğü yetişkinlerin aksine, çocuklar genelde sağlıklı olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte daha önceden farkedilmemiş bir hastalık ciddi anestezi komplikasyonlarına yol açabilir. Çocuklarda konjenital malformasyonlar çeşitli tiplerde görülebilmekte ve belli yaşlara kadar sorunsuz yaşayabilmektedir. İyi bir anemnez ve fizik muayene ile anestezi için sorun olabilecek olumsuzluklar önlenir.

Küçük çocuklarda doğrudan anemnez alınamayabileceğinden, ebeveynlerden biri mutlaka yanında bulundurulmalıdır. Antenatal ve doğumla ilgili bilgiler detaylı alınmalıdır. Allerji anemnezi, daha önceki anestezi deneyimleri sorgulanmalıdır. Bu görüşmeler esnasında çocuğun emosyonel durumu değerlendirilmeli, buna göre çocuğa uygulanacak anestezi tekniği ve farmakolojik premedikasyon yöntemi planlanmalıdır(1).

C: PREOPERATİF AÇLIK SÜRESİ

Cerrahi girişim ve anestezi için bekleyen çocukta uzamış açlık ve dehidratasyon (NPO) artık başlanamaz bir yaklaşımdır. 1990 lı yılların başlarına kadar bu şekilde olan görüş, yeni çalışmalarla değişmiştir. Yeni yaklaşıma göre çocuklar operasyondan 2 saat öncesine kadar sıvı içecekleri alabilecek ve cerrahi sonrası istedikleri an yiyecek yiyebilecektir.

Daha önceki yıllardaki sıkı açlık periyodlarının nedeni, özellikle aspirasyon pnömonisinden korkulmasıydı. Çeşitli çalışmalar sonucu sıvı içeriğinin 0.4ml/kg dan fazla ve pH'nın 2.5 ve daha az olduğu durumlarda aspirasyon riski olduğu gösterilmiştir (62, 66).

Daha öncede belirttiğimiz gibi preoperatif ziyaret ve hasta değerlendirmesi ile olguların psikolojik hazırlanması önemli oranda başarılmaktadır. İyi bir psikolojik hazırlanmanın, farmakolojik hazırlanma kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak farmakolojik hazırlanma ile de aşağıdaki gerekli koşullar sağlanabilmektedir.

- * İstenmeyen otonom reflexler baskılanabilmektedir.
- * Aşırı sekresyonlar önlenmektedir.
- * Sedasyon, anksiyolizis ve ayrılmadan doğan emosyonel bozukluklar önlenmesi sağlanmaktadır.
- * İndüksiyon kolaylaştırılmaktadır.
- * Anestetik ilaç gereksinimi azaltılabilmektedir.
- * Gastrik içeriği azaltılabilmektedir.

İlk iki madde antikolinerjiklerle sağlanabilirken, diğer maddeler için narkotik, hipnotik ve trankilizan ilaçlar gerekli olmaktadır(1).

D: ÇOCUKLARIN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Fiziksel ve fizyolojik gelişme çocukluk dönemi boyunca devam etsede farmakolojik maturasyon yaşamın ilk 3-6 ayında gerçekleşir. Yaşamın ilk aylarında hızlı bir biçimde ilaçların uptake; distrübisyonu, redistribüsyon, metabolizma ve ekskresyon işlevlerinde gelişim olur.

Oral yada rektal ilaç absorpsiyonunda büyük yenidoğan, çocuk, ve erişkinlerde fonksiyonel farklılık yoktur. Ancak yeni doğan grubunda gastrik içerik daha az asidik ve gastrik boşalım ve barsak iletim zamanı daha geçtir. Bu geçikme ile bazı ilaçların emiliminin artabileceği gibi bazılarında emilimi azalır. Yeni doğanlardaki düşük protein konsantrasyonu ve düşük protein bağlanım oranı birçok ilaç için çok geniş dağılım volümü sağlar(ör; fentanyl, ketamin, ve sufentanil) Kan-beyin bariyeri doğumda immatür olabilmektedir. Özellikle lipid eriyebilirliği yüksek olan ilaçlar kan-beyin bariyerini hızla geçebilmekte ve kan ile beyin ilaç konsantrasyonları eşitlenebilmektedir. Yeni doğanlarda beyin kardiyak outputun büyük bir bölümünü aldığı göz önünde tutulursa, bazı ilaçların yüksek beyin konsantrasyonuna ulaşacakları tahmin edilebilir(4). Vücut yüzeyi / ağırlığı oranının daha büyük olması ve dozaj hesaplanırken bunlardan birinin esas alınması, diğerine göre alınan yanıtta farklı olarak yorumlanabilir.

Yeni doğanda yağ ve kas dokusu daha azdır. Çocuk büyüdükçe vücut sıvısı azalırken buna paralel olarak vücudun yağ ve kas içeriği artar. Bebeklerde yağ ve kas içeriği artar. Bebeklerde yağ dokusu daha az olduğundan, etkisi yağ dokusuna re-distribüsyon ile ortadan kalkan ilaçların etki süresi uzayabilir. Öte yandan 2 yaşından büyük çocuklarda karaciğer, böbrek fonksiyonlarının gelişimini tamamlaması, bu organların göreceli büyüklüğü ve kardiyak output'un erişkinine göre daha büyük bir kısmını alması; protein, yağ ve kas içeriğinin erişkin değerlere yaklaşması gibi nedenlerle birçok ilacın etki süresi erişkinden kısadır. Bu durum adolesan çağa kadar azalarak sürer ve bundan sonra erişkindeki halini alır. Böylece birçok ilacın yarı ömrü erişkinine göre, prematür ve term bebekte daha uzun, 2 yaşından büyük çocuklarda daha kısa olup adolesan çağın tamamlanması ile erişkin değerlere ulaşmaktadır(1,4).

E: FARMAKOLOJİK HAZIRLANMA

Preoperatif premedikasyon operasyon, ayrılma, ağrı, vücuttaki değişikliklere bağlı anksiyeteyi önlemekle kalmayıp ayrıca yumuşak ve güvenli anestezi indüksiyonu sağlamaktadır. Premedikasyon ve hangi ajanın seçileceği çocuğun gereksinimlerine göre seçilmelidir. Değişik araştırmacılarla özellikle büyük çocuklarda tek başına preoperatif vizit ve premedikasyonun etkin olduğu gösterilsede, çocuklarda önemli hasta grubu farmakolojik destek gereksinimi duyarlar. Halen çocukların premedikasyonunda geliştirilmiş ideal ajan ve kombinasyon yoktur. Çeşitli çalışmalarla ortak olarak varılan bazı sonuçlar vardır.

Premedikasyon için bu önemli noktalar göz önünde bulundurulmalıdır.

1-Çocuklar için hastane ve iğne neredeyse eş anlamlı olmuştur.

2-Sık olarak hastaneye gelen çocuklar ilk kez gelen çocuklara göre daha iyi değerlendirilmelidir. Daha önceki deneyimler çocuğun korkularının temelini oluşturabilir. Ayrıca daha önceki premedikasyon uygulamaları ve ilaç etkileri gözden geçirilmelidir

3-Çocuklarda premedikasyon ajanlarına yanıt değişken olabilir. Bazı çocukta sedasyon etkisi olurken diğerleri ajite yada huzursuz olabilir(4).



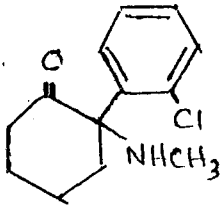
F: ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇLARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Tablo 1: Çalışmada Kullanılan İlaçların Fizikokimyasal Özellikleri

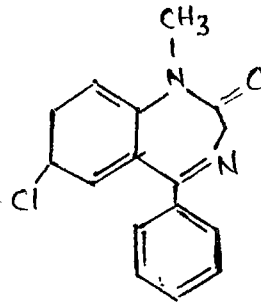
	Diazepam	Midazolam	Ketamin
Molekül Ağırlığı	284.7	362	238
pKa	3.3	6.2	7.5
Suda Eriyebilme	Hayır	Evet	Evet
Lipid Eriyebilme	Evet	Evet	Evet

Tablo 2: Çalışmada Kullanılan İlaçların Farmakokinetik Özellikleri.

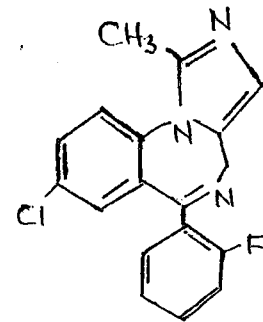
	Diazepam	Midazolam	Ketamin
$t_{1/2}$ Yarılanma Ömrü (saat)	20-50	1.7-2.6	2.5-2.8
Klerens (ml/kg/dk)	0.2-0.5	6.4-11	12-17
Vd Dağılım Volümü (L/kg)	0.7-1.7	1.1-1.7	3.1



KETAMİN



DİAZEPAM



MİDAZOLAM

1-DİAZEPAM

Diazepam yıllardır oral yada İV yolla kullanılan efektif sedatif ve anksiyolitik etkili bir ajandır. Santral kas gevşetici, amnezik ve antikonvülzan özellikleri vardır.

Antikonvülzan etki bakımında benzodiazepinler içinde en güçlü olan, uzun etkili bir benzodiazepin türevidir. Diazepamın etkinliği midazolamın yarısı yada dörtde biri şeklindedir. Oral kullanımında en az bir saat de anksiyolitik etkisinin görülmesi, zaman kaybı ve kullanımında güçlük yaratmaktadır. Diazepamın İM ve İV formlarında çözünürlük kazandırmak için kullanılan propilen glikol, uygulama esnasında ağrı ve lokal tromboflebit riskini yaratır. Midazolam ise suda eriyebilme özelliği taşıdığı için, propilen glikol kullanımını gerektirmez dolayısıyla bu tip riskler taşımaz.

Benzodiazepinler temel etkilerini başta korteks olmak üzere SSS(santral sinir sistemi) nin birçok yeri ve medulla spinaliste , inhibitör mediyatör GABA'nın etkilerini potensiyalize etmekle yapar. Doza bağlı olarak sedasyondan anesteziye varan etkileri vardır.

1-a: Farmakokinetik

Yüksek oranda lipofilik ve plazma proteinlerine çocuk ve erişkinlerde %98 oranında, yenidoğanlarda %85oranında bağlanır. İV enjeksiyonu sonrası plazma konsantrasyonu en iyi 3 kompartman modeli ile açıklanır. Hızlı emilimi ile önce beyin gibi yüksek vaskülarize dokulara gider ve BOS(Beyin omurilik sıvısı) daki konsantrasyonu plazmadaki serbest konsantrasyonuna yaklaşır. Bundan sonra kas ve yağ dokusu gibi daha az perfüze olan dokulara hızla redistribisyonu gerçekleşir.

Volüm dağılımı yeni doğan ve bebeklerde 1.3-2.6 litre/kg iken erişkinlerde 1.6-3.2 lt/kg dır. Eliminasyon yarı ömrü preterm yenidoğanlarda 40-400h, yenidoğanlarda 20-50h, bebeklerde 8-14 h dir (Tablo I, II).

1-b: Metabolizma

Biyotransformasyonu karaciğerde olur. Başlıca 2 yolla olur; hepatik mikrozomal oksidasyon veya glikronid konjugasyon iledir. Oksidasyon dış etkenlerle etkilenir, belli başlı karakteristiklerle bozulabilir, yaş, hastalıklar(siroz) yada başka ilaç kullanımı(simetidin) gibi. Diazepamın iki aktif metaboliti vardır, oksazepam ve desmetil diazepam olarak, her iki metabolitte uzamış etkiden sorumludur. Ayılma gecikmesi ve uyun süren sersemlik olabilir.

Etki süresi özellikle tekrarlayan uygulamalarda değişebilir. Özellikle enterohepatik sirkülasyona bağlı olarak, diazepamın farmakolojik aktif metabolitleri safra ile salınıp gastrointestinal kanaldan tekrar emilebilir ve rebaund etki görülebilir.

Oral alımda absorpsiyonu % 75 oranındadır, pik konsantrasyona 60.dk da ulaşır. Narkotikler ve atropin plazma konsantrasyonlarının daha düşük olmasına neden olurken bazı besinlerle alımı özellikle yağlarla ve karbonhidratlarla alımında emilim hızlanır. İM emilimi ise düşük plazma düzeyleri ile birlikte. Amnezik özelliği vardır, bu etkisi başka bir hipnotik ajanla birlikte alımı ile artar.

1-c: Santral Sinir Sinir Sistemi, Kardiyovasküler Sistem Sistem Ve Solunumsal Etkileri

Benzodiazepinler doza bağlı olarak serebral metabolik hızı azaltır. Serebral kan akımı ve serebral oksijen tüketimi arasındaki denge korunur. Midazolam ve diazepam doza bağlı olarak serebral hipoksiye karşı koruyucu etki yapar.

Orta dereceli dolaşım ve solunum depresyonu görülebilir. Bunun sonucunda kan basıncı ve vesküler resistans azalır, kalp hızı artar, analjezik etkisi yoktur.

1-d: Klinik Etki Dozaj Ve Uygulama Yolları

Preoperatif premedikasyon ve intraoperatif, regional yada bölgesel anesteziye kombine uygulanmaktadır. Antikonvülzan olarak kullanımı dışında, tek doz olarak kullanılır, 1 yaş öncesine kullanımı önerilmez. Tüm benzodiazepinler içinde geçerli olarak doza bağlı değişiklik gösterir.

Sedasyon Amaçlı; Başlangıç olarak 0.3-0.5mg/kg İV uygulandıktan sonra ek dozlar titre edilerek idame sağlanır. Pik etki 3-5 dakikada gelişir. Solunumsal fonksiyonlar olası solunumsal depresyona karşı moniterize edilmeli, sıkı takip edilmelidir.

Premedikasyon Amaçlı; Oral, İM, İV, rectal uygulanabilir. Oral 0.2-0.5mg/kg, İV-İM 0.05-0.2mg/kg, rektal 0.2-0.5mg/kg uygulanabilir.

Anestezi İndüksiyonu; 0.5 mg/kg İV 5-15 saniyede verilimi sonrası 39 saniyede bilinç kaybı gelişir. Hipnoz ve amnezi etkisi olmasına karşın analjezik etkisi olmayışı başka ajanlarla birlikte kullanımını gerektirebilir (64, 65, 66).

2-MİDAZOLAM

Çocuklarda ve erişkinlerde premedikasyon, sedasyon ve anestezi amacıyla kullanılan suda eriyebilen benzodiazepindir. İmidobenzodiazepinler ailesine ait olup, klasik benzodiazepinlerden imidazol halkası ile ayrılır. İmidazol halkası midazolama avantaj sağlar, bunlar; düşük pH'lı sıvılarda çözünürlük, solusyonlarda stabilite ve metabolizma özelliğidir. Özel yapısı ve pH bağımlı açılan ve kapanan halka yapısına sahiptir. Ortam pH'sı 4'den düşük ise bu halka açılır ve suda çözünebilir, pH 4'den büyük ise halka kapanır ve lipid eriyebilirliği yüksek olur.

Midazolam hidroklorür sıvı solusyonlarda stabil olduğu için, organik çözücülerle birlikte uygulamayı gerektirmez. İM ve İV uygulamaları minimal olursada lokal irritasyon yapar. Dolayısıyla diazepamla görülen ağrı ve tromboflebit gibi komplikasyonlar az görülür.

Benzodiazepinler temel etkilerini seratonin antagonizması, asetil kolin salınımı azaltmak ve GABA'nın etkilerini artırmak şeklindedir.

Midazolam GABA üzerine etkisinde, GABA-A reseptörlerine komşu reseptörlere bağlanarak, GABA'nın etkilerini artırmak yada GABA geri alımını artırmak şeklinde olmaktadır. GABA beyinde temel inhibitör nörotransmitterdir. Sonuçta GABA birikimi sedasyondan hipnoza kadar giden etkiler olmaktadır.

Midazolam diazepamla karşılaştırıldığında benzodiazepin reseptörlerine 2 kat fazla affiniteye sahiptir, bu nedenle diazepam göre 2-4 katı potentdir. Diğer benzodiazepinler gibi antegrad amnezik etkisi vardır ve bu etki doza bağlıdır

2-a: Farmakokinetik

Midazolamın farmokokinetiği yaş ve kilodan bağımsız olarak, doza bağımlıdır. Tek doz uygulanımı sonrası, plazmadan kaybolumu bi-exponensial eğim gösterir. Büyük çocuklar ve erişkinlerde midazolam albumine yüksek oranda bağlanır, % 2-5 'i serbesttir. Eliminasyon yarı ömrü 1.45 h, dağılım volümü 1.50 lt/kg, klirensi 6.4-11 ml/dk/kg olarak artan dozlarla koreledir.

2-b: Metabolizma

Midazolam karaciğerde sitokrom P-450 ile hızla inaktif metabolitlere yıkılır., % 1 den azı idrarla değişmeden atılır. Midazolam 1 hidroksi ve 5 hidroksi midazolam metabolitlerine çevrilir. Metabolitlerinin bir kısmında hipnotik etki olsada, hızla konjuge edilir ve çok az farmakolojik etkisi vardır. Tek doz uygulama sonrası bu metabolitler uygulama sonrası 5-20 dk pik yaparlar ve 1 saat sonra % 10 oranına düşer. Midazolamın hepatik ekstraksiyonu 0.3-0.7 oranındadır ve ilaç klirensi intrensek hepatik klirens ve hepatik kan akımına bağlıdır.

2-c: Santral Sinir Sinir Sistemi, Kardiyovasküler Sistem Sistem Ve Solunumsal Etkileri

Midazolam doza bağlı olarak serebral metabolik hızı ve serebral kan akımını azaltır. Bu azalma serebral hipoksi veya intrakranial patoloji varlığında beyin koruyucu etki amacıyla kullanılmasını sağlar. Sağlıklı kişilerde kardiyovasküler etkileri minimaldir. Kardiyovasküler etkileri direk veya indirek olabilir. Kardiyak index ve sağ-sol kalp dolum basınçları korunur, ancak SVR ' da % 15-33 azalma olabilir. Kan basıncında % 10 oranında azalma yapabilir. Bu kardiyovaskülerdeğişiklikler sağlıklı kişilerde önemsiz olurken hasta ve hipovolemik çocuklarda önemli sonuçlar doğurabilir.

Solunum mekaniği üzerine minimal etkilidir. CO₂ basınç değışikliği ve CO₂ solunumsal cevap deprese olmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda düşük sedatif dozlarda midazolam ile CO₂ cevabının etkilenmediği, yine küçük dozlarda klinik olarak önemli solunum depresyonu görülmeyiği gösterilmiştir. Geçici apne ve taşipne görülebilmekte, genelde hızlı verilme ile olmaktadır Sıklıkla tedavi gerektirmez

2-d: Klinik Etki Doz ve Uygulama

Fizyolojik pH'daki lipofilikliği ile etkisi hızlı başlar, hızlı metabolik klirensi ve eliminasyon hızı yüksekliği ile kısa etki süresi sağlar. İntravenöz bolus uygulama sonrası 2 faz gözlenir.

1.Faz: Hızlı faz, ilacın dağılımına bağlı gelişir.

2.Faz: Yavaş faz, ilacın biyotransformasyonuna bağlıdır.

Sedatif, hipnotik, antikonvulzan etkileri vardır. Diazepam göre 3-4 kadar potendir ve anterograd amnezi yapar.

İndüksiyon ve anestezi sağlanımı

Diazepamdan hızlı, tiyopentalden yavaş etki etki başlangıcına sahiptir. Premedikasyon derecesi, yaş, ASA grubu, doz ve veriliş hızı etki hızını değiştirebilir. Sağlıklı kişide 0.2 mg/kg verildiğinde (5-10 sn) 28 sn de anestezi sağlanır. Derlenme ilacın beyinden, daha az perfüze olan dokulara dağılımı ile olur.

Analjezik etkileri olmadığı için başka ajanlarla kombinasyonu gerekebilir. Midazolam inhalasyon anestetiklerinin MAC değerinde de % 30 dolayında azalma yapar.

Sedasyon Preperatif premedikasyon ve regional veya lokal anestezi yöntemleri sırasında kullanılabilir. Anksiyolizis, amnezi lokal anestetiklere bağlı nöbet eşiğinin yükseltilmesi sağlanır (5, 6, 64).

İV, İM, oral, nazal, oral trans mukozal, sublingual uygulama yolları vardır.

İV ve İM Uygulama: Yüksek lipofilikliği ile hızlı etki başlar. İM uygulama ile iyi absorbe olmakta ve etki hızlı başlamaktadır. Ancak İV ve İM yolların ağrılı olması ve çocuklar için korkulu olması dezavantajdır. İM ve oral yöntemlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda İM yolun etkin olduğu ancak oral uygulamaya üstünlüğu olmadığı gösterilmiştir. Biyoyararlanımı % 91 dir. Absorbsiyon yarı ömrü yaklaşık 10 dk olup, enjeksiyondan 20 dk sonra pik yapar.

Oral Uygulama: Gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur, pik plazma konsantrasyonu 15-50 dk içinde gerçekleşir. Klinik etki başlangıcı hızlıdır. Midazolam hızlı hepatik klirensi ile,absolu sistemik yararlanımı oral uygulama sonrası % 31-72 arasındadır. Yiyeceklerle yada 1 saat önce alımında oral biyoyararlanım etkilenmez.

Yüksek hepatik klirensi ile oral doz İV dozun 2 katı olmalıdır. 0.5 ve 0.75 mg/kg dozlarında etkili oral premedikasyon sağlar (9, 11, 19, 39). Oral uygulama ile midazolam hızlı etki başlangıcı, kısa etki süresi ve postoperatif derlenme süresini etkilemeyen özellikleri ile tercih edilebilir (9).

Rectal Uygulama: Biyoyararlanımı % 52 dir ve ortalama eliminasyon yarı ömrü 161 dk dir., ki buda İV dozlarla karşılaştırılabilir düzeydedir (50). Ağrısız ve kolay uygulanabilen bir yoldur, ancak çocuk ve aile için huzursuzluk yaratabilir (9). Rectal 1 mg/kg etkin sedasyon ve az yan etki gösterilmiştir.

Sublingual Uygulama: İyi tolere edilmektedir. Yaklaşık 10 dk içinde etki başlamaktadır (50).

İntranazal Uygulama: Hızlı etki başlangıcına sahiptir ancak hızlı etki ile solunum depresyonu riski vardır. Yanısıra ilaç uygulananında yanma hisside huzursuzluk vericidir (9, 21).

3- KETAMİN

Ketamin nonbarbüürat sikloheksamin derivativesidir. Aneljezi ve uyku hali ile karakterize disosiyatif anestezi tablosu yaratır, hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresine sahiptir.

Küçük molekülü olumu, fizyolojik pH yakın pH' ı ve yüksek lipit eriyebilirliği ile kan beyin bariyerini hızla geçer ve etkisi 30sn içinde başlar. Maksimal etkisi 1 dk da olur. Analjezi bilinç kaybı gerektiren düzeylerin çok daha düşük düzeylerinde gerçekleşir. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte opioit reseptörlerine etkisi olduğu sanılmaktadır.

3-a: Farmakokinetik

İntramüsküler uygulama sonrası biyoyararlanımı %93 dür ve enjeksiyondan sonra 22.dk da pik yapar. Dağılım volümü çocuklarda 1.9 lt/kg, erişkinlerde 23lt/kg, İM ve İV olarak eliminasyon yarı ömrü çocuklarda 100 dk iken, erişkinlerde 153 dk dir. İM olarak emilimi çocuklarda, erişkinlere oranla daha yüksektir, olası neden kas kütlesi ve perfüzyonun göreceli fazlalığı olabilir. Norketamin konsantrasyonu 77 dk sonra 90 ng/ml dir. Oral uygulama sonrası, pik plazma konsantrasyonuna 30 dk sonra ulaşır. Biyoyararlanımı % 16.5 dir. Norketamin konsantrasyonu 63 dk sonra 20 ng/ml dir.Ketamin uygulaması ile görülen ağrı duyarlılığındaki azalma norketamin ile olmaktadır (Tablo I, II).

3-b: Metabolizması

Ketaminin hafif asidik solusyonda, ayrıca d ve l formlarını içeren karışımları vardır. İki major metaboliti vardır. Metabolit 1 demetilasyon ile ve metabolit 2 denitrasyon ile oluşur. Her iki metabolitte hepatik P450 mikrozomal sistemi ile oluşur. Yeni doğanlarda P450 enzim sistemi

daha az etkili olduğu için ve bebekler konjugasyonu yetersiz yaptıkları için derlenme uzun sürer. Çocuklarda norketamin konsantrasyonu yüksek olumuna karşın derlenme hızlıdır

4-c: Santral Sinir Sinir Sistemi, Kardiyovasküler Sistem Sistem Ve Solunumsal Etkiler

Santral sinir sistemindeki temel etkisi talamo-kortikal projeksiyon sistemi üzerinedir. Cerebral metabolizma, kan basıncı ve intrakranial basıncı artırıcı etkisi vardır. Ketamin diğere fensiklidinler gibi hoş gitmeyen psikolojik reaksiyonlar yapabilir. Ketamin anestezisi sonrası bu tablo oluştuğunda emergence reaksiyon olarak adlandırılır. Bu reaksiyon değişik şiddette ve sınıfta görülebilir. İnsidansı % 3-5 den düşüktür. Çocuk olgularda daha düşük orandadır. Postoperatif psikiyatrik sorunların önleniminde, özellikle benzodiazepinlerin kullanımı önerilmektedir.

Ketamin kardiyak sitümülan etki ile kalp hızı ve kan basıncında % 10 dolayında artış yapar. Pulmoner arter basıncı(PAP) ve Pulmoner vasküler resistans(PVR) pulmoner hipertansiyonlu olgularda dahi etkilenmez. Direk kardiyak depresan özelliği olsa da, kısa etkili olması ve sempatik sitümülan etki ile bu etkileri baskılanır.

Solunum sistemi üzerine minimal etkilidir. İV bolus uygulanımı sonrası dakika ventilasyonunda geçici düşme yapar. Alışılmadık yüksek dozlarda apne yapabilir. Bronşial düz kasları gevşetici etkisi vardır. Sempatik sitümülan etki ile olduğu sanılmaktadır. Yanısıra potensiyel respiratuar problem aşırı tükürük sekresyonudur, üst hava yolu refleksleri korunumuna rağmen üst hava yolu obstriksiyonu riski vardır.

3-d: Klinik Etki Doz ve Uygulama

Ketamin solunum depresyonu yapmayıcı ve üst hava yolu reflekslerini baskılamayan etkileri ile üstünlük taşır. Reflekslerin korunumuna rağmen aspirasyon riski tümüyle önlenmez.

Anestezi büyük çocuklarda 2-3 mg/kg ile gerçekleşir, daha büyük çocuklarda dağılım volümünün yüksek olumu nedeniyle daha yüksek dozlar gerekir. Ketamin enjeksiyonu sonrası gözlerde nistagmus olur ve göz kapağı refleksi kaybolur. Hastalar açık gözlerle kataleptik durumda , dissosiatif tablodadırlar. Beyin periferden gelen impulslara normal iletimde bozulma olduğu için cevap veremez. Analjezi ketaminin en son dozundan sonra bir süre daha devam eder, analjezik gereksinimi azalır.

İndüksiyon ve Anestezi Sağlanması;

Düşük riskli solunumsal ve vasküler patolojili olgular, özellikle bronkospastik hava yolu hastalıklı olgular ve hipovolemi ya da intrinsik myokardiyal hastalıklı olgular ketamin anestezisi için adaydırlar. Özellikle travma sonrası hipovolemide etkindir. Benzodiazepinlerle özellikle kardiyak problemlili olgularda kombine kullanımı istenmiyen taşıkardi ve hipertansiyon etkilerini

elimine eder.

Sedasyon Özellikle çocuklarda premedikasyon amaçlı kullanılır. Yine çocuklardaki invaziv girişimlerde sedasyon amaçlı kullanılır. Ketaminin benzodiazepinlerle ve antikolinergiklerle kombine kullanımı hem doz gereksinimini azaltır, hemde aşırı tükürük sekresyonunu azaltır.

İV, İM, PO, rectal ve intranasal uygulanmaktadır.

İ.V yolla; 0.5-1 mg/kg hafif sedasyon sağlar ve etki yaklaşık 10 dk sürer.

İ.M yolla; 3-10/kg mg etkin sedasyon sağlar. Çocuklarda İV yada İM uygulamada aşırı tükürük sekresyonu, istemsiz hareketler, artık etkiler ve nadiren uzamış davranış değişiklikleri gibi etkiler bildirilmiştir. Yetişkinlerde artık etkiler %30 iken, çocuklarda % 0-5 oranındadır. Biyoyararlanımı %93 dür.

Oral ve rektal de uygulanabilmektedir. 6-10 mg/kg etkin sedasyon sağlamaktadır.

Oral uygulamada: biyoyararlanımı %16 dır. Ayrıca İM doza eş değer oral ketamin uygulaması sonrası elde edilen pik plazma konsantrasyonu İM olanın 1/5 dir ve pik plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen sürede daha uzundur. Bununla beraber oral uygulama ile ketaminin 1/3 potensine sahip metaboliti olan norketamin plazma konsantrasyonu İM uygulamanın iki katıdır. Oral uygulama ile görülen yüksek norketamin oranı, sedatif etkinin bir kısmından ve istenmeyen yan etkilerin oral uygulama ile az görülmesinden sorumlu olabilir.

Rektal uygulamada 6-10 mg/kg uygulanmaktadır(34).

Nazal uygulamada: 3 mg/kg premedikasyon amaçlı uygulanabilmektedir (64, 65, 66, 34).

G: ORAL İLAÇ UYGULAMASI

Oral ilaç uygulaması en doğal ve tıpta en sık kullanılan yöntemdir. Çocuklar için de en kolay tolere edilebilen yöntemdir, özellikle tatlandırıcılarla birlikte verilirse daha çok benimsenebilmektedir. Parenteral verilise göre bazı sakıncaları vardır.

Oral verilen ilaçların, absorpsiyondan sonra, sistemik dolaşıma girmeden önce mutlaka karaciğer gibi yıkıcı enzimatik etkinliği yüksek olan bir organın içinden geçmesi gerektiğinden, bu yoldan verilme bazı ilaçların önemli ölçüde ve kişiden kişiye değişebilen derecede inaktivasyona yol açar. Barsak mukozası ve barsak florasındaki enzimlerde bu olaya katılırlar.

Ağızdan verilecek ilaçlar, katı veya sıvı farmasötikler halinde hazırlanırlar. Oral alımdan sonra, ilacın emilebilmesi için tablet yada kapsülün parçalanması yada barsak sıvılarında dağılması gerekmektedir.

Ağızdan verilen ilacın absorpsiyonuyla ilgili iki önemli parametre vardır.

1- İlacın absorpsiyon hızı,

2- İlacın absorpsiyon oranı. Bu iki parametre o ilacın biyoyararlanımını belirler. Oral uygulanan ilaçlarının biyoyararlanımını belirleyen absorbe edilmiş ilaç miktarı, gerçekte mide-barsak mukozasından portal kan dolaşımına geçen miktar değil, fakat karaciğeri aşip vena cava inferior'a erişen ve oradan arteriyel kan dolaşımına ulaşan ilaç miktarıdır.

Oral alınan ilaçların en önemli absorpsiyon yeri barsaklardır. Bunun 2 ana nedeni vardır.

1. İnce barsak mukozasının anatomik özelliğidir. İnce barsak uzun bir organdır: mukozasında enine kıvrımlar (Kerckring kıvrımları), villuslar ve villuslar üzerindeki tek katlı silindirik epitel hücrelerinin lümene bakan yüzünde mikrovillus adı verilen çıkıntılar vardır. Bu durum, nisbeten ufak bir boşluğun çevresinde hacim ile kıyaslanamayacak kadar fazla geniş bir absorpsiyon yüzeyi sağlar.

2. İlacın ince barsakta kalış süresinin nisbeten uzun oluşudur. Ağızdan alınan ilaç yada besinin ince barsağın sonuna erişmesi için ortalama 5 saat geçer. Bunun ortalama 1/2-1 saati midede, kalanı ince barsakta geçer. İlacın kalış süresinin kısa oluşu ve mide mukoza yüzeyinin küçük oluşu nedeniyle mide, absorpsiyona genellikle çok daha az elverişlidir. İlaçlar kalın barsak mukozasından da absorbe edilebilirler; ancak buradaki absorpsiyonun hızı ve derecesi ince barsaktan olana göre, ilaçların çoğu için önemsizdir (65).

İV verilme haricinde, bir ilacın genel dolaşıma ulaşabilmesinden önce birçok yarıgeçirgen hücre membranından geçmesi gerekmektedir. Hücre membranları esas olarak, içine çeşitli yapı ve büyüklükte globüler protein makromoleküllerinin yerleştiği, kolesterol ve lipid kapsayan bimoleküler lipid matriksten oluşurlar. Bileşimler bu bariyerden pasif difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport ve pinositoz ile taşınırlar.

Pasif difüzyon: Harekete geçiren kuvvetin, eriyiğin konsantrasyon radyanı olduğu hücre membranından taşınma. İlaç moleküllerinin çoğu bir membran boyunca, biyolojik sistemden enerji tüketimi olmaksızın, yüksek konsantrasyon alanından(Ör, Gastro intestinal mayi) düşük konsantrasyon alanına basit difüzyonla taşınırlar. Difüzyon oranı bu radyanla direk orantılı olup, yağda erirliğe, iyonizasyon derecesine, molekül büyüklüğüne ve emilim yüzeyinin alanına bağlıdır. İlaç, sistemik dolaşımla taşınacağından ve büyük bir hacime dağılacığından, ilacın kan konsantrasyonu, başlangıçtaki tatbik alanına kıyasla düşüktür ve bu büyük konsantrasyon radyanı emilim için sürükleyici kuvvet olarak hizmet eder. Bununla beraber, hücre membranı yapısı itibariyle lipoid olduğundan, yağda iyi eriyen ilaçlar daha iyi emilirler. Küçük moleküller membranları, büyük membranlardan daha kolay ve hızlı geçerler.

İlaçların çoğu, sıvı ortamda hem dissosiyeye, hem de dissosiyeye olmayan şekilde, zayıf organik asit yada baz halinde bulunurlar. Dissosiyeye veya iyonize olmayan kısım, sıklıkla yağda erir olup

hücre membranlarından kolayca geçer. Zayıf bir elektrolitin bir membrandan geçişi, pH ve pK radyanları tarafından belirlenir.

Eğer bir pH radyanı mevcutsa, zayıf bir elektrolitin membranının iki yanındaki iyonizasyon dereceleri farklı olacaktır. Zayıf bir asit için; pH ne kadar yüksekse, iyonize olmayan kısmın iyonize kısma oranı da o kadar düşük olacaktır. Zayıf asit, oral verilmişse; mide ile plazma arasında büyük bir konsantrasyon radyanı oluşacak, bu da mide mukozasından difüzyonu sağlayacaktır. Denge durumunda, iyonize olmayan ilacın konsantrasyonu, membranı geçebilen tek kısım o olduğundan, mide ve plazmada eşit olacaktır. Bununla birlikte, iyonize kısmın plazmadaki konsantrasyonu, mide lümenindeki konsantrasyonundan yaklaşık 1000 kere daha fazlalaşacaktır. pKa' sı 4.4 olan zayıf bir baz için, durum tersinedir. Bundan dolayı , zayıf asit ilaçlar asit ortamda, zayıf bazlara oranla daha kolay ve çabuk emilirler Bununla birlikte, pH'sı ne olursa olsun, geniş yüzey alanından dolayı ilaç emiliminin çoğu ince barsaklarda olur.

Kolaylaştırılmış difüzyon: Bu taşıma mekanizması , yalnızca nisbeten spesifik moleküler konfigürasyona sahip substratlara özgü olup, taşıyıcının devamlılığı tarafından belirlenir. Bu işlemde, substrat bir konsantrasyon radyanına karşı taşınmadığı için, enerji harcanımına gerek yoktur.

Aktif Transport: Kolaylaştırılmış difüzyonda tarif edilen aynı selektivite ve saturasyona ek olarak, aktif transport hücre tarafından enerji harcanmasına gerek duyar ve substratlar hücre içine bir konsantrasyon radyanına karşı taşınırlar. Aktif transport işlemi, normal vücut yapı taşları ile yakın yapısal benzerlikleri olan ajanlarla sınırlıdır. Bu ajanlar, sıklıkla ince barsaktaki spesifik yerlerden emilirler. Bir çok iyonlar, vitaminler, şekerler ve amino asitler bu mekanizma ile taşınırlar.

Pinositoz:Partikül ve sıvıların hücre tarafından çevrelenerek alınmasıdır. Enerji harcanımına gerek yoktur ve ilaç transportunda az önemi vardır (59).

MİDE-BARSAK KANALINDAN ABSORBSİYONU ETKİLEYEN İLAÇLA İLGİLİ FAKTÖRLER

1-İlacın katı veya sıvı oluşu: İlacın sıvı farmasötik şekli ile verilmesi etkisinin erken başlamasını sağlar.

2-İlacın yağda ve suda çözünürlüğü: İlaçların mide ve barsak mukozasından absorpsiyonu genellikle pasif difüzyon şeklinde olmaktadır. İlaçlar lipid /su partitasyon katsayısının yüksekliği oranında artan hızla absorpsiyona uğramaktadır. İlaçlar mide-barsak kanalı boyunca ilerlerken

ortam pH'sı onların non-iyonize kalan fraksiyonunun artmasına ne kadar elverişli ise o oranda fazla absorbe edilirler.

3-Partikül Büyüklüğü: İlacın kristal veya partikül büyüklüğünde, dissolüsyon hızını etkilemesi nedeniyle mide-barsak kanalından absorpsiyon hız ve derecesini değiştirir

4-Kristal Şekli;İlaçların kristal şekilleri kimyasal fark göstermedikleri halde, fiziksel özellikleri, bu arada suda çözünme hızları ve dereceleri bakımından farklılık gösterir.

5-Solvasyon Durumu: Suda çözünürlüğü ve mide-barsak kanalında biyoyararlanımı etkilemesi yönüyle önemlidir.

6-Kompleks oluşumu İlacın mide-barsak kanalında suda çözünmeyen partikül şeklindeki maddelerle makromoleküllerle ve bazende bazı polivalent metal iyonları ile kompleks yapması absorpsiyonu azaltabilir.

MİDE-BARSAK KANALINDAN ABSORBSİYONU ETKİLEYEN FİZYOLOJİK FAKTÖRLER

1-Mide boşalma süresi: İnce barsaktan absorbe edilen ilaçların etkisinin başlama süresi, midenin boşalma süresine göre azalır çoğalabilmektedir. Aç karna ilaç alındığında yine ilaç absorpsiyonu erken ve fazla olmaktadır.

2-Barsak motilitesi: Barsak motilitesinin artması absorpsiyonu azaltır, buna göre barsak hareketinin yavaşladığı durumlarda absorpsiyonun artması beklenir, ancak bu durumda da barsak içeriğinin çalkalanması azalacağından ilacın disintegrasyonu, dissolüsyonu ve ilaç moleküllerinin mukoza yüzeyi ile temas olanağı azalmıştır. Bu nedenle motilite azalması halinde absorpsiyon normalden az olabilir.

Bazı ilaçlar(alkol, atropin, antihistaminikler ve kloranfenikol gibi) gastrointestinal kanaldan kolayca ve tam absorbe edildiklerinden yukardaki faktörlerden kolay etkilenmezler.

3-Besinlerin İlaç Absorpsiyonuna Etkisi:

Yiyeceklerin ilaç absorpsiyonuna etkisi gastrik boşalım veya ilaçların midede iyonizasyonunu etkileyerek olmaktadır. Bazı ilaçların biyoyararlanımı barsak duvarı yada karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden dolayı azalabilmektedir. İlaçla eş zamanlı besin alımı presistemik klirensi azaltabilmektedir ve biyoyararlanımı artırabilmektedir (65).

İLACIN MİDE BARSAK KANALINDAN ABSORBSİYONU İLE SİSTEMİK DOLAŞIMA GİRİŞİ ARASINDA GELİŞEN OLAYLAR

İlk geçişte eliminasyon (presistemik eliminasyon) Mide-barsak mukozasından absorbe edilme sırasında ilaç molekülleri mukoza kapillerlerinden portal dolaşıma girerler. Mide-barsak mukozası içinden ve özellikle, portal kan içinde karaciğer lobüllerinin sinüzoidlerinden

geçerken bazı ilaçlar, mukoza hücreleri veya karaciğer hücrelerindeki enzimler tarafından önemli ölçüde, inaktif metabolitlere dönüştürülür veya safraya itrah edilirler. Bu tür ilaçların sistemik dolaşıma az bir kısmını ulaşabilir. Bu olaya ilk geçişte eliminasyon, presistemik eliminasyon denir.

İlk geçişte fazla eliminasyona uğrayan ilaçlar genellikle fazla lipofiliktir, bu nedenle absorpsiyonları % 100 olur; fakat sistemik biyoyararlanım çoğu zaman %'50 nin altında olur. Parantral kullanabilen ilaçların oral dozları parenteral dozlara göre çok yüksektir. Oral dozun yüksekliği, ilk geçiş sırasında karaciğerde kaybolan ilacı telafi eder ve sistemik dolaşıma erişen ilaç miktarı her iki yol içinde yaklaşık aynı olur



III-YÖNTEM VE GEREÇ

Etik komitenin izni alınarak, 1-10 yaş grubunda operasyon dışında patolojisi olmayan ASA 1 Grubu 60 olgu çalışmaya alındı. Olgular göz, KBB, ortopedi ve çocuk cerrahi kliniklerinde operasyon planlanan olgulardan randomize olarak seçildi ve 20'şerli 3 gruba ayrıldı.

Antikonvülzan kullanımı, sedatif ilaç kullanımı, benzodiazepinlere duyarlılık anemnezi olan yada üst gastrointestinal patolojisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Çocukların preoperatif değerlendirilmesi esnasında uygulamak istediğimiz premedikasyon yöntemi çocuk ve ailesine anlatıldı.

Farmakolojik premedikasyon için 3 çeşit uygulama planlandı;

Grup1: Diazepam 0.3 mg/kg + 0.02 mg/kg atropin

Grup2: Midazolam 0.6 mg/kg + 0.02 mg/kg atropin

Grup3: Ketamin 5 mg/kg + midazolam 0.3 mg/kg+ 0.02 mg/kg atropin

Uygulamada kullanılan ilaçlar aşağıda belirtilen preparatlardan kullanılacağı an hazırlandı.

Diazepam; Nervium 5 mg'lık tablet

Midazolam; Dormicum 15mg'lık ampul

Ketamin; Ketalar 50mg/ml 'lik flakon

Çocuklar operasyondan en az 45 dakika önce çağırıldı ve premedikasyon öncesinde tüm olguların bazal hemodinamik ve solunumsal değerleri alındı. Daha sonra hesaplanan dozda premedikasyon ajanı total volüm 0.4ml/kg geçmeyecek şekilde meyva suyu ile karıştırılarak kaşık ile içirilerek oral yolla uygulandı. Bu esnada çocuğun premedikasyon işlemine karşı reaksiyonları izlendi.

Tüm olgular premedikasyon öncesi, operasyon odasına değin 15 dk arayla, induksiyon döneminde, operasyon sonu, derlenme döneminde izlendiler (operasyon odasına alınana değin aileden bir kişi çocuğun yanında bulunduruldu). Postoperatif sorgulama için olgulardan hastanede ya da eve yollandırsa evden telefonla aranarak bilgi alındı.

Preoperatif dönemden , derlenme dönemine değin olgular 6 aşamada değerlendirildiler.

- 1-Premedikasyon Öncesi (Bazal)
- 2-15 dakika sonra (15.dk)
- 3-30 dakika sonra (30.dk)
- 4-İndüksiyon dönemi (İndük)
- 5-Operasyon Sonu (Op.Son.)
- 6-Derlenme dönemi (Derlen.)

Olguların takibi sırasında aşağıdaki 5 parametre sürekli olarak değerlendirildi.

I- Altı Basamaklı Sedasyon-Anksiyete Skoru (Tablo3) (52);

II-SaO₂

III-Tansiyon Arteriyel

IV- Nabız

V- Solunum Sayısı

Çocuklar operasyon odasına alınmadan önce venöz girişim denendi, reaksiyon göstermeyen olgularda venöz yol açıldı. Çocuklar operasyon odasına alınma öncesinde ailelelerinden ayrılmaları esnasındaki davranışlara göre değerlendirildiler (Tablo3)(36).

Damar yolunun açılabilen olgularda indüksiyon Diprivan 2-4 mg/ kg ve Rapifen 20 mikrogram/kg intravenöz yol ile uygulandı. Venöz girişimin gerçekleştirilemediği olgularda İsofloran ile inhalasyon yolu ile indüksiyon gerçekleştirildi. Tüm olgularda indüksiyon kalitesi çocukların yüzlerine maske uygulamasındaki tepkiye göre değerlendirildi. Tepki değerlendirmesi 4 puanlı skorlamaya göre yapıldı (Tablo3) (38).

Olguların anestezi idamesi Larengeal Mask Airway yada endotracheal tracheal tüp uygulanımı sonrası (lystenon 2 mg/kg ve atropin 0,02mg/kg iv verilimi ile), %50 N₂O ve %50 O₂, %1-1,5 İsofloran ile sürdürüldü.

Peroperatif rutin moniterizasyon EKG, pulse oksimetre, noninvaziv kan basıncı ve ET CO₂ konsantrasyonu ölçümü ile sağlandı.Postoperatif analjezi , lokal anestezi blokla birlikte yada tek başına 15 mg/kg parasetamol ile sağlandı. Preoperatif medikasyon öncesi 5 yaş üzerindeki olgulara iki insan ve bir hayvan figürünün yer aldığı bir resim gösterildi ve postoperatif olarak serviste amnezi değerlendirilmesi amacıyla resim tekrar gösterildi.

Postoperatif derlenme odasına alınan olgular derlenmede kalış süresi, bulantı-kusma, ek analjezik gereksinimine göre değerlendirildiler.

Günübirlik olgular postoperatif 1.günde evden telefonla arandı. Hastanede yatan olgular ise postoperatif 1.gün yatağında değerlendirildi ve tüm olgularda anesteziden memnuniyet 4 puanlı skala ile ölçüldü (Tablo3).

Tablo III-3; Olguların Değerlendirmesinde Kullanılan Skorlamalar

<p>Altı Basamaklı Sedasyon-Anksiyete Skoru</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-Hiperaktif 2-Uyanık/ tedirgin 3-Uykulu/sersemlemiş 4-Uykulu/sözel uyarana cevaplı 5-Uykulu/sözel uyarana yanıt zor 6-Uykulu/sözel uyarana yanıtız
<p>Separasyon Skorlaması</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-Kötü: anksiyöz/hırçın 2-İyi: anksiyöz/kolay ikna edilebilir 3-Çok iyi: konuşuyor/ yorgun
<p>Maske Toleransı</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-Korkusuz maske kolay uygulanıyor 2-Hafif korkuyor 3-Korkuyor konuşunca sakinleşiyor 4-Ağlıyor,hırçın
<p>Memnuniyet Değerlendirmesi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Çok iyi 2- Kabul edilebilir 3- Kabul edilemez 4- Tekrarlanması imkansız

Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı. Grup içinde tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında tek yönlü tekrarlayan ölçümler için varyans analizi (ANOVA) bunu izleyen post hoc testlerden multiple comparisons (Student-Newman-Keuls metot) kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında veriler parametrik ise t testi, nonparametrik ise Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

IV-BULGULAR:

Gruplar arasında yaş, kilo veya kız/erkek oranlarında önemli farklılık olmadı (tablo4). Diazem grubu 17 erkek,3 kız olgudan oluştu, ortalama yaş 5.2 ± 1.9 ve ortalama ağırlıkları 23.5 ± 5.80 kg olarak belirlendi. Midazolam grubu 17 erkek,3 kız olgudan oluştu, ortalama yaş 5.0 ± 2.5 ve ağırlık 20.30 ± 7.75 kg oldu. Midazolam ve ketamin kombine grubu 18 erkek,2 kız olgudan oluştu, ortalama yaş 4.9 ± 2.3 ve ağırlıkları 19.55 ± 6.82 kg oldu (Tablo4).

Tablo4; Fiziksel Karakteristikler

	n	E/K	Yaş M±SD	Kilo M±SD
Diazem	20	17/3	5.2 ± 1.9	23.5 ± 5.80
Midazolam	20	17/3	5.0 ± 2.5	$20,30 \pm 7,75$
Ketamin/Midazolam	20	18/2	4.9 ± 2.3	$19,55 \pm 6,82$

M; Ortalama , SD; Standart Deviyasyon. Gruplar arasında anlamlı farklılık olmadı.

Tablo 5 Grupların operasyonlara göre dağılımı.

	Grup1	Grup2	Grup3
Orşipeksi	1 (%5)	1 (%5)	3 (%15)
Sünnet	6 (%30)	4 (%20)	6 (%30)
Üretral darlık		3 (%15)	2 (%10)
Sistoskopi	2 (%10)		2 (%10)
İnguinal herni	4 (%20)	1 (%5)	1 (%5)
Hipospadi	2 (%10)	2 (%10)	3 (%15)
Frenilum Exizyonu		1 (%5)	1 (%5)
Timpanoplasti	1 (%5)		
Ön kol kırığı		1 (%5)	1 (%5)
Parmak rekons.	1 (%5)	1 (%5)	1 (%5)
LAP eksizyonu		3 (%15)	
Şaşılık		1 (%5)	
Tonsillektomi	3 (%15)		
Rektal biyopsi		2 (%10)	

Gruplar arasında anlamlı farklılık olmadı.

Çalışmaya pediatrik cerrahi, göz, kulak burun boğaz ve ortopedi kliniklerince operasyon planlanan olgular randomize olarak seçildi. Olguların operasyon nedenlerine göre dağılımı tablo 3 de görülmektedir. Her 3 grupta da çoğunluğu sünnet operasyonları oluşturdu (Tablo 5).

Çocukların oral premedikasyon uygulamasına toleransı oldukça iyi oldu. Grup2'de 2 olgu (%10) ve Grup3'de 1 olgu (%5) da oral alım sonrası bulantı hissi oldu. Tad bakımından olguların değerlendirmesinde özellikle midazolam grubunda çocuklar uygulanan solusyonun tadını beğenmediler(%45 oranında).

Olgular premedikan ilaç uygulaması öncesinde sedasyon düzeyi yönüyle değerlendirildiklerinde tümüne yakını huzursuz ve endişeli idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Operasyon odasına alınmadan önce değerlendirildiğinde ise Ketamin-midazolam kombine grubunda sedasyon ve anksiyolizis diğer iki gruba göre daha etkin oldu (Tablo 6).

Midazolam ve ketamin kombine grubunda sedasyon düzeyi ortalaması 15.dakikada; 3.25 ± 0.55 , 30. dakikada; 3.85 ± 0.81 , indüksiyonda 3.80 ± 0.89 , operasyon sonunda 3.15 ± 1.46 ve derlenme odasında 2.30 ± 1.6 oldu. Onbeşinci dakika, otuzuncu dakika, indüksiyon dönemi ve operasyon sonu değerleri bazal değerlere göre anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.05$, Şekil 1)

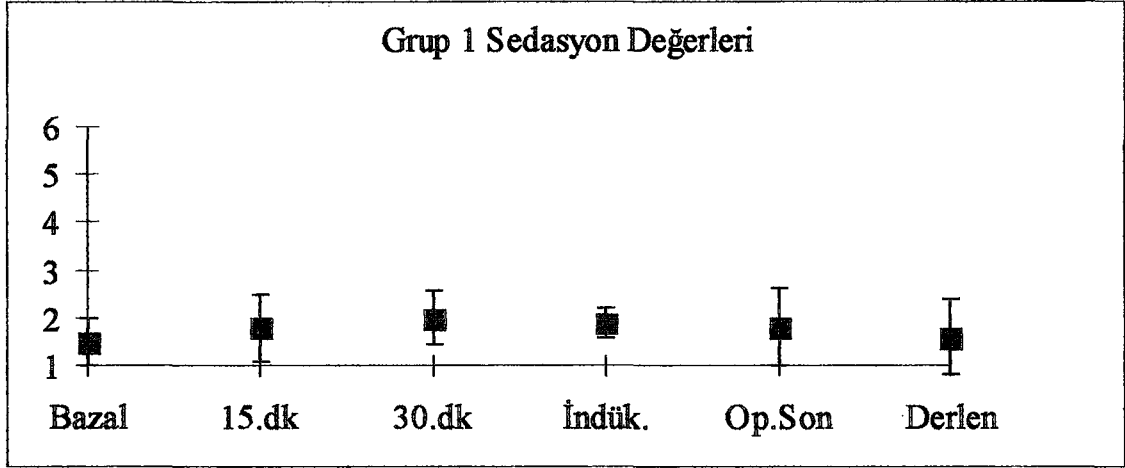
Midazolam grubunda 15.dakikada; 2.60 ± 1.57 , 30. dakikada; 3.35 ± 0.81 , indüksiyonda; 3.30 ± 0.98 , operasyon sonunda; 3.30 ± 1.38 , derlenmede ise 2.60 ± 1.57 oldu. Otuzuncu dakika ve indüksiyon dönemi değerleri bazal döneme göre anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.05$, Şekil 2).

Diazepam grubunda ise; 15.dakikada; 1.80 ± 0.70 , 30. dakikada; 2.0 ± 0.56 , indüksiyonda; 1.9 ± 0.31 , operasyon sonunda; 1.85 ± 0.8 , derlenmede ise 1.65 ± 0.8 oldu. Sedasyon değerleri arasında anlamlı farklılık olmadı.(Şekil 3).

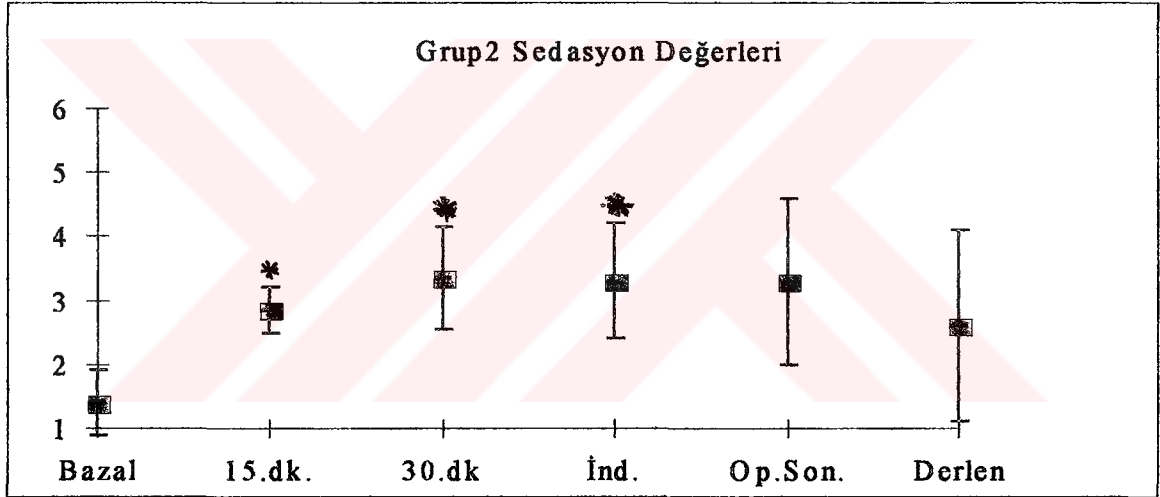
Gruplar arasında sedasyon düzeyi karşılaştırıldığında 15.dkda,30.dkda ve indüksiyonda Grup3-Grup1, Grup3-Grup2 ve Grup2-Grup1 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi. Operasyon sonunda Grup 3 - Grup1 ve Grup2-Grup1 arasında anlamlı farklılık olurken, derlenme döneminde gruplar arasında farklılık olmadı (Tablo 6) .

Grupların Sedasyon Düzeylerinin İzlem Dönemlerindeki Değerleri:
Ortalama ve Standart Deviyasyon Değerleri

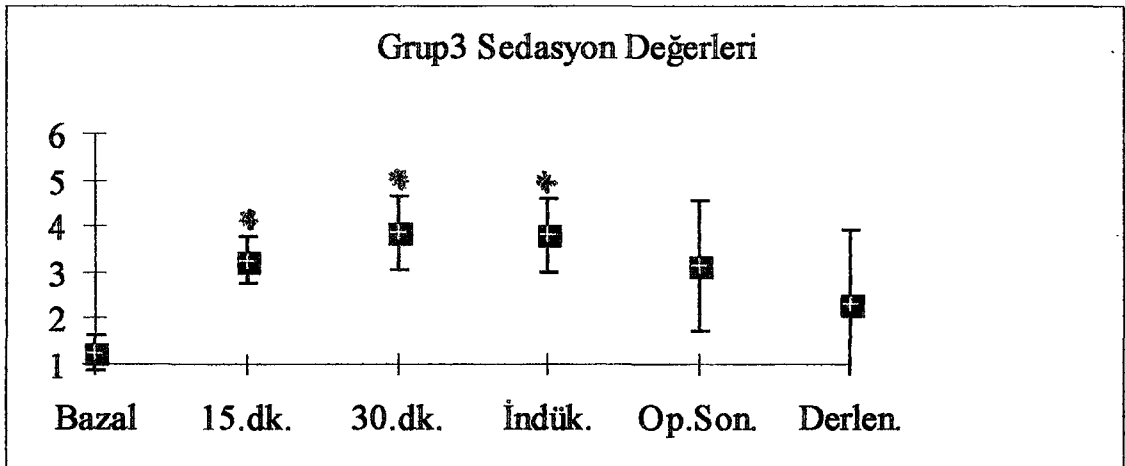
Şekil 1; Grup 1 Sedasyon Değerleri, M; Ortalama, SD; Standart Deviyasyon* ($p < 0.05$)



Şekil 2; Grup2 Sedasyon Değerleri, M; Ortalama, SD; Standart Deviyasyon* ($p < 0.05$)



Şekil 3; Grup3 Sedasyon Değeri, M; Ortalama, SD; Standart Deviyasyon* ($p < 0.05$)



Tablo 6: Grupların Premedikasyon Uygulaması Sonrası Sedasyon Değerleri

1; Hiperaktif 2; Uyanık 3; Uyanık/Sersemlemiş 4; Uykulu sözel Uyarana Cevaplı 5; Uykulu Sözel Uyarana Cevap Zayıf 6; Uykulu Sözel Uyarana Cevap Yok.

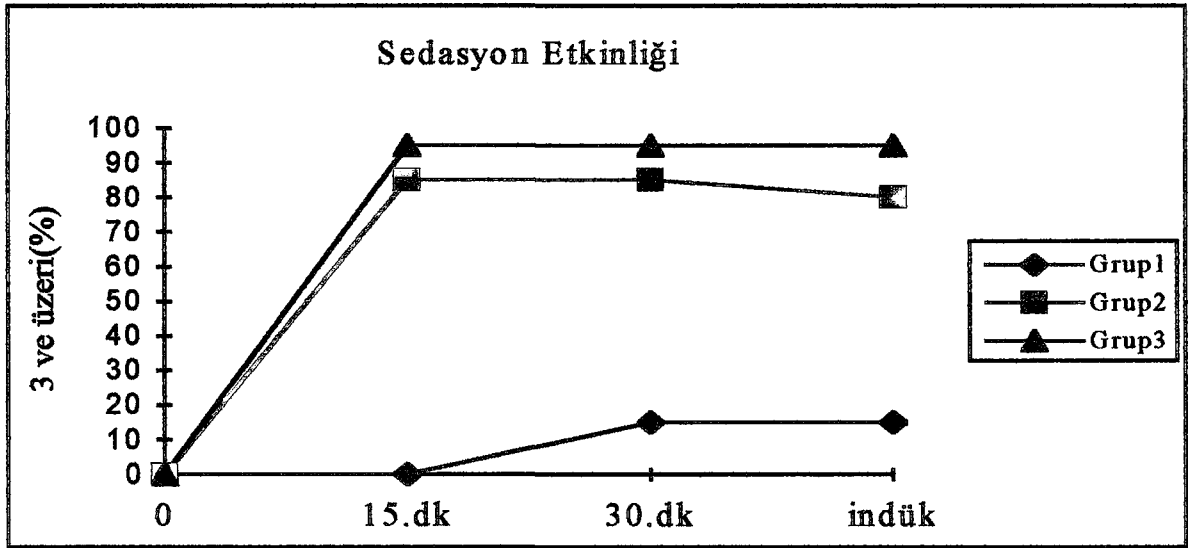
		1	2	3	4	5	6
Bazal	Grup1	10	10				
	Grup2	12	8				
	Grup3	15	5				
15.dk	Grup1	18	2				
	Grup2	2	1	17*			
	Grup3		1	13*	6*		
30.dk	Grup1	3	14	3*			
	Grup2	1		11*	7*	1*	
	Grup3		1	5*	10*	4*	
İndük.	Grup1	7	10	3*			
	Grup2	1	2	9*	6*	1*	
	Grup3	1		4*	12*	3*	
Op.Son.	Grup1	8	8	3	9*	3*	
	Grup2	4	1	3	8*	3*	
	Grup3	5	1	3			
Derlen.	Grup1	7	10	1	2		
	Grup2	7	4	3	2	4	
	Grup3	10	3	2	2	3	

*;Grup3 ve Grup2 , Grup3 ve Grup1 , Grup2 ve Grup 1 arası anlamlılık gösteren değerler($p < 0.05$)

Olgular operasyon odasına alınmadan önce Grup 3 de 4 olgunun(%20) sedasyon düzeyi 5 oldu, Grup 2 de 1 olgu(%5) da sedasyon düzeyi 5 oldu.

İndüksiyon döneminde Grup3' de 3 olgu (%15) ve Grup2 de 1 olgu (%5) uykulu ve sözel uyarana cevap zayıftı(sedasyon düzeyi 5) Grup1 de 5 değeri hiç gözlenmedi. Yine induksiyon döneminde Grup 3 de 12 olgu da(%60) sedasyon düzeyi 4 (uykulu sözel uyarana cevaplı) iken, Grup 2 de bu 6 olgu(%30) oldu, yine grup 1 de 4değeri olmadı. Grup3 de yalnızca 1olgu(%5) hiperaktif iken, grup 2de 1olgu(%5) ve Grup1 de 7 olgu(%35) oldu (tablo 6).

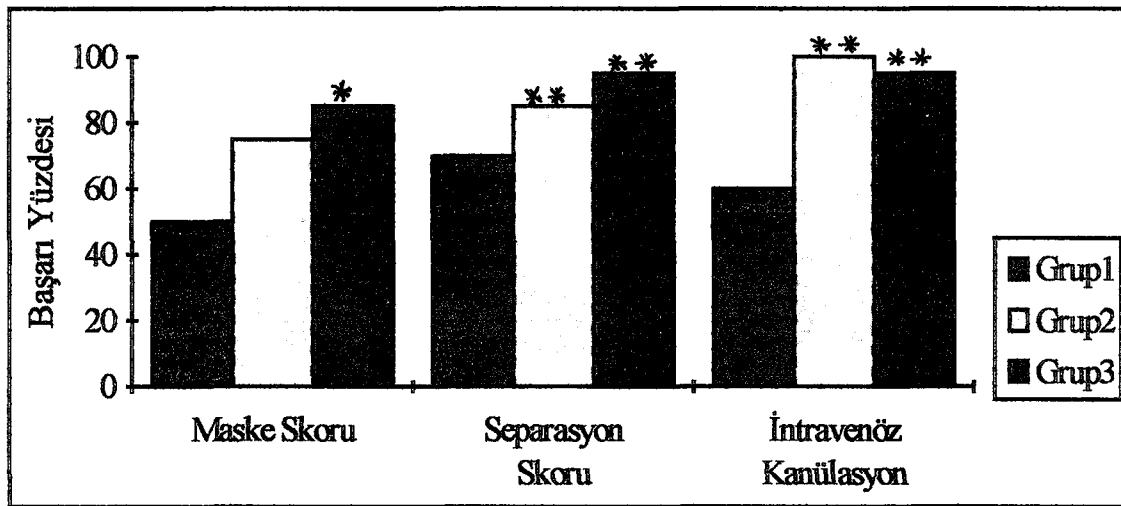
Sonuç olarak etkin sedasyon ve anksiyolizis(3-5 sedasyon değerleri) Grup 3 de 19 olguda(%95), Grup2 de16 olguda(%80), Grup 1 de 3 (%15) olguda sağlandı. Grup3 ve Grup2 efektif sedasyon sağladı($p < 0.05$)(Şekil 4 ;)



Şekil 4 : Grupların Sedasyon Etkinliği; Sedasyon değeri 3 ve üzerinde olan değerlerin hasta yüzdesi olarak gösterilimi.

Ebeveynlerden ayrılma yönüyle gruplar değerlendirildiğinde Diazem grubu ile midazolam ve ketamin kombine grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü($p < 0.05$). Midazolam ve ketamin kombine grubunda 19 olgu(%95) ayrılma sırasında rahatken, 1 olgu(%5) anksiyöz ve ikne edilebiliyordu. Diazem grunda 13 olgu(% 65) ayrılma sırasında sorun çıkarmazken, 5 olgu(%25) anksiyöz ancak ikna edilebiliyor ve 2 olguda(%10) anksiyöz ve hırçındı. Midazolam grubunda ise 17 olgu(%85) ayrılma sırasında rahattı, 3 olgu(%15) anksiyöz ve ikna edilebiliyordu. Sonuç olarak midazolam ve ketamin grubu ile midazolam grubunda etkin sedasyon anksiyolizis ile çocukların ebeveynlerden rahat ayrılma sağlandı. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık olmadı(Şekil 5, Tablo 8).

Anestezi indüksiyonunu kalitesinin değerlendirildiği maske skorlamasında ise yine diazem grubu ile midazolam ve ketamin kombine grubu arasında anlamlı farklılık oldu($p < 0.05$). Midazolam ve ketamin kombine grubunda 17 olguya(%85) maske kolay uygulanırken, 1 olgu(%5) hafif korkuyordu ve 2 olguda(%10) korkuyor ve konuşunca sakinleşiyordu. Diazem grubunda 10 olguda(%50) maske kolay uygulanırken, 3 olgu(%15) hafif korkuyor, 1 olgu(%5) korkuyor ve konuşunca sakinleşiyor ve 6 olgu(%30) ise ağlıyor ve maskeye direnç gösterdi. Midazolam grubunda ise 15 olguya(%75) maske kolay uygulanırken 2 olgu(%10) korkuyor, 1 olgu(%5) korkuyor ve konuşunca sakinleşiyordu, 2 olgu(%10) ise maske uygulanmasına direnç gösteriyordu(Şekil 5, Tablo 8).



Şekil 5; Anestezi Uygulaması Kalitesi Yönüyle, Separasyon Skoru, Maske Skoru, İntravenöz Kanülasyon Uygulaması.

* $p < 0.05$ Grup 3 ve Grup1 arasında **Grup 1 ve Grup 3, Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlılık gösteren değerler.

Diazem premedikasyonu uygulanan olguların 12'sinde (%60) i.v indüksiyon gerçekleştirildi. Midazolam uygulanan olgularda 20'sinde (%100) , kombine premedikasyon uygulanan olguların 19'unda (%95) i.v indüksiyon gerçekleştirildi(Şekil5). Özellikle ketamin-midazolam grubunda venöz kanülasyon sırasında ağrı duymadıkları gözlemlendi. Yine bu grupta tek olguda venöz kanülasyon gerçekleştirilmedi, o olguda operasyon odasında sedasyon düzeyi 3 olmasına ve koopere olmasına karşın aşırı iğne korkusundan dolayı direk inhalasyon yolu ile indüksiyon sağlandı (Tablo 7).

Tablo 7; Olguların Anestezi uygulaması Dağılımı. Grup1Diazepam Grup2:Midazolam Grup3: Midazolam+Ketamin

	İ.V İndüksiyon	Gaz İndüksiyon	Entübasyon	LMA
Grup1 (n=20)	12 (%60)	8 (%40)	10 (%50)	10 (%50)
Grup2 (n=20)	20 (%100)	0	11 (%55)	9 (%45)
Grup3 (n=20)	19 (%95)	1 (%5)	11 (%55)	9 (%45)

Gruplar arasında anlamlı farklılık yok.

Olgular indüksiyon sonrası operasyonlarının gereğine ve süresine göre ya entübe edildiler yada LMA uygulandı. LMA ve entübasyon uygulaması yönüyle anlamlı farklılık olmadı(Tablo7). Gruplar arasında indüksiyondaki ilaç gereksinimi, idamedeki foran konsantrasyonu değerlerinde anlamlı farklılık olmadı.

İndüksiyon dönemi ve idamede tüm gruplarda foran konsantrasyonu % 1.1- 0.5 ortalamasında oldu. İntravenöz kanül yerleştirilebilen olgularda propofol ile indüksiyon gerçekleştirildi. Gruplar karşılaştırıldığında intravenöz verilen propofol dozu ortalamaları Diazepam grubunda 3.3 mg/kg, midazolam grubunda 2.9 mg/kg ve midazolam ve ketamin kombine grubunda 2.7 mg/kg oldu, farklılıkların istatistiksel olarak önemi olmadı.

Operasyon süreleri yönüyle gruplar arasında 10-20 dk lık farklılıklar olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı olmadı(Tablo 8). Derlenme kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadı. Kombine grupta derlenme odasında kalış süresinin diğer iki gruba göre daha kısa olması dikkat çekiciydi . (Tablo 8, Şekil 6)

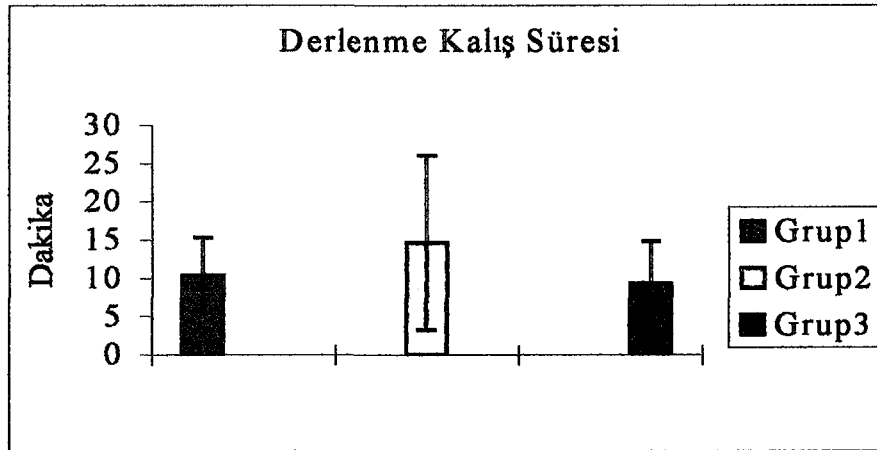
Tablo 8: Olguların operasyon süresi, Derlenme kalış süresi, Seperasyon skoru, Maske Skoru değerleri ortalamaları. Grup1; Diazepam Grup2; Midazolam Grup3; Midazolam ve Ketamin

	Grup1 M±SD	Grup2 M±SD	Grup3 M±SD
Operasyon Süresi(saat)	1.33 ± 0.44	1.58 ± 0.54	1.77 ± 0.8
Derlenme Süresi (dk)	9.30 ± 5.56	14.65 ± 11.39	9.30 ± 5.56
Separasyon Skoru	1.6 ± 0.7	1.3 ± 0.7**	1.0 ± 0.2**
Maske Skoru	2.05 ± 1.3	1.5 ± 1.0	1.4 ± 0.9*

M; Ortalama , SD; Standart Deviyasyon.

* p < 0.05 Grup 3 ve Grup1 arasında**Grup 1 ve Grup 3, Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlılık gösteren değerler.

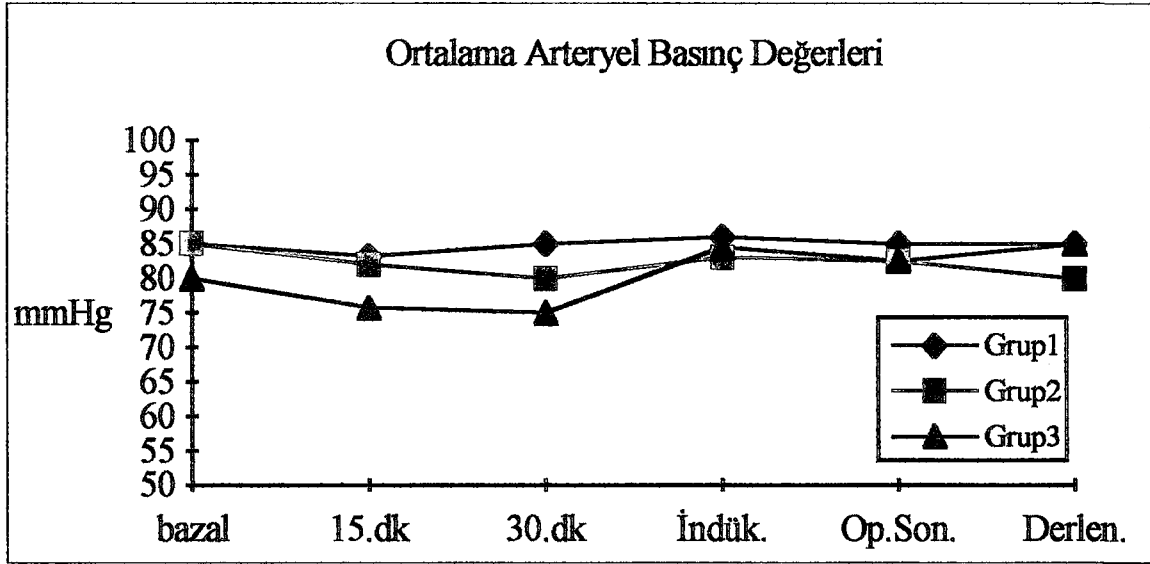
Şekil 6; Derlenme Kalış Süreleri



Tablo 9: Gruplar Arasında Vital Bulguların Takibi ; KA: Kalp atım hızı(atm/dk), OAB : Ortalama Arteriyel Basıç (mmHg), SS:Solumun Sayısı (ss/dk), SaO2 : Oksijen saturasyonu

	Diazepam					Midazolam					Midazolam ve Ketamin				
	KA	OAB	SaO2	SS		KA	OAB	SaO2	SS		KA	OAB	SaO2	SS	
Bazal	108.95± 7.8	85.75± 7.8	98.98± 0.8	22.32± 5.2		112.30± 18.99	85.75± 7.85	98.75± 0.71	23.15± 5.21		121.7± 21.86	80.5± 10.37	98.80± 0.83	24.10± 4.02	
15.dk.	105.65± 15.86	83.5 ± 6.74	99 ± 0.91	21 ± 4.52		106.85± 23.351	82. ± * 6.95	98.55± 1.05	22.70± 4.57		115.35± 23.29	77.75± 9.35	98.60± 0.94	23.10± 4.95	
30.dk.	107 ± 15.86	86.5± 9.9	98.9 ± 0.91	24.32± 6.23		108.25± 22.68	80. ± * 6.99	99.05± 0.51	22.35± 5.10		113.80± 17.13	77.75± 8.47	98.65± 1.04	22.80± 4.79	
İndük.	115.1± 14.04	86.75± 8.9	98.95 ± 0.94	24.50± 4.14		112.45± 21.98	82. ± 5.71	99.15± 0.48	22.55± 4.80		120 ± 11.23	84.50± 6.04	99. ± 0.45	25.2 ± 4.77	
Op. Son	120.8± 13.88	85 ± 6.76	99.05± 0.60	25.30± 7.52		123.6± 16.92	80 ± 10	99.15± 0.36	24.50± 4.14		125.80± 15.30	82.25± 8.31	99.05± 0.51	26.75± 7.75	
Derlen.	130.80± 14.83 *	86 ± 10.20	99.1 ± 0.3	25.5± 4.77 *		123.85± 22.49 *	86.75± 12.20	99. ± 0.3	24.50± 4.14 *		129.05± 18.55 *	81.50± 10.27	99.30± 0.80	23.05± 4.54 *	

* p<0.05 anlamlı farklılık gösteren değerler



Şekil 7: Olguların OAB(Ortalama Arter Basıncı) Değerleri(mmHg)

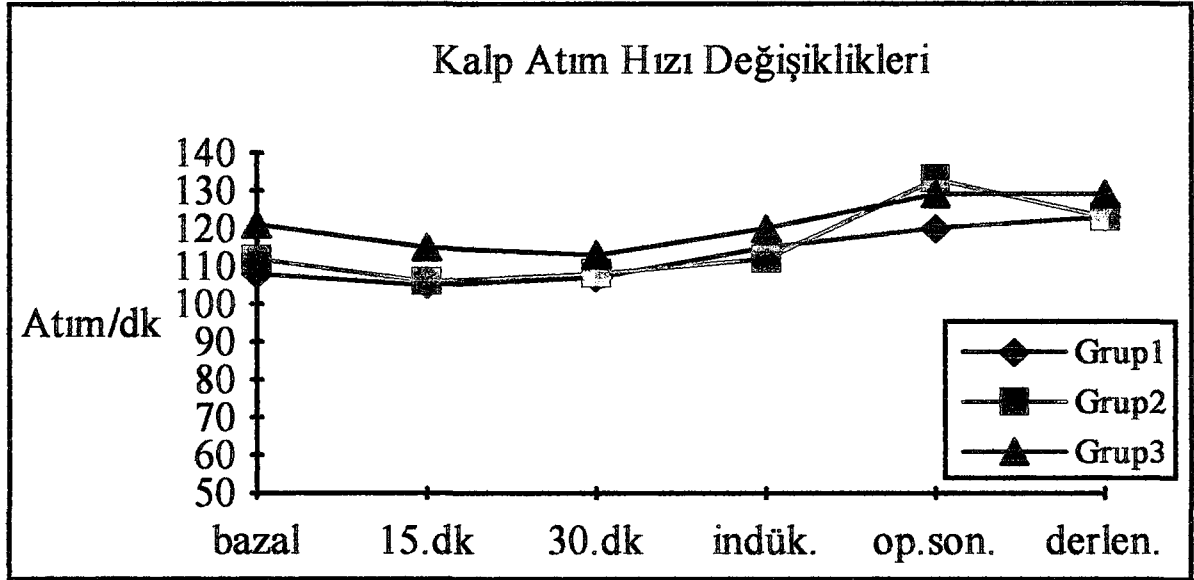
Grup1; Diazepam grubu

Grup2; Midazolam grubu

Grup3; Midazolam + Ketamin grubu

Ortalama Arter Basıncı(OAB)değerleri; 1.Grupta premedikasyon sonrasında 15.dakikada 86.75 ± 7.82 ,30.dakikada 83.25 ± 6.74 , İndüksiyon döneminde 86.25 ± 9.98 , Operasyon sonunda 87.0 ± 6.76 , Derlenme döneminde 89.0 ± 10.2 , 2.Grupta Premedikasyon sonrasında 15.dakikada 82.0 ± 6.9 , 30.dakikada 79.0 ± 6.99 , indüksiyon döneminde 82.0 ± 5.71 , operasyon sonunda 85.0 ± 10.0 , Derlenme döneminde 86.75 ± 13.20 , Grup3' de Premedikasyon sonrasında 15.dakikada 79.50 ± 10.37 , 30.dakikada 75.75 ± 8.42 , indüksiyon döneminde 84.5 ± 6.04 , operasyon sonunda 83.25 ± 8.31 , derlenme döneminde 81.50 ± 10.27 mmHg olarak saptandı.

Premedikasyon öncesi dönemden, derlenme dönemine değin ortalama arter basıncı izlendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek değişiklik olmadı(Tablo 9, Grafik 7)Grup içerisinde OAB değerleri incelendiğinde, Grup3 de 15. ve 30.dakikalarda ortalama arteriyel basıncı değişiklikleri, istatistiksel olarak anlamlı oldu ($p < 0.05$). Ortalama arter basıncındaki düşme yalnızca %4 oranında oldu, bu düşme klinik açıdan önemli olmadı.



Şekil 8 Kalp Atım Hızı Değişiklikleri

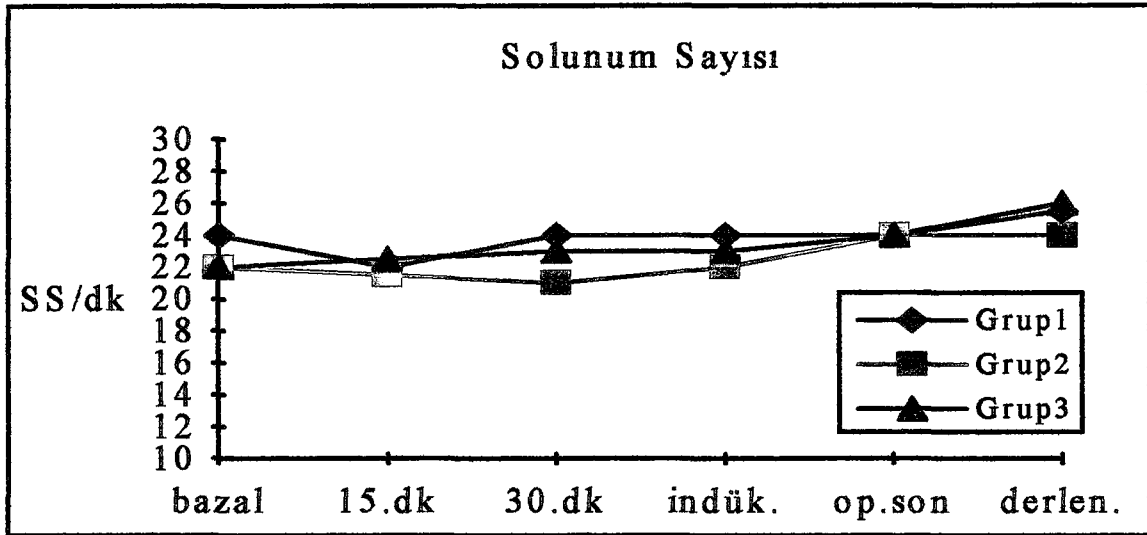
Grup1; Diazepam grubu

Grup2; Midazolam grubu

Grup3; Midazolam + Ketamin grubu

Kalp atım hızı değerleri ortalamala değerleri: 1. Grupta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 105.65 ± 15.86 , 30.dakikada 107.00 ± 15.52 , indüksiyon döneminde 115.10 ± 14.04 , operasyon sonunda 120.00 ± 12.00 , derlenme döneminde 123.80 ± 14.83 , 2. Grup ta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 106.85 ± 23.31 , 30.dakikada 108.25 ± 22.68 , indüksiyon döneminde 112.45 ± 21.98 , operasyon sonunda 133.00 ± 16.00 , derlenme döneminde 123.85 ± 22.49 , 3. Grupta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 115.65 ± 23.29 , 30.dakikada 113.80 ± 17.13 , indüksiyon döneminde 120.80 ± 11.23 , operasyon sonunda 129.50 ± 12.00 , derlenme döneminde 129.05 ± 18.55 atım / dk olarak saptandı.

Gruplar arasında kalp hızı değerleri izlendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadı. Grup içi kalp hızı değerleri izlendiğinde de premedikasyon öncesinden indüksiyon dönemine değin anlamlı değişiklik olmadı, ancak operasyon sonu ve derlenme döneminde kalp hızında anlamlı artışlar oldu. $p < 0.05$. Kalp hızındaki artışlar post operatif huzursuzluğa bağlandı, artık sedatif etki olmaması yönüyle klinik olarak olumlu bulundu (Tablo 9, Grafik 8).



Şekil 9 Gruplar İçin Solunum Sayısı Değerleri.

Grup1; Diazepam grubu

Grup2; Midazolam grubu

Grup3; Midazolam + Ketamin grubu

Gruplar solunumsal yönden değerlendirilmelerinde izlenen temel parametrelerden olan solunum sayısı ortalamaları yönüyle değerlendirildiklerinde 1. Grupta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 21 ± 4.5 , 30.dakikada 24 ± 6 , induksiyon döneminde 24 ± 4 , operasyon sonunda 24 ± 7.5 , derlenme döneminde 25.5 ± 3 , 2. Grup ta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 22.7 ± 4.5 , 30.dakikada 22.3 ± 5.10 , induksiyon döneminde 22.5 ± 4.8 , operasyon sonunda 22.5 ± 4.8 , derlenme döneminde 24.5 ± 4.14 3.Grupta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 23.10 ± 4.9 , 30.dakikada 23.05 ± 4.54 , induksiyon döneminde 22.8 ± 4.77 , operasyon sonunda 25.20 ± 4.7 , derlenme döneminde 26.75 ± 4.54 SS/ dk olarak saptandı (Tablo 9, Grafik 9).

Gruplar arasında solunum sayısı yönüyle grupların ortalamaları karşılaştırıldığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Her üç grup içinde derlenme dönemindeki solunum sayıları istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdi, bu değişiklik post operatif uyanıklılık ve huzursuzluk olarak değerlendirildi. Olguların hiçbirinde postoperatif ve derlenme döneminde solunumsal komplikasyon gözlenmedi.



Şekil 10 Grupların Oksijen Saturasyonu Değerleri

Grup1; Diazepam grubu

Grup2; Midazolam grubu

Grup3; Midazolam + Ketamin grubu

Gruplar oksijen saturasyonları yönüyle değerlendirildiğinde: 1.Grupta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 99.0 ± 0.9 , 30.dakikada 98.9 ± 0.9 , indüksiyon döneminde 98.9 ± 0.94 , operasyon sonunda 99.05 ± 0.60 , derlenme döneminde 99.10 ± 0.30 , 2. Grup ta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 98.55 ± 1.05 , 30.dakikada 99.05 ± 0.51 , indüksiyon döneminde 99.1 ± 0.36 , operasyon sonunda 99.15 ± 0.36 , derlenme döneminde 99.0 ± 0.32 , Grupta Premedikasyon uygulamasından sonra 15.dakikada 98.65 ± 1.04 , 30.dakikada 98.65 ± 1.04 , indüksiyon döneminde 99.05 ± 0.45 , operasyon sonunda 99.05 ± 0.51 , derlenme döneminde 99.30 ± 0.80 olarak saptandı (Tablo 9, Grafik 10).

Gruplar içinde ve gruplar arasında oksijen saturasyonları ortalamaları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadı.

Postoperatif komplikasyonlar yönüyle olgular incelendiğinde; Grup 2 de 2 olgu (%10) ve Grup 3 de 1 olguda (%5) oranında bulantı-kusma gözlemlendi. Grup2 de 1 olguda (%5) postoperatif disforik değişiklikler gözlemlendi. Diğer olgularda önemli kişilik değişikliği gözlenmedi.

Post operatif amnezi değerlendirildiğinde Grup1 de 1olguda (%5), Grup2 de 7 olguda (%35) ve Grup3 de 4 olguda (%20) amnezi belirlendi.

Anesteziden memnuniyet yönüyle olgular değerlendirildiğinde Grup 1 de % 85, grup2 de %95 ve grup3 de %95 oranında memnuniyet elde edildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık olmadı. Diazem grubunda çocukların sedasyon düzeyi çok yüksek olmasada preanesteziik hazırlama ile aile ve çocuk olgularla kurulan iyi diyalog memnuniyet düzeyinin yüksekliğini verdi.



V-TARTIŞMA

Operasyon öncesinde gelişebilecek anksiyete anestezi uzmanının preoperatif ziyareti ve preoperatif hazırlama ile azaltılabilmektedir(1, 41, 57) Erişkin olgularda tek başına preoperatif ziyaret ve hazırlamanın en az ilaçlı hazırlama kadar etkili olduğu gösterilmiştir, büyük çocuklarında yarar gördüğü operasyon öncesi hazırlamadan küçük çocuklar minimal yarar görmektedirler(54, 57). Özellikle küçük yaş grubunda ilaçlı sedasyon gerekmektedir (36, 66). Beş ile yedi yaş üzerindeki çocuklarda ilaçlı hazırlamanın çok gerekli olmadığı yönünde yayınlar vardır (37).

Huzursuz, ağlayan bir çocukta anestezi induksiyonu , arteriyel desaturasyonu ve postoperatif davranış bozukluklarını davet edebilmektedir (7, 37) . Preanestezik medikasyon emosyonel ve mental rahatlık, metabolik hızda azalma ve istenmeyen otonom sistem reaksiyonlarının önlenmesini sağlamaktadır. Bu etkileri sağlamak için genellikle tek bir ajan yeterli olmayıp kombinasyonlar kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar hipnotikler, trankilizanlar, sedatifler, opioidler ve antikolinergiklerdir(41) .

Kullanımı yaygın olan preanestezik medikasyon ajanlarının tamamına yakını enjeksiyon, oral tablet uygulaması, nazal, sublingual veya rektal uygulama şekillerinden birisidir. Bu metodların her biri özellikle 1 ile 7 yaş grubu çocuklarda zor veya travmatize olabilir. Ek olarak sıklıkla kullanılan ilaçların çoğu solunum depresyonu yapabilir ve hiçbiri cerrahi öncesinde uniform sedasyon, aneljezi ve amnezi sağlayamamaktadır (34) .

Oral ilaç uygulaması doğal, rahat ve ağrısız olması nedeniyle tercih edilen yöntemdir (37), ideal oral ilaç uygulaması tadı iyi, etkinliği yüksek ve küçük volümde uygulanabilmeli , sonuçta yan etkileri az olmalıdır(53). Oral ilaç uygulaması ile etkinin geç başladığı görüşü ve gastrik içeriğin artabileceği, dolayısıyla gastrik aspirasyon riski endişesi oral premedikasyon uygulamasında başlıca tereddütleri oluşturmaktadır. Ancak yapılan birçok çalışmada oral premedikasyonun güvenli ve etkin yol olduğu gösterilmiştir.

Çalışmalardan birinde 20.000 olgulu bir seride bir adet aspirasyon pnömonisi bildirilmiştir. Bu oran intramüsküler yolla premedikasyon uygulanan olgulardan daha düşük bir değerdir(53). Etkinin geç başlaması ise hızlı etki başlangıçlı ajanların kullanımı ile görülmemektedir.

Oral uygulamada kullanılan ajanların tadlarındaki kötülük dezavantaj yaratabilmektedir. Ancak ilaçların değişik tatlı solusyonlarla karıştırılması uygulamayı daha hoş hale getirebilmektedir. Özellikle midazolam için bildirilen acı tad değişik tatda meyva suları eklenimi ile engellenmeye çalışılmıştır. Midazolam Weldon ve arkadaşlarının çalışmasında elma suyu, J.M.Maknovsky ve arkadaşlarının çalışmasında portakal suyu, Warner ve arkadaşlarının çalışmasında vişne suyu ile

birlikte uygulanmış ve çocuklar için oral alımı daha hoş hale getirilmiştir. Kupferschmith ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada midazolam+ greypfrut suyu ve midazolam+su uygulamaları karşılaştırılmış ve biyoyararlanımda % 24 (midazolam +su)den, % 35(greypfrut suyu+midazolam) oranına değişen artış tesbit etmişlerdir. Howard B.Guhstein ve arkadaşlarının çalışmasında ketamin, kola ile karıştırılmış ve çocuklarda çok rahat tolere edilmiştir(34).

David A. Rosen ve Kattleen R.Rosen tarafında da midazolam ve ketaminin şekerle tatlandırılmış jelatin içindeki formlarının özellikle çocuklarda rahat uygulanabildiği bildirilmiştir(70).

Tatlandırma için kullanılan bu solusyonların pH değerleri kabul edilen en düşük değer olan 2.5 değerinden yüksek olduğu için risk oluşturmamaktadır(kola için pH; 3.0, elma suyu için pH;4.0 ve vişne suyu için pH; 6) Yine oral ilaç volümü 0.2-0.4 ml/ kg değerlerinde olduğunda risk oluşturmamaktadır(62). Bizim çalışmamızda da premedikasyon ajanlarımızı tatlandırmak için vişne suyu kullanıldı ve total volüm 0.4 ml/ kg seçildi, herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. Midazolam grubunda % 45 oranında çocuklar kötü tatdan şikayet ettiler. Diazem grubunda ve midazolam+ketamin kombine grupta uygulanan solusyonlar rahat tolere edildi. Bu bulgularımız midazolam ilgili verilerle paralel oldu, diazem ile ilgili başka yayınlarda rahat tolere edilmediği bildirilsede bizim uygulamamızda çocuklar tarafından rahat tolere edildiği saptandı (54,55).

Çocuklarda oral uygulama yönteminde midazolam 0.5 -0.75 mg/kg(50, 54, 19, 9, 14, 7, 20, 18, 8, 15, 12), diazepam 0.5 mg/kg (18, 20, 43, 25) ve ketamin 6-10 mg/kg (32, 34) uygulanmış, güvenli ve etkin oldukları gösterilmiştir.

Bizim rutin premedikasyon işlemimizde erişkinlerde ve çocuklarda diazepam oral uygulanmaktadır. Erişkin olgularda uygulamada pek sıkıntı çekilmezken, çocuklarda genelde günü birlik cerrahiler olması, diazemin etki başlangıcı için uzun süre gerektirmesi dolayısıyla erken verilmesi gerekliliği, dozlamadaki güçlükler nedeniyle(diazemin tablet formlarının 5-10 mg ile sınırlı olması) istenilen sedasyon ve anksiyolizis sağlanamamaktaydı. Diazepam uzun yıllardır sedasyon, anksiyolizis ve antikonvülzan olarak kullanılmaktadır (18, 20, 43, 25). Oral uygulaması i.m uygulamaya göre daha etkindir, i.m uygulama lokal komplikasyon yaratması ve etkisinin az olması nedeniyle tercih edilmemektedir(4)

S.J.Parnis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, diazepam operasyondan 30 dakika önce uygulanmış ve plaseboya göre üstünlük göstermemiş üstelik derlenme süresinde de uzama gözlenmiştir(55). Yine Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 0.25 mg/kg diazepam, 0.3 mg/kg midazolam ve plasebo ile karşılaştırılmış önceki çalışmada olduğu gibi plasebo ile

farklılık olmamış derlenme süresinde de uzama gözlenmiştir(54). Şüphesiz diazepam operasyonda önce erken saatlerde ve yüksek dozda alındığında istenilen sedasyon ve anksiyolizisi sağlayabilmektedir, bu J.H.Van Der Walt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiştir, bu çalışmada derlenme süresinde de uzama olmamıştır. Ancak erken verme zorunluluğu özellikle gününbirlik cerrahinin çok olduğu çocuk grubunda güçlük yaratmaktadır. Diazepam bazı çalışmalarda da başka ajanlara özellikle midazolama göre ucuzluğu yönüyle önerilmiştir. Vetter ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 0.6 mg/kg midazolam, 0.3 mg / kg diazepam ile karşılaştırılmış ailelerden ayrılma skorlarında farklılık olmazken, maske uygulamasında plaseboya göre her iki ajanda üstün bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada diazepam daha ucuz olduğu için kullanımı önerilmiş ve 6 yaş üzeri çocuklarda plaseboya göre farklılık olmadığı ve bu yaş grubunda ilaçlı premedikasyonun gerekmebileceği vurgulanmıştır(18).

Bizim çalışmamızda da diazepam dozu Vetter ve arkadaşlarının çalışması ile yakın dozda kullanımına karşın, çocuklarda etkin sedasyonu gözleyemedik, indüksiyon döneminde yalnızca % 35 olgu da sedasyon sağlanabilmişti, kalan % 35 lik grupta çocuklar ağlıyor ve hırçındılar, yine kalan % 30 luk grupta uyanık ancak, anksiyeteli idiler.

Diazepamın etki başlangıcının uzun sürmesi, postoperatif derlenme süresini uzatabilen etkileri çalışmacıları hızlı etki başlangıçlı ve kısa etki süreli ajanların kullanımına yöneltmiştir.

Ketamin hızlı etki başlangıcı, solunumu baskılamayıcı, sedatif ve analjezik etkileri ve belirgin hemodinamik etkileri olmayan özellikleri ile premedikasyon amacı ile kullanılmıştır(4, 34), ancak salivasyon artışı, uyanma gecikmesi ve psikomimetik etkileri kullanımını sınırlamıştır. Çocuklarda artık etki sıklığı % 0-5 arasında iken yetişkinlerde bu oran % 30 dur. Oral, i.m, rektal, nazal uygulanabilmektedir. Premedikasyon için en uygun yöntemi oral uygulamadır, 6-10 mg dozlarında çocuklarda efektif premedikasyon sağlamaktadır. İ.m ve i.v uygulamadaki % 93 lük biyoyaralanıma oranla oral uygulamada biyoyaralanım %16 oranında olmaktadır. İnamüsküler doza eş değer oral ketamin uygulamasında pik plazma konsantrasyonu i.m dozda olanın 1/5 dir, ayrıca pik plazma konsantrasyonu için geçen süre daha uzundur. Bununla birlikte oral uygulamayla ketaminin 1/3 potensine sahip metaboliti norketamin konsantrasyonu i.m uygulamanın iki katıdır.

Oral ketamin uygulamasına bağlı bu artmış norketamin oranı, sedatif etkinin bir kısmından ve istenmeyen yan etkilerin oral uygulama ile az görülmesinden sorumlu olabilir(4, 34). Ketamine

Howard B.Gutstein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ketamin 3-6 mg/kg dozlarında kullanılmış ve 3 mg /kg dozunda sedasyon etkisi sağlanamazken, 6 mg/kg dozunda etkin sedasyon sağlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada 6 mg/kg dozunda sekresyon artışı % 33 oranında, nistagmus % 60 oranında gözlenmiştir. Olguların % 67'sinde venöz kanülasyon gerçekleştirilebilmiş ve indüksiyon zamanında oldukça kısalmıştır. Bizim çalışmamızda 5 mg/kg ketamin ve 0.3 mg/kg midazolam uyguladığımız olgularda sekresyon artışı gözlemlenmedi, ayrıca %95 oranında venöz kanülasyon gerçekleştirilebildi. Yan etki olarak sekresyon artışı ile karşılaşmamamız da 0.02 mg/kg atropin kombine kullanımının da rolü olduğunu düşündük.

Ketamine bağlı santral sinir sistemi ve kardiyovasküler yan etkiler benzodiazepinlerin birlikte kullanımı ile önlenmektedir(11, 51, 65,). Ketaminle birlikte özellikle midazolamın sedasyon amaçlı olarak intravenöz, intramusküler, nazal, rektal yolla kombine kullanılmaktadır(14, 30 48, 70,).

Diazepam gibi benzodiazepinler ailesine ait olan midazolam premedikasyon amacıyla en sık kullanılan ajanlardan birisidir. Midazolamın adult günü birlik hastalarda temazepam ve diazepamı üstünlüğü bildirilmiştir, yine çocuk olgularda plasebo, diazepam ile karşılaştırılmış etkin bulunmuştur(1, 7, 63). Midazolamın eliminasyon yarı ömrü kısadır(2.5 saat), diazepamı göre(90 saat) bu oran oldukça kısadır. Diazepamdan farklı olarak, midazolamın aktif metabolitleri hızla yıkılmakta ve etki uzaması görülmemektedir. Premedikasyon amacıyla oral(7, 9, 35, 56, 63, 51), i.m(39, 8), nazal(29, 31, 46, 54,), sublingual(44, 58), rektal(69, 29, 10) kullanılmaktadır. Kullanılan bu yöntemlerin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır, i.m olarak iyi absorbe olur, ancak enjeksiyon her zaman için ağrılı bir girişimdir ve çocuklarda hastane korkusunu artırır, rektal uygulama tercih edilebilir ve ağrısızdır ancak yöntem olarak huzursuzluk yaratabilmektedir. İntranazal uygulamada etki hızlı başlar, öfori hakimdir ancak çocuklarda yanma hissi huzursuzluk yaratabilir. Sublingual uygulamada etki 10 dk gibi hızla başlar, ancak tolere edilmesi güç olabilir(1) Oral uygulama ise çocuklarda kolay kabul edilen, efektif yoldur. Oral kullanımda preparatın acı tadı ve pahalı bir ilaç olması belirgin dezavantajları olmaktadır.

Midazolam değişik çalışmalarda 0.3-1 mg dozlarında kullanılmıştır. Anderson ve arkadaşları operasyondan yaklaşık 90 dakika önce 0.3mg/kg midazolam uygulamışlar, plasebo ile karşılaştırıldığında indüksiyon döneminde anksiyete ve davranış skorlarında farklılık olmadığını belirtmişlerdir(7). Wolter ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada 0.4 mg/kg kullanıldığında % 74-84 olguda sedatif etkinin görülmediği ya da hafif olduğunu ancak % 67-

88 olguda intravenöz kateterin yerleştirilebildiğini göstermişlerdir(6). J.M.Malinowsky ve arkadaşları ise 0.3mg/kg oral, rektal ve 0.2 mg/kg nazal uygulamayı karşılaştırdıkları çalışmada oral 0.3mg/kg dozun etkin olduğunu vurgulamışlardır(8). Midazolam ile 0.5mg/kg ve üzerindeki dozlarda daha etkin sedasyonun sağlanabildiği yolunda yayınlar çoğunluktadır.

M.Jones ve arkadaşları 0.5mg/kg midazolam+0.02mg/kg atropin oral yolla uygulamışlar etkin sedasyon sağlayabilmişlerdir, yine Mc Cluskey ve arkadaşlarının çalışmasında 0.5mg/kg midazolam premedikasyon amacıyla uygulamışlar etkin sedasyon yanısıra derlenme süresinde uzama tesbit etmişlerdir(1). Weldon ve arkadaşlarının çalışmasında da midazolam yine 0.5 mg/kg kullanılmış ancak derlenme süresinde uzama tesbit edilmemiştir (6). Feld ve arkadaşlarının çalışmasında da 0.5-0.75mg/kg dozlarında midazolam preoperatif 30-60 dakika önce uygulanmış derlenme süresinde uzama olmaksızın etkin sedasyon gözlemlenmiştir, ancak % 9-17 çocukta başarılı olunamamış ve bu çocuklar indüksiyon döneminde ağlayan, huzursuz, korku içersinde gözlemlenmişler(36).

A.Fuse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 0.5mg/kg midazolam+0.03mg/kg atropin ile birlikte uygulanmış etkin sedasyona ek olarak anterograd amnezi görülmesi avantaj olarak vurgulanmıştır(20). Lewin ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada da 0,5mg/kg midazolam uygulaması sonrası 10 dakika gibi kısa bir sürede çocukların ailelerden ayrılabilmesi olumlu etki olarak değerlendirilmiştir.

Midazolam uygulamasında maksimum etki için daha yüksek dozlar da kullanılmıştır. Mc Millian ve arkadaşlarının çalışmasında 0.5-0.75-1 mg/kg dozları karşılaştırılmış ve artan dozlarda disforik reaksiyonların gözlemlendiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız 0.5mg/kg dozlarında midazolam uygulamasında etkin sedasyon ve anksiyolizis % 80 oranında sağlandı, ebeveynlerden ayrılma % 85 oranında ve maske uygulaması % 75 oranında başarılı oldu. Ketamin ve midazolam grubu için bu

önlemek için uygulanmaktadır. Premedikasyon amacıyla özellikle oral yolla bu iki ajanın kombine kullanımını son yıllarda gündeme gelmiştir.

Benzodiazepinlerin ketamine bağlı uyanma döneminde gelişebilen psişik reaksiyonları önlemek için kullanımları bilinmektedir. Diazepam 0.15-0.3 mg/kg i.v olarak ketamin anestezisi öncesi uygulandığında postoperatif halüsinasyonları ve rüyaları önemli ölçüde önlemektedir. Yine lorazepam ve flunitrazepam bu amaçla kullanılmış ve etkin bulunmuştur. Bu ajanların i.v kullanılmasında görülen lokal yan etkiler, suda eriyebilen ve lokal yan etkileri az olan midazolamın bu amaçla daha sık kullanılmasının neden olmuştur.

Özellikle kısa süreli cerrahi ve diyagnostik girşimlerde midazolam ve ketamin kombinasyonu i.v, i.m, rektal ve nazal uygulanmıştır. Michail K.Rosenberg ve arkadaşlarının erişkin olgularda yaptıkları bir çalışmada retrobulber blok uygulanan vakalara i.v 0.2mg/kg ketamin ve 0.025 mg/kg midazolam uygulanmış ve metohexital uygulanan vakalara oranla belirgin hemodinamik ve solunumsal etkilenme olmadan etkin sedasyonun sağlanabildiği gösterilmiştir. Yine maksillofasial cerrahi uygulamalarında düşük doz ketamin+midazolam uygulamasının etkin sedasyon sağladığı Lipp.M ve arkadaşları ve Moscana ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(, 30, 38, 44, 45, 48, 70,). Yine R.Holm. Knudsen ve arkadaşlarının çalışmasında rektal yolla midazolam 0.2mg/kg ve ketamin 10mg/kg indüksiyon amacıyla kombine uygulanmış yumuşak bir indüksiyon sağlanmış ve derlenme süresinde uzama olmamıştır.

Yetişkin olguların yanısıra çocuklardaki kısa süreli diyagnostik işlemlerde ve cerrahi işlemlerde midazolamve ketamin kombinasyonu değişik yollarla uygulanmıştır. Reedy ve Louon tarafından yapılan bir çalışmada nazal midazolam ve ketamin kombinasyonu kompüterize tomografi işlemi esnasında sedasyon amacıyla uygulanmıştır. Midazolam 0.5 mg/kg ve ketamin 5 mg/kg nazal yolla uygulanmış , herhangi bir komplikasyonun yaşanmadığı bu uygulama , hızlı başlangıç etkisi ile oral ve rektal uygulamaya göre daha avantajlı olarak önerilmiştir(14). Pruitt ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada midazolam 0.05mg/kg ve ketamin 3 mg/kg ve glykoprrolate 0.005mg/kg kombinasyonu fasial yaralı çocuklarda intramüsküler yolla uygulanmış ve etkin bulunmuştur (30).

Lokken ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, 2-7 yaş grubunda 24 çocukta midazolam 0.3 mg/kg ve ketamin 1.0 mg/kg kombine olarak rektal yolla uygulanmış ve bu çocuklarda ki diş çekimi girişimi esnasında etkin sedasyonun sağlandığı bildirilmiştir. Ayrıca amnezi ve uyku halinin midazolam ve ketamin kombinasyonunda daha fazla görüldüğü vurgulanmıştır(48).

Van.Der Bijl ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada da Midazolam 0.3mg/kg ve ketamin 5 mg/kg rektal yolla uygulanmış etkin ve güvenli bulunmuştur(70).

David.Beebe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yine rektal yolla bu kombinasyon uygulanmış ve elde edilen sedasyonun aileden ayrılma ve venöz kanülasyon üzerine etkileri araştırılmıştır. 1-3 yaş arasında 100 olgunun alındığı çalışmada midazolam 0.3 mg/kg ve ketamin 5mg/kg ve atropin 0.02mg/kg rektal yolla uygulanmış bu kombinasyonla sağlanan sedasyonun çocukların ailelerinden ayrılmasını ve venöz kanülasyon yerleştirilmesini kolaylaştırdığını tesbit etmişlerdir (14) .

Ketamin ve midazolam kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda özellikle değişen dozlarla istenilen sedasyon düzeyi sağlanabildiği , ketaminin analjezik etkisinden yararlanılabildiği, solunumsal ve hemodinamik stabilitenin sağlanabildiği üzerinde durulmuştur.

Bu kombinasyon ile sağlanabilen sedasyon, amnezi ve analjezi özellikle çocuklarda operasyon öncesi huzursuzluğu giderebilmekte, intravenöz girişimi kolaylaştırabilmekte, yumuşak anestezi indüksiyonu sağlayabilmekte ve cerrahi - anestezi ile ilgili oluşabilecek travmayı minimize edebilmektedir.

Ketaminle sağlanan sedasyon yanında yan etkilerin gözlenebilmesi , midazolam ile optimal etkinin 0.5mg/kg sağlanabilmesi ancak bu dozda da etkisinin uniform olmayabilmesi; bizim bu ajanların kombine kullanımları ile güvenli ve etkin sedasyon sağlayabileceğimizi düşündürdü. Çalışmamızda midazolamı premedikasyon amacıyla kullanılan en düşük etkin dozu 0.3mg/kg ve ketaminde en az yan etkili ve etkin dozu olan 0.5mg/kg dozunda kombine kullandık. Bu uygulamamız ile indüksiyon döneminde %95 oranında etkin sedasyon, aileden ayrılma skorlamasında %95 oranında başarı ve maske uygulamasında %90 oranında başarı tesbit ettik. Bu bulgularımız Warner ve arkadaşlarının çalışmaları ile de paralel oldu. Warner ve arkadaşlarının çalışmasında midazolam 0.4mg/kg ve ketamin 4mg/kg kullanılmış ve aileden ayrılmada %100, maske uygulamasında %85 oranında başarı elde edilmiştir(71).

Operasyon odasına alındıklarında midazolam ve ketamin kombine grubunda etkin sedasyon ve anksiyolizis(sedasyon düzeyi 3 ve üzeri) % 95 oranında sağlanmıştı, bu oran diazem grubunda % 15 oranında iken, midazolam grubunda % 80 oldu. Kombine grupta çocuk olguların çoğunun uykulu sözel uyarana cevaplı, midazolam grubunun çoğunluğunun uyanık sersemlemiş ve diazem grubunun çoğunun uyanık ve anksiyöz oluşu dikkat çekici oldu. Midazolam+ketamin kombine grubunda sedasyon değerlerinin 4 ile 5 değerlerinin yuzdelerinin fazla olması sedasyon düzeyinin fazla olduğunu düşündürebilmektedir. Ancak bu sedasyon

değerlerinde izlediğimiz çocuk olgularda hemodinamik ve solunumsal depresyonla karşılaşılması üstelik bu çocuklarda indüksiyon işleminin daha kolay olması avantaj yaratmaktadır. Bizim çalışmamızda herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmasa da midazolam ve ketamin kombine premedikasyon uygulamasının hızlı etki başlangıcı olması ve sedasyon değerlerinin çoğunlukla uyku ve sözel uyarana yanıtı değeri olan 4 değerinde olması bu uygulamanın çocukların premedikasyon uygulaması sonrası vital fonksiyonları yönüyle yakın takip edilebilecekleri koşulda olmasını gerektirmektedir.

Aile ve çocuk için anestezi ve cerrahi deneyiminin değerlendirilmesinde ise gruplar arasında önemli farklılık olmadı, özellikle diazem grubunda sedasyon düzeyinin düşük olması daha düşük sonuçlar getirebilirdi (Anesteziden memnuniyet yönüyle olgular değerlendirildiğinde Grup 1 de % 85, grup2 de %95 ve grup3 de %95 oranında memnuniyet elde edildi). Ancak preanestezik hazırlama sırasında aileler ve çocuklarla kurulan güvenilir ve sıcak ortam memnuniyet derecesinin tüm gruplarda yüksek olmasına neden olduğu kanısındayız.

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak çocuklarda premedikasyon uygulamasında oral yolla midazolam ve ketamin kombinasyonunu önermekteyiz. Ayrıca çalışmamızda oral premedikasyon uygulamasında midazolamında tek başına etkin olabildiği de gösterilmiştir. Diazepam ile elde ettiğimiz olumsuz sonuçlar bu ajanın daha yüksek dozlarda ve erken verilimi ile aşılabilir ancak bu uygulamanın pratik olmadığı kanısındayız.

VI-SONUÇ

Çalışmamızda 1-10 yaş arası çocuklarda etkinliğini araştırdığımız midazolam ve ketamin kombinasyonu ile oral premedikasyon uygulaması, tek başına midazolam ve tek başına diazepam uygulamalarına göre klinik yönden olumlu sonuçlar vermiştir.

Oral midazolam ve ketamin kombinasyonu uygulaması ile çocuklar operasyon odasına alınırken hafif uyku hali ve analjezi etkisinde olması hem intravenöz girişimi kolaylaştırmış, hem de çok yumuşak bir anestezi indüksiyonu sağlamıştır. Çocuklar ve aileler için anestezi deneyimi olumlu olmuştur.

Çalışmamızın diğer bir sonucuda; sadece anksiyolizis ve hafif sedasyon hali istenen durumlarda midazolam tek başına uygulamasının yeterli olması, hem sedasyon hem de analjezi ile birlikte etkin sedasyon ve hızlı etki başlangıcı isteniyorsa midazolam ve ketamin kombinasyonu uygulanmasının tercih edilmesi sonucunu çıkarmıştır.

Diazepam ile elde ettiğimiz olumsuz sonuçlar, özellikle gününbirlik cerrahi uygulamasında diazepam kullanımının etkin ve pratik olmadığı yönündedir.

VII- ÖZET

Anestezi ve cerrahi gerekliliği çocuklarda büyük stres yaratmaktadır. Uygun bir premedikasyonla anksiyete önlenip, psikolojik travma azaltılabilir ve anestezi indüksiyonu kolaylaştırılabilir. Bu çalışmada 1-10 yaş arası çocuklarda oral premedikasyon uygulamasında midazolam ve ketamin kombinasyonu ile diazepam ve midazolamın etkinliği, olası hemodinamik ve solunumsal parametrelere etkileri araştırıldı.

Pediyatrik cerrahi, Ortopedi, KBB, Göz kliniklerinde opere edilen 60 olgu randomize 20'şerli 3 gruba ayrıldı (ASA 1-2, 1-10 yaş grubu olgular). Tüm olgular operasyondan 30 dk önce 1. Grup 0.2mg/kg diazepam + 0.02mg/kg atropin 2. Grup: 0.5mg/kg Midazolam + 0.02 mg/kg atropin 3. Grup: 0.3mg/kg Midazolam + 5mg/kg Ketamin + 0.02mg/kg atropin total volüm 0.4ml/kg geçmeyecek şekilde vişne suyu ile tadlandırılmış karışımı oral yoldan kaşıkla aldılar. Olgular premedikasyon öncesi, indüksiyon dönemine kadar 15'er dakika arayla, indüksiyon döneminde, postoperatif dönemde ve postoperatif derlenme odasında; sedasyon derecesi, anksiyete derecesi, solunumsal ve hemodinamik etkiler, yönüyle değerlendirildiler. Anestezi indüksiyonu damar yolu açıldıktan sonra diprivan 2-4 mg/kg ve 20 mikrogram/kg alfentanil ile yapıldı. Venöz girişimin yapılamadığı olgularda inhalasyon anestezisi ile indüksiyon gerçekleştirildi. Laringeal maske yada trakeal tüp yerleştirilmesi sonrası anestezi %50 Oksijen %50 Azotprotoksit ve % 0.5-1 İsofluran ile sürdürüldü. Olgular postoperatif olası komplikasyonlar, bulantı kusma, ek analjezik gereksinimi, amnezi ve anesteziden memnuniyet yönüyle takip edildiler. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, kilo, operasyon süresi, yönüyle farklılık olmadı. Sedasyon düzeyi 15.dk, 30.dk, indüksiyon dönemlerinde Grup 3 için anlamlı oranda yüksek bulundu. Anksiyete derecesinin değerlendirildiği maske skoru, karşılaştırıldığında toleransın Grup 3 ve Grup 2'de olumlu olduğu görüldü. Yine aileden ayrılma değerlendirildiğinde Grup 3 de Grup 2 ve Grup 1'e göre ayrılmanın daha kolay olduğu görüldü. OAB Grup 1 ve 2'de değişmezken Grup 3' de 15.dk, 30.dk, da anlamlı derece de azaldı. OAB daki azalma % 4 dolayında oldu ve klinik yönden anlamlı etkisi olmadı. Kalp hızı, oksijen saturasyonu ve solunum sayısında gruplarda anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Oral midazolam-ketamin kombinasyonun, çocuklarda rahat ve kolay uygulanabilirliği, etkin sedasyon sağlaması, anestezi indüksiyonunu kolaylaştırması, postoperatif sorunsuz derlenme ile, pediyatrik premedikasyonda güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı.

VIII-SUMMARY

Comparison of Oral Premedication with Midazolam-Ketamin, Midazolam and Diazepam in Pediatric Cases

Anesthesia and surgery thought makes the children stressful. With a proper premedication anxiety can be prevented, psychological trauma can be minimized and induction of anesthesia can be easier. In this study we examined midazolam-ketamin combination and midazolam and diazepam administration as premedication in children and its effectiveness and effects on hemodynamic and respiratory parameters were evaluated

60 cases operated in pediatric surgery, ENT surgery, orthopaedic surgery and ophthalmic surgery theaters were divided into 3 groups of 20 patients each in a randomized pattern (ASA risk score 1-2, age 1-10 years). All cases were premedicated 30 minutes before operation with Diazepam 0.2mg/kg and atropin 0.02mg/kg or Midazolam 0.5mg/kg and atropin 0.02mg/kg or Midazolam 0.3mg/kg and Ketamine 5mg/kg and atropin 0.02 mg/kg in a maximal volume of 0.4 mg/kg cherry drink. Patients were evaluated for sedation scores, anxiety scores and respiratory and hemodynamic effects in any 15 minutes induction period, during post operative period and in the postoperative recovery room. Induction of anesthesia was obtained with 2-4 mg/kg propofol and 20 µg/kg alfentanil after venous cannulation. In cases where venous cannulation could not be performed, induction was obtained with inhalation anesthetics. Anesthesia was maintained with 50% O₂, 50% N₂O and 0.5-1% Isoflurane after tracheal intubation or placement of laryngeal mask airway. Patients were evaluated postoperatively for probable complications, nausea-vomiting, additional analgesic requirement, amnesia and satisfaction from the method. Results were evaluated statistically..

There was no difference between the groups in distribution of age, sex, weight and duration of operation. Sedation scores were significantly higher in Group 3 for 15 min, 30min and induction period evaluations. For face mask tolerance, anxiety score were better in Group 2 and Group 3. Additionally separation from the patients were easier in Groups 1 and 2, but it decreased significantly in Group 3 at time 15 min. and 30 min. Mean Arterial Pressure did not change in Groups 1 and 2, but it decreased significantly in group 3 at time 15 min. and 30 min. There was no statistically significant difference between the groups for heart rate, oxygen saturation and respiratory rate.

We concluded that oral midazolam-ketamine combination can be administered easily and safely to provide sufficient sedation, comfortable anesthesia induction and postoperative recovery for pediatric premedication

KAYNAKLAR

- 1-David J.Steward, Preoperative Evaluation and Preparation for Surgery, In, Pediatric Anesthesia (third edition) 1994: 179-195
- 2-Downes J. Historic Origins and Role of Pediatric Aesthesiology in Child Health Care In: The Pediatric Clinicks of Nort America Pediatric Anesthesia 1994-1:1-14
- 3-Zuckerberg A. Perioperative Approach to Children In: The Pediatric Clinics of North America Pediatric Anesthesia 1994-1: 15-29
- 4-Etsuro K. Motoyoma, Preoperativ Preparation In: Anesthesia for Infants and Children !990-201-204
- 5-Khanderia U, Pandit S. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia (Drug Review) Clinical Pharmacy; 7:533-47, 1987
- 6-J.G.Reves et al, Midazolam: Pharmacology and Uses (Review Article) Anesthesiology 62:310-324,1985,
- 7-B.Craig Weldon et al, Oral Midazolam in Children: Effect of Time and Adjuvive Therapy Anesth Analg;75:51-5, 1992
- 8-Lawrence H.Feld et al, Oral Midazolam Preanesthetic Medication in Pediatric Outpatients Anesthesiology 73:831-834, 1992
- 9- A.Mc cluskey and G. H. Meakin, Oral Administration Of Midazolam as a Premedikant For Paediatric Day-case Anesthesia Anesthesia;49, 782-785, 1994
- 10-P.S.Nelson et al, Premedication İn Children: A Comparision Of Oral Trans Mucosal Fentanyl Citrate And An Oral Solution Of Meperidine, Diazepam and Atropine ; Anesthesiology 67:3A 490. 1987
- 11-L.H.Feld et al, Oral Midazolam: Optimal Dose For Pediatric Premedication, Anesthesiology 71:3A 1054, 1989
- 12-Levine-MF et al, Oral Midazolam Premedication in Children: The Minimum Time İnterval For Seperation From Parents. Can-J-Anesthesia.;40(8): 726-9, 1993
- 13-Kupferschmidt et al, İnteraction between grapefruit juice and midazolam in humans. Clin-Pharmacol-Ther. Jul; 58(1) : 20-8, 1995
- 14-Mc Millan et al, Premedication Of Children With Oral Midazolam, Can-J-Anesthesia. 39(6):545-50, 1992
- 15-Fuse et al, Amnestic effect of oral midazolam as premedication in children, Masui. 41(7): 1109-12, 1992

- 16- Gregory et al. Stability of Midazolam Prepared for Oral Administration. *South Med. J.*: 86(7): 771-2, 776. 1993
- 17- Helen W.Karl, Transmucosal Administration of Midazolam for Premedication of Pediatric Patients *Anesthesiology*,78:885-891, 1993
- 18-T.R.,Vetter, A Comparison of Midazolam and Diazepam as Oral Pediatric Anesthetic Premedicants, *Anesth Analg*; 74:S 334, 1992
- 19- D. Nathwani et al. Midazolam vs Trimeprazine Premedication for Children During Day-care Surgery. *British Journal Anesthesia*, 76; 589 P 1996
- 20-MD Vichers Midazolam in Anesthetic Practics 1991-7th. Edition114-115 ,
- 21-Malinovsky et al, Premedication With Midazolam In Children. Effect Of Intranasal, Rectal and Oral Routes On Plasma Midazolam Concentrations. *Anesthesia*,50: 351-354 , 1995
- 22-Troitsch et al, Ketamin-Midazolam Combination for Anesthesia of Rabbits--Results of Neuroelectrophysiologic Studies Using Evoked Potentials, *Berl Much Tierarzt Wochenschr*;; 108(8): 143-7, 1995
- 23-C.Saint-Maurice et al. The Pharmacokinetics of Rectal Midazolam for Premedication in Children *Anesthesiology*;; 65: 536-538, 1986
- 24-Jane M,Henderson et al. Pre-induction of Anesthesia in Pediatric Patients with Nasally Administered Sufentanyl. *Anesthesiology*, 68:671-675, 1988
- 25- Reich et al.Ketamine; An Update on the First Twenty.Five Years of Clinical Experience. *Can.J.Anaesth.* Mar;36(2);186-97 , 1989
- 26-Peter J. davis et al Preanesthetic Medication with Intranasal Midazolam for Brief Pediatric Surgical Procedures *Anesthesiology*,82:2-5, 1995
- 27-S.Khalil et al. Sublingual Midazolam for Premedication In Children, *Anesth Analg*; 78;S206, 1994
- 28-Niall C.T. Wilton et al, Preanesthetic Sedation of Preschool Children Using Intranasal Midazolam, *Anesthesiology*, 69; 972-975, 1988
- 29-R.D.M. Jones, Pharmacokinetics of Flumazenil and Midazolam, *British Journal of Anesthesia*; 70:286-292, 1993
- 30-J.M.Malinovsky et al. Plasma Concentrations of Midazolam After I.V., Nasal or Rectal Administration In Children. *British Journal of Anaesthesia*; 70: 617-620, 1993
- 31-Kathleen Connors et al. Nasal Versus Oral Midazolam for Sedation of Anxious Children Undergoing Laceration Repair. *Annals of Emergency Medicine* 24:6, 1994

- 32-Alfonzo Echeverri et al. Oral Ketamine for Pediatric Outpatient Dental Surgery Sedation. *Pediatric Dent.*; 15(3):182-5, 1993
- 33-I.S.Grant et al. Pharmacokinetics and Analgesic Effects of I.M. and Oral Ketamine B.J. *Anesth*,53, 805 ., 1981
- 34-Howard B.Gutstein et al. Oral Ketamin Preanesthetic Medication in Children, *Anesthesiology*, 76:28-33, 1992
- 35-Paul F.White et al. Ketamine-Its Pharmacology and Therapeutic Uses, *Anesthesiology*: 119-136, 1982,
- 36-Thomas R.Vetter, The Epidemiology and Selective Identification of Children at Risk for Preoperativ Anxiety Reactions, *Anesth Analg* 77;96-9, 1993
- 37-B.Page et al. Behaviour of Small Children Before Induction, *Anesthesia*, 1990, 45; 821-825
- 38-L.H.Field, Premedication in Children: Oral versus Intramuscular Midazolam, *Anesthesiology*; 69:3A745, 1988
- 39-Robert M. Smith, The Pediatric Anesthetists, *Anesthesiology*, 43:2;144-155, 1975
- 40-Save et al. Cardiorespiratory Effects of Premedication for Children, *Anesth Analg* ; 80:506-10, 1995
- 41-J.Kanto Benzodiazepines As Oral Premedicants, *Br. J. Anesth.*; 53:1179-1184, 1981
- 42-C.A.O'Boyle et al, Comparison of Midazolam By Mouth and D.azepam I.V in Outpatient Oral Surgery, *Br.J.*,59:746-754, 1987
- 43-J.H.Van Der Walt et al, The Perioperative Effects of Oral Premedication in Children *Anesth Intens Care*:18:5-10, 1990
- 44-Wander et al, Ketamine Plus Midazolam, A Most Effective Paediatric Oral Premedication. *Paediatr-Anesth.*; 5(5): 293-5, 1995
- 45-Andresen et al. Oral Premedication for Paediatric Ambulatory Anesthesia: A Comparison of Midazolam and Ketamin, *Can J Anesth.*; 41(3): 221-6, 1994
- 46-Michael et al. Comparison of Midazolam / Ketamin with Methohexital for Sedation During Peribulber Block, *Anesth Analg*; 81: 173-4, 1995
- 47-Lipp M et al, Analgesia-Sedation for Maxillo-Facial Surgery with Midazolam-Pentazosin and Midazolam- Ketamin, *Anaesthesist.*; 44(8); 566-72, 1995
- 48-Moscona RA et al, A Comparison of Sedation Techniques for Outpatient Rhinoplasty: Midazolam versus Midazolam Plus Ketamin, *Plast Reconstr Surg.*; 96(5): 1066-74, 1995
- 49-R.Holm-Knudsen et al, Midazolam und Ketamin zur Rectalen Pramedikation und Narkoseeinleitung bei Kindern, *Anesthesist*; 39:255-25, 1990

- 50-R.D.M.Jones et al, Premedication With Oral Midazolam in Children- An Assessment of Psychomotor Function, Anxiolysis, Sedation and Pharmacokinetics, *Anesth Intens Care*; 22: 539-544, 1994
- 51- Audrey Shafer et al, Outpatient Premedication: Use of Midazolam and Opioid Analgesics, *Anesthesiology*; 71: 495-501, 1989
- 52-Lucida Rita et al, Intramuscular Midazolam for Pediatric Preanesthetic Sedation: A Double-Blind Controlled Study with Morphine, *Anesthesiology*; 63: 528-531, 1985
- 53-Susan C. Nicolson et al, Comparison of Oral and Intramuscular Preanesthetic Medication for Pediatric Inpatient Surgery, *Anesthesiology* 71:8-10, 1989;
- 54-B.J. Anderson et al, Oral Premedication in Children: A Comparison of Chloral Hydrate, Diazepam, Alprazolam, Midazolam and Placebo for Day Surgery, *Anaesth Intens Care*,; 18: 185-193, 1990
- 55-S.Parnis et al, Oral Midazolam is an Effective Premedication for Children Having Day-Stay Anaesthesia, *Anaesth Intens Care*; 20: 9-14, 1992
- 56-Paul S. Nelson et al. Comparison of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate and an Oral Solution of Meperidine, Diazepam, and Atropine for Premedication in Children, *Anesthesiology*,; 70:616-621, 1989
- 57-Paul F. White, Pharmacologic and Clinical Aspects of Preoperative Medication(Review Article) *Anesth Analg*; 65: 65;963-74, 1986
- 58-Spahr-Schopfer et al, Safety of Oral Midazolam Premedication for use in Children, *Anesthesiology*;75: 3A921, 1991
- 59-Robert Berkow, *The Merk Manuel Klinik Farmakoloji*. 1982:1645-1646
- 60-Olcay Neyzi, *Çocuk Psikolojisi-Hospitalizasyon(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)*, 1984:615-617
- 61-Charles J Cote. Sedasyon for The Pediatric Patient .*Pediatric Klinicks of Nort America*1994 :41(1)31-50
- 62-Mark S Schreiner, Preoperative and Postoperative Fasting in Children In *The Pediatrics Clinics of North America* 1994: 41(1) 111-119
- 63-B J Pollard et al. Preoperative Preparation, Concurrent Drug Therapy and Premedication *Anesthesia*. 1984: 1;438-439
- 64-J.G.Reves and Micheal J Avram. NonBarbiturate Intravenous Anesthetics and Phychological Preparation and Preoperative Medication In *Anesthesia* 1990, 1,243-280

- 65-S.Oğuz Kayaalp. İlaç Uygulama Yolları, Tıbbi Farmakoloji,1991:1;33-55
- 66-Zeynep Esener. Anestezi Öncesi Ve Sırasındaki İşlemler.1995:58-71.
- 67-Elliot J. Krane et al Perioperative Preparation In Anesthesia for Infants and Children 201-217
- 68-Peter Booker, Intravenous agents in paediatric anaesthesia In Textbook of Paediatric Anaesthetic Practice 1989
- 69- Cote. Pediatric Anesthesia In Anesthesia(Third Edition) V2 1907-1908
- 70-David. A. Rosa and Kathleen R.Rosen,A Palatable Gelatin Vehicle for Midazolam and Ketamine. Anesthesiology 75:914-915,1991
- 72-David .Beebe et al.Effectiveness of Preoperative sedation with Rectal Midazolam, Ketamine, or their Combination in Young Children . Anesth-Analg 75: 880-884; 1992
- 73-P.Lokken et al. Conscious sedation by Rectal Administration of Midazolam or Midazolam plus Ketamine as Alternatives to General Anesthesia for Dental Treatment of Uncooperative Children.
- 74-J.Prruitt et al. Intramuscular Ketamine, Midazolam and Glycopyrolate for Pediatric sedation in the Emergency Department. J.Oral-Maxillofacial surgeryJan:53(1);13-7.1995
- 75-Van-Der-Bijl.P et al. Rectal Ketamin and Midazolam for Premedication in Pediatric Dentistry. J. Oral-Maxillofacial urgery Oct;49(10);1050-4, 1991