

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TONSİLLEKTOMİ VE ADENOTONSİLLEKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA PREMEDİKASYONDA MİDAZOLAMIN
SEVOFLURANIN OLUŞTURDUĞU DERLENME
AJİTASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Eylem OĞUZ

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NESLİHAN ALKIŞ**

ANKARA 2012

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan,

Tonsillektomi ve Adenotonsillektomi Yapılan Hastalarda Premedikasyonda Midazolamin Sevofluranın Oluşturduğu Derlenme Ajitasyonu Üzerine Etkileri başlıklı, Dr.Eylem Oğuz'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:02/07/2012

Prof.Dr.Handan CUHRUK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı



Prof.Dr.Melek TULUNAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim/Bilim Dalı

Üye



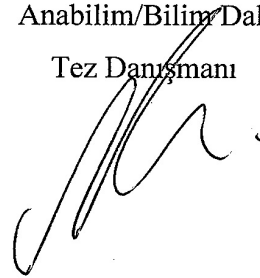
Prof.Dr.Neslihan ALKIŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim/Bilim Dalı

Tez Danışmanı



TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Oya Özatamer, Prof. Dr. Neslihan Alkış, takiplerde emeğini esirgemeyen teknisyen arkadaşlarım Rukiye Güçlütürk, Leman Karataş, Necla Göğüsdere, Nahide Tatar, Aynur Karadağ'a,

Bana hoşgörü, sevgi, anlayış ve özveriyi aşıl原因 çok değerli hocam Prof. Dr. Sacide Demiralp'e,

İdealizmlerini ömrümün sonuna kadar örnek alacağım Prof. Dr. Melek Tulunay ve Prof. Dr. Yüksel Keçik'e,

Mesleğimi borçlu olduğum Prof. Dr. Feyhan Ökten, Prof. Dr. Oya Özatamer ve diğer bütün hocalarıma bana öğrettikleri her harf için şükranlarımı iletmeyi bir borç bilirim.

Son olarak ömrüm sebebim, eşim, biricik kızım ve aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Eylem Oğuz

2012

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAYTEŞEKKÜR	İ
TEŞEKKÜR	İİ
İÇİNDEKİLER	İİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DERLENME AJİTASYONU	3
2.2. PREMEDİKASYON	5
2.3. SEDASYON	7
2.4. ÇOCUKLARDA PREMEDİKASYON	10
2.5. ARAŞTIRMADA KULLANILAN İLAÇLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER	11
2.5.1. Midazolam	11
2.5.1.1. Midazolamın Santral Sinir Sistemine Etkileri	12
2.5.1.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	13
2.5.1.3. Solunum Sistemine Etkileri	13
2.5.1.4. Endikasyonlar	13
2.5.1.5. Doz	14
2.5.2. Sevofluran	15
2.5.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	15
2.5.2.2. Farmakokinetik	16
2.5.2.3. Metabolizma ve Toksikite	16
2.5.2.4. Klinik Kullanım	17
2.5.2.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	17
2.5.2.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	18
2.5.2.7. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	18
2.5.3. Remifentanil	19

2.5.3.1. Farmakolojik Özellikleri	19
2.5.3.2. Farmakokinetik Özellikleri	19
2.5.3.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	20
2.5.3.4. Solunum Sistemine Etkileri	20
2.5.3.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri	21
3. MATERYAL VE METOD	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	39
ÖZET	40
SUMMARY	42
KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiologists
PAED	: Pediyatrik Ajitasyon Uyanma Deliryum Skalası
FLACC	: Face- Legs- Activity- Cry- Consolability
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
KTA	: Kalp Tepe Atımı
SpO2	: Periferik Kapiller Oksijen Saturasyonu
MAK	: Minimum alveolar konsantrasyon
REM	: Rapid Eye Movement

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Modifiye Aldrete Skalası	9
Tablo 2. Sevofluranın Fizikokimyasal Özellikleri	16
Tablo 3. FLACC Ağrı Değerlendirme Skalası	23
Tablo 4. PAED Skalası	23
Tablo 5. Hastaların Demografik Verileri	25
Tablo 6. Hastaların Cerrahi ve Anestezi Süreleri	26
Tablo 7. Hastaların Gözlerini Açış ve Derlenme Odasında Kalış Süreleri	27
Tablo 8. Hastaların Postoperatif Modifiye Aldrete, FLACC ve PAED Skorları	29
Tablo 9. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Postoperatif Modifiye Aldrete, FLACC ve PAED Skorları	29
Tablo 10. Postoperatif Komplikasyon Varlığı	30
Tablo 11. Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri (mmHg)	30
Tablo 12. Grupların Kalp Tepe Atım Değerleri (Atım/dakika)	31
Tablo 13. Grupların SpO2 Değerleri (%)	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Midazolamın Kimyasal Formülü	11
Şekil 2. Sevofluranın Kimyasal Formülü	15
Şekil 3. Hastaların Gruplara Dağılımı	24
Şekil 4. Cinsiyet Dağılımı	25
Şekil 5. Cerrahi Süreleri Şekil-6. Anestezi Süreleri	26
Şekil 7. Postoperatif Modifiye Aldrete Skorları	27
Şekil 8. Postoperatif FLACC Skorları	28
Şekil 9. Postoperatif PAED Skorları	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Derlenme ajitasyonu ilk kez 1960 yılında tarif edilen, anestezi sonrası uyanma döneminde ortaya çıkan çeşitli davranış bozuklukları; ajitasyon, bitkinlik, hıçkırarak ağlama, disoryantasyon bulgularını içeren, çocukların yaşamış oldukları klinik bir durumdur (1). Sikish ve Lerman ajitasyonun ortaya çıkışını, çocuğun farkındalığındaki bozukluk, algısal değişiklikler ve disoryantasyonla beraber çevresine dikkatte bozukluk (erken postanestezi peryodunda motor hiperaktivite davranışları ve stimuluslara hipersensitivite) olarak tanımladılar (2). Derlenme ajitasyonunun olası nedenleri; ağrı, preoperatif anksiyete, cerrahi tipi, hasta karakteri, anestezi tipidir. Fakat tek başına hiç birisi derlenme ajitasyonunun etyolojisini açıklayamaz (3). Ajitasyon davranışlarına kognitif kaynaklı değerlendirmelerin eklenmesiyle oluşturulan Pediyatrik Ajitasyon Uyanma Deliryum Skalası (PAED) uyanma ajitasyonunun tanımlanmasında kullanılabilir ve geçerli bir skaladır (2).

Ameliyata alınacak hastanın sakinliğini sağlamak, fizik ve ruhsal faaliyetlerini, metabolizmasını azaltmak, kullanılacak anestetik maddelerin etkilerini potansiyelize etmek amacıyla yapılan ilaç uygulamasına premedikasyon denir. Premedikasyon amacı ile kullanılabilir birçok ilaç mevcuttur. Ancak 'en iyi' diye kabul edilebilecek bir ilaç veya ilaç kombinasyonu yoktur. Operasyon öncesi korku ve heyecanın giderilmesi, rahat bir anestezi indüksiyonu sağlanması; çocukluk döneminde premedikasyonun en önemli amacıdır. Premedikasyon; hastanın yaşı, genel durumu, cerrahi girişime neden olan patoloji, kullandığı ilaçlar, cerrahi süresi, kullanılacak anestezi indüksiyon yöntemi ve çocuk ile ailenin psikolojik hazırlığına göre bireysel olarak planlanmalıdır.

Midazolam imidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Doza bağlı olarak, anksiyolitik, sedatif - hipnotik etkiye sahiptir. Diğer benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde gama-amino bitirik asit (GABA)-A reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotansmitter GABA'nın aktivitesini artırır.

Çalışmamızda tonsillektomi ve/veya adenotonsillektomi operasyonu uygulanan, anestezi indüksiyonu minimum alveolar konsantrasyon (MAK) %1.5 olana kadar %8 sevofluran ve 1 mcg/kg remifentanil ile yapılan, idamesi %2 sevofluran ile sağlanan hastalarda anestezi indüksiyonundan 45 dakika önce 0.5 mg/kg dozunda oral midazolam ile premedikasyon yapılmasının 2-11 yaş arası çocuklarda postoperatif derlenme ajitasyonu, ağrı ve hemodinamik parametreler üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Kulak Burun Boğaz Ameliyathanesi'nde Kasım 2011- Mayıs 2012 tarihleri arasında tonsillektomi ve/veya adenotonsillektomi operasyonu uygulanan 2-11 yaş arası hastaların dosyaları taranarak retrospektif olarak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERLENME AJİTASYONU

Genel anestezi sonrasında uyanma ajitasyonu yeni bir fenomen olmayıp, ilk kez 1960 yılında rapor edilmiştir. Ancak yeni inhalasyon anestetiklerinin (sevofluran, desfluran) yaygın olarak kullanılması ile bu eski tanım tekrar gündeme gelmiştir. Çocuklarda erişkinlerden daha fazla görülür (%12-13) (4). Derlenme ajitasyonu anlamsız ve istemsiz hareketler, disoryantasyon, huzursuzluk, ağlama, bağırma, çığlık atma, oryantasyon bozukluğu, kendini hırpalama ve uyumsuzlukla karakterize amaçsız rahatsızlık hali olarak tanımlanan bir klinik durumdur. Derlenme ajitasyonu olan çocuklar etrafındakilerden habersiz ve ebeveynler veya diğer bakıcılar tarafından sakinleştirilemez haldedirler. Ciddi ayılma reaksiyonları gösteren hastalar bu periyod sırasında kendi bakımları için gerekli drenler ve intravenöz kateterler gibi medikal aletleri çekmeye çalışarak kendilerine zarar vermektedirler (5). En yüksek derlenme ajitasyonu 2-5 yaş arasında gözlenmektedir (6, 7). Derlenme ajitasyonuna etkisi olan faktörleri azaltabilmek ve tedavisini etkin bir şekilde düzenleyebilmek için bu duruma yol açan risk faktörlerinin saptanması çok önemlidir. Birkaç çalışmada risk faktörleri; kullanılan anestezipler (sevofluran ve desfluran), okul öncesi çağ, kulak-burun-boğaz cerrahisi ve post-operatif ağrı olarak belirlenmiştir (8). Aono ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sevofluran anestezisi alan 6-10 yaş arası çocuklar ile okul öncesi çocuklar karşılaştırıldığında daha küçük yaşta ayılma ajitasyonu insidansının arttığı gözlenmiştir (6).

Sikich ve Lerman deliryumun ortaya çıkışını çocuğun farkındalığındaki bozukluk, algısal değişiklikler ve disoryantasyonla birlikte çevresine dikkatte bozukluk olarak tanımlamışlardır (2). Olası nedenler; yaş, ağrı, preoperatif anksiyete, daha önce geçirilmiş cerrahi girişim, cerrahi tipi, hasta karakteri, kullanılan anestezipler ve analjezikler, anestezi tipi, uyanma süresi vs. hiçbirisi tek başına etyolojiyi açıklayamaz (3). Bu bulgular ve ajitasyonun anlamı göz önünde bulundurulduğunda, derlenme ajitasyonu sevofluran ve desfluranla anestezi verilmiş çocuklarda %50

oranında görülebilir (9, 10). Ajitasyonun derecesini belirleyebilmek amacıyla, yakın zamanda Sikich ve Lerman tarafından bir ölçek geliştirilmiştir (2). PAED; ajitasyon davranışlarına kognitif kaynaklı değerlendirmelerin eklendiği ve geliştirilmiş diğer skalalardan daha güvenilir ve geçerli bir skaladır. PAED skalasında skorun >10 olması derlenme ajitasyonu için sensitif ve spesifiktir, ideal sınır değer olarak kabul edilebilir (11). Ayrıca puanlar toplandıktan sonra en yüksek skor, en ajite çocuğu gösterir. Bu skalanın kullanışlı ve gerçekçi olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bazı sınırlılıkları bulunmaktadır (2). Bazı çalışmalar bilinç değişikliği olan durumlarda gelişen ağrının bazı çocuklarda derlenme ajitasyonuna etkisi olduğunu vurgulasa da net bir ilişki bulunamamıştır (12). Derlenme ajitasyonunun neden olduğu sorunları azaltmak için proflaktik ve postoperatif tedavilerle ilgili birçok çalışma yapılmış, hem sedatif hem analjezik olan nonopioid ajanların kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (13). Propofol, melatonin, fentanil, klonidin ve deksmedetomidin gibi bir çok ajan kullanılmış, intavenöz klonidin ve son zamanlarda deksmedetomidin kullanımının derlenme ajitasyonunu azalttığı gösterilmiştir (8). Sevofluran ve desfluran anestezisi verilmiş çocukların bazılarında ketorolak, fentanil, klonidin, deksmedetomidin ya da ketamin verildiğinde derlenme ajitasyonunda azalma olduğu görülmüştür. Bu bulgu derlenme ajitasyonu ve ağrı arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir (14). Buna rağmen Weldon ve ark. sevofluran anestezisi sonrasında kaudal blok yapılan ve ağrısı olmayan çocuklarda bile derlenme ajitasyonunun halen yüksek olduğunu göstermiştir (%26) (12).

Bunlara ilaveten, Craver ve ark. sevofluran anestezisi altında manyetik rezonans görüntüleme yapılan çocuklarda derlenme ajitasyonunun ağrıdan bağımsız olarak geliştiğini net olarak göstermiştir (15). Yüksek derecedeki preoperatif anksiyete daha fazla derlenme ajitasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Kain ve ark. premedikasyon verilmeden sevofluran anestezisi uygulanmış hastalarda belirgin uyanma ajitasyonu semptomları ve negatif postoperatif davranış geliştirme olasılığını preoperatif anksiyete derecesine bağlı olarak artmış olduğunu göstermiştir (16). Midazolam ile premedikasyon konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur: bazı çalışmalar preoperatif anksiyeteyi ve sevofluran anestezisi verilmiş çocuklardaki derlenme ajitasyonunu azaltmada etkin olduğunu göstermektedir (17). Buna rağmen Cole ve ark. premedikasyonda midazolam alan çocuklarda izofluran ve halotan anestezisi

sonrasında daha fazla derlenme ajitasyonu görüldüğünü vurgulamıştır (%30-40) (5). Midazolam çocukların hafızasında bir boşluk yaratarak aniden uyanma sırasında tanımadığı bir yerde uyanma ve rahatsızlık veren uyaranların eşliğinde yoğun bir korku hissine sebep olabilir. Anestezi indüksiyonu öncesinde hipnoz premedikasyon için farklı bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Halojenli ajanların kullanımı sırasında çocuğun dikkatinin dağıtılması veya güzel duygular uyandıran anıların hatırlatılması anksiyeteyi azaltabilir ve maske indüksiyonunun hafızaya güzel bir hatıra olarak yerleşmesine neden olabilir. Yeni halojenli ajanlarla alakalı derlenme ajitasyonu bizleri anestezi altındaki çocukları sadece anestezistin yaşadığı tecrübeler açısından değil, her şeyden önemli olarak çocuğun yaşadığı tecrübeler açısından da değerlendirilmesi konusunda yönlendirmiştir (18). Derlenme ajitasyonu ile ilgili ilk vakalar yaklaşık yarım yüzyıl önce bildirilmiş olmasına rağmen, altta yatan etyoloji hala tam olarak anlaşılammıştır. Çocuklarda derlenme ajitasyonu ortaya çıkışını önlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca katkıda bulunan faktörlerin doğru ayırt edilebilmesi için sensitif ve spesifik yöntemlere ihtiyaç vardır.

2.2. PREMEDİKASYON

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

Premedikasyon uygulamasında hedeflenen amaçlar şunlardır:

- Anksiyeteyi azaltmak
- Amnezi sağlamak

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

Premedikasyon amacı ile kullanılacak birçok ilaç mevcuttur. Ancak ‘en iyi’ diye kabul edilebilecek bir ilaç veya ilaç kombinasyonu yoktur. Her uygulamada her hasta ayrıntılı olarak değerlendirilip, en uygun ilaç ya da ilaç kombinasyonu belirlenmelidir; iyi bir preoperatif değerlendirmenin, başarılı bir premedikasyonun en önemli bileşeni olduğu unutulmamalıdır (21).

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

- Hastanın yaşı ve ağırlığı
- ASA skoru
- Anksiyete seviyesi
- Depresan ilaçlara tepkisi
- Daha önce uygulanan premedikasyonlarda görülen komplikasyonlar
- Hastanın ilaç alerjisi hikayesinin olup olmadığı
- Elektif veya acil operasyon
- Mevcut diğer hastalıklar
- Kullanmakta olduğu ilaçlar (22).

İdeal bir premedikasyon ilacı nasıl olmalıdır:

- Kolay uygulanabilen, hızlı etki başlangıçlı ve kısa etki süreli olmalıdır
- İyi bir anksiyolitik ve hipnotik olmalıdır
- Vital fonksiyonlar üzerinde zararlı etkileri görülmemelidir
- Diğer ilaçlarla geçimli olmalıdır
- Kardiyak, hepatik, renal, hemopoetik, sinir sistemi ve diğer sistemler üzerinde zararlı etkileri olmamalıdır (23).

Premedikasyon uygulaması bazı hastalarda kontrendike kabul edilir (24):

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

Premedikasyon, tanımı gereği ameliyat öncesinde (büyük ölçüde ameliyat öncesindeki günün akşamı/gecesi) ve hasta henüz ameliyathaneye gelmeden uygulanan bir işlemdir. Ancak, günümüzde gerek gününbirlik hasta oranının giderek artması, gerekse premedikasyonda uygulanan ilaçların amaca uygun şekilde daha kısa etkili olmaya başlaması nedeniyle bu alışkanlık değişmeye başlamıştır. Kimi merkezlerde, hasta ameliyathaneye gitmek üzere iken hatta ameliyathaneye girdiğinde premedike edilmesi artık standart uygulama haline gelmektedir. Benzer durum, çocuk hastalarda da geçerlidir (22). Güvenli izlem amacıyla premedikasyon ameliyathaneye gitmeden hemen önce uygulanmalıdır (25).

2.3. SEDASYON

Sedasyon, zihinsel çevikliğin ve buna eşlik eden psikomotor reaksiyon yeteneğinin normal sınırlar altına düşürülmesidir. Farmakolojik ilaçlarla elde edilebilecek bu durum, bilinçli sedasyon ve derin sedasyon olarak iki farklı düzeyde olabilmektedir (26).

Bilinçli sedasyon (hafif sedasyon): Hastada bilinç kaybı yoktur ve kooperedir. Tüm koruyucu reflekslerin devamlılığı mevcuttur. Hasta sözlü emir ve uyarılara anlamlı ve bazen de yavaş cevap verir. Stres, endişe, heyecan ve korku azalmış veya tamamen kaybolmuştur. Scamman ve ark. bilinçli sedasyon hedeflerini şu şekilde özetlemiştir:

- Anksiyeteyi gidermeli ve amnezi oluşturmalı
- Ağrıdan kaynaklanan sıkıntıyı yok etmeli
- Minimal risk teşkil etmeli (26).

Derin sedasyon: Bilinç kaybı yoktur, fakat hasta iyice hipokinetik hale gelmiş, zihin faaliyetleri iyice yavaşlamıştır ve hastayla kooperasyon kurulamaz. Koruyucu refleksler kaybolduğundan hasta havayolu açıklığını koruyamayabilir.

Sözlü uyarı ve fiziksel uyarılara yanıt alınmaz. Vital bulgular labildir. Solunum depresyonu ve sonunda hiperkarbi oluşabilir. Derin sedasyonun bir basamak sonrası genel anestezidir ve ikisi arasında ayrımı yapmak, genel anestezide rutin ve sürekli olarak görülen reflekslerin kaybolması dışında zordur. Bu nedenle derin sedasyonun risklerinin genel anesteziden daha fazla olabileceğinin farkında olunmalıdır (27).

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

Derlenme üniteleri sedasyon, analjezi ve anestezi uygulaması sonrasında olguların kısa süreli izlendiği, özel donanımlı ve eğitimli personelin görev yaptığı ünitelerdir. Bu ünitelerde hastaların anestezinin etkilerinden kurtulması, cerrahiye bağlı sorunların önlenmesi, ortaya çıktığında tanınması ve gerekli tedaviye

başlanması amaçlanır. Derlenme odasında minimum kalış süresi gibi bir kavram yoktur. Bu süre hastaya özel belirlenmelidir.

Hasta uyanık, oryante, vital bulguları stabil olduğunda, solunumsal ve kardiyak depresyon yönünden risk ortadan kalktığı zaman servise gönderilebilir. 1970 yılında hastaların postoperatif sedasyon düzeylerinin izlenmesi amacıyla Aldrete skorlaması (Tablo 1) tanımlanmış ve 1992 yılında modifiye edilmiştir. Bu skorlama, hastaların derlenme odasından servise gönderilmeleri sırasında hazır olup olmadıklarının belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Aldrete skoru 9'a ulaştığında hastalar derlenme odasından servise gönderilebilirler. Bu skorlama sisteminde ağrı ve bulantı-kusma değerlendirmesi bulunmamaktadır (27).

Tablo 1. Modifiye Aldrete Skalası

Aktivite emirle veya serbest hareketle	4 ekstremite	2 puan
	2 ekstremite	1 puan
	0 ekstremite	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı \pm 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı \pm 20 – 50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı \pm 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O2 saturasyonu	Oda havasında > %92	2 puan
	%90 SpO2 için O2 inhalasyonu gerekli	1 puan
	O2 desteği ile < %90	0 puan

2.4. ÇOCUKLARDA PREMEDİKASYON

Operasyon öncesi korku ve heyecanın giderilmesi, rahat bir anestezi indüksiyonu sağlanması; çocukluk döneminde premedikasyonun en önemli amacıdır. Hastalığın farkında olmak, hastane ortamı ve özellikle cerrahi girişim korkusu; çocuğun yaşına göre değişen tür ve şiddette psikolojik ve emosyonel etkiler oluşturur. Operasyon için ameliyathane ortamına giren çocukta ebeveyninden ayrılma, ameliyathane ve personelin ürkütücü görüntüsü endişeyi arttırır. Buna travmatik bir anestezi indüksiyonu da eklendiğinde postoperatif dönemde depresyon, içe kapanma, aileye bağımlılık artışı gibi birçok davranış problemleri ortaya çıkabilir (25, 28, 29).

Çocuğun hastane ortamı ve cerrahi girişime vereceği cevabı belirleyen birtakım faktörler mevcuttur. Bunlar; yaş, gelişim durumu, kişilik yapısı, aile ile ilişkisi, ailenin ekonomik ve kültürel durumu, hastanedeki personelin tutumu ve varsa daha önceki deneyimlerdir (29).

Hasta grubunu oluşturan çocuklar, aşırı duyarlı ve endişeye eğilimlidirler. Aileden ayrılma, yabancı ortam, ağrılı ve invazif girişimlerin farkındadırlar. Bu yaşta sakatlanma ve fiziksel yaralanma korkusu en üst düzeydedir. Cerrahi girişimi yaptıkları yaramazlıklara karşı bir ceza olarak yorumlayabilirler (29, 30).

Preoperatif dönemde, ailenin psikolojik durumu da dikkate alınmalıdır. Ailede, çocuğu yeterince koruyamadığı endişesiyle suçluluk duygusu, anestezi ve cerrahinin sonuçlarına yönelik kaygılar, önceki duyum ve deneyimlere bağlı değişik derecelerde anksiyete bulunabilir. Ailede gelişen bu anksiyete, çocuk tarafından hissedilir ve davranışlarına yansiyabilir. Çocuk ve ailenin anksiyetesinin giderilmesinde preoperatif değerlendirme büyük önem taşımaktadır. Çocuklar basit bir cümleyi anlayabilecek yaşa geldikleri itibaren, anestezi öncesi psikolojik hazırlıktan fayda görmekte-dirler. Çocuk kötü bir şeyler olacağını, kendisinden bazı şeyler saklandığını hissederse kendi kendine bazı korku ve fanteziler yaratabilir. Bu durum, gerçeğin söylenmesinden daha zararlı olabilir. Operasyon öncesi anestezi doktoru tarafından ailenin dürüstçe bilgilendirilmesi ve anestezi indüksiyonuna kadar ailenin çocuğun yanında kalmasına izin verilmesi bu endişeleri azaltmada etkin rol oynamaktadır. Çocuklarda zaman kavramı iyi gelişmediği için bilgilendirmenin çok

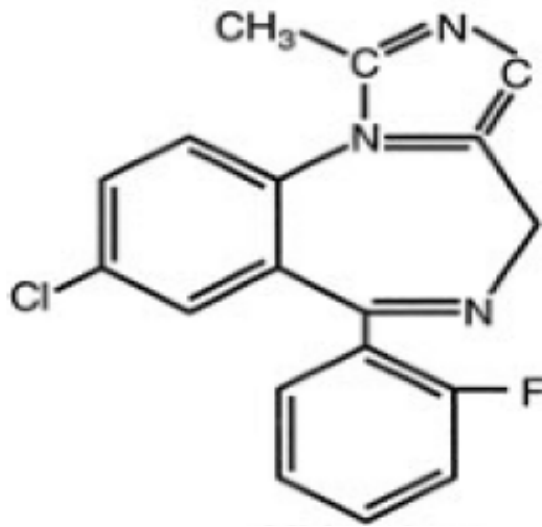
önceden yapılması, hastanın endişeleneceği süreyi uzatacaktır. Bu nedenle çocuk hastalarda anesteziden birkaç gün önce açıklama yapmak daha doğru bir yaklaşım olacaktır (29, 31).

Premedikasyon; hastanın yaşı, genel durumu, cerrahi girişime neden olan patoloji, kullandığı ilaçlar, cerrahi süresi, kullanılacak anestezi indüksiyon yöntemi ve çocuk ile ailenin psikolojik hazırlığına göre bireysel olarak planlanmalıdır (32). Premedikasyon ile ağır sedasyon vermekten kaçınılmalı, koruyucu refleksler deprese olmamalı, havayolu yardımsız ve sürekli olarak açık tutulabilmeli, fizik ya da sözlü uyarıya uygun yanıt alınabilmelidir (31).

2.5. ARAŞTIRMADA KULLANILAN İLAÇLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.5.1. Midazolam

Walser tarafından 1975'te sentez edilen midazolam imidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Doza bağlı olarak, anksiyolitik, sedatif - hipnotik etkiye sahiptir. Diğer benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde gama-amino bitürik asit (GABA)-A reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotansmitter GABA'nın aktivitesini artırır (33).



Şekil 1. Midazolamın Kimyasal Formülü

Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türevidir. Maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solüsyonunun pH'si 3,5-4'tür, intravenöz enjeksiyondan sonra vücuda girer girmez plazma tarafından pH tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer. Asidik ilaçlarla karıştırılmaması gerekir. Etkisi diazepamdan daha çabuk başlar ve daha kısa sürer.

Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest kısmındaki büyük etkilere yol açabilir. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer, genel anestetik etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra hemen (30-100 saniye) başlar. Oral verildiğinde mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir, karaciğerde %50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar (34). Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti etkin bir türevidir. Midazolamın ekstrahepatik metabolizması da vardır ve bu metabolitlerin önemsiz derecede sedatif özelliği vardır (35). Tiyopental gibi, redistribüsyona uğrar. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1- 4 saat) ve bireyler arasında nispeten fazla değişiklik gösterir. Yaşlılar midazolama daha duyarlıdır (36, 37).

2.5.1.1. Midazolamın Santral Sinir Sistemine Etkileri

Midazolamın etkileri kalitatif olarak diğer benzodiazepinlerinkine benzer. Beyinde en fazla yoğunlukta benzodiazepin reseptörünün gösterildiği alan olan amigdal, muhtemelen bu ilaçların etkileri açısından önemli bir anatomik lokalizasyondur. benzodiazepinler kendi reseptörlerine bağlanarak, merkezi sinir sisteminin en yaygın inhibitör nörotransmitteri GABA'nın kendi reseptörüne afinitesini artırır ve hiperpolarizasyona neden olurlar. Beyinde esas olarak iki ana benzodiazepin alt grubu vardır. Bunlar benzodiazepin 1 (omega 1) ve benzodiazepin 2 (omega 2) reseptörleridir. Ayrıca periferik dokularda üçüncü bir benzodiazepin reseptörü (omega 3) de bulunmuştur. Benzodiazepin 1 reseptörlerinin uykuya aracılık ettiği, benzodiazepin 2 reseptörlerinin ise bilişsel yetiler, bellek ve motor kontrolden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (36). Midazolam benzodiazepin

reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. Elektroensefalografide beyin sapı ve retiküler sistem aktivitesini bloke eder. İntravenöz verildiğinde anterograd amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur. Midazolamın anksiyeteyi azalttığı çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (36, 37). Farklı dozlarda (1 mg, 2 mg, 3 mg) i.m. midazolamın anksiyolitik etkisi elektif ameliyat olacak hastalarda plasebo ile kıyaslanmıştır. Anksiyete visual analog skala ile ölçülmüş, her üç dozda da anksiyete aynı derecede azalırken, plasebo alanlarda hiç değişiklik olmamıştır (36).

2.5.1.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Midazolam genellikle kardiyovasküler sisteme diğer anestetik ajanlardan daha az depresandır. 0,15 mg/kg i.v. midazolam, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde, sistolik ve diyastolik arteryel kan basıncını hafifçe düşürmüştür. Arteryel kan basıncı, bundan sonra en az 20 dakika süreyle sabit kalmıştır. Kalp hızı, enjeksiyondan bir dakika sonra 13 atım/dakika kadar artmış ve normale dönmeden önce, 5 dakika bu hızda kalmıştır. Bu sonuç sistolik arter basıncındaki azalmaya sekonder olarak baroreseptör aracılığıyla oluşturulan yanıt nedeniyledir. Kan basıncında ve periferik vasküler rezistansı ve kardiyak debiyi minimal etkiler (38, 39).

2.5.1.3. Solunum Sistemine Etkileri

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

2.5.1.4. Endikasyonlar

Midazolam tiyopental gibi genel anestezi indüksiyonunda kullanılabilir. Ayrıca kardioversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde intravenöz sedasyon

amacıyla kullanılır. Analjezi yapmaz. Oral yoldan verildiğinde çabuk başlayan ve kısa süren hipnotik etki oluşturur. Anestezi uygulamalarında midazolam büyük oranda diazepamın yerini almıştır. İntramusküler yoldan uygulandığında etkili bir premedikasyon ilacıdır, fakat çoğunlukla küçük girişimlerde sedasyon sağlamak amacıyla kullanılır. Yarı ömrü kısa, plazma eliminasyonu hızlı olduğu için yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı olarak infüzyon şeklinde kullanılabilir. Midazolam preoperatif medikasyonda en çok kullanılan benzodiazepindir. Sedasyon ve anksiyoliz sağlaması, etkisinin çabuk başlaması (i.m. enjeksiyondan sonra 7,2 dakika), diazepamdan daha fazla amnestik olması premedikasyonda tercih edilmesinin sebepleridir.

2.5.1.5. Doz

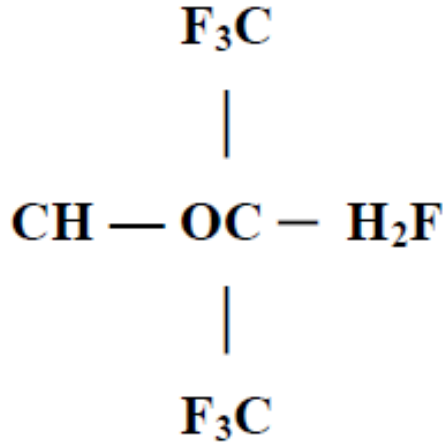
Midazolam her hastada doz seçilerek uygulanmalıdır. Genellikle gençlerde 0,07-0,15 mg/kg doz efektif sedasyon sağlar, doz yirmi yaşından sonra azaltılarak verilmelidir. Premedikasyon amaçlı kullanıldığında intramusküler dozu 0,05-0,13 mg/kg'dır. İntramusküler midazolamın (0,075 mg/kg) sedatif etkilerinin enjeksiyondan sonra 15 dakika içinde görüldüğünü ve 45 dakikada maksimal düzeye ulaştığı bildirilmiştir (45). İntramusküler enjeksiyondan sonraki ilk saat içinde, her ne kadar ulaşılan sedasyon düzeyi intravenöz yolla ulaşılandan daha düşükse de, sedasyon süresi benzerdir. İndüksiyonda 0,3-0,6 mg/kg ile şuur kaybı sağlanabilir. Bazı ülkelerde tablet formu da mevcuttur ve gece sedasyon sağlamak için kullanılabilir. Yaşlılar midazolama karşı daha duyarlıdır ve etkinin başlaması gençlere oranla daha yavaştır. Dolayısıyla yanılarak doz aşılabilir. Özellikle yoğun bakım uygulamalarında hastanın iyi takip edilmesi gerekir, beklenenden daha fazla etki ve yan etki görülebilir. Midazolamın, cerrahi sonrası bulantı ve kusma insidansına etkisi yoktur. Bununla birlikte son zamanlarda bulantı ve kusmayı azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (40). Kardiovasküler, respiratuar ve psikomotor depresyon midazolam kullananlarda dikkate alınması gereken yan etkileridir (41).

2.5.2. Sevofluran

Sevofluran ilk kez 1960'ların sonlarında sentezlenmiştir. Bu farmakologlardan BM. Regan, yeni inhalasyon anestetiklerinin sentez ve test edilmeleri ile ilgili primer araştırmacı olarak florlanmış isopropil eterler serisini geliştirmiş ve en umut verici olanına sevofluran ismini vermiştir (41).

2.5.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluran, metilizopropil eterin florlu türevidir. Sevofluran (Florometil-2,2,2,-trifloro-1- (triflorometil) etil eter alev almayan patlamayan hoş kokulu bir sıvıdır (42).



Şekil 2. Sevofluranın Kimyasal Formülü

Sevofluranın yüksek kaynama noktası ve düşük buhar basıncı nedeniyle konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir. Desfluran dışında diğer tüm anesteziiklerden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlayabilmektedir. Hızlı derlenme nedeniyle operasyon odası ve anestezi sonrası yoğun bakım ünitesinden erken çıkartılmasına olanak vermektedir. Sevofluran ve desfluran, kauçuk ve plastikle temas ettiklerinde isofluran ve halotana göre daha düşük çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle anestezi devreleri, anestezi verilimi sırasında küçük ajanlar açığa çıkarırlar ve eliminasyon süresince bu küçük ajanlar tekrar solunan gazlara katkıda bulunurlar (31, 41, 42). Sevofluranın fizikokimyasal özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sevofluranın Fizikokimyasal Özellikleri

Kaynama Noktası (°C)	58.6
Buhar Basıncı (mmHg) (20°C)	157
Molekül Ağırlığı (g)	200.05
Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı	47
Kan/Gaz Partisyon Katsayısı	0.63
Kan/Beyin Partisyon Katsayısı	1.7
MAK (%60-70 N2O'da)(%)	0.66
MAK (%100 O2 ile)(%)	1.8
MAK >65 yaş (%)	1.45
Yanma Sınırları (%70 N2O / %30 O2)(%)	10

2.5.2.2. Farmakokinetik

Kan/gaz partitasyon katsayısının düşük bir değer olması nedeniyle hızlı uptake ve eliminasyona uğrar. Sevofluranın alveoler dengesi izofluran ve halotana göre daha hızlı ama desflurana göre daha yavaştır. Sevofluran kan/doku partitasyon katsayısının yüksek olmasına rağmen izoflurandan daha hızlı elimine olur. Anestezi uygulamasının sonlandırılmasından sonraki ikinci saatte sevofluranın atılımı izoflurandan 1.6 kat daha hızlı, ancak desflurandan daha yavaştır (43). Kandaki düşük çözünürlük nedeniyle, induksiyon aşamasında alveol havası konsantrasyonunun, inspirasyon havası konsantrasyonuna oranının hızla yükseldiği, anestezi uygulaması sonlandırıldığında bu oranın hızla azaldığı gözlenir (44).

2.5.2.3. Metabolizma ve Toksikite

İnhalasyon anestezikleri primer olarak oksidasyon reaksiyonu ile metabolize olurlar. Anestezik gazların metabolizmasından başlıca sorumlu tutulan reaksiyonlar dehalojenizasyon ve oksidohalojenizasyondur (45). Sevofluran hepatik metabolizmaya uğrayarak (sitokrom P450 enzimi ile) organik Heksoflouroizoproponal (HFIP) ve inorganik florür metabolitlerine ayrışır HFIP

sevofluranın bugüne kadar saptanan tek organik florür metabolitidir. Florür ve HFIP eş molar miktarlarda oluşur. HFIP glukronik asit ile konjuge olur (Faz 2 metabolizma) HFIP glukronize oluşur, bu da idrarla atılır. Sevofluran Faz 2 biyotransformasyon gösteren tek halojenlenmiş inhalasyon anesteziğidir (46).

Sevofluran asıl olarak sitokrom P450 2E1 aracılığı ile metabolize olur. Fenobarbital ve fenitoin gibi enzim indükleyicilerinden etkilenmez. Obezite, yağlı karaciğer infiltrasyonu, isoniasid, kronik etanol tüketimi, tedavi edilmemiş Diabetes Mellitus ve uzamış açlık gibi P450 E1 indükleyicileri sevofluran metabolizmasını stimüle eder (47).

2.5.2.4. Klinik Kullanım

Sevofluran itici olmayan bir kokuya sahiptir ve bilinci açık hastalar için inhale edilmesi hoştur; bu nedenle, kokusu, indüksiyon üzerinde ters bir etkiye yol açmaz. Sevofluran ile alveoler/inspire edilen konsantrasyondaki hızlı artış, hızlı bir anestezi indüksiyonu sağlar. Sevofluran hızlı bir anestezi indüksiyonu için hem çocuklarda hem de erişkinlerde kullanılabilir. Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm insidansı halotandan daha düşüktür. Anestezi indüksiyonu yumuşaktır ve inspire edilen sevofluran konsantrasyonu kademeli olarak artırılarak hızla tamamlanabilir (48, 49).

2.5.2.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluran 1 MAK ve üzerindeki konsantrasyonlarda halotan ve enflurandan daha belirgin doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar (50). Anestezi derinliği arttıkça, tidal volüm ve karbondioksit cevap eğrisi düşer. Sevofluran bronkospazmın düzeltilmesinde etkin olmakla birlikte, histaminin neden olduğu bronkospazmı azaltmadaki etki mekanizması bilinmemektedir (51). Sevofluran ve halotanın santral respiratuar merkezler üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sevofluran ile solunum siklusunun süresinin daha uzun olduğu, oklüzyon basınç dalgalarına bakıldığında iki ajanın diafragma ve göğüs kafesi kaslarını farklı etkiledikleri görülmüş ve iki ajanın santral respiratuar merkezleri farklı etkiledikleri sonucuna varılmıştır (52). Sevofluran, isofluran gibi pulmoner vazokonstriksiyonu

doza bağımlı olarak inhibe eder (43). Tek nefes inhalasyon indüksiyonu için uygun olduğu tespit edilmiştir (53). Özellikle çocuklarda hava yolu irritasyonu yapmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için, iyi bir inhalasyon indüksiyonu sağlanabilmektedir (48).

2.5.2.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluran, doza bağılı olarak periferik ve negatif inotropik etki yoluyla kardiyovasküler sistemi deprese eder, sistemik vasküler rezistansı azaltır. Kardiyak output, atım volümü ve yaşamsal organlara kan akımını devam ettirir (54). Sevofluranın kardiyovasküler sisteme etkileri birkaç farklılık dışında desfluran ve isoflurana benzeyip stabil hemodinamiğe sahiptir (43). Kalp hızında, desfluran ve daha az olarak da isofluran da artışa neden olabilir. Kalp hızındaki bu artış miyokard iskemisi olan hastalarda iskemiye tetikleyebilir (55, 56).

Sevofluran ve isofluranın hemodinamik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, sevofluran ile kalp hızı stabil ve isoflurana göre düşük seyretmiştir (57). Sevofluranın vazodilatör etkisinin, koroner çalma sendromuna neden olup olmayacağını araştırıldığı çalışmada; iskemik miyokarddaki kollateral dolaşımın azalmadığı sonucuna varılmıştır. Eşdeğer konsantrasyonda, isofluran ve desfluran gibi miyokard kontraktilitesini azaltır. Epinefrinin neden olduğu kardiyak aritmileri potansiyalize etmez (50, 58).

Sevofluranın neden olduğu kan basıncındaki düşme, desfluran ve isofluran ile oluşandan belirgin derecede azdır. Sevofluranda doza bağılı olarak kardiyak output, strok volüm, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, aort, pulmoner arter ve sol atrium basıncı değişmez. Kalp hızı ve kardiyak output %50 N₂O ilavesi ile etkilenmez fakat ortalama arter basıncı düşer (43).

2.5.2.7. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluran orta serebral arter kan akım hızını azaltır, epileptik elektroensefalografi aktivitesine neden olmaz ve intrakranial basıncı arttırmaz (59). Bütün inhalasyon ajanlarında olduğu gibi serebral metabolizmayı da azaltır (43).

2.5.3. Remifentanil

2.5.3.1. Farmakolojik Özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi (3-4-metoksikarbonil-4-[(L-Oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit metil esteridir. Yağda çözünürlüğü yüksek olan remifentanil %92 oranında proteine bağlanır. Opiyoid bağlanma çalışmalarında remifentanilin μ (mü) opiyoid reseptörüne afinitesinin güçlü, δ (delta) ve κ (kapa) reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğu gösterilmiştir. Remifentanil opiyoid reseptörü olmayan yapılara önemli düzeyde bağlanmamaktadır. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder. Remifentanilin major metaboliti karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir. Remifentanil esterazlar ile kanda ve dokuda hızla metabolize edilir. Bu sebeple organ yetersizliklerinde güvenle kullanılabilir. Remifentanilin metaboliti remifentanil asit aynı μ opiyoid reseptörüne bağlanır ancak afinitesi çok zayıftır. Remifentanilin farmakodinamik özellikleri diğer güçlü μ opiyoid reseptör agonistleri gibidir. Ancak etkisinin uygulama süresinden bağımsız bir şekilde hızlı başlaması ve kısa sürmesi gibi özellikleri vardır. Yarılanma ömrü ortalama 2-3 dakikadır ve bu süre infüzyon süresinden bağımsızdır (60). Bu nedenle analjezi gerektiren kısa süreli girişimler ya da uzun süreli intraoperatif derin analjezi gerektiren durumlarda kullanım üstünlüğü olan bir opioiddir.

2.5.3.2. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinininkine çok benzemekle birlikte, kanda ve başka dokulardaki non-spesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Kanda yapılan in vitro çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8 - 8.3 dakika olduğu gösterilmiştir. Remifentanil süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılma süresini etkilememektedir (61). Remifentanil kandaki ve dokulardaki non-spesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilir. Bu hidrolizin büyük bölümü olasılıkla iskelet kasında gerçekleşir ve sonuç olarak remifentanilin hidrolize olması bileşiği inaktif hale sokar. Remifentanil büyük oranda asit metabolitine (GI-90291)

ve daha az oranda N-dealkilasyon ile ikinci metabolitine (GI- 94219) metabolize edilir. Ana metabolik ürün (GI-90291) remifentanil ile karşılaştırıldığında 1/2000-1/4000 kez daha az etkilidir. Ana metabolik ürün olan asit metabolitin (GI-90291) renal atılımı %90'nın üzerindedir. Dolayısıyla remifentanilin plazma klirensi çok hızlıdır. Bu yüzden etkisi de çok hızlı şekilde ortadan kalkar. Remifentanil butirikolinesterazlar (psödokolinesterazlar) için substrat olarak görülmemektedir. Bundan dolayı klirensi kolinesteraz eksikliği veya antikolinerjiklerden etkilenmemektedir. İlacın klirensi bolus ya da infüzyon şeklinde kullanılması karaciğer ve böbrek işlevlerinin yetersizlik durumu ya da cinsiyet gibi değişkenlerden etkilenmediğinden önceden belirlenebilir özelliktedir. Remifentanil klirensini ve dağılım hacmini etkilediği gösterilen az sayıdaki etken; örneğin yaş ve vücut ağırlığı ilacın etki süresinde büyük değişikliklere yol açmamaktadır (62).

2.5.3.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Remifentanile karşı oluşan hemodinamik yanıt hafif bradikardi ile arter basıncında %15-20 düşme olarak karşımıza çıkar. Remifentanilin kalp atım hızı ve arter basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler glikopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir. Oluşan bradikardi ve hipotansiyon remifentanil infüzyon hızının azaltılması, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltılması, intravenöz sıvı replasmanı ve vazopresör ajanlar ile düzeltilebilir. Remifentanil 2 mcg/kg'lık bolus dozlarına kadar sistemik arter basıncı ve kalp atım hızında çok az değişikliğe neden olur (62).

2.5.3.4. Solunum Sistemine Etkileri

Doza bağlı olarak solunum depresyonu yapar. Solunum depresyonu derecesi yaş, genel durum gibi etkenlere de bağlıdır. Remifentanil'in diğer μ opioidlere birincil üstünlüğü, yüksek dozda remifentanil anestezisi sırasında oluşan belirgin solunum depresyonu etkisinin, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde ortadan kalkabilmesidir (63).

2.5.3.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Remifentanilin beyin kan akımı üzerindeki etkileri diğer μ opioidlerinininkine benzer. EEG'de doza bağılı serebral hücre baskılanmasına neden olur. İzofluranazotprotoksit anestezisi altında 0.5-1 mcg/kg remifentanil infüzyonun intrakraniyal basınç, değişikliğine sebep olmadığı belirtilmiştir (64). Diğer opioidler gibi remifentanil de kas rijiditesi sıklığı ve şiddetinde doza bağılı artışa neden olur.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı bünyesinde dosya taraması şeklinde retrospektif olarak planlanmıştır. Kulak Burun Boğaz ameliyathanesinde genel anestezi altında tonsillektomi ve/veya adenotonsillektomi uygulanmış yaşları 2-11 arasında ASA I olan 53 hasta dosyası incelenerek çalışmaya dahil edildi. Operasyon esnasında allerjik reaksiyon gelişen hastalar, nörolojik defekti olan, mental retardasyonu bulunan, sistemik kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Dosya kayıtlarından hastalar sıra ile iki gruba ayrıldı. Grup-1 hastaları (n=27) ameliyattan yaklaşık 45 dakika önce 0.5 mg/kg oral midazolam ile premedikasyon uygulananlar, Grup-2 (n=26) hastaları ise premedikasyon uygulanmayan hastalardı. Anestezi indüksiyonu sevofluran %8 konsantrasyonda başlanıp, üç derin nefes sonrası MAK 1.5 olacak şekilde sevofluran konsantrasyonu ile maske ve intravenöz remifentanil 1 mcg/kg ile sağlandıktan sonra idamesi sevofluran %2 ile yapılan hastalardı.

Tüm olguların adı, soyadı, protokol numarası, yaşı, cinsiyeti, kilosu, ASA grubu, cerrahinin ve anestezinin başlangıç ve bitiş zamanı, süreleri, anestezi sonlandıktan sonra gözlerini açış süreleri, postoperatif derlenme odasında kalış süreleri, postoperatif Modifiye Aldrete (Tablo 1), PAED (Tablo 3) ve FLACC (Tablo 4) 5, 15, 30. dakika skorları, preoperatif ve postoperatif 0, 5, 15, 30, 45, 60 dakikalarda kayıt edilmiş ortalama arter basıncı (OAB), kalp tepe atımı (KTA), periferik kapiller oksijen saturasyonu (SpO₂) ve bulantı, kusma komplikasyonları kaydedildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 for Windows kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında ki-kare ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. FLACC Ağrı Değerlendirme Skalası

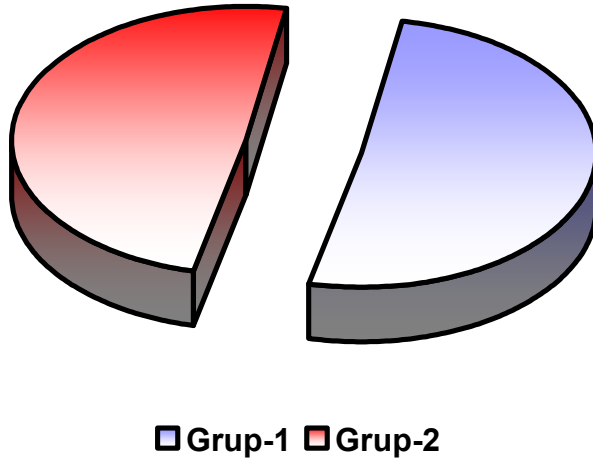
Kategori	0	1	2
Face (yüz)	Özel ifade yok	Kaşlarını çatma, hafif yüzünü ekşitme	Yüzünü buruşturma, dişlerini sıkma
Legs (bacaklar)	Normal pozisyonda	Gergin, rahatsız	Sağa sola tekmeler savurma
Activity (hareketler)	Sakin	Öne arkaya dönme, kıvrınma	Yay gibi kıvrılma, silkinme
Cry (ağlama)	Ağlama yok	Sızlanma, inleme şeklinde ağlama	Bağıra bağıra, çığlıklarla atma
Consolability (avutma)	Rahat	Sarılma dokunmayla avutulabilme	Hiçbir şekilde avutulamama

Tablo 4. PAED Skalası

1. Çocuk bakıcısı ile göz kontağı kuruyor.	4= hayır 1= çok fazla
2. Çocuğun istemli hareketleri var.	3= çok az 0= çok çok fazla
3. Etrafında olup bitenlerle ilgili bilinçli	2= epey bir miktar
4. Çocuk huzursuz	0=hayır 3= çok fazla
5. Çocuk tesellisiz	1= çok az 4= çok çok fazla 2= epey bir miktar

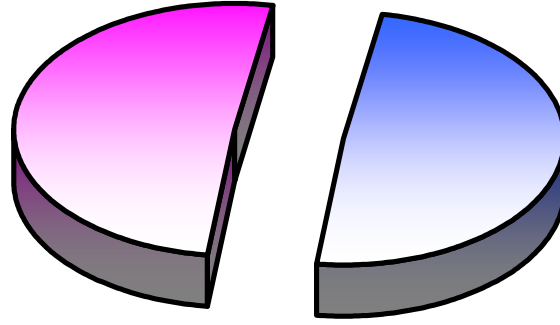
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 53 hastadan 27 tanesi Grup 1’de (premedikasyon amacıyla operasyondan yaklaşık 45 dakika önce oral 0.5 mg/kg midazolam verilen grup), 26 tanesi Grup 2’de (premedikasyon yapılmayan grup) idi. (Şekil-3)



Şekil 3. Hastaların Gruplara Dağılımı

Tüm hastalar istatistiksel analize dahil edildi. 53 çocuktan 26’sı kız, 27’si erkekti (Şekil 3). Çalışmaya alınan tüm çocukların yaş ortalamaları 5.9 (SD \pm 2.2, min:2, max:11) tespit edildi. Grup-1’in yaş ortalaması 6.0 (SD \pm 2.0), Grup-2’ninki 5.9 (SD \pm 2.5) tespit edildi. Tüm çocukların kiloları 10-40 kg arasında, ortalama kilo 22.4 tespit edildi, Grup-1’in ortalama kilosu 23.1 (SD \pm 6.4), Grup-2’ninki 21.7 (SD \pm 8.4) tespit edildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve kilo bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-5). Hastaların tamamı ASA-I grubundaydı.



■ Erkek ■ Kız

Şekil 4. Cinsiyet Dağılımı

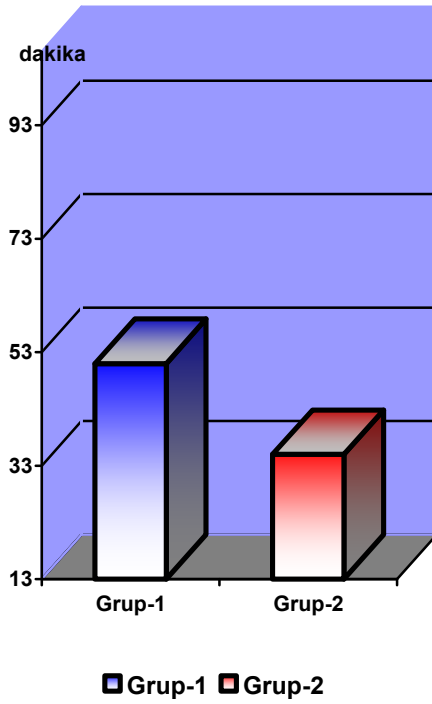
Tablo 5. Hastaların Demografik Verileri (Ortalama±Standart Sapma)

	Grup-1 (n=27)	Grup-2 (n=26)	P değeri
Yaş (yıl)	6.0±2.0	5.9±2.5	0.82
Vücut Ağırlığı (kilogram)	23.1±6.4	21.7±8.4	0.68

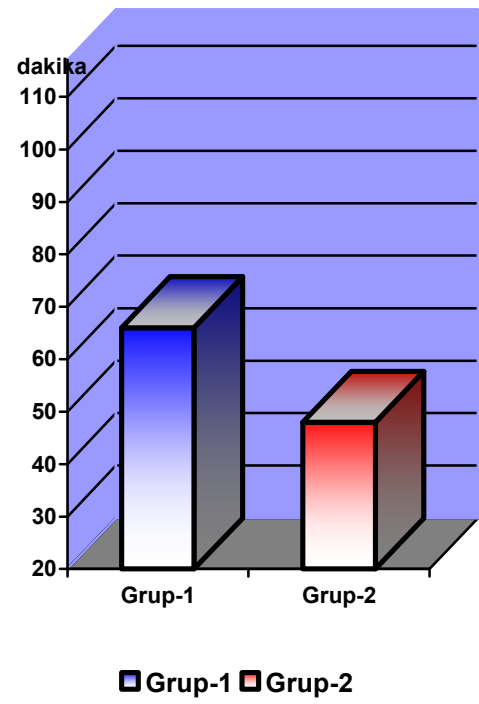
Operasyonun başlangıç ve bitiş zamanları ile anestezi indüksiyonuna başlama ve ekstübe edilmeleri arasında geçen zaman farkından cerrahi ve anestezi süreleri hesaplanarak iki grup arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı. Tüm hastalarda cerrahi süresi minimum 13 dakika, maksimum 106 dakika, ortalama 43 dakika (SD ±22), anestezi süresi minimum 20 dakika, maksimum 117 dakika, ortalama 57 dakika (SD ±21) olarak tespit edildi. Grup-1’de cerrahi süresi 51 dakika (SD ±26), Grup-2’de 35 dakika (SD ±13) hesaplandı. Grup-1’in cerrahi süresi Grup-2’ye göre daha uzundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Grup-1’de anestezi süresi 66 dakika (SD ±24), Grup-2’de 48 dakika (SD ±13) hesaplandı. Grup-1’in anestezi süresi Grup 2’ye göre daha uzundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo-6).

Tablo 6. Hastaların Cerrahi ve Anestezi Süreleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Grup-1	Grup-2	P değeri
Cerrahi Süresi (dk.)	51±26	35±13	0.01
Anestezi Süresi (dk.)	66±24	48±13	0.04



Şekil 5. Cerrahi Süreleri



Şekil-6. Anestezi Süreleri

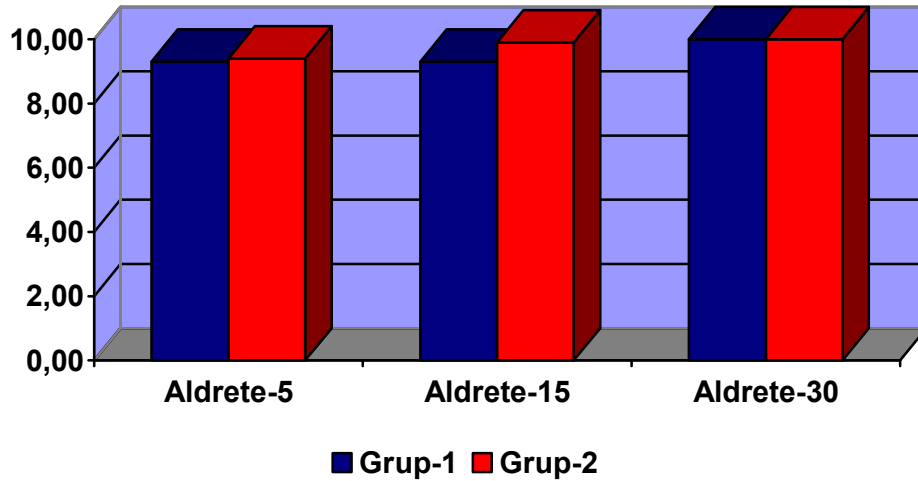
Hastaların ekstübe edilmeleri ile gözlerini açmaları arasında geçen süre ve derlenme odasında kaldıkları sürelerde tüm hastalar ve gruplar için ayrı ayrı hesaplanarak değerlendirme yapıldı. Tüm hastalarda gözlerini açış süresi minimum 2 dakika, maksimum 18 dakika, ortalama 7.6 dakika (SD ±3.3) tespit edildi. Grup-1’de gözlerini açış süresi 7.5 dakika (SD ±2.1), Grup -2’de 7.8 dakika (SD ±4.3) tespit edildi. İki grup arasında gözlerini açış süresi bakımından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar ekstübe edildikten sonra yatan hasta servisine çıkana kadar derlenme odasında geçirdikleri süreler değerlendirildi. Tüm hastalarda derlenme odasında kalış süresi minimum 15 dakika, maksimum 30 dakika, ortalama 29 dakika

(SD \pm 3.4) tespit edildi. Grup-1’de derlenme odasında kalış süresi 29 dakika (SD \pm 2.6), Grup-2’de 28 dakika (SD \pm 4.0) tespit edildi. İki grup arasında derlenme odasında kalış süreleri bakımından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-7).

Tablo 7. Hastaların Gözlerini Açış ve Derlenme Odasında Kalış Süreleri (Ortalama \pm Standart Sapma)

	Grup-1	Grup-2	P değeri
Gözlerini Açış Süresi (dk.)	48 \pm 13	35 \pm 13	0.61
Derlenme Odasında Kalış Süresi (dk.)	29 \pm 2.6	28 \pm 4.0	0.90

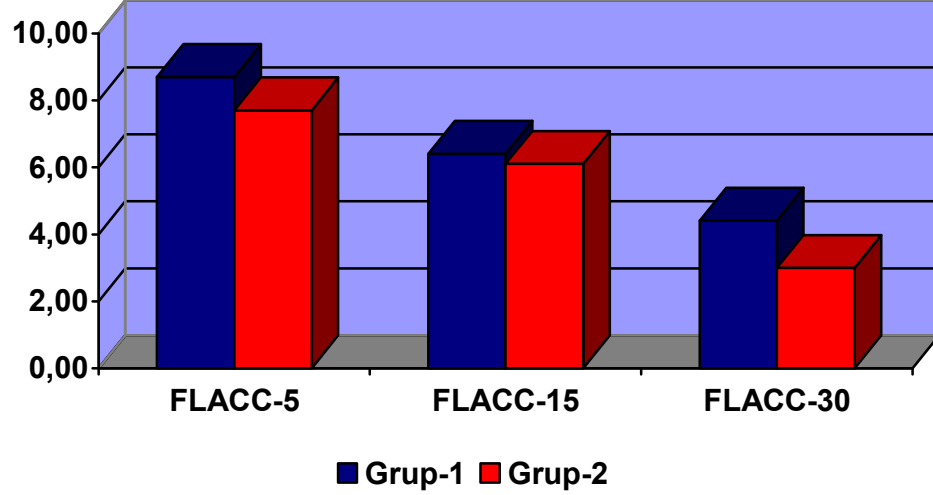
Hastaların operasyondan sonra 5, 15 ve 30. dakikalardaki kaydedilmiş Modifiye Aldrete, PAED, FLACC skorları kullanılarak postoperatif sedasyon, ajitasyon ve ağrı durumları değerlendirildi. Postoperatif Modifiye Aldrete Skorları Grup-1’de 5, 15, 30. dakikalarda sırasıyla 9.3, 9.3 ve 10 iken Grup-2’de 9.4, 9.9 ve 10 tespit edildi. İki grubun karşılaştırıldığında aralarında Modifiye Aldrete Skoru bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-8).



Şekil 7. Postoperatif Modifiye Aldrete Skorları

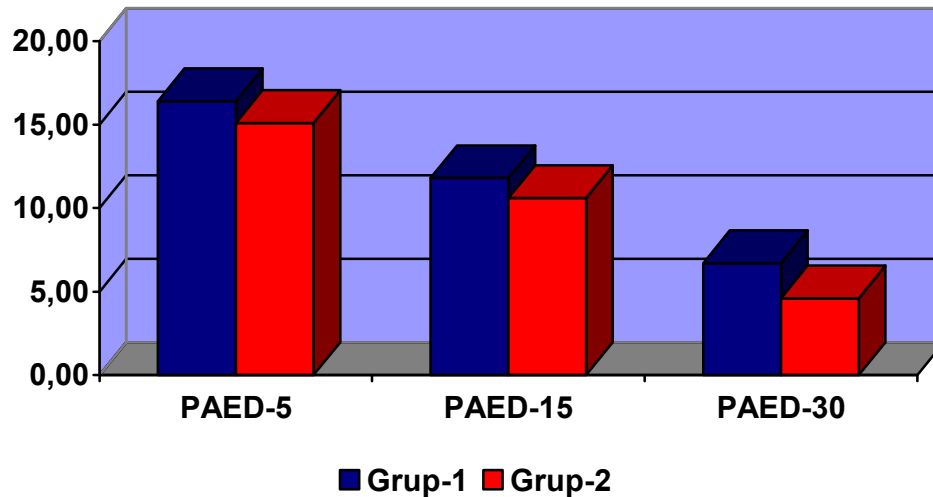
Postoperatif FLACC skorları Grup-1’de 5, 15 ve 30. dakikalarda sırasıyla 8.7, 6.4 ve 4.4 iken Grup-2’de 7.7, 6.1 ve 3.0 tespit edildi. İki grubun FLACC skorları

karşılaştırıldığında Grup-1’de her üç zaman diliminde de FLACC skorları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-8).



Şekil 8. Postoperatif FLACC Skorları

Postoperatif PAED skorları Grup-1’de 5, 15 ve 30 dakikalarda sırasıyla 16.4, 11.8 ve 6.7 iken Grup-2’de 15.1, 10.6 ve 4.6 tespit edildi. İki grubun PAED skorları karşılaştırıldığında Grup-1 de her üç zaman diliminde de yüksek olmakla beraber 30 dakikadaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo-8).



Şekil 9. Postoperatif PAED Skorları

Tablo 8. Hastaların Postoperatif Modifiye Aldrete, FLACC ve PAED Skorları

		Grup-1	Grup-2	P değeri
Modifiye Aldrete	5. dakika	9.3	9.4	0.50
	15. dakika	9.3	9.9	0.96
	30. dakika	10	10	1.0
FLACC	5. dakika	8.7	7.7	0.24
	15. dakika	6.4	6.1	0.94
	30. dakika	4.4	3.0	0.09
PAED	5. dakika	16.4	15.1	0.35
	15. dakika	11.8	10.6	0.56
	30. dakika	6.7	4.6	0.04

Hastalar yaşlarına göre 4 yaş ve altı ve 5 yaş ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılıp postoperatif Modifiye Aldrete, PAED, FLACC skorları açısından değerlendirildiğinde Modifiye Aldrete skorları arasında gruplar arasında fark bulunmazken PAED skorları her üç zaman diliminde de 4 yaş ve altı grubunda daha yüksek bulundu, 30. dakikadaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. FLACC skorları da yine her üç zaman diliminde de 4 yaş ve altı grubunda daha yüksek bulundu fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-9).

Tablo 9. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Postoperatif Modifiye Aldrete, FLACC ve PAED Skorları

		4 yaş ve altı	5 yaş ve üstü	P değeri
Modifiye Aldrete	5. dakika	9.5	9.3	0.27
	15. dakika	9.9	9.9	0.88
	30. dakika	10	10	1.0
FLACC	5. dakika	9.0	8.0	0.42
	15. dakika	6.7	6.1	0.45
	30. dakika	4.6	3.4	0.10
PAED	5. dakika	17.7	15.0	0.06
	15. dakika	11.8	11.0	0.94
	30. dakika	6.8	5.1	0.04

Postoperatif bulantı ve kusma yönünden hastalar değerlendirildiğinde Grup-1'de 27 hastanın 5'inde, Grup-2 de 26 hastanın 6'sında postoperatif komplikasyon geliştiği görüldü. İki grup arasında postoperatif komplikasyon bakımından istatistiksel fark tespit edilemedi ($p>0.05$) (Tablo-10).

Tablo 10. Postoperatif Komplikasyon Varlığı

	Yok	Var	Total	P değeri
Grup-1 (n=27)	22	5	27	0.80
Grup-2 (n=26)	20	6	26	

Ortalama arter basınçları değerlendirildiğinde anestezi indüksiyonundan önce ve indüksiyondan sonra 0, 5, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değerler arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo-11).

Tablo 11. Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri (mmHg) (Ortalama±Standart Sapma)

	Grup-1	Grup-2	P değeri
İndüksiyon Öncesi (İÖ)	79.8 (±15.2)	76.0 (±9.9)	0.16
İndüksiyon Sonrası (İS) 0. dakika	64.3 (±13.4)	66.8 (±13.4)	0.47
İndüksiyon Sonrası 5. dakika	64.5 (±12.6)	63.4 (±12.0)	0.91
İndüksiyon Sonrası 15. dakika	69.2 (±12.4)	75.3 (±18.6)	0.18
İndüksiyon Sonrası 30. dakika	68.0 (±10.2)	69.0 (±12.0)	0.80
İndüksiyon Sonrası 45. dakika	68.8 (±11.3)	65.7 (±15.0)	0.23
İndüksiyon Sonrası 60. dakika	69.1 (±15.6)	68.8 (±14.9)	0.70

Kalp tepe atımları değerlendirildiğinde anestezi indüksiyonundan önce ve indüksiyondan sonra 0, 5, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değerler arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo-12).

Tablo 12. Grupların Kalp Tepe Atım Değerleri (Atım/dakika)
(Ortalama±Standart Sapma)

	Grup-1	Grup-2	P değeri
İndüksiyon Öncesi (İÖ)	119.0 (±21.0)	127.0 (±23.4)	0.14
İndüksiyon Sonrası (İS) 0. dakika	112.4 (±25.3)	114.9 (±21.2)	0.83
İndüksiyon Sonrası 5. dakika	110.3 (±23.0)	113.1 (±19.8)	0.64
İndüksiyon Sonrası 15. dakika	114.1 (±20.2)	116.4 (±23.2)	0.98
İndüksiyon Sonrası 30. dakika	118.4 (±17.4)	120.7 (±11.8)	0.55
İndüksiyon Sonrası 45. dakika	117.7 (±17.8)	122.5 (±16.1)	0.26
İndüksiyon Sonrası 60. dakika	116.8 (±14.1)	119.4 (±14.8)	0.56

SpO2 değerlendirildiğinde anestezi indüksiyonundan önce ve indüksiyondan sonra 0, 5, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değerler arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo-13).

Tablo 13. Grupların SpO2 Değerleri (%)(Ortalama±Standart Sapma)

	Grup-1	Grup-2	P değeri
İndüksiyon Öncesi (İÖ)	99.3 (±0.6)	99.1 (±1.1)	0.87
İndüksiyon Sonrası (İS) 0. dakika	99.3 (±0.6)	99.1 (±1.1)	0.93
İndüksiyon Sonrası 5. dakika	99.2 (±1.0)	99.2 (±1.0)	0.81
İndüksiyon Sonrası 15. dakika	99.0 (±0.8)	99.6 (±0.6)	0.15
İndüksiyon Sonrası 30. dakika	99.2 (±0.8)	99.5 (±0.6)	0.24
İndüksiyon Sonrası 45. dakika	99.3 (±0.7)	99.6 (±0.4)	0.14
İndüksiyon Sonrası 60. dakika	99.3 (±0.7)	99.6 (±0.4)	0.13

5. TARTIŞMA

Anestezi uygulamasında temel amaç; önemli hemodinamik değişiklikler olmadan, hızlı ve yumuşak bir anestezi indüksiyonu, preoperatif hemodinamik stabilitenin devamı, majör yan etkiler olmaksızın hızlı bir derlenme ve erken mobilizasyonun sağlanmasıdır.

Preoperatif anksiyete genellikle, çocuklarda anestezi, cerrahi ve cerrahi sonuçlardan bağımsız olarak çocukların anne ve babalarından ayrılma korkusuna bağlıdır. Fazla anksiyete ve cerrahi öncesi stresin negatif postoperatif sonuçlara neden olduğu belirtilmiştir (65).

Araştırmacılara göre derlenme ajitasyonu ile ilgili birçok skala bulunmaktadır. Bu skalaların eleştirildiği iki konu vardır; bunlardan birincisi psikometrik analiz yapıyor olmaları ve ikincisi içerikleri ile ilgilidir. Ağlama, ajitasyon ve kooperasyon zorluğu gibi davranışsal durumlar; ajitasyona spesifik olmamakla birlikte, aç, ağrı çeken, korkmuş veya kaygılı çocuklarda görülen durumlar iken, postoperatif ajitasyonunu değerlendirilmesinde kullanılan skalalarda yer verilmesi, bu skalaların spesifikliğini azaltmaktadır. Ayrıca bu skalaların bazıları adölesanlar için geliştirilmiş olup, okul çağı ve okul öncesi çağındaki çocukların değerlendirilmesi için uygun değildir. Bu gibi nedenlerle PAED skalası geliştirilerek, bu hatalar en aza indirilmeye çalışılmıştır. Puanlar toplandıktan sonra en yüksek skor, en ajite çocuğu gösterir. Bu skalanın kullanışlı ve gerçekçi olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bazı sınırlılıkları bulunmaktadır (2). Bunlardan biri postoperatif ağrı ile ajitasyonun ayrımını tam olarak yapamamasıdır (66). Bizim çalışmamızda da PAED skalası kullanılmıştır. PAED ajitasyon davranışlarına kognitif kaynaklı değerlendirmelerin eklendiği ve geliştirilmiş diğer skalalardan daha güvenilir ve geçerli bir skadır. PAED skalasında skorun >10 olması uyanma ajitasyonu için sensitif ve spesifiktir, ideal sınır değer olarak kabul edilebilir (11). Çalışmamızda her üç zaman diliminde PAED skorları midazolam uygulanan grupta yüksek tespit edildi,

30. dakikadaki fark midazolam grubunda anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca her iki grupta 5. ve 15. dakikalarda PAED skorları 10'un üzerinde tespit edildi.

Kain ve ark. çocuklarda preoperatif anksiyetenin postoperatif ağrı ve geç iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (16). Ayrıca preoperatif dönemde daha yüksek anksiyete seviyesine sahip olan çocukların postoperatif periyotta olumsuz davranış insidanslarının daha az stresli çocuklara göre 3.5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (67). Bununla birlikte, çocuklarda aileden ayrılma, anestezi indüksiyonunda yapılan işlemler (intravenöz kanül takılması, yüz maskesi kullanılması gibi) ve derlenme dönemindeki problemler postoperatif uzun dönemde depresyon, içe kapanma ve aileye bağımlılık artışı gibi birçok davranış problemleri ortaya çıkarabilir (23, 27, 29).

Genel anestezide sevofluran ve desflurana bağlı derlenme ajitasyonu çocuklarda iyi tanımlanmış bir antitedir fakat etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir ve önleyici stratejiler tam olarak keşfedilmiş değildir (68). Amaçsız, aceleci, ajite davranışların sergilendiği, ağlama, inleme ile beraber dezoryantasyon ve anlaşmazlığın olduğu bir dönemdir (2).

Derlenme ajitasyonu için risk faktörleri ağrı, okul öncesi dönem, oftalmolojik ve otolaringolojik prosedürlerdir (8). Aileden ayrılma, postoperatif ağrı beklentisi, cerrahi korkusu, yetersizlik, bağımsızlık kaybı, ölüm korkusu derlenme ajitasyonunu tetikler (69). Kısa cerrahilerde sevofluran ile anestezinin idamesi bu fenomene neden olabilir. Ağrı duyarlılığın artması, yeterli ağrı tedavisinin yapılmaması ve hızlı derlenme bu ajitasyonun sebebi olabilir. Yapılan çalışmalarda sevofluran anestezisi süresince hastalar elektroensefalografi ile takip edildiklerinde epileptiform nöbet aktivitesinin öncesinde epileptik hastalığı olmayanlarda arttığı rapor edilmiştir ancak sebebi anlaşılammıştır. Sevofluranın santral sinir sisteminde iritan etkisi olabileceği yorumu yapılmıştır (70, 71). Kanda çözünürlüğü düşük olan volatil anesteziğin hızlı uyanmaya neden olması neticesinde derlenme ajitasyonunu artırdığı söylene de propofol sonrası hızlı uyanma buna neden olmamaktadır, bu nedenle hızlı uyanma tek başına derlenme ajitasyonu sebebi gibi görünmemektedir (72).

Sevofluran anestezisi sonrası en yüksek ajitasyon insidansı okul öncesi çocuklarda görülmüştür. Bu nedenle en sık araştırmaya konu olan yaş grubu 2-4 yaş grubu olmuştur (2, 7). Bu yaş grubundaki emosyonel labilite ve tanımadığı bir ortamda strese maruz kalan çocukta hipokampusün yeterli olgunlaşmayı sağlayamamış olması da eklenerek, yoğun bir ajitasyon ile sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda ASA I 2-11 yaş arası, 53 hasta dahil edilmiştir. Ajitasyon değerlendirilmesinde 2-4 yaş ve 5-11 yaş çocuklar karşılaştırılmış ve postoperatif 5, 15 ve 30. dakikalarda 2-4 yaş arası çocuklarda ajitasyon skorunun daha yüksek olduğu ve 30. dakikadaki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz veriler literatürle uyumludur.

Çocuklarda premedikasyon amacı ile farklı ilaçlar uygulanabilir. İyi bir premedikasyonun kilit özellikleri; kolay uygulanabilme, hızlı etki başlangıcı, kısa süreli etki ve belirgin yan etkilerden uzak olmasıdır. Günümüzde, midazolam en yaygın olarak kullanılan premedikasyon ajanıdır ancak birçok kriteri karşılıyor olmasına rağmen ideal premedikasyondan uzaktır (73). Postoperatif davranış değişikliği, kognitif dengesizlik, konfüzyon ve ajitasyon gibi paradoksik reaksiyonlar ve solunum depresyonu gibi artmış yan etki insidansına sahiptir (74, 75, 76).

Operasyon öncesi premedikasyon için farklı uygulama yolları kullanılmaktadır. Oral premedikasyon doğal, rahat ve ağrısız olması nedeni ile son yıllarda benimsenen yöntemdir (42). Operasyon öncesi oral ilaç uygulanması aspirasyon endişesi çekincelerine rağmen 0.2-0.4 ml/kg'lık düşük volümlerde ve pH>2.5 olduğunda oldukça güvenlidir (43, 44). Oral midazolamın 20 dakika gibi hızlı bir başlangıç süresi vardır (12). Ancak oral midazolam kullanılarak yapılan premedikasyon çalışmalarında olguların %20-40'ında yetersiz sedasyon ve anksiyoliz olduğu bildirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda hastalara midazolam anestezisi indüksiyonundan yaklaşık 45 dakika önce oral yoldan verilmişti.

Kain ve ark. yaptığı geniş çaplı bir araştırmada oral midazolam premedikasyonunu %85'ten fazla anesteziyoloğun kullandığını tespit etmişlerdir (65). Çocukların oral yolla premedikasyonu almasında yutmama, tükürme gibi durumlarla karşılaşılsa da diğer premedikasyon verilme yollarına göre daha

avantajlıdır. İntramusküler yol acı vericidir ve mümkün olduğunca tercih edilmemelidir. Rektal yolla emilim tam tahmin edilemez ve bu yolla ilaç verilmesi rahatsızlık yaratabilir, defekasyona neden olabilir. Sedatif ilaçlarda oral yol çok uygundur. İntranazal yol sık tercih edilmesine rağmen çocuklar tarafından kolay tolere edilemeyebilir, ilaçlar burun mukozasını yakabilir. Nazal yolla uygulamada emilimin hızlı olması ve ilaçların olfaktor sinir yoluyla santral sinir sistemine hızla ulaşması sonucu nörotoksik etkilerin daha çok çıkabileceği savunulmuştur (78). Weldon ve ark. yaptıkları çalışmada oral yolun doğal rahat ve ağrısız olması nedeniyle tercih edilen bir yöntem olduğunu savunmuşlardır (12). Bizim çalışmamızda da hastalar oral midazolam 0.5 mg/kg dozu ile premedike edilmiş hastalardı ve ilacı tadı nedeniyle tolere edemeyen hastaya rastlanmadı.

Shrestha S. ve ark. ise çocuklarda midazolamı oral yoldan (0.5 mg/kg) parasetamol şurup ile uygulayarak plasebo ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar çocukların ailelerinden ayrılma sırasındaki anksiyetesini, intravenöz kanülasyonun ve indüksiyonun kolaylığını ve anesteziden derlenmeyi değerlendirmişlerdir. Ailelerinden ayrılma sırasında midazolam grubunda çocukların %96.7 sakin iken plasebo grubunda bu oran %53.3'e düşmüştür. Midazolam grubundaki %73.3 çocukta indüksiyon sakin iken plasebo grubunda %33.3 çocuk sakin olarak gözlenmiştir. Derlenme açısından ise iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. (79).

Midazolamın intravenöz uygulandığında solunum depresyonu yapabildiği bilinmektedir ancak oral uygulamalarda önerilen dozlarda solunum depresyonu yapmadığı saptanmıştır (80). Çalışmamızda kaydettiğimiz parametrelerden birisi olan periferik oksijen satürasyonu gruplar arasında bir farklılık göstermedi. Periferik oksijen satürasyonunun normal sınırlar içerisinde seyretmesi ve solunum depresyonunun gözlenmemesini çalışmamızda kullanılan midazolamın oral uygulanmasına bağladık ve bu uygulamanın literatürde de olduğu gibi güvenli ve sorunsuz olduğuna karar verdik.

Midazolam oral verildiğinde mide barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir; hidroksimetil metaboliti etkin bir tüevdir. Eliminasyon yarılanma ömrü kısa olup (1-

4 saat) çocuklarda yetişkinlere göre daha da kısadır. Midazolamın yarı ömrünün kısa olması anestezinin sonunda çocukların yeterince sakin olması için gerekli serum seviyelerinin yetersiz kalmasına neden olabilir. Çalışmamızda operasyon süresi midazolam grubunda 51 ± 26 dakika olarak bulundu ve bu midazolam almayan grup ile karşılaştırıldığında daha uzundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Midazolamın çalışmamızda anestezisi indüksiyonundan yaklaşık 45 dakika önce verilmesi serum seviyesinin anestezinin sonunda çok düşük seviyede kalmasına neden olmakta ve buna bağlı olarak derlenme ajitasyonu üzerine tedavi edici etkisinin kalmadığı düşüncesindeyiz.

Breschan ve ark. 115 minör cerrahi yapılan premedikasyonda 1.0 mg/kg veya 0.5 mg/kg midazolam kullanılan, anestezisi indüksiyonu propofol veya sevofluran, idamesi sevofluran ile yapılan çocukları değerlendirdikleri çalışmada yüksek doz midazolam verilen grupta %42.1, düşük doz verilen grupta %36.2 ciddi derlenme ajitasyonu tespit edilmiştir. Midazolamın dozuna bakılmaksızın 36 aydan küçük çocuklarda derlenme ajitasyonu daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda yüksek doz midazolam preoperatif dönemde çocukları iyi sedatize ederken postoperatif dönemde derlenme ajitasyonunu azaltmamıştır (81). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu literatür ile uyumludur, midazolam uygulanan grupta derlenme ajitasyonu yüksek tespit edilirken midazolam alıp almadığına bakılmaksızın 4 yaş ve altı hastalarda derlenme ajitasyonu daha yüksek tespit edilmiştir.

Lapin ve ark. ve Ko ve ark. midazolam ile premedikasyon sonucu derlenme ajitasyonunda azalma tespit ederlerken, McGraw ve ark. derlenme ajitasyonu üzerine hiçbir etkisinin olmadığını hatta postoperatif kötü davranışsal değişiklikler geliştiğini belirtmişlerdir (17, 82, 83). Bizim çalışmamızda da midazolam ile premedikasyon yapılan grupta, yapılamayan gruba göre postoperatif derlenme ajitasyon skoru her 3 zaman diliminde daha yüksek tespit edilirken, özellikle 30. dakikadaki yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Spear ve ark. yaptıkları çalışmada 1 mg/kg dozunda midazolam yeterli sedasyon sağlarken 2 mg/kg dozunda derlenme odasında kalış süresini uzatmıştır

(84). Midazolam uyku bozukluğu ve kabuslara neden olabilir. Benzodiazepinler aynı zamanda REM uyku dönemini baskılar ve uyku siklusunu değiştirir. Bununla birlikte midazolamın oluşturduğu amnezi de postoperatif anksieteyi artırmış olabilir bu nedenle uyanma döneminde çocuklar dezoryante dönemde cerrahinin devam ettiği düşüncesine kapılabilir ve ajite olabilirler (83). Bizim çalışmamızda ekstübasyon sonrası gözlerini açış süresini midazolam grubunda daha uzun bulduk ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Chen J. ve ark. yaptıkları bir çalışmada katarakt cerrahisi yapılan 120 çocukta premedikasyonda midazolam, propofol ve ketamin ayrı ayrı fentanil ile kombine edilerek uygulandı. Çalışmada midazolam-fentanil ve propofol-fentanil kombinasyonunun sevofluran ve remifentanil anestezisine bağlı derlenme ajitasyonunu azalttıkları tespit edilmiştir. Bu etki en fazla midazolam-fentanil kombinasyonunda olmuştur. Fakat burada katarakt cerrahisinin minimal invazif olması ve çalışmada topikal anestezi kullanımı ile ağrı kontrolünün yüksek oranda sağlanması ajitasyon üzerine etkisi olmuş olabilir (85). Bizim çalışmamızda postoperatif FLACC ağrı skoru her üç zaman diliminde midazolam grubunda daha yüksek bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ağrı kontrolünün yeterli olmaması sebebiyle bu durumun postoperatif ajitasyon skorlarının da bu grupta daha yüksek olmasında söz sahibi olduğu kanısındayız.

Gülay ve ark. 2-7 yaş grubundaki çocuklarda premedikasyonda intranasal ketamin ve midazolam uyguladıkları bir çalışmada her iki grupta da bazal değere göre kalp atım hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde düşme olduğunu ve midazolam grubundaki sistolik arter basıncı düşmesinin ketamine göre daha belirgin olduğunu bulmuşlar. Bunun da midazolamın minimal de olsa kardiyovasküler yan etkisine bağlamışlardır (86). Bizim çalışmamızda hemodinamik veriler değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptamadık, midazolamın ortalama arter kan basıncı ve kalp hızı üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını tespit ettik.

Özcengiz D. ve ark. yaptıkları bir çalışmada genel anestezi altında özofagus dilatasyonu yapılacak 100 hastanın premedikasyonda midazolam, dexmedetomidin,

melatonin ve plasebo kullanılmış ve tüm ajanların plasebo ile karşılaştırıldığında derlenme ajitasyonunu azalttıkları görülmüştür (87).

Köner . ve ark. yaptıkları bir çalışmada 84 hasta premedikasyonda midazolam ve midazolam+hidroksizin olacak şekilde iki gruba ayrılmış. Her hastaya %0.25 bupivakaine ile kaudal blok uygulanmış. Postoperatif derlenme ajitasyonları PAED skoru ile ölçülmüş. Aileden ayrılma, anestezi indüksiyonu kalitesi ve sedasyon skorları midazolam+hidroksizin grubunda sadece midazolam alan gruba göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Midazolam+hidroksizin grubunda derlenme ajitasyonu sıklığı %4.7 iken sadece midazolam grubunda %30.8 olarak bulunmuştur (88).

6. SONUÇ

Çalışmaya 53 hasta alındı, 26'sı kız, 27'si erkekti. Hastalar iki gruba ayrıldı; Grup-1: Premedikasyon amacıyla operasyondan yaklaşık 45 dakika önce oral 0.5 mg/kg midazolam verilen grup (n=27), Grup-2: Premedikasyon yapılmayan grup (n=26). İki grup arasında yaş, cinsiyet ve kilo bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup-1'in anestezi süresi Grup 2'ye göre daha uzundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Grup-1'in cerrahi süresi Grup-2'ye göre daha uzundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İki grup arasında gözlerini açış süresi derlenme odasında kalış süresi bakımından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). İki grubun FLACC skorları karşılaştırıldığında Grup-1'de her üç zaman diliminde de FLACC skorları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grubun PAED skorları karşılaştırıldığında Grup-1 de her üç zaman diliminde de yüksek olmakla beraber 30. dakikadaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hastalar premedikasyona bakılmaksızın yaşlarına göre 2-4 yaş ve 5-11 yaş olarak ikiye ayrıldığında 2-4 yaş arası çocuklarda ajitasyon ve ağrı skorları daha yüksek tespit edildi, PAED 30. dakikadaki yükseklik anlamlıydı. Postoperatif komplikasyon bakımından istatistiksel fark tespit edilemedi ve yine hemodinamik parametreler arasında fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Çalışmamızda; postoperatif ajitasyon ve ağrı skorlarını artırması nedeni ile midazolamın postoperatif derlenme ajitasyonu üzerinde olumlu etkisi olmadığını, bu nedenle de mükemmel bir premedikan ilaç olup olmadığını yeni çalışmalarla farklı ajanlarla karşılaştırarak tekrar sorgulamak gerektiği sonucuna vardık. Bu sonuç bize pediatrik hastalarda premedikasyon ajanını seçerken bir kez daha düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

ÖZET

Tonsillektomi ve Adenotonsillektomi Yapılan Hastalarda Premedikasyonda Midazolamın Sevofluranın Oluşturduğu Derlenme Ajitasyonu Üzerine Etkileri

Çalışmamızda Kulak Burun Boğaz ameliyathanesinde tonsillektomi ve/veya adenotonsillektomi yapılan hastalarda premedikasyonda midazolamın postoperatif ajitasyon, ağrı, anestezi ve cerrahi süreleri ile hemodinamik bulgular üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde dosya taraması şeklinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Dosya kayıtlarından hastalar sıra ile iki gruba ayrıldı. Grup-1 hastaları (n=27) ameliyattan yaklaşık 45 dakika önce 0.5 mg/kg oral midazolam ile premedikasyon uygulananlar, Grup-2 (n=26) hastaları ise premedikasyon uygulanmayan hastalardı. Anestezi induksiyonu sevofluran %8 konsantrasyonda başlanıp, üç derin nefes sonrası MAK 1.5 olacak şekilde sevofluran konsantrasyonu ile maske ve intravenöz remifentanil 1 mcg/kg ile sağlandıktan sonra idamesi sevofluran %2 ile yapılan hastalardı.

Hastaların demografik verilerinin yanında postoperatif FLACC, PAED, Modifiye Aldrete skorları, anestezi, cerrahi süreleri, komplikasyonları kayıt edildi. Veriler SPSS 15.1 paket program ile istatistiksel değerlendirildi. Grup-1 ile Grup-2 arasında yaş, cinsiyet, kilo gibi demografik veriler açısından fark yoktu. Anestezi ve cerrahi süreleri Grup-1'de anlamlı olarak daha uzundu. Gözlerini açış ve derlenme odasında kalış süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Postoperatif takibinde Ortalama Arter Basıncı, Kalp Tepe Atımı ve Periferik Oksijen Saturasyonu açısından gruplar arasında fark yoktu. Postoperatif Modifiye Aldrete Skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark yokken, FLACC Skorları 5, 15 ve 30. dakikalarda Grup-1'de daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postoperatif PAED Skorları Grup-1'de 5, 15, 30. dakikalarda yüksekti ve 30. dakikadaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalar premedikasyona bakılmaksızın yaşlarına göre 2-4 yaş ve 5-11 yaş olarak ikiye ayrıldığında 2-4 yaş arası çocuklarda ajitasyon ve ağrı skorları daha yüksek tespit edildi, PAED 30.

dakikadaki yükseklik anlamlıydı. Bulantı-kusma yan etkisi her iki grupta benzer bulundu.

Özet olarak midazolamın premedikasyonda oral kullanımının postoperatif ajitasyon ve ağrıyı azaltmadığı hatta artırabildiği sonucuna varıldı. Premedikasyondan bağımsız olarak pediatrik hasta grubunda yaş azaldıkça ajitasyon ve ağrının postoperatif dönemde arttığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Midazolam, Sevofluran, Derlenme Ajitasyonu

SUMMARY

The Effect of Oral Midazolam for Premedication on Emergence Agitation of Sevoflurane After Tonsillectomy and/or Adenotonsillectomy Surgery

We aimed to investigate the effect of midazolam which is given for premedication of adenotonsillectomy on emergence agitation of sevoflurane, postoperative pain, hemodynamic parameters and the period of anaesthesia and surgery.

The study is performed at Ankara University Faculty of Medicine Hospital and it is an retrospective study of 53 patient whose anaesthetic induction is performed with %8 sevoflurane and 1 mcg/kg remifentanyl and maintaining with %2 sevoflurane. The patients were divided into two subgroups; Group-1 (n=27) are the patients who received oral midazolam at the dose of 0.5 mg/kg before 45 minute from induction and Group-2 (n=26) are the others.

We record the patients demographic datas, FLACC, Modified Aldrete and PAED scores. Datas were evaluated with SPSS 15.1 pocket program. When we compare two groups for age, sex, weight, opening time of eyes and the period of being in recovery room there is no difference between them. Hemodynamic parameters like mean arterial pressure, heart rate or peripheral oxygen saturations are similar between two groups. Modified Aldrete scores are not different but FLACC scores are higher at 5, 15, and 30.th minutes after surgery in the Group-1 but not significant. PAED scores at 5, 15, 30.th minutes after surgery is higher in the Group-1 and the score at the 30.th minute is significant. If the patients were divided into two groups like the age of 2-4 and 5-11, when we exclude the premedication status the younger children have the highest rate of emergence agitation ve pain. Postoperative nausea and vomiting is not different between groups.

Consequently we think that the usage of midazolam for premedication does not reduce emergence agitation ve pain after surgery. Midazolam and sevoflurane

don't have negative influence upon the hemodynamic parameters. Midazolam does not increase the adverse effects like nausea and vomiting.

Key Words: Midazolam, Sevoflurane, Emergence Agitation

KAYNAKLAR

1. Eckenhoff, J.E., D.H. Kneale, and R.D. Dripps, The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology*. 1961; 22: 667- 73.
2. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100:1138–45.
3. Vlajkovic, G.P. and R.P. Sindjelic, Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesthesia and Analgesia*. 2007; 104: 84-91.
4. Smessaert A, Schehr CA, Artusio JF Jr. Observations in the immediate postanaesthesia period. II. Mode of recovery. *Br. J. Anaesthesiology*. 1960; 32: 181-5.
5. Cole, JW, Murray DC, McAllister JD. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2002; 12(5): 442-7.
6. Aono J, Ueda W, Mamiya K. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology*. 1997; 87(6): 1298-300.
7. Przybylo HJ, Martini DR, Mazurek AJ. Assessing behaviour in children emerging from anaesthesia: can we apply psychiatric diagnostic techniques? *Paediatr Anaesth*. 2003; 13(7): 609-16.
8. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2003; 96: 1625-1630.
9. Mayer J, Boldt J, Röhm KD. Desflurane anesthesia after sevoflurane inhaled induction reduces severity of emergence agitation in children undergoing minor ear-nosethroat surgery compared with sevoflurane induction and maintenance. *Anesth Analg*. 2006; 102(2): 400-4.

10. Bortone L, Ingelmo P, Grossi S. Emergence agitation in preschool children: double-blind, randomized, controlled trial comparing sevoflurane and isoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2006; 16(11): 1138-43.
11. Bong CL, Ng AS. Evaluation of emergence delirium in Asian children using the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Paediatr Anaesth.* 2009; 19(6): 593-600.
12. Weldon BC, Mhernoor F, White PF. Oral midazolam in children: effect of time and adjunctive therapy. *Anesth Analg.* 1992; 71: 51-54.
13. Lerman J. Inhalation agents in pediatric anaesthesia - an update. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20(3): 221-6.
14. Davis PJ, Greenberg JA, Gendelman M. Recovery characteristics of sevoflurane and halothane in preschool-aged children undergoing bilateral myringotomy and pressure equalization tube insertion. *Anesth Analg.* 1999; 88(1): 34-8.
15. Cravero J, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth.* 2000; 10(4): 419-24.
16. Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics.* 2006; 118(2): 651-8.
17. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth.* 1999;9: 299-304.
18. Lucas-Polomeni MM. Hypnosis: a new anesthetic technique! *Paediatr Anaesth.* 2004; 14(12): 975-6.
19. C.Ö. Anesteziyoloji ve Reanimasyon. 1965, İstanbul Mazlum Kitabevi.

20. Child, E.J.A.J.D., relationship of anesthesia to postoperativ personality changes in children. 1958; 86: 587-591.
21. Eghert LD, Battit G, Turndorf H. The value preoperativ visit by in anesthetist. JAMA. 1963; 185: 553.
22. D., M.R., Psycological Preparation and preoperativ medication in anesthesia 4ed. 1994: Chorchil Levingston Pub. 1015.
23. Funk W, Jakop W, Riedl T. Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. Br J Anaesth. 2000; 84(3): 335-40.
24. Derrington MC, Smith G. A rewiev of studies of anaesthetic risk, morbidity and mortalitiy, British Journal of Anaesthesia 1987 59: 815. Türk Anest Rean Mecmuası. 1997; 25: 299-304.
25. Licktor J.L.Miller R.D. (ED.), Psyhchological preparation and preoperative medication In: Anesthesia. Third Edition. Churchill Livingstone. New York. 1990; 895-923.
26. SA Rego MM, W.P., Monitored Anesthesia Care. Miller RD.
27. Aldrete JA. Modifications to the postanesthesia score for use in ambulatory surgery. J Perianesth Nurse. 1998; 13: 3: 148-155.
28. Freeman A, Bachman L. Pediatric Anesthesia: An evaluation of preoperative medication. Anesth. Analg. 1959; 38: 429-437.
29. Korsch BM. The child and the operating room. Anesthesiology. 1975; 43: 251-257.
30. H., F.H., Psychological preparation for surgery and premedication. Textbook of Pediatric Anaesthetic Practice, ed. H.D.J. Summer E. Vol. Bailliere Tindall. 1989, London. 2-29.
31. Z., E., Klinik Anestezi. 1995, Samsun: Logos Yayıncılık. 22-26.

32. C.J., C., Pediatric Anesthesia. In. Anesthesia, ed. M.R.D. (ed.). Vol. Churchill Livingstone 1990, New York.
33. Rall TW. In Gilman AG : Goldman and Gilman's the pharmacological basic of therapeutics, 8th ed. New York, Macmilan 1990; 346-358.
34. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR. Clinical pharmacokinetics of the benzodiazepines. Clin Pharmacokinet 1983; 8:233.
35. Park GR, Manara AR, Dawling S. Extra-hepatic metabolism of midazolam. Br J Clin Pharmacol 1989; 27:634.
36. Soygür H. Yaşlılık çağı psikofarmakolojisi Benzodiazepinler. Demans dizisi 2000; 2:45-53.
37. Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. Br J Anaesth 1988; 61: 611.
38. Conner JT, Katz RL, Pagano CW. Ro21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. Anesh. Analg. 1978; 57: 1-5.
39. Langlois S, Kreeft JH, Chouinard G, Ross- Chouinard A, East S, Ogilvie RI. Midazolam: kinetics and effects on sensorium and haemodynamics. Br J Clin Pharmacol 1987; 23: 273-8.
40. Hersekli Ş. Postoperatif hasta kontrollü morfin uygulanan hastalarda peroperatif uygulanan deksmedetomidin, midazolam ve ondansetronun etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 2008.
41. Wallin RG, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. Anesth Analg. 1975; 54: 758-63.
42. Richart İ. Mazze. Sevofluran Kompendiyum Deomet Med. Yay. 2001:1.

43. Patel S, Goa KL. Sevoflurane, A Review Of Its Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And Its Clinical Use In General Anaesthesia, *Drugs*. 1996; 51: 658-700.
44. Yasuda N, Lockart SH, Eger, EI.II. Comparison Of Kinetics Of Sevoflurane And Isoflurane In Humans, *Anesth. Analg.* 1991; 72: 311-24.
45. Baden JM, Rice SA. Metabolism and Toxicity. *Anesthesia*, (ed) Miller, R.D. 3rd. Edition, Churchill Livingstone Inc. New York. 1990; 135-70.
46. Sevofluran Kompendiyum Deomed. Medikal Yayıncılık Biyotransformasyon ve Eliminasyon. İstanbul. 2001; 18
47. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth.* 1993; 40: 122-26.
48. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and MAC in paediatric patients, *Anesthesiology*. 1994; 80: 93-96.
49. Strum DP, Eger E. The clinical pharmacology of sevoflurane, *Anesth Analg.* 1995; 81: 65-69.
50. Ebert TJ, Harkin JP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg.* 1995; 81: 11-22.
51. Ishibe Y, Gui X, Uno H. Effects of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology*. 1993; 79: 1348-53.
52. Green WB. The ventilatory effects of sevoflurane, *Anesth Analg.* 1996; 81: 23-26.
53. Mitsuhata H, Saitoh J, Shimizu R. Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology*. 1994; 81: 1230-4.

54. Morita T, Tsukashi H, Sugaya T. The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium. *Br J Anaesth.* 1994; 72: 465- 67.
55. Yli Hankana A, Randell T, Seppala T. Increases in hemodynamic variables and catecholamine levels after rapid increase in isoflurane concentration. *Anesthesiology.* 1993; 78: 266-71.
56. Wiskopf RB, Moore MA, Eger EJ II. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology.* 1994; 80: 1035-45.
57. Frink EJ, MalanTP, Atlas M. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg.* 1992; 74: 241-45.
58. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS. Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology.* 1994; 81: 995-1004.
59. Artru AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ. Intracranial pressure middle cerebral artery flow velocity and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg.* 1997; 85: 587-92.
60. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE. Initial experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg.* 1995; 81: 619-23.
61. Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinetics* 1995; 29 (2): 80-94.
62. Revers JG: Educational Consideration for the clinical introduction and use of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 4-6.
63. Schüller J, Albrecht S, Breivic H. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesthesia* 1997; 52: 307-17.

64. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg.* 1996; 83: 348-53.
65. Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, Cicchetti DV. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996; 150(12): 1238-45.
66. Scott GM, GJ, Emergence delirium: a re-emerging interest. *Seminars in Anesthesia. Perioperative Medicine and Pain.* 2006; 100-4.
67. Kain ZN. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg.* 1999; 88(5): 1042-7.
68. Sarner JB, Levine M, Davis PJ. Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology.* 1995; 82: 38-46.
69. Silva LM, Braz LG, Mo'dolo NS. Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features. *J Pediatr.* 2008;84:107-13.
70. Komatsu H, Taie S, Endo S, Fukuda K, Ueki M, Nogaya J, Ogli K. Electrical seizures during sevoflurane anesthesia in two pediatric patients with epilepsy. *Anesthesiology.* 1994;81:1535-7.
71. Woodforth IJ, Hicks RG, Crawford MR, Stephen JP, Burke DJ. Electroencephalographic evidence of seizure activity under deep sevoflurane anesthesia in a nonepileptic patient. *Anesthesiology.* 1997;87:1579-82.
72. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth.* 2003;13:63-7.
73. Kogan A. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth.* 2002. 12(8): 685-9.

74. Bergendahl H, Lonnqvist PA, Eksborg S. Clonidine: an alternative to benzodiazepines for premedication in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005; 18(6): 608-13.
75. Khan LC, Lustik SJ. Treatment of a paradoxical reaction to midazolam with haloperidol. *Anesth Analg*. 1997; 85: 213-215.
76. Bergendahl H, Lonnqvist PA, Eksborg S, Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50(2): 135-43.
77. Nicolson SC, Betts EK, Jobes DR, Cristians LA, Waiters WJ. Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric inpatient surgery. *Anesthesiology*. 1989; 71: 8-12.
78. Erbüyün K, Tok D. Pediatrik olguların operasyon öncesi değerlendirilmeleri ve operasyona hazırlanmaları. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi*. 2006; 2:13 16.
79. Shrestha S, Shrestha BR. Oral administration of intravenous solution of midazolam mixed in syrup of paracetamol is an effective way of premedicating children undergoing surgery under general anaesthesia. *Katmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2007 Oct-Dec; 5(4): 449-55.
80. Saidman L. Midazolam: Pharmacology and Uses (Review Article). *Anesthesiology* 1985; 62:310-324.
81. Breschan C, Platzer M, Jost R. Midazolam does not reduce emergence delirium after sevoflurane anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 347–352.
82. Ko YP, Huang CJ, Hung YC. Premedication with low-dose oral midazolam reduces incidence and severity of emergency agitation in paediatric patients following sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin*. 2001; 39: 169–177.

83. McGraw T, Kendrick A. Oral midazolam premedication and postoperative behaviour in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 117–121.
84. Spear RM, Yaster M, Berkowitz ID. Preinduction of anesthesia in children with rectally administered midazolam. *Anesthesiology* 1991; 74: 670–674.
85. Chen J, Li W, Hu X. Emergence agitation after cataract surgery in children: a comparison of midazolam, propofol and ketamine. *Pediatric Anesthesia* 2010; 20: 873–879.
86. Ok G, Tekin Mirzai İ, Leblebici H. Pediyatrik olgularda intranasal ketamin ile midazolam premedikasyonunun karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2004; 32: 296-301.
87. Özcengiz D, Güneş Y, Özmete Ö. Oral melatonin, dexmedetomidine, and midazolam for prevention of postoperative agitation in children. *J Anesth.* 2011; 25: 184–188.
88. Köner Ö, Türe H, Mercan A. Effects of hydroxyzine–midazolam premedication on sevoflurane-induced paediatric emergence agitation: a prospective randomised clinical trial. *European Journal Of Anesthesiology.* 2011; 28: 640-645.