

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

**PEDİYATRİK KARDİYAK KATETERİZASYONDA İKİ FARKLI
REMİFENTANİL DOZUNUN HEMODİNAMİ VE DERLENME
SÜRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aynur KAYNAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ebru KELSAKA

SAMSUN – 2009

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında yaptıkları çok değerli katkılarından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Ebru KELSAKA'ya, uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetiştirilebilmem için bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, başta Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. B. Binnur SARIHASAN olmak üzere çok değerli Öğretim Üyelerine,

Tezimin yapımı aşamasında verdikleri destekler için başta OMÜ Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kemal BAYSAL olmak üzere tüm Pediatrik Kardiyoloji Öğretim Üyelerine ve pediatrik anjio ünitesinde çalışan bütün ekibe,

Sevgi ve dostlukları ile bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane personeline ve yoğun bakım ekibine,

Tezimle ilgili tüm istatistiksel değerlendirmelerimdeki çok değerli yardımlarından dolayı OMÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Yüksel BEK'e,

Ayrıca tez çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim süresince sabırla bana destek veren, maddi ve manevi destekleri ile beni buraya taşıyan başta canım annem olmak üzere çok sevdiğim aileme,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla

Dr. Aynur KAYNAR

Samsun 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER	IV-V
SUMMARY, KEY WORDS	VI-VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2-27
GEREÇ VE YÖNTEM	28-30
BULGULAR	32-42
TARTIŞMA VE SONUÇ	43-52
KAYNAKLAR	53-62

TABLO İSTESİ

- Tablo I** : Kardiyak kateterizasyonda uygulanabilen girişimler ve bu girişimlerin konjenital kardiyak defekt üzerindeki etkileri
- Tablo II** : Ramsey sedasyon skalası
- Tablo III** : Derlenme skalası
- Tablo IV** : Grupların demografik özellikleri, ASA risk sınıflaması, anestezi ve girişim süreleri
- Tablo V** : Grupların kalp atım hızları
- Tablo VI** : Grupların sistolik kan basınçları
- Tablo VII** : Grupların solunum sayıları
- Tablo VIII** : Grupların yüz skalası
- Tablo IX** : Grupların sedasyon skalasının 4 olma zamanı, derlenmede sedasyon skalasının 2 olma zamanı, derlenme skalasının 5 olma zamanı
- Tablo X** : Gruplarda ek ilaç kullanılan hasta sayıları

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil I** : Yüz skalası
Şekil II : Grupların kalp atım hızları
Şekil III : Grupların sistolik kan basınçları
Şekil IV : Grupların solunum sayıları
Şekil V : Grupların yüz skalası

ÖZET

Amaç: Pediyatrik kardiyak kateterizasyonda kısa etkili bir opioid olan remifentanilin iki farklı infüzyon dozunun hemodinami, derlenme zamanı ve komplikasyonlar açısından etkisini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Sedasyon altında kardiyak kateterizasyon planlanan, 2-12 yaşları arasında, ASA II-III risk grubunda olan 60 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar girişimden 30 dk önce 0.5 mg/kg oral midazolam ile premedike edilip, nazal kanülle 3-4L/dk oksijen verildi. Hastaların premedikasyondan önce, premedikasyon verildikten sonra 5, 10, 30.dk'da nabız (KAH), sistolik kan basıncı (SKB), solunum sayısı (RS), sedasyon skalası (SS) kaydedildi. Oral midazolam premedikasyonundan 30 dakika sonra remifentanil infüzyonu başlandı ve remifentanil infüzyon dozlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Remifentanil infüzyon dozu 0.1 µg/kg/dk olanlar Grup I ve 0.2 µg/kg/dk olanlar Grup II olarak adlandırıldı. Remifentanil infüzyonuna tüm hastalarda işlem sonunda kasık bandajı konulana kadar devam edildi. Her iki grupta remifentanil infüzyonu başladıktan sonra $SS \geq 4$ olunca girişim yerine prilokain infiltrasyonu yapıldı. Girişim süresi boyunca hastaların 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda ve girişim sonunda KAH, SKB, RS, SS, yüz skalası kayıt edildi. Tüm hastaların sedasyonları Ramsey sedasyon skalası (Tablo II) ile ve ağrıları Yüz skalası (Şekil I) ile değerlendirildi. Girişim başladıktan sonra $SS < 4$ olan hastalara, tek doz 0.05 mg/kg intravenöz (iv) midazolam verildi. Midazolam'dan sonra 2 dakika içinde $SS < 4$ olanlara veya $SS \geq 4$ olmasına rağmen yüz skalası ≥ 2 olanlara 1 mg/kg iv ketamin uygulandı. Kardiyak kateterizasyon işlemi bittikten sonra hastalara kasık bandajı konuldu ve derlenme odasına alındı. Derlenme odasında hastalara 3-4 L/dk oksijen verilerek 60 dakika gözlemlendi. Ayılma zamanı, derlenme skalası (DS) ile belirlendi (Tablo III). Girişimden sonra hastaların derlenme skalasının 5 olma, sedasyon skalasının 2 olma zamanı kaydedildi. Ayrıca 5, 10, 15, 30, 45. ve 60.dakikalarda KAH, SKB, RS, SS, yüz skalası kaydedildi. Derlenme skalası ≥ 5 ve sedasyon skalası 2 olduğunda hastalar servislerine doktor eşliğinde gönderildi. Anestezi süresi, remifentanil infüzyonu başlangıcından, kasık bandajı konulana kadar geçen süre,

girişim süresi ise, lokal anestezi infiltrasyonu yapılmasıyla kasık bandajı konulana kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler, ASA risk sınıflaması, girişim süresi açısından benzerdi ($p > 0.05$). Anestezi süresi Grup II'de daha kısa bulundu ($p < 0.05$). Her iki grupta kalp atım hızı değerleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). SKB değerleri Grup I'de girişimin 5.dk ve 10.dakikalarında Grup II'ye göre daha düşüktü ($p < 0.05$). Yüz skalası değerleri girişimin 15. ve 30. dakikalarında Grup II'de Grup I'e göre düşüktü ($p < 0.05$). SS'nın 4 olma zamanı, derlenme SS'nın 2 olma zamanı ve DS'nın 5 olma zamanı Grup II'de daha kısaydı ($p < 0.05$). Grup I'de ek midazolama ihtiyaç duyan hasta sayısı Grup II'ye göre fazlaydı ($p < 0.05$). Yine Grup II'de ek ilaç gerekmeden hasta sayısı Grup I'e göre azdı ($p < 0.05$).

Sonuç: Pediyatrik kardiyak kateterizasyon yapılan olgularda sedasyon için kullandığımız 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ remifentanil infüzyon dozunun, 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon dozuna göre hemodinamik stabiliteyi daha iyi korurken girişime erken başlanmasını sağladığını, anestezi süresini kısalttığını ve girişim sonrası da derlenmeyi hızlandırdığını gözlemledik.

Pediyatrik kardiyak kateterizasyon uygulanacak 2 yaş üzerindeki olgularda; 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ remifentanil dozunun, pediyatrik kardiyak kateterizasyon işlemlerinde güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Remifentanil doz, kardiyak kateterizasyon, sedasyon

ABSTRACT

Purpose: With respect to the hemodynamics, recovery time and complications, to make a comparison between two different infusion doses of remifentanil which is an opioid displaying a short time effect on the pediatric cardiac catheterization process.

Material and Methods: This study comprised 60 pediatric patients who were aged between 2 to 12 and took place in the ASA II-III risk group after their catheterization process have been planned to be performed under sedation. These patients, during a course of 30 minutes before the start of this infusion process, were premedicated by an oral dose of 0.5 mg/kg midazolam, and through a nasal canule, they were supplied with oxygen at a flow rate of 3-4 liters/minute.

The rates of pulse, systolic blood pressure, breathing and sedation scale were recorded on the minutes of 5, 10 and 30 that elapsed before and after the premedication process of pediatric patients. The infusion of remifentanil was started after 30 minutes have elapsed from the oral midazolam premedication process and patients, with respect to the infusion doses of remifentanil, were categorized as two groups. Those patients receiving a remifentanil dose of 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$, were categorized as group I and those receiving a remifentanil dose of 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$, were categorized as group II. This remifentanil infusion continued till a truss was placed on all patients at the end of this process. At each group, after the start of medical intervention process, the infusion site was subjected to a prilocain infiltration when the sedation scale value was ≥ 4 . During the course of medical intervention process, the pulse and systolic blood pressure rates, together with the sedation and face scales of patients, were recorded on the minutes of 5, 10, 15 and 30 and also at the end of medical intervention process. The sedation courses of all patients were evaluated according to the Ramsey Sedation Scale (Table II) and the pains suffered by them, were evaluated according to the face scale (Figure I). After the start of medical intervention process, those patients whose sedation scale was < 4 , were intravenously administered with a single dose (0.05 mg/kg) of midazolam. Within two minutes following the administration of midazolam, those patients whose sedation scales were < 4 and the other patients whose face scales were ≥ 2 although their sedation scales had been ≥ 4 , were intravenously administered with a ketamine dose of 1 mg/kg. Upon the end of cardiac catheterization process, the pediatric

patients were fitted with truss and taken into the recovery room. In the recovery room, these patients, after receiving oxygen supply at the rate of 3-4 liters/minute, were watched for 60 minutes. Their regaining consciousness time was determined through the recovery scale (Table III). At the end of medical intervention process, the times when their recovery and sedation scales had been respectively 5 and 2, were recorded. Furthermore, the pulse, systolic blood pressure and breathing rates, together with the sedation and face scales, were recorded on the minutes of 5, 10, 15, 30, 45 and 60. When the recovery and sedation scale values were respectively ≥ 5 and 2, these patients were brought to their hospital wards under the escort of a physician. The anesthetic procedure time is accepted as the time period which has started from the infusion of remifentanil and lasted till the time when the truss was placed on the patients. On the other hand, the medical intervention time is accepted as the time period which has started and lasted till the time when the truss was placed on the patients.

Results: The demographic data, dealing with all groups were similar ($p < 0.05$) with respect to ASA risk classification and medical intervention period. The anesthetic procedure period was found rather short ($p < 0.05$) in the group II. In both groups, there existed no differences with respect the heart beating rates ($p > 0.05$). The systolic blood pressure rates of the patients included in the group-I, when compared with the patients of Group- II, were rather low ($p < 0.05$) on the 5th and 10th minutes of medical intervention process. The values of face scale, on the 15th and 30th minutes of medical intervention process, were low ($p < 0.05$) in group-II as compared with the values of group-I. The time when the sedation scale ought to be 5 and the time when the sedation scale ought to be 2 in the recovery period and the time when the recovery scale ought to be 5, were shorter ($p < 0.05$) in the group-II. In the group -I, the number of patients who needed an extra administration of midazolam, was more ($p < 0.05$) than the number of patients who needed this administration in the group-II. Furthermore, the number of patients who did not need any extra drug administration in the group-II, was less ($p < 0.05$) when compared with the patients of group-I.

Conclusion: Those cases which included the process of pediatric catheterization, served to indicate us that the remifentanil infusion dose (0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$) which is applied by us for sedation process, when compared with the infusion dose of 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$, had better maintained the hemodynamic stability

and enabled the early start of medical intervention and also shortened the time period of anesthetic procedure and accelerated the recovery process also at the end of medical intervention.

For the cases involving the pediatric patients who are aged over 2 and who are supposed to undergo a pediatric cardiac catheterization process, we are in the opinion that a remifentanil infusion dose of 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$, can be safely applied during the pediatric cardiac catheterization process.

Keywords: Remifentanil dose, cardiac catheterization process, sedation

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak kateterizasyon; konjenital kalp hastalığı bulunan hastalarda hemodinamik değerlendirme veya anatomik tanımlamalar amacıyla yapılmaktadır. Hemodinami ve şant ölçümlerinin doğru bir şekilde yapılabilmesi için hastada stabil hemodinami ile, spontan solunum korunmalı ve hastanın erken derlenmesi sağlanmalıdır. Girişim süresince pediyatrik hasta hareketsiz olmalıdır. Hareket anjiografinin kalitesini düşürebilir, radyasyona maruz kalmayı ve vasküler travma riskini arttırabilir^(1,2).

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında güvenliğin ön koşulu; hastanın tıbbi durumunu önceden değerlendirmek, yapılacak girişimin özelliklerini bilmek ve ekip gereksinimini ameliyathane içindeki anestezi yaklaşımı ile eşdeğer görmektir. Ameliyathanedeki ile aynı kalitede klinik bakım ve izlem koşullarını sağlamak için; bir yandan özel tasarımlı, daha küçük anestezi ve izlem cihazları kullanılmalı, diğer yandan da morbiditesi daha az ve hızlı derlenmeyi sağlayan farmakolojik ajanlar tercih edilmelidir⁽³⁾.

Ağrılı girişim uygulanacak pediyatrik hastaların yönetiminde; ağrı ve anksiyetenin ortadan kaldırılması temel unsurdur. Bu amaçla kullanılacak farmakolojik ajan ya da ajanların kombinasyonları kolay uygulanabilmeli, ilaç etkisinin başlangıcı hızlı olmalı, etkili ve güvenli bir analjezi olanağı sağlamalı, hava yolu ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmamalı, hızlı ve yumuşak derlenme sağlamalıdır⁽⁴⁾.

Kardiyak kateterizasyon uygulanacak pediyatrik hastaların anestezisinde propofol, ketamin, midazolam ve opioid gibi ajanlar kullanılmaktadır. Fakat literatürde ajan ve doz kullanımı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır⁽⁵⁾.

Remifentanil; yeni ve potent bir selektif μ opioid reseptör agonistidir. Non-spesifik plazma ve doku esterazlarınca metabolize olması çok kısa bir eliminasyon yarı ömrüne neden olur. Stabil hemodinamiği, etkisinin sonlanmasının infüzyon süresinden bağımsız ve hızlı olması nedeniyle pediyatrik kardiyak kateterizasyonda kullanılabilir⁽⁵⁾.

Bu çalışmada amacımız; pediyatrik kardiyak kateterizasyonda kısa etkili bir opioid olan remifentanilin iki farklı infüzyon dozunun hemodinami, derlenme zamanı ve komplikasyonlar açısından etkisini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

KARDİYAK KATETERİZASYON

Kardiyak kateterizasyon, kalp ve büyük damarlar içine transvenöz ya da transarteryel kateter yerleştirilerek; kalbin anatomisi, ventrikül fonksiyonu ve kapakların anatomisi hakkında bilgi edinilmesi işlemidir. Kalp odacıklarında ve büyük damarlarda basınç ölçümü yapılabilir, kontrast madde enjeksiyonu ile patolojik yapılar görüntülenebilir. Şantların varlığını ve yerini saptamak için oksijen saturasyonlarını ölçmek üzere kan örnekleri alınabilir ve tedavi amaçlı girişimler yapılabilir⁽¹⁾.

Perkütan vasküler kateterizasyonda Seldinger tekniği, konjenital kalp hastalığı olan süt çocukları ve yenidoğanlar da dahil tüm pediyatrik olgularda en yaygın kullanılan tekniktir. Sağ kalp kateterizasyonu amacıyla daha çok femoral ven yolu kullanılmaktadır. Sol kalp kateterizasyonu amacıyla, sıklıkla femoral arter kullanılmakla birlikte kritik aort stenozlu hastalarda karotis artere cut down tekniği ile giriş yapılabilmektedir. Seldinger tekniği ile venöz veya arteryel giriş sağlanamayan hastalarda cut down tekniği ile femoral arter veya vene giriş sağlanabilir⁽⁶⁾.

Pediyatrik kardiyak kateterizasyon ilk kez 1930'larda Castellanos ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁽⁷⁾. Kardiyak kateterizasyon ve anjiografinin bir tanı yöntemi olarak kullanımı ise ilk defa 1947'de Bring ve arkadaşları tarafından olmuştur⁽⁸⁾. Girişimsel kardiyak kateterizasyon ilk kez 1953'te Rubio-Alvarez tarafından pulmoner stenozu tedavi etmek için tanımlanmıştır⁽⁹⁾.

Anestezinin kardiyak kateter girişimlerinde kullanımı 1950'li yıllarda başlamıştır⁽¹⁰⁾. Barran DAN tarafından 1953 yılında anjiokardiyografide anestezik ajan olarak tiyopental ve süksinilkolin kullanıldığı bildirilmiştir⁽¹¹⁾. 1958'e gelindiğinde; pediyatrik kardiyak kateterizasyonda im meperidin, prometazin, klorpromazin gibi ajanların kullanımı ile sedasyon teknikleri anestezi literatürüne girmiştir⁽¹²⁾. İlk girişimsel kateterizasyon; 1968 yılında Rashkind ve Miller tarafından rapor edilen büyük arter transpozisyonlu yenidoğanlar için kullanılan balon arteryel septostomidir⁽¹³⁾. 1980'lerde ekokardiografi (EKO) noninvaziv diagnostik görüntüleme için daha çok kullanılırken, kardiyak kateterizasyon anatomik tanı için kullanılmaya başlanmıştır. 1990'ların yarısında ise pediyatrik kardiyak kateterizasyon pratiğinde floroskopi ile görüntüleme önemli gelişmeler olmuştur⁽¹⁴⁾.

Günümüzde konjenital kalp hastalığı olan çocukların çoğunda EKO gibi noninvaziv teknikler ile tam bir değerlendirme yapılması artık mümkün olabilmekte ise de daha ileri hemodinamik ve anatomik değerlendirmenin istendiği çocuklarda kateterizasyon uygulanmaktadır. Bu girişimler ya tanısal amaçla diagnostik tipte, ya da tedaviye yönelik olarak uygulanan girişimsel tiptedir⁽¹⁵⁾.(Tablo I)

Tablo I: Kardiyak kateterizasyonda uygulanabilen girişimler ve bu girişimlerin konjenital kardiyak defekt üzerindeki etkileri

Girişim	Yapı/Lezyon	Sonuç
Koil embolizasyonu	Aortopulmoner kollateraller	Pulmoner kan akımında azalma
	Blalock-Taussing şantı	Pulmoner kan akımında azalma
	Koroner arter anomalileri	Koroner kan akımında artış ve pulmoner kan akımında azalma
Transkateter cihazla kapatma	Patent duktus arteriozus	Şant eliminasyonu, pulmoner kan akımında azalma
	Atrial septal defekt	Şant eliminasyonu, pulmoner kan akımında azalma, paradoksal embolinin önlenmesi
	Ventriküler septal defekt	Şant eliminasyonu, pulmoner kan akımında azalma
Balon ve stent ile dilatasyon	Pulmoner stenoz	Pulmoner kan akımında artma
	Blalock-Taussig şantı	Pulmoner kan akımında artma
	Pulmoner valv stenozu	Pulmoner kan akımında artma
	Triküspit valv stenozu	Sistemik kan akımında artma
	Aortik valv stenozu	Sistemik kan akımında artma
	Mitral valv stenozu	Sistemik kan akımında artma
	Aorta koarktasyonu	Sistemik kan akımında artma
Atrial septostomiler	İnteratrial septum	Pulmoner kan akımında artma
Radyofrekans transkateter haritalandırma ve ablasyon	İleti yolları anomalisi	Aritmi tedavisi (özellikle supraventriküler taşikardi)

KARDİYAK KATETERİZASYONDA ANESTEZİ UYGULAMALARI

Konjenital kalp hastalıkları tüm canlı doğumlarda % 0.3-1.2 oranında görülmektedir. Önceleri sadece tanısal amaçla yapılan kalp kateterizasyonu, gelişen tanısal tekniklerle yerini girişimsel kalp kateterizasyonuna bırakmaktadır. Kalp kateterizasyon laboratuvarındaki bu rol değişimi ile uygulanacak anestezi eskiden sedasyon ve analjezi ile sınırlı iken, günümüzde uzun süreli hareketsizlik sağlayan yöntemler devreye girmiştir. Anestezi prosedürleri genellikle ayaktan veya günübirlik hasta yatışı olarak iki şekilde uygulanmaktadır⁽¹⁶⁾.

Kateterizasyon işlemlerinde sedoanaljezi yöntemi tercih edilirken, ablatif yöntemlerin uygulanmasında genel anestezi devreye girmektedir. Pediyatrik kardiyak kateterizasyon anestezisi erişkinden belirgin olarak ayrılmaktadır. Erişkinde sadece anksiyolitik ilaçlar ve lokal anestezi yeterli iken yenidoğan ve bebeklerde durum çok daha komplikedir⁽¹⁷⁾.

Kateterizasyon teknikleri giderek daha invaziv, daha geniş ve birden fazla kateterin kullanıldığı, kan kaybına ve daha büyük hemodinamik değişikliklere neden olabilen, daha küçük ve ciddi hastalığı olan bebeklerde uygulanan girişimler haline gelmektedir. Bu nedenle majör komplikasyonlar ve sorunlarla karşılaşılacak invaziv girişimlerin arttığı laboratuvarlar birer operasyon odasını andırmaktadır. Kardiyak kateterizasyon laboratuvarında pek çok olgunun sedasyonu yeterli olmakla birlikte kompleks girişimler, daha küçük ve durumu ciddi olan hastalarda girişimin başarısı ve hastanın güvenliği nedeniyle anestezi, monitörizasyon ve hemodinamik izlem gerektirmektedir⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Kardiyak kateterizasyon laboratuvarları genellikle ameliyathaneden uzakta kurulmuştur. Anestezistlerin kullanmaya alışık oldukları kolaylıklar ve donanımdan oldukça uzak olup anestezi ekibinin uyum sağlamanın güç olduğu konfigürasyonlara sahiptirler. Kateterizasyon laboratuvarındaki hastaya ulaşımında zorluk, yetersiz ışıklandırma, radyasyon tehlikesi ve gürültü gibi koşullar anestezisti sıkıntıya düşürebilir. Ayrıca anestezistin sıkışık bir kabinde, hastayı ve hava yolunu yeterince yakından izleyemediği bir yerde çalışmasını gerektirir^(21,22).

Anestezi yöntemleri klasik olarak; girişim öncesi değerlendirme, premedikasyon, monitorizasyon, sedoanaljezi veya genel anestezi (beraberinde lokal anestezi), anestezi idamesi, ayılma ve analjezi olarak sıralanır. Bu işlemler esnasında kullanılan ilaçlar, doza bağlı olarak anestezi sağlarlar⁽²³⁾.

Girişim öncesi değerlendirme

Preoperatif değerlendirme sırasında anestezi, bir yandan hasta ve ailesinin planlanan işleme ilişkin anksiyetesini gidermeye çalışan, diğer yandan da en uygun anestezi planını şekillendiren bir yaklaşım sergilemelidir⁽⁸⁾.

Girişim öncesi değerlendirmede; çocuğun klinik durumu ve kalp defektinin patofizyolojisi önem taşır. Kalbin göğüsteki pozisyonu değerlendirilir. Atrium ve ventriküllerin morfolojisine bakılır. Özellikle verilecek anestezi açısından atriumların sayısı, sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki şantlar, atrioventriküller bağlantılarının durumu önemlidir⁽²⁴⁾.

Hastanın tıbbi öyküsü, allerjileri, kullanmakta olduğu ilaçlar, eşlik eden medikal sorunları, önceki anestezi uygulamaları yanında ailenin öyküsü de dinlenmelidir. Hastanın kardiyak lezyonu ile ilgili olarak kardiyorespiratuar rezervini ortaya çıkarmak amacıyla egzersiz toleransı sorgulanmalıdır. Çocuklarda fiziksel aktivitede azalma ve çabuk yorulma fikir verebilirken, bebeklerde egzersiz toleransının değerlendirilmesi güç olabileceğinden beslenme sırasında dispne, terleme veya irritabilite varlığı bu konuda fikir verebilir. Bu sorgulama ile kardiyovasküler veya respiratuar rezervin azaldığının tespit edilmesi halinde anestezi başlatılmadan önce ekokardiyografi ile kardiyak değerlendirme gerekli olacaktır⁽⁸⁾.

Fizik muayene

Alışlagelmiş rutin fizik muayene yöntemleri yanı sıra konjenital kalp hastalığı (KKH) olan çocuklarda kardiyopulmoner rezervin özellikle değerlendirilmesi gerekir. Sıklıkla bu çocuklarda; boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri ile tespit edilebilecek "büyüme geriliği" sendromu bulunur. Ayrıca bu çocukların dört ekstremitesinde de basınç ve nabız kontrolü yapılmalıdır. Kardiyak lezyonu olan çocuklarda arteryel dağılımda problemler ve periferik damarlarda darlık olması sıktır. Ayrıca Blalock-Taussing şantında olduğu gibi, subklavyen arterin pulmoner artere anostomoz edildiği

palyatif operasyonlardan sonra kullanılan subklavyen arterin beslediği kolda nabızın azalması veya kaybolması olağandır. Nabız olmayan ekstremitenin girişimden önce biliniyor olması, girişim sırasında o koldan nabız alınamamasının neden olacağı paniği önleyecektir^(21,25-27).

Son olarak; makroglossi, hipoplastik mandibula, dar damak veya laringotrakeal anormallikler anestezi sırasında hastanın havayolu açıklığını tehlikeye düşürebileceğinden çocuğun havayolu preoperatif muayene sırasında özellikle değerlendirilmelidir⁽⁸⁾.

Girişim öncesi laboratuvar tetkikleri

Kardiyak kateterizasyon girişimi yapılacak tüm olgular için gerekli olan en önemli tetkik; hemoglobün (Hb) düzeyidir. Hb düzeyine bakılmasının en önemli nedeni ise anemi ve polisitemi varlığının araştırılmasıdır.

Hazırlık aşamasında hastanın Hb, hematokrit, trombosit sayısı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, kan üre, kreatinin ve elektrolit değerlerine bakılmalı ve kan grubu tayini yapılmalıdır. Trombosit sayısı 30.000'in altında ise girişimsel işleme izin verilmemelidir. Karaciğer enzimleri bozuk olan hastalarda düşük doz sedoanaljezik ajanlar ve propofol güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk ve elektrolit tablosu bozulmuş çocuklarda, anestezi ajanlarının ve kas gevşeticilerin etkilerinin potansiyalize olacağı göz önüne alınmalıdır. Oral antikoagölan alan hastalarda girişimden 48-72 saat önce ilaçlar kesilmeli ve devamı s.c. heparin ile yapılmalıdır⁽²⁴⁾.

Polisitemi, düşük kademeli bir dissemine intravasküler koagülasyonu stimüle edebileceğinden polisitemisi olan KKH'lı çocuklarda koagülasyon anormallikleri olma riski daha yüksektir. Preoperatif Hb değeri 20 g/dl'nin üzerinde olan tüm çocuklara preoperatif koagülasyon çalışmaları yapılmalıdır. Özellikle bu çocuklarda bir miktar fibrinoliz olabileceğinden fonksiyonel trombosit sayısında ve pıhtılaşma faktörlerinde bir azalma beklenebilir. Tüm bu anormallikler girişimden 24-48 saat önce yeterli eritroforez ile düzeltilebilir^(19,27,28).

Siyanotik bebeklerde eritropoetin düzeyinin yükselmesi, Hb düzeyinin 20 g/dl veya daha üstüne çıkmasını stimüle edebilir. Kırmızı kan hücre kütleindeki bu artış, relatif bir hipervolemiye ve viskozite artışına neden olarak, periferik akımın

yavaşlaması ve oksijen sunumunun azalması gibi anestezi için dikkat edilmesi gereken sorunlara neden olabilir. Girişim odasına yüksek Hb düzeyi ile getirilen çocuklarda ani bir hiperviskozite krizinin gelişerek progressif asidoz, kardiyovasküler dekompanseasyon ve end-organ trombozlarına neden olma olasılığı vardır^(18,19,28).

Preoperatif açlık stratejisi hastanın yaşı ve kardiyak durumuna göre ayarlanmalıdır. Girişim öncesinde hastanın aç bırakılmasının temel amacı, pulmoner aspirasyona neden olabilecek rezidüel mide içeriği hacminin azaltılmasıdır. Ancak, siyanotik KKH'lı çocuklarda yeterli preoperatif hidrasyonun sağlanması hiperviskozite krizinin önlenmesi için gereklidir. Bu karşıt nedenlerden ötürü, yapılan çalışmaların sonucunda kabul edilen yaklaşım; KKH olan çocuklarda anestezi indüksiyonundan 2 saat öncesine kadar partikülsüz sıvı alınmasının gastrik volümü arttırmayacağı ve gastrik pH'yı düşürmeyeceği yönündedir. Bu yaklaşım, gastrik boşalmayı ve intestinal motiliteyi yavaşlatan ilaç alan çocuklar ile intraabdominal patolojisi olan veya kardiyorespiratuar rezervi ileri derecede kısıtlı çocuklarda geçerli değildir⁽²¹⁾.

Premedikasyon

Kateterizasyon uygulanacak çocuklarda premedikasyon rutin bir işlem değildir. Amerika Birleşik Devletlerinde üç yaşının altındaki hastaların sadece %25'i rutin olarak premedike edilmektedir⁽²³⁾.

Operasyondan önce çocuk ve aile ile ayrıntılı bir görüşme yapılması genellikle anksiyeteyi azaltacak ve anestezi indüksiyonunun daha sakin gerçekleşmesini sağlayacaktır. Büyük çocukların girişimden önce bilgilendirilmesi, kateterizasyon laboratuvarının gezdirilmesi yarar sağlayabilir. Premedikasyon uygulanmasında başlıca amaç, çocuğun özellikle annesinden ayrılırken yaşayacağı korku ve anksiyetenin azaltılmasıdır.

Pek çok premedikasyon ajanının başarı ile kullanılması mümkündür. Bu ilaçların kullanımı için, intramusküler enjeksiyonlardan, indüksiyondan hemen önce çocuğun mukus membranlarından sedatif uygulamasına dek geniş bir kullanım yelpazesinden yararlanılmaktadır. Premedikasyon ajanının seçimini her çocuğun kişisel özelliklerinin belirleyeceği unutulmamalıdır. Bu amaçla oral midazolam (0.5-2.0 mg/kg), oral flunitrazepam (0.1 mg/kg), oral diazepam (0.15 mg/kg), oral fentanil (5-15

$\mu\text{g/kg}$), nazal midazolam (0.2-0.3 mg/kg), nazal ketamin (1-5 mg/kg), nazal sufentanil (0.3-3 $\mu\text{g/kg}$), rektal midazolam (0.3-1 mg/kg), im ketamin (0.75-1 mg/kg), im midazolam (0.08 mg/kg) veya iv midazolam (0.05-0.1 mg/kg) uygulanabilir⁽⁸⁾.

Premedikasyonda bradikardi ve sekresyon artışından korunmak için antikolinergik ajanlar da (atropin im 0.02 mg/kg, oral 0.05mg/kg) kullanılabilir⁽²³⁾.

Premedikasyonun en ciddi tehlikesi, havayolu açıklığını sağlayan koruyucu reflekslerin kaybına neden olabilecek aşırı sedasyondur. Bu durum, özellikle oksijen rezervi çok sınırlı olan siyanotik çocuklar ile pulmoner vasküler yataklarındaki dinamik reaktivite nedeni ile hipoksi veya hiperkarbinin kolaylıkla pulmoner spastik krize neden olacağı çocuklarda oldukça tehlikelidir⁽⁸⁾.

Monitörizasyon

Rutin monitörizasyon; elektrokardiyografi (EKG), kan basıncı, arteriyel oksijen saturasyonu ve sıcaklık takibinden oluşur. Hastanın oksijenasyonu girişim süresince puls oksimetre ve kan gazı analizleri ile yakından izlenmelidir. Rutin monitörizasyon olmasa da spontan soluyan çocuklarda solunum, nazal bir kateter aracılığıyla end-tidal karbondioksitin monitörize edilmesi ile izlenebilir. Konjenital kalp hastalığı veya konjestif kalp yetersizliği olan çocukların çoğunda irritabilite, takipne, interkostal retraksiyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı gibi hipoksi belirtilerinin yanı sıra bilinç kaybı da tabloya eşlik edebilir. Ciddi pulmoner stenozu, sağdan sola şantı ve yetersiz aorto-pulmoner şantı olan çocukların hipoksiye eğilimlerinin daha fazla olduğu hatırlanmalıdır.

Kateterizasyon sırasında; hem stenotik olan pulmoner çıkışın kateter ile daha da daraltılması, hem de premedikasyon ve anestezi ajanlarının da sebep olduğu solunum depresyonu sonucu hipoksemi gelişebilir. Bu nedenle kardiyak kateterizasyon girişimlerinde oksijen desteği gerekli olmaktadır⁽²¹⁾.

Kardiyologun, arteriyel ve venöz kateterleri yerleştirmesinden sonra, arter basıncının ve doluş basınçlarının takibi ve kan gazı analizi mümkün hale gelir. Enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla üriner kateter rutin olarak konulmaz ancak uzun süreli bir girişimden ya da büyük miktarda volüm replasmanı yapıldıktan sonra mesanenin kateterize edilmesi önerilmektedir⁽⁸⁾.

Anestezi uygulaması

Kateterizasyon uygulanacak çocuklarda anesteziistin yaklaşımını, kardiyak lezyonun oluşturacağı hemodinamik değişiklikler ve anestezi ajanlarının bu hemodinamik değişiklikler üzerindeki etkileri belirler.

Olguların büyük bir çoğunluğunda intravenöz sedasyon teknikleri yeterli olurken bir kısmında da genel anestezi gerekmektedir. Kullanılacak tekniğin seçiminde hastanın genel durumu, uygulanacak girişimin niteliği ve beklenen komplikasyonlar belirleyici olmakla birlikte bu konuda en önemli faktör anesteziistin deneyimidir⁽⁸⁾.

Farmakolojik ajanlarla elde edilebilecek sedasyon, iki farklı düzeyde olabilir: “bilinçli sedasyon” ve “derin sedasyon”. **Bilinçli sedasyon**; 1) tüm koruyucu reflekslerin sürdüğü, 2) hastanın kendi havayolu açıklığını koruyabildiği, 3) fizik stimülasyon veya sözlü komutlar ile istenilene (örneğin “gözünü aç” veya “derin nefes al”) yanıt verdiği, medikal olarak deprese edilmiş bilinç halidir.

Derin sedasyonda ise; 1) koruyucu reflekslerin kaybolduğu, 2) havayolu açıklığının korunamadığı, 3) bilincin kaybolduğu, 4) respiratuar depresyona bağlı hipoksi ve hiperkarbinin olduğu bilinç halidir.

Hastanın bilinçli sedasyondan derin sedasyona geçişinin önlenmesi için, hastaya verilen ağrılı uyarının seviyesini ve alınan yanıtı kontrol etmek amacıyla yoğun bir dikkat sarfedilmelidir. Arzu edilen bilinç düzeyi ile elde edilen bilinç düzeyi birbirini tutmayabilir. Bu nedenle, sonuç reflekslerin kaybı ve bilinçsizlik olabileceği gibi; bilinç kaybı olmaksızın koruyucu reflekslerin kaybı ile hipoksi ve/veya hiperkarbi de görülebileceğinden hasta her an izlenmelidir. Bilinçli sedasyonun derin sedasyona dönüşmesi durumunda, anesteziistin gerekli müdahaleyi yapabilmesi için uygun şartlar olmalıdır. Derin sedasyonun risklerinin genel anesteziiden daha fazla olabileceğinin farkında olunmalıdır⁽²⁵⁾.

Sedasyon uygulamasında kullanılabilen birçok ilaç olmakla birlikte en çok midazolam + fentanil, midazolam + ketamin veya midazolam + propofol kullanılır. Meperidin neredeyse hiç kullanılmaz. Ketamin tok çocuklarda acil uygulama gerekiyorsa en emniyetli ajandır. Özellikle fentanilin solunum depresyonu oluşturma riski yüksektir. Ancak fentanil güçlü bir analjeziktir ve bu nedenle tercih edilebilir. Daha kısa etkili ancak hipotansiyon ve bradikardi etkisi olan remifentanilin kardiyak

problemleri çocuklarda kullanımı halen çalışılmaktadır. Anksiyetesi olan çocuklarda oral midazolam ile de sedasyon sağlanabilir⁽³⁰⁾.

Tanısal kateterizasyon girişimlerinde anestezi

Tanısal kalp kateterizasyonunda; basınç ölçümleri, oksijen saturasyonları ve bunlardan formüller aracılığıyla elde edilen değerler ile hastaların hemodinamik yapısı değerlendirilir ve tedavi yaklaşımları belirlenir⁽⁸⁾. Tanısal amaçlı yapılan kateterizasyonda öncelikle çocuğun optimal fizyolojik durumda (normotermik, iyi hidrate, normoglisemik) olmasına dikkat edilmelidir. Girişim sırasındaki yüksek oksijen konsantrasyonu, hemodinamik değerleri, saturasyonları ve sonuçta kardiyak output, şant fraksiyonu ve vasküler rezistans hesaplamalarını değiştirebileceğinden girişim sırasında hastanın spontan solunumda ve oda havasını soluyor olması arzu edilir. Oksijen kullanımı ile açık olan duktus arteriosus da kapanabilir. Bu durum kritik aort stenozu, aortik arkus interrüpsiyonu ve aort koarktasyonunda yaşamı tehdit edebilir. Bu özel durumdaki çocuklara PaO₂ 35 mmHg'in altına düşmedikçe oksijen desteği verilmemelidir. Oksijen uygulaması gerektiğinde FiO₂ 0.25-0.4 arasında tutulmalıdır. Bu çocuklar laboratuara genellikle duktus arteriosusun açıklığını sürdürmek için prostaglandin E₁ infüzyonu ile geldiklerinden girişim süresince infüzyonun devamlılığı kontrol edilmelidir. FiO₂'nin artırılması pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter basınçlarının azalmasına neden olarak tanının doğruluğunu olumsuz etkileyebilir. Dolayısıyla % 21 O₂ saturasyonu sağlanmalı ve normokapnik olunmalıdır. Bu nedenle terapötik olmayan tanısal kateterizasyon çalışmalarınının büyük bir çoğunluğu hasta sedatize iken uygulanır. Anestezi verilen çocuklarla kıyaslandığında, sedatize çocuklarda elde edilen hemodinamik değerlerin uyanıkken ki değerlere daha yakın olması sedasyonun tercih edilmesine neden olmaktadır^(10,20,22,27).

Kateterizasyon işlemi için oluşturulacak sedasyon, havayolu açıklığını ve ventilasyonun yeterliliğini tehlikeye sokmamalıdır, aksi takdirde oluşacak respiratuar asidoz, pulmoner arter basıncı ve rezistansındaki değişiklikler ölçümleri etkileyecektir. Pozitif basınçlı ventilasyon kadar FiO₂ ve arteryel PCO₂ da sağ kalp basınçlarını etkilediğinden diagnostik hemodinamik kateterizasyon çalışmalarında genel anestezi kaçınılmalı, ancak hastanın güvenliğini korumak için başka çare kalmadığında genel anestezi uygulanmalıdır^(18,21,27).

Kateter yerleştirilmeden önce vasküler girişimin planlandığı femoral bölgeye analjezi uygulanmalıdır. Bunun için epinefrin içermeyen lidokain solüsyonu (%2) enjekte edilebilir veya topikal uygulanabilir. Bu amaçla lokal anestezi karışımının (eutectic mixture of local anesthetics -EMLA), 1-5 yaşındaki çocuklarda girişimden 30 dakika önce, 5-13 yaşındaki çocuklarda girişimden 60 dakika önce uygulanması ile yeterli bir cilt anestezisi elde edilebilmektedir. EMLA'nın yan etkileri minimal olup bazı olgularda vazokonstriksiyona bağılı olarak lokal cilt rengi değişikliğine veya methemoglobinemiye neden olabilir.

Kardiyak kateterizasyon uygulanacak çocuklarda sedasyon oluşturmak amacıyla ketamin tek başına ya da midazolam, propofol ile birlikte, alfentanil ve fentanil gibi sentetik opioidler tek başına ya da ketamin, propofol veya midazolam ile birlikte başarıyla kullanılmaktadır. Tanısal amaçlı kateterizasyon olgularında; genel anestezi sadece koopere olmayan hastalara ve sedasyonun yeterli olmadığı olgulara saklanmalıdır^(26,30).

Terapötik kateterizasyon girişimlerinde anestezi

Bazı girişimsel kateterizasyon girişimlerinin de sedasyon ile yapılması mümkündür. Patent duktus arteriozus ve atrial septal defekt oklüzyonu, koil embolizasyonu ve periferik pulmoner arter balon dilatasyonu gibi girişimlerin sedasyon altında güvenli bir şekilde yapılması anestezi ile kardiyoloğun yakın işbirliğini gerektirir. Örneğin pulmoner arter dilatasyonu uygulanacak koopere olgularda bazen dilatasyonun ardından stenotik alanın distalinde yüksek basınç nedeniyle pulmoner ödem meydana gelebilir. Bu tür yüksek riskli olgular girişim öncesinde kardiyolog tarafından belirlenebilirse de girişim sırasında bu tür bir komplikasyon gelişmesi, o anda genel anesteziye geçilmesini ve pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmasını gerekli kılar. Riskin yüksek olduğu olgularda ise bu ventilasyon yaklaşımının dilatasyon öncesinde başlatılması ve yoğun bakımda da sürdürülmesi gerekebilir. Ventriküler septal defekt oklüzyon teknikleri de ciddi hemodinamik değişikliklere ve resüsitatif girişimlere neden olabileceğinden genel anestezi uygulaması gerektirirler.

Bu çocukların çoğu, tiyopental, propofol veya sevofluran ile anestezi indüksiyonunu iyi tolere ederler. Anestezi idamesi ise inhalasyon anesteziği/opioid kombinasyonu ile sağlanabilir. Bu amaçla; sevofluran ve remifentanil infüzyonu (0.2-

0.3 µg/kg/dk), izofluran ve düşük-orta dozlarda fentanil (3-10 µg/kg) infüzyonu tercih edilebilir. Anestezi idamesinin propofol infüzyonu ile sağlanması da mümkündür. Miyokard fonksiyonu deprese olan hastalarda anestezi indüksiyonunda ketamin (1-2 mg/kg) de tercih edilebilir.

Panküronyumun neden olabileceği hafif taşikardi, kardiyak outputu kalp hızına bağlı olan çocuklarda avantaj oluşturabilir. Miyokard fonksiyonu yönünden terminal dönemdeki çocuklarda katekolamin depoları tükenmiş olduğundan, ketamin uygulaması doğrudan miyokard depresyonuna yol açabileceğinden kontrendikedir. Bu olgularda fentanil ve midazolam ya da etomidat tercih edilebilir⁽⁸⁾.

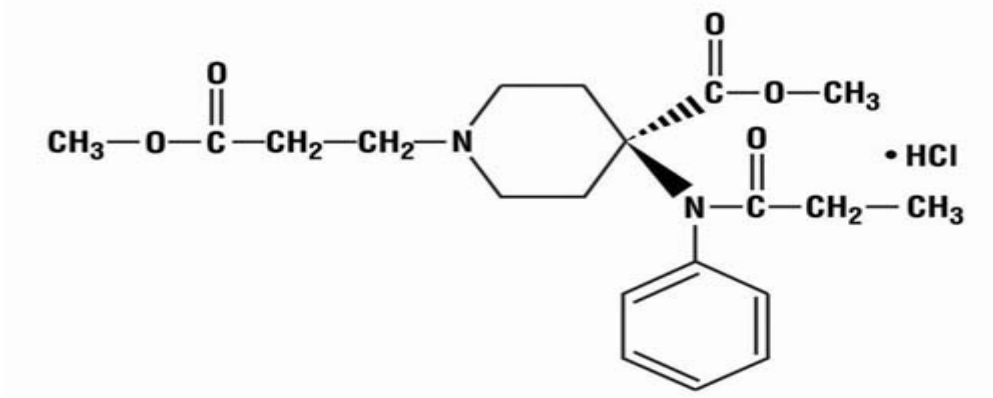
Girişim sonrası izlem

Kateterizasyon sonrasında yoğun bakım ünitesine alınmayan olguların en azından 30 dk süreyle derlenme odasında izlenmeleri gerekir. Hemodinamik değerler, arteriyel oksijenasyon, respirasyon, bilinç düzeyi, periferik nabızların durumu izlenmelidir. Bu süreçte anne ve babanın huzursuz olmaları olağandır. Özellikle femoral kanülasyon yeri ve basınç uygulayan örtülerden duyulan rahatsızlık hissi, morfinin iv 0.05 mg/kg dozu ile önlenir. Bulantı ve kusma hastaların kan basıncını artırarak femoral kanülasyon yerinin yeniden açılmasına ve kanamasına neden olabilir. Droperidol (75 µg/kg) veya ondansetron (150 µg/kg) ile bulantı ve kusmanın tedavisi denenebilir. Periferik nabızlardan birinde azalma veya kaybolma saptanması, düşük doz heparin infüzyonu (12-24 saat) için endikasyon oluşturur.

Hastalar uyandıklarında ve stabil hale geldiklerinde kardiyoloji ünitesine gönderilirler. Ertesi gün ya da bazı olgular aynı gün taburcu edilirler⁽⁸⁾.

REMİFENTANİL

Yapısal formülü:



Klinik kullanımı, 1996'da ABD'de onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atılımının organ işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır⁽³¹⁾.

Remifentanil etkisinin böyle hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve doz uygulandıktan sonra etki görülene kadar çok az beklenmesi, klinikte dozun çok kolay titre edilebileceği anlamına gelir⁽³²⁾.

Fizikokimyasal özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulamadan önce hazırlanması 25 ya da 50 $\mu\text{g/ml}$ 'lik çözeltiye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lük flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partisyon katsayısı pH:7.4'te 17.9'dur^(33,34).

Reseptör bağlanma çalışmaları remifentanilin selektif olarak μ (mü) reseptörlerine bağlandığını ve δ (delta) ve κ (kappa) reseptörlerine affinitesinin ise az olduğunu göstermektedir. Diğer opioid olmayan reseptör gruplarına önemli ölçüde bağlanmamaktadır⁽³⁵⁾.

Metabolizma

Remifentanilin major metaboliti nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik yolla oluşan karboksilik asittir (GI - 90291). Minör metaboliti ise N-dealkilasyonla oluşan remifentanil asittir (GI - 94219). İlacın % 90'dan fazlası idrarla asit formunda atılır. Remifentanil asit mü, delta ve kappa reseptörlerine bağlanır. Fakat affinitesi çok daha azdır. Çalışmalar bu metabolitin ana bileşikten 800-2000 kez daha az potent olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan EEG supresyon testinde ise remifentanil asit, remifentanilin 1/400 kadar potent bulunmuştur. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin diğer mü-opioid reseptör agonistlerine benzediğini ortaya koymuştur⁽³⁶⁾. Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antogonize eder⁽³⁷⁾.

Farmakokinetik etkiler

Remifentanil klirensi; uygulama yolundan, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarından, cinsiyet, ilaç etkileşimi gibi değişkenlerden etkilenmez. Klirensi etkileyen yaş, dağılım hacmi de ilaç etki süresinde büyük değişiklikler oluşturmaz. Bu da remifentanil ile daha stabil bir kan düzeyi sağlanabileceğini gösterir^(38,39).

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, yapısındaki ester bağı kanda ve diğer dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesini sağlar. İn vitro ve in vivo çalışmalarda; bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. İn vitro testlerde metabolizmasının plazma kolinesterazdan etkilenmediği gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. Remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını da değiştirmemektedir⁽⁴¹⁾.

Remifentanilin bir diğer farmakokinetik özelliği; kan-beyin eşitleme hızı 1.0-1.5 dakika gibi çok kısa olmasıdır. Remifentanilin klirensi de hızlıdır, dolayısı ile ilacın

etkisi hızla ortadan kaybolur. Ayrıca, remifentanilin etki alanındaki konsantrasyonunun % 50 azalmasına kadar geçen süre (yani remifentanilin koşullara duyarlı yarılanma ömrü) zaman içinde sabit ve kısa iken, diğer opioidlerde infüzyon süresi uzadıkça, eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır. Yani, birikme özelliği olmadığından remifentanil uzun süreli infüzyon şeklinde rahatlıkla verilebilir ve hastalar postoperatif dönemde geç uyanma riski altında kalmaz⁽³⁸⁾.

Hepatik ve renal yetmezlikte remifentanilin farmakokinetiği değişmez. Hepatik yetmezlikte opioidlere sensitivitenin artması nedeniyle, düşük konsantrasyonlarda dakika ventilasyonunda % 50 azalma gözlenebilir. Renal yetmezlikte remifentanil dozunun azaltılması gerekmez ancak metaboliti renal ekstraksiyonla atıldığı için birikir. Buna rağmen metabolitin düşük potensi nedeniyle 24 saat infüzyon sonrasında bile belirgin klinik konsantrasyona ulaşamaz⁽³⁵⁾.

Çocuklarda 2-12 yaş arasında farmakokinetik özellikleri erişkinlere benzerdir⁽³⁹⁾. Geriyatrik hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda; tüm opioidlere benzer şekilde remifentanilin etki başlama zamanının yavaşladığı, artan yaşla birlikte dozun azaltılması önerilmektedir^(39,42).

Context-sensitive half-time, santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonunun % 50 oranında azalması için gereken süredir ki bu diğer ajanlarda uygulanan süreden etkilenirken, remifentanil için bu süre infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-5 dakikadır. Bu mekanizma nedeniyle analjezik etkinliği infüzyonun durdurulmasıyla hızla sona ermektedir^(39,43).

Remifentanil ağırlı girişim uygulanacak hastalarda, spontan solunum devam ettirilerek sedasyon ve analjezi sağlanmasında kullanılabilir⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Monitörize anestezi uygulamalarında, doz ayarlama çalışmalarının sonuçlarına göre maksimum doz 0.1 µg/kg/dk olarak alınmıştır^(38,46). Lokal ve rejyonel anestezi uygulamalarında; 0.1 µg/kg/dk iv remifentanil infüzyonu ile spontan solunum korunarak hastaların % 90'ı üzerinde yeterli analjezi sağlanmıştır^(35,38,46,47).

Remifentanilin farmakokinetik özelliklerinden dolayı gününbirlik ve cerrahi dışı anestezi uygulamalarında kullanılmaktadır. Ambulatuvar anestezi için ideal opioid ajanı hızlı etki başlangıçlı, anestezi derinliğini ve hemodinamik stabiliteyi devam ettirebilmek için kolay titre edilebilir olmalıdır. Ayrıca postanestezik yan etkileri kısa sürede

düzelmelidir. Remifentanilin farmakokinetik özellikleri nedeniyle ambulatuar anestezide kullanıma uygundur⁽⁴⁷⁾.

Pediyatrik yaş grubunda (2-12 yaş) remifentanil kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kemik iliği aspirasyonu gibi kısa süreli ağrılı girişimlerde sedasyon ve analjezi uygulamalarında midazolamla birlikte, bronkoskopi uygulamalarında propofol ile birlikte pediyatrik yaş grubunda başarıyla kullanılmaktadır⁽⁴⁸⁾.

Remifentanilin eliminasyonunun hızlı ve etki süresinin kısa olması gibi potent farmakokinetik özellikleri nedeniyle endoskopi ünitesinde sedasyon, analjezi sağlanmasında klinik kullanıma uygundur⁽³⁵⁾.

Farmakodinamik etkiler

Remifentanil, farmakodinamik özellikleri diğer μ reseptör agonistlerine (fentanil, sufentanil ve alfentanil gibi) benzeyen, yeni ve güçlü bir μ reseptör agonisti opioiddir. Remifentanilin mü-opioid reseptör agonist özellikleri ve klinik etkilerinin naloksan tarafından antagonize edilebileceği insanlar üzerinde kanıtlanmıştır⁽³⁷⁾. Analjezik etkisi doza bağlı artış sağlayan remifentanilin, gönüllülerde yapılan çalışmalarda alfentanilden 20-30 kat daha potent bir analjezik olduğu gösterilmiştir⁽³⁹⁾.

Kardiyovasküler etkiler

Hemodinamik etkileri diğer mü opioid grubu ilaçlarla benzerdir. Doza bağımlı olarak kalp atım hızını, kan basıncını ve kardiyak debiyi düşürürler. Bu etkiler, santral olarak vagal sinir aktivitesinin artmasından ve mü-opioid reseptörlerin stimülasyonundan kaynaklanmaktadır^(49,50). Remifentanil, arteriyel barorefleks cevabı korur. Bu cevabın korunması, remifentanil anestezisi sırasında hemodinamik değişikliklerin stabil seyretmesine katkıda bulunur⁽⁵⁰⁾.

Hemodinamik değişiklikler intravenöz glikopirolat premedikasyonu veya intravenöz adrenerjik ajanlarla düzeltilebilir⁽⁵¹⁾.

Respiratuar etkiler

Remifentanil de diğer μ opioid agonistleri gibi doza bağlı solunum depresyonu yapabilir. Bu depresyon etkisi yalnızca doza değil, aynı zamanda yaş, hastanın genel tıbbi durumu, ağrısının olup olmaması gibi faktörlere de bağlıdır. Remifentanilin diğer

μ opioid agonistlere üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken, solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılabilmesidir. Çünkü, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan hastada solunum depresyonu fark edilirse, infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi, yeterli ventilasyonun genellikle 3 dk içinde geri gelmesini sağlayacaktır. Nalokson uygulayarak, remifentanilin solunum depresyonu yaratan etkisi antagonize edilebilir^(37,39).

Opioidlerin analjezik konsantrasyonları, volatil anestezi maddenin minimum alveoler konsantrasyonunun (MAC) belirgin olarak azalmasına sebep olur. Solunum depresyonu ile sonuçlanabilecek opioid konsantrasyonları dengeli anestezi tekniğinde maksimum analjezik etki sağlamak için gereklidir, fakat bu da opioidlerin tüm avantajlarına rağmen kullanımlarını kısıtlamaktadır. Ancak remifentanil MAC'ta maksimum azalma sağlayabilecek yüksek dozlarda uygulanabilir. Çünkü infüzyonun kesilmesinden çok kısa bir süre sonra ve derlenme süresini de uzatmadan yeterli ventilasyonu sağlayacaktır⁽⁵³⁾.

Serebral etkiler

Beyin kan akımı, kafa içi basıncı, beyin metabolizma hızı üzerine etkileri diğer μ -opioid agonistlerine benzerdir. Kafa içi basıncı artmış hastaların operasyonlarında başarı ile kullanılmıştır. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir⁽⁵³⁾.

Nöromusküler etkiler

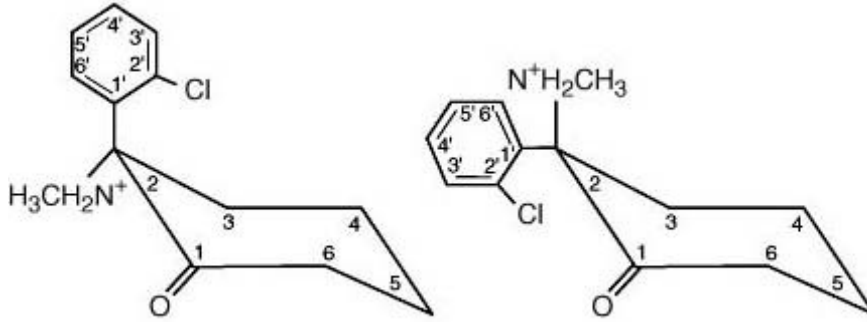
Remifentanil, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakın bulunmuştur. Bir dakikalık sürede uygulanan 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ altındaki dozların rijiditeye yol açmadığı bildirilmiştir. Sıfır derece kinetiğiyle uygulanan bir infüzyonla, kararlı durum konsantrasyonuna çok çabuk erişilmektedir. Bu nedenle genellikle yalnızca analjezi amaçlı kullanımda bolus dozu verilmesine pek gerek yoktur. Bunun bir istisnası, kısa

sürekli ve ağırlı girişimlerdir; bu amaçla 1 µg/kg'lık bolus 1 dakikada analjezi sağlar ve etki 1-3 dk sürer. Kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden, önceden oksijen verilmesi, olası bir oksijen desaturasyonunu önleyebilir^(36,42).

Remifentanil, benzersiz farmakodinamik ve farmakokinetik profili, hızlı, titre edilebilir, potent opioid etkisi ve bu etkinin uzamış solunum depresyonuna neden olmaksızın çabuk sonlanması gibi önemli özellikleri nedeniyle, klinik uygulamada gittikçe daha çok tercih edilmektedir⁽⁵⁴⁾. Klinik çalışmalar, remifentanilin intraoperatif anestezi derinliği ve hızlı uyanma yönünden, fentanil ailesinin diğer üyelerinden daha iyi olduğunu göstermektedir⁽⁵⁵⁾. Son zamanlarda pediyatrik anestezide de güvenle kullanılması yönünde literatür bilgileri mevcuttur^(56,57).

KETAMİN

Yapısal formülü:



S₁ (+) Ketamine hydrochloride

R₁ (-) Ketamine hydrochloride

Farmakologlar 1959 yılında fensiklidin türevlerinin güçlü sedatif etkisini göstermişler ancak halusinojenik potansiyelleri nedeni ile klinik kullanım alanı bulamamışlardır. 1962 yılında Stewens ve Mc Carthy tarafından fensiklidinler içinde en düşük halusinojen potansiyele sahip olan ketamin sentezlenmiş, 1965 yılında ise ilk kez klinikte kullanılmıştır^(58,59).

Diğer intravenöz anesteziklerden farklı olarak ketamin, retiküler aktive edici sistemden gelen uyarıları serebral kortekse ileten talamus ile duyu hissinin algılandığı limbik korteksin bağlantısını engeller. Sonuç olarak bazı nöronlar inhibe olurken bazıları eksite duruma geçer. Klinik olarak, oluşan bu tabloya “dissosiyatif anestezi”

denir. Hasta bilinçli gibi görünmekle beraber duyuşal uyarılara cevap veremez. Kas tonusunda artış, gözlerde nistagmus, kornea, öksürme ve yutkunma reflekslerinin korunması ketamin anestezisinin özellikleridir. Asidik bir aminoasit olan (S)-glutamik asit SSS'nin temel eksitatör maddesi olup, N-metil D-aspartat (NMDA), kuiskulat ve kainat gibi özel reseptörlere bağlanarak etki eder. Ketaminin anestezik ve analjezik özelliği; NMDA reseptörlerini nonkompetitif yolla inhibe etmesine bağlanmaktadır.

Ketamin opioid reseptörlerine de bağlanır, özellikle mü reseptörlerine affiniteleri vardır, ancak bu bağlanma NMDA reseptör affinitesinin onda biri kadardır. Ketaminin analjezik etkisinden norepinefrin ve serotonin reseptör inhibisyonu da sorumlu tutulmuştur^(58,60).

Fizikokimyasal özellikler

Ketaminin moleküler yapısı [2-(O-klorafenil)-2-metil-amino sikloheksan] dur. Sentetik ilaçlar stereoizomerlerden oluşan karışımlardır, bunlar atmosferde farklı yerlerde bulunabilirler. Bu yapılara 'enantiyomer' denir. Ketaminin de S(+) ve R(-) (rasemik), olmak üzere iki enantiyomeri vardır. Güncel farmosetik formülü her iki enantiyomerin eşit oranda karışımını kapsar. S(+) ketamin R(-) ketamine göre 3-4 kat daha potenttir. S(+) ketaminle derlenme daha hızlı, halüsinojenik potansiyel daha düşüktür^(58,59).

Kısmen suda çözünebilir, berrak renksiz, asit iyonizasyon katsayısı pKa 7.5'dir. Lipid çözünlüğü tiyopentalden 5-10 kat daha yüksektir. Ketamin hafif asidik (pH=3.5-5.5) solüsyon olarak hazırlanır. Her bir mililitre sodyum klorid solüsyonu 10-50-100 mg ketamin içerir ve koruyucu olarak benzethonium klorid bulunmaktadır. Ticari rasemik karışım iki optik izomerin eşit miktarda karışımıdır. S-(+)-ketamin 5 ve 25 mg/ml konsantrasyonlardadır⁽⁶¹⁾.

Metabolizma

Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde Sitokrom-P 450'ye bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-Demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar. İlk metaboliti norketamin, ikinci metaboliti hidroksinorketamindir. Norketamin ve hidroksinorketamin suda çözünen glukuronid derivelerine konjuge edilirler ve % 91

idrarla, % 4 gayta ile geri kalanı değişmeden atılırlar. Norketaminin etkinliği ketamine göre 1/5-1/3 oranında dūşüktür. Ketaminin büyük bir kısmı değişmeden dokularda kalmakta, tekrarlanan dozlarda veya sürekli uygulamalarda vücutta birikebilir. Ketaminin yarılanma ömrünü barbitüratlar ve benzodiazepinler uzatırlar. Aynı anda diazepam ketaminin klirensini yükselterek plazma düzeyinin yükselmesine neden olur. Zira diazepam, ketaminin N-Demetilasyonun kompetitif inhibitörüdür^(62,63).

Farmakokinetik etkiler

Dağılım yarı ömrü 11-17 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2.5-4 saattir. İntravenöz 2 mg/kg dozda etkisi 30-60 saniye içinde başlar. Uyanma süresi 10-15 dakika kadardır. Etkinin kısa sürmesinin nedeni, beyin dokusundan kanlanması bol olan diğer dokulara hızlı bir şekilde dağılmasıdır^(62,64,65).

Yağda çözünlüğü yüksek olduğu için dağılım hacmi de geniştir. İntravenöz uygulamayı takiben hızla dokulara dağılır, kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer. Plazma konsantrasyonu başlangıçta hızlı (yarılanma ömrü; 10-20 dk) sonra daha yavaş bir düşüş gösterir (yarılanma ömrü; 150-200 dk). Ortalama vücut klerensi (1.4 ml/dk) yaklaşık olarak karaciğer kan akımına eşittir. İntramusküler enjeksiyonu takiben hızlı emilerek 30 dk içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır^(58,60).

Ketaminin iki izomerinin de farmakokinetiği farklıdır. S-(+)-ketamin, R-(+)-ketaminden daha geniş dağılım hacmi ve daha geniş eliminasyon klirensine sahiptir⁽⁶⁶⁾ Ketamin intravenöz, intramusküler, oral, nazal, rektal, epidural ve kaudal yolla, premedikasyon, sedasyon, genel anestezi indüksiyon ve idamesi, ağrı tedavisi amacıyla uygulanabilir. İlacın dozu, istenilen terapötik etki ve veriliş yoluna bağlıdır^(59,60).

İntravenöz uygulamayı takiben 30-60 saniyede maksimum etkiye ulaşılır. İntramusküler uygulamadan sonra ise; etki 5 dakikada başlar, 20.dakikada maksimum düzeye ulaşır. Anestezi indüksiyonu için önerilen iv doz 0.5-2 mg/kg, im doz ise 4-6 mg/kg dır. İdamede ise iv yolla 5-10 dakikada bir 1-1.5 mg/kg, im yolla ise 10-20 dakikada bir 8-10 mg/kg ketamin uygulanabilir^(58,60).

Ketamin, lokal anestezi altında uygulanan operasyonlarda veya yoğun bakımlarda özellikle pediyatrik hastaların ağrılı girişimlerinde iv bolus (0.25-0.5 mg/kg), im (2-4 mg/kg) veya infüzyon şeklinde (1-2 mg/kg/saat) uygulandığında yeterli

sedasyon ve analjezi sağlamaktadır. Bu uygulamaya düşük doz midazolam eklendiğinde istenmeyen sempatik stimulan etkisi de baskılanabilir⁽⁵⁹⁾.

Farmakodinamik etkiler

Ketaminin oldukça kuvvetli analjezik etkisi vardır. Santral etki yanında, spinal kord arka boynuzlarını da etkilemektedir. Ketamin NMDA reseptörlerini direkt veya indirekt etkilediği gösterilmiştir^(67,68). Anestezik ve analjezik etkisini agonist NMDA ile uyarılmış glutamat reseptörlerinin alt birimlerine bağlanarak sağlar^(69,70).

İlk olarak beyindeki assosiyasyon yollarını bloke eder, sonra retiküler aktive edici ve limbik sistemler etkilenir. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu sonucu, beyin bu iki bölgesi “dissosiyasyon” olmaktadır. İlacın verilmesinden sonra, dissosiyatif-kataleptik devreye girilirken hastanın gözleri açılır, horizontal veya vertikal nistagmus görülebilir. Daha sonra göz küreleri sabitleşir ve ortadadır. Bu sırada hasta farmakolojik olarak çevreden izoledir, yani beyin afferent uyarıları değerlendirip uygun cevabı veremez⁽⁷¹⁾.

Ketamin kullanımı ile ilgili sık karşılaşılan bir endişe, çocuk sedasyondan uyanırken ortaya çıkabilen, halüsinasyon veya kötü rüyaları içeren uyanma fenomenidir. Bu psikişik reaksiyonlar, ketaminin görsel ve işitsel algılamayı deprese etmesi sonucu oluşan yanlış algılanmalara bağlanmaktadır. Daha çok ergen ve büyük çocuklarda görüldüğü savunulsa da yeni çalışmalar küçük çocuklarda sıklığının fazla olduğu yönünde veriler sunmaktadır⁽⁷¹⁾. Bazı hekimler midazolamı uyanma fenomenini azaltmak için kullanırken bazıları sadece 8 yaşından büyük çocuklara vermektedirler. Ancak yeni bir çalışma bunun işe yaramayacağını, ama eğer ortaya çıkarsa gerginliğin tedavisi için midazolam verilebileceğini iddia etmektedir⁽⁷²⁾.

Kardiyovasküler etkiler

Ketamin kardiyovasküler sistem üzerine stimulan etkisi olan tek iv anesteziktir. Arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı % 30 artar, bu artış 20-30 dk içinde normale döner. Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Muhtemelen ketaminin bu etkisinden, santral sempatik stimülasyonu sonucu noradrenalin salınımındaki artış sorumludur. Bu etki kısmen barbitüratlar, benzodiazepinler ve nöroleptikler ile azaltılabilir. Ketamin, kokaine benzer bir etki ile

katekolaminlerin intra ve ekstra nöral uptake'ini baskılar. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, aort anevrizması olanlara uygulanmamalıdır. Buna karşılık akut hipovolemik şokta indirekt uyarıcı etkisinden yararlanır^(62,73).

Pediyatrik kardiyak kateterizasyonda kullanımını 1971 yılından beri olan ketamin; uyanmanın gecikmesi, deliryum, taşikardi, hipertansiyon ve pulmoner vasküler direnci artırması gibi istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır⁽⁷⁴⁾.

Respiratuvar etkiler

Ketaminin karbondioksit yanıtını değiştirmemesi, santral solunum mekanizmalarını minimal olarak etkilediğini düşündürmektedir. Ancak pediyatrik yaş grubunda özellikle bolus dozlarda solunumu deprese edebileceği unutulmamalıdır. Güçlü bir bronkodilatördür, bu nedenle astımlı hastaların indüksiyonunda önerilmektedir⁽⁵⁹⁾. Ketaminin indüksiyon dozunun (2mg/kg iv) bolus uygulamasından sonra dakika ventilasyonunda geçici bir azalma gözlenebilir. Ketamin bronş düz kaslarını gevşetir. Reaktif hava yolu hastalığında ve bronkospazmda pulmoner kompliyansı iyileştirir⁽⁶¹⁾. Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazı değerlerinde değişikliğe neden olmaz. Prensipte olarak arteriyel kandaki CO₂ değişikliklerine karşı respiratuvar cevap korunur. Ketaminin adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyalize ettiği bilinmektedir. Ketamin bronkospazmda halotan kadar etkili olmaktadır. Yutma, öksürük, hapşırma, hıçkırma gibi refleksler ketamin altında intakt olmasına rağmen anestezi altında aspirasyon mümkündür. Entübasyon yapılmayacaksa midesi dolu olan hastalarda ketamin kullanılmamalıdır. Çocuklarda ketaminin potansiyel tehlikesi; trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artışıdır. Bu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir. Mutlaka atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla beraber kullanılmalıdır^(63,75,76).

Serebral etkiler

Ketamin beyin kan akımını (CBF) % 60'a kadar arttırarak kafa içi basıncını (KİB) arttırır. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ancak beyin kan akımının otopregülasyonu değişmemektedir. Serebrovasküler CO₂ cevabı ketamin anestezisi altında korunur ve azalmış PaCO₂

ketamin sonrası KİB artışını baskılar. Ketamin etkisi, aynı anda diğer benzodiazepinler, inhalasyon anestezikler, nöroleptikler gibi ajanların kullanıldığı durumlarda uzar^(62,76,77).

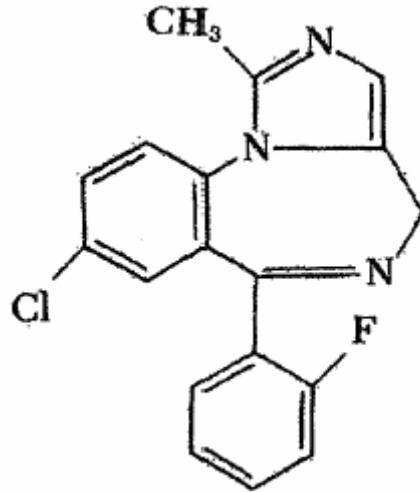
Nöromusküler etkiler

Anestezi yüzeysel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonus artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik-klonik hareketler olabilir. Bunlar anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanırsa, aşırı dozaja neden olunabilir⁽⁵⁹⁾.

Göz bebekleri büyür ve horizontal vertikal nistagmus gözlenir. Kirpik, kornea ve laringeal refleksler yerindedir ancak koruyucu olduğu söylenemez. Genellikle üst solunum yolları ve tükürük sekresyonunda artış meydana gelir. Çizgili kas tonusunda artış gözlenir. Anestezi süresi 10-15 dk kadardır ve kişiye, zamana, çevreye oryantasyon 20-30 dk içinde geri döner. Anestezinin süresi doza bağımlıdır ve ketamin kan düzeyi ile SSS'ne etkisi arasında iyi bir korelasyon vardır⁽⁷⁶⁾.

MİDAZOLAM

Yapısal formülü:



Midazolam, imidazobenzodiazepinler ailesine ait olup, klasik benzodiazepinlerden imidazol halkası taşımasıyla ayrılır. Benzodiazepin grubunun en yeni ilacı olup, 1976'da Fayer ve Walser tarafından sentezlenmiştir⁽⁷⁸⁾.

Fizikokiyasal özellikler

Midazolam imidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türedir; maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Üstünlüğü; etkisinin daha kısa sürmesi, özel çözücü gerektirmemesi, dokuda ve vendede iritasyon, ağrı ve flebit yapmamasıdır⁽⁷⁹⁾. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solüsyonunun pH'sı 3,5-4'tür. İntravenöz enjeksiyondan sonra plazma tarafından pH tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer^(80,81).

Metabolizma

Midazolam primer olarak mikrozomal oksidasyon yoluyla karaciğerde metabolize olmaktadır. İhmal edilebilir miktarlarda da değişmeden idrarla atılır. Esas metaboliti farmakolojik olarak aktif olan α -hidroksi-midazolamdır. Ancak bu metabolitin aktivitesi genel farmakolojik etkiye katkıda bulunmamaktadır. Çünkü hızla konjüge edilerek inaktif ürünlere dönüştürülmektedir. Midazolamın % 50-70'i konjüge α -hidroksi metaboliti olarak 24 saat içinde idrarla atılmaktadır. Bu metabolitin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. Lorezepam ve diazepam ile karşılaştırıldığında midazolamın eliminasyon yarı ömrü çok kısadır. Anestezide kullanıldığı gibi tek doz bolus enjeksiyondan sonra midazolamın santral sinir sistemi etkileri ilacın beyinden periferik dokulara hızlı redistribüsyonu nedeniyle hızla ortadan kalkmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü multipl doz uygulamalarından sonra daha önemli bir rol oynamaktadır⁽⁸²⁻⁸³⁾.

Farmakokinetik etki

Lorezepam gibi midazolamın da kısa distribüsyon yarı ömrü vardır. Diğer benzodiazepinler gibi midazolam belirgin olarak plazma proteinlerine, özellikle de albümine bağlanır ve sadece % 3-6'sı bağlanmamış olarak kalır. Sadece serbest ilaç kan-beyin bariyerini geçebildiği için proteine bağlanmadaki değişiklikler verilen ilaç dozuna alınan yanıtı etkileyebilirler ve beklenmeyen sonuçlara neden olabilirler. Midazolamın total vücut klirensi yüksektir ve diğer benzodiazepinlerinkini geçer.

Midazolamın total metabolik klirensinin yaklaşık % 50'si hepatik kan akımı ile olduğu için, eliminasyon hepatik perfüzyondaki değişikliklere duyarlıdır. Hepatik ekskresyon oranı 0.3-0.7 arasında olup diğer benzodiazepinlere göre daha yüksektir⁽⁸²⁻⁸⁵⁾.

Midazolam oral uygulamadan sonra hızla ve tümüyle absorbe olmaktadır, fakat biyoyararlanım sadece % 31-72 arasındadır. Çünkü karaciğerde % 50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Oral yolla karşılaştırıldığında midazolamın intramusküler emiliminin daha iyi olduğu söylenmektedir ve ortalama biyoyararlanım % 91'dir. İntravenöz uygulamada etki hızla görülmektedir. Çünkü ilaç yüksek lipofiliteye sahiptir. İntravenöz uygulamadan sonra kirpik reflekslerinin kaybolma süresi 30-97 saniyedir. Yapılan çalışmalarda rektal uygulamadan sonra maksimal plazma düzeylerinin 12.5 dakikada oluştuğu ve 75 dakika içinde de anlamlı midazolam düzeylerinin ölçülebildiği gösterilmiştir⁽⁸⁶⁻⁹⁰⁾.

Midazolam preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde kullanılmaktadır. Etkisi hızlı başlar, anksiyoliz ve amnezi sağlar. İv, im, oral, rektal, intranazal yollarla kullanılmaktadır. Midazolam, premedikasyonda im 0.07 mg/kg, oral 0.5mg/kg, iv 0.05 mg/kg, sedasyonda iv 0.15 mg/kg, induksiyon iv 0.2–0.3 mg/kg dozlarda kullanılmaktadır. Özellikle çocuk hastalarda premedikasyon amaçlı kullanılmaktadır. Oral 0.5 mg/kg uygulamadan sonra etkisini hızlı gösterir, 10 dk sonra amnezi oluşur ve anestezi induksiyonu için efektif sedasyon sağlar^(81,91,92).

Midazolamın analjezik özelliği yoktur. Analjezi sağlayan diğer anesteziklerle birlikte kullanılmalıdır. Opioidlerin eklenmesi solunum ve dolaşım depresyonunu artırır. Anestezi idamesinde kullanıldığında; amnezi ve hipnoz sağlar, opiat gereksinimini azaltır, inhalasyon anesteziklerinin MAC değerini düşürür^(81,92).

Farmakodinamik etkiler

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

anestezi oluşturmaktadır. Benzodiazepinler ayrıca beyin ve spinal kordda glisin reseptörlerine affinite gösterirler. Anksiyolitik ve miyorelaksan etkinin bu yolla olduğu düşünülmektedir. Midazolamın intratekal veya epidural uygulandığında görülen antinosiseptif etkisi GABA aracılığıyla oluşturmaktadır⁽⁸²⁻⁸⁴⁾.

Kardiyovasküler etkiler

Midazolamın kardiyovasküler farmakolojisi direkt ve indirekt (refleks) aktivite şeklindedir. Sistemik vasküler rezistansta (SVR) azalma, venodilatasyon ve portal akımda geçici değişiklik nedeniyle venöz dönüş azalmaktadır. Kan basıncındaki düşme barorefleksleri aktive ederek kalp hızını ve kontraktileti artırır, splenik ve diğer kan volümlerinin santral dolaşıma aktarılmasına neden olur. Hemodinamik değişiklikler midazolamın indüksiyonda iv yolla kullanılmasında daha belirgin olmaktadır^(82-84,93).

Midazolam genellikle kardiyovasküler sistemi diğer anestezik ajanlardan daha az deprese eder. Midazolamın 0.15 mg/kg iv dozu, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde, sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncını hafifçe düşürmüştür. Arteriyel kan basıncı, bundan sonra en az 20 dk süreyle sabit kalır. Kalp hızı, enjeksiyondan 1 dk sonra 13 atım/dk kadar artar ve normale dönmeden önce, 5 dk bu hızda kalır. Bu, sistemik arteriyel basınçta benzodiazepin ile oluşturulan hafif düşüşe, baroreseptör aracılığıyla verilen cevabı göstermektedir⁽⁹⁴⁾.

Midazolamın indüksiyon dozları sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncında bir miktar azalma yaparken, nabız basıncında belirgin bir değişime yol açmaz. Strok volüm indeksini ve kardiyak indeksi sırasıyla % 15 ve % 10 oranında azaltır. Azalmış preloadı yansıtan sol ventriküler end-diastolik basıncı azaltır, bu da muhtemelen venöz kapasitanstaki azalmayla ilgilidir. Miyokardiyal oksijen gereksinimini de belirgin olarak azaltır (yaklaşık % 34). Koroner vasküler rezistans değişmez. Diastolik arter basıncında düşmeyi yansıtan koroner perfüzyon basıncı azalırken, koroner sinüs oksijen basıncı yaklaşık % 15 oranında artmıştır. Bu veriler midazolamın etkisiyle miyokardiyal oksijen gereksiniminin azaldığını gösterir^(81,95).

Respiratuvar etkiler

Benzodiazepinler, doza bağlı olarak santral respiratuvar sistem depresyonu yapar. Midazolam, kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda göze çarpan ve daha uzun süren solunum depresyonuna yol açar⁽⁹²⁾.

Hipoksiye solunum cevabını deprese eder. Bu depresyon, ilaç intravenöz kullanılmadığı veya diğer solunum depresanları ile kombine edilmediği sürece belirgin değildir. 0.15 mg/kg intravenöz uygulanan midazolamın, sağlıklı erişkinlerde solunum depresyonu yaptığı gözlemlenmiştir. Bu etkileri merkezi sinir sistemi depresyonu sonucu kas tonusunun azalması ile hava yolu obstrüksiyonunun gelişmesi ve karbondioksite olan cevabın azalması sonucu gelişir⁽⁹⁷⁾.

Serebral etkiler

Midazolam doza bağlı olarak serebral oksijen metabolik hızını (CMRO₂) ve serebral kan akımını (CBF) azaltmaktadır. Bu özelliği nedeniyle midazolamın serebral hipoksiden koruyucu etkisi olduğu, kafa içi basıncı artmış veya intrakranial kompliyansı azalmış olgularda yararlı olabileceği düşünölmektedir⁽⁸²⁻⁻⁸⁴⁾.

Nöromüköler etkiler

EEG'de beyin sapı ve retiköler sistem aktivitesini bloke eder. İntravenöz verildiğinde anterograd amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Bu ilaçların hafif kas gevşetici özellikleri spinal kord düzeyindeki etkilerine bağlıdır ve nöromusköler kavşakla ilgili değildir. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur. Midazolamın anksiyeteyi azalttığı çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir⁽⁹⁷⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik kurul izni ve hasta yakınının yazılı onayı alındıktan sonra sedasyon altında tanısal ve girişimsel kardiyak kateterizasyon planlanan ASA (American Society of Anesthesiologist) II-III, yaşları 2-12 arasında olan toplam 60 hasta alındı. Mekanik ventilasyon ve intravenöz inotropik destek alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar katı yiyecek için 6 saatlik açlık süresinden sonra, girişimden 30 dk önce 0.5 mg/kg oral midazolam ile premedike edildi. Servislerinde intravenöz kanülleri takılan hastaların sıvı idamesi, 1/3 NaCl ile 4 ml/kg/saat gidecek şekilde karşılandı.

Premedikasyondan sonra hastalara nazal kanülle 3-4 L/dk oksijen verildi. Premedikasyondan önce, premedikasyondan sonra 5, 10, 30.dk'da nabız (KAH), sistolik kan basıncı (SKB), solunum sayısı (RS), sedasyon skalası (SS) kaydedildi.

Çalışma için 1 ml'de 25 µg remifentanil olacak şekilde remifentanil hidroklorürün bir flakonu (1mg/ml, ultiva 2 mg flakon / GlaxoSmithKline®) 78 ml serum fizyolojik ile dilüe edildi. Çalışma ilaçlarını hazırlayan ve anestezi uygulayan doktorlar farklı kişilerdi.

Oral midazolam premedikasyonundan 30 dakika sonra remifentanil infüzyonu başlandı ve remifentanil infüzyon dozlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı.

Grup I: Remifentanil 0.1 µg/kg/dk (Hazırlanan solüsyondan 0.1 µg/kg/dk remifentanil infüzyonundan işlem sonu kasık bandajı konulana kadar devam edildi.)

Grup II: Remifentanil 0.2 µg/kg/dk (Hazırlanan solüsyondan 0.2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonundan işlem sonu kasık bandajı konulana kadar devam edildi.)

Tüm hastaların sedasyonları Ramsey sedasyon skalası (Tablo II) ile ve ağırları Yüz skalası (Şekil 1) ile değerlendirildi.

Her iki grupta remifentanil infüzyonu başladıktan sonra SS \geq 4 olunca girişim yerine prilokain infiltrasyonu yapılarak kardiyak kateterizasyon girişimine izin verildi. Girişim süresince hastaların 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda ve girişim sonunda KAH, SKB, RS, SS, yüz skalası kayıt edildi.

Girişim başladıktan sonra $SS < 4$ olan hastalara, tek doz 0.05 mg/kg intravenöz (iv) midazolam verildi. Midazolam'dan sonra 2 dakika içinde $SS < 4$ olanlara veya $SS \geq 4$ olmasına rağmen yüz skalası ≥ 2 olanlara 1 mg/kg iv ketamin uygulandı.

Kardiyak kateterizasyon işlemi bittikten sonra hastalara kasık bandajı konuldu ve derlenme odasına alındı. Derlenme odasında hastalara 3-4 L/dk nazal oksijen verilerek en az 60 dakika gözlemlendi. Ayılma zamanı, derlenme skalası (DS) ile belirlendi (Tablo III). Girişimden sonra hastaların derlenme skalasının 5 olma, sedasyon skalasının 2 olma zamanı kayıt edildi. Ayrıca 5, 10, 15, 30, 45. ve 60.dakikalarda KAH, SKB, RS, SS, yüz skalası kayıt edildi. Derlenme skalası ≥ 5 ve sedasyon skalası 2 olduğunda hastalar servislerine doktor eşliğinde gönderildi.

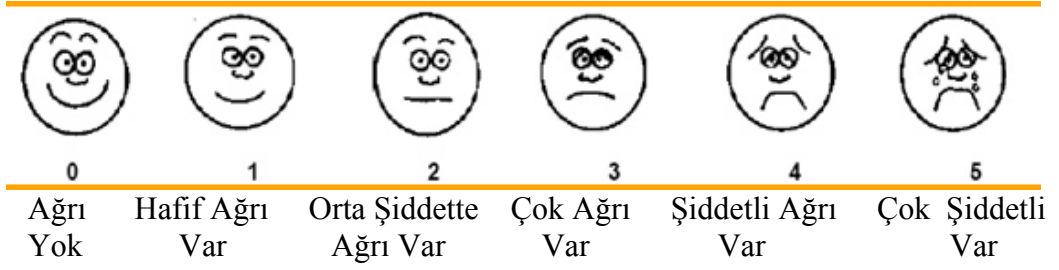
Anestezi süresi, remifentanil infüzyonu başlangıcından, kasık bandajı konulana kadar geçen süre, **girişim süresi** ise, lokal anestezi infiltrasyonu yapılmasıyla kasık bandajı konulana kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Kalp atım hızının bazal değerinin % 20'sinin altına düşmesi bradikardi olarak değerlendirildi, 0.02 mg/kg iv atropin yapılması planlandı.

Sistolik kan basıncının bazal değerinin % 20'sinden düşük olması hipotansiyon olarak değerlendirildi ve remifentanil infüzyonu yarı doza düşürüldü. 2 dk içinde düzelmeyen hipotansiyon tedavisinde efedrin 0.2-0.3 mg/kg iv yapılması planlandı. Yüz skalası < 1 ve sedasyon skalası 5 olmasına rağmen sistolik kan basıncının bazal değerinin % 20'sinden fazla olması hipertansiyon olarak değerlendirildi. Tedavisinde perlinganit 0.5 µg/kg iv yapılması planlandı.

Bradipne ve apne gelişen vakalarda yüz maskesi uygulanarak solunuma yardımcı olunması, gerekirse infüzyonun kesilmesi planlandı. Solunum sayısı; 2-3 yaş: 16-22/dk, 3-5 yaş: 14-20/dk, 6-12yaş: 12-20/dk normal kabul edildi. Bu sayıların altı bradipne olarak değerlendirildi. 15 sn'den daha uzun süren solunuma da apne olarak kabul edildi.

Hastaların bulantı ve kusma skorları; 0 = Öğürme, bulantı ve kusma yok, 1 = öğürme veya bulantı var, kusma yok, 2 = Kusma var ile belirlendi. Bulantı ve kusma skoru 1 olan hastalara 0.1 mg/kg iv metoklopramid, kaşıntısı oluşan hastalara feniraminmaleat yapılacaktı.



Şekil 1: Yüz skalası

Tablo II: Ramsey Sedasyon Skalası

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

Tablo III: Derlenme Skalası

Bilinç	Hava yolu	Motor fonksiyon
3 -Uyanık	1 -Destek ihtiyaç yok	2 -İstekli hareket
2 -Sözlü uyarıya yanıt	0 -Destek ihtiyaç var	1 -İsteksiz hareket
1 -Taktil uyarıya yanıt		0 -Hareketsiz
0 -Cevapsız		

İstatistiksel analiz:

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 13.0 version” programı kullanılarak yapıldı. Ölçümle elde edilen veriler Ortalama \pm SS (standart sapma) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği araştırıldı. Normal dağılım gösteren ölçümle elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen ölçümle elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin zaman içerisindeki değişimlerini analiz için Tekrarlanan Ölçümlü Variyans Analizi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin zaman içerisindeki değişimleri Wilcoxon sıra sayıları işaret testi ile 2 şerli karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Grupların demografik özellikleri:

Gruplar arasında demografik veriler, ASA risk sınıflaması, girişim süresi açısından fark yoktu ($p>0.05$). Anestezi süresi Grup II'de kısa bulundu ($p<0.05$) (Tablo IV).

Tablo IV: Grupların demografik özellikleri, ASA risk sınıflaması, anestezi ve girişim süreleri (ort \pm SS).

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
Yaş (ay)	78.6 \pm 42.0	77.7 \pm 48.5
Cins (K/E)	11/19	14/16
Ağırlık (kg)	23.8 \pm 12.3	21.9 \pm 13.1
Boy (cm)	116 \pm 24.5	108 \pm 30.6
ASA (II/III)	24/6	18/12
Anestezi süresi (dk)	45.5 \pm 12.2	39.4 \pm 15.3*
Girişim süresi (dk)	35.2 \pm 12.1	34.0 \pm 15.0

*: $p<0.05$ Grup I'e göre

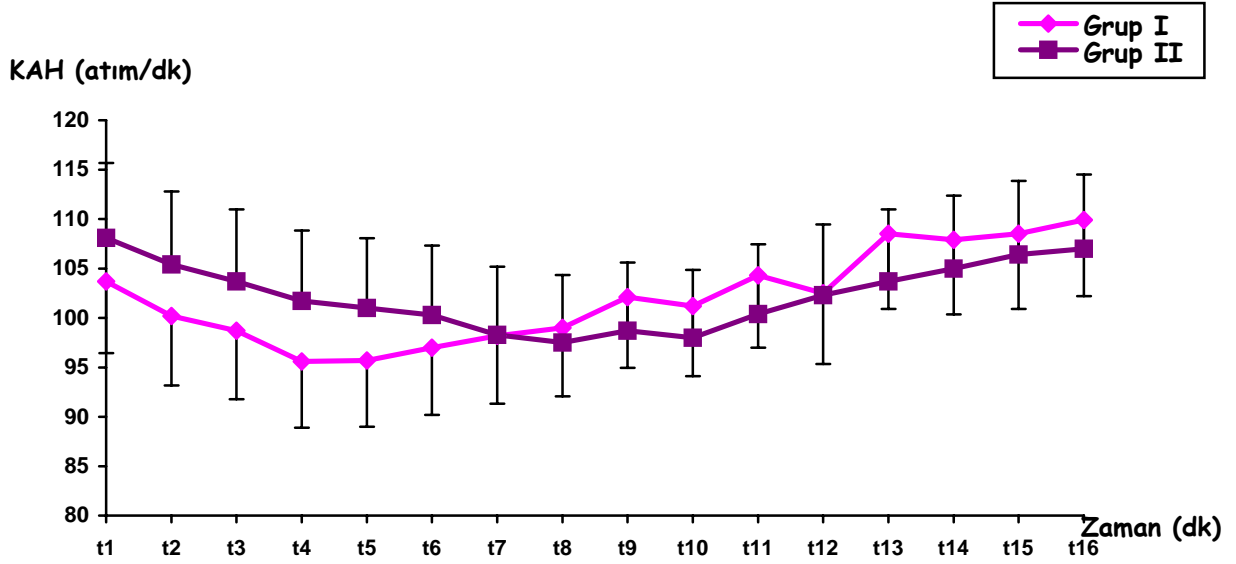
Kalp atım hızı (KAH):

Gruplar arasında kalp atım hızı değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Grup I kendi içinde değerlendirildiğinde; premedikasyondan önce (bazal) kalp atım hızı, midazolamın 5.dk, 10.dk, 30.dk, remifentanilden önce, girişim.5.dk ve girişim.10.dakikasındaki kalp atım hızından daha yüksekti ($p<0.01$). Grup II kendi içinde değerlendirildiğinde; bazal kalp atım hızı, midazolamın 5.dk, 10.dk, 30.dk, remifentanilden önce, girişimin 5.dk, 10.dk, 15.dk, 30.dk, girişimin sonu ve derlenme.5.dk, 10.dk, 15.dk, ve 30. dakikasındaki kalp atım hızından daha yüksekti ($p<0.01$) (Tablo V, Şekil II).

Tablo V: Grupların kalp atım hızları (atım/dk) (ort ± SS)

Kalp atım hızı	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
Premedikasyondan önce	103.7±22.3	108.1±20.9
Midazolam.5.dk	100.2±22.2*	105.4±20.5*
Midazolam.10.dk	98.7±20.9*	103.7±20.8*
Midazolam.30.dk	95.6±19.7*	101.7±20.1*
Remifetanil.önce	95.7±19.6*	101.0±19.6*
Girişim.5.dk	97.0±18.5*	100.3±19.6*
Girişim.10dk	98.2±19*	98.3±19.6*
Girişim.15dk	99±20.5	97.5±19.8*
Girişim.30.dk	102.1±19.4	98.7±19.3*
Girişim sonu	101.2±18.1	98±19.5*
Derlenme.5.dk	104.3±18.4	100.4±19.6*
Derlenme.10.dk	102.5±25.1	102.3±19.4*
Derlenme.15.dk	108.5±20.6	103.7±19.2*
Derlenme.30dk	107.9±20.5	105.0±19.2*
Derlenme.45.dk	108.5±19.5	106.4±18.7
Derlenme.60.dk	109.9±18.8	107.0±18.4

*: $p < 0.01$ premedikasyondan önceki değere göre



Şekil 2: Grupların kalp atım hızları (KAH)

t₁: Bazal

t₂: Midazolam.5.dk

t₃: Midazolam.10.dk

t₄: Midazolam.30.dk

t₅: Remifentanil.önce

t₆: Girişim.5.dk

t₇: Girişim.10.dk

t₈: Girişim.15.dk

t₉: Girişim.30.dk

t₁₀: Girişim.sonu

t₁₁: Derlenme.5.dk

t₁₂: Derlenme.10.dk

t₁₃: Derlenme.15.dk

t₁₄: Derlenme.30.dk

t₁₅: Derlenme.45.dk

t₁₆: Derlenme.60.dk

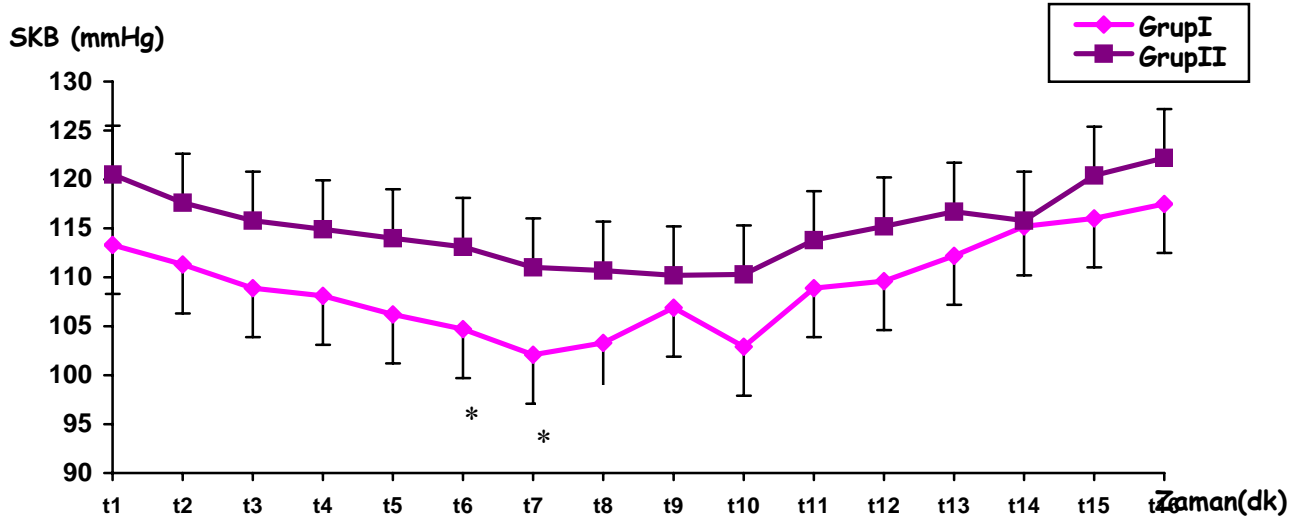
Sistolik kan basınçları (SKB)

SKB değerleri Grup I'de girişimin 5.dk ve 10.dakikalarında Grup II'ye göre daha düşüktü ($p < 0.05$). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde her iki grupta midazolamın 5.dk, 10.dk, 30.dk, remifentanilden önce, girişimin 5.dk, 10.dk, 15.dakikalardaki sistolik kan basıncı bazal değerden daha düşüktü ($p < 0.01$) (Tablo VI, Şekil III)

Tablo VI: Grupların sistolik kan basınçları (SKB) (mmHg) (ort ± SS)

Sistolik kan basıncı	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
Premedikasyondan önce	113.3±20.5	120.5±18.0
Midazolam. 5.dk	111.3±20.7*	117.6±16.4*
Midazolam. 10.dk	108.9±18.49*	115.8±15.94*
Midazolam. 30.dk	108.1±17.3*	114.9±17.3*
Remifentanil.önce	106.2±17.4*	114.0±17.4*
Girişim.5.dk	106.2±17.4*	113.1±16.5*
Girişim.10.dk	102.1±24.4*	111.0±24.6*
Girişim.15.dk	103.3±17.5*	110.7±16.9*
Girişim.30 dk	106.9±20.7	110.2±22.4
Girişim sonu	102.9±16.4	110.3±14.8
Derlenme.5dk	108.9±17.5	113.8±14.2
Derlenme.10dk	109.6±18.7	115.2±13.6
Derlenme.15dk	112.2±20.4	116.7±13.3
Derlenme.30dk	115.2±19.2	115.8±23.2
Derlenme.45dk	116.0±19.1	120.4±12.7
Derlenme.60dk	117.5±16.6	122.2±12.8

* : $p < 0.01$ bazal değere göre



*:p<0.05 Grup II'e göre

Şekil 3: Grupların sistolik kan basınçları (SKB) (ortalama)

t₁: Bazal

t₂: Midazolam.5.dk

t₃: Midazolam.10.dk

t₄: Midazolam.30.dk

t₅: Remifentanil.önce

t₆: Girişim.5.dk

t₇: Girişim.10.dk

t₈: Girişim.15.dk

t₉: Girişim.30.dk

t₁₀: Girişim.sonu

t₁₁: Derlenme.5.dk

t₁₂: Derlenme.10.dk

t₁₃: Derlenme.15.dk

t₁₄: Derlenme.30.dk

t₁₅: Derlenme.45.dk

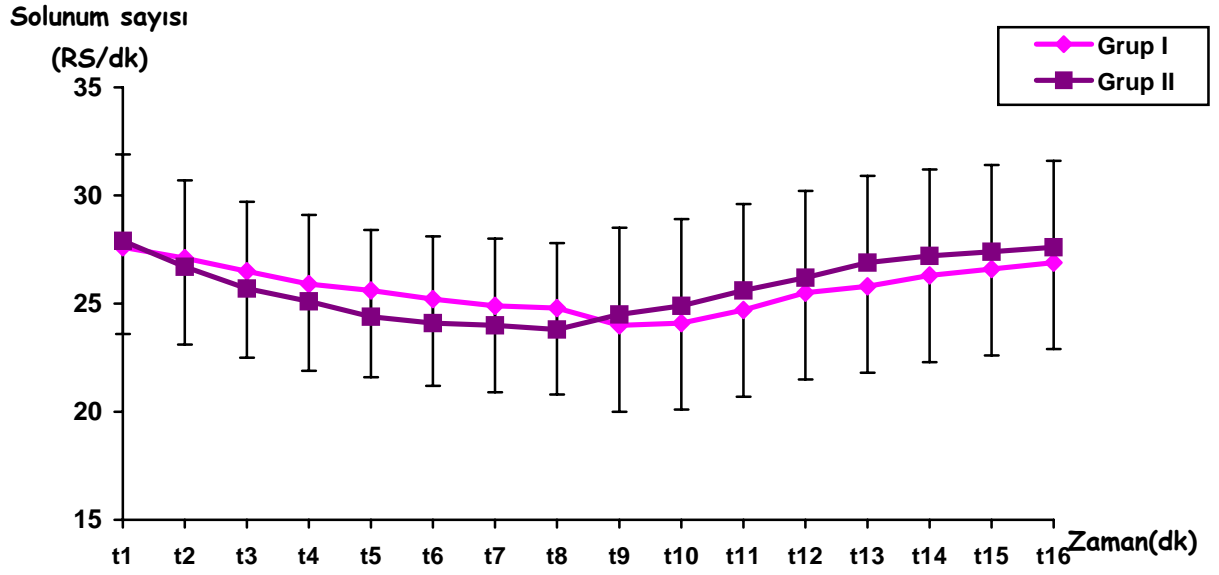
t₁₆: Derlenme.60.dk

Solunum sayıları (RS)

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında solunum sayıları değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da solunum sayısı değerleri yaşlara göre olması gereken değerlerinin altına düşmedi, bradipne veya apne de görülmedi (Tablo VIII, Şekil V).

Tablo VII: Grupların solunum sayıları (RS) (ort ± SS)

Solunum sayısı	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
Premedikasyondan önce	27.6±4.4	27.9±4.4
Midazolam.5.dk	27.1±4.3	26.7±4.6
Midazolam.10.dk	26.5±4.1	25.7±4.6
Midazolam.30.dk	25.9±3.9	25.1±4.3
Remifentanil.önce	25.6±3.9	24.4±4.0
Girişim.5.dk	25.2±3.5	24.1±3.8
Girişim.10.dk	24.9±3.1	24.0±3.8
Girişim.15.dk	24.8±3.2	23.8±3.8
Girişim.30.dk	24± 3.6	24.5± 3.5
Girişim.sonu	24.1± 3.8	24.9± 3.2
Derlenme.5.dk	24.7± 3.4	25.6± 3.3
Derlenme.10.dk	25.5± 3.8	26.2± 3.4
Derlenme.15.dk	25.8± 3.9	26.9± 3.3
Derlenme.30.dk	26.3± 4.0	27.2± 3.4
Derlenme.45.dk	26.6± 4.4	27.4± 3.5
Derlenme.60.dk	26.9± 4.4	27.6± 3.4



Şekil 4: Grupların solunum sayıları (ortalama ± SS)

t₁: Bazal

t₂: Midazolam.5.dk

t₃: Midazolam.10.dk

t₄: Midazolam.30.dk

t₅: Remifentanil.önce

t₆: Girişim.5.dk

t₇: Girişim.10.dk

t₈: Girişim.15.dk

t₉: Girişim.30.dk

t₁₀: Girişim.sonu

t₁₁: Derlenme.5.dk

t₁₂: Derlenme.10.dk

t₁₃: Derlenme.15.dk

t₁₄: Derlenme.30.dk

t₁₅: Derlenme.45.dk

t₁₆: Derlenme.60.dk

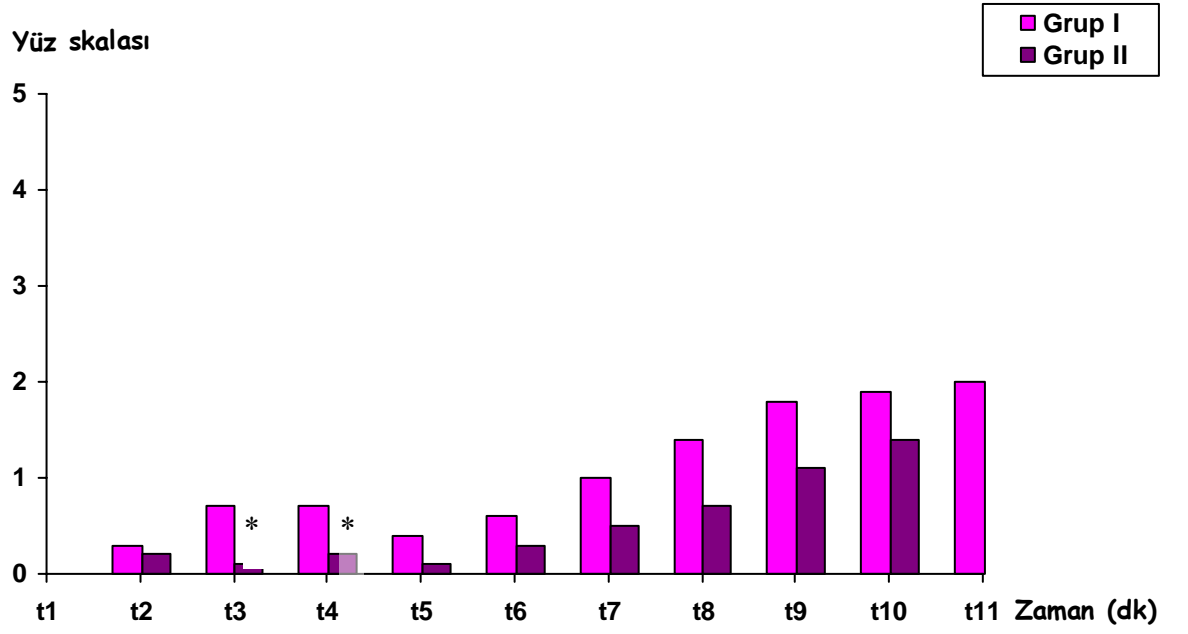
Yüz skalası

Yüz skalaları değerlendirildiğinde; girişimin 15. ve 30.dakikalarında yüz skalası, Grup II’de Grup I’e göre düşüktü ($p<0.05$) (Tablo IX, Şekil VI).

Tablo VIII: Grupların yüz skalası (ort ± SS)

Yüz skalası	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
Girişim.5.dk	0.0±0.1	0.3±0.1
Girişim.10.dk	0.3±0.5	0.2±0.4
Girişim.15.dk	0.7±0.6	0.1±0.4*
Girişim.30.dk	0.7±0.8	0.2±0.4*
Girişim.sonu	0.4±0.5	0.1±0.3
Derlenme.5.dk	0.6±0.6	0.3±0.5
Derlenme.10.dk	1.0±0.7	0.5±0.6
Derlenme.15.dk	1.4±0.7	0.7±0.6
Derlenme.30.dk	1.8±0.6	1.1±0.6
Derlenme.45.dk	1.9±0.6	1.4±0.6
Derlenme.60.dk	2.0±0.5	1.6±0.7

*: $p<0.05$ Grup I’e göre



Şekil 5: Grupların yüz skalası.

t₁: Girişim.5.dk

t₂: Girişim.10.dk

t₃: Girişim.15.dk

t₄: Girişim.30.dk

t₅: Girişim.sonu

t₆: Derlenme.5.dk

t₇: Derlenme.10.dk

t₈: Derlenme.15.dk

t₉: Derlenme.30.dk

t₁₀: Derlenme.45.dk

t₁₁: Derlenme.60.dk

Sedasyon skalası (SS) ve derlenme skalası (DS):

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında; SS'nin 4 olma zamanı, derlenmede SS'nin 2 olma zamanı ve DS'nin 5 olma zamanı Grup II'de daha kısaydı ($p<0.05$).

Tablo IX: Grupların sedasyon skalasının (SS) 4 olma zamanı, derlenmede sedasyon skalasının 2 olma zamanı, derlenme skalasının (DS) 5 olma zamanı (ort \pm SS)

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
SS'nin 4 olma zamanı (dk)	10.3 \pm 0.4	5.3 \pm 0.1*
Derlenmede SS'nin 2 olma zamanı (dk)	6.5 \pm 0.7	3.8 \pm 0.3*
DS'nin 5 olma zamanı (dk)	6.8 \pm 0.8	4.1 \pm 0.3*

*: $p<0.05$ Grup I'e göre.

Ek ilaç:

Grup I'de ek midazolama ihtiyaç duyan hasta sayısı Grup II'ye göre fazlaydı ($p<0.05$). Yine Grup I'de ek ilaç gerekmeyen hasta sayısı Grup II'e göre azdı ($p<0.05$).

Tablo X: Gruplarda ek ilaç kullanılan hasta sayıları (n)

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
Midazolam	10*	2
Midazolam+Ketamin	5	1
Ek ilaç gerekmeyenler	15*	27

*: $p<0.05$ Grup II'e göre.

TARTIŞMA

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında güvenliğin ön koşulu; hastanın tıbbi durumunu önceden değerlendirmek, yapılacak girişimin özelliklerini bilmek ve ekip gereksinimini ameliyathane içindeki anestezi yaklaşımı ile eşdeğer görmektir. Ameliyathanedeki ile aynı kalitede klinik bakım ve izlem koşullarını sağlamak için; bir yandan özel tasarımı, daha küçük anestezi ve izlem cihazları kullanılmalı, diğer yandan da morbiditesi daha az ve hızlı derlenmeyi sağlayan farmakolojik ajanlar tercih edilmelidir⁽³⁾.

Günümüzde konjenital kalp hastalığı olan çocukların çoğunda EKO gibi noninvaziv teknikler ile tam bir değerlendirme yapılması artık mümkün olabilmekte ise de daha ileri hemodinamik ve anatomik değerlendirmenin istendiği çocuklarda kateterizasyon uygulanmaktadır. Bu girişimler, tanısız amaçla uygulanan diagnostik tipte, ya da tedaviye yönelik girişimsel tiptedir⁽⁹⁸⁾. Bununla birlikte kardiyak kateterizasyon uygulanacak hastaların anestezisinin sağlanmasında da çeşitli anestezi tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır⁽⁹⁹⁾.

Ağrılı girişim uygulanacak pediyatrik hastaların yönetiminde; ağrı ve anksiyetenin ortadan kaldırılması temel unsurdur. Bu amaçla kullanılacak farmakolojik ajan ya da ajanların kombinasyonları kolay uygulanabilmeli, ilaç etkisinin başlangıcı hızlı olmalı, etkili ve güvenli bir analjezi olanağı sağlamalı, hava yolu ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmamalı, hızlı ve yumuşak derlenme sağlamalıdır

Kardiyak kateterizasyondaki anestezi yönetimi çocuklarda erişkine kıyasla çok daha zor olabilir. Bu hastaların yaşı prematürden daha üst yaş gruplarına kadar geniş bir aralığı kapsamaktadır. Kalpteki sorunlar; atrial septal defekt gibi göreceli basit ya da hipoplastik sol kalp sendromu gibi oldukça kompleks doğumsal anomalileri içeren çok farklı patolojiler olabilir. Birden fazla şant ve derin siyanoz bulunabilir⁽⁴⁾.

Kardiyak kateterizasyon; konjenital kalp hastalığı bulunan hastalarda hemodinamik değerlendirme veya anatomik tanımlamalar amacıyla yapılmaktadır. Hemodinami ve şant ölçümlerinin doğru bir şekilde yapılabilmesi için hastada stabil hemodinami ile, spontan solunum korunmalı ve hastanın erken derlenmesi sağlanmalıdır. Girişim süresince pediyatrik hasta hareketsiz olmalıdır. Hareket

anjioğrafının kalitesini düşürebilir, radyasyona maruz kalmayı ve vasküler travma riskini arttırabilir^(1,27).

Kardiyak kateterizasyon ve girişimsel kardiyolojik işlem gerektiren çocuklarda intrakardiyak şant, kalp yetmezliği, aritmiler, paradoksal emboli riski bulunabilir. Anestezi yönetimi seçiminde bu özelliklere ek olarak, işlemde elde edilecek hemodinamik ve oksijenasyona ilişkin sonuçlara göre cerrahi endikasyon belirleneceğinden, sonuçların anestezik ilaçlardan etkilenmemesine özen gösterilmelidir⁽¹⁰⁰⁾.

Propofol, midazolam, ketamin gibi iv ajanlar sedasyon ve genel anestezi için pediyatrik kardiyak kateterizasyonda kullanılmaktadır⁽¹⁰¹⁾. Gozal ve ark.⁽²⁾ yaptıkları çalışmada; intrakardiyak şantı olan 18 ay-9 yaş arasında 15 hastada kardiyak kateterizasyonda propofol infüzyonu kullanarak bu ilacın kardiyak ve pulmoner dolaşıma etkilerini araştırmışlardır. Fentanil 1 µg/kg iv verildikten sonra, hastaların girişim için kasık bölgesi hazırlanana kadar 1-2 mg/kg propofol titre edilerek uygulanmış ve girişim süresince de propofol 100 µg/kg/dk infüzyon olarak verilmiş. Hiçbir hastada oksijen saturasyonunun düşmesinden dolayı destekleyici oksijen tedavisine ihtiyaç duyulmadığını, infüzyon süresi boyunca ölçülen tüm basınçlar düşüş eğiliminde olduğunu fakat bu basınçları propofol infüzyonu kesildikten sonraki basınçlarla kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadığını, pulmoner ve sistemik kan akımlarını değiştirmedini göstermişlerdir. İnfüzyon kesildikten ortalama 4 dk sonra hastalar taktik uyarılara cevap vermişlerdir. Propofol infüzyonunun ancak analjezik dozlarda fentanille kombine edilerek intrakardiyak şantı olan çocuklarda kullanılabileceğini bildirmişlerdir

Propofol pediyatrik kardiyak kateterizasyonda hızlı uyanma ve yumuşak indüksiyon nedeniyle önerilmektedir. Fakat propofol infüzyonunun potansiyel dezavantajı, subanestezik plazma konsantrasyonlarında analjezi sağlayamamasıdır ki, bu da pek çok hastada kasık bölgesine lokal anestezi yapılırken hastanın hareketlenmesine neden olur⁽¹⁰²⁾. Ayrıca respiratuar depresyondan dolayı solunum desteğine ihtiyaç duyulabilir. Propofolün tek başına veya kombine kullanımı; arteriyel basınç, kalp debisi, kalp atım hacmi ve sistemik vasküler rezistansta (SVR) önemli derecede azalmaya neden olduğu, doza bağlı durumlarda myokardiyal kasılmayı

azalttığı ve ciddi kardiyak anomalileri olan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir^(5,103,104).

Öklü ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ kardiyak kateterizasyon uygulanacak, yaşları 1 ay ile 13 yaş arasında olan 41 hastayı intrakardiyak şanti olmayanlar, sağdan-sola şanti ve soldan-sağa şanti olanlar olmak üzere 3 gruba ayırarak, hastalara rastgele ketamin 50-75 µg/kg/dk ve propofol 100-200 µg/kg/dk infüzyon vermişlerdir. Bu ilaçların pulmoner ve sistemik dolaşım üzerine etkilerini karşılaştırmışlar; propofolün tüm hastalarda ortalama arter basıncını (OAB) ve SVR azalttığını göstermişlerdir. Sistemik kan akımını (Qs) arttırdığını fakat pulmoner vasküler rezistansa (PVR) ve pulmoner kan akımına (Qp) hiçbir etkisi olmadığını, sonuç olarak Qp/Qs oranının azaltarak sağdan-sola şanti olan hastalarda siyanozu arttırdığını bildirmişlerdir. Ketamin ise bütün hastalarda OAB'ni arttırdığını fakat kalp hızını, ortalama pulmoner basıncı, PVR, SVR, ve Qp/Qs oranını etkilemediğini bildirmişlerdir. Fakat ilaçların derlenme zamanı üzerine etkisini rapor etmemişlerdir.

Ketamin, mükemmel bir sedasyon ve analjezi sağlaması, hava yolu reflekslerini koruması açısından pediatrik kardiyak kateterizasyonda sıklıkla kullanılan bir anestezi ajandır. Bunun yanında, hastaların ayılma zamanını uzatması, deliryum, taşikardi, hipertansiyon gibi yan etkilerinin olması sınırlamaktadır⁽¹⁰²⁾. Ketamin sempatik stimülasyona neden olarak salivasyona ve kötü rüyalara neden olabilir. Oksijen tüketimini (VO₂) artırır ve bu da VO₂'nin ölçülmediği durumlarda ciddi hemodinamik hesaplama hatalarına neden olur. Pulmoner arter basıncı (PAB) ve VO₂'i arttırdığı için, PAB'ı yüksek olan hastalarda ketaminin kullanımı risklidir⁽¹⁰⁶⁾.

Midazolam sedasyon için tek ajan olarak kullanıldığında etkili olduğu gösterilmesine rağmen, yüksek dozlarda uygulanması solunum depresyonuna neden olabilir. Midazolamın ketamin ile birlikte kullanımı sonucu; analjezinin hızlı başlaması, disforik reaksiyon görülme sıklığının azalması, amnezi ve işlem sırasında daha az midazolam uygulanması sonucu daha az solunum depresyonu riski görülmektedir^(107,108). Benzodiazepinler analjezi sağlayamazlar, bu nedenle ağrılı vakalarda midazolam sıklıkla opioidlerle kullanılan bir ajandır^(109,110).

Kayacan ve ark.⁽¹¹¹⁾ kardiyak kateterizasyon uyguladıkları, yaşları 6-168 ay arası toplam 31 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; bir gruba midazolam 0.05 mg/kg iv + fentanil 2-3 µg/kg iv diğer gruba midazolam 0.05 mg/kg iv + ketamin 1.5-2 mg/kg iv

vermişler. İşlem süresi boyunca gerektiğinde midazolam 0.05 mg/kg iv ve fentanil 1 µg/kg iv veya ketamin 0.5-1 mg/kg iv verilmiş. Midazolam + fentanil grubunda daha fazla midazolama gerek duyulduğunu ve bunun da solunum depresyonunu ve apneye yol açtığını, midazolam + ketamin grubunda ise sekresyon artışı ve kusmanın daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda sedasyon için kullanımı gittikçe artan selektif alfa-2 adrenerjik agonist olan deksmedetomidin, solunum depresyonuna yol açmadan selektif, analjezik ve anksiyolitik özelliklere sahiptir. Bu özellikleri deksmedetomidinin kardiyak kateterizasyonda uygun bir sedatif ajan olarak kullanılmasını desteklemektedir. Tosun ve ark.⁽¹¹²⁾ kardiyak kateterizasyon uygulanacak 44 siyanotik pediatrik hastayı iki gruba ayırarak; bir gruba indüksiyonda 10 dk 1 µg/kg/dk deksmedetomidin + 1 mg/kg yükleme dozu ketamin, idamede 0.7 µg/kg/saat deksmedetomidin + 1mg/kg/saat ketamin diğer gruba 1 mg/kg propofol + 1 mg/kg ketamin yükleme dozu uygulamasının ardında 100 µg/kg/dk propofol + 1 mg/kg/saat ketamin infüzyon vermişlerdir. Deksmetomidin + ketamin grubunda hastaların ayılma zamanının anlamlı olarak uzadığını, yeterli sedasyon ve analjezi seviyesi sağlanmadığını, daha fazla ketamin ihtiyacı ve bradikardinin olduğunu bildirmişlerdir. Deksmetomidin geçici hipertansiyon veya hipotansiyon ataklarına yol açarak kan basıncında dalgalanmalara neden olabilir. Ayrıca atriyal veya ventriküler kökenli aritmilere, kalp bloklarına ve hatta sinus arrestine de yol açabilir⁽¹¹³⁾.

Munro ve ark.⁽¹¹⁴⁾ çalışmasında; 3 ay ile 10 yaş arasında toplam 20 çocukta diagnostik ve girişimsel kardiyak kateterizasyon işleminde sedasyon için deksmedetomidin kullandıklarını bildirmişlerdir. Premedikasyonu oral 0.75 mg/kg midazolamla sağladıktan 20 dk. sonra hastaların tümüne deksmedetomidin 1µg/kg yükleme dozunu takiben 10.dakikada 1µg/kg/saat infüzyon uygulanmış. Çocukların hareketliliği ve yetersiz sedasyonları 1mg/kg ek doz propofol ile sağlanmış. Hiçbir hastaya hipertansiyon veya bradikardi tedavisi gerekmemiş. Fakat sadece 8 hastada sedasyon için deksmedetomidin yeterli olmuş, geri kalan 12 hastada propofol kullanmak zorunda kaldıklarını ve bu 12 hastanın 5'inde kasık bölgesine lokal infiltrasyon veya damar girişimi esnasında hareketlenme görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastaların ayılma zamanları bu çalışmada kayıt edilmemiştir.

Kısa etkili iv narkotik ajanlardan alfentanil ve remifentanil kardiyak kateterizasyon uygulanacak, spontan soluyan çocuklarda analjezi ve sedasyon amaçlı kullanılmıştır. Bu ajanlar genelde iyi hemodinamik stabilite sağlarlar. Fakat respiratuar depresyon (apne ve hava yolu obstrüksiyonu), kusma gibi istenmeyen etkiler açısından dikkatli olunmalıdır⁽¹⁰⁾.

Rautiainen'nin yapmış olduğu çalışmada; kromozom veya multipl anomalisi olmayan, hepatik ve renal disfonksiyonu bulunmayan kardiyak kateterizasyon uygulanacak, yaşları 1-17 ay arasında olan toplam 14 hastaya sedasyon için alfentanil infüzyonu uygulanmış. İndüksiyonda uygun sedasyonu sağlamak için artan dozlarda 3-5 µg/kg alfentanil 2-3 dakikada bir bolus, idamede ise 30 µg/kg/saatten infüzyon verilmiş. Asiyantotik hastaların indüksiyon dozu 28 ± 8 µg/kg, siyanotik hastaların indüksiyon dozu 21 ± 6 µg/kg olarak bulunmuş. Alfentanilin plazma klirensi asiyantotik hastalarda 7.9 ± 2.0 ml/kg/dk, siyanotik hastalarda 5.5 ± 1.8 ml/kg/dk olduğu tespit edilmiştir. Alfentanilin siyanotik hastalardaki azalmış plazma klirensinin büyük ihtimalle bu hastaların sedasyonunun daha düşük dozlarda sağlanmalarından kaynaklandığı bildirilmiştir⁽¹¹⁰⁾. Alfentanilin yarı ömrü infüzyon süresine bağlı olarak değişir. İnfüzyon süresinin uzaması alfentanilin yarı ömrünü uzatır. Plazma klirensi çok yavaştır (3-8 ml/dk/kg). Yaklaşık % 90'ı karaciğerden metabolize olduğu için karaciğer hastalığında klirensi azalır⁽¹¹⁵⁾.

Remifentanil; yeni ve potent bir selektif µ-opioid reseptör agonistidir. Non-spesifik plazma ve doku esterazlarınca metabolize olması çok kısa bir eliminasyon yarı ömrüne neden olur. Stabil hemodinamiği, etkisinin sonlanmasının infüzyon süresinden bağımsız ve hızlı olması nedeniyle pediatrik kardiyak kateterizasyonda kullanılabilir⁽⁵⁾. Kardiyak kateterizasyon girişimi yapılacak çocukların çoğu renal ve hepatik disfonksiyona sahip problemlili çocuklardır. Bu problemler intravenöz anestezi ilaçların metabolize olmasına ve vücuttan atılmasına engel olurlar. Bu noktada diğer ilaçlara kıyasla remifentanil çok daha iyi avantaj sağlar, çünkü bu ilaç plazma esterazları ile hızlı bir şekilde metabolize olur. Yarılanma ömrü yaklaşık 4 dk olmasından dolayı infüzyonun bitiminden hemen sonra ilacın etkileri çok çabuk kaybolur⁽¹¹⁶⁾.

Yapılan literatür araştırmalarında; pediatrik kardiyak kateterizasyonda remifentanilin etkinliğini araştıran sadece bir çalışma bulunmuştur. Dönmez ve ark.⁽⁵⁾ pediatrik kardiyak kateterizasyonda 0.1µg/kg/dk remifentanil infüzyonu kullanarak

çocuklarda sedasyon ve hemodinami üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında; 12 ay ile 12 yaş arasında toplam 55 hastaya kateterizasyon girişiminden 60 dk önce hidroksizin (Atarax) + 0.5 mg/kg midazolam karışımını oral vererek premedike etmişlerdir. Tüm hastalara, girişim yapılacak odaya alındıktan sonra 0.1 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu başladıklarını, infüzyonun 15.dk'da girişim uygulanacak kasık bölgesine lokal anestezi infiltrasyonu yaptıklarını bildirmişlerdir. Kalp atım hızı ve sistolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da gruplar arasında kalp atım hızı değerleri arasında bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup içi değerlendirmelerde, Grup I kendi içinde değerlendirildiğinde; midazolam.5.dk, 10.dk, 30.dk, remifentanilden önce, girişim.5.dk ve 10.dakikasındaki kalp atım hızı, bazal kalp atım hızına göre daha düşüktü ($p<0.01$). Grup II'de ise; midazolam.5.dk, 10.dk, 30.dk, remifentanilden önce, girişim.5.dk ve 10.dk, 15.dk, 30.dk, girişimin sonu ve derlenme 5.dk, 10.dk, 15.dk, ve 30.dakikasındaki kalp atım hızı, bazal kalp atım hızına göre daha düşüktü ($p<0.01$).

Çalışmamızda sistolik kan basıncı değerleri Grup I'de girişimin 5.dk ve 10.dakikalarında Grup II'ye göre daha düşüktü ($p<0.05$). Bunu, Grup I'de yeterli sedasyonun sağlanamamasından dolayı ek midazolam yapılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; her iki grupta midazolam. 5.dk, 10.dk, 30.dk, remifentanilden önce, girişim. 5.dk, 10.dk, 15. dakikalardaki sistolik kan basıncı, bazal değerden daha düşüktü ($p<0.01$). Çalışmamızda Grup II'de 2 hastada hipotansiyon görüldü, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu hastalarda remifentanil infüzyon dozu yarıya indirildi, ek ilaç tedavisine ihtiyaç duyulmadı.

Remifentanil infüzyonu stresli durumlarda mükemmel bir hemodinamik stabilize sağlar. Fakat tüm opioidlerde görülen, respiratuar depresyon, kas rijitidesi, bulantı, kusma ve kaşıntı gibi yan etkiler bu ilaçta da görülür. Respiratuar depresyon opioidlerin doza bağlı yan etkilerinden en sık görülenidir. Küçük dozlarda artışlarda verildiğinde bile nefes tutma vakaları rapor edilmiştir⁽¹¹⁷⁾.

Dönmez ve ark.⁽⁵⁾ 0.1 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu kullanarak yaptıkları çalışmada; solunum sayısında anlamlı değişiklik olmadığını, yeterli sedasyon sağlayamadıkları 3 hastaya bolus remifentanil dozu uygulandığını ve bunun da hastalarda geçici apneyi ortaya çıkardığını, bu 3 hastada yardımcı solunum yüz maskesi kullanmaya ihtiyaç duyulduğu ve infüzyonun devamının kesildiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gruplar arasında solunum sayıları değerleri benzerdir ($p>0.05$). Solunum sayısı değerleri, yaşlara göre beklenen değerlerin altına düşmedi, bradipne veya apne de görülmedi.

Literatür taramamızda, pediyatrik kardiyak kateterizasyon uygulamalarında hastaların ağrı değerlendirilmesine ait çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda yüz skalaları değerlendirildiğinde; girişimin 15. ve 30. dakikalarında Grup II'de Grup I'e göre düşüktü ($p<0.05$). Her iki grupta yüz skalası değerlerinin ortalaması 2'nin üzerine çıkmadı ve hastalara girişim sonrası analjezik uygulaması yapılmadı. Remifentanilin çok kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahip olmasından dolayı, remifentanil infüzyonunun potansiyel dezavantajı ağırlı girişimlerden sonra rezidüel analjezik etkinin kısa sürmesidir. Biz çalışmamızda bu sorunu, remifentanilin analjezik etkisine ek olarak girişim yerine lokal anestezi uygulaması ile çözümledik.

Kardiyak anomalisi olan çocuklar, anestezi ajanlara karşı oldukça hassas olduklarından dolayı, kardiyak kateterizasyon girişimlerinde temel amaç; en az dozda ilaç vererek güvenilirliği, rahatı ve erken derlenmeyi sağlamak olmalıdır. İlaç dozunun azaltılmasıyla hem ayılma zamanı kısalmış, hem de respiratuar ve kardiyak yan etki insidansı azalmış olur⁽⁵⁾.

Singh ve ark.⁽¹¹⁸⁾ girişimsel kardiyak kateterizasyon uyguladıkları 107 pediyatrik hastada yaptıkları çalışmada; tüm hastaları 1 mg/kg ketamin yükleme dozunu takiben 50-75 µg/kg/dk infüzyon ile sedatize etmişler. Ketamin ile sedatize edilen bu hastaların ortalama ayılma zamanını 11.2 ± 1.0 dk olarak rapor etmişlerdir. Levobic S. ve arkadaşları 7 ay ve 6 yaşları arasında 20 pediyatri hastasında yaptıkları kardiyak kateterizasyonda, sedasyon için propofol ve ketamin kullanmışlar. Hastaları iki gruba ayırarak 10 hastaya indüksiyonda; fentanil 1 µg/kg iv ardından 0.5 mg/kg propofol yükleme dozunu 1 dakikada titre ederek vermişler ve yeterli sedasyon sağlayıncaya kadar yine aynı dozda propofölü 1 dk gidecek şekilde tekrarlamışlar. İdamede saatlik propofol dozunu indüksiyon dozunun 3 katı olarak vermişler. Diğer 10 hastaya 2 mg/kg ketamin yükleme dozunun ardından 2 µg/kg/saat infüzyon ve gelişebilecek deliryum tablosunu önlemek için saatte bir 0.02 mg/kg iv midazolam vermişler. Ayılma zamanının; propofol grubunda 24 ± 19 dk, ketamin grubunda 139 ± 87 dk olduğunu, ketamin alan hastaların uyanmasının gecikmesine midazolamın etkisinin, ketaminin

sedatif etkisini arttırarak veya metabolizmasını geciktirerek oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Abu-Shahwan ve ark.⁽¹¹⁹⁾ yaptıkları çalışmada; gastrointestinal endoskopide 1-7 yaşları arasındaki 42 hastaya sedasyon için remifentanil ve propofol infüzyonu vermişler. Tüm hastalara propofol 1mg/kg iv yükleme dozunu takiben eş zamanlı olarak propofol 80 µg/kg/dk ve remifentanil 0.1 µg/kg/dk infüzyon verilmiş. Hastalara nazal kanülle oksijen verilmiş ve işlem başladıktan 5 dk sonra propofol dozu 50 µg/kg/dk'a düşürülmüş. Bütün hastaların remifentanil ve propofol infüzyonu kesildikten 10 dakika sonra uyandıklarını bildirmişlerdir. Tsui ve ark.⁽¹²⁰⁾ manyetik rezonansla görüntüleme yapılacak, 26 günlük ve 11 yaşları arasında toplam 56 hastaya remifentanil ve propofol infüzyonu kullanmışlar. Bütün hastalara işleme başlanacağı zaman enjektörde hazırladıkları; remifentanil 10 µg/ml + propofol 10 mg/ml karışımından infüzyon uygulamışlar. Fakat ilaçların hangi dozlarda verildiğini rapor etmemişlerdir. Ortalama infüzyon dozunu; remifentanilin 0.06 µg/kg/dk, propofolün 60 mg/kg/dk olarak göstermişler. Hastaların ayılma zamanı ortalama 8.9 dk, derlenme odasından ayrılma zamanı da 28.2 dk olduğunu bildirmişlerdir.

Akin ve ark.⁽¹²¹⁾; kardiyak kateterizasyon uygulanan, yaşları 3 ay ile 13 yaş arasında olan 60 hastada propofol ve propofol + ketamin karışımının, sedasyon seviyesi, ayılma zamanı, hemodinami üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Propofol 5 mg/ml ve ketamin 1 mg/ml'lik konsantrasyonlarda olacak şekilde % 5'lik dekstroz içinde sulandırılmış. Hastalar rastgele iki gruba ayrılarak her iki gruba fentanil 1µg/kg/dk iv + propofol 1.5 mg/kg iv verildikten sonra girişim bölgesine % 1'lik lidokain yapılmış. İlaçları bilmeyen anestezi uzmanı tarafından bir gruba 0.5 ml/kg ketamin iv, diğer gruba 0.5 ml/kg % 5'lik glukoz iv verilmiş. Kan basıncı ve kalp atım hızı anlamlı olarak propofol grubunda az bulunmuş. Ek propofol doz sayısı ketamin grubunda daha düşük bulunmuş ve bu grubun sadece 3 hastası ek fentanil ihtiyacı duyarken, propofol grubunun 19 hastası ek fentanil gereksinimi duymuş. Ayılma zamanı ketamin grubunda ortalama 6.56 ± 2.7 dk iken, propofol grubunda 6.76 ± 3.84 dk bulunmuş. Propofolün kardiyorespiratuar depresif etkilerinden dolayı kardiyak kateterizasyon uygulanan hastalarda tek ajan olarak kullanımını sınırlandırdığını, ketaminin propofol ile kombine kullanımı onu daha düşük dozda verilmesine bu da ayılma zamanının kısalmasına ve istem dışı yapılan hareketlerin önlenmesine neden olacağını bildirmişlerdir.

Dönmez ve ark.⁽⁵⁾; pediyatrik kardiyak kateterizasyon uygulanan 55 hastaya 0.1 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu 15 dakika verildikten sonra girişime başlanıldığını ve bu hastaların 23'ünde remifentanil infüzyonu yeterli düzeyde sedasyon sağladığını bildirmişlerdir. Geri kalan 32 hastanın 18'ne midazolam, 14'ne midazolam + ketamin ek ilaç olarak uygulamışlardır. Ayılma zamanını (derlenme skalası ≥ 5 'de) 2.05 ± 2.32 dk göstermişlerdir. Fakat ayılma zamanını, ek midazolam alanların 4.25 ± 3.95 dk ve midazolam + ketamin alanların ise 4.08 ± 3.40 dk olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda remifentanil infüzyonu başladıktan sonra SS'nin 4 olma zamanı; Grup I'de 10.3 ± 0.4 dk iken, Grup II'de 5.3 ± 0.1 dakika idi. Yani Grup II'nin girişime başlama süresi Grup I'e göre daha kısaydı ($p < 0.05$). Biz bunu, Grup II'de daha yüksek dozda remifentanil infüzyonu verilmesinden dolayı istenilen sedasyon düzeyine daha kısa sürede ulaşılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yine anestezi süresi de Grup II'de 39.4 ± 15.3 dk, Grup I'de 45.5 ± 12.2 dk olmak üzere Grup II'de daha kısaydı ($p < 0.05$). Bunu da, Grup II'de girişime başlama süresinin daha kısa olmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Remifentanil kesildikten sonra derlenmede SS'nin 2 olma zamanı Grup I'de 6.5 ± 0.7 dk, Grup II'de 3.8 ± 0.3 dk ve DS'nin 5 olma zamanı Grup I'de 6.8 ± 0.8 dk, Grup II'de 4.1 ± 0.3 dk olmak üzere Grup II'de Grup I'e göre kısaydı ($p < 0.05$). Çalışmamızda, Grup II'de yeterli sedasyon ve cerrahi konfor sağlandığı için ek ilaç verilmesi gerekmediğinden daha hızlı uyanma ve derlenmenin sağlandığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda Grup I'de 10 hastaya, Grup II'de 2 hastaya midazolam verilmesi gerekti ($p < 0.05$). Grup I'de 5 hasta, Grup II'de 1 hastanın midazolam + ketamin ihtiyacı oldu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup I'de 15 ve Grup II'de 27 hastanın ek midazolam ihtiyacı olmadı ($p < 0.05$).

Sonuç olarak: Pediyatrik kardiyak kateterizasyon yapılan olgularda sedasyon için kullandığımız 0.2 µg/kg/dk remifentanil infüzyon dozunun, 0.1 µg/kg/dk infüzyon dozuna göre hemodinamik stabiliteyi daha iyi korurken girişime erken başlanmasını sağladığını, anestezi süresini kısalttığını ve girişim sonrası da derlenmeyi hızlandırdığını gözlemledik.

Pediyatrik kardiyak kateterizasyon uygulanacak 2 yaş üzerindeki olgularda; 0.2 µg/kg/dk remifentanil dozunun, pediyatrik kardiyak kateterizasyon işlemlerinde güvenle kullanılabileceğini dşnmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Stensrud PE. Anesthesia at remote locations. In: Miller's Anesthesia sixth edition, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 2: 2650-2651.
2. Gozal D, Rein AJ, Nir A, Gozal Y. Propofol does not modify the hemodynamic status of children with intracardiac shunts undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 488-490.
3. Russell GB. Alternate-site anaesthesia: balancing patient care, finances, and entrepreneurial spirit. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1999; 12: 403.
4. Stensrud PE. Anesthesia at remote locations. In: Miller's Anesthesia sixth edition, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 2: 2639-2652.
5. Dönmez A, Kizilkan A, Berksun H, Varan B, Kürşat T. One center's experience with remifentanil infusion for pediatric cardiac catheterization. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2001; 15: 736-739.
6. Keane JF, Lock JE. Manuel techniques of cardiac catheterization: vessel entry and catheter manipulation. In Lock JE, Keane JF, Fellows KE (Eds), *Diagnostic and Interventional Catheterization in Congenital Heart Disease*. Boston Martinu Nijhoff Publishing, 1987; 11-31.
7. Andropoulos DB, Stayer SA. An anesthesiologist for all pediatric cardiac catheterizations: luxury or necessity? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2003; 17: 683-685.
8. Güler T. Pediatrik kardiyak kateterizasyon ve anjiyografide anestezi. *Çukurova Üniversitesi Arşiv* 2000; 75-104.
9. Rubio-Alvarez V, Limon R, Soni J. Intracardiac valvulotomy by means of a catheter. *Arch Inst Cardiol Mex* 1953; 23: 183-192.
10. Philip D, Holtby A, Holtby HM. Anesthesia for the cardiac catheterization laboratory. *Anesthesia for Congenital Heart Disease* 2005; 407-423.
11. Bahran DAN. Anaesthesia for Angiocardiography. *Anaesthesia* 1953; 8: 191-193.
12. Smith C. Sedation of children for cardiac catheterization with an atretic mixture. *Can Anaesth Soc J* 1958; 5: 35-40.

13. Rashkind WJ, Miller WW. Transposition of the great arteries. Results of palliation by balloon atrioseptostomy in thirty-one infants. *Circulation* 1968; 38: 453-462.
14. Grifka RG. Transcatheter intervention for the treatment of congenital cardiac defects. *Texas Heart Inst J* 1997; 24: 293-300.
15. Rao PS. Interventional pediatric cardiology: state of the art and future directions. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 107-124.
16. Vischoff D, Limoges P. Outpatient Anesthesia. In: *Pediatric Anesthesia Principles & Practice*. Bissonnette B, Dalens BJ (Eds). Newyork Mc Graw-Hill Companies 2002; 600: 614.
17. Marx GR. Sedation and monitoring for cardiac procedures. In: *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Allen HD; Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (Eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001:275-317.
18. Nihill MR. Catheterization and Angiography. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Second Edition. Garson A, Bricker JT, Fisher D, Neish SR (Eds). Williams & Wilkins 1990; 946.
19. O'Laughlin MP, Mullins CE. Therapeutic Cardiac Catheterization. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Second Edition. Garson A, Bricker JT, Fisher D, Neish SR (Eds). Williams & Wilkins 1990; 2183.
20. Vargo TA. Cardiac Catheterization: Hemodynamic Measurements. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Second Edition. Garson A, Bricker JT, Fisher D, Neish SR (Eds). Williams & Wilkins 1990; 913.
21. Cote CJ. Anesthesia Outside the Operating Room. In: *A Practice of Anesthesia for Infants and Children*. Ed.by: Cote CJ, Ryan FF, Todres ID, Goudsouzian NG. Second Edition. WB. Saunders Company 1993; 401
22. Stensrud PE. Anesthesia at remote locations. In: *Miller's Anesthesia sixth edition*, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 2: 2637-2658.
23. Hallioğlu J, Hallioğlu O. Kardiyak kateterizasyonda anestezi. Çeliker A (Ed). *Konjenital Kalp Hastalıklarında Girişimsel Tanı ve Tedavi* 2008; 296-301.
24. Nykanen DG. Interventional Cardiac Catheterization Procedures: Cardiology Considerations. In: *Pediatric Anesthesia Principles & Practice*. Bissonnette B, Dalens BJ (Eds). Mc Graw-Hill Companies, Network 2002; 1357-1371.

25. Epstein BS. Role of the Anesthesiologist in Analgesia-Sedation. How, When, and Where? In: Refresher Courses in Anesthesiology. Schwartz MD (Ed). 1997; 25: 45.
26. Hamid RKA. Anesthesia for nonsurgical procedures in children: Cardiac catheterization and electrophysiology studies. In: Pediatric Cardiac Anesthesia. Ed. by: Lake CL (Ed). Third Edition. Appleton & Lange 1998; 181.
27. Javorski J, Hansen DD, Laussen PC, Fox ML, Lavole J, Burrows FA. Pediatric Cardiac Catheterization: Innovations. *Can.J.Anaesth.* 1995; 42: 310-29.
28. Mullins CE. History of pediatric interventional catheterization: pediatric therapeutic cardiac catheterizations. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 3.
29. Tample M, Chait PG, Connolly B. Interventional Radiology: Radiology Considerations. In: Pediatric Anesthesia Principles & Practice Bissonnette B, Dalens BJ (Eds). Network Mc Graw-Hill Companies, 2002; 1387-97.
30. Twersky RS. The Pharmacology of anesthetics used for ambulatory surgery. Barash PG (Ed). Refresher Courses in Anesthesiology. 1993; 21: 159.
31. Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R. Context-sensitive halftime in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-341.
32. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 57–114.
33. James M.K, Vuong A. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort acting μ -opioid analgesic, in anesthetised dogs. *Journal of Pharmacology and Exp. Ther* 1992; 263: 84-91.
34. James M.K, Feldman PI, Shuster SV. Opioid receptor activity of 6187084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *Journal of Pharmacology and Exp. Ther* 1991; 259: 712-718
35. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanyl: a novel, short acting μ . Opioid. *Anesth. Analg* 1996; 83: 646-651.
36. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031–1040.
37. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl.

Anesthesiology 1993; 79:1203.

38. Reves JG. Educational Considerations for the clinical introduction and use of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 4-6.

39. Glass P.S, Gan T. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 7-14.

40. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX. In vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency. *Anesthesiology* 1995; 83: 381.

41. Hoke JF, Cunningham F, James MK. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 226-232.

42. Minto C.F, Schnider T.W, Egan T, Youngs E. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: I. model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.

43. Beers R, Comporesi E. Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004; 18: 1085-1104.

44. Akçaboy Z.N, Akçaboy E.Y, Albayrak D, Altınören B. Can remifentanyl be better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta Anesthesiol Scand* 2006; 50: 736-741.

45. Harper N. Dunkley C, Hume D. Sedation using remifentanyl. *Anaesthesia* 2003; 58: 197-198.

46. Servin F, Desmots J, Watkins W. D. Remifentanyl as an analgesic adjunct in local / regional anesthesia and in monitored anesthesia care. *Anesthesia* 1999; 89: 28-32.

47. Peacock J, Beverly P. Ambulatory anesthesia experience with remifentanyl. *Anesthesia* 1999; 89: 22.

48. Talmage D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: An update in the year. 2000 *Anesth* 2000; 13: 449-455.

49. Duman A, Sahin AS, Atalik KE, Ögün CÖ. The invitro effects of remifentanyl and fentanyl on isolated human right atria and saphenous veins. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2003; 17: 465-69.

50. Shinohara K, Aono H, Unruh GK, Kindscher JD. Suppressive effects of remifentanyl on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Canadian Journal of Anesthesia* 2000; 47: 361-66.

- 51.** Smith MA, Morgan M. Remifentanil. *Anaesthesia* 1997; 52: 291-3.
- 52.** Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 34-9.
- 53.** Warmer DS, Hindman BJ, Todd MM. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348-353.
- 54.** Hogue CW, Bowdle TA, O'Leary C. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279-285.
- 55.** Cartwright DP, Kvalsuik O, Cassuto J. A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 1014-1019.
- 56.** Grudmann U, Uth M, Eichner A, Wilhelm W, Larsen R. Total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in pediatric patients: a comparison with a desflurane-nitrous oxide inhalation anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 845-850.
- 57.** Davis PJ, Ross A, Stiller RL. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized children 2-12 years of age. *Anesth Analg* 1995; 80: 93.
- 58.** Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: *Miller's Anesthesia* sixth edition, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 1: 346-347.
- 59.** Başgöl E, Çeliker V. Yeniden güncellenen bir ilaç: Ketamin. *Anestezi Dergisi* 2004; 12: 7-15.
- 60.** Aun CST. New iv agents. *Br J Anesth* 1999; 83: 29-41.
- 61.** Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: *Miller's Anesthesia* sixth edition, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 1: 345.
- 62.** Larsen R. *Anaesthesie* 5. Auflage München-Wien-Baltimore, Urban und Schwarzenberg 1995: 221-45.

63. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller's Anesthesia sixth edition, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 1: 346.
64. Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tornow J. Anaesthesiologie 7. Auflage. Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest. Springer Verlag 1995; 70-76.
65. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile anesthetic agents. Clinical Anesthesiology third edition. The McGraw-Hill Companies, USA 2002; 169-171.
66. Geisslinger G, Hering W, Thomann P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. Br J Anaesth 1993; 70: 666-671.
67. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain 1999; 82: 111-125.
68. Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Antinoceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. Can J Anaesth, 1996; 43: 408-413.
69. Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children. Anaesthesia 1997; 52: 1110-1113.
70. Cook B, Doyle E. The use of additives to local anaesthetic solutions for caudal epidural blockade. Paediatr Anaesth 1996; 6: 353-359.
71. Esener ZK. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 2. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul - Türkiye. 1997; 435-591.
72. Petrack EM. Ketamine. Clin Ped Emerg Med 2000; 1: 281-284.
73. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile anesthetic agents. Clinical Anesthesiology third edition. The McGraw-Hill Companies, USA 2002; 171-172.
74. Faithfull NS; Haider R. Ketamin for cardiac catheterization. An evaluation of its use in children. Anaesthesia 1971; 26: 318-323,
75. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile anesthetic agents. Clinical Anesthesiology third edition. The McGraw-Hill Companies, USA 2002; 172.

76. Tanaka M, Sato M, Saito A, Nishikawa T. Reevaluation of rectal ketamine premedication in children: comparison with rectal midazolam. *Anesthesiology* 2000; 93: 1217-1224.
77. Badrinath S, Avramov MN, Shadrick M, Witt TR, Ivankovich AD. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000; 90: 858-862.
78. Reiz S, Balfors E, Sorensen NT. Isoflurane - A powerful coronary vasodilator in patient with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1981; 59: 91- 97.
79. Jensen S, Hüttel A, Schou-Olesan A. Venous complications after i.v. administration of diezemuls (diazepam) and dormicum (midazolam). *Br J Anaesth* 1981; 53: 1083-1085
80. Kayaalp SO, *Tıbbi Farmakoloji*, 11. baskı, Feryal Matbaacılık, 2005; 672–677.
81. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam, *Pharmacology and uses*. *Anesthesiology* 1985; 310–324.
82. Khanderia U, Pandit S. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia (Drug Review). *Clinical Pharmacy* 1987; 7: 533-547.
83. Saidman L. Midazolam: *Farmacology and uses (Review Article)*. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-324.
84. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: *Miller's Anesthesia sixth edition*, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 1: 335-336.
85. Marshall BE, Longnecker DE. General Anesthetics In: *Goodman and Gillman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics (eighth edition)* 1990: 285-311.
86. Jantzen JP, Dehl P. Die rektale medikamentenverabreichung. *Anaesthesist* 1991; 40: 151-161.
87. Kraus GB, Gruber RG, Knoll R. Pharmakokinetische untersuchungen nach intravenöser und rektaler applikation von midazolam bei kindern. *Anaesthest* 1989; 38: 658-663.
88. Knudsen-Holm R, Sjogren P, Laub M. Midazolam und Ketamin zur rektalen Praemedikation und narkoseeinleitung bei kindern. *Anaesthesist* 1990; 39: 255-257.

- 89.** Janes R, Visram R, Kornberg JP. Premedication with oral midazolam in children- an assessment of psychomotor function, anxiolysis, sedation and Pharmacokinetics. *Anesthesia and Intensive Care* 1994; 22: 539-544.
- 90.** Malinovsky JM, Lejus C, Servin F. Plasma concentrations of midazolam after iv, nasal or rectal administration in children. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70-620.
- 91.** Esener ZK. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 2. Baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul - Türkiye. 1997; 83-108.
- 92.** Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller's Anesthesia sixth edition, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 1: 339.
- 93.** McClusey A, Meakin GH. Oral administration of midazolam as a premedicant for paediatric day-case anaesthesia. *Anaesthesia* 1994; 49: 782-85.
- 94.** Fragen R, Funk D, Avram M, Costello C, DeBruinne K. Midazolam versus hydroxyine as intramuscular premedicant. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1983; 30:136-41.
- 95.** Larsen R, Rathberger J, Bagdahn A, Lange H, Riecke H. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. Comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988; 43: 25-31.S
- 96.** Forster A, Gardez JP, Suter PM. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53: 494-497.
- 97.** Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth* 1988; 61: 611-6.
- 98.** Rao PS. Interventional pediatric cardiology: state of the art and future directions. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 107.
- 99.** O'Higgins JW. The anaesthetist and pediatric cardiac catheterization. *Br J Hosp Med* 1988;40: 58-63
- 100.** Malvia S, Burrows FA, Johnston AE, Benson LN. Anaesthetic experience with paediatric interventional cardiology. *Can J Anaesth* 1989; 36: 320-324.
- 101.** Williams GD, Jones TK, Hanson KA, Morray JP. The hemodynamic effect of propofol in children with congenital heart disease. *Anesth Analg* 1995; 80: 1411-1416.
- 102.** Lebovic S, Reich DL, Steinberg G. Comparison of propofol versus ketamine for anesthesia in pediatric patients undergoing cardiac catheterization. *Anesth Analg* 1992; 74: 490-494.

- 103.** Reves JG ,Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics, in Miller RD (Ed). Anesthesia. New York, NY, Churchill Livingstone, 1994; 247-289.
- 104.** Reves JG, Hill S, Berkowitz D. Pharmacology of intravenous anesthetic induction drugs, in Kaplan JA (Ed). Cardiac Anesthesia. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1999; 611-634.
- 105.** Öklü E, Bulutçu FS, Yalçın Y, Ozbek U, Cakalı E, Bayındır O. Which anesthetic agent alters the hemodynamic status during pediatric catheterization ? Comparison of propofol versus ketamine. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2003; 17: 686-690.
- 106.** Nguyen NK, Magnier S, Georget G. Anesthesia for heart catheterization children. Comparison of three techniques. Nn Fr Anesth Reanim 1991; 10: 552-558.
- 107.** Harcke HT, Grissom LE, Meister MA. Sedation in pediatric imaging using intranasal midazolam. Pediatr Radil 1995; 5: 341-343.
- 108.** Malinovsky JM, Populaire C, Cozian A, Lepage JV, Lejus C, Pinaud M. Premedication with midazolam in children. Effect of intranasal, rectal and oral routes on plasma midazolam concentration. Anaesthesia 1995; 50: 351-354.
- 109.** Rautiainen P. Alfentanil infusion for sedation in infants and small children during cardiac catheterization Can J Anaesth 1991; 38: 980-984.
- 110.** Meretoja OA, Rautiainen P. Alfentanil and fentanyl sedation in infants and small children during cardiac catheterization. Can J Anaesth 1990; 37: 624-628.
- 111.** Kayacan N, Karlı B, Bigat Z, Arıcı G, Akçurum G. Pediatric kardiyak kateterizasyon girişlerinde midazolam + ketami ve midazolam + fentanil sedasyonunun karşılaştırılması. MN Kardiyoloji 2004; 133-137.
- 112.** Tosun Z, Akin A, Guler G, Esmaoğlu A, Boyacı A. Dexmedetomidine – ketamine Combinations for anesthesia in spontaneously breathing pediatric patients undergoing cardiac catheterization Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2006; 20; 515-519.
- 113.** Dyck JB, Maze M, Haack C. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. Anesthesiology 1993; 78: 813-820.

- 114.** Munro HM, Tirotta CF, Felix DE, Lagueruela RG, Madril DR, Zahn EM, Nykanen DG. Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 109-112.
- 115.** Larijani GE, Goldberg ME. Alfentanil hydrochloride: A new short acting narcotic analgesic for surgical procedures. *Clinical Pharmacy* 1987; 6: 275-282.
- 116.** Patel SS, Spencer D. Remifentanil. *Drugs* 1996; 52: 417-427.
- 117.** Camu F, Royston D. Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: 15-21
- 118.** Singh A, Girotra DA, Mehta Y. Total intravenous anesthesia with ketamine for pediatric interventional cardiac procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 36-39.
- 119.** Abu-shawan I, Marc D. Propofol and remifentanil for deep sedation in children undergoing gastrointestinal endoscopy. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 460-463.
- 120.** Tsui Ban CH, Wagner A, Usher AG, Cave DA, Tang C. Combined propofol and remifentanil intravenous anesthesia for pediatric patients undergoing magnetic resonance imaging. *Pediatric Anesthesia* 2005; 15: 397-401.
- 121.** Akin A, Esmoğlu A., Guler G., Demircioğlu R, Narin N, Boyacı A. Propofol and propofol – ketamine in pediatric patients undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 553-557.