



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ŞAŞILIK CERRAHİSİ GEÇİRECEK ÇOCUKLARDA
PREMEDİKASYONDA DEKSMEDETOMİDİN İLE
MİDAZOLAM-KETAMİN KOMBİNASYONUNUN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge YÜCE YILDIRIM

KAYSERİ-2015



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ŞAŞILIK CERRAHİSİ GEÇİRECEK ÇOCUKLARDA
PREMEDİKASYONDA DEKSMEDETOMİDİN İLE
MİDAZOLAM-KETAMİN KOMBİNASYONUNUN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge YÜCE YILDIRIM

Danışman

Prof. Dr. Adem BOYACI

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemde emeği geçen, bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan saygıdeğer hocalarıma, uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardımcı olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Adem BOYACI olmak üzere Doç. Dr. Cihangir BİÇER, Doç. Dr. Recep AKSU, Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÜLGEY ve anabilim dalımız tüm öğretim üyelerine,

Katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Hakkı DOĞAN olmak üzere göz ameliyathanesinin tüm çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum; zorlu nöbetleri ve yoğun mesaiyi güzel anılar haline getiren sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım anestezi teknisyeni ve hemşire arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her konuda desteklerini hissettiğim canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müge YÜCE YILDIRIM

Kayseri-2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Premedikasyon	2
2.1.1. Premedikasyonun Tanımı	2
2.1.2. Premedikasyonun amaçları	3
2.1.3. Premedikasyonda kullanılan ilaçlar	4
2.1.3.1. Barbitüratlar	4
2.1.3.2. Opioidler	5
2.1.3.3. Benzodiazepinler.....	6
2.1.3.4. Butirofenonlar	7
2.1.3.5. Antihistaminikler.....	8
2.1.3.6. Antikolinergikler.....	8
2.1.3.7. H ₂ Reseptör Antagonistleri	9
2.1.3.8. Antiasitler.....	9
2.1.3.9. Antiemetikler.....	9
2.2. Ketamin	10
2.2.1. Kimyasal özellikleri.....	10
2.2.2. Metabolizması.....	11
2.2.3. Farmakokinetik özellikleri	11

2.2.4. Etki Mekanizması	11
2.2.5. Santral Sinir Sistemi Etkileri	12
2.2.6. Solunum Sistemi Etkileri	13
2.2.7. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	13
2.2.8. Diğer Sistemlere Etkisi	13
2.2.9. Kontrendikasyonları.....	14
2.2.10. Kullanımı	14
2.3. Benzodiazepinler	15
2.3.1. Metabolizma	16
2.3.2. Farmakokinetik Özellikler	16
2.3.3. Etki Mekanizması	17
2.3.4. Santral Sinir Sistemi Etkileri	17
2.3.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	17
2.3.6. Solunum Sistemi Etkileri	17
2.3.7. Kullanımı	18
2.4. Deksmetomidin.....	18
2.4.1. Etki mekanizması.....	19
2.4.2. Metabolizması ve Farmakokinetik Etkileri:	20
2.4.3. Uygulanması ve Dozu.....	21
2.4.4. Farmakodinamik Etkileri	22
2.4.4.1. Sedasyon	22
2.4.4.2. Analjezi	23
2.4.5. Sistemlere Etkisi ve Yan Etkiler.....	23
2.4.5.1. Kardiyovasküler Etkiler	23
2.4.5.2 Solunum Sistemi etkileri	24
2.4.5.3. Sedatif Etkisi	24
2.4.5.4. Analjezik Etkisi.....	24
2.4.5.5. Metabolik Etkileri	24

2.4.5.6. Organ Koruyucu Etkisi	25
2.4.5.7. Yan etkileri	25
2.5. Şaşılık Cerrahisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. İSTATİSTİK YÖNTEMİ	32
5. BULGULAR	33
5.1. Demografik Özellikler	33
5.2. Premedikasyon Dönemindeki Parametreler	34
5.3. İntraoperatif Dönemdeki Parametreler	37
5.4. Postoperatif Dönemdeki Parametreler	40
6. TARTIŞMA	42
7. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	50
TEZ ONAY SAYFASI	57

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

5 HT	: 5 Hidroksitriptamin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ANP	: Atrial natriüretik faktör
ASA	: American Society of Anesthesiologists
AV	: Atrioventriküler
CO ₂	: Karbondioksit
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyogram
FDA	: Food drug administration
GABA	: Gama amino bütirik asit
GDP	: Guanozin difosfat
GTP	: Guanozin trifosfat
H ⁺	: Hidrojen iyonu
im	: İntramuskuler
iv	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
kg	: Kilogram
L	: Litre
maks	: Maksimum
mcg	: Mikrogram
med	: Median
mg	: Miligram
min	: Minimum
mmHg	: Milimetre civa
N ₂ O	: Azot protoksit
ng	: Nanogram

NMDA	: N-metil D-aspartat
O ₂	: Oksijen
OAB	: Ortalama arteryel basınç
OKR	: Okulo-kardiak refleks
RSS	: Ramsey Sedasyon Skoru
spO ₂	: Periferik oksijen saturasyonu
SPSS	: Statistifal Packeting Software for Science
SS	: Standart sapma
st	: Saat
X ²	: Ki-kare

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Modifiye Aldrete derlenme skoru	30
Tablo 2.	Grupların demografik verileri ve cerrahi süreleri	33
Tablo 3.	Gruplar arasında RSS değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.	Premedikasyon dönemindeki kalp atım hızları (atım/dk)	34
Tablo 5.	Premedikasyon dönemindeki ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri (mmHg)	35
Tablo 6.	Premedikasyon dönemindeki periferik O ₂ saturasyonu (spO ₂) değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 7.	Gruplar arasında seperasyon (aileden ayrılma) skorlarının karşılaştırılması	36
Tablo 8.	Gruplar arasında maske skorlarının karşılaştırılması	37
Tablo 9.	İntraoperatif dönemde kalp atım hızlarının (atım/dk) karşılaştırılması	37
Tablo 10.	İntraoperatif dönemdeki ortalama arteriyel basınç (OAB) değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 11.	İntraoperatif dönemdeki periferik O ₂ saturasyonu (spO ₂) değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 12.	İntraoperatif dönemde OKR karşılaştırılması	39
Tablo 13.	İntraoperatif dönemde atropin ihtiyacının karşılaştırılması	40
Tablo 14.	Postoperatif bulantı-kusma skorlarının karşılaştırılması	40
Tablo 15.	Postoperatif ajitasyon skorlarının karşılaştırılması	41
Tablo 16.	Aldrete 9 puan olma sürelerinin karşılaştırılması.	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ketaminin kimyasal yapısı.....	11
Şekil 2. Midazolamın kimyasal yapısı	15
Şekil 3. Deksmetomidinin kimyasal yapısı.	20

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada şaşılık cerrahisi geçirecek çocuklarda premedikasyonda intranazal deksmedetomidin ile midazolam-ketamin kombinasyonunun etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Etik kurulu onayı alındıktan sonra şaşılık cerrahisi geçirecek, ASA I, 2-11 yaş arası 74 hasta çalışma kapsamına alındı. Bir gruba 1mcg/kg deksmedetomidin, diğer gruba 0.1 mg/kg midazolam ile 7.5 mg/kg ketamin kombinasyonu intranazal olarak anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce verildi. Başlangıçta tüm hastaların demografik verileri kaydedildi. Premedikasyon verilmeden önce ve verildikten sonra her 5 dakikada bir hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları, periferik oksijen saturasyonları, Ramsey Sedasyon Skalası değerleri ve kalp atım hızları kaydedildi. Premedikasyondan 30 dakika sonra ameliyathaneye alınırken çocukların aileden ayrılma skorları değerlendirilip kaydedildi. Anestezi indüksiyonu inhalasyon yolu ile %8 sevofluran uygulanarak gerçekleştirildi. Çocukların maske uyumu değerlendirilip kaydedildi. Okulo-kardiyak refleks gelişen, atropin uygulanan hastalar kaydedildi. Postoperatif dönemde ise bulantı-kusma, derlenme süreleri ve postoperatif ajitasyon yönünden hastalar değerlendirilip kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta da sedasyon skorları (Ramsey Sedasyon Skoru, maske kabülü ve aileden ayrılma skorları) açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak midazolam-ketamin grubunda derlenme süresi belirgin olarak daha uzundu. Deksmetomidin grubunda ortalama 15 dakika iken midazolam-ketamin grubunda 25 dakikaydı ($p<0.001$). Postoperatif ajitasyon görülme sıklığı ise midazolam-ketamin grubunda daha düşüktü ($p=0.001$). İki grup arasında OKR görülme sıklığı deksmedetomidin grubunda daha fazlaydı ($p=0.048$). Gruplar arasında atropin ihtiyacı ve postoperatif bulantı-kusma oranları arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Premedikasyon döneminde deksmedetomidin grubunda OAB'ları ve kalp atım hızları diğer gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Premedikasyon döneminde periferik oksijen saturasyonları arasında anlamlı farklılık yoktu. Deksmetomidin grubunda indüksiyon öncesi OAB anlamlı olarak daha düşük idi.

Sonuç: Premedikasyonda verilen intranasal deksmedetomidin ile midazolam-ketamin kombinasyonunun etkinlikleri benzerdir. Midazolam–ketamin kombinasyonunda derlenme süresi uzamıştır ancak postoperatif ajitasyon daha az görülmüştür. Deksmetomidinle OKR daha fazla görülmüştür. Deksmetomidin, kan basıncı ve kalp atım hızını düşürmektedir.

Anahtar kelimeler: Deksmetomidin, şaşılık cerrahisi, premedikasyon, midazolam, ketamin

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare effectiveness of intranasal dexmedetomidine and midazolam plus ketamine combination in premedication of children undergoing strabismus surgery.

Patients and Method: After approval by Ethics Committee, 74 ASA I patients aged 2-11 years undergoing strabismus surgery were included to the study. A group of patients received dexmedetomidine (1 mcg/kg), while another group of patients received midazolam (0.1 mg/kg) plus ketamine (7.5 mg/kg) via intranasal route 30 minutes before anesthesia induction. In all patients, systolic and diastolic blood pressures, peripheral oxygen saturation, Ramsey Sedation Scale and heart rate were recorded before and by 5-minutes intervals after premedication. Separation anxiety scores were assessed in the children who were transferred to operating room. Anesthesia was induced by using 8% sevoflurane via inhalation. Mask acceptance was assessed in all children. Those received atropine due to oculocardiac reflex were noted. Nausea, vomiting, recovery time and postoperative agitation were recorded.

Results: No significant difference was detected in sedation scores (Ramsey Sedation Score, mask acceptance and separation anxiety scores) between groups ($p>0.05$). However, recovery time was markedly longer in midazolam plus ketamine group. It was 25 minutes in midazolam plus ketamine group vs. 15 minutes in dexmedetomidine group ($p<0.001$). Incidence of postoperative agitation was lower in midazolam plus ketamine group ($p=0.001$). OCR incidence was higher in dexmedetomidine group ($p=0.048$). There was no significant difference in atropine need and postoperative nausea and vomiting rates ($p>0.05$).

During premedication period, MAP and heart rate were significantly lower in dexmedetomidine group when compared to midazolam plus ketamine group while there was no significant difference in peripheral oxygen saturation between groups. In dexmedetomidine group, MAP was significantly lower before induction.

Conclusion: Intranasal dexmedetomidine and midazolam plus ketamine combination had comparable effectiveness in premedication. In midazolam plus ketamine combination, recovery time was prolonged but there was less postoperative agitation.

OCR was more commonly seen by dexmedetomidine. Dexmedetomidine also decreased blood pressure and heart rate.

Keywords: Dexmedetomidine, strabismus surgery, premedication, midazolam, ketamine.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşı ne olursa olsun ameliyat olmak ya da anestezi almak, bir çocuk ve ailesi için endişe verici ve son derece önemli bir olaydır (1). İyi bir anestezi uygulaması için rahat bir ortam oluşturmada preoperatif hazırlığın ve premedikasyonun önemi büyüktür. Hastane ortamı ve özellikle cerrahi girişim korkusu, anne ve babadan ayrılma, ağrılı ve invaziv girişimlerin farkında olunmasının yarattığı stres, psikolojik travma ve anksiyete pediatrik olgularda önemli bir problemdir. Bu nedenle pediatrik hastalara ameliyat öncesi premedikasyon uygulaması yetişkin hastalara göre çok daha önemli bir yere sahiptir (2-4). Operasyon öncesinde gelişebilecek anksiyete, anestezistin preoperatif ziyareti ve preoperatif hazırlama ile azaltılabilmektedir. Büyük çocukların yarar gördüğü operasyon öncesi preoperatif ziyaretlerindeki sözlü iletişimden küçük çocuklar minimal yarar görmektedirler. Özellikle küçük yaş grubunda ilaçla sedasyon gerekmektedir (5).

Çocuklar için rutin standart premedikasyon yoktur. Her çocuk ayrıntılı şekilde muayene edildikten sonra fiziksel ve emosyonel durumu ile uygulanacak operasyon göz önüne alınarak premedikasyon ayarlanır (6).

Bizim çalışmamızın primer amacı; şaşılık cerrahisi geçirecek olan 2-11 yaş arası çocuklarda premedikasyon için intranasal midazolam-ketamin kombinasyonu ile intranasal deksmedetomidinin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Sekonder amaçlarımız ise ilaçların şaşılık cerrahisinde görülen okulo-kardiyak reflekse, postoperatif bulantı-kusma ile postoperatif ajitasyona etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Premedikasyon

2.1.1. Premedikasyonun Tanımı

Premedikasyon: cerrahiden önce anksiyete ve korkuyu azaltmak, amnezi ve analjezi sağlamak ve fizyolojik parametrelerin stabilizasyonuna yardım etmek amacıyla uygulanan tüm tıbbi ve psikolojik yöntemlerdir (7).

Claude Bernard ilk kez 1869'da hayvanların anestezi uygulaması öncesi sedasyonundan bahsetmiş, premedikasyon sözcüğü ise ilk kez Mc Mechan tarafından 1920 yılında kullanılmıştır. Ve 1960'lı yıllarda Shearer uygulamayı daha detaylı tanımlamıştır (1).

Premedikasyon uygulamasında ilaçların ve uygulanacak dozların seçiminde, planlanan operasyon ve süresinin yanı sıra çocuğunun fiziksel performansı da göz önüne alınır. Bu uygulama ile sakin ve iletişim kurulabilen bir çocuk hedeflenmelidir. Amaç, korku ve endişenin azaltılması, havayolunda sekresyonların kurutulması ve anesteziklerin ya da bazı girişimlerin tetiklediği vagal uyarının önlenmesidir (1).

Günübirlik cerrahi olgularında premedikasyon derlenmeyi geciktirebilir. Bu durumda ilaç dozları azaltılabilir. Yenidoğanlarda ve genel durumu bozuk çocuklarda premedikasyon uygulanmamalıdır (1).

2.1.2. Premedikasyonun amaçları

- 1- İstenmeyen otonomik reflekslerin (vagal) bloke edilmesi. Bulantı, öğürme, kusma, kardiyak aritmiler, solunum bozuklukları, laringeal ve bronşial spazm, tükürük ve üst solunum yolu sekresyonlarının artması gibi refleks aktivitenin azaltılması.
- 2- Korku, heyecan ve endişenin giderilmesi. Sakinlik, mental rahatlık, hafif uyku hali ve amnezi sağlanması.
- 3- Anestezi indüksiyonunun kolaylaştırılması.
- 4- Anesteziklerin potansiyalize edilmesi nedeniyle genel anestezik ilaçlara olan gereksinimin azalması.
- 5- Gastrik içeriğin volüm ve asiditesinin azaltılması (6) .

Preoperatif dönemde değerlendirilmesi gereken konulardan birisi de sedasyon durumudur. Preoperatif vizit ile hastanın sedasyona ihtiyacı olup olmadığı, ihtiyaç duyulan sedasyon için seçilecek ilacın dozu ve zamanlaması planlanmalıdır. Koruyucu reflekslerin devam etmesine izin veren, hava yolunu açık tutan, fizik ve sözlü uyarılara cevap verebilen bilinçli bir sedasyona özellikle dikkat etmelidir.

Sedatif premedikasyon; havayolu, ventilasyon problemi olanlarla santral sinir sistemi hastalığı olanlara uygulanmamalıdır.

Çocuklar için rutin standart premedikasyon yoktur. Her çocuk ayrıntılı şekilde muayene edildikten sonra fiziksel ve emosyonel durumu ile uygulanacak operasyon göz önüne alınarak premedikasyon ayarlanır. Bir yaşın altındakilere premedikasyon gerekmemektedir. Çocuklar intramuskuler ve intravenöz enjeksiyonlardan çok korkarlar. Çeşitli ilaçların avantaj ve dezavantajları, ihtiyaç duyulan gerekçeleri ve süreler esas alınarak seçim yapılır (6).

Premedikasyon ajanları oral, intramuskuler, intravenöz, rektal, sublingual veya nazal yoldan verilebilir. Her bir yolun kendine ait avantajları ve dezavantajları söz konusudur. Oral veya sublingual yoldan uygulanan premedikasyonların etkilerinin başlaması geç olabilir. Uygulanan ilacın tadı ve hastanın kooperasyonu bu yöntemin temel belirleyicileridir. Oral yoldan en sık kullanılan ajan midazolamdır. Sıklıkla 0.25-0.33

mg/kg dozunda kullanılır. İlaçların intramusküler veya intravenöz uygulanması ise çocuğun canını yakabilir ve anksiyetesini artırabilir. Rektal uygulama hastaların konforunu bozması ve psikolojik gelişimini olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle çok sık tercih edilen bir yol olmaktan uzaktır. Nazal premedikasyon ise absorpsiyonun hızlı olması ve buna bağlı olarak ilaç etkisinin çok hızlı başlaması avantajına rağmen uygulamanın irrite edici olması dezavantajıdır (8)

2.1.3. Premedikasyonda kullanılan ilaçlar:

Barbitüratlar, opioidler, benzodiazepinler, butirofenonlar, antihistaminikler, antikolinergikler, H₂ reseptör antagonistleri ile antiasitler, antiemetikler, ketamin ve alfa-2-adrenerjik agonistler olarak sıralanabilir (6, 9)

2.1.3.1. Barbitüratlar (6):

Sekobarbital (sekonal) ve pentobarbital (nembutal) gibi barbitüratlar premedikasyonda kullanılırlar.

Avantajları:

- 1- Sedasyon.
- 2- CO₂'e karşı solunumsal cevabı değiştirmeksizin oluşan minimal solunum depresyonu.
- 3- Minimal kardiyovasküler depresyon.
- 4- Nadiren bulantı kusma yapması ve oral olarak da kullanılabilmesi.

Dezavantajları:

- 1- Analjezik etkisinin bulunmaması.
- 2- Oryantasyon bozukluğu.
- 3- Antagonistinin olmaması.

Kontrendikasyonları:

- 1- Akut intermittant porfiri (hastalığın akut alevlenmesine neden olurlar).
- 2- Hipovolemi.
- 3- Karaciğer yetmezliği.
- 4- Endokrin bozukluklar.

2.1.3.2. Opioidler (6):

Premedikasyonun hedefi belirlendikten sonra, ilaçların klinik etkileri seçimi belirler. Örneğin, femoral kırık nedeniyle preoperatif ağrısı olan bir hastada, bir opioidin analjezik etkisi (morfin, meperidin gibi) ameliyathaneye transferi ve ameliyat masasında pozisyon verilmesi esnasındaki rahatsızlıkları azaltır. Solunum depresyonu, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve kusma opioidleri premedikasyonda daha az tercih edilen ajanlar haline getirmiştir.

Premedikasyonda en sık kullanılan narkotikler morfin, fentanil ve meperidindir.

Avantajları:

- 1- İndüksiyonda kolaylık ve rahatlık.
- 2- Anestezik gereksiniminde azalma.
- 3- Preoperatif ve postoperatif analjezi sağlanması.
- 4- Kontrollü ventilasyonda kolaylık.
- 5- Antagonize edilebilmesidir.
- 6- Myokarda önemli bir depresyon oluşturmazlar.

Dezavantajları:

- 1- Periferik damarların düz kaslarında vazodilatasyon yaparlar ve ortostatik hipotansiyona neden olurlar. Bu nedenle hipovolemisi olan hastalarda uygulanmamalıdır.

2- Solunum depresyonu yaparlar.

3- Bulantı ve kusmaya neden olurlar.

Kontrendikasyonları:

1- Hipovolemi.

2- Kafa içi basıncı artışı.

3- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve status astmatikus

4- Karaciğer yetmezliği.

5- Endokrin yetmezlikler (adrenal yetmezlik ve hipotroidi).

6- Akut kolesistit.

7- Prostat hipertrofisi.

8- Glokom.

2.1.3.3. Benzodiazepinler (6):

Benzodiazepinler anksiyetenin geçirilmesinde spesifik ajanlardır. Bu amaçla en sık kullanılanları diazepam, lorazepam ve midazolamdır.

Avantajları:

1- Selektif anksiyolitik etkilidirler.

2- İleri derecede sedasyon, kardiyopulmoner depresyon, bulantı ve kusma oluşturmazlar.

3- Özellikle lorazepamın anterograd amnezik etkisi fazladır.

4- Benzodiazepinlerin oluşturduğu sedasyon, flumazenil ile antagonize edilebilir.

Dezavantajları:

1- Yüksek dozlarda derin ve uzun bir sedasyon sağlamaları.

2- Uygulama yolları farklıdır. Diazepamın intramuskuler enjeksiyonu, absorpsiyonun yavaş olması nedeniyle ağrıya neden olur. Bu nedenle premedikasyonda oral yoldan verilmesi en uygundur. Lorazepamın intramuskuler ve oral absorpsiyonu eşittir. Midazolamın intramuskuler uygulama ile absorpsiyonu hızlıdır ve 30 dakikada maksimum etki seviyesine ulaşır. Etkisi 60 dakika sonra azalmaya başlar. Bu nedenle midazolam premedikasyonda uygun bir seçim olabilir. Özellikle de premedikasyon ile induksiyon arasında kısa bir zaman dilimi varsa (maksimum 30 dakika) uygundur (6). Çocuk hastalarda diagnostik veya terapötik işlemde 20-30 dakika önce 0.25-0.5 mg/kg midazolamın oral verilmesi çocuklarda yeterli düzeyde anksiyoliz, sedasyon ve amnezi sağlar. Bu amaçla midazolam ayrıca intranazal, rektal ve mevcutsa intravenöz yolla da kullanılabilir (10)

2.1.3.4. Butirofenonlar (6):

Premedikasyonda en sık kullanılan butirofenon, droperidoldür.

Avantajları:

- 1- Kardiyovasküler stabilite.
- 2- Otonom reflekslerin depresyonu.
- 3- Motor aktivite depresyonu.
- 4- Antiemetik etki.
- 5- Hipotermik etki.

Dezavantajları:

- 1- Disfori: Oluşturduğu disfori nedeniyle premedikasyonda kullanımı sınırlıdır. Disforik hastalar, ölüm korkusu tarif ederler ve önceden karar verdikleri elektif cerrahi girişimi reddedebilirler.
- 2- Ekstrapiramidal semptomlar: Reseptör blokajı yapması normal hastalarda ekstrapiramidal semptomların oluşmasına neden olabilir.

3- Uzun süren hipotansiyon: Orta derecede bir alfa adrenerjik antagonisttir. Bu nedenle intravasküler sıvı volümü azalmış olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4- Uzamış refleks depresyon: Genel anesteziden uyanmayı geciktirir ve postoperatif sersemliği artırır.

Droperidolün en önemli kullanımı antiemetik olarak uygulanmasıdır. Kusma riski yüksek hastalarda (göz cerrahisi, şişman hastalar) erken postoperatif dönemdeki bulantı-kusmayı önler.

2.1.3.5. Antihistaminikler (6) :

Prometazin ve hidrosizin gibi ilaçlar antihistaminik veya trankilizan olarak sınıflandırılabilir. Bu ilaçlar premedikasyonda sedatif ve antiemetik etkilerinden dolayı kullanılırlar. Difenhidraminin (0.5-1 mg/kg oral/im), simetidin (4-6 mg/kg oral) ile kombine edilerek verilmesi kronik atopili hastalarda intraoperatif alerjik reaksiyonlara karşı iyi bir profilaksi sağlar. H₁ reseptör antagonisti (difenhidramin) ile H₂ reseptör antagonistinin (simetidin) kombinasyonu sonucu herhangi bir ajanın oluşturacağı histamin salıverilmesine bağlı klinik belirtiler azaltılıp önenebilir. Bu ilaçlara Prednizolon da (4×50 mg/ gün) eklenebilir.

2.1.3.6. Antikolinergikler (6):

Atropin, skopolamin ve glikopirolat premedikasyonda kullanılan antikolinergiklerdir. Bu ilaçlar asetilkolinin muskarinik etkilerini inhibe ederler. Atropin ve skopolamin tersiyer aminler olup lipid membranları geçebilirler (örneğin: kan-beyin bariyeri, plasenta). Bunun tersine glikopirolat sadece periferik kolinerjik reseptörlere etkilidir. Kuarterner amonyum yapısında olması glikopirolatın lipid bariyerlerden önemli oranda geçmesini engeller.

Antikolinergiklerin premedikasyonda rutin olarak uygulanması gerekli değildir. Antikolinergik uygulanması için en önemli nedenler:

- 1- Antisialog etki oluşturmak.
- 2- Sedatif ve amnezik etki sağlanması.

3- Refleks bradikardinin önlenmesi.

4- Gastrik H⁺ iyonu sekresyonunu azaltmak olarak sıralanabilir.

Antikolinergiklerin yan etkileri:

1- Santral sinir sistemi toksisitesi (santral antikolinergik sendrom)

2- Alt özefagus sfinkterinde gevşeme.

3- Kalp hızı değişiklikleri.

4- Midriazis ve siklopleji.

5- Vücut ısısının artması.

6- Hava yolu sekresyonlarının kuruması.

7- Fizyolojik ölü mesafede artma.

2.1.3.7. H₂ Reseptör Antagonistleri (6):

Histamin H₂ reseptör antagonistleri, histaminin artırdığı yüksek H⁺ iyonu konsantrasyonuna sahip gastrik sıvı sekresyonunu önlerler. Preoperatif devrede kullanılmaları gastrik pH'nın artmasına neden olur. Gastrik sıvı pH'sının 2.5'un üzerinde olması arzu edilir. pH'nın 2.5'un altında olması halinde oluşan sıvının aspire edilmesi ciddi aspirasyon pnömonisine neden olur.

2.1.3.8. Antiasitler (6):

İndüksiyondan 15-30 dakika önce oral uygulanan antiasitler hemen hemen %100'e yakın oranda gastrik sıvı pH'sını 2.5'un üzerine çıkarırlar. Aspire edilmesi durumunda gastrik sıvı, antiasit partikülleri ihtiva ediyorsa ciddi ve kalıcı pulmoner disfonksiyona neden olabilir.

2.1.3.9. Antiemetikler (6):

Metoklopramid, üst gastrointestinal sistem motilitesini artırır. Böylece pilor sfinkterini gevşeterek midenin boşalmasını çabuklaştırır. Etkinin başlangıcı oral yolla 30-60

dakikadır. im, iv uygulamada ise 1-3 dakikada oluşur. Özellikle gastrik sıvı volümünün azaltılması amacıyla diabetli hastalar, gebeler ve yakın zamanda yemek yiyenlerde kullanılmalıdır. Metoklopramid postoperatif bulantı ve kusmayı önler (6).

2.2. Ketamin

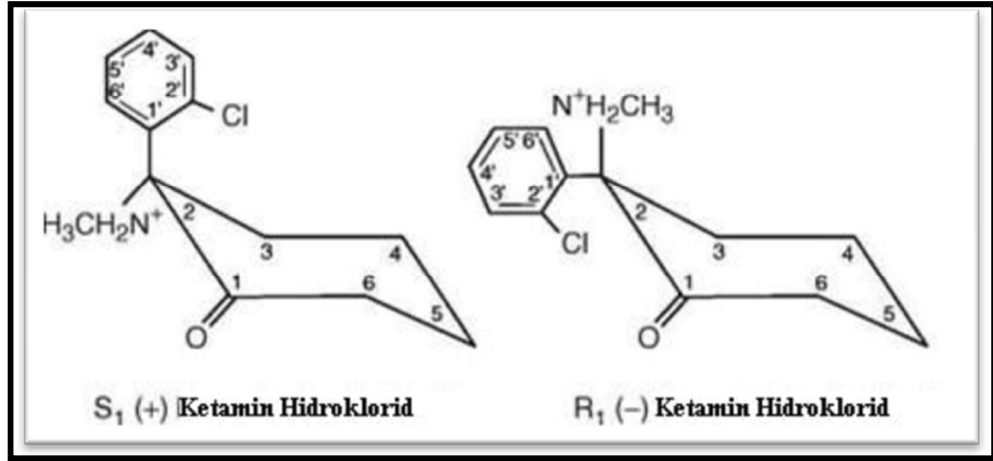
Ketamin 1962 yılında Stevens ve Mc Carthy tarafından sentezlenmiş, 1965 yılında Domino Corssen tarafından klinikte kullanılmış ve ideal bir anestezi olarak nitelendirilmiştir. Klinik kullanımı 1970 yılında serbest bırakılmıştır. S(+) ketamin 1997 yılında kullanıma girmiştir (11).

Ketamin, premedikasyon, induksiyon ve genel anestezi için uygun bir ajandır (12). Analjezik etkisinin oldukça iyi olması, respiratuar ve kardiyovasküler sistemi deprese etmemesi gibi özellikleri nedeniyle diğer induksiyon ajanlarının çoğundan farklıdır. Ketamin, santral sinir sisteminde jeneralize depresyona değil EEG’de talamokortikal ve limbik sistem arasında dissosiasyona neden olur. “Dissosiyatif anestezi” denilen hastanın gözlerinin açık ve yavaş nistagmusun olduğu, hasta ile iletişimin kurulamadığı ancak hastanın uyanık gibi görünebildiği, ağrılı uyarandan bağımsız iskelet kas hareketleri ve tonusun olduğu, hastanın amnezik ve derin analjezik etki altında olduğu bir kateptik duruma neden olur (13).

2.2.1. Kimyasal özellikleri

Kimyasal formülü 2-(O-klorofenil)-2-(metilamino) sikloheksanonhidrokloriddir. (Şekil-1). pH:3.5-5.5 ve pKa:7.5’dur. Lipid çözünürlüğü yüksektir. İki izomeri vardır: S(+) ketamin ve R(-) ketamin (11).

Optikce aktif maddenin her iki enantiomeri de bir karışımda aynı miktarlarda bulunuyorsa bu karışıma rasemik karışım denir. Ticari olarak ketaminin rasemik karışımı mevcuttur. Ancak S(+) izomerinin (polarize ışığı sola çeviren form) analjezik etkisi rasemik karışımın iki katıdır, R(-) ketaminin dört katıdır. S(+) izomerinin metabolizması daha hızlıdır ve daha hızlı derlenme sağlar. Ayrıca daha az salivasyon ve uyanma sırasında daha az yan etkiye sahiptir (7).



Şekil 1. Ketaminin kimyasal yapısı

2.2.2. Metabolizması

Ketamin karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilir. Demetilasyonla norketamine dönüşür. Norketamin hidrosilize olarak hidroksinorketamine dönüşür ve bu metabolit suda çözünür, glukuronid derivelerine konjuge edilerek idrarla atılır. Norketamin, ana bileşiğe göre %20-30 oranında aktiviteye sahiptir ve bu bileşik özellikle tekrarlayan doz ve infüzyonlardan sonraki uzamış analjezik etkiden sorumludur. Ketaminin kronik uygulaması metabolizmasından sorumlu enzimlerde stimülasyona neden olarak ilacın etkilerine karşı tolerans gelişmesine neden olur (13).

2.2.3. Farmakokinetik özellikleri

Ketamin %12 oranında proteinlere bağlanır. İlaç intravenöz olarak uygulandıktan sonra pik konsantrasyon ilacın distribüsyonuyla azalır. Ancak bu azalma diğer intravenöz anesteziiklerle kıyaslandığında oldukça yavaştır.

İlaç karaciğerde demetilasyon ve hidrosilasyonla metabolize edilerek %80 oranında idrarla atılır. Çok az bir kısmı idrar ve feçesle değişmeden atılır.

İlacın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2.5 saattir (13).

2.2.4. Etki Mekanizması

Ketamin N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörünün fensiklidin bağlayan kısmına non kompetitif olarak bağlanır. NMDA reseptörleri, ligand bağımlı iyon kanallarıdır. Bu

kanalın aktivasyonu için eksitator iki nörotransmitter olan glutamat ve glisin birlikte bağlanması zorunludur. Ketamin postsinaptik NMDA reseptörünü glutamat aracılı inhibe eder. Glutamatın presnaptik salınımını inhibe eder ve GABA'nın inhibitör etkisini potansiyalize ederek santral sinir sisteminin postsinaptik stimülasyonu azaltılmış olur.

Ketamin ayrıca opioid reseptörlerinin bir kısmı (mü, delta, kappa), monoaminerjik reseptörler, muskarinik ve nikotinik reseptörler, voltaj bağımlı sodyum kanalları ve L-tipi kalsiyum kanalları ile etkileşime girer. Nöronal sodyum kanalları ile etkileşim sonucu az miktarda lokal anestezi etki, ve kalsiyum kanal blokajı da serebral vazodilatasyon ortaya çıkmasına neden olur (13).

Ketaminin farmakolojik ve klinik etkilerinden tüm bu reseptörlerle etkileşim sorumludur. Ancak NMDA reseptör antagonizması analjezik, amnestik, psikomimetik ve nöroprotektif etkinin ana sorumlusudur. S(+) enantiomerinin NMDA reseptörüne affinitesi 3-4 kat daha yüksektir, bu özellik molekülün analjezik ve anestezi potensindeki farklılığının nedeni olabilir (14).

Opioid reseptörüne olan affinitesi NMDA reseptörü ile kıyaslandığında 10-20 kat daha düşüktür ve etkilerinin çok az bir kısmı opioid reseptörü ile etkileşim sonucu ortaya çıkar. Bunun en büyük kanıtı naloksanın ketaminin etkilerini geri çevirememesidir (14).

2.2.5. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Ketaminin lipit çözünürlüğü çok yüksek olduğu için iv enjeksiyondan 30-60 sn sonra anestezi indüksiyonu sağlar. Tek bir bolus doz sonrası bilinç kaybı 10-15 dakika sürer, yer-kişi-zaman oryantasyonu 15-30 dakikada ortaya çıkar.

Ketamin doz bağımlı olarak bilinç kaybı ve analjezi sağlar. Oluşan anestezi duruma dissosiyatif anestezi denir. Hasta ketamin anestezisi altında derin bir analjezik etki altındadır, amnestiktir, gözleri açık tutar, pupiller orta derecede dilate olur ve nistagmus başlar. Lakrimasyon ve salivasyon yaygındır. Kornea, öksürük ve yutma refleksleri olabilir, ancak bu refleksler yeterli koruyuculukta değildir. İskelet kas tonusu artar, sıklıkla koordine fakat görünüşte amaçsız kol, gövde, bacak ve baş hareketleri mevcuttur.

Rasemik ketamin 1 mg/kg üzerinde dozlarda uygulandığında intrakranial basıncı artırabilir. Bu etki özellikle ilaç uygulanmadan önce kafa içi basıncı artışı varsa daha belirgindir. İntrakranial basınç yüksekliği yokken 0.5-5 mg/kg ketaminin normokapni varlığında uygulanması intrakranial basınçta artışa neden olmaz.

Ketamin anestezisinden derlenme sırasında istenmeyen fizyolojik reaksiyonlar ortaya çıkar. Bu reaksiyonların şekli ve şiddeti kişiden kişiye ve beraberinde kullanılan ilaca bağlı olarak değişse de yaygın olarak korkulu rüyalar, bedenden çıkıp gezme hissi ve illüzyonlar (dış uyarıyı yanlış yorumlama) şeklinde ortaya çıkar. İstenmeyen psikomimetik etkiler çocuklarda daha azdır. Benzodiazepinler, ketaminin derlenme reaksiyonlarını önlemede ve tedavi etmede en etkili ilaç grubudur (11, 13).

2.2.6. Solunum Sistemi Etkileri

Ketaminin solunum üzerine belirgin depresan etkisi yoktur. Ketamin uygulanması sonrası üst hava yolu kas tonusu iyi korunurken koruyucu hava yolu refleksleri nispeten korunur. Ancak bu refleksler aspirasyona karşı korumayabilir. Sekresyon artışını önlemek için beraberinde antisialog uygulanabilir (13).

2.2.7. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Santral sinir sistemi stimülasyonu sempatik stimülasyona neden olarak kardiyovasküler sistemi de stimüle eder. Sıklıkla kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak debide artışa neden olur. Kalp hızı ve kan basıncındaki artış, miyokardial iş yükü ve oksijen tüketiminde artışa neden olur. Beraberinde benzodiazepin, inhalasyon anesteziikleri, α ve β adrenerjik agonistler, epidural anestezi uygulaması bu kardiyak etkileri önler. Hemodinamik değişiklikler ketamin dozu ile ilişkili değildir ve ketaminin ikinci dozu, ilk dozunun tersine daha az hemodinamik değişikliğe neden olur (13).

2.2.8. Diğer Sistemlere Etkisi

İmmün sistemi deprese etmez. Antiinflamatuvar etkisi vardır. Gözyaşı salgılanması ve terlemeye neden olur. Gastrointestinal sekresyonları artırır. Göz içi basıncını artırır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi yoktur. Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarını artırır (15).

2.2.9. Kontrendikasyonları

İntrakranial kitleler, kafa içi basıncı artmış hastalar, açık göz yaralanmaları, iskemik kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon, katekolamin depoları tükenmiş hastalar ve psikiyatrik bozukluğu (şizofreni gibi) olan hastalarda ketamin kullanımından kaçınılmalıdır (11, 16).

2.2.10. Kullanımı

Ketamin; premedikasyon, sedasyon, indüksiyon ve genel anestezi idamesi için kullanılabilir.

Benzersiz semptomimetik aktivitesi nedeniyle özellikle hemodinamik olarak instabil, hipovolemik, travma veya sepsis nedeniyle şokta olan hastalarda anestezi indüksiyonu için ideal ajandır.

Reaktif hava yolu olan hastalarda da bronkodilatör kapasitesi nedeniyle anestezi indüksiyonu sırasında endikedir.

İntravenöz, intramuskuler, oral, nazal, rektal ve prezervatifsiz solüsyonu epidural olarak uygulanabilir.

Berberinde benzodiazepin gibi bir ilacın kullanılması ketaminin doz gereksinimini azaltma imkanı verirken yan etkilerini azaltır.

Özellikle çocuklarda solunumu deprese etmemesi ve havayolu reflekslerini nispeten koruması nedeniyle diagnostik veya ağrılı terapötik işlemlerde sedasyon amacıyla kullanımı çok yaygındır. Koopere olmayan çocuklarda intramuskuler olarak da uygulanabilmesi ilave bir avantajdır.

Ketaminin benzodiazepinler veya opioidlerle kombine edilmesi istenmeyen taşikardi ve hipertansiyon etkileri ile birlikte postoperatif psikolojik bozuklukları da önleyebilir. Böylece minimal hemodinamik değişikliklerle birlikte yeterli analjezi, güvenli amnezi ve olaysız derlenme dönemi sağlanmış olur.

Preemptif analjezik etki ile opioid toleransı ve hiperanaljeziyi önlemek için düşük dozlarda ketamin kullanımına ilgi giderek artmaktadır (13).

Çocuklarda premedikasyon sağlanmasında nazal transmukozal ketamin etkili bir yoldur (9). Cerrahiden 20-40 dakika önce 6 mg/kg dozda nazal ketamin uygulamasının hastaların %78'inde yeterli sedasyon sağladığı gösterilmiştir. Yine 5 mg/kg'dan daha düşük dozlarda nazal ketaminle, sedasyon ve aileden ayrılmada kolaylık sağlama açısından nazal midazolama benzer sonuçlar elde edilmiştir (17).

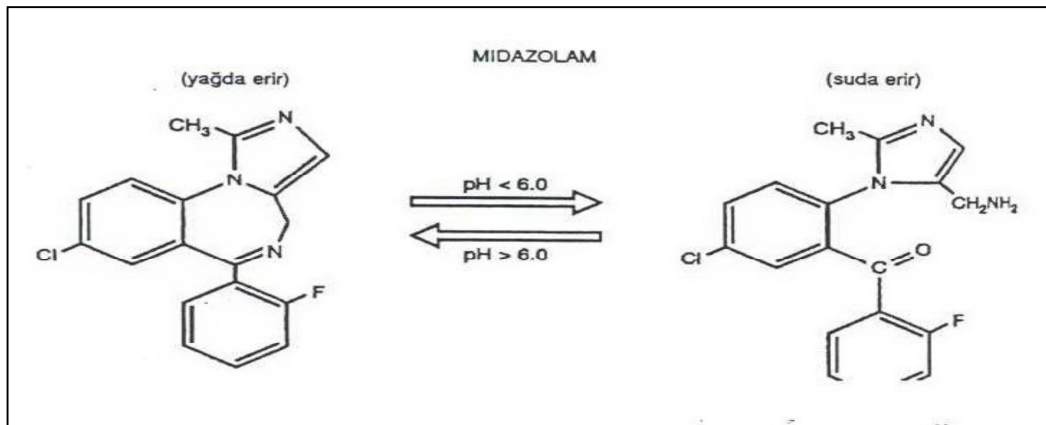
2.3. Benzodiazepinler

1960'larda keşfedildiklerinde anksiyolitik ve hipnotik olarak kullanılmışlardır. Parenteral form üretildikten sonra ise anestezi ve yoğun bakım pratiğinde yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Etkilerini santral sinir sistemindeki özellikle de serebral korteksteki benzodiazepin reseptörleri üzerinden oluştururlar.

Benzodiazepinler birbirinden çok az farklı derecelerde; anksiyoliz, sedatif, antikonvülzan, spinal kord aracılı iskelet kası gevşetici ve anterograd amnestik etkilere sahiptir.

Benzodiazepinler bir benzen halkası ve yedi üyeli bir diazepin halkasından oluşur. Bu halkalar üzerindeki çeşitli pozisyonlardaki değişiklikler, potens ve biyotransformasyonu etkiler.

Midazolamdaki imidazol halkası, düşük pH'da onun suda çözünürlüğüne katkıda bulunur. Diazepam ve lorazepamın ise suda çözünmemesi, parenteral preparatlarının propilen glükol içermesini gerektirir ki bu da venöz irritasyona yol açar (10, 18).



Şekil 2. Midazolamın kimyasal yapısı

2.3.1. Metabolizma

Benzodiazepinler karaciğerde mikrozomal oksidasyon ve glukronid konjugasyonuna uğrarlar. Bu iki metabolik yoldan oksidasyon dış faktörlerden kolaylıkla etkilenir. Hastaya ait yaşlılık, yandaş hastalıklar (örneğin karaciğer sirozu) ve birlikte uygulanan bazı ilaçlar (örneğin simetidin) gibi faktörler oksidasyon kapasitesinde yetersizliğe neden olurken, konjugasyon bu faktörlerden çok az etkilenir.

Midazolam, diazepamdan daha hızlı okside olur, hepatik klirensi daha fazladır ve bu nedenle daha kısa etkilidir.

Benzodiazepin metabolitleri önemlidir. Midazolamın, %20-30'u kadar potense sahip bir metaboliti olan hidroksimidazolam uzun süre midazolam verilmesi sonucu birikebilir. Bu metabolitler hızla konjuge edilerek idrarla atılırken böbrek yetmezliği olan hastalarda sedasyon etkisi uzar. Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonları olan hastalarda hidroksimidazolam çok hızlı temizlendiğinden sorun oluşturmaz (10).

2.3.2. Farmakokinetik Özellikler

Benzodiazepinler yağda çözünebilen küçük moleküllerdir. Oral yolla alındıklarında hızlıca absorbe olurlar ve santral sinir sistemine ulaşırlar. İntravenöz uygulandıklarında ise etkileri büyük oranda redistribüsyona uğrayarak sonlanır.

Metabolizma ve plazma klirenslerine göre; kısa (midazolam), orta (lorazepam) ve uzun etkili (diazepam) olmak üzere üçe ayrılır.

Tüm benzodiazepinlerin yağ dokusuna distribüsyonu obez hastalarda artar. Bu nedenle bu grup hastalarda klirens hızı değişmezken eliminasyon yarı ömrü uzar.

Benzodiazepin reseptörlerinin doluluğu ilacın farklı etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar. Örneğin reseptör doluluğu %20-25 iken antikonvülzan, anksiyolitik ve hafif sedasyon etkileri ortaya çıkarken, doluluk %25-50 oranına ulaştığında dikkatte azalma ve amnezi gözlenir. Reseptörlerin %60-90 doluluğunu sağlayacak benzodiazepin dozunda ise derin sedasyon, kas gevşemesi ve anestezi düzeyinde etkiler ortaya çıkar.

GABA-A alfa-1 reseptör subtipi sedasyon, anterograd amnezi, antikonvülzan özelliklere aracılık ederken, GABA-A alfa-2 subtipi ise anksiyolizis ve kas gevşemesi etkisine aracılık eder (10).

2.3.3. Etki Mekanizması

Benzodiazepinler etkilerini santral sinir sisteminde ana inhibitör nörotransmitter olan GABA üzerinden gösterir. Benzodiazepin-reseptör bağlanması, klorid iyonlarının membran iletkenliğini artıran GABA-reseptör bağlanmasını kolaylaştırır. Bu da membran polarizasyonunda normal nöronal fonksiyonu inhibe eden bir değişikliğe yol açar. Flumazenil (bir imidazobenzodiazepin), benzodiazepinlerin santral sinir sistemindeki etkilerinin çoğunu etkin bir şekilde ortadan kaldıran spesifik bir benzodiazepin reseptör antagonistidir (10, 18).

2.3.4. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Benzodiazepinler, barbitütatlar kadar olmamakla beraber beyin oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve intrakranial basıncı azaltırlar. Grand mal nöbetlerin önlenmesinde ve kontrolünde çok etkilidirler. Oral sedatif dozları çoğu kez premedikasyon için iyi bir özellik olan anterograd amnezi oluşturur. Bu ilaçların hafif kas gevşetici özellikleri spinal kord düzeyindeki etkilerine bağlıdır ve nöromusküler kavşakla ilgili değildir.

Benzodiazepinlerin direkt analjezik etkileri yoktur (18).

2.3.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Benzodiazepinler indüksiyon dozunda bile minimal kardiyovasküler depresan etki gösterirler. Arteriyel kan basıncı, kalp debisi ve periferik vasküler direnç genellikle hafifçe düşer, kalp hızı ise bazen artar. Midazolamla sedasyon sırasında kalp hızında meydana gelen değişiklikler vagal tonus azalışını düşündürür (18).

2.3.6. Solunum Sistemi Etkileri

CO₂'e ventilatuar yanıtı deprese ederler. Bu depresyon, ilaçlar intravenöz olarak veya diğer solunum depresanları ile birlikte uygulanmadıkları sürece belirgin değildir (18).

2.3.7. Kullanımı

Benzodiazepinler arasında özellikle midazolam preoperatif medikasyonda sıklıkla kullanılır. Özellikle çocuk hastalarda diagnostik ve terapötik işlemden 20-30 dakika önce 0.25-0.5 mg/kg midazolamın oral uygulanması minimal yan etki ve uyanmada minimal gecikmeye neden olarak çocuklarda yeterli düzeyde anksiyoliz, sedasyon ve amnezi sağlar. Bu amaçla midazolam intranasal, rektal ve varsa intravenöz yolla da kullanılabilir (10, 19, 20).

Benzodiazepinler 1-2.5 mg/kg IV dozda rejyonel ve lokal anestezi sırasında sedasyon sağlamak amacıyla kullanılırlar.

Anestezi indüksiyonu için midazolam dozu 0.1-0.4 mg/kg'dır (18).

Benzodiazepinler sedasyon amacıyla yoğun bakımlarda uzun süreli kullanılabilirler. Yoğun bakımda amnezi sağlanması ve hemodinamik etkilerinin minimal olması nedeniyle tercih edilirken, uzamış infüzyon ilacın ve metabolitlerinin birikimine yol açarak etkilerinin uzamasına neden olabilir (10).

2.4. Deksmetomidin

Deksmetomidin, sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkileri olan yüksek oranda spesifik ve selektif alfa-2 adrenerjik agonisttir. Sedatif etkisi doz bağımlıdır. Düşük dozlarda hasta sersemlik hisseder ancak kooperedir. Yeterince yüksek dozlarda derin sedasyon, hatta genel anestezi görülür (21).

Deksmetomidin, alfa-2 reseptörlere klonidinden daha yüksek affinitesi olan yeni bir lipofilik alfa-metilol derivativesidir. Perioperatif dönem sırasında görülen pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatotolitik etkileri vardır. İntraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini azaltır; postoperatif olarak kullanıldığında ise birlikte uygulanan analjezik ve sedatif gereksinimini düşürür. Hastalar rahatsız edilmedikleri sürece sedatize kalırlar fakat uyarı verildiği zaman kolayca uyanırlar. Metildopa ve klonidine benzer şekilde, deksetomidin de sempatotoliktir, çünkü sempatik çıkışı azaltır (22).

2.4.1. Etki mekanizması

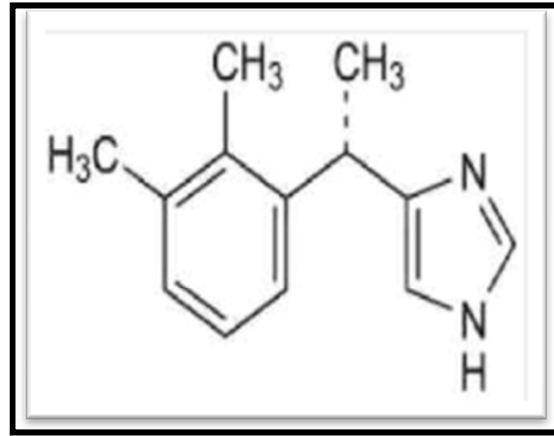
Deksmetomidin, etomidinin metil derivesi olan medetomidinin dekstro enantiomeridir (Şekil 2). Klonidine göre 8 kat daha fazla alfa-2 reseptörüne selektiftir. Alfa 2/ alfa 1 bağlanma afinitesi 1620:1 dir (23).

Adrenerjik reseptörler hem endojen katekolamin kullanımından sorumludur hem de ilaçların etki yeri olarak görev alırlar. Alfa-1, alfa-2 ve beta reseptörler olarak sınıflandırılırlar. Alfa-2 reseptörler subtiplere ayrılır (alfa-2a, alfa-2b, alfa-2c) (24). Deksmetomidinin değişik farmakokinetik etkilerinden spesifik alfa-2 reseptör subtipleri sorumludur. Örneğin; alfa-2a reseptörleri beyinde daha baskındır ve agonizması sedasyon, hipnoz, analjezi, sempatoлизis, nöroproteksiyon ve insülin sekresyonunun inhibisyonu ile ortaya çıkar. Alfa-2b reseptör agonizması ise titreme inhibisyonu, spinal kord düzeyinde analjezi ve periferal arteriyel vazokonstriksiyon ile ilişkilidir. Vasküler düz kaslarda vazokonstriksiyon yapması bu ilaçların uygulanmasından hemen sonra meydana gelen hipertansiyondan sorumludur. Alfa-2c reseptörü bilişsel fonksiyonların modülasyonu, duyuşsal durum, duyuşsal durum ve lökomotor aktivitenin stimülasyonu, dopaminerjik nörotransmisyon, adrenal medulladan epinefrin salınımının kontrolü ve hipotermi ile ilişkilidir. Norepinefrin inhibisyonu ise her üç reseptörün eşit miktarda etkilenmesi sonucu oluşur (23-29).

Alfa-2 adreno reseptörlerini kodlayan genler insan plateletlerinde 10. kromozomda, insan böbreğinde 4. kromozomda belirlenmişlerdir. Daha ileri gen kodlamalarında da 2. kromozom üzerinde yerleştiği gösterilmiştir. Daha ileri reseptör sınıflamalarında alfa-2c10, alfa2c4, alfa2c2 şeklinde sınıflama yapılmaktadır. Bunlar alfa-2a, alfa-2b, alfa-2c'ye karşılık gelmektedir. Reseptörün sitoplazmik kısmı G proteini denilen ve sinyalleri iletip hızlıca efektör sisteme gitmesini sağlayan bir protein ile bağlantılıdır. G proteini bütün transmembranöz sinyal ileten hücrelerde bulunan bir medyatördür. GDP (guanozin difosfat) ve GTP (guanozin trifosfat)'ye bağlanır. Adrenerjik ve opioid reseptörleri de G proteini ile beraberdir. İnaktif durumda G proteini alfa-2 reseptöre bağlı değildir. GDP'ye bağlı durumda bulunmaktadır. Bir agonist bağlandığında reseptör değişir ve G proteininin GDP'ye afinitesinin azalmasına sebep olur ve magnezyum varlığında da GTP'ye dönüşür. Alfa subunit daha sonra beta ve gama subunitleri ile de birleşir ve etki gerçekleşir. Daha sonra agonist reseptörün afinitesi

azalır. Agonistin bağlanma süresi intraselüler azalır. Agonistin bağlanma süresi intraselüler cevabın gücünü belirler. Bundan sonra alfa subunitteki GTP-az aktive olur ve GTP'yi GDP'ye indirger. Böylece reseptör inaktif haline dönüşür (29).

Deksmedetomidin aynı zamanda alfa-2 reseptörlerin imidazolin ve okzasilin yapısı olarak bilinen imidazolin reseptörlerine de bağlanır. Bu durum bu grup ilaçların bazı non-alfa-2 reseptör etkilerinin olmasıyla açıklanır. İmidazolin reseptörleri de tanımlanmıştır. İmidazolin-1 reseptörü kan basıncı regülasyonunu ve antiaritmik etkileri modüle eder. İmidazolin-2 reseptörleri serebral iskemi oluşturulan hayvan modellerinde nöronal koruma ve hafıza ile ilişkilendirilmiştir. Bu reseptörler mitokondrial doku membranında bulunurlar, G-protein ile birleşik değildirler. Doku norepinefrin seviyesini azaltarak etki ederler (23).



Şekil 3. Deksmetomidinin kimyasal yapısı (24).

2.4.2. Metabolizması ve Farmakokinetik Etkileri:

Deksmedetomidinin etkisi intravenöz uygulanmasından yaklaşık 15 dakika sonra ortaya çıkar. Sürekli infüzyondan 1 saat sonra pik konsantrasyon düzeyine ulaşır. Santral sinir sisteminden hızlı bir şekilde redistribisyona uğrar. Bir alfa yarı ömrü 6 dakikadır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 2-2.5 saattir. Proteinlere yüksek oranda bağlanır. Sadece %6'sı serbest fraksiyondadır. Geniş dağılım hacmine sahiptir. Total plazma klirensi dozdan bağımsızdır. Sabit bir plazma konsantrasyonu oluşturmak için çocuklarda ve erişkinlerde benzer infüzyon hızında kullanılırlar. Plazma proteinine bağlanma erişkinlerdekine benzerdir. İki yaşından daha küçük çocuklarda dağılım yüzeyi geniştir bu nedenle daha yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Yarılanma ömrü

daha uzundur. Artmış ilaç akümülayon zamanı ile ilişkilidir. Deksmetomidin aynı zamanda transdermal, bukkal, intramuskuler uygulandığında da sistemik absorbsiyona uğrar (23). Deksmetomidinin klerensi 39 L/st tir (29).

Deksmetomidin karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile glukronid konjugasyona ve biyotransformasyona uğrar. Aktif ve toksik metabolitleri bilinmemektedir. Bununla birlikte ciddi karaciğer hasarında klirens %50 azalır. Bu nedenle karaciğer yetmezliğinde daha düşük dozlarda kullanılmalıdır. Metabolitlerinin %95'i idrarla, %4'ü ise feçesle atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Renal bozukluklarda farmakokinetikleri ciddi derecede bozulmaz, fakat sedasyonları biraz uzun sürer. Hepatik ve renal yetmezliklerde doz azaltılmalıdır. Kardiyak outputu azaltır. Deksmetomidin %95 oranında proteine bağlanır (23, 29).

Deksmetomidinin farmakokinetik profili yaşla birlikte değişmez. Bunun yanında 65 yaş üstündeki hastalarda hipotansiyon ve bradikardi insidansı daha fazladır. Pediatrik yaş grubunda ise farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmaları sınırlıdır. Diaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pediatrik yaş grubunda da farmakokinetiğin erişkindekiyle benzer olduğu gösterilmiştir (29, 30).

2.4.3. Uygulanması ve Dozu

Deksmetomidinin intravenöz uygulamada doza bağımlı olarak sistolik ve diyastolik kan basıncını ve kalp hızını azalttığına dair güçlü faz 1 çalışmaları mevcuttur. Plazma norepinefrin düzeylerini düşürür. Bununla birlikte yüksek dozlarda (50-75mcg) intravenöz uygulanması başlangıçta hipertansif cevaba neden olur. Bunun nedeni periferik alfa-2 reseptörlerden önce santral vazomotor merkezde sempatolitik etki etmeleridir. Herhangi bir refleks veya ilaç ilişkili plazma renin, ANP (Atrial Natriüretik Peptit) veya vasopressin seviyesinde değişiklik olmaz. EEG bulgularında değişiklik yapmadan iyi bir sedasyon sağlar (23, 31).

Başlangıç çalışmaları deksmetomidinin plazma düzeyinin 0.5-1.2 ng/ml düzeyine eriştiğinde etki ettiğini göstermiştir. Doz rejimi 1999'da FDA onayı almıştır ki buna göre; 1mcg/kg yükleme dozu 10 dakikada yüklenir ve bunu takiben 0.2-0.7 mcg/kg/st dozunda infüzyona devam edilir. Deksmetomidin çocuklarda postoperatif titreme ve deliryumu tedavi etmek için tek doz 0.5 mcg/kg iv bolus uygulanmış ve spontan

soluyan bu hastalarda efektif sedasyon sağlandığı görülmüştür (32). Literatürde pediatrik hasta grubundaki doz rejimi şöyle tanımlanmıştır: 0.3-1 mcg/kg bolus, 0.5-1 mcg/kg/st infüzyon (33). Chrysostomou ve arkadaşları (29), kardiyak cerrahi sonrası 80 infant ve neonatali retrospektif olarak değerlendirmiş ve yeterli sedasyon için doz aralıklarının 0.1-1.5 mcg/kg/st olduğunu görmüşlerdir. Pediatrik noninvaziv işlemlerde deksmedetomidinin doz aralığı 0.5-4 mcg/kg yükleme dozunu takiben işlem süresine de bağlı olarak 0.5-1 mcg/kg/st infüzyon şeklindedir (29).

Çalışmalar göstermiştir ki; deksmedetomidin yüksek seviyelerde (8 ng/ml ye kadar) alfa-2c reseptörleri üzerinden etki eder. Böylece vasokonstriktör etki baskın hale gelir, sistemik vasküler rezistans artar ve kardiyak indeks azalır. Bu durum katekolamin supresyonu ve derin sedasyonla birlikte dir. Bunun yanında çok yüksek plazma düzeylerine rağmen solunum depresyonu yapmadığı görülmüştür. Tek ajan olarak kullanıldığında gerçekten güvenlidir. Deksmedetomidin trakeal stenozlu spontan soluyan hastalarda 5-15 mcg/kg/st dozunda güvenle kullanılmıştır. FDA deksmedetomidin dozunu cerrahi prosedürler için 1.5 mcg/kg/st'e yükseltmiştir (29, 32).

Deksmedetomidin sempatotolitik ve kolinerjik ajanlarla (beta bloker, fentanil) birlikte kullanıldığında, özellikle vagal uyarı durumunda (kolonoskopi, sternal ayrılma) derin bradikardi hatta sinüs arrestine neden olduğu gösterilmiştir. Deksmedetomidine bağlı bradikardi atropin veya glikopirolat ile tedavi edilebilir (29).

Deksmedetomidin 24 saatlik infüzyon için FDA onayı almıştır ancak mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarında daha uzun süre kullanılmıştır. Uzun dönem kullanımında hayvan çalışmalarında hipnotik etkilerine karşı tolerans geliştiği gösterilmiştir (26, 32).

2.4.4. Farmakodinamik Etkileri

2.4.4.1. Sedasyon

Deksmedetomidin doza bağımlı olarak sedasyon sağlar. Sağladığı 'bilinçli sedasyon' havayolu ve radyolojik girişimlere izin verir. EEG'de normal uyku paterni görülür.

Amnestik etkisi ise benzodiazepinlerden daha azdır. Anterograd amnezi yapar. Retrograd amnezi ; 1,9 ng/ml'nin üzerindeki plazma seviyelerinde oluşur (29, 30).

2.4.4.2. Analjezi

Deksmedetomidin analjezi oluşturan, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görülmektedir. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin opioid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir. Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır. Çok selektif alfa-2 agonist olan deksmedetomidinin analjezik etkisi çoğu çalışmada araştırılmıştır. Alfa-2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adrenoseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmedetomidinin analjezik koruyucu etkisi pre-emptif analjezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir (34, 35).

2.4.5. Sistemlere Etkisi ve Yan Etkiler

2.4.5.1. Kardiyovasküler Etkiler

Alfa-2 agonist bir ajan olan deksmedetomidin, sempatik sinir uçlarındaki alfa-2 adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu ile noradrenalin salınımını engeller. Bu etki ile santral sinir sisteminde sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncında ve kalp hızında azalmaya neden olur (36). Kan basıncını ve kalp hızını doza bağımlı olarak azaltır. Taşikardik ve hipertansif hastalarda perioperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlar. Bu etkiler konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda istenmez (25).

İnsanlarda deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri, bifazik cevap şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kan basıncında başlangıçta görülebilen artış muhtemelen deksmedetomidinin periferik alfa-2 reseptörler üzerindeki etkisine (vasküler düz kaslardaki periferik alfa-2 adrenoseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan vazokonstriksiyona) bağlıdır (25).

Re-entry tip supraventriküler taşikardiler, deksmedetomidin ile başarılı şekilde tedavi edilebilir (29). Deksmedetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, ekstübasyon ve

derlenmeye karşı ortaya çıkan katekolamin cevaplarını etkili bir biçimde baskılayarak hemodinamik stabiliteyi sağlar (37).

2.4.5.2 Solunum Sistemi etkileri

Solunum depresyonu etkileri minimaldir. Entübe olmayan hastalarda girişimsel işlemler için iyi bir sedatif ajandır (27, 37).

2.4.5.3. Sedatif Etkisi

Deksmetomidin, yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlaması, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması gibi istenen etkilere sahiptir (38).

2.4.5.4. Analjezik Etkisi

Deksmetomidin spinal kord seviyesinde ve supraspinal düzeylerde analjezik etkiye sahiptir. Deksmetomidin opioid gereksinimini azaltır (27). İntravenöz uygulamaya göre lokal olarak diz cerrahisinde kullanıldığında daha az sedasyon sağlayarak nosisepsiyonu azalttığı gözlenmiştir (39).

2.4.5.5. Metabolik Etkileri

Alfa-2 reseptörleri üzerinden titremeyi önler. Alfa-2B reseptörleri üzerinden ise beyindeki hipotalamik termoregülatuar merkezi etkiler. Deksmetomidinin teropatik dozlarda ACTH (adrenokortikotropik hormon) üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Ancak uzun dönem yüksek dozlarda kullanıldığında ACTH'yı azaltabileceği düşünülmektedir (26).

Ayrıca insanlarda yapılan çalışmalarda deksetomidinin kısa süreli uygulaması büyüme hormonunun kan seviyesini artırmıştır. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda deksetomidinin aşağıdaki etkileri rapor edilmiştir (25):

- Vücut ısısında düşme,
- Bazal ve pentagastrinin indüklediği gastrik asit ve pepsin sekresyonunda azalma,

- Trombosit agregasyonunun inhibisyonu,
- İntraoküler basınçta azalma,
- Midriyazis,
- Barsak hareketlerinde yavaşlama,
- Sitokrom p450 inhibisyonu,
- Adrenalin-halotan ile indüklenmiş aritmilerde azalma, halotanla indüklenmiş anesteziye baroreseptör reflekslerin korunması,
- Hafızanın geçici olarak baskılanması.

2.4.5.6. Organ Koruyucu Etkisi

Alfa-2 reseptör agonizması ile taşikardi ve hipertansiyona engel olarak, miyokardiyal oksijen gereksinimini azaltarak kardiyoproteksiyon yapar. Ventriküler aritmi riskini azaltır. Nöroprotektif etkileri de vardır (23, 40).

2.4.5.7. Yan etkileri

Derin bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmi, ventriküler fonksiyon bozukluğu yapabilir. Deksmetomidin pek çok avantajları olmasının yanında, klinik kullanımda bazı yan etkilere sebep olabilir. Kardiyovasküler sistemde bifazik etki eder. Bolus enjeksiyonu takiben vasokonstriksiyon ve ardından bradikardi ve hipertansiyonla sonuçlanır. Bu etkisi vasküler düz kaslardaki alfa-2b reseptör aktivasyonu ile gerçekleşir. Sürekli infüzyon esnasında ise santral sempatolizis sonucu vasodilatasyon ve hipotansiyona neden olabilir. Bu etkisini presinaptik alfa-2a reseptörleri aracılığıyla norepinefrin salınımını azaltarak yapar. Deksmetomidin dikkatli kullanılmadığında ciddi bradikardiye özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %30 olan hastalarda sinüs arrestine neden olabilir. Oversedasyon durumunda ise hipoksi (%4), Cheyne-stokes solunumu (<%1), atrial fibrilasyon (%1) görülebilir (79). Nöbet aktivitesini

tetiklemez. Ateş, bulantı, kusma, hipoksi, ağız kuruluğu, paradoksik ajitasyon, oligüri ve anemi yapabilir. Baş ağrısı görülebilir (29).

2.5. Şaşılık Cerrahisi

Esotropi, ekotropi olarak bilinen şaşılık, ekstraokuler kaslardaki fonksiyon bozukluğudur. Şaşılık cerrahisinde anesteziistlerin sıklıkla karşılaşacağı sorunlar: malign hipertermi, bradiaritmi ve postoperatif bulantı kusmadır.

Okulokardiyal refleks (OKR), şaşılık cerrahisinde %30-90 sıklıkla karşılaşılan durumdur. Trigemino-vagal refleks olan OKR'de bradikardi, bigemine ventriküler ekstrasistoller, nodal ritimler, AV blok ve kardiyak arrest ortaya çıkar. Uyarı sürdükçe aritmiler devam eder. Afferent yolu siliyer gangliyon yolu ile trigeminal sinirin oftalmik dalı ile alınır ve gasser ganglionundan geçerek 4. ventriküldeki ana sensoryal nükleusda sonlanır. Efferent yol ise vagus siniridir. Birçok faktör cerrahi sırasında bu refleksin ortaya çıkışında etkin rol oynar. Preoperatif anksiyete, yüzeysel anestezi, hipoksi, hiperkarbi ve genç yaş ya da vagal tonusu etkileyen ilaçlar OKR olasılığını artırır. OKR tedavisinde ilk yapılması gereken uyarıyı durdurmaaktır. Bu sırada anestezi yüzeysel derinleştirilir, ventilasyon sağlanır. Bu önlemlerle başarılı olunamazsa atropin verilir. OKR'den korunmak ve ortaya çıktığında tedavi etmek amacıyla kullanılan atropin konusunda birbirleriyle çelişkili düşünceler hakimdir. Atropinin profilaktik kullanımını reddeden görüşler yanında, vagal uyarı sonucu ortaya çıkan bradikardilerde başlangıç tedavisi olarak atropin kullanılması gerektiği savunulmaktadır. Ancak bu grup cerrahide asıl önemli olan bradiaritmi ortaya çıktığında işleme ara vermek ve cerrahi sırasında nazik davranmaktır (41).

Şaşılık cerrahisi için postoperatif bulantı-kusma (POBK) ciddi sorundur. POBK görülme sıklığı hastanın yaşından ve kullanılan anestezi tekniğinden bağımsızdır. Şaşılık ameliyatlarında POBK sıklığının diğer operasyonlara göre fazla olmasının nedeni ekstraokuler kaslardaki manüplasyona yanıt olarak okulo-gastrik refleksin uyarılmasıdır. OKR gibi vagal reflekslerin de şaşılık cerrahisinde sık rastlanır olması bu düşünceyi destekler. Semptomlar genellikle kendiliğinden düzelir. Oral alımın gecikmesi dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğine neden olur. Bunların sonucunda da derlenme süresi uzar. Preoperatif dönemdeki anksiyete POBK ile ilgili olduğundan

benzodiazepinler ve klonidin kullanılarak anksiyete skorlarının dūřürölmesi POBK için yararlıdır. Őařılık cerrahisinde POBK'yı önlemek için butirifenon, histamin ve muskarinik reseptör antagonistleri, steroidler ve seratonin 5 HT-3 reseptör antagonistleri kullanılır. POBK için yüksek risk taşıyan hastalarda farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombinasyonları tercih edilir (41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz ameliyathanesinde, 04.06.2013 tarih-2013/381 sayılı Etik Kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Şaşılık cerrahisi planlanan, ASA I, 2-11 yaş arası, 74 çocuk; birinci derece yakınlarının (anne veya baba) onamı alındıktan sonra çalışma kapsamına alındı.

Kullanılacak ajanlardan herhangi birine karşı bilinen allerjisi olan, mental retarde, kardiyak aritmi veya konjenital kalp hastalığı bulunan, ilacın uygulanmasına engel olacak nazal patolojisi olan, psikotropik tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar geçirecekleri şaşılık cerrahisinden yaklaşık 1 saat kadar önce yakınlarından biriyle (anne veya babası ile) göz ameliyathanesinde bulunan anestezi derlenme odasına alındı. Hastaların yaş, kilo, cinsiyetleri kaydedildi. Bütün hastalar premedikasyon verilmeden önce elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (spO₂) takibi amacıyla noninvaziv monitorize edildi. Hastaların premedikasyon verilmeden önceki tüm değerleri ve Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) ölçümleri kaydedildi. Ramsey Sedasyon Skalasında: Anksiyete, ajitasyon ya da herikisi varsa 1 puan; koopere, oryente ve rahatsa 2 puan; emirlere uyuyorsa 3 puan; uyuyor, sesli uyarana veya glabellar uyarıya hemen yanıt veriyorsa 4 puan; uyuyor, sesli uyarana veya glabellar uyarıya yavaş yanıt veriyorsa 5 puan; hiçbir uyarıya yanıt yoksa 6 puan olarak değerlendirildi (42).

Hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize edilerek Grup D (deksmedetomidin) ve Grup MK (Midazolam-Ketamin) olarak iki gruba ayrıldı, her bir grupta 37 hasta çalışmaya alındı. Anestezi indüksiyonundan yaklaşık 30 dakika önce Grup D'ye 1 mcg/kg intranasal deksmedetomidin (Precedex®, Meditera, ABD), Grup MK'ya ise intranasal 7.5 mg/kg ketamin (Ketalar®, 50mg/ml, Pfizer, Ortaköy-İstanbul) ile 0,1 mg/kg midazolam (Dormicum®, 15 mg/3ml, Deva) insülin enjektörü ile çocuklar yatay pozisyonda iken verildi (43, 44). İlaç uygulandıktan sonra her 5 dakikada bir spO₂, OAB, nabız ve RSS değerleri ölçümleri kaydedildi. Çocuklar 30 dakika boyunca anestezist gözetiminde, monitorize bir şekilde ve ebeveynlerinden herhangi biri eşliğinde takip edilip sürenin sonunda ameliyathaneye alındı.

Ameliyathaneye alınırken çocukların aileden ayrılma durumları, 3 puanlı seperasyon skoru ile değerlendirilip kaydedildi. Seperasyon skorunda: Mükemmel (sakin, uyumlu şekilde aileden ayrılıyor) ise 1 puan; iyi (endişeli ancak kolay ikna edilebilir) ise 2 puan; kötü (endişeli, ağlıyor, hırçın) ise 3 puan olarak değerlendirildi (45).

Hastalar ameliyathaneye alındıklarında rutin monitorize edildi. (EKG, non-invaziv kan basıncı, nabız, periferik O₂ saturasyonu). Anestezi indüksiyonu %8 sevofluran ile gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %50-50 O₂-N₂O ve %2 sevofluran ile devam ettirildi.

Çocukların maske uyumu 4 puanlı maske skoru ile değerlendirilip kaydedildi. Maske skorlamasında korkusuz, maske kolay uygulanıyorsa 1 puan; hafif korkuyorsa 2 puan; korkuyor, konuşunca sinirleniyorsa 3 puan; hırçın ve ağlıyorsa 4 puan olarak değerlendirildi (46). Maske için 1 ve 2 puan yeterli maske uyumu olarak değerlendirilirken, 3 ve 4 puan yetersiz kabul edildi. İndüksiyonun ardından damar yolu açılıp 0.6 mg/kg rokuronyum, 1 mcg/kg fentanil yapıldıktan 2 dakika sonra hastalar uygun endotrakeal tüple entübe edildi. Ek kas gevşemesi ve opioid ihtiyacı olan hastalar kaydedildi. Anestezi idamesinde %50-50 O₂-N₂O ve %2 sevofluran kullanıldı. İntraoperatif dönemde nabız, OAB ve spO₂ takibi her 10 dakikada bir yapıldı ve değerler kaydedildi.

Şaşılık cerrahisinde sık görülen postoperatif bulantı-kusmayı önlemek için her iki gruba da 0.25 mg/kg deksametazon ile 1 mg/kg ranitidin iv olarak, anestezi indüksiyonundan sonra yapıldı (47).

Şaşılık cerrahisinde sık görülen bir durum olan okulo-kardiyak refleksin gelişip gelişmediği takip edildi. Bazal kalp hızı değeri; kasın uyarılmasından önce 30 saniye süreyle gözlenen ortalama değer olarak alındı. Kasın uyarılmasından sonra, bazal kalp hızı değerinde % 20'lik düşüş ise OKR olarak kabul edildi. OKR'nin tedavisinde; cerrahi uyarıya ara verilmesi ile düzelmemişse ya da ciddi bradikardi varsa hastalara 0.01 mg/kg atropin uygulandı (48). OKR gelişen hastalar ve atropinizasyon ihtiyacı olanlar kaydedildi.

Operasyon bittikten sonra nöromusküler rezidüel blok 0.02 mg/kg atropin ve 0.04 mg/kg neostigmin ile geri döndürülüp hastalar ekstübe edildi. Ortalama cerrahi süresi ve hastaların Aldrete 9 puan olma süreleri Modifiye Aldrete Skalası kullanılarak belirlenip kaydedildi (Tablo-1) (49).

Tablo 1. Modifiye Aldrete Derlenme Skoru (49):

Aktivite	Amaca yönelik (2)
	İstemsiz Hareket (1)
	Hareket Yok (0)
Solunum	Derin Nefes Alıp Öksürebiliyor (2)
	Dispneik (1)
	Apneik (0)
Dolaşım	Anestezi öncesi OAB ile son OAB farkı ± 20 mmHg ise (2)
	Anestezi öncesi OAB ile son OAB farkı $\pm 20-50$ mmHg ise (1)
	Anestezi öncesi OAB ile son OAB farkı ± 50 mmHg ise(0)
Şuur düzeyi	Tam uyanık (2)
	Çağrı ile uyanabilir (1)
	Yanıtsız (0)
O ₂ saturasyonu	Oda havasında > %92 O ₂ saturasyonunu koruyabiliyor. (2)
	> %90 O ₂ saturasyonunu korumak için O ₂ inhalasyonu gerekli.(1)
	Ek O ₂ ile bile < %90 O ₂ saturasyonu.(0)

Postoperatif ajitasyon durumu, Ayılma Ünitesinde hastalar Modifiye Aldrete Skalasına göre 9 puan oluncaya kadar değerlendirildi (Tablo-1). Postoperatif ajitasyon, 3 puanlı Ajitasyon Skalası ile değerlendirildi. Ajite, ağlıyor ise 1 puan; ağlıyor ancak kolayca teselli edilebiliyorsa 2 puan; sakin veya uykuda ise 3 puan olarak değerlendirildi (50).

Postoperatif bulantı-kusma ise operasyon sonrası ilk 24 saat boyunca farklı zaman aralıklarında (0-2, 2-6 ve 6-24 saat) Numerik Rank Skoru ile değerlendirildi. Bulantı, kusma yoksa 0 puan; bulantı var, kusma yoksa 1 puan, bir kez kusma atağı varsa 2 puan; iki veya daha fazla kusma atağı varsa 3 puan olarak değerlendirildi (51).

4. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Bu çalışmaya alınacak vaka sayısının belirlenmesinde serbestlik derecesi; $(\text{Grup sayısı} - 1) \times (\text{Maske Kategori sayısı} - 1) = 3$ olmak üzere %80 güç, % 5 hata payı ve W (etki büyüklüğü) = 0.4 olmak üzere toplamda 70 hasta alınmasına karar verildi.

Veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, New York, ABD: IBM Corp.) istatistik paket programında değerlendirildi. Özet istatistik olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan, minimum ve maksimum değer olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile Friedman Analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak parametrik ve parametrik olmayan Tukey testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testinin exact yöntemi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya yaşları 2-11 arasında değişen şaşılık cerrahisi geçirecek 74 hasta alındı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık ve cerrahi süreleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık yoktu.

Tablo 2. Grupların demografik verileri ve cerrahi süreleri:

	Grup D (n=37)	Grup MK (n=37)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	5.9 ± 2.3	5.2 ± 2.4	0.200*
Cinsiyet(Erkek/Kız)	16/21	16/21	1.000**
Ağırlık (Kg)	20.9 ± 6.7	18.3 ± 4.3	0.061***
Ortalama Cerrahi Süresi (dk)	40.8 ± 8.9	39.7 ± 8.6	0.591*

* *Mann-Whitney U testine göre*

** *X² testine göre*

*** *Bağımsız iki örnek T testine göre*

5.2. Premedikasyon Dönemindeki Parametreler

Tablo 3. Gruplar Arasında RSS değerlerinin karşılaştırılması:

	Grup D Med (min-maks)	Grup MK Med (min-maks)	p*
Bazal	1(1-2)	1(1-2)	0.746
İlaç sonrası 5. dakika	2(1-3)	2(1-3)	0.825
İlaç sonrası 10.dakika	2(1-3)	3(1-3)	0.181
İlaç sonrası 15.dakika	3(2-4)	3(2-4)	0.799
İlaç sonrası 20.dakika	3(2-5)	3(2-4)	0.437
İlaç sonrası 25.dakika	3(2-5)	3(2-5)	0.344
İlaç sonrası 30.dakika	4(2-5)	3(2-5)	0.113

**Mann-Whitney U testine göre
RSS: Ramsey Sedasyon Skalası*

Gruplar arası karşılaştırmada RSS değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

Tablo 4. Premedikasyon Dönemindeki Kalp Atım Hızları (atım/dk)

	Grup D (n=37) (Ort ± SS)	Grup MK (n=37) (Ort ± SS)	p*
KAH bazal	104.2 ± 16.9	111.1 ± 15.9	0.072
İlaç sonrası KAH 5.dk	102.1 ± 16.7	109.3 ± 17.4	0.075
İlaç sonrası KAH 10.dk	96.4 ± 14.8**	109.5 ± 20.9	0.030
İlaç sonrası KAH 15.dk	94.7 ± 14.9**	106.3 ± 16.7	0.030
İlaç sonrası KAH 20.dk	93.7 ± 12.4**	107.2 ± 16,9	0.001
İlaç sonrası KAH 25.dk	92.0 ± 10.9**	108.4 ± 16.6	0.001
İlaç sonrası KAH 30.dk	91.1 ± 11.2**	108.9 ± 15.6	0.001

** Bağımsız iki örnek T testine göre
**Bazal değere göre karşılaştırıldığında anlamlı düşüklük.
KAH: Kalp atım hızı.*

Gruplar arasında premedikasyon döneminde kalp atım hızları yönünden bazal değerler ve 5. dakikadaki değerler arasında anlamlı farklılık yokken 10. dk, 15dk., 20dk., 25dk., 30.dk.larda ise gruplar arasındaki farklılık anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo-4)

Grup içi karşılaştırmada da Grup D’de KAH’ları 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda bazale göre daha düşüktü ($p=0.001$). Grup MK’da ise anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-4).

Tablo 5. Premedikasyon Dönemindeki Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) Değerleri (mmHg)

	Grup D (n=37) (Ort ± SS)	Grup MK (n=37) (Ort ± SS)	<i>p</i> *
OAB bazal	81.5 ± 12.7	82.9 ± 14.8	0.674
İlaç sonrası OAB 5.dk	77.3 ± 12.1	75.5 ± 11.9	0.513
İlaç sonrası OAB 10.dk	73.5 ± 10.2**	73.9 ± 9.7**	0.844
İlaç sonrası OAB 15.dk	71.5 ± 8.7**	75.0 ± 10.3	0.118
İlaç sonrası OAB 20.dk	70.2 ± 7.9**	74.6 ± 13.6**	0.092
İlaç sonrası OAB 25.dk	69.5 ± 8.8**	74.0 ± 10.1**	0.043
İlaç sonrası OAB 30.dk	67.6 ± 8.5**	74.8 ± 11.2	0.03

* *Bağımsız iki örnek T testine göre.*

** *Bazal değere göre karşılaştırıldığında anlamlı düşüklük.*

Gruplar arasında premedikasyon döneminde OAB değerleri arasında bazal değer, 5.,10., 15. ve 20. dakikalarda anlamlı farklılık yoktu. 25. ve 30. dakikalarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Grup içi karşılaştırmada Grup D’de OAB değerleri 10.,15.,20.,25. ve 30. dakikalarda bazale göre anlamlı düşüktü. Grup MK’da ise 10., 20. ve 25. dakikalarda bazale göre OAB değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) (Tablo-5).

Tablo 6. Premedikasyon dönemindeki periferik O₂ saturasyonu (spO₂) değerlerinin karşılaştırılması:

	Grup D (n=37) (Ort ± SS)	Grup MK (n=37) (Ort ± SS)	<i>p</i> *
spO ₂ bazal	98.32 ± 1.22	98.02 ± 1.40	0.335
İlaç sonrası spO ₂ 5.dk	97.97 ± 1.60	97.64 ± 1.45	0.366
İlaç sonrası spO ₂ 10.dk	97.64 ± 1.51	97.51 ± 1.74	0.723
İlaç sonrası spO ₂ 15.dk	97.45 ± 1.38	97.67 ± 1.61	0.539
İlaç sonrası spO ₂ 20.dk	97.24 ± 1.36**	97.81 ± 1.35	0.076
İlaç sonrası spO ₂ 25.dk	97.35 ± 1.13**	97.86 ± 1.20	0.063
İlaç sonrası spO ₂ 30.dk	97.21 ± 1.61**	97.45 ± 1.26	0.473

*: Bağımsız iki örnek *T* testine göre.

**:*Bazal değere göre karşılaştırıldığında anlamlı düşüklük.*
spO₂: Periferik oksijen saturasyonu

Gruplar arası karşılaştırmada premedikasyon döneminde iki grup arasında spO₂ değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Grup içi karşılaştırmada Grup D’de spO₂ 20., 25. ve 30. dakikalarda bazale göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.001).Ancak bu düşüklük klinik olarak anlamlı değildi. Grup MK’da ise spO₂ değerlerinde grup içi farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo-6).

Tablo 7. Gruplar arasında seperasyon (aileden ayrılma) skorlarının karşılaştırılması

	Grup D n = 37 (%)	Grup MK n = 37 (%)	<i>p</i> *
Sakin, uyumlu (1 puan)	20 (%54)	18 (%49)	0.497
Endişeli, ancak kolay ikna edilebilir (2puan)	13 (%35)	17 (%46)	
Endişeli, ağlıyor, hırçın (3 puan)	4 (%11)	2 (%5)	

**X² testine göre*

Gruplar arasında seperasyon skorları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.497) (Tablo-7).

Tablo 8. Gruplar arasında maske skorlarının karşılaştırılması

	Grup D n=37 (%)	Grup MK n=37 (%)	<i>p</i> *
Korkusuz (1 puan)	14 (%38)	21 (%57)	0.306
Hafif korkuyor (2 puan)	13 (%35)	9 (%24)	
Korkuyor (3 puan)	3 (%8)	4 (%11)	
Hırçın ve ağlıyor (4 puan)	7 (%19)	3 (%8)	

* χ^2 testine göre

Gruplar arasında maske skorları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.306$) (Tablo-8). Her iki grupta da hastaların çoğunda yeterli maske skoru elde edildi. (Maske skorlarında 1 ve 2 puan yeterli, 3 ve 4 puan yetersiz kabul edildi.)

5.3. İntraoperatif Dönemdeki Parametreler

Tablo 9. İntraoperatif dönemde kalp atım hızlarının (atım/dk) karşılaştırılması:

	Grup D (n=37) (Ort \pm SS)	Grup MK (n=37) (Ort \pm SS)	<i>p</i> *
KAH indüksiyon öncesi	109.0 \pm 18.3	116.0 \pm 13.8	0.067
KAH indüksiyon sonrası	105.0 \pm 18.8	120.5 \pm 16.8	<0.001
KAH 10.dk	97.1 \pm 14.4	112.9 \pm 14.0	<0.001
KAH 20.dk	94.2 \pm 11.9**	108.6 \pm 15.4	<0.001
KAH 30.dk	93.4 \pm 15.4**	104.8 \pm 14.8**	0.002
KAH 40.dk	92.4 \pm 15.1**	104.9 \pm 15.4	0.008
KAH 50.dk	98.0 \pm 24.6	98.0 \pm 17.3**	0.999
KAH cerrahi bitimi	94.6 \pm 15.9**	104.0 \pm 17.1**	0.013

KAH: Kalp atım hızı

*: Bağımsız iki örnek T testine göre.

** : İndüksiyon öncesi değere göre anlamlı düşüklük.

İntraoperatif dönemde gruplar arasında kalp atım hızları yönünden bazal değer ve 50.dakikada anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Diğer zamanlarda (indüksiyon sonrası, 10.dakika, 20.dakika, 30.dakika, 40.dakika ve cerrahi bitiminde kalp atım hızları arasındaki fark ise anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo-9).

Grup içi karşılaştırmada Grup D’de intraoperatif dönemde 20., 30., 40. dakikalarda ve bitişte KAH’ları indüksiyon öncesine göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.001$). Grup MK’da ise 30., 50.dakika ve cerrahi bitiminde KAH’ları indüksiyon öncesine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) (Tablo-9).

Tablo 10. İntraoperatif dönemdeki ortalama arteriyel basınç (OAB) değerlerinin karşılaştırılması (mmHg)

	Grup D (n=37) (Ort±SS)	Grup MK (n=37) (Ort±SS)	<i>p</i> *
OAB indüksiyon öncesi	73.9 ± 12.5	83.2 ± 13.2	0.030
OAB indüksiyon sonrası	75.4 ± 14.8	79.7 ± 13.8	0.203
OAB 10. dk	75.9 ± 12.2	75.3 ± 13.5**	0.843
OAB 20. dk	77.6 ± 13.3	81.2 ± 13.6	0.252
OAB 30.dk	76.4 ± 12.2	77.1 ± 11.3	0.791
OAB 40.dk	73.6 ± 7.5	77.5 ± 12.0	0.100
OAB 50.dk	73.6 ± 10.6	70.6 ± 7.8**	0.402
OAB cerrahi bitimi	74.5 ± 13.2	78.9 ± 12.8	0.165

*: Bağımsız iki örnek T testine göre.

** : İndüksiyon öncesi değere göre.

İntraoperatif dönemde gruplar arasında OAB değerleri açısından sadece indüksiyon öncesi değerler arasında anlamlı farklılık vardı. Grup D’de indüksiyon öncesi OAB anlamlı olarak daha düşük idi ($p<0.05$) (Tablo-10).

Grup içi karşılaştırmada Grup D’de intraoperatif dönemde OAB’lar arasında anlamlı farklılık yoktu. Grup MK’da grup içi karşılaştırmada intraoperatif dönemde 10. ve 50. dakikalarda, indüksiyon öncesi değere göre OAB anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.003$).

Tablo 11. İntraoperatif dönemdeki periferik O₂ saturasyonu (spO₂) değerlerinin karşılaştırılması:

	Grup D (n=37) (Ort ± SS)	Grup MK (n=37) (Ort ± SS)	<i>p</i> *
spO ₂ induksiyon öncesi	95.89 ± 14.90	97.70 ± 1.15	0.464
spO ₂ induksiyon sonrası	98.62 ± 1.20	98.48 ± 1.16	0.627
spO ₂ 10.dk	98.83 ± 0.60	96.08 ± 14.75	0.260
spO ₂ 20.dk	98.59 ± 0.92	98.64 ± 1.03	0.813
spO ₂ 30.dk	98.70 ± 0.77	98.48 ± 0.96	0.291
spO ₂ 40.dk	98.65 ± 0.77	98.39 ± 1.11	0.363
spO ₂ 50.dk	98.43 ± 1.15	98.23 ± 1.01	0.617
spO ₂ cerrahi bitimi	98.57 ± 0.77	98.37 ± 0.98	0.360

* *Bağımsız iki örnek T testine göre*
spO₂=Periferik oksijen saturasyonu

İntraoperatif dönemde gruplar arasında spO₂ değerlerinde anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Grup içi karşılaştırmada spO₂ değerlerinde her iki grupta da anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo-11).

Tablo 12. İntraoperatif dönemde OKR karşılaştırılması

	Grup D n=37 (%)	Grup MK n=37 (%)	<i>p</i> *
OKR yok (0)	20 (%54)	29 (%78)	0.048
OKR var (1)	17 (%46)	8 (%22)	

**X² testine göre*

OKR: Okulo-kardiyak refleks

Gruplar arasında intraoperatif dönemde OKR oluşması yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0.048) (Tablo-12). Grup D'de OKR görülme oranı daha yüksekti.

Tablo 13. İntraoperatif dönemde atropin ihtiyacının karşılaştırılması

Atropin İhtiyacı	Grup D (n=37) (%)	Grup MK (n=37) (%)	<i>p</i> *
YOK	30 (%81)	33 (%89)	0,515
VAR	7 (%19)	4 (%11)	

* X^2 testine göre

Gruplar arasında atropin ihtiyacı açısından istatistiksel fark görülmedi ($p=0.515$) (Tablo-13).

5.4. Postoperatif Dönemdeki Parametreler

Tablo 14. Postoperatif bulantı-kusma skorlarının karşılaştırılması

	Grup D n=37 (%)	Grup MK n=37 (%)	<i>p</i> *
Bulantı, kusma yok (0puan)	31 (%84)	33 (%89)	0.479
Bulantı var, kusma yok (1puan)	6 (%16)	3 (%8)	
1 kez kusma var. (2 puan)	0 (%0)	1 (%2.7)	
2 veya daha fazla kusma atağı var. (3 puan)	0 (%0)	0 (%0)	

* X^2 testine göre

Gruplar arasında postoperatif dönemde bulantı-kusma skorları arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.479$) (Tablo-14).

Tablo 15. Postoperatif ajitasyon skorlarının karşılaştırılması

	Grup D n=37	Grup MK n=37	<i>p</i> *
Ajite, ağlıyor (1 puan)	1 (%3)	0 (%0)	0.001
Ağlıyor,ancak kolay teselli oluyor. (2 puan)	13 (%35)	2 (%5.4) **	
Sakin ve uykuda. (3 puan)	23 (%62)	35 (%95) **	

*: χ^2 testine göre

**:*Grup D ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık*

Postoperatif dönemde ajitasyon skorları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.001$) (Tablo-15). Grup D’de postoperatif ajitasyon görülme oranı daha fazlaydı.

Tablo 16. Aldrete 9 puan olma sürelerinin (dk) karşılaştırılması.

	Grup D Med (min-maks)	Grup MK Med (min-maks)	<i>p</i> *
Aldrete 9 puan olma süresi	15 (3-60)	25 (5-75)	<0.001

*:*Mann-Whitney U testine göre*

İki grup arasında Aldrete 9 puan olma süresi (dakika) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$) (Tablo-16). Grup D’de derlenme süresi daha kısaydı.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada şaşılık cerrahisi geçirecek olan çocuklarda; premedikasyon için intranazal deksmedetomidin ile intranazal ketamin-midazolam kombinasyonunun etkinliklerini karşılaştırdık.

Her iki grupta da sedasyon skorları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (Ramsey Sedasyon Skoru, maske kabülü ve aileden ayrılma skorları). Ancak midazolam-ketamin grubunda derlenme süresi belirgin olarak daha uzundu. Postoperatif ajitasyon görülme sıklığı ise midazolam-ketamin grubunda daha düşüktü. İki grup arasında OKR görülme sıklığı deksmedetomidin verilenlerde daha fazlaydı. Gruplar arasında atropin ihtiyacı ve postoperatif bulantı-kusma oranları arasında fark yoktu.

Premedikasyon döneminde deksmedetomidin verilenlerde OAB'ları ve kalp atım hızları diğer gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Premedikasyon döneminde periferik oksijen saturasyonları arasında anlamlı farklılık yoktu. İntraoperatif dönemde gruplar arasında OAB değerleri açısından sadece induksiyon öncesi değerler arasında anlamlı farklılık vardı. Deksmetomidin verilenlerde induksiyon öncesi OAB anlamlı olarak daha düşük idi.

Midazolam ve ketamin preoperatif sedasyonda iv, im, oral, intranazal ve rektal yollardan uygulanabilir. Rektal yolda emilim problemi vardır ve ilacın ne kadar emileceği öngörülemez, im yol ise ağırlıdır. Oral yolun ilk geçiş etkisine bağlı olarak biyoyararlanımı düşüktür. Acı tat ise ayrı bir kısıtlayıcı faktördür. Bunun aksine intranazal uygulama; acısız, ucuz ve kolaydır. Bu nedenle intranazal uygulama

pediyatrik yaş grubunda iyi bir yol olabilir (52). Kogan ve ark.'nın (53) yaptığı çalışmada minör elektif cerrahi geçirecek çocuklarda midazolamın oral, nazal, rektal ve sublingual yollardan verilmesi karşılaştırılmış, sonucunda etkinlik açısından uygulamalar arasında fark bulunmamış. İntranazal uygulama, irritasyon gözlenirse de sedasyon başlangıcı en hızlı olan yol olarak bulunmuştur.

İntranazal midazolamın nörotoksitesi ile ilgili insanlarda yapılmış büyük bir çalışma yoktur. Yapılan hayvan çalışmalarında ise intranazal midazolamın nörotoksik olmadığı (54), intratekal uygulanan midazolamın nörotoksik olduğu sonucuna varılmış (55).

Bu çalışmada şaşılık cerrahisi geçirecek çocuklara premedikasyonda, intranazal yol seçildi, ajanlar insülin enjektörü ile verildi.

İntranazal uygulama damla ya da aerosolize şekilde yapılabilir. Primosch ve ark.'nın (56) yaptığı, çocuklarda diş prosedürlerinden önce intranazal damla ile aerosolize midazolam uygulamalarının retrospektif karşılaştırılmasında her ki yolun da etkin sedasyon sağladığı ancak aerosolize uygulamanın daha kolay tolere edildiği bulunmuş. Ek olarak aerosolize spreyin, damlaya göre daha az kaçınma davranışına neden olduğu sonucuna varılmış. Klein ve ark.'nın (57) oral, aerosolize intranazal ve aerosolize intrabukkal midazolamı karşılaştırdığı çalışmada veriliş yollarının birbirlerine üstünlüğü bulunamadı.

Premedikasyon amacıyla intranazal olarak midazolam dışında ketamin, deksmedetomidin gibi ajanlar da verilebilir. Gharde ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada; Fallot tetralojisi için opere edilecek çocuklar üç grup halinde çalışmaya alınmış. Birinci gruba 10 mg/kg intranazal ketamin, ikinci gruba 0.2 mg/kg intranazal midazolam, üçüncü gruba ise 7.5 mg/kg ketamin ile 0.1 mg/kg midazolam kombinasyonunu intranazal verilmiştir. Gharde ve ark. çalışmanın sonunda; ketamin-midazolam kombinasyonunun, tek başına midazolamdan daha iyi olduğunu ancak tek başına ketaminle karşılaştırıldığında kombinasyonun herhangi bir fayda sağlamadığını bulmuşlardır. Jain ve ark.'nın (19) CT görüntüleme amacıyla iv kanülasyon yapılacak 1-5 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada; oral midazolam (0.5 mg/kg) ile oral midazolam- ketamin kombinasyonu (0.25 mg/kg-1 mg/kg) karşılaştırılmış. Düşük doz oral midazolam-ketamin kombinasyonu ile tek başına oral midazolamın her ikisi de iv kanülasyon sırasında stresi azaltmada etkili bulunmuştur. Ancak kombinasyon, tek

başına midazolam ile karşılaştırıldığında iv kanülasyon sırasında çocukların daha sakin ve sessiz olmasını sağlamıştır. Darlong ve ark. (58) oftalmolojik cerrahi geçirecek 1-10 yaş arası çocuklara premedikasyonda düşük ve yüksek doz midazolam-ketamin kombinasyonlarını oral yoldan vererek karşılaştırmış. Bir gruba 0.5 mg/kg midazolam, diğer gruba 0.25 mg/kg midazolam ile 3 mg/kg ketamin, üçüncü gruba ise 0.5 mg/kg midazolam ile 6 mg/kg ketamin karışımı oral yoldan verilmiş. Düşük doz midazolam-ketamin kombinasyonu, yüksek doza göre optimum anksiyolitik etki göstermiş ve hızlı derlenme sağlanmıştır. Ayrıca düşük dozda sekresyon artışı daha az olmuştur. Bu çalışmada ketamin, Darlong ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde yüksek dozda (7.5 mg/kg) verildi. Midazolam ise düşük dozda (0.1 mg/kg) eklendi. Midazolam-ketamin verilenlerde midazolam dozu düşük olmasına rağmen deksmedetomidin verilenlere göre derlenme süreleri belirgin derecede uzundu.

Birleşik Devletler’de midazolam çocuklarda en sık kullanılan premedikasyon ajanıdır. Ancak anksiyöz çocuklarda etkisi azalabilir. Benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında α_2 adrenerjik agonistler; sedasyona ek olarak anksiyolizis ve analjezi de oluştururlar. Ayrıca gastrik sekresyonları ve postoperatif bulantı-kusmayı da azaltırlar (21). Mostafa ve ark.nın (59) yaptığı çalışmada kemik iliği biyopsisi yapılacak çocuklarda deksmedetomidin, midazolam ve ketamin premedikasyonu karşılaştırılmış. 2-8 yaş arası çocuklar üç grup halinde çalışmaya alınmış. Gruplara intranasal olarak midazolam (0.1 mg/kg), deksmedetomidin (1 mcg/kg) ve ketamin (5mg/kg) verilmiş. Çalışma sonucunda midazolam ve ketamine göre deksmedetomidin grubunda belirgin derecede hızlı sedasyon gözlenmiş. Çocukların aileden ayrılmaları değerlendirildiğinde deksmedetomidin, ketamin ve midazolam gruplarına göre daha etkili bulunmuş. 30 dakika sonunda sedasyon skoru deksmedetomidin ve midazolam gruplarında, ketamin grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmuş.

Akın ve ark.nın (44) yaptığı çalışmada adenotonsillektomi olacak 2-9 yaş arası çocuklarda premedikasyonda intranasal deksmedetomidin (1 mcg/kg) ile intranasal midazolam (0.2 mg/kg) karşılaştırılmış. Her iki ajan da aileden ayrılma anksiyetesini azaltmada eşit etkinlikte bulunmuş. Ancak midazolam ile maske indüksiyonu daha konforlu olduğu bildirilmiştir.

Talon ve ark.'nın (60) rekonsrütif cerrahi geçirecek olan yanıklı çocuklarda yaptığı çalışmada intranazal deksmedetomidin ile oral midazolam premedikasyonu karşılaştırılmıştır. Yüksek doz (2 mcg/kg) intranazal deksmedetomidin ile oral midazolam (0.5 mg/kg) karşılaştırılmış. Deksmetomidinin sedatif etkisi, oral midazolama göre daha iyi bulunmuş.

Bu çalışmada midazolam-ketamin kombinasyonu ile deksmedetomidin arasında sedasyon skorları açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu durum deksmedetomidinin düşük doz kullanılmasıyla ilişkili olabilir ya da midazolama eklenen ketaminin, midazolam-ketamin grubunun sedasyon skorlarını iyileştirmesine bağlanabilir. Yuen ve ark.'nın (61) yaptığı çalışma ile iki intranazal deksmedetomidin dozu karşılaştırılmış. Sonuçta 2 mcg/kg deksmedetomidin dozu, 1 mcg/kg'dan daha etkili bulunmuş. Herhangi bir yan etki görülmezsizin çocuklarda mükemmel sedasyon sağladığı sonucuna varılmış. Yuen ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada (62) 2-12 yaş grubu çocuklarda 0.5 mg/kg oral midazolam ile 0.5 mcg/kg ve 1 mcg/kg intranazal deksmedetomidinin sedatif etkinlikleri karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda 0.5 mg/kg oral midazolam alan çocuklarda sedasyon düzeyi her iki deksmedetomidin grubuna göre daha düşük bulunmuş. Deksmetomidin alan çocuklarda ise sedasyon düzeyinin; 1 mcg/kg dozda 0.5 mcg/kg'dan daha iyi olduğu tesbit edilmiş. İntranazal deksmedetomidin kullanımının çocuklarda iyi tolere edildiği gözlenmiş.

Deksmetomidin, primer olarak iv uygulama için üretilmiş olsa da çocuklarda premedikasyonda oral ve intranazal uygulamalarının başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (21). Çimen ve ark.'nın (63) minör cerrahi geçirecek okul öncesi çocuklarda 1 mcg/kg deksmedetomidini, anestezi indüksiyonundan 45 dakika önce bukkal ve intranazal yollardan vermiş. İntranazal deksmedetomidinin hemodinamik ve respiratuar parametreleri etkilemeden bukkal yola daha üstün olduğu bulunmuş. İntranazal uygulama, göreceli olarak non-invazivdir ve hasta kooperasyonu gerektirmez (62). Bu nedenle her iki gruba ilaçlar intranazal uygulandı.

Deksmetomidinin sedasyon başlangıç zamanının araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Yuen ve ark. (64) gönüllü erişkinlerde sedasyon başlangıç zamanını 45 dakika olarak bulmuşlar. Çocuklarda yaptıkları bir başka çalışmada 1-12 yaş arası 100 çocuk randomize olarak 5 gruba ayrılmış. Gruplardan dördüne 1 mcg/kg deksmedetomidin

intranazal olarak verilmiş. Deksmetomidin verilen gruplara sırasıyla 30., 45., 60. ve 75. dakikalarda, kontrol grubuna ise 45. dakikada iv kanülasyon yapılmış. Deksmetomidin alan çocukların %62'si kanülasyon sırasında yeterli sedasyon düzeyine ulaşmış. Ortalama sedasyon başlangıç zamanı 25 dakika, ortalama sedasyon süresi ise 85 dakika olarak bulunmuştur. Bu çalışmada şaşılık cerrahisi geçirecek çocuklara anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce premedikasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonu sırasında her iki grupta da yeterli sedasyon düzeyine ulaşıldı.

Şaşılık cerrahisi sırasında ekstraoküler kaslara yapılan traksiyon, trigeminovagal refleks aracılığıyla vagal tonusu artırarak sinüs bradikardisi, ektopik atrial atım, bigeminal veya multifokal prematür ventriküler kontraksiyonlar gibi çeşitli disritmilere neden olabilir (65, 66). Bunların tümü 'okulokardiyak refleks' olarak tanımlanır. OKR gelişme sıklığı %14-90 arasında bildirilmekle beraber (67), vagal tonusun daha belirgin olmasından dolayı OKR çocuklarda daha sık olarak gelişmektedir (68). Kullanılan anestezi ajan ve premedikasyon ise OKR gelişme sıklığını en fazla etkileyen faktörlerdir (67). Preoperatif anksiyete, yüzeysel anestezi, hipoksi, hiperkarbi ve genç yaş ya da vagal tonusu etkileyen ilaçlar OKR olasılığını artırır (41). Gupta ve ark. (69) genel anesteziye ek olarak yapılan peribulbar bloğun OKR sıklığını azalttığı göstermişlerdir. Milot ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada, şaşılık cerrahisinde ekstraoküler kaslara traksiyonun hızlı yapılması ile OKR görülme sıklığının %87 iken, yavaş uygulanan traksiyon ile bu oran %51'e düştüğü bulunmuş. Oh ve ark. (71) şaşılık cerrahisi geçirecek çocuklarda indüksiyonda verilen midazolam (0.15 mg/kg) ve ketamini (1 mg/kg) karşılaştırmışlar. OKR görülme sıklığı, postoperatif bulantı-kusma ve ajitasyon skorlarını her iki grupta benzer bulmuşlardır. Hannenkamp ve ark. (68) şaşılık cerrahisi geçirecek 4-11 yaş arası çocuklarda dört anestezi rejimi (propofol-alfentanil, sevofluran, ketamin-midazolam ve halotan) karşılaştırmış; ketamini OKR kaynaklı daha az hemodinamik değişikliklerle ilişkili bulmuştur. Mızrak ve ark.'nın (72) şaşılık cerrahisi geçirecek 4-11 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada bir gruba deksmedetomidin premedikasyonu (0.5 mg/kg tek doz iv), ketamin indüksiyonu (1 mg/kg) ve takiben idamede ketamin infüzyonu (1-2 mg/kg) uygulanmış. Diğer gruba ise premedikasyonda salin, indüksiyonda ketamin (1 mg/kg) ve idamede ketamin infüzyonu (1-2 mg/kg) verilmiş. Sonuçta deksmedetomidin premedikasyonu ile iv ketamin infüzyonu OKR insidansını azaltmış, ayrıca preoperatif ve postoperatif ajitasyonu, postoperatif ağrıyı ve analjezik ihtiyacını azaltmış. Bu

çalışmada premedikasyonda verilen ketamin-midazolam kombinasyonu ile deksmedetomidin karşılaştırıldı. Deksmetomidin verilen grupta OKR görülme sıklığı, midazolam-ketamin verilen gruptan daha fazlaydı. Bu durum deksmedetomidinin sempatik aktivasyonu inhibisyonuna bağlı olabilir. Ancak atropin ihtiyacında iki grup arasında fark yoktu.

Şaşılık cerrahisinde anesteziyologların sıklıkla karşılaşacağı sorunlar: malign hipertermi, bradiaritmi ve postoperatif bulantı kusmadır (41). α_2 agonistlerin antiemetik etkili olduğu bilinmektedir. Deksmetomidin, çocuklardaki siklik kusma tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (73, 74) Mızrak ve ark.nın (72) yaptığı çalışmada da şaşılık cerrahisi geçirecek deksmedetomidin ya da plasebo premedikasyonu sonrası ketamin infüzyonu uygulanan çocuklarda postoperatif bulantı-kusma açısından iki grup arasında fark bulunmamış. Darlong ve ark. (58) oftalmolojik cerrahi geçirecek 1-10 yaş arası çocuklara premedikasyonda düşük ve yüksek doz midazolam-ketamin kombinasyonlarını oral yoldan vererek karşılaştırdığı çalışmasında postoperatif bulantı-kusma oranında gruplar arasında fark bulunamamış. Bu çalışmaya alınan her iki gruba da postoperatif bulantı-kusmayı önlemek amacıyla indüksiyondan hemen sonra 0.25 mg/kg deksametazon ile 1 mg/kg ranitidin iv yapıldı. Premedikasyonda verilen ilaçların postoperatif bulantı-kusmaya etkisi iki grup arasında karşılaştırıldı. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin bilinen antiemetik etkilerine rağmen gruplar arasında postoperatif bulantı-kusma açısından anlamlı fark bulunamadı.

Şaşılık cerrahisi postoperatif ağrı, bulantı ve kusma dışında stres, anksiyete ve ajitasyona neden olur (75). Mızrak ve ark.nın (72) şaşılık cerrahisi geçirecek çocuklarda premedikasyonda deksmedetomidin ve devamında ketamin infüzyonu verdikleri grupta postoperatif ajitasyon daha az görülmüştür. Mountain ve ark.nın (76) yaptığı çalışmada 1-6 yaş arası dental cerrahi geçirecek çocuklara bir gruba oral 4 mcg/kg deksmedetomidin diğer gruba ise 0.5 mg/kg oral midazolam verilmiş. İki grup arasında aileden ayrılma, maske kabulünde fark bulunmamış. Gruplar arasında postoperatif deliryum görülme sıklığı arasında fark tespit edilmemiş. Sheta ve ark.'nın (77) yaptığı çalışmada dental rehabilitasyon yapılacak 3-6 yaş arası çocuklara premedikasyonda intranazal deksmedetomidin (1 mcg/kg) ile intranazal midazolam (0.2 mg/kg) karşılaştırılmış. Midazolamda sedasyon başlangıcı daha kısa ve aileden ayrılma daha iyi bulunmuş. Deksmetomidin verilen çocuklarda ise maske kabulü midazolam verilen

gruptan daha iyi bulunmuş. Postoperatif ajitasyon ve titreme görülme oranı ise deksmedetomidin grubunda daha düşük bulunmuş. Bu çalışmada deksmedetomidin verilen grupta postoperatif ajitasyon sıklığı, midazolam-ketamin verilen gruptan daha fazla idi. Bu durum deksmedetomidinin görece düşük dozuna ya da midazolam-ketamin grubunda her iki ajanın kombine edilmesine ve ketaminin yüksek doz verilmesine bağlı olabilir.

7. SONUÇLAR

1-Premedikasyonda verilen intranazal deksmedetomidin ile midazolam-ketamin kombinasyonunun etkinlikleri benzerdir.

2-Midazolam–ketamin kombinasyonunda derlenme süresi uzamıştır ancak postoperatif ajitasyon daha az görülmüştür.

3-Deksmedetomidinle OKR daha fazla görülmüştür.

4-Deksmedetomidin, kan basıncı ve kalp atım hızını düşürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gönüllü M, Özcengiz D. Pediatrik olguların operasyon öncesi değerlendirilmeleri ve operasyona hazırlanmaları. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi. 2006; 2: 13-16 p.
2. Lichtor J, Zacny J. Psychological preparation and preoperative medication. Anesthesia, ed. 1994;4:1015-43 p.
3. Feychting H. Psychological preparation for surgery and premedication. Textbook of paediatric anaesthetic practice(1 "ed) London Bailliere Tindall. 1989:19-30 p.
4. Korsch BM. The child and the operating room. Anesthesiology. 1975;43(2):251-7 p.
5. Rita L, Seleny FL, Mazurek A, Rabins SY. Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic sedation: a double-blind controlled study with morphine. Anesthesiology. 1985;63(5):528-31.
6. Keçik Y, Balcıoğlu ST. Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2012 :765-79 p
7. Özcengiz D, Özbek H. Anestezi El Kitabı. Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti; 1998:168 p
8. Keçik Y. Temel Anestezi. 1 ed. Özçelik M, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. 482 p.
9. Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK. Smith's Anesthesia for Infants and Children Elliot J. Krane PJD, Zeev N. Kain, editor: Elsevier Health Sciences; 2011. 289-92 p.
10. Keçik Y, Temel Anestezi. Balcıoğlu ST, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. 776-9 p.
11. Miller RD. Miller's Anesthesia. Reves JG, Peter SA. Glass, David A. Lubarsky, Matthew D. McEvoy, Martinez-Ruiz R, editors. USA2009.
12. Radovanović D, Pjević M. [Ketamine: the past 30 years and its future]. Medicinski pregled. 2002;56(9-10):439-45.

13. Keçik Y. Temel Anestezi. 1 ed. Can ÖS, editor. Ankara: güneş tıp kitapevi; 2012. 110-3 p.
14. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;87(5):1186-93.
15. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Kayhan Z, editor: logos yayıncılık; 2004. 115-8 p.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş tıp kitapevi; 2008. 197-9 p.
17. Weksler N, Ovadia L, Muati G, Stav A. Nasal ketamine for paediatric premedication. *Canadian journal of anaesthesia*. 1993;40(2):119-21.
18. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: güneş tıp kitapevi; 2008. 187-92 p.
19. Jain K, Ghai B, Saxena AK, Saini D, Khandelwal N. Efficacy of two oral premedicants: midazolam or a low-dose combination of midazolam–ketamine for reducing stress during intravenous cannulation in children undergoing CT imaging. *Paediatr Anaesth* 2010;20:330-7 .
20. Chiaretti A, Barone G, Rigante D, et al. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. *Arch Dis Child* 2011; 96: 160-3
21. Yuen VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Paediatr Anaesth* 2010;20(3):256-64 .
22. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. Morgan GE, editor. Ankara: güneş tıp kitapevi; 2008. 248 p.
23. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Anesthesiol Clin* 2011;29:587-605 .
24. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2005; 18: 412-8.
25. Khan Z, Ferguson C, Jones R. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-65 .

26. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14:13
27. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:221-6 .
28. Hunter J, Fontana D, Hedley L, et al. Assessment of the role of α_2 -adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997;122: 1339-44 .
29. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 619-27
30. Díaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: Preliminary study*. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 419-24 .
31. Aksu R, Kumandas S, Akin A, et al. The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion. *Paediatr Anaesth.* 2011;21:373-8 .
32. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients. *South Med J* 2003; 96: 871-5 .
33. Heard CM, Joshi P, Johnson K. Dexmedetomidine for pediatric MRI sedation: a review of a series of cases. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 888-92.
34. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 386-91.
35. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg* 1997; 85: 1136-42.
36. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G, Yazbeck P. Comparison between dexmedetomidine and remifentanyl for controlled hypotension during tympanoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 369-74.
37. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64 :37-44.

38. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anesthesiol* 2008; 21: 457-61.
39. Al-Metwalli R, Mowafi H, Ismail S, et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth* 2008; 101: 395-9.
40. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs of today* (Barcelona, Spain: 1998). 1999; 35:151-7.
41. Keçik Y. *Temel Anestezi*. Göktuğ AO, editor. Ankara: güneş tıp kitapevi; 2012. 623-35 p.
42. Ramsay M, Savege T, Simpson B, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974;2(5920):656.
43. Gharde P, Chauhan S, Kiran U. Evaluation of efficacy of intranasal midazolam, ketamine and their mixture as premedication and its relation with bispectral index in children with tetralogy of fallot undergoing intracardiac repair. *Ann Card Anaesth* 2006; 9:25.
44. Akin A, Bayram A, Esmoğlu A, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for premedication of pediatric patients undergoing anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 871-6.
45. Vetter TR. The epidemiology and selective identification of children at risk for preoperative anxiety reactions. *Anesth Analg* 1993; 77: 96-9.
46. Weldon BC, Watcha MF, White PF. Oral midazolam in children: effect of time and adjunctive therapy. *Anesth Analg* 1992; 75: 51-5
47. Madan R, Bhatia A, Chakithandy S, et al. Prophylactic dexamethasone for postoperative nausea and vomiting in pediatric strabismus surgery: a dose ranging and safety evaluation study. *Anesth Analg* 2005; 100: 1622-6.
48. Yi C, Jee D. Influence of the anaesthetic depth on the inhibition of the oculocardiac reflex during sevoflurane anaesthesia for paediatric strabismus surgery. *Br J Anaesth* 2008; 101: 234-8.
49. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 1995; 7: 89-91.

50. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 1143-9.
51. Shende D, Das K. Comparative effects of intravenous ketorolac and pethidine on perioperative analgesia and postoperative nausea and vomiting (PONV) for paediatric strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 265-9.
52. Jahromi SH, Valami SH, Adeli N, Yazdi Z. Comparison of the effects of intranasal midazolam versus different doses of intranasal ketamine on reducing preoperative pediatric anxiety: a prospective randomized clinical trial. *J Anesth* 2012; 26: 878-82.
53. Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman LA. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 685-9.
54. Tunali Y, Bozkurt P, Kaya G, Öz B. Is intranasal midazolam neurotoxic? *Eur J Anaesthesiol (EJA)*. 2000;17:141.
55. Erdine S, Yücel A, Özyalçın S, Özyuvaci E, Talu GK, Ahiskali B, et al. Neurotoxicity of midazolam in the rabbit. *Pain*. 1999;80:419-23.
56. Primosch RE, Guelmann M. Comparison of drops versus spray administration of intranasal midazolam in two-and three-year-old children for dental sedation. *Pediatr Dent* 2005; 27: 401-8.
57. Klein EJ, Brown JC, Kobayashi A, Osincup D, Seidel K. A randomized clinical trial comparing oral, aerosolized intranasal, and aerosolized buccal midazolam. *Ann Emerg Med* 2011; 58: 323-9.
58. Darlong V, Shende D, Singh M, Garg R, Pandey R, Punj J. Low-versus high-dose combination of midazolam-ketamine for oral premedication in children for ophthalmologic surgeries. *Singapore Med J* 2011; 52: 512-6.
59. Mostafa MG, Morsy KM. Premedication with intranasal dexmedetomidine, midazolam and ketamine for children undergoing bone marrow biopsy and aspirate. *Egypt J Anaesth* 2013; 29: 131-5.

60. Talon MD, Woodson LC, Sherwood ER, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery. *J Burn care res* 2009; 30: 599-05.
61. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. A randomised comparison of two intranasal dexmedetomidine doses for premedication in children. *Anaesthesia* 2012; 67: 1210-6.
62. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yuen MK. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008; 106: 1715-21.
63. Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, Kilinc LT, Erol MK. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 134-8.
64. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children. *Anaesthesia* 2010; 65: 922-9.
65. Allison CE, De Lange JJ, Koole FD, et al. A comparison of the incidence of the oculocardiac and oculo-respiratory reflexes during sevoflurane or halothane anesthesia for strabismus surgery in children. *Anesthesia Analg* 2000; 90: 306.
66. Y, Kiliçkan L, Toker K. Propofol-nitrous oxide versus sevoflurane-nitrous oxide for strabismus surgery in children. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 495-9.
67. A, Yun M, Kim HJ, Kim HS. Comparison of desflurane with sevoflurane for the incidence of oculocardiac reflex in children undergoing strabismus surgery. *Br J Anesth* 2007; 99: 262-5.
68. K, Hönemann CW, Fischer LG, et al. Effect of different anaesthetic regimes on the oculocardiac reflex during paediatric strabismus surgery. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 601-8.

69. Gupta N, Kumar R, Kumar S, Sehgal R, Sharma K. A prospective randomised double blind study to evaluate the effect of peribulbar block or topical application of local anaesthesia combined with general anaesthesia on intra-operative and postoperative complications during paediatric strabismus surgery. *Anaesthesia* 2007; 62: 1110-3.
70. Milot J, Jacob J, Blanc V, Hardy J. The oculocardiac reflex in strabismus surgery. *Can J Ophthalmol* 1983; 18: 314-7.
71. Oh JN, Lee SY, Lee JH, Choi SR, Chin YJ. Effect of ketamine and midazolam on oculocardiac reflex in pediatric strabismus surgery. *Korean J Anesthesiol* 2013; 64: 500-4.
72. Mizrak A, Erbagci I, Arici T, et al. Dexmedetomidine use during strabismus surgery in agitated children. *Med Princ Prac* 2011; 20: 427-32.
73. Handa F, Fujii Y. Retracted: The efficacy of oral clonidine premedication in the prevention of postoperative vomiting in children following strabismus surgery. *Paediatr Anaesth* 2001;11:71-4.
74. Khasawinah TA, Ramirez A, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Am J Ther* 2003; 10: 303-7.
75. Zeltzer L, Kellerman J, Ellenberg L, Dash J, Rigler D. Psychologic effects of illness in adolescence. II. Impact of illness in adolescents-crucial issues and coping styles. *J Pediatr* 1980; 97: 132-8.
76. Mountain BW, Smithson L, Cramolini M, Wyatt TH, Newman M. Dexmedetomidine as a pediatric anesthetic premedication to reduce anxiety and to deter emergence delirium. *AANA J* 2011;79.
77. Sheta SA, Al-Sarheed MA, Abdelhalim AA. Intranasal dexmedetomidine vs midazolam for premedication in children undergoing complete dental rehabilitation: a double-blinded randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 181-9.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Müge YÜCE YILDIRIM'a ait "Şaşılık Cerrahisi Geçirecek Çocuklarda Premedikasyonda Deksmetomidin ile Midazolam-Ketamin Kombinasyonunun Etkilerinin Karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

23/02/2015

İmza

B Başkan

: Prof. Dr. Adem Baycı.

Ü Üye

: Doç. Dr. Emin Silay

Ü Üye

: Doç. Dr. Cihangir Bişer