

T1416

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI

+

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN ÇOCUK HASTALARIN GİRİŞİMSEL
SEDASYON VE ANALJEZİSİNDE İNTRAMÜSKÜLER YOLDAN
UYGULANAN KETAMİNİN UYANMA DÖNEMİNDE ORTAYA
ÇIKAN YAN ETKİLERİ ÜZERİNE MİDAZOLAMIN ETKİSİ**

Dr. Arefe İMAK

Uzmanlık Tezi

T1416/1-1

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Cem OKTAY

“Tezimden kaynak gösterilerek yararlanılabilir”

ANTALYA – 2002

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

ÖNSÖZ

Ağrı ve acı insanla doğdu. Ağrı duymamak olmaz ama ağrıyla yaşamak insana yakışmaz. Hekimlik burada başlar. Hipokrat'a göre ise "ağrıyı dindirmek tanrı sanatıdır".

Acil servisler insanların ağrıya çareyi ilk aradıkları yerlerdir ve acil hekimleri ağrısı olan insanlarla en fazla muhatap olan sağlık çalışanlarıdır. Ağrı ve sıkıntı, özellikle tanı ve tedavi için yapılan girişimlerimiz sonucu oluşuyorsa, hastalar buna katlanmak zorunda kalmamalıdır. Özellikle çocuk hastaların şikayetlerini anlatamamaları daha az ağrı duyuyor oldukları anlamına gelmez. Artık acil hekimlerinin ağrı ve sıkıntıyı gidermek için kullanabileceği önemli bir silahı var: "*girişimsel sedasyon ve analjezi*,"

Sorunlarıyla acil tıp ihtisasına başlamadan çok önce tanıştığım acil servisin bugünkü konumuna baktığımda kısa sürede çok yol aldığını görüyorum. Acil servislerin Türkiye'de bu konumuna gelmesinde emeği geçen ve her ay gelerek bize tecrübe ve bilgisini aktaran Sayın Dr. John FOWLER'a,

Akdeniz Üniversitesi'nde Acil Tıp Anabilim Dalını kuran başhekimimiz ve bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY'a,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, yol gösteren ve tez danışmanım olan Yrd. Doç. Dr. Cem OKTAY'a,

İhtisasa başladığımdan beri bizimle olan, acil servisimize ve eğitimimde katkı ve esprilerini hiçbir zaman esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hayri BOZAN'a,

Tezimin oluşturulmasında katkısını esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Yıldırım ÇETE'ye,

İlk Acil Tıp Uzmanımız olan, çok sevdiğim hocam Yrd. Doç. Dr. Oktay ERAY'a,
Bölümümüzün kurucularından en sıkıntılı günlerimizde bizi yalnız bırakmayan, şu anda bizimle çalışmayan değerli büyüğümüz ve hocamız olan Dr. Şenol KARSLI'ya,

Tez verilerini toplanması sırasında sabırla çalışan, acil tıp asistanı sevgili arkadaşlarımın hepsine,

Tezimin çalışma ilacını hazırlayan, hastalarımın takibinde yardımcı olan, yıllardır beraber çalıştığım acil servis hemşirelerine hepsine,

Acil servisin en büyük destekçileri sevgili paramedik arkadaşlarıma,

Acil servis sekreteri sevgili Şermin ERTÜRK'e ve diğer tüm acil servis görevlilerine,

Sevgili ailem ve eşim Haşim İMAK'a yalnız bırakmadıkları için teşekkür ederim.

Dr. Arefe İMAK

İÇİNDEKİLER

1	Giriş ve Amaç	: 1
2	Genel Bilgiler	
	I. Sedasyon ve Analjezi ile İlgili Genel Tanımlamalar	: 2
	II. Acil Serviste Çocuk Hastalarda Girişimsel Sedasyon ve Analjezi	: 4
	III. Sedasyon Yöntemleri	: 19
	IV. Sistemik Analjezi ve Sedasyonda Kullanılan İlaçlar	: 21
	IV. Çalışmada Kullanılan İlaçlar	: 25
3	Gereç ve Yöntem	: 42
4	Bulgular	: 51
5	Tartışma	: 58
6	Sonuçlar	: 66
7	Özet	: 67
8	Kaynaklar	: 69

GİRİŞ VE AMAÇ

Acil servise başvuran çocuklarda, ağrılı ve invazif girişimler için sedasyon ve analjezi sık yapılan bir uygulamadır. Girişimsel sedasyon ve analjezi olarak adlandırılan bu olay zamanla acil servis pratiğinin düzenli ve önemli bir parçası haline gelmiştir.¹

Hastayı acil servise getiren şikayet (kazalar, kırık ve çıkıklar, cilt kesileri vs.) hasta ve yakınında korku, sıkıntı, endişe, sinirlilik yapabileceği gibi hastaya yapılacak olan tanı ve tedavi amaçlı girişimler de aynı durumlara neden olabilir.² Acil servislerde yapılan güvenli, etkili girişimsel sedasyon ve analjezi; girişimin başarıyla sonlanmasını kolaylaştırır, çocuğun psikolojik ve fiziksel travmasını azaltır, sağlık çalışanı ve ebeveyn sıkıntısını gidererek hasta memnuniyetini artırır.^{2,3}

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, uygun ağrı tedavisi ve girişimsel sedasyon uygulamasında hekimlerin yetersiz kaldığını göstermiştir. Nedenleri araştırıldığında, hekimlerin klinik deneyimlerinin az olduğu, ilaçların yan etkilerinden korktukları, analjezikleri yetersiz dozda kullandıkları, çocukların ağrılarının sıkıntı diye değerlendirildiği veya hafife alındığı gibi etkenler tespit edilmiştir.⁴ Birçok sedasyon ve analjezi rejimlerinin temel güvenlik ve etkisinin araştırılması, bu tekniklerin giderek artan sayıda acil klinisyeni tarafından kullanılmasına imkan sağlamıştır. Ketamin acil servislerde özellikle çocuklarda kullanılan popüler bir sedatif ajan olmuştur. Girişime bağlı rahatsızlığı büyük oranda azaltmakta, daha az solunum depresyonu yapmakta ve opiyat temelli sedasyon rejimlerine göre koruyucu havayolu refleksleri belirgin olarak korumakta, mükemmel amnezi ve analjezi sağlamaktadır. Ketamin kullanımına bağlı olarak gelişen acil disfori, ajitasyon, halüsinasyon, hoş veya kötü rüyalar, bulantı, kusma gibi olumsuz etkileri azaltmak için midazolam benzeri ek sedatif ilaçlar uzun süreden beri kullanılmaktadır.^{1,4,5} Bu ek ilaçların ise ketaminin yan etkilerini azaltıp azaltmadığı görüşü tartışmalıdır.^{6,7}

Bu çalışmanın amacı, acil servise başvuran çocuk hastaların girişimsel sedasyonunda intramusküler yoldan kullanılan ketaminin yan etkilerini midazolamın azaltıp azaltmadığını araştırmak, intramusküler yoldan uygulanan ketaminin basit cilt kesisi nedeniyle acile gelen 3 ay – 8 yaş arası çocuklarda güvenli bir şekilde uygulanıp uygulanamayacağını göstermek ve uygulanan girişimden hasta ebeveyni ve girişimi uygulayan hekimin memnuniyetini tespit etmektir.

GENEL BİLGİLER

I. SEDASYON VE ANALJEZİ İLE İLGİLİ GENEL TANIMLAMALAR

Sedasyon, bilinç düzeyinde çok az baskı oluşturarak anksiyetenin azaltılmasından, havayolu reflekslerinin korunamadığı genel anesteziye kadar uzanan klinik durumu anlatmaktadır.

Ağrı, potent inflamasyon mediatörlerinin salınması ve buna nörokognitif faktörlerin eklenmesiyle sonuçlanan hoş olmayan duyu ve emosyonel deneyimlerin toplamıdır.^{1,8}

Analjezi:

Uyanıklık durumunda değişiklik olmadan ve sedasyon oluşturmada ağrının giderilmesidir.

American Academy of Pediatrics (AAP) ve National Institutes of Health (NIH) tanımladığı sedasyon durumları şunlardır:^{2,9,10}

Bilinçli sedasyon (yüzeysel sedasyon):

Bilincin tıbbi olarak kontrollü bir şekilde baskılanmasıdır. Havayolu koruyucu refleksleri mevcut, vital bulgular stabildir; sürekli ve bağımsız havayolu devamlılığı vardır. Hasta fiziksel ve sözel uyarılara uygun cevaplar verir. Yapılacak girişim boyunca hastada amnezi, analjezi ve sedasyon sağlanır. Bilinçli sedasyon yerine günümüzde daha çok "girişimsel sedasyon ve analjezi" deyiimi tercih edilmektedir.

Derin sedasyon:

Bilincin tıbbi olarak baskılanması durumudur. Hasta kolayca uyandırılmaz. Havayolu koruyucu refleksleri tam veya kısmen kaybolmuştur. Havayolunun bağımsız olarak devam ettirilmesi mümkün olmayabilir. Sözel ve fiziksel uyarılara anlamlı cevaplar veremez. İleri havayolu kontrolü için hazırlıklı olunmalı ve hasta yakın monitorizasyonla takip edilmelidir.

Genel anestezi:

Kontrollü bilinçsizlik durumudur. Koruyucu refleksler kaybolur. Bağımsız havayolu idamesi imkansızdır. Sözel ve fiziksel uyarılara bilinçli yanıt alınamaz. Bu durum aktif havayolu, hemodinamik destek ve yakın monitorizasyon gerektirir.

Girişimsel sedasyon ve analjezi amacı ile, yüzeysel sedasyon acil servislerde sıklıkla uygulanırken, derin sedasyon ve genel anesteziden kaçınılmalıdır.

Amnezi:

Bir dönem veya olay boyunca hafızanın kaybolmasıdır.

Anksiyolizis (sıkıntının hafifletilmesi veya yok edilmesi):

Uyanıklık durumunda değişiklik olmadan huzursuzluğu anlama ve algılamada rahatlama sağlanmasıdır.

Disosiyatif durum:

Kataleptik trans benzeri durum ile karakterize olan derin analjezi, amnezi, koruyucu reflekslerin ve bağımsız havayolunun korunması halidir. Disosiyatif duruma ait olan bu tanım ketamine özel bir tanım olarak oluşturulmuştur.^{2,9}

II. ACİL SERVİSTE ÇOCUK HASTALARDA GİRİŞİMSSEL SEDASYON VE ANALJEZİ

Ağrı, acil servise başvuru nedenleri içinde en sık görülen yakınmadır. Etkili, güvenli ve acil tedavi edilmesi gereken bir semptom veya bir hastalık olarak kabul edilmelidir. Ağrının bireysel olarak farklı algılanması eşlik eden tıbbi durumlara (yaralanmanın tipi, şiddeti ve yeri gibi), daha önceki deneyimlere ve kültürel farklılıklara bağlı olabilir. Çocuk hastalarda ise bunlara ek olarak çocuğun fiziksel ve emosyonel gelişim düzeyi, zeka durumu, ailenin tutumu, ve çevresel faktörler de göz önüne alınmalıdır.^{1,2,10} Yüz ifadelerinin, sözel yanıtların, vital bulgulardaki değişmelerin ağrının derecelendirilmesindeki yeri sınırlıdır.⁸ Çocuk hastalarda bu amaçla yaşlara, kültürlere, ırklara göre modifiye edilmiş ağrı skalaları geliştirilmiştir. QUESTT, CRIES, CHEOPS, FACE gibi skalalar ağrının objektif değerlendirilmesine yardımcı olurken, OUCHER, VAS gibi sayısal ve resimli skalalar daha subjektiftir.^{1,11,12}

Oligoanaljezi yetersiz dozda analjezik kullanımını ifade eder ve erişkinlerle kıyaslandığında çocuklar bu duruma daha çok maruz kalmaktadırlar. Ne yazık ki, bu sonuç tamamen bir klinik tercihin ürünüdür ve oligoanaljezi klinik bir terim olarak değerlendirilmelidir.^{1,11,12}

Girişimsel sedasyon; sedatif ve disosiyatif ajanın uygulanması ile rahatsızlık veren girişimlerde, hastanın toleransını artırmak ve bu süreçte kardiyorespiratuar fonksiyonlar devam ederken, amnezi sağlamak ve anksiteyi hafifletmektir.^{1,13} Amerikan Acil Hekimleri Birliği (ACEP) de bu tanıımı kabul etmekte ve yayınladığı kılavuzlar ile girişimsel sedasyon uygulanmasını acil servis hekimlerine önermektedir.

ACEP'in yayınladığı çocuk hastada sedasyon ve analjezi kullanımı politikası şu şekildedir:¹⁴

Acil servis hekimleri ağrılı veya korkutucu girişimlere verilen reaksiyonları bilmelidir. Hastaların korkusunu azaltmak, kooperasyonunu artırmak, ve infiltratif anestezi uygulamak gibi diğer destek tedavi alternatiflerine (hastanın dikkatini dağıtmak, analjezi ve sedasyon uygulamak) hazırlıklı olmalıdır. Belirgin ağrısı olan bir çocuk uygun ve yeterli dozda analjezi almalıdır.

Sedasyon: hastanın çevresine ve ağrıya olan uyanıklığının kontrollü azaltılması, vital bulgular normal, açık havayolu ve yeterli spontan solunumun devam etmesidir.

Sedasyon ve analjezinin güvenli kullanımı için ACEP'in önerisi şunlardır:

- Sedatif ve analjezik uygulamadan önce, dikkat dağıtma, bağlama / tespit etme gibi farmakolojik olmayan yöntemlerin göreceli güvenilirlik ve uygunluğu düşünülmelidir.
- Sedasyon ve analjezi uygulama kararı, özel tekniğin seçimi, doktor tarafından her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmeli ve bu durum hastanın spesifik tanısı için engel teşkil etmemelidir.
- Doktorlar ve diğer yardımcı sağlık çalışanları uyguladıkları farmakolojik ajanları yakından tanımalı ve aspirasyon, koruyucu havayolu refleks kaybı, solunum depresyonu, hipotansiyon ve laringospazm gibi komplikasyonların üstesinden gelmeye hazırlıklı olmalıdır.
- Sedasyon ve analjezi ile ilgili uygulama kılavuzları hazırlanmalı; bu kılavuzlarda hastanın monitorizasyonu, yardımcı personel, malzemeler, hasta onayı, taburcu olma koşulları ve kalitenin artırılması gibi temel konular bulunmalıdır.

Dikkat dağıtma, avutma, sedasyon ve analjezi çocuk acil bakım ünitelerinde özel bir öneme sahiptir. Uygun kullanılması halinde ağrı ve ajitasyonun azaltılmasında doktora yardımcı olur.

Hasta rölatif olarak daha güvenli gibi görünen farmakolojik olmayan yöntemle (avutma, bağlama, ilgisini dağıtma), hipnoz, müzik dinletmek, girişim hakkında güven verici teskin edici konuşma yapmakla herhangi bir risk altına girmeden de rahatlatılabilir.^{2,3}

Acil servis sedasyonunun terapötik hedefi, girişim veya travmatik olaylarda amnezi oluşturmak ve psişik stresi azaltmaktır. Sistemik analjezinin hedefi ise travmatik yaralanma veya ağrılı girişim sırasında hastanın rahatlamasını, ağrının tam veya kısmen azaltılmasını sağlamaktır. Yaralanmayı takiben hissedilen ağrı, strese cevabın sadece bir kısmıdır. Analjeziklere sedatiflerin eklenmesi hastada daha fazla rahatlama sağlar.^{10,12} Girişimsel sedasyon ve analjezinin amaçları Tablo 1'de verilmiştir. Acil servislerde ağrıya neden olan birçok durumda veya hasta için ağrı ve rahatsızlık veren girişimlerde sedasyon ve analjezi uygulanmalıdır (Tablo 2).

Tablo 1. Girişimsel Sedasyon ve Analjezinin Amaçları

Amaç
Anksiyete, korku ve huzursuzluğu gidermek
Ağrı eşiğini artırmak
Pozisyondan duyulan rahatsızlığı azaltmak
Amnezi oluşturmak
Hareketsiz kalmasını sağlamak
Gerektiğinde koopere olabilmek
Otonom sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri en aza indirmek

Tablo 2. Acil Serviste Çocuk Hastada Sedasyon ve Analjezi Gerektiren Durumlar

Endikasyon
Ortopedik manipülasyonlar: Kırık, çıkık redüksiyonu
Bazı pansumanlar: Yanık
Apse drenajı
Yabancı cisim çıkartılması
Santral venöz kateter takılması
Endotrakeal entübasyon
Torakosentez
Toraks tüpü takılması
Kardiyoversiyon
Perikardiyosentez
Periton dializ kateteri takılması
Diagnostik periton lavajı
Sütür atılması
MR, BT, LP, EEG sırasında

Bu yararları yanında girişimsel sedasyon, farmakolojik olmayan yöntemlerin veya lokal anesteziklerin kullanılmasına göre hastaya maddi açıdan daha fazla bir yük getirmektedir. Ancak hastanın güvenli ve uygun şekilde hastaneye yatırılmaması (yer yokluğu gibi) veya hastanın gereksiz yere ameliyathaneye gitmemesi düşünüldüğünde,

acil serviste girişimsel sedasyon uygulanarak işlemin yapılmasının hem hasta hem de hastane için daha ucuz olacağı açıktır. Acil servis açısından bakıldığında hastaların acil serviste kalış sürelerinin uzadığı görülmektedir. Hasta bakım kalitesi, hizmetin daha hızlı verilmesi ve hastaneye getirilebilecek toplam yük göz önüne alındığında kalış süresindeki bu uzamanın önemli olmadığı söylenebilir.

Girişimsel sedasyon ve analjezi sadece iki durumda kontrendikedir. Birincisi acil müdahale gerektiren hemodinamik ve solunumsal bozukluk. İkincisi de hastanın tedaviyi istememesidir.

Hastaya farmakolojik olmayan yöntemler veya lokal anestezikler ile girişim yapılamayacaksa bu durumda tercih edilmeli ve hastaya alternatif olarak sunulmalıdır. Girişimsel sedasyon ve analjezi ancak uygun hasta, uygun acil servis ve ekipman, uygun acil hekimi, uygun ajan seçimi ile başarıya ulaşabilir.

Girişimsel sedasyon ve analjezi belli bir sıra ve düzen içinde yapılmalıdır; bu düzen içinde dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekilde belirtilebilir:

A) Hastanın Değerlendirilmesi

Çocuk hastanın acil sedasyonu, ağrı ve korkuyu en aza indirmeyi, hastanın emniyette olma duygusunu pekiştirmeyi, davranış kontrolünü sağlamayı, amnezi oluşturmamayı ve çocuğun güvenle taburcu olmasını hedefler. Sedasyon rejimi kapsamına girişimin şekli, süresi, çocuğun gelişimsel yaşı, fiziksel durumu, hekimin tecrübesi girer. Acil serviste bilinçli sedasyon yalnızca, güvenli ve tecrübeli havayolu açabilecek, resusitasyon yapabilecek bir hekimin kontrolünde uygulanması gerekir. American Society of Anesthesiologist (ASA) ve American Academy of Pediatrics'in (AAP) birlikte yayınladığı, çocuk hastada tanısal veya girişimsel sedasyon boyunca monitorizasyon ve yönetim kılavuzuna göre yalnızca ASA I ve II olan hastalar sedasyon alabilir.^{2,15} (Tablo 3)

ASA III-V olan, 3 aydan küçük olan bebeklere, altta yatan ciddi solunum, havayolu rahatsızlığı, nörolojik bozukluk, santral sinir sistemi (SSS) travması, multipl travması veya karaciğer-böbrek hastalığı olanlarda artmış risk ve olası komplikasyonlardan dolayı anestezi konsültasyonu istenmelidir.^{15,16}

Tablo 3. ASA Sınıflaması

Sınıf:	
I	Normal sağlıklı hasta
II	Hafif derecede sistemik hastalık, fonksiyonel kısıtlamaya neden olmamış
III	Çok az kısıtlamaya neden olan orta - ciddi derecede hastalık
IV	Ciddi sistemik hastalık, hayatı tehdit edici düzeyde, fonksiyonel olarak hastayı kısıtlamış
V	Cerrahi girişim yapılmazsa 24 saat yaşaması beklenmeyen hasta

Her vaka seçilen sedatif ajana bağlı olarak yarar ve riskleri açısından bireysel olarak değerlendirilmelidir. Sadece birkaç sütür gerektiren ve az ağrıya neden olan, göreceli olarak daha küçük cilt kesileri veya yaralanmalar, intravenöz (İV) ya da yoğun oral (po) sedasyon gerektirmemektedir. Böyle vakalarda bazen farmakolojik tedavi hastayı mevcut hastalıktan daha kötü hale getirebilmektedir ve hasta aşırı sedasyona bağlı havayolu sorunları, aspirasyon riski, hipotansiyon gibi durumlarla karşı karşıya kalmaktadır. Hekimin hedefi önce zarar vermemek (iyatrojenik zarardan korumak) olmalıdır.

B) Girişim Öncesi Hazırlık

Acil olmayan sedasyonlarda berrak içecek alımı için 2 saat, katı yiyecek alımında ise 4-8 saate kadar beklenmelidir. Oral almasına rağmen acil sedasyon alması gereken çocuklarda derin sedasyona gerek kalmadan, koruyucu reflekslerin korunduğu hafif sedasyon yapılabilir. Girişim öncesi mide boşalmasını hızlandırmak, reflü ve aspirasyonu önlemek için bazı medikasyonlar yapılabilir. Bu amaçlarla İV ranitidin 1 mg/kg ve İV metoklopramid 0.15 mg/kg sedasyondan 30-60 dakika önce verilebilir. Mide pH ve volumü azaltılmış olur. Obez ve reflü öyküsü olan hastalar da premedikasyon öncesi değerlendirilmelidir.^{8,17}

Hasta ve yakınları uygulanacak olan sedasyon ve analjezi hakkında bilgilendirilmeli ve girişim için onay alınmalıdır.

C) Monitorizasyon

Monitorizasyonun iki amacı vardır: Komplikasyonları tespit etmek ve sedasyon ve analjezi düzeyini takip etmektir. Monitorizasyon iki şekilde yapılmaktadır:

- İnteraktif monitorizasyon
- Mekanik monitorizasyon

İnteraktif monitörizasyon güvenli ve uygun analjezi sağlamak için en önemli yöntemdir. Hasta ve sağlık ekibi arasındaki karşılıklı iletişim ile sağlanır. En iyi monitör deneyimli ve eğitilmiş hekimdir. Mekanik destek interaktif monitörizasyonu kolaylaştırır, ancak interaktif monitörizasyonun yerini asla alamaz.⁸

Mekanik monitörizasyon komplikasyonları tesbit etmek ve izlemin kayıtlarını kolaylaştırmak için ek cihazların kullanılması ile gerçekleştirilir.

İnteraktif monitörizasyonun ilk basamağını kan basıncı, nabız ve solunum sayısını içeren hastanın temel klinik durumunun yani vital bulgularının tespiti oluşturur. İlk değerlendirme sonrası interaktif monitörizasyona devam edilmelidir. Otomatik kan basıncı ölçen aletler, tekrarlayan manuel ölçümlerin ihtiyacını kaldırır, ancak doğruluğu mutlaka manuel olarak gösterilmelidir. Nabız, kan basıncı ve solunum hızı 5-15 dakika aralıklarla ölçülmeli ve kayıt edilmelidir.^{2,8,14,15}

Solunum fonksiyonları direk gözlem ve/veya oskültasyon ile değerlendirilir. Hastanın göğüs duvarı hareketleri görülebilmelidir. Gerekirse kapnografi ile monitorize edilmelidir, ancak kapnografinin monitorizasyondaki yeri henüz kanıtlanmamıştır. Sedasyon ve analjezi verilecek tüm hastalarda nabız-oksimeetre izlemi gereklidir. Nabız-oksimeetre, arteriyel oksijen satürasyonunu ve kalp hızını gösteren invazif olmayan bir yöntemdir. Nabız-oksimeetre ile klinik görünüm ve sekel öncesi hipoksi saptanabilir. Nabız-oksimeetre ölçümleri hasta uyanıncaya kadar devam ettirilmelidir.^{18,19} Nabız-oksimeetre değerleri ile hastanın değerlendirilmesi Tablo 4'de açıklanmıştır.

Tablo 4. Nabız-oksimeetre sonuçları ile hastanın değerlendirilmesi

Saturasyon (%)	Değerlendirilmesi
95-100	Memnun edici
90-94	Hastaya derin nefes aldır
85-89	Yöntemi kes, hastaya asiste solunum uygula
<85 (hızlı düzelme olmaksızın)	Airway, ambu, ileri havayolu desteği sağla

AAP ve ASA'nın önerdiği monitorizasyon şartları

Standart dökümantasyon

Hikaye ve fizik muayene

ASA'nın fizik durumuna göre sınıf I-II

Mallampati havayolu değerlendirmesi

Bilgilendirilmiş onay formu

Girişim sırasında ve sonrasında iyi tutulmuş kayıt

Standart aç kalma kılavuzu

Katılar / sıvılar

Personeller

Kalifiye, eğitilmiş

İhtiyaca göre personel sayısı

Monitorizasyon malzemeleri

Nabız-oksimetre

Sürekli EKG

Kan basıncı, ateş

Acil ilaç ve resusitasyon malzemeleri

Venöz damaryolu malzemeleri

Oksijen ve oksijen kaynağı

Aspiratör

Havayolu araçları

Resusitasyon ilaçları

Geri döndürücü ilaçlar

Ayılma , taburcu koşulları ve sonuç

D) Girişimi Uygulayan Hekimin Eğitimi

Sedasyon ve analjezi uygulayacak kişiler kullanacağı ilaçların farmakolojisini ve farmakolojik antagonistlerinin rollerini bilmelidir. Bu kişiler hastanın monitorizasyonunu da sağlayabilmelidirler. En azından açık bir havayolu sağlayabilecek, pozitif basınçlı ventilasyon uygulayabilecek ve ek yardım çağırabilecek bir kişinin varlığı gereklidir. İleri yaşam desteği konusunda eğitilmiş bir kişinin bulunması önerilmektedir.⁸

Acil servis hekimleri girişimsel sedasyon ve analjezi uygulamasında diğer anesteziist olmayan uzman doktorlara göre hem kaynakların iyi kullanımı hem de hizmet verme konusunda çok iyi pozisyondadırlar. Acil havayolu ve damar yolu açma, teknik malzemeleri tanıma ve kullanabilme bilgisi ve becerisi, yapılacak girişimin başarısıyla direkt ilişkilidir.^{1,8}

E) Personel ve Acil Malzemeleri

Hastanın monitorizasyonundan ve güvenliğinden sorumlu kişi hekim olmalıdır. Ancak iyi eğitilmiş deneyimli acil hemşiresi de bu işi yapabilir. Bu kişi temel yaşam desteği ve pediatrik ileri yaşam desteği sunabilmelidir. Yardımcı personel yeterli sayıda olmalı ve acil malzemelerini tanımalıdır. Acil malzemeler girişim öncesinde kontrol edilerek kullanım için hazır bulundurulmalıdır. Bunlar ASA ve AAP'ın önerdiği malzemelerdir.

F) Doğru Hasta Seçilmesi

Doğaları itibariyle çocuklar standardize edilemezler. Yetişkinlerden farklı oldukları gibi birbirlerinden de fizyolojik, psikolojik ve metabolik olarak farklıdırlar. Çocuk farmakokinetiğinin farklılığı nedeni ile; her çocukta sedasyon ajanı kullanımı ve uygulama yöntemi aynı şekilde olmaz. Hatta aynı çocukta daha sonraki uygulamalarda veya benzer klinik durumlarda, uygulamanın aynı şekilde kullanımı da uygun olmayabilir. Örnek olarak bir sedasyon modeli ile infantlarda iyi sonuç alınmakta, ancak daha büyük çocuklarda yetersiz kalılabilmektedir. Üç aydan küçük infantlarda hepatik mikrozomal fonksiyon immatür olup ilaç dağılım hacmi değişken olmakta ve bir çok sedatif ajanın normal dozlarında artmış bir duyarlılık görülmektedir. Üç aydan büyük infantlarda ise artan hepatik klirens ile ilacın atılımı artarken aynı ilacın artan yağ depolanması ile etkisi azalmaktadır (örn., fentanil). Bu prensiplerin bilinmesi hekime ilaç uygulamasını ve yaklaşımını bireye göre düzenleme şansı verecek, ve hastanın kronolojik ve fizyolojik yaşını, eşlik eden tıbbi problemlerini de hesaba katmasını gerektirecektir.^{10,13}

Hangi hastanın sedatize edileceği hastanın klinik durumu ve uygulanacak girişime göre saptanır. Çocukların çoğu yetişkinlere göre daha iyi kardiyopulmoner sisteme sahiptir, ve bu göreceli olarak daha geniş bir terapötik aralık sağlamaktadır.

Bazı hastalarda acil serviste sedasyondan kaçınılmalıdır. Bu hastalar; kalp kapak hastalıkları, septal defekler gibi kardiyak anomalili hastalar, kistik fibrozis, ciddi astım, anormal hava yolu anatomisi gibi solunum bozuklukları olan hastalardır. Sistemik sedasyon gerektiği durumlarda bu hastalar genel anestezi ve ameliyathane adaydırlar. Sedatif ilaç kullanılacak her hastada planlama için hasta yakını ya da bakıcısından iyi bir öykü, alerjileri, kullandığı ilaçlar, geçmiş ya da var olan tıbbi problemler, önceki cerrahiler, son yemek zamanı öğrenilmelidir, çünkü bunların hepsi sedasyon kurgusuna etki ederler.

G) Doğru Sedatif Ajanın Seçilmesi

Çocuk sedasyonunda en sık yapılan hata, endikasyona ya da amaca uygun olmayan ilaç seçimidir (doğru nedenle yanlış ilaç seçimi). Ajan ya da yöntemin seçimi hekime bağlıdır. İlacın seçiminde yol gösterici olarak aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:²

- a) İlacın gücü
- b) Etki başlangıç zamanı
- c) Etki süresi
- d) Titre edilebilirliği
- e) Etki gücü
- f) Yan etki profili

Acil serviste kullanılan sedatif ve analjezik ajanların ideal olması için şu özellikler olması gerekir:²⁰

1. Santral sinir sisteminde (SSS'de) etkisi hızlı başlamalı
2. Girişimin tamamlanması için gereken süre boyunca etkin olmalı
3. Eliminasyonu beklendiği gibi olmalı
4. Hastanın güvenli taburcu edilebilmesi için hasta hızla düzelebilmeli
5. Titrasyonu kolay olmalı
6. Geri dönüşümlü olmalı
7. Uygulaması kolay ve yan etkileri az olmalı
8. Ağrı oluşturmamalı

Santral etkili tüm sedatif ajanlar doz bağımlı şekilde relaksasyondan sıkıntı azalmasına, uyanıklıktan hipnoza ve bilinçsizliğe kadar uzanan bir yanıt akışı gösterirler, artan ilaç dozu ilacın beklenen özel etkisini azaltmakta, sedatif etkilerini ise artırmaktadır.

Yapılacak girişim sırasında sedasyon yanında ağrının kesilmesi de isteniyorsa, sedatiflere analjezikler eklenebilir. Benzodiyazepinler ve narkotik analjezikler birlikte verildiğinde sinerjik etki yaparlar, böylece bireysel etkili dozu azaltılmış olur ve ilaçların tek tek verildiğinde oluşmayan amnezi ve analjezi gibi etkiler de sağlanmış olur. Ağrılı bir girişimde hastayı benzodiyazepinlerle sedatize edip analjezikler kullanılmazsa, bilincin baskılama hedefi saptırılmış olur. Yalnız yan etki olarak sedasyon yapan analjezikler (özellikle yüksek dozlarda) pür sedasyon ya da amnezi için en uygun seçenekler değildirler. Bu ajanlar yan etki riskini artırmaktadır. Başka sınıf analjezikler kullanarak bu durumdan kaçınılmalıdır. Uygun ve etkili analjezik ve sedatiflerin varlığına rağmen sistemik tedavi yapılmadan yanık debridmanı veya abse drenajı yapılması barbarlıktır. Her hekimin genellikle favorisi olan bir kombinasyon vardır. Zaten en iyi yol hekimin alışık olduğu tekniği uygulamasıdır.^{1,12,16}

İnvazif girişimlerde sedasyon ve analjezide en sık kullanılması önerilen, İV fentanil ve midazolam kombinasyonu örnek bir yaklaşımdır. Ancak acil servislerde pratikliği ve etkisi olmayan intramusküler (İM) analjezikler sıklıkla uygulanmaktadır. Nitroz oksit (%50-50) bir seçenektir, ancak çok ağrılı girişimlerde yarıarsızdır. Kombinasyon tedavisine örnek olarak midazolam-fentanil, ve midazolam-morfin veya meperidin verilebilir.^{2,21}

Midazolam - Fentanil

Sedasyon, amnezi, analjezi için iki kısa etkili ajanın ideal kombinasyonudur. Apne için tetikleyici etkisi vardır, solunum çabasının azalması, hipoksemi ve hipotansiyon için takip gerekir. Komplikasyonların çoğu fentanilin hızlı ve/veya yüksek dozlarda verilmesi ile ortaya çıkar (fentanil'in 5-8 mcg/kg dozun üstünde verilmesi ile).

Midazolam - Morfin veya Meperidin

Bu kombinasyon sedasyon için uygun fakat başlangıç etkisi yavaş, etki süresi uzun ve ayılma döneminde daha uzun monitorizasyona ihtiyaç duyar. Opiyat komponentinden dolayı sedasyon 15-20 dakikada pik yapar, bu etkisi önceden tahmin edilemediğinden acil servislerde kullanımı azalmıştır.

Acil serviste kısa etkili ajanların kullanılması zaman açısından ve bireysel güvenilir sedasyon açısından en iyisidir. Seçilen ajan cevaba bağlı olarak titre edilebilmelidir. Acil hekimi için çocuk sedasyonu ve analjezisinde halen en büyük sorun, en uygun medikasyonun seçimi ve verilmiş yolu olarak görülmektedir.

H) Uygulama Yolu

Sedatif ajanlar transmukozal [oral (po), intranazal (in), dilaltı (sl), ve rektal (pr)], intravenöz (İV), ve intramusküler (İM) yoldan uygulanabilirler.²²

Transmukozal olarak kullanılan ajanlarda değişen emilim nedeni ve karaciğerden ilk geçiş eliminasyonu ile oluşan etkinin klinik tahmini ve efikasitesi değişecektir. Aynı dozaj ya da yarım dozaj halinde tekrarlayarak etki arttırılabilir, ancak sedasyon durumunda uzama olacaktır. Oral uygulamada GIS'den emilim değişken ve güvenilirmezdir.²

İntravenöz yol en çok tercih edilen yoldur. Ayrıca, acil servisler için en ideal ilaç uygulama yolu da İV yoldur. İV yolun avantajları şunlardır.^{2,20}

- İlacın titre edilerek verilmesine imkan sağlar. Bazı ilaçların titre edilerek verilmesi sedasyonun güvenliği açısından gereklidir.
- Çoğu acil personeli çocuk hastada venöz damaryolu açabilir.
- Tekrarlanan İV dozaj ağrısızdır
- Kontrollü bir klinik etki sağlar.
- Derin sedasyon için tek seçenektir.
- Çoklu ajan kullanımı durumunda oluşan sedasyonun korunmasında, özellikle antagonist ilaç kullanımı söz konusu ise yine en iyi yol İV yoldur.
- İlacın doruk etkisi önceden tahmin edilebilir, böylece tekrarlayan ilaç dozuna bağlı ilaç birikimi sonucu oluşan beklenmeyen bilinç düzeylerinin oranı azalır.

Uygulanan ilaç ek doz verileceği zaman her uygulama sonrası etkiyi değerlendirmek için yeterli süre beklenmelidir. Hekim dozu verir ve birkaç dakika içinde etkilerini görür ve istenilen klinik etkiler ortaya çıkana dek ilacı uygulayabilir. Açılan damaryolu hastada sedasyona bağlı kardiyopulmoner depresyon riski geçinceye kadar açık kalmalıdır.

İM yol ağırlıdır, ilacın istenilen konsantrasyona ulaşması zordur. İstenilen etki İV yol ile karşılaştırıldığında en az 30 dakika sonra ortaya çıkar. Sedatif ajanların tek ya da kombinasyon olarak İM uygulamasından (ketamin hariç) kaçınılmalıdır.^{7,9} İM enjeksiyon rölatif olarak kolay olsa da, uygulanan vücut bölgesine bağlı olarak etkilerin görülmesi değişkendir. En önemli dezavantaj, İM enjeksiyonla sedatiflerin titre edilememesi ve aşırı dozlara bağlı komplikasyon geliştiğinde İV yol hazırda bulunmuyor olmasıdır. İlaçlar hangi yoldan verilirse verilsin yan etkiler olacaktır.

1) Sedasyon Düzeyi

Sedasyon uygulanması sonrasında bilinç durumunun değerlendirilmesi, hastaya verilen uyarının cevabına bağlıdır: Uyanık ve spontan konuşabilme, uyuklu fakat sözlü ve ağırlı uyarıya yanıt verebilme, veya tüm uyarılara yanıtsız kalma şeklinde ayrılabilir. Sedasyon düzeyini değerlendirmek için çeşitli sedasyon skalaları oluşturulmuştur. Sedasyon düzeyinin objektif değerlendirilmesi, hasta bakımının devamı, ek ilaç dozunun tekrarı için yol göstericidir. Ramsey sedasyon skalası kullanımı kolay bir skaladır. Modifiye Addenbrooke skalası da kullanılabilen, basit bir skaladır.²⁰

Ramsey sedasyon skalası

1. Hastanın anksiyetesi mevcut, ajite ve huzursuz
2. Koopere, oriyente ve sakin
3. Uyuyor fakat sözlü iletişime cevaplı
4. Uyuyor fakat yüksek sesli uyarana veya glabellar uyarıya ılımlı yanıt alınıyor
5. Uyuyor ve yüksek sesli uyarana veya glabellar uyarıya yavaş yanıt alınıyor
6. Uyuyor ve ağırlı uyarana yanıt alınamıyor (genel anestezi)

Modifiye ADDEN BROOKE skalası

1. Ajite
2. Uyanık
3. Sesli uyarana koopere
4. Trakeal aspirasyona yanıt var
5. Trakeal aspirasyona yanıtsız
6. Paralize
7. Derin anestezi

Erişkinlerde ve büyük çocuklarda ağrı basit bir sayısal skala kullanılarak değerlendirilebilir. Klinik uygulamada 1'den (dayanabilinir ağrı) 10'a (ileri derecede ağrı) kadar olan skalalar en iyisidir. Sözlü skalalar uygundur, ancak araştırma amaçlı uygulamalarda görsel analog skalalar kullanılmalıdır. Görsel analog skalalar genellikle 100 mm olarak hazırlanır, ve hastalardan 0 ile 100 arası sorulan soruya yanıtın işaretlemesi istenir. İlk değerlendirme sonrasında hastaya subjektif ağrı skorları için nasıl bir klinik uygulama yapılacağı anlatılmalıdır (örn., subjektif ağrı skoru 3'den fazla olursa analjezik uygulanacağı gibi).

J) Geri Döndürücü Ajanlar

Geri döndürücü ajanlar monitorizasyonun bir parçası olarak mutlaka hazır bulundurulmalıdır. Hipoksemi ve apne gelişen hastaların eğer spontan solunumları yeterli olmazsa derin nefes almaları istenir, oksijen desteği verilir ve pozitif basınçlı solunuma geçilir. Geri döndürücü ajanların kullanımı sonrası hastalar, kardiyorespiratör depresyonun tekrarlamayacağından emin olununcaya kadar izlenmelidir.

İlaçların antagonistleri de geri döndürücü ajanlar başlığı altında tanımlanabilir:

Naloxan: Opiyat antagonisti olup solunum depresyonu, apne, şiddetli hipotansiyon durumunda kullanılır. Etkisi 2-3 dakikada başlar ve doz bağımlıdır. Dozu 0.01- 0.1 mg/kg, maksimum 2 mg verilir. Yetişkinde başlangıç dozu 0.4 mg İV ve total dozu 2 mg dir.^{1,2}

Flumazenil: Benzodiyazepin antagonistidir. Santral sinir sistemi depresyonunu ortadan kaldırır. İV verilmesinden 2-5 dakika sonra psikomotor ve hafıza kaybı gibi durumlar geri döner. Doruk etkisi 10 dakikada oluşur. Etki süresi doza bağlıdır. Uzun etkili benzodiazepin kullanımında tekrarlayan doz flumazenil gerekebilir. Yetişkinlerde başlangıç dozu 1 mg'a kadar çıkılabilir. Maksimum 0.2 mg (çocuk) verilebilir. Her bir-iki dakika içinde geri dönme etkileri gözlenmelidir. Midazolama sekonder oluşan paradoksal delirium durumunu da giderir. Çoklu kronik benzodiazepin tedavisi alanlarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresan kullanan hastalarda nöbete neden olabilir.²³

Bir çalışmada, benzodiazepinlerin yaptığı sedasyon flumazenil ile geri döndürülürken oluşan yan etkileri plasebo karşılaştırılmış, flumazenil kullanımında yan etki %30, plaseboda ise %23 bulunmuştur.

Flumazenil ile oluşan ve sık rapor edilen yan etkiler şunlardır:

- ✓ Bulantı
- ✓ Kusma
- ✓ Sersemlik hissi
- ✓ Vital bulgularda etkilenme (nadiren)

Flumazenil genellikle yapılan çalışmalarda 1 mg dozda kullanılmıştır. Spivey ve arkadaşlarının çalışmasında 10 mg flumazenil de bile olumsuz etkilerde artış saptanmamıştır. Flumazenil tercih edilen benzodiazepine bağlı olarak nbreti tetikleyebilir. Ancak yavaş kullanıldığında bu etkisi çok nadirdir. Kısa etki süresi (40-60 dakika) avantaj sağlar.^{24,25}

K) Uyanma ve Taburcu Olma

İlacın ilk dağılım alanı olan beyin dokusundan ikincil alanı olan periferel iskelet kas sistemine dağılmasıyla hasta uyanmaya başlar.

İdeal acil sedasyonu, hastanın hızla sedasyon öncesi bilinç düzeyine minimal stresle geri gelmesini ifade eder. Acil serviste mümkünse sedatif ve analjezik ajanların etkilerinin, opiyat ve benzodiyazepin antagonistleri ile geri döndürülmesinden kaçınılmalıdır. Sedasyon ve analjezinin hızlı biçimde geriye döndürülmesi durumunda ağrı, sıkıntı ve sempatik uyarı ortaya çıkacaktır. Bu durumda yeniden sedasyon uygulamak da bir olasılıktır.²⁵

Hastalar kardiyopulmoner depresyon riski bitinceye ve taburcu olmaya hazır oluncaya kadar izlenmeli ve sürekli monitörize edilmelidir. Hastalar uyandığı, tam olarak konuşabildiği ve desteksiz yürüyebildiği zaman taburcu edilebilir. Taburcu olurken yanlarında bir erişkin kişi olmalıdır. Hasta yakınlarına sözlü ve yazılı uyarılar verilmelidir. Taburcu olma kriterleri taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilecek riskleri en aza indirecek şekilde belirlenmelidir. İnfant ve çocuklarda önerilen taburcu kriterleri şunlardır:^{2,14,15,16}

İnfant

- Normal vital bulgular
- Aktif, oturabiliyor veya emekleyebiliyor (yaşına uygun)
- Anne, baba veya bakıcısı ile iletişim kurabiliyor

- Uygun ebeveyn veya koruyucu bakıcısı varsa

Çocuk

- Normal vital bulgular
- Komutlara uyuyor ve uygun konuşabiliyor
- Motor fonksiyonları yaşına uygun düzeyde
- Katı veya sıvı içecekleri alabiliyor
- Uygun ebeveyn veya koruyucu bakıcısı varsa

AAP'nin önerdiği çıkış kriterleri şunlardır.

- Kardiyovasküler fonksiyon ve havayolu açıklığı normal ve stabil
- Hasta kolaylıkla uyandırılabilir ve koruyucu refleksler sağlam
- Hasta konuşabiliyor (yaşına uygun)
- Hasta desteksiz oturabiliyor (yaşına uygun)
- Çok küçük bebeklerde en az sedasyon öncesi durum sağlanmalıdır. Çocuğun ebeveyn veya bakıcısı ile olan ilişkisi bir gösterge olabilir.
- Uygun hidrasyon durumu

L) Komplikasyonlar

Sedasyon uygulanmasındaki en kötü komplikasyon kadiyopulmoner arresttir. Sedasyon ve analjezi amacı ile kullanılan tüm ilaçların ilaca özgü yan etkileri de istenmeyen komplikasyonlara neden olabilir. Tüm girişimlerde olduğu gibi hekim kullandığı sedatiflerin yan etkilerine önceden hazırlıklı olmalı, uygun monitorizasyonu sağlamalı, komplikasyonların tedavisini bilmeli ve hızla müdahale edebilmelidir.

III. SEDASYON YÖNTEMLERİ

Hafif sedasyon

Hafif sedasyon için en basit ve uygulanması kolay olan yol benzodiyepinlerin transmukozal uygulanmasıdır. (Tablo 5) Midazolam bu amaçla oral, intranazal, dilaltı, rektal yollarla verilebilir.^{26,27,28,29} Oral fentanil ve rektal tiyopental kullanımı ile ilgili iyi sonuçlar bildirilmiştir.^{30,31} Ketaminin oral ve rektal kullanımı da etkilidir. Bu yollar kesi onarımlarından güvenle kullanılır. Alternatif olarak kullanılan kloralhidrat acil serviste yavaş başlangıç etkisi, uzun etki süresi, zayıf titre edilebilirliği ve daha etkili yeni ilaçların olması nedeniyle tercih edilmez.

Tablo 5. Hafif sedasyon ve endikasyonları

Endikasyonu	Tercih edilebilecek ajanlar
Kesi onarımı	Midazolam TAC* veya lokal anestezi
Lomber ponksiyon	Midazolam Lokal anestezi (şartsa)
Cinsel taciz muayenesi	Midazolam NO*
Yabancı cisim çıkarılması	Midazolam NO*
Fiberoptik muayene	Midazolam

* TAC: tetrakain, adrenalın, kokain; NO: Nitroz oksit.

Derin sedasyon

Derin sedasyon özellikle ortopedik girişimlerde, kompleks laserasyon onarımı, insizyon drenajı ve ciddi yanık pansumanı gibi ağırlı durumlarda tercih edilir (Tablo 6).

Tek ajanlı derin sedasyonda hekim titre edebileceği güçlü ve hızlı etkili bir medikasyonu tercih etmelidir (örn., dozu ver, ortaya çıkan etkileri gözle, doz tekrarı, beklenen etki düzeyine dek bekle). Bu yaklaşımla yan etkiler erken saptanır ve hastanın artan düzeyde sedasyonu istenilen hedefe göre ayarlanır.

Bu girişimlerde en sık kullanılan ajanlar midazolam, fentanil, tiyopental, pentobarbital, metoheksital ve propofoldür. Fentanil ve midazolam kombinasyonu ağırlı girişimler için hem analjezi hem de amnezili bir sedasyon sağlar.^{21,30}

Tablo 6. Derin sedasyon ve analjezi kombinasyon ve endikasyonları

Endikasyonu	Tercih edilebilecek ajanlar
CT, MRI (hareketi engellemek için)	Tiyopental Midazolam + Fentanil Fentanil + Etomidat Pentobarbital Propofol
Ortopedik redüksiyon	Midazolam + Fentanil Propofol + Fentanil Fentanil + Etomidat Tiopental + Fentanil veya Morfin NO + Fentanil veya Morfin Ketamin
İnsizyon ve drenaj	Fentanil ve/veya Midazolam Fentanil + Etomidat NO + Fentanil veya Morfin Propofol + Fentanil veya Morfin Ketamin
Kompleks cilt yaralanmaları	Fentanil ve/veya Midazolam Fentanil + Etomidat Fentanil + Propofol Ketamin
Göğüs tüpü takmak	Fentanil ve /veya Midazolam Fentanil + Etomidat Ketamin Tiyopenal ile Fentanil

IV. SİSTEMİK ANALJEZİ VE SEDASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR

A) ANALJEZİKLER

1. Opioidler

Opiyatlar ağrılı girişimler sırasında hızlı ve güvenli bir sistemik analjezi sağlamak için kullanılan en uygun ilaçlardır (Tablo 7). Ayrıca bu ilaçlar anksiyeteyi hafifletir ve sınırlı bir amnezi sağlarlar. Sık kullanılan opiyatlar ve dozları aşağıda verilmiştir.^{1,2,8}

Tablo 7. Narkotik etkili ilaçlar

İlaç	Başlangıç dozu	Etki süresi (saat)	Yan etki
Narkotik agonistler			
Morfin	0.1-0.15 mg/kg İV	3-4	Solunum depresyonu
Meperidine	0.75-1.5 mg/kg İV	2-3	Solunum depresyonu
Fentanil	1.0 µg/kg İV	1-2	Solunum depresyonu, Kas rijiditesi
Narkotik agonist-antagonistler			
Pentazosin	0.5 mg/kg İV	2-3	
Nalbufin	0.15-0.2 mg/kg	3-4	
Butorfanol	0.015-0.06 mg/kg	2-3	
Buprenorfin	4-8 µg/kg	5-6	

2. Opioid Olmayan Analjezikler

Bir çok opioid olmayan analjezik olmasına rağmen ağrılı girişimler için en çok ketamin ve nitroz oksit kullanılmaktadır (Tablo 8).¹²

Steroid olmayan antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar bazı girişimler için opioid ihtiyacını azaltırlar. Ancak, NSAİ ilaçların çoğunun oral ve İM preparatları mevcuttur ve etkileri bir saat sonra ortaya çıkar. Böylece acil girişimler için kullanımları sınırlanır.

Ketoralak ve tenoksikam İV yoldan kullanılabilir ancak bir çok hastada diğer ilaçlara üstünlükleri yoktur.

Tablo 8. Diğer analjezik ilaçlar

İlaç	Başlangıç dozu	Etki süresi	Yan etki
Ketamin	1-2 mg/kg	30-60 dk	Halusinasyon, katekolamin salınımı hipotansiyon, laringospazm, havayolu Sekresyonu artışı, kas uyarıları
Nitroz oksit	%50 : %50 N ₂ O : O ₂	Dakikalar	Heyecan, sersemlik, vertigo

B) SEDATİFLER

Sedatif ilaçlar da opioidler gibi aynı doz ve yöntem prensipleri ile uygulanırlar. Benzodiazepinler ve barbitüratlar en çok kullanılan sedatif ilaçlardır (Tablo 9).

Tablo 9. Acil serviste sık kullanılan sedatif ilaçlar

İlaç	Başlangıç dozu	Etki süresi	Yan etki
Midazolam	1 mg İV	60-90 dk	Solunum depresyonu, hipotansiyon
Diazepam	2.5-5 mg İV	2-4 saat	Solunum depresyonu, hipotansiyon
Tiopental	1-2 mg/kg İV	5-10 dk	Laringospazm, solunum depresyonu
Metohexital	0.5-1.0 mg/kg İV	5-10 dk	Laringospazm, solunum depresyonu

1. Benzodiazepinler

Sadece sedatif etki gösteren ilaçlardır. Direkt analjezik etkileri yoktur. Ketamin ile kullanımlarından ayrı olarak, iki durumda yararlıdırlar: 1. Ortopedik bir redüksiyon

sırasında iskelet kaslarında gevşemeye neden olur. 2. Anksiyoliz ve amnezi oluştururlar.^{1,2,12,17}

2. Barbitüratlar

Benzodiazepinlere benzer etki ile ancak farklı farmakolojik özellikte sedasyon, anksiyoliz, amnezi ve çok az miktarda analjezi oluşturur. Özellikle kısa süren girişimlerde (örn., kardiyoversiyon) benzodiazepinlere alternatiftir. Bu amaçla Metohexital (Türkiye’de yok) ve Tiopental kullanılır.^{1,2}

3. Diğer Sedatif İlaçlar

- a. **Propofol:** Propofol etkisi hızla başlayan, kısa etki süreli genel anestezi bir ajandır.
- b. **Etomidat:** Analjezik etkisi olmayan, etkisi çok kısa sürede ortaya çıkan, barbitürat türevi sedatiflerden farklı özellikte bir sedatif hipnottiktir.
- c. **Fenotiazinler:** Fenotiazinler ve türevlerinin (proklorperazin, prometazin ve klorpromazine) antiemetik ve hafif sedatif etkileri vardır. Opioidlerin etkisini artırmak için sabit dozlarda kokteyller şeklinde kullanımları hatalıdır.¹² Fenotiazinler analjeziyi artırmazlar ve geriye dönüşmez bir sedasyon oluştururlar. Sadece bulantı tedavisinde kullanımları önerilmektedir.

Sistemik analjezi ve edasyonda kullanılabilecek ilaçlar ve özellikleri Tablo 10’da sunulmuştur.⁸

Tablo 10. Acil servislerde sedasyon ve analjezi amacı ile kullanılan sedatif ve analjezikler

Medikasyon	Yol	Doz*	Başlama	Süre	Titre özelliği	İzlem	Yorum
Sedatifler **							
Midazolam	IV, IM	0.1	2 dk	30 dk	++++	a,b,c,d	hızlı başlangıç, amnestik
	SL,IN,PR	0.2-0.3	10-15 dk	45 dk	kötü	a	değişken emilim
	PO	0.5	15-20 dk	45 dk	kötü	a	
Diazepam	IV	0.2	2-5 dk	1-2 st	+++	a,b,d	İM önerilmez
	PR	0.5	30-60 dk	1-2 st	kötü	a	geciken başlangıç
Analjezikler***							
Fentanil	IV, IM	1 µg/kg	1-2 dk	20-30 dk	++++	a,b,c,d	1 µg/kg'lık dozlarda titre edilerek
Morfin	IV, IM, PO	0.1	5-15 dk	3-4 st	++	a,b,d	hipotansiyon, histamin salınımı
Meperidin	IV, IM	1-1.5	10-20 dk	3-4 st	+	a,b,d	SSS uyarısı
Hipnotikler							
Tiyopental	IV	2-3	30-60 sn	15 dk	++++	a,b,c,d	1mg/kg titre edilerek
	PR	25	30 dk	60-90 dk	kötü	a	δ
Propofol	IV inf.	25-100 µg/dk	30 sn	10-15 dk infüzyon sonrası	+++++	a,b,c,d	hipotansiyon, apne (tiyopentalden daha fazla)
Metohexital	IV	0.5-1	30-45 sn	10-15 dk	++++	a,b,c,d	δ
	PR	18	10 dk	20 dk	kötü	a,b	δ
Pentobarbital	IV, IM	3-5	2-5 dk	30-60 dk	++	a,d	uzun etki süre
Kloral hidrat	PO, PR	50-100	30-60 dk	3-4 saat	Kötü	a,d	uzun etki süre
Ketamin	IV	1	1-2 dk	5-10 dk	+++	a,c,d	önce atropin gerekir
	IM	2-4	5 dk	10-20 dk	++	a,c,d	ICP artışında dikkat
	PR	5-10	5-10 dk		kötü	a,d	δ
	PO	5-6			kötü	a,d	δ
Nitroz Oksit	İnhalasyon	%50	1-2 dk	kısa	+++	a,d	50:50 NO:O kontrollü maske ile

a = pulse oksimetre
b = kan basıncı
c = kardiyak monitör
d = direk/ kapalı gözlem

δ= sınırlı deneyim
*= mg/kg (aksi belirtilmedikçe)
**= Flumazenil ile geri döner
***= Naloksan ile geri döner
dk=dakika
st=saat

IV. ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇLAR

A) KETAMİN

Ketamin en iyi disosiyatif anesteziyi oluşturan ilaçtır. Hasta hızla trans benzeri duruma geçerken sıklıkla gözler açık ve nistagmus vardır; hasta bilinçsiz, amnezik ve derin analjezidedir. Havayolu genelde korunmuştur. Bu yüzden ketamin diğer anesteziklerden farklıdır ve çok fazla tercih edilmesi sürpriz değildir. Anestezi literatüründe en çok çalışılmış olan ilaçların başında gelmektedir. Ketamin özellikle yatak sıkıntısı durumunda çok kullanışlıdır, uyanma odasına ihtiyaç yoktur, hastanın ameliyathaneye girmesini önler. Çok güvenlidir, hatta en güvenli anestezi ilacı olduğu söylenebilir. Anestezi uzmanı çalışmayan hastanelerde ameliyatlarda %90 oranında ketamin kullanılmaktadır.³²

Yapılan büyük çalışmalara bakıldığında, çalışmayı yapanlar ağrıyı kendi hastanelerinde en iyi değerlendirebilecek ve geçirebilecek ajanı ve yöntemi bulmaya çalışmışlardır. *İdeal sedatif ajan*; ağrı, sıkıntı ve hafızayı hoş olmayan girişimlerde ve durumlarda etkili olarak gideren, aynı zamanda güvenirliliği geniş spektrumlu çalışmalarla kanıtlanmış ajandır. Anestezide ise bu ajan, bağımlı olarak sıkıntıyı çözmeli, analjezi ve amnezi sağlamalıdır. Çünkü birkaç ajan hariç ilaçların kombinasyonu sıkça bu amaç için kullanılmaktadır.

Ketamin tek başına ve belirgin olarak ideal ajana en yakın ve acil servisler için en uygun sedatif ajandır. Analjezik etkisi daha ağır basmaktadır. Neredeyse morfin kadar analjezi, midazolam kadar amnezi sağlar. Dikkatli ve ustaca verilen ketamin, huzurlu bir ortamda hasta için hoş olmayan tecrübelerin daha az duyulmasını sağlar. Oksijen verilmeden, entübe edilmeden güvenle kullanılabilir. Ketamin ne hipotansiyon yapar (katekolamin depoları tamamen boşalan hastalar hariç), ne de solunum depresyonu; bu yüzden hafif ve orta derece şokları olan acil hastaları için ideal bir ajandır.^{1,2,20}

Birçok acil klinik durum için terapötik aralığının geniş olduğu kanıtlanmıştır. Düşük doz ketamin infüzyonu güçlü analjezi sağlar, dolayısıyla narkotik ilaçların az bulunduğu durumlarda avantajlıdır. Düşük doz enjeksiyonu uygulanarak sağlanan analjezi ve anksiyolozis ile yara debridmanı, yanıklı hastalarda pansuman değişimi gibi minör girişimler başarıyla yapılabilir. Yüksek dozlarında amnezi ve tam disosiyasyon

yapar. Diğer anestezi ilaçları yüksek dozlarda veya kombinasyonları ile anestezi sağlarken, ketamin tek başına onlara yakın etki oluşturur.^{2,21}

Ketamin 1959'da bulunmuş, 1965'de Parke Davis-Company Laboratuvarları'nda üretilmiştir. Klinikteki kullanımı özellikle Vietnam savaşında olmuştur. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 1997 yılında ruhsat almıştır.

Farmakolojisi

Bir fensiklidin türevidir olan ketamin su ve yağda çözünür ve verilme yoluna bağlı olarak SSS'e hızla geçebilen bir ilaçtır.

Ketaminin İM, İV bolus veya infüzyon, rektal, intranazal, ve oral olarak kullanılabilen preparatları vardır.^{1,2,32}

Ketamin bir çok ülkede rutinde anestezi uzmanları tarafından yapılan cerrahi girişimlerde kullanılmaktadır. Bu fazlasıyla kabul gören avantajlarından dolayı gelişmiş ülkelerde geniş oranda kullanılmaktadır. Güvenilir bir ilaç olmasına rağmen, nadiren de olsa olumsuz havayolu ve solunum etkileri vardır.

Yararlı Etkileri

Fensiklidinlere benzediği için ketamin trans durumu yapan tek anestezi ajanıdır. Bu durum limbik sistem ile yüksek kortikal sistem arasındaki elektrofizyolojik disosiyasyondan oluşur. Ketamin sedasyonunda hasta uyanık görünür ve yüksek kortikal depresyon çok azdır. Aynı zamanda kortikal uyanıklık dıştan gelen işitsel, görsel, ve ağrılı uyarılara kapalıdır. Beyin sapı aktivitesi normal kalır, kalp ve solunum fonksiyonları değişmez. Bu özelliklerin hepsi sadece ketamine özgüdür. Ketamin sedasyonu için yoğun ve sürekli kardiyak monitorizasyona da gerek duyulmaz.^{1,2,9}

Bronkodylatasyon yaptığı için astımlı hastaların hızlı seri entübasyonunda tercih edilir. Bronkodylatasyon ketaminin santral etkisi ve dolaşımdaki katekolaminlerin artmasıyla olmaktadır. Ketaminin havayolu düz kaslarını gevşettiği yakın zamanda bulunmuştur.³³

Kan basıncı ve kardiyak outputu artırır. Bu yüzden şoktaki hastalarda sedatif ajan olarak tercih edilmektedir. Birçok medikal merkez ketamini hipovolemik şok olan travma hastalarının hızlı seri entübasyon indüksiyonunda kullanmaktadır. Ayrıca

hipovolemik ya da hipotansif hastaların acil kardiyoversiyonunda, amputasyon ya da göğüs tüpü takılmasında da kullanılmaktadır.²¹

Ketaminin periferik adrenerjik cevabı katekolamin salınmasını ve norepinefrin geri alımını inhibe etmesiyle oluşur. Ortalama arteriyel basınç yaklaşık 25 mmHg yükselir. Nabız hızı, atım hacmi ve kardiyak output artar. Sistemik vasküler direnç ise etkilenmez. Dolaşımda maksimum katekolamin olan hastalar (ciddi son dönem şok hastalar) ya da katekolamin aktivitesi bloke olan olgularda ketamin miyokard depresyonu yapar. Yine de çoğu hasta şok durumunda kötüleşmekten çok, ketaminden fayda görmektedir.³⁴

Ketamin koroner arter kan akımını artırır. Bunun yararı, diğer inotropik ajanlar gibidir. Ek olarak ketamin miyokardın katekolaminlere olan yanıtını baskılar ve epinefrin ile indüklenen ritm bozukluklarında yararlı olur.³⁴

Hayvanlarda gösterilen azalmış reperfüzyonla tetiklenen ventriküler fibrilasyonu azaltmak gibi başka antidisritmik etkileri de bulunur. Teorik olarak, katekolamin stimülasyonu etkisi nedeniyle ciddi koroner arter hastalığı olanlarda ketamin kontrendike olmasına rağmen, halen bazı kardiyotorasik cerrahlar bu ilacı tercih etmektedirler.³⁴

Ketaminin potansiyel nöroprotektif etkileri olduğu ve inme tedavisinde de gelecek vaat ettiği gösterilmiştir. Nöroprotektif etkilerinin, hayvan modellerinde, ketaminin santral nöronlarda lokalize olan N-metil-D-aspartat (NMDA) kanal antagonizması aracılığı ile olduğu ortaya konmuştur. Bu antagonizma nöroselüler iskemi sırasında kalsiyumun hücre içine girmesini ve hücrel ölüm gelişmesini önler.³⁵

Kafa travmalı hastalarda ve hayvan modellerinde yapılan prospektif çalışmalarda da, ketaminin kafa travmasındaki nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Buna rağmen kafa travmalı hastalarda (veya inme hastalarında) kullanımı halen tartışmalıdır.³⁶

Ketamin dirençli status epileptikus hastalarında da yararlı olabilir. Ancak epileptik nöbet bozukluklarındaki genel etkileri çok açık değildir.³⁷

Kullanım Alanı

Çok değişik klinik işlemlerde etkili sedasyon sağlar. Ağrılı ya da sıkıntılı girişimlerde ketaminin etkilerinden fayda görülür, bu yüzden üçüncü dünya ülkelerinde

narkotiklerin pahalılığı ve az bulunmasından dolayı metastatik kanser veya multipl kot kırığı gibi ciddi ağrılarda ketamin sıkça kullanılmaktadır. Ağrılı yara debridmanları ve pansuman değişiminde ağrı ve sıkıntıyı azaltır. Kaza alanında ve araçtan çıkarmak için yapılabilen acil amputasyonlarda önerilen bir ajandır.³⁸

Acil ortopedik girişimler, apse-insizyon ve drenajları, yüz bölgesindeki girişimler, çok farklı yerlerden yapılması gereken girişimlerle lokal anestezi dozunun aşacağı durumlar, ve hipotansif hastaların acil operasyonları gibi birçok durumda kullanılmaktadır. Faringeal uyarılara bağlı gelişen yüksek oranlardaki laringospazm nedeniyle, ağız içi ya da hava yolu operasyonlarında uygun değildir. Ancak tecrübeli ellerde diş çekimlerinde, tonsillektomide, özafagoskopi, bronkoskopide başarıyla kullanılmaktadır.³⁹

Kas gevşetme etkisi olmadığı için acil apendektomi veya sezeryan gibi abdominal girişimlerde uygun değildir. Buna rağmen ketamin birçok abdominal operasyonla anesteziist gibi de çalışan cerrahlar tarafından tercih edilebilmektedir. Ketaminin terapötik indeksi çok geniş olduğu için, ciddi yan etkilerin izleneceği aşırı dozlara ulaşılması çok zordur. Normal dozun 10 kat fazlası verilenler bile bir şekilde ayılmaktadır. LD50'si hayvan deneylerinde ortalama insan İV dozunun 100 katı, İM dozunun ise 20 katı olduğu bulunmuştur.⁹

Yan etkileri

Laringospazm ve apne: Ketaminin yan etkisi olarak sıklıkla bahsedilmekte ama nadiren gözlenmektedir. Sık olarak sonor solunum sesleri laringospazm olarak algılanmaktadır, ancak bu genelde hava yolu pozisyonu ile ilgilidir. Bu tip solunum hastanın başına yeniden pozisyon vermekle basitçe düzelir. Ketamin sedasyonuna bağlı gerçek laringospazm ise vokal kordların araçlarla ya da sekresyonla uyarısıyla oluşmaktadır. Havuz verileri kullanılarak eski literatürlerde ketamin anestezisine bağlı laringospazm sonucu entübasyon insidansı 1/5000'dir (%0.2) ve 11,000 vakanın ikisinde görülmüştür (çalışmada bu 2 vakanın özellikleri yeteri kadar açıklanmamıştır). Buna karşın ketaminden başka ajanlarla yapılan çocuk anestezisinde 18/1000 (%1,75) oranında laringospazm oluşmaktadır.³⁹

Apne çok nadiren özellikle yeni doğanlarda ketaminin İV hızlı bolus uygulamalarında görülebilir. Bu durumda hastaya maske ile oksijen vermeli veya hastaya uyarı verilmelidir.

Kafa İçi Basınç Etkileri: Bazı küçük serilerde bilinen obstrüktif tip Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) hastalığı olan olgularda ketaminin yükselen kafa içi basıncı (KİB) ile ilişkisi gösterilmiştir. Tıkanıklık dışı kafa içi patolojisi olanlarda bu artışlar gösterilememiştir. Diğer serilerde ise KİB ölçümü yapılmamıştır.³⁶

Olası kafa içi patolojisi olanlarda bu bulguların anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir. Kafa travması durumunda ciddi ajitasyon varsa ketaminin sağlayacağı sedatif etki ile serebral kan akımını artırıcı etkisi kıyaslandığında ketamin uygulanması daha yararlı olabilir (Nöroprotektif etki). Otuz beş olgulu insan çalışmasında ketamin ile fentanil kıyaslandığında ketaminin KİB'i düşürdüğü görülmüştür.^{36,40}

Göz İçi Basınç: Hayvanlarda göz içi basıncını artırmıştır ancak insanlarda gösterilememiştir.⁴¹

Psikotik Etkileri: Şizofrenik hastalarda ketaminin psikozu aktive ettiği gözlenmiştir. Literatür taramasında bilinen psikiyatrik hastalığı olmayanlarda uzun dönemde psikotik reaksiyon yaptığına dair delil yoktur. Bir randomize kontrollü çalışmada major depresyonlu psikiyatrik hastaların tedavisinde ketamin uygulanması başarılı bulunmuştur.⁴²

Porfiriya: Ketaminin porfiriyaı kötüleştirmesinin klinik kanıtı olmayıp, etkisi diğer sedatif ajanlarda olduğu gibidir. Ketamin kullanımına bağlı porfiri göstergelerinin yükselmesi nedeni ile, mümkünse porfiri hastalarında ketamin uygulanmasından kaçınılması ve anestezi sonrası porfiriogenezis açısından monitörize edilmesi önerilmektedir.⁴³

Tiroid Hastalığı: Levotroksin alan iki hastada ketamin supraventriküler taşikardi ve hipertansiyona neden olmuştur. Bu bulgu hipertiroidili ya da tiroksin alan hastalarda ketaminden kaçınılmasını desteklemektedir.

Diğer Yan Etkiler: Diğer potansiyel yan etkileri uyanma döneminde izlenen rüyalar ve kabuslar, hipersalivasyon, kas hipertonisitesi, geçici klonus, bulantı, geçici döküntü ve ajitasyondur. Bu etkilerin nedeni ketaminin bağlanma reseptörlerinin çeşitliliğidir. Ketamin nikotinik, muskarinik kolinerjik, opiyat reseptörleri ve çok azda olsa periferik nöronal sodyum kanallarına bağlanmaktadır.^{1,2}

Kontrendikasyonlar

Ketaminin göreceli kontrendikasyonları şu şekilde listelenebilir:

1. Hava yolu insitabilitesi ya da trakeal patoloji (daha kesin güvenlik için endotrakeal entübasyon kullanımı dışında)
2. Laringospazm veya apneye yatkınlık (örn., aktif pulmoner enfeksiyon, 3 aydan küçük bebekler)
3. İlaç verilmesinden önceki 3 saat içinde yemek yenmesi (aspirasyon riski)
4. Ciddi kardiyovasküler hastalık (kalp yetmezliği, malign hipertansiyon)
5. Obstrüktif tip BOS hastalığı olanlar (ciddi kafa travması, santral doğumsal kitle ve lezyonlar)
6. Göz içi basınç bozuklukları (akut glokom, akut globe travması)
7. Önceki psikotik hastalık (akut psikoz potansiyeli)
8. Hipertiroidizm veya medikasyonu (ciddi taşikardi ve hipertansiyon)
9. Porfiri

Hastada acil sedasyon gerekiyor ve ketamin uygulanmasının yararı zararından fazla ise diğer sedatif ajanlar da daha yüksek risk taşıyorsa, ketamin uygulanabilir.

Ketaminin Uygulanması

Premedikasyon: Bazı klinisyenler rutin olarak prometazin ya da benzodiazepinler ile premedikasyon yaparak girişim sonrası ajitasyonun azaldığını düşünmektedirler. Ancak bu adım ayılma süresini büyük oranda uzatır. Benzodiazepin premedikasyonuna çocuklarda gerek yoktur ve ayılma döneminde izlenen ajitasyon sıklığının azaldığı gösterilememiştir.^{6,7,9,44}

Afrika'da yetişkinlerin premedikasyonunda prometazin yaygın kullanılmakta ve ek antiemetik etkilerine bağlı olarak benzodiazepinlerden daha yararlı olduğu düşünülmektedir, ancak bu konuda kontrollü bir çalışmalar yoktur.^{20,44}

Ketamin, oral ve solunum sekresyonlarını artırdığından bir antisialagog ile kombine edilebilir. Glikopirolat 0.01 mg/kg (0.2 mg aşmayacak) veya Atropin 0.01 mg/kg (maximum 0.1-0.5 mg) ile premedikasyon için en uygun zaman ketamin uygulamasının 30 dakika öncesidir. Ancak hem Glikopirolat hem de Atropin zaman kısıysa ketamin ile aynı enjektörde bile verilebilir.^{2,9}

Uygulama yolları

Intramüsküler:

Çocuklar için, etkili sedasyon sağlanmasında en az travmatik olan yol genellikle intramüsküler enjeksiyondur. Eğer intravenöz yol zorunluysa, bir teknik olarak önce anksiyolitik dozda veya daha yüksek dozda intramüsküler ketamin uygulanıp, arkasından intravenöz yol açılabilir. Ek ketamin dozu gerekirse açılan intravenöz yoldan verilebilir.¹² İM enjeksiyon genellikle 4 mg/kg (0.5-17 mg/kg kadar) olarak girişimsel ihtiyaca göre belirlenir. Sadece analjezi 1 mg/kg İM dozunda sağlanabilir. Genelde tam disosyasyon 4-10 mg/kg İM dozunda oluşur. Etki başlaması gözlerde sabitleşme ve nistagmus şeklinde genelde 5 dakika içinde ortaya çıkar, 30 dakikaya kadar uzayabilir, doza bağlı bir etkidir. Herhangi bir ağırlı işleme başlamadan hastaya iğne ile ağı vererek uyuyup uyumadığı anlaşılmalıdır. Her 10 dakikada bir 2-5 mg/kg İM (antisiyalogog eklemeyen) tekrarlayan dozlar verilebilir. İM uygulamada hacim olarak daha az yer tutan 100 mg/ml olan ketamin solüsyonu (eğer mevcutsa) tercih edilmelidir.^{9,11}

Intravenöz İnfüzyon veya Bolus:

Ketamin serum fizyolojik veya %5 dextroz ile karıştırılıp 1 mg/ml olacak şekilde uygulanır. İstenmeyen yüksek dozundan korunmak için karışımdaki ketamin oranı maximum güvenli dozaj olan İV 3 mg/kg sınırlı tutulabilir. Damla ayar setiyle (15 damla/ml) 2 damla/kg/dak hızında açılır. Gözlerde donuklaşma ve nistagmus şeklindeki başlangıç etkisi 2 dakika içinde oluşur. Yine hastaya girişime başlamadan önce iğneyle ağırlı uyarı verilir. Yeterli derinlikte sedasyon sağlandığında damla ayar setinde başlangıç dozunun yarısına (yani 1 damla kg/dak) inilir. İşlemi bitirmeden 10 dakika önce damlaması durdurulur.

Çocuklarda ketamin İV 1mg/kg dozunda yavaş uygulanması tercih edilir. Literatürde doz aralığının 0.25-11 mg/kg olarak bildirildiği yayınlar vardır.⁹ Başlangıç etkisi olan gözlerde donuklaşma ve nistagmus 1 dakika içinde ortaya çıkar. Cerrahi anestezisi yaklaşık 15 dakika sürer ve tam düzelme 60 dakika içinde olur. Tekrarlanan dozlar ilk sedasyon yetersiz ise yarı dozda her 10 dakikada bir uygulanabilir (antisiyalogog olmadan).

Alkolikler dışında rutin kullanımda maksimum doz İV 3 mg/kg'dir. (Alkoliklerde daha fazla doz gerekebilir.) İV uygulamada daha çok sulandırılmış 10-50 mg/ml ketamin solüsyonu tercih edilebilir. Nadiren gözlenen ketamine bağlı apneden korunmak için yavaş infüzyon yapılmalıdır.¹²

Yetişkinler için İV infüzyon en güvenli yol olup kolay titre edilebilme imkanı sağlar. İnfüzyon yöntemi ile nadiren ortaya çıkabilen apne ve laringospazm, hızlı ve yüksek doz İV bolus ketamin verilenlerden daha az görülmektedir. Uzun girişimler için ketamin infüzyonuyla disosiyasyon genellikle daha az ajana ihtiyaç gerektirir ve ayılma zamanı büyük oranda kısalmır.

Transmukozal:

Ketamin oral ve rektal yoldan 6-10 mg/kg, nazal yoldan ise 6 mg/kg dozda verilebilir.

Ayılma Periyodu: Hazırda daha güvenli sedasyon uygulama seçeneği yoksa, ayılma dönemi sorunları nedeni ile ketamin kullanımı engellenmemelidir. Disosiyatif etkilerinden dolayı ketamin alan hastalar vücut kısımlarını kendilerinden ayrı gibi hissederler. Bu dönemde çevresel uyarılar ve düşünceler birbirine karışabilir. Hastaya dıştan verilen sözel veya fiziksel uyarılar hoş veya kötü algılanabilir. Hasta huzursuz ve ajite olabilir. Bu yüzden bakıcının hastayı uyandırması engellenmeli ve bu konuda bilgilendirilmelidir. Aynı şekilde ortamın fazla ışıklı olması bile çocuğu rahatsız edebilir. Bazı anesteziistler bu dönemde kan basıncı ölçümlerinin kas uyarısı ile uyanma reaksiyonlarına neden olabileceğini düşünmektedirler. Fakat bu uyanma reaksiyonları çocuklarda nadiren dramatik olmaktadır. Ayılması kötü olan hastalara, ayılma sırasında gerekirse sedatif bir ajan verilebilir.

Ajite bir şekilde ayılma riski olan hastalara girişim öncesi sedatif verilebilir. Bu ajanlar bilinci kısmen sedatize ederek, ketaminin neden olduğu gerçek ve hayal arasındaki konfüzyonu azaltırlar. Bu amaçla prometazin antiemetik etkisi de olduğu için tercih edilebilir. Lorazepam, midazolam, haloperidol de kullanılabilir. Diazepamın değişik çalışmalarda farklı etkileri bulunmuştur. Rahat ayılma için sedatif ajanlar şart değildir.^{6,44,45} Yetişkinlerde yapılan bir ketamin sedasyonu çalışmasında, rahat bir ortamın sağlanması ile istenmeyen reaksiyonların ortaya çıkmadığı gösterilmiştir.⁴⁶

Ketamin Uygulanmasında Dikkat Edilecek Diğer Noktalar:

Hastanenin Politikası: Acil servislerde sıklıkla anestezi uygulamaları gereksiz yere yapılmaktaymış gibi suçlanmaktadır. Ağrıdan kimsenin ölmediği düşüncesi vardır, ancak bu düşünce hatalıdır. Tartışma konusu ağrının kesilmesi hastayı rahatlatır, ancak etkili ilaçların anestezi uzmanları tarafından verilmesinin riskleri artırdığı düşünülmektedir. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) anestezi uzmanlarının dikkat etmesi için girişimsel sedasyon konusunda tek tip standart bir kılavuz hazırlamıştır.³ Bu kılavuzun hedefi hasta bakımını düzeltmektir. Her hastanede bu öneriler farklı yorumlara neden olduğu, hastane politikasına bağlı olarak kaynakların yetersizliği ve güvenli kullanımda monitörizasyon ihtiyacı olduğu için tam uygulanamamıştır. Bunun yerine daha alt düzeyde ve monitörizasyon ihtiyacı daha az olan ilaçlar kullanılmaya devam edilmiştir.

Geleneksel ajanlar yenilerden daha güvenli değildir (örn , oral kloralhidrat, ve İM meperidine-prometazin-klorpromazin (DPT) kokteyli). Daha az monitörizasyona da ihtiyaç göstermezler ve uzun yarı ömürleri, titrasyon gücü, ve ölüme bile yol açabilen solunum problemleri nedeni kullanımları inanıldığı kadar güvenli değildir.⁴⁷ Birçok klinisyen de yanlış olarak ketamini genel anestezi bir ilaç olarak kabul etmekte ve acil servislerde kullanılmasına engel olmaktadır. Ketaminin uygun monitörizasyonunu tariflemek zordur, çünkü bu ilaç standartlara göre sınıflandırılmamaktadır. Ketamin alan hastalarda hava yolunun sorunsuz olarak devam ettirilmesi genel anestezi sınıfından uzaklaştırmaktadır. Çünkü genel anestezide havayolu koruyucu reflekslerinin kısmi ya da tam kaybı ve uygun havayolu açıklığını devam ettirememesi durumu vardır. Hem farmakolojik hem de klinik durumundan dolayı dördüncü bir sınıfta olması önerilmiştir.^{2,9,14}

Anestezi uzmanlarının çoğu ketamini anestezi indüksiyonun bir parçası olarak görmektedir ve girişimsel sedasyonda kullanımına alışık değillerdir. Bu yüzden anestezi uzmanlarının bazılarının bu ilacın etkinliği ve güvenliği açısından bilgileri de yeterli değildir. Acil hekimleri ketamin sedasyonunun kullanımı için anestezi uzmanları motive etmelidir. Miller'in anesteziyoloji kitabında da girişimsel sedasyon ve analjezi amacı için ketamin kullanımından bahsedilmektedir.⁴⁸

Aç Kalma Rejimleri: Sedasyon endikasyonu olan hastalarda aspirasyon riski, sedasyon uygulanmasının yararlarından daha ağır olabilir. ASA'nın sedasyon için uygulama kılavuzunda, ameliyathane dışında sedasyon uygulamalarındaki girişim öncesi aç kalmanın ortaya çıkabilecek olan olumsuz etkileri azaltıp azaltmadığı konusunda literatür bilgilerinin yetersiz olduğu belirtilmektedir. Acil ve çok acil durumlar için mide boşalması yetersiz ise mide içeriği potansiyel pulmoner aspirasyona neden olabilir. Bu yüzden sedasyon ve analjezi için girişim zamanları iyi tanımlanmalıdır.¹⁵

Ketamin için makul zaman tıka basa yemekten 3 saat sonrasdır. Ketamin ile sedasyonda havayolu koruyucu reflekslerinin var olduğu bilinmektedir. Belki bu yüzden acil ketamin sedasyonu sırasında henüz daha aspirasyon vakası rapor edilmemiştir. Eğer hasta ek olarak benzodiazepin ya da narkotik alıyorsa daha dikkatli olunmalıdır. Ketamin dışındaki ilaçlar kullanılarak yapılan sedasyonlarda aspirasyon daha sık rapor edilmiştir, çünkü genellikle bu ajanlarla sedasyon yapılacağı zaman hastalara son yemek zamanının sorulması ihmal edilmektedir. Bu yüzden bu ajanlarla olan aspirasyon riski ketamine göre daha fazladır. Yayınlanan bir çalışmada çocuklarda tek doz morfin uygulamasındaki kusma insidansının morfin grubunda %56, kontrol grubunda %25 olduğu tespit edilmiştir.⁴⁹

Tüm vakalarda girişimin aciliyeti ve hastanın açlık durumu beraber değerlendirilmelidir. Örneğin başvurdan 2 saat önce hafif bir yiyecek veya içecek alımı olan hastalarda kirli el yaralanması varsa daha fazla beklemek uygun değildir. Enfeksiyon riski arttığı için yara irrigasyonu ve onarımı erken yapılmalıdır. Diğer yandan dış kulak yolundan boncuk çıkarılması işlemi 2-4 saat sonra yarı elektif sedasyon şeklinde yapılabilir.⁸

Yaş Sınırlaması: Ketamin tüm yaş gruplarında yakın izlem altında kullanılmalıdır. Laringospazm ve apne sıklıkla 3 aylıktan küçük bebeklerde gözlenmiştir. Yaşlı ve koroner arter hastalığı olanlarda katekolamin deşarjına bağlı olarak miyokardiyal iskemi indüklenebilir. Uyanma dönemindeki reaksiyonlar da sıklıkla bu grup yetişkinlerde görülmektedir.^{12,14} Gelişmiş ülkelerde ketamin yetişkin ya da çocuk ayırımı yapılmadan kullanılmaktadır.^{7,9,45}

Ayılma Kriterleri: Ayılma süresi, ketamin uygulamasında 2.5 saat sonrasına kadar uzayabilir. Hasta taburcu edilirken:

- Ketamin uygulanmasından sonra en az 30 dakika geçmiş olmalı.
- Hastanın bilinç düzeyi ilk haline gelmeli.
- Hasta yardım almadan ayakta durabilmeli.
- Doktor hastanın bilinç düzeyini ve en azından ayakta durabildiğini raporuna yazmalıdır.
- Hastaya bakacak güvenli bir bakıcısı olmalıdır.

Hastaya bakacak olan kişilere bazı uyarılar yapılmalıdır:

- Hasta kusabilir, hafif dengesizlik hali olabilir.
- Taburcu olduktan en az 2 saat sonraya kadar yiyecek içecek bir şey verilmemesi gerekir.
- Yetişkinlere gün boyu araba kullanmaması hatırlatılmalıdır.

B. MIDAZOLAM

Bilinçli sedasyonda acil serviste sıkça kullanılan, sıkıntıyı gideren, amnezi yapan kısa etkili bir benzodiazepindir.^{1,2,22}

Farmakolojik Etkileri

Midazolamın anksiyolizis, kas gevşetme, antikonvülzan, sedatif hipnotik ve amnestik özellikleri vardır. SSS'deki benzodiazepin reseptörlerine afinitesi diazepam ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazladır. Benzodiazepin reseptörleri vücutta kalp ve iskelet kası gibi dokularda da vardır, ancak asıl yoğunluğu SSS'dedir. Benzodiazepinlerin solunum depresyonu yapma insidansının düşük olmasının nedeni belki de beyin sapı bölgesine düşük oranda bağlanmasıdır. Asıl etkilerini inhibitör bir mediyatör olan GABA'nın (Gama Amino Bütirik Asit) etkisini artırarak gösterirler. Benzodiazepinler GABA'nın sentezi, salınımını ya da metabolizmasını değiştirmezler. GABA'nın inhibitör etkisini klorür iyon kanallarındaki akımını artırarak gösterirler. Klor iyonu hücre içine girince hücrenin aksiyon potansiyeli oluşturma yeteneği azalır. Bu etki için GABA ortamda olmak zorundadır. Benzodiazepinler

barbitüratlar gibi klor iyon kanallarının açık kalmalarını sağlasa da, bu etkilerinin çok az olduğu düşünülmektedir.⁵⁰

Diğer benzodiazepinlerden farkı klinik etkisinin çok hızlı başlaması ve etki süresinin kısa olmasıdır. Yeni sınıf benzodiazepin olan imidazobenzodiazepinlerdendir.

Asidik pH'da ($\text{pH} < 4$) midazolamın benzepin halkası açılarak suda çözünürlüğü artar. Açılan bu yapı propilen glikol gibi çözücüler olmadan suda çözünmeyi sağlar. Bu şekilde de venöz irritasyon potansiyeli azalır. Buna rağmen, fizyolojik pH'da midazolamın benzepin halkası kapanıp midazolama aşırı lipofilik özellik kazandırarak, etkisinin çok hızlı başlamasını sağlar.^{1,51,52}

Farmakokinetik

Emilim: Midazolam gastrointestinal sistemden hızla emilir. Oral alımdan 15 dakika sonra uyku hali ortaya çıkar. Doruk etkisi 30-60 dakikada oluşur. Karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için alınan dozun ancak %40-50'si sistemik dolaşıma geçmektedir.

İntranazal kullanımın da etkileri oral gibidir yalnız sedasyon daha erken başlayabilir.²⁹

Rektal yoldan verilen midazolam 9-29 dakika sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Etkili ve güvenli uygulama yoludur.³¹

Midazolamın İM enjeksiyondan sonra hızla emilmektedir ve net biyoyararlanımı %90'dan fazladır. İM enjeksiyonundan sonra etkisi en erken 5 dakikada başlar ve doruk etkileri 15-30 dakikada ortaya çıkar.³¹

İV infüzyondan sonra sedasyonun başlaması oldukça hızlıdır, ve klinik etkileri yaklaşık 3 dakikada görülür.

Dağılım: Midazolamın sağlıklı kişilerde dağılım hacmi (Vd) 1-2,5 L/kg'dır. Vd periferik yağ dokusunun arttığı şişmanlarda, gebe ve yaşlılarda artar. Midazolamın metabolitleri fetüste geçer. Fetal farmakokinetik, maternal farmakokinetiğe benzerdir.⁵³ Midazolamın gebelerde kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Amerikan Yiyecek ve İlaç İdaresi'ne (Food and Drug Administration - FDA) göre midazolam gebelerde D grubu ilaçtır (sadece daha güvenli bir ilaç olmadığı zaman kullanılabilir).⁵⁴

Midazolam plazma proteinlerine, özellikle albumine bağlanır. Serbest fraksiyonu yalnızca %4'dür. Kronik böbrek yetmezliği olanlarda serbest fraksiyonu %6.5'e çıkar.⁵⁵

Farmakolojik etkileri 1-4 saat arasında değişir. Etki süresi öncelikle periferik ve santral kompartmanlardaki hareketine göre tanımlanmıştır. Kısa yarı ömürlü olduğundan dokular tarafından hızla emilir. Tek doz uygulanmasını takiben BOS'da hemen hemen hiç midazolam görülmemesi nedeni ile diğer benzodiazepinlere benzemez.⁵² Objektif nörolojik testlerin baz değerine dönmesi İV verilmesinden 1.5 saat, oral alımından 2 saat sonra olur.

Metabolizma: Diğer benzodiazepinler gibi karaciğer mikrozomal enzim oksidasyonu ile biyotransformasyonunu takiben glukuronid ile konjüge olur. Başlangıçta midazolam sitokrom P-450 – 3A4 ile hidroksile olarak asıl metaboliti olan α -hidroksimidazolam'a ve çok az miktarda diğer inaktif metabolitlerine dönüşür. Bu metabolitler daha sonra glukuronid ile konjüge olarak idrarla atılırlar. α -hidroksimidazolam farmakolojik olarak aktiftir ve midazolamın sedatif etkilerden sorumludur. α -hidroksimidazolam oral alım sonrası yüksek oranda oluşur, çünkü bir ilk geçiş metabolizma ürünüdür ve midazolamın olumsuz etkilerinin de sorumlusudur.^{1,2,53}

Plazma klirensi yatar pozisyondayken artar, çünkü karaciğer kan akımı yatarken %40-60 artar. Gebelikte midazolamın metabolizması artar. Sitokrom P450'yi inhibe eden simetidin gibi ilaçların alımında ilk geçiş metabolizması belirgin olarak azalır.⁵⁶ Ancak, kanıtlanmasa da karaciğer hastalıkları midazolamın klirensinin azalmasına, ve dolayısı ile vücutta birikimine neden olur.⁵⁵

Eliminasyon: Eliminasyon yarı ömrü 1.5-3 saattir. Diazepamda ise bu süre 20 kat fazladır. Farmakolojik etki süresi 60-120 dakikadır. Gebelikte eliminasyon yarı ömrü giderek azalır, 30-120 dakikaya kadar düşebilir. Aktif metabolit olan α -hidroksimidazolamın yarı ömrü 1 saattir. Plazma klirensi normal sağlıklı bireylerde 5.8-9 ml/dakika/kg'dır. Yaşlılarda ise azalır. Oral alım sonrasında oral dozun %90'ı ilk 24 saatte atılmaktadır. Esas atılım yolu böbreklerdir, %10'dan az kısmı feçes ile 5 günde atılmaktadır. Böbrek hastalığı olanlarda midazolamın sedatif etkileri belirgin şekilde uzamaktadır.⁵⁵

Klinik Kullanımı

Hayvan ve insan modellerinde gösterilmiştir ki, jeneralize nöbet ve dirençli status epileptikusta İV veya İM yoldan verilebilir. Status epileptikusta önerilen başlangıç İV bolus dozu 0.15- 0.2 mg/kg'dır, Takiben 0.75 μ g/kg/dakika İV infüzyonu

ile doz titre edilerek (en fazla 18 µg/kg/dakika dozuna kadar) verilebilir.⁵⁷ Suda çözüldüğü için İM enjeksiyon sonrası hızla emilir. Bu nedenle İV yol açılmayan hastalarda bir avantaj sağlamaktadır. Wroblewski ve Joseph çalışmalarında jeneralize nöbeti İM 5-15 mg dozda etkili olarak durdurmuşlardır.⁵⁸

Midazolam acil servislerde hızlı seri entübasyonda kullanılmaktadır. İn vitro çalışmalarda, midazolamın hava yolu düz kaslarını da gevşettiği gösterilmiştir, ancak mekanizması açıklanamamıştır.⁵⁹

Hem çocuk hem de yetişkinde plazma konsantrasyonu ile sedasyon derecesi ilişkilidir. Ancak bu ilişki klinik kullanımını sınırlamaktadır, çünkü bu seviyelere kolaylıkla ulaşılamamaktadır.⁵²

Rektal yoldan midazolam, uygulaması kolay ve çok az ağrıya neden olmaktadır. Rektal midazolam ile en az İM kadar etkili sedasyonun sağlandığı gösterilmiştir.²⁸

Midazolam, meperidin, prometazin ve klorpromazin ile kombine şeklinde acil servislerde kırık redüksiyonunda ve kesi onarımında sıkça kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemle kullanımında solunum depresyonu, hipoksemi ve sedasyonun uzaması gibi bazı yan etkilerin insidansı artmaktadır.^{21,60} Diğer riskleri ise hipotansiyon, distonik reaksiyonlar ve nöbet eşiğinde azalmaz.^{1,22}

Midazolamın akut ajite hastalarda tranklizan etkisinin hızlı ve yeterli olduğu bulunmuştur. Wyant ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, acil ile ilgili davranış bozuklukları durumlarında sodyum amital ile birlikte İM midazolamın haloperidoldan daha etkili bulmuşlardır.⁶¹

Benzodiazepinlerin bilinçli sedasyondaki kullanımını sınırlayan önemli bir faktör etki süresinin uzunluğudur. Aminofilin ve fizostigmin benzodiazepinlerin oluşturduğu sedasyonu geri döndürmede kullanılmıştır, fakat yeterli cevap alınamamıştır. Bu ajanlar farmakolojik olarak benzodiazepinlerden farklı oldukları için bu amaçla kullanıldığında sıklıkla ölümcül yan etkiler yapabilmektedirler.⁶²

Midazolam ayaktan hastalarda endoskopik girişimler ve diş hekimleri tarafından sıkça, güvenle kullanılmaktadır.^{1,2,22}

Dozaj

FDA midazolamın İM - İV yoldan kullanımı için onay vermiştir. Ancak oral, intranazal ve rektal yolda sıkça kullanılmaktadır. Midazolamın diazepamdan 1.5-2 kat

daha güçlü olduğu rapor edilmesine rağmen, klinik kanı bunun daha fazla olduğu yönündedir. Ramoska ve arkadaşları, kırık ve çıkık redüksiyonu, entübasyon, göğüs tüpü takma, CT, yara bakımı, apse insizyon ve drenajı, kardiyoversiyon için midazolamı 1-3 mg İV kullanmışlardır. Ancak yine de %57 oranında opiyat gibi ilaçlara ihtiyaç duymuşlardır.⁶³

Sedasyon için önerilen İV başlangıç dozu 60 yaşın altındaki yetişkinlerde 1 mg'dır (maksimum 0.03 mg/kg). Bu dozun en az 2 dakikada titre edilerek verilmesi tercih edilir. Bu doz gerektiğinde İV yoldan 2 dakika aralarla tekrarlanabilir (0.02-0.03 mg/kg). Girişimlerin büyük bir çoğunluğu için toplam 5 mg'dan daha fazla verilmesi gerekmemektedir.⁵⁶ Bilinçli sedasyon için İM doz 0.07-0.08 mg/kg'dır. Kronik hastalığı olan yaşlılarda bu dozun azaltılması gerekir.

Oral dozu 6 yaşın altındaki çocuklarda yapılacak kesi onarımı gibi girişimlerde 0.2 mg/kg'dır. Oral kullanımında ağızda acı tat bıraktığı için meyve suyu ile alınması ya da sulandırılması gerekebilir.²⁶

İntranazal kullanımı özellikle çocuk hastalarda etkili bulunmuştur. Kesi onarımı için 0.25 mg/kg verildiğinde yeterli sedasyon düzeyi sağlanmıştır. Başlangıç dozu 0.2 mg/kg, tekrarlayan dozu 10 dakika arayla yapılabilir. İntranazal yolun dezavantajı burunda yanma, ve iritasyon yapmasıdır. Connors ve Terndrup çocuklarda kesi onarımında midazolamın oral ve intranazal etkisini karşılaştırmışlar, ve nazal yolun daha az rahatsız edici olduğunu tespit etmişlerdir.²⁷

Rektal 0.3 mg/kg dozun 5 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak verilmesi etkili ve güvenlidir.^{29,64}

Kronik olarak benzodiazepin alan hastalarda tolerans gelişeceğinden, sedasyon için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.²²

Toksisite

Midazolama Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 1993 yılında ruhsat verilmiştir, ABD'de ise kullanımı 1986'da onaylanmıştır. İlk kullanıldığı zamanlarda çocuk hastalarda ve yaşlılarda ölümle sonuçlanan solunum ve kardiyak arrestler sık görülmüştür. Bu ölümlerin çoğunun kombine ilaç kullanımlarında ve yakın monitorizasyon yapılmayanlarda olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra doz ayarlaması yapılarak ölümler azaltılmıştır. Fentanil ile kombinasyonunda belirgin solunum

depresyonu yapmaktadır. Bunun dışında oksijen saturasyonunda düşme görülmüş, ancak belirgin kalıcı hipoksiler olmamıştır.⁶⁵ Midazolamın yaptığı solunum depresyonu verilmiş hızına bağlı bir fenomen olabilir. Hızlı uygulamalarda apne insidansı artmaktadır. Ancak, Alexander ve arkadaşlarının çalışmasında yavaş ve hızlı verilmesi karşılaştırılmış, solunum kontrolü üzerinde bir fark tespit etmedikleri rapor edilmiştir.⁶⁶

Midazolamın olumsuz etkileri ile ilgili vaka raporları oldukça azdır. Bigemine ve trigemine ventriküler taşikardiler genelde İM uygulamalarında rapor edilmiş ve bu disritmiler 2-4 saat içinde kendiliğinden geçmiştir. Anjiyoödem, bronkospazm İV uygulamalarında görülmüştür.⁶⁷ Servikal omurga füzyonu olan bir hastada anaflaktoid reaksiyon görülmüştür.⁶⁸

Tüm bu verilerden anlaşılacağı gibi midazolamın bilinçli sedasyonu mutlaka uygun monitörizasyon şartlarında yapılmalıdır. Hipventilasyon ve apne durumlarında, %100 oksijen veren bir kaynaktan yüz maskesiyle oksijen verilebilir. Dizinhibisyon reaksiyonlarının mekanizması bilinmemekle birlikte, oldukça nadir görülür. Paradoksal olarak saldırganlık, öfke ve huzursuzluk yapabilmektedir. Bunlar hem yetişkin hem de çocuklarda görülebilir.⁶⁹

Bergman ve arkadaşları üç infantta uzamış midazolam ve fentanil infüzyonuna bağlı ensefalopati vakası yayınlamışlardır.⁶⁵

Midazolamın günler-haftalar boyu süren infüzyonundan sonra nöbet şeklinde çekilme semptomları görülebilir.⁶⁵

Uzamış sedasyonda midazolamın aktif metaboliti olan α -hidroksimidazolam sorumlu tutulmuştur.

Hastalar taburcu edilmeden önce tekrar değerlendirilmeli, taburcu kriterleri özellikle yazılı, anlaşılır halde bir form şeklinde verilmelidir.

Sık rapor edilen diğer yan etkileri hıçkırık, öksürük, bulantı ve kusmadır. Bunların içinden en sık rastlanan hıçkırıktır. Ancak genelde bir probleme neden olmaz.

İlaç Etkileşimleri

Sitokrom P-450'yi inhibe eden simetidin midazolamın ortalama serum kararlı konsantrasyonundan en az %80 artışa neden olmaktadır. Tedavi öncesi alınan simetidin ve ranitidin midazolamın biyoyararlanımını %30 artırmaktadır. Omeprazol de

midazolamin oksidatif metabolizmasını inhibe edebilir. Makrolidler midazolamin klirensinde azalma ve yarı ömründe artışa neden olmaktadır.^{1,2,22}

Oral kontraseptifler benzodiazepinlerin yarı ömürlerini uzatarak metabolizmasını yavaşlatırlar.⁵⁶

Rifampin sitokrom P-450'yi indükleyerek midazolamin klirensini artırır.²²

Aminofilin değişik derecelerde midazolamin yaptığı sedasyonu geri döndürebilir. Bunun mekanizması ilaç etkileşimi sonucu olabilir. Aminofilin intraserebral adenozin reseptörlerine antagonistik etki yapabilir.⁶²

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma "Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Etik Kurulu" onayı alınarak Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde yapıldı. Acil servise 14 Ağustos 2001 – 05 Mart 2002 tarihleri arasında basit cilt kesisi nedeni ile başvuran, 3 ay - 8 yaş arası çocuklar çalışmaya dahil edilmek için değerlendirildi.

Çalışmaya alma kriteri; yaşları 3 ay – 8 yaş olan ve basit cilt kesisi nedeniyle başvuran ve girişimsel sedasyon ve analjezi gereksinimi olan tüm hastalar olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlama kriterleri; ASA III, IV, ve V, ciddi kardiyovasküler sistem (örn., angina, ciddi hipotansiyon, kalp yetmezliği, malign HT) veya solunumsal rahatsızlık, ketamin ve midazolam karşı hipersensitivite, akut dar açılı glokom veya başka bir nedenle intraoküler basınç artışı, havayolunu koruyamama (entübasyon gereken hastalar), obstrüktif tipte BOS hastalığı (ciddi kafa travması, santral konjenital anomali ya da intrakranial kitle), porfiri veya hipertroidizm tanısı, önceki psikotik ve kötü kontrollü epileptik hastalık öyküsü, 1 saatten daha kısa süre içinde berrak sıvı alımı ve 3 saatten daha kısa süre içinde katı gıda alımı, ve ebeveynin çalışmaya dahil olmayı kabul etmemesi olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınacak hastalara 4 mg/kg dozda intramusküler (İM) yoldan ketamin uygulanması sonrası venöz damar yolu açılması planlandı. Açılan damar yolundan kör bir kişi tarafından random olarak belirlenen listeye uygun olarak 0.05 mg/kg dozda midazolam veya plasebo olarak serum fizyolojik yapılması kararlaştırıldı. Hacim ve uygulamada yanlılık yapılmaması için 5mg midazolam serum fizyolojik ile 10 cc'ye sulandırılıp 0.1 cc/kg olacak şekilde İV yoldan uygulanması kararlaştırıldı. Böylece uygulanacak olan midazolam dozu 0.05 mg/kg'a eşdeğer hale getirildi. Serum fizyolojik de aynı miktarda, yani 0.01 cc/kg olarak uygulandı. Çalışmada kör olarak uygulanan her iki infüzyon solüsyonu da berraktı. Çalışma kriterlerine uygun hasta tespit edildiği ve hasta yakınının onayı alındıktan sonra, çalışma ilacı kör bir hemşire tarafından hazırlandı. İlaçların uygulanması ve hastanın takipleri yine kör olan başka bir hemşire tarafından yapıldı. Girişimi uygulayan hekim de uygulanan ilaca kördü. Sedasyon uygulaması girişimi yapan hekim dışındaki bir kişi tarafından yöneltildi. Girişim

sırasında uyanacak olan hastalara ketamin İV 1mg/kg dozda uygulanması kararlaştırıldı.

Basit cilt kesisi yakınması ile başvuran hastalar çalışmaya alma ve dışlama kriterlerine göre değerlendirildi. Her hasta için daha önceden matbuu olarak hazırlanmış olan çalışma formu (Ek 1) kullanıldı. Çalışma kriterlerine uyan hastaların yakınlarına yazılı bilgilendirilmiş onam kağıdı okutulup gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra, hastaların demografik bilgileri, ağırlığı, alerjileri, son katı/sıvı gıda alım süreleri, daha sonradan ebeveynine ulaşılacak bir telefon numarası gibi bilgiler ve ilk değerlendirme ve geliş vital bulguları alındı.

Çalışma formunda da belirtilen malzemeler eksiksiz olarak hazırlandı. Girişimsel sedasyon uygulanması başlamadan önce Space Labs 0211 monitor ile hastaların kardiyak ritmi, nabızı, kan basıncı, solunum sayısı ve paterni, ve oksijen saturasyonu monitorize edildi. Bu vital bulgular girişim boyunca ve girişim sonrası hasta çıkış kriterlerine uygunluk gösterinceye kadar 15 dakika aralarla kontrol edilerek kaydedildi. Girişim sırasında ve sonrasında vital bulgular yanında hastaların bilinci, Ramsey sedasyon skalası da değerlendirildi. Girişim sonrası hastanın bulunduğu muayene alanının ışıkları kapatıldı, hasta yakınından ve izlemi yapan sağlık personelinin hastaya mümkün olduğu kadar az uyarı vermeleri istendi.

Çalışma formunda belirtilen komplikasyonlar geliştiği takdirde işaretlendi. Gerekli açıklamalar ve formda yer almayan olası diğer komplikasyonların açıklanarak yazılması istendi.

Çalışma formunda kullanılmasını kolaylaştırmak ve hızlandırmak amacı ile kullanılabilecek kısaltmalar formda tek tek açıklandı.

Girişim sonrası girişimi uygulayan hekim ve hasta yakınına girişim sırasında işleme bağlı memnuniyetleri soruldu. Hekim ve hasta yakınından 100 mm'lik görsel analog skala üzerinde memnuniyetlerini işaretlemeleri istendi. Yapılan uygulamadan hiç memnun olmamak "0", çok memnun olmak (herhangi bir memnuniyetsizliği olmamak) "10" olarak değerlendirildi. Hekim ve hasta yakını görsel analog skala işaretlemesini birbirlerinden bağımsız olarak yaptılar. İşaretlenen nokta bir cetvelle ölçülerek işlemde duyulan memnuniyet değeri olarak belirlendi.

Girişim sonrası kesi alanı uygun şartlarda kapatıldı, ve yara alanının durumu takip edildi. Girişimin başlama saati ile hastanın taburcu olma kararı arasındaki süre

belirlendi. Hastaların tümüne gün aşırı pansuman ve uygun tarihte sütür alınması için öneride bulunuldu. 1 hafta sonra tüm hastalar aranarak bu dönem içinde herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği soruldu.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri "SPSS 10.0" adlı standart program ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlar için kabul edildi, tüm testlerde güvelik aralığı %95 olarak hesaplandı. Verilen anlamlılığı için Pearson veya Fisher kesin ki-kare testi, bağımsız örnekler için t-testi, ve tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testleri yapıldı.

Ek 1. Çalışma Formu

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI
İM KETAMİN UYGULANAN 3 AY- 8 YAŞ ARASI BASİT CİLT KESİSİ OLAN
HASTALARDA OLUŞAN YAN ETKİLERDE MİDAZOLAM VE PLASEBONUN
KARŞILAŞTIRILMASI ÇALIŞMASI FORMU

Tarih	:	_____	Hastanın telefon numarası	:	0 _____
Dosya No	:	_____			
Adı Soyadı	:	_____			
DT veya Yaşı	:	_____			
Cinsiyeti	:	E K	Hastanın/yakınının yazılı rızası alındı		
Kilosu	:	_____ kg	Hikaye ve FM dosyada		
Alerjileri	:	_____	Gerekli laboratuvar sonuçları dosyada		
Son Katı Yiyecek (saati):	_____	Son Partikülsüz İçecek (saati):	_____		
İlk Değerlendirme:	TA _____ / _____	Nb _____	Ritim* _____	Ateş: _____	O ₂ Sat _____ %
SS _____	Bilinç* _____	Rahatlık* (0-10) _____	Ramsey SS* _____	IV: Açıldı	Vardı Gerek yok
Doktorun Adı Soyadı:	_____	İmza:	_____	Unvanı:	_____
				Saat:	_____

ASA	Class I: Normal sağlıklı hasta
Sınıflaması:	Class II: Hafif derecede sistemik hastalık, fonksiyonel kısıtlamaya neden olmamış
	Class III: Orta – ciddi derecede sistemik hastalık, çok az fonksiyonel kısıtlamaya neden olan
	Class IV: Ciddi sistemik hastalık, hayatı tehdit edici düzeyde, fonksiyonel olarak hastayı kısıtlamış
	Class V: Cerrahi girişim yapılmazsa 24 saat yaşaması beklenmeyen hasta

HAZIRLIK – MALZEME LİSTESİ: (Mevcut olanları işaretleyin)

Pulse Oksimetre	TA Manşonu	Aspiratör	Oral airway	Ambu ve maskesi
Oksijen	Geri döndürücü ilaçlar	Monitör / Defibrilatör		Resusitasyon arabası

Doktorun Adı Soyadı: _____ İmza: _____ Unvanı: _____ Saat: _____

- Çalışmaya almama kriterleri:**
1. Benzodiazepinlere hipersensitivitesi olanlar
 2. Akut dar açılı glokom
 3. Ciddi kardiyovasküler sistem (örn., angina, ciddi hipotansiyon, kalp yetmezliği, malign HT), veya solunumsal rahatsızlığı olanlar
 4. 3 aydan küçük, 8 yaştan büyük olanlar
 5. Havayolunu koruyamama (entübasyon gereken hastalar, hava yolu ilgili cerrahi girişim geçirenler)
 6. BOS'un obstrüktif tipte bir hastalığının olması (ciddi kafa travması, santral konjenital anomali ya da intrakranial kitle olması)
 7. İntraoküler basınç artışı
 8. Porfiri
 9. Hipertroidizm
 10. Önceki psikotik hastalık öyküsü
 11. Kötü kontrollü epileptik hastalık
 12. Son katı yemek zamanının 3 saatten az olması

KESİNİN YERİ: _____

KESİNİN BOYUTLARI: _____

KULLANILAN MATERYAL: PROLEN İPEK KATGÜT VICRYL

6/0 5/0 4/0 3/0 2/0

ATILAN STUR SAYISI: _____

Girişimi yapan: _____

Başlama saati : _____ Bitiş Saati : _____

GİRİŞİM SIRASINDA

Saat	İlaç(lar)	Dozu/ Veriliş yolu		Saat (15 dakikada bir)			
			TA				
			Nabız				
			Ritim*				
			SS				
			O ₂ Sat.				
			Bilinç*				
			Rahatlık*				
			Ramsey SS*				

Doktorun Adı Soyadı: _____ İmza: _____ Unvanı: _____ Saat: _____

GİRİŞİM SONRASI

Saat	Geri Döndürücü İlaç(lar) (kullanıldı ise)	Dozu/ Veriliş yolu		Saat (En az 3 kez 15 dakikada bir ve geri döndürücü ilaç kullanıldı ise en az 4 kez 15 dakikada bir)					
			TA						
			Nabız						
			Ritim*						
			SS						
			O ₂ Sat.						
			Bilinç*						
			Rahatlık*						
			Ramsey SS*						
			Alan*						

Doktorun Adı Soyadı: _____ İmza: _____ Unvanı: _____ Saat: _____

Komplikasyon: (Eğer gelişti ise kısaca not ediniz; detaylı açıklamayı hasta dosyasında belirtiniz)

hipersalivasyon
kas hipertoniitesi
geçici klonus
geçici stridor, laringospazm

Agne
Belirti, kusma

Asitizm
Geçici döküntü

Diyama fenomeni: ajitasyon
öfori
disfori
hoş rüyalar
kabus
halüsinasyon

O₂ saturasyonunda düşme

Solunum arresti

Eleksiyon yerinde reaksiyon

Diğer

(Açıklayınız: _____)

Çıkış Kriterleri: (A Tüm Hastalar için B. Ayaktan/taburcu olacak hastalar için)

A.	Uyanık ve emirlere uyuyor	Evet	Hayır
	Havayolu açık ve koruyucu refleksleri var	Evet	Hayır
	Minimal rahatsız	Evet	Hayır
	Girişim yerinde komplikasyon yok	Evet	Hayır
B.	(Yukarıdaki "A" kriterlerin hepsi dahil olmak üzere)		
	Yürüyebiliyor (yaşa ve klinik duruma uygun olarak)	Evet	Hayır
	Konuşabiliyor (yaşa ve klinik duruma uygun olarak)	Evet	Hayır
	Oral sıvıları tolere ediyor; kusma yok	Evet	Hayır
	Alert ve oriente	Evet	Hayır
	Vital bulguları stabil	Evet	Hayır
	Yazılı veya sözlü önerilerde bulunuldu	Evet	Hayır
	Ailesi veya koruyucu bir kişi var (çocuklar için)	Evet	Hayır

Hayır ise, hastanın dosyasına gerekli açıklamayı yazınız.

Doktorun Adı Soyadı: _____ İmza: _____ Unvanı: _____ Saat: _____

Kısaltmalar: İlgili alanlarda aşağıdaki kısaltmaları kullanınız

* **Ritim:**

İR = İrregüler Ritim **RR** = Regüler ritim

Monitörize ise 1° = 1° AV blok; 2°/I = 2° Tip I AV blok; 2°/II = 2° Tip II AV blok; 3° = 3° AV blok;
A = atriyel; **B** = bradikardi; **F** = fibrilasyon/flutter; **J** = junctional; **NSR** = normal sinüs ritmi;
P = pace ritmi; **S** = sinüs; **T** = taşikardi; **V** = ventriküler; **VEV** = ventriküler erken vuru

* **Bilinç (Bilinç düzeyi):** **A** = alert; **D** = dezoriente; **L** = letarjik; **O** = oriente; **S** = stupor; **Y** = yanıtsız

* **Rahatlık (0 - 10):** **0** = ağrı yok/rahat; **1-3** = minimal ağrı/hafif rahatsız; **4-7** = orta derecede ağrı/orta derecede rahatsız; **8-10** = şiddetli ağrı/şiddetli rahatsızlık

* **Ramsey sedasyon skalası:** **1.** anksiyete mevcut, ajite, huzursuz; **2.** koopere, oriente, sakin; **3.** uyuyor, sözlü iletişime cevaplı; **4.** uyuyor, yüksek sesli uyarana veya glabellar uyarıya ılımlı yanıt almıyor; **5.** uyuyor, yüksek sesli uyarana veya glabellar uyarıya yavaş yanıt almıyor; **6.** uyuyor, ağrılı uyarana yanıt almamıyor

* **Alan (Girişim yeri):** **İ** = intakt (kanama, şişlik veya kızarıklık yok); **H** = hematoma; **K** = kanama (Kanama ve hematoma için, hastanın dosyasına miktar, boyut ve yapılan girişimi belirtiniz).

GÖRSEL ANALOG SKALA

En yakınınız için yapılan işlemin memnuniyeti?

0

10

GÖRSEL ANALOG SKALA

Girişimi yapan doktor için girişimin memnuniyeti?



Komplikasyonlar: (Bir hafta sonra yapılan görüşmede alınan bilgi)

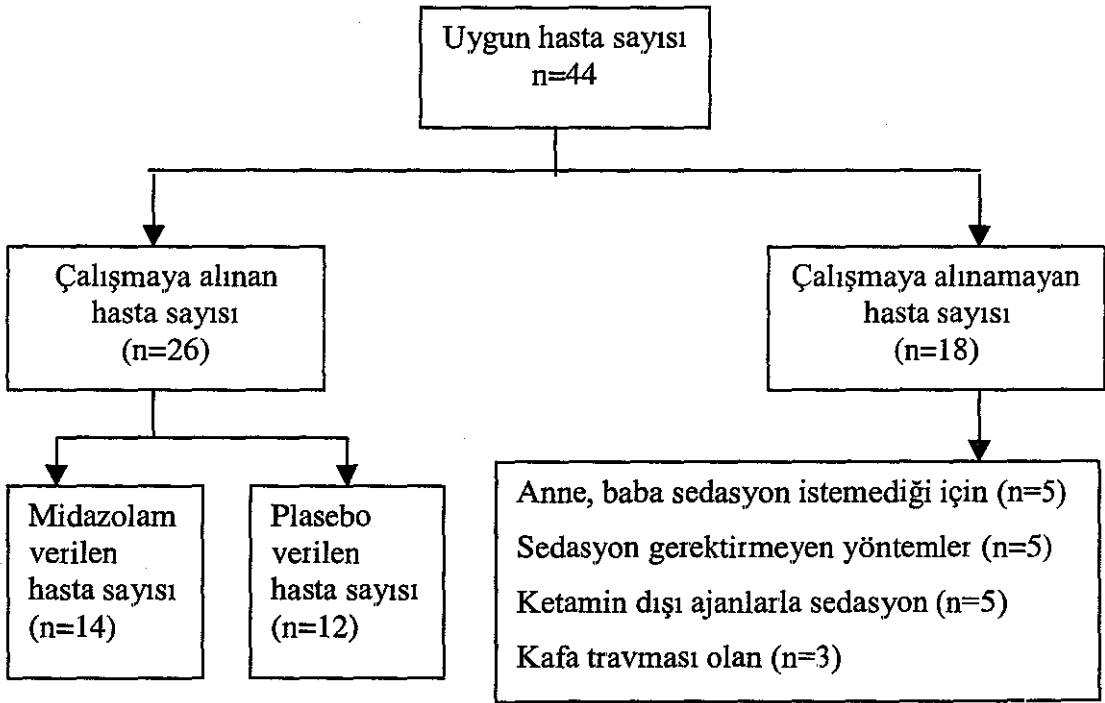
İpersalivasyon
Kas hipertonisitesi
Geçici klonus
Geçici stridor, laringospazm
Apne
Bulanti, kusma
Mistagmus
Geçici döküntü
Uyanma fenomeni: ajitasyon
öfori
disfori
hoş rüyalar
kabus
halüsinasyon

Solunum arresti
İnjeksiyon yerinde reaksiyon
Diğer

(Açıklayınız: _____)

BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 3 ay ile 8 yaş arası basit cilt kesisi yakınması nedeniyle 14 Ağustos 2001 ile 5 Mart 2002 tarihleri arasında toplam 44 hasta başvurdu. Bu hastaların 26 tanesine girişimsel sedasyon uygulandı. Girişimsel sedasyon ve analjezi gerektiren ancak çalışmaya dahil edilmeyen 18 hastanın 5 tanesinin ebeveynleri çalışmaya katılmak istemediği için, 5 hastada hekim tarafından sedasyon gerektirmeyen yöntemler (steril strip, doku yapıştırıcısı gibi) tercih edildiği için, 5 hastaya ise acil yoğun olduğu ve hekimin ketamin dışı sedatif ilaçları tercih ettiği için ve 3 hastada kafa travması olduğu için çalışmaya dahil edilmedi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya alınan ve alınmayan hastalar

Çalışmaya alınan hastaların hepsi ASA I idi ve hastalarının hiçbirinin bilinen alerji hikayesi yoktu. Tüm hasta yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya alınan hastaların 13'ü erkek, 13'ü de kadındı. Hastaların 14'üne midazolam 12'sine ise plasebo verildi. Midazolam verilen hastaların 10'u erkek, plasebo verilenlerin ise 3'ü erkekti. Randomize olarak belirlenmesine rağmen plasebo

veya midazolam alan hastaların cinsiyetleri açısından anlamlı bir fark bulundu (Tablo 11).

Tüm hastaların yıl olarak yaş ortalaması 3.7 ± 2.2 , medianı 3 3; midazolam alan grubun yaş ortalaması 4.3 ± 2.2 , medianı 5; plasebo alan grubun yaş ortalaması 2.9 ± 1.9 , medianı ise 2.5 olarak bulundu. Yaşa göre gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.104$). Hastaların ağırlığı ölçüldüğünde ortalama 15.9 ± 4.4 kg (en az 10 kg, en fazla 25 kg), midazolam alan grupta 16.5 ± 4.8 kg (en az 11, en fazla 25), plasebo alan grupta ortalama 13.9 ± 3.1 kg (en az 10, en fazla 20) idi. Hastaların ağırlıklarına göre gruplar arası anlamlı farklılık bulundu ($p=0.039$) (Tablo 11).

Sedasyon uygulanan hastaların 2'inde kesi yeri yüzde, 5 hastada ise extremitede idi. Midazolam verilen grupta 11 yüz, 3 ekstremitte kesisi, plasebo verilen grupta ise 10 yüz, 2 ekstremitte kesisi vardı. Kesi yerlerine göre midazolam ve plasebo uygulanan grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1.000$) (Tablo 11). Hastalara uygulana girişimlerin ortalama süresine bakıldığında, ortalama 17.4 ± 13.5 dk (en kısa 5, en uzun 55 dk) medianı 10 dk, midazolam ve plasebo alan grupta sırasıyla ortalama girişim süresi 20.2 ± 15.7 dk (en kısa 5, en uzun 55 dk) ve 14.2 ± 10.1 dk (en kısa 5, en uzun 55 dk), medianı 12.5 dk ve 10 dk, olarak tespit edildi (Tablo 11).

Tüm hastaların girişim öncesi kan basıncı, nabız, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ölçüldü. Bu değerler 15 dakika aralarla girişim sırasında ve girişim sonrası hasta çıkış kriterlerine uygun hale gelinceye kadar değerlendirildi. Girişim öncesi ve ilaçlar uygulandıktan sonra girişim sırasında alınan vital bulguların medianı Tablo 12'de verildi. Tekrarlayan ölçümler göz önüne alındığında kan basınçları, nabız, solunum sayısı ve oksijen satürasyonu açısından girişim öncesi ve girişim sırasındaki ölçümler arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Midazolam ve plasebo alan hastalar arasındaki vital bulgu değişiklikleri de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 11. Midazolam ve plasebo verilen hastaların gruplarının karşılaştırılması

Değişken	Midazolam (n=14)	Plasebo (n=12)	Fark
Yaş (yıl), median	5	2,5	p=0.104
Cinsiyet, erkek	10	3	p=0.017
Kilo (kg), median	16.5±4.8	13.9±3.1	p=0.039
Girişim			
Kesinin uzunluğu (mm)	34.3	17.1	p=0.294
Girişim süresi (dk)	14.2	20.2	p=0.264
Gıda alımı			
Son katı	3.6±2.1	3.2±1.7	p=0.563
Berrak içecek	3.0±0.9	2.6±1.0	p=0.204
Memnuniyet			
Hasta yakın	9.3±0.6	9.0±1.3	p=0.372
Hekim memnuniyeti	9.0±1.2	8.4±1.2	p=0.180
Kalış Süresi (dk)	148±29	141±24	p=0.443

Tablo 12. Girişim öncesi ve girişim sırasındaki vital bulgu değişikliklerinin medianı ve midazolam ve plasebo grupları arası farklar

Vital Bulgu	Girişim Öncesi	Girişim Sırasındaki İlk Ölçüm	Girişim Sırasındaki İkinci Ölçüm	Ölçümler Arası Fark	Gruplar Arası Fark
SKB*	100	100	110	p=0.585	p=0.144
DKB**	60	63	70	p=0.966	p=0.118
Nabız (Atım/dk)	119	128	130	p=0.094	p=0.891
Solunum Sayısı (soluk/dk)	26	27	28	p=0.226	p=0.079
Oksijen satürasyonu (%)	99	99	99	p=0.062	p=0.259

* SKB: Sistolik Kan Basıncı (mmHg)

** DKB: Diastolik Kan Basıncı (mmHg)

Yeterli sedasyon düzeyi sağlanamayan hastalarda İV yoldan ek ketamin (1mg/kg dozunda) uygulandı. Ek ketamin 8 hastada en az bir, 3 hastada 2, 2 hastada ise 3 kez verildi. Üç kez ek ketamin uygulanan hastalardan birisi midazolam diğeri plasebo grubunda iken, iki kez ek ketamin ihtiyacı olan 3 hastanın ikisi plasebo, biri midazolam grubunda, en az bir kez ek ketamin uygulanan hasta sayısı ise midazolam grubunda dört ve plasebo grubunda dört olarak bulundu. Ek ketamin uygulanan hastalara midazolam veya plasebo verilmesine göre anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). En az bir kez ek ketamin uygulanan midazolam veya plasebo verilen hastaların kalış sürelerinin ortalaması değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.423$)

Hastaların sedasyon düzeyleri Ramsey sedasyon skalsıyla çalışma formunda açıklandığı gibi dolduruldu. Genellikle Ramsey sedasyon sklası 5 ve 6 olan hastalara girişim uygulandı. Hastaların bilinç düzeyi girişimsel sedasyon ve analjezi uygulanması başlamadan önce açık (alert) idi. Girişim sırasında hastalar genellikle stuporda veya yanıtız idi. Girişim sonrası hiçbir hastada belirgin uzamış sedasyon düzeyi veya bilinç değişikliği olmadı. Hastaların Ramsey sedasyon sklası değerleri ise 1 ve 2 olduktan ve tüm çıkış kriterlerine uygun duruma geldikten sonra taburcu edildikleri görüldü. Hastalarda ramsey sedasyon düzeyleri için midazolam ve plasebo grubu arasında fark yoktu. Midazolam alan hasta grubunda, plasebo grubuna göre sedasyon süresinde uzama ve Ramsey sedasyon düzeyinde artma tespit edilmedi.

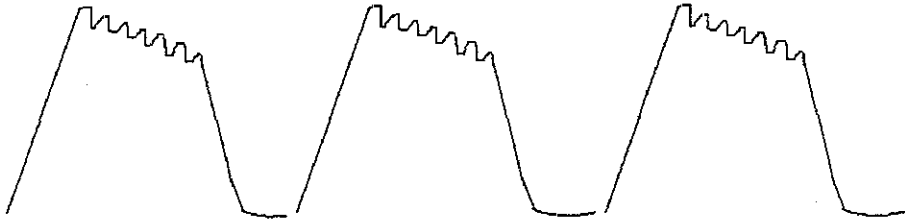
Sedasyon alan hastalarda girişim sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek olan geçici laringospazm ve stridor, bulantı, kusma, geçici döküntü, apne, öfori, disfori, ajitasyon, halüsinasyon, rüyalar, oksijen saturasyonunda düşme, nistagmus ve solunum durması gibi komplikasyonlar değerlendirildi. Midazolam veya plasebo alan hastalarda gelişen komplikasyonların sayıları ve oranları Tablo 13’de verildi. En sık rapor edilen komplikasyon, nistagmus, bulantı-kusma, salivasyon artışı, disfori ve ajitasyon oldu. Salivasyon artışının genellikle hafif düzeyde olduğu tespit edildi. Aspirasyon gerektirecek kadar artış sadece bir hastada (laringospazm gelişen hastada) oldu. Altı yaşındaki bir kız hastada ketamin uygulanmasından 24 dakika sonra solunum sayısında azalma, ve oksijen saturasyonunda düşmenin (%88) eşlik ettiği geçici laringospazm gelişti, fakat hastada apne olmadı. Solunum sayısı ve paterninin de izlenebildiği monitörde hastanın solunum sayısının 9/dk’ya düştüğü, paterninin ise şeklide çizildiği gibi olduğu görüldü (Şekil 2). Laringospazm ve stridor gelişen hastanın başına ve

boynuna pozisyon verildi, ambu maskesinden oksijen solutuldu, ve yaklaşık 5 dakika içinde ambu ile solumun desteği veya entübasyon gerektirmeden hasta düzeldi.

İki buçuk yaşındaki bir erkek hastanın girişim sırasında bir defa kusması ve o sırada 10 saniye süren kendiliğinden geçen apnesi oldu. Ancak aynı dönem içinde apne dışında solunum sayı ve derinliğinde azalma ve oksijen saturasyonunda düşme olmadan hasta uyandı. Hastanın yaklaşık 2.5 saat içinde ağızdan katı veya sıvı bir besin almadığı görüldü. İzleminde hastada aspirasyona ait bir patoloji gelişmedi.

Tablo 13. Midazolam ve Plasebo uygulanan hastalarda gözlenen komplikasyonlar

Komplikasyon	Midazolam (n=14)	Plasebo (n=12)	Fark
Hipersalivasyon	6 (%42)	7 (%58)	p=1.000
Geçici stridor, laringospazm	0	1 (%8)	p=0.462
Apne	0	1 (%8)	p=0.462
Bulantı, kusma	7 (%50)	4 (%33)	p=0.453
Nistagmus	7 (%50)	6 (%50)	p=1.000
Uyanma fenomeni:			
ajitasyon	3 (%21)	2 (%17)	p=1.000
öfori	0	1 (%8)	p=0.462
disfori	3 (%21)	4 (%33)	p=0.665
hoş rüyalar	1 (%7)	0	p=1.000
halüsinasyon	1 (%7)	1 (%8)	p=1.000
O ₂ satürasyonunda düşme	0	1 (%8)	p=0.462



Şekil 2. Laringospazm ve bradipne gelişen bir hastada izlenen solunum paterni

Bulantı ve kusma toplam 11 hastada sadece birer defa gelişti. Midazolam grubunda 7 hastada (%50) ve plasebo grubunda 4 hastada (%33) gelişti. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Midazolam grubundaki bir hastaya kusması olduğu için 5 mg metoklorpropamid infüzyonu yapıldı, ve yine midazolam grubundaki ağırlığı 12 kg olan bir hastaya ajitasyonu ve kusması nedeni ile 0.5 mg midazolam ve 2.5 mg metoklorpropamid tedavisi verildi

Kas hipertonisitesi, geçici klonus, geçici döküntü, solunum durması, ve enjeksiyon yerinde reaksiyon hiçbir hastada görülmedi.

Hastaların vital bulguları çalışma formunda belirtildiği gibi 15 dakika aralarla ölçüldü ve kayıt edildi. Hastaların hiçbirinde sinüs taşikardisi hariç başka bir ritim bozukluğu kaydedilmedi. Laringospazm ve stridoru gelişen bir hasta dışında solunum sayısında bir değişiklik tespit edilmedi.

Hasta yakınının ve girişimi uygulayan hekimin memnuniyeti girişimden sonra doldurdukları 100 mm'lik görsel analog skalasındaki değer ölçülerek bulundu. Görsel analog skalası girişimi yapan 14 farklı hekim tarafından dolduruldu. Ortalama hekim memnuniyeti ortalama 8.7 ± 1.2 (en az 6.0, en fazla 10), hasta yakını memnuniyeti ortalama 9.2 ± 1.0 (en az 6, en fazla 10) idi. Hasta yakını ve hekim memnuniyetinin ortalamaları plasebo ve midazolam alan hastalara göre ayrılarak değerlendirildiğinde, plasebo veya midazolam alanlar arasında memnuniyet bakımından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 11).

Hastaların acil serviste ortalama kalış süreleri 145 ± 27 dakika (en kısa 95, en uzun 185 dk) olarak bulundu. Midazolam verilen grupta ortalama kalış süresi 148 ± 29 dk iken medianı 160 dk, plasebo verilen hastalarda ortalama kalış süresi 141 ± 24 dk, ve medianı ise 136 dk idi. Midazolam ve plasebo verilen gruplar arasında ortalama kalış süresi dikkate alındığı zaman gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.433$) (Tablo 11).

Tüm hasta yakınları ile bir hafta sonra telefonla görüşme yapıldı. Sadece bir hastanın eve gittikten sonra bir kez kusmasının olduğu söylendi. Hastaların hiç birinde uyanma ajitasyonları veya bir davranış değişikliği olmadığı öğrenildi. Girişim yerlerinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve yaralarda tam iyileşme olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Ağrı hastaları acil servise getiren yakınmaların başında gelmektedir. Çocuk hastaların başvuru nedenleri içinde de ağrının büyük bir öneri vardır. Çocuklar şikayetlerini tam anlatamadıkları için ağrılarının az olduğu veya ağrılarını abarttıkları düşünülmemelidir, hızlı ve etkin bir şekilde ağrıları kesilmelidir. Çocuklarda ağrının karakterini etkileyen tüm faktörler göz önüne alınarak bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Çocuğun yaşı, fiziksel ve mental durumu, aile yapısı ve kültürü, ağrıya neden olan hastalık veya travmanın şekli, yeri, süresi, çocuğun daha önceki ağrı deneyimleri hesaba katılmalıdır. Özellikle ağrıya neden olabilecek girişimlerde çocukların ağrı duymaması için uygun analjezi verilmelidir. Çocuğun yaşına uygun olarak sedasyon da yapmak gerekebilir. Sedasyon uygulanmasındaki asıl amaç hastanın anksiyetesini ve korkusunu azaltmak da olsa, uygulanan bazı ilaçlarla elde edilen amnezi çocuğun o anda ve hayati boyunca yaşayacağı korku ve endişeyi de ortadan kaldıracaktır.

Farmakolojik olmayan yöntemler çocuğun özellikle basit girişimler sırasında denenebilir. Çocuk ile uygun bir dille konuşmak ona yapılacak olan girişimler hakkında bilgi vermek, dikkatini başka bir noktaya toplamasını sağlamak çocuğun duyacağı sıkıntıyı azaltacaktır. Aileden en az bir kişinin çocuğun yanında kalması çocuğa güven verecektir. Ancak bir çok invazif girişim sırasında farmakolojik olmayan ve lokal yöntemler yeterli olmayacaktır. Sütür atılması, kırık çıkık redüksiyonu, yanık pansumanları veya abse drenajı, sünnet gibi bir çok ağrılı girişim için sistemik sedasyon ve analjezi gerekebilir. Bu amaçla acil servislerde girişimsel sedasyon ve analjezi uygulaması giderek artmaktadır. Bir çok alternatif ilaç olmasına rağmen özellikle çocuk hastalarda sık kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış ilaç ketamindir.

Ketamin sağladığı analjezi, amnezi, anksiyolizis, ve disosiyatif durum uygulanacak bir çok girişim için yeterli olmaktadır. Ketaminin diğer bir avantajı da uygulama yollarının çok çeşitli olabilmesidir. Çocuklarda akut ağrılı ve sıkıntılı durumlarda damar yolu açmak yetişkinlere göre daha zor ve eziyet verici bir işlemdir. Çocuk hastalara damar yolu açmak bu konuda tecrübeli kişiler tarafından kolaylıkla yapılabilir, ancak ajite ve anksiyöz bir çocukta hareketlerinin sınırlandırılması nedeni ile bu işlem dahi zor, ve ağrılı olacaktır. Gerek hasta gerekse de damar yolunu açmak için

uğraşan sağlık personeli bu girişim bile eziyet olacaktır. Ancak İM enjeksiyon yapmak daha kolay ve basit olacaktır. Ketamini çocuklarda IM uygulamak bir ayrıcalık yaratmaktadır. Diğer tüm sedatif ve analjezikler solunum depresyonu yapma özelliği varken, ketamin ile bu oran sıfırdır. Ek ilaç uygulanması veya başka bir nedenle damar yolu açılması gerekli ise ketamin ile uygun disosiyatif durum sağlandıktan, çocuk hareketsiz hale geldikten sonra damar yolu açılması çok kolay ve başarılı olacaktır. Çalışmamızda ketaminin öncelikle İM enjeksiyonu, sonrasında güvenli bir damar yolu açılması ve ek ilaçların (İV midazolam veya plasebo) uygulanması kararı verildi. Gerektiğinde geri döndürücü ilaçları vermek için de açık bir damar yolunun olması gerekiyordu. İV yolun hazır olmasının sağlayacağı avantajdan da yararlanmak istedik. Bu akış şeması ile hiçbir yan etki oluşmadan tüm hastalara damar yolu açılabilirdi. Ketamin uygulanan ve konuşabilen yaştaki çocukların uyandığı zaman yapılan girişim yanında İM enjeksiyonun ağrısını da hatırlamadıkları görüldü. Girişimleri yapan hekimler ve yakınlarının da bu uygulamadan son derece memnun kaldıkları açıkta.

Literatürde, ketaminin çocuk yaş grubunda İM yoldan uygulanması ile ilgili çok sayıda çalışma vardır.^{2,6,7,9,1,44} Hemen hepsinin sonucunda İM ketamin ile etkili ve yeterli düzeyde sedasyon sağlandığı bildirilmiştir. Sherwin, ketamin çalışmasını İV yoldan yapmasına rağmen, IM ketaminin özellikle cilt kesileri için çok uygun bir ilaç, yöntem ve ekonomik bir tercih olduğunu çalışmasında ayrıca belirtmiştir.⁴⁴ Green ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada, IM yoldan uygulanan ketaminin acil servislerde kullanılan optimal dozunu belirlemişlerdir.¹¹ Çalışmada 4 mg/kg'dan daha düşük dozda ketamin verilen hastalar ile 4 mg/kg'dan daha yüksek doz ketamin verilen hastalar arasında uygun sedasyon süresi, taburcu olma süreleri ve uyanma fenomenleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Acil servisler için ketaminin optimal dozunun 4-5 mg/kg olduğunu belirtmişlerdir. Green ketamin ile sedasyon yapılacaksa IV yolun şart olmadığını da belirtmiştir. Biz de çalışmamızda İM yoldan ketamini 4 mg/kg dozunda uyguladık. Çalışma içinde 4 mg/kg ile tüm hastalarda, eğer girişim uzamadı ise yeterli sedasyon düzeyi elde edildi ve ek doz ketamin veya başka bir ilaç ihtiyacı olmadı.

Ketaminin güvenli ve etkili sedasyon sağladığı pek çok çalışmada kanıtlanmıştır. (1,2,4,6-9,21,44) Ketamin çok iyi ve güvenli, etkili bir sedatif ajan olarak ameliyathane dışında acil servislerde, sahada, diş hekimleri ve gastroenterologların kliniklerinde sıkça

kullanılmaktadır. Buna rağmen kullanımını sınırlayan veya ondan çekinilmesine neden olan bazı özellikleri vardır. Bu özellikleri ketamin sedasyonuna bağlı uyanma sırasında ortaya çıkan ajitasyon, öfori, disfori, halüsinasyon, kabuslar veya hoş rüyalar. Bu sıkıntıları azaltmak için klinisyenler benzodiazepinler başta olmak üzere pek çok sedatif ajanı ketamin uygulanması öncesi veya sonrası sıkça kullanırlar. Benzodiazepinlerin uygulanması ile ilgili yapılan çalışmalarda; bu ilaçların uygulandığı hastalar ile uygulanmayan hastalar arasında bir fark olup olmadığı araştırılmıştır ve uyanma reaksiyonlarına sadece ketaminin neden olmadığı ortaya çıkmıştır.^{9,21,44}

Pruitt'in yaptığı çalışmada İM ketamin ile beraber midazolam kullanmış ve çalışmanın sonunda ketaminin etkili ve güvenli sedasyon sağladığını ve midazolamın da ketaminin yaptığı uyanma ajitasyonlarını azalttığını bulmuştur.⁷⁰

McGlone ve arkadaşları ketamin ve midazolamın uyanma reaksiyonları arasında fark olup olmadığını araştırmış, bu reaksiyonların oranını ketamin için %38 ve midazolam için %32 bulmuştur.⁷¹

Wathen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ketaminin uyanma fenomenlerini midazolamın azaltıp azaltmadığına bakmışlar.⁶ Çalışmalarında 266 hastayı değerlendirmişler, uyanma ajitasyonlarının ketamin grubunda %7.1 ketamin ve midazolam alan grupta %6.2 olduğunu bulmuşlardır. Midazolam alan hastalarda uyanma fenomenlerinin anlamlı olarak etkilenmediğini göstermişlerdir. Özellikle de, 10 yaşın altındaki çocuklarda ketamin ile girişimsel sedasyon ve analjezi sırasında midazolamın rutin olarak kullanılmasının gereksiz olduğuna inandıklarını belirtmişlerdir.

Sherwin ve arkadaşları ek midazolam verilmesinin ketaminin uyanma fenomenlerini azaltıp azaltmadığını göstermek için yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, gruplar arasında sedasyon düzeyi, uyanma ajitasyonları, uyanma süreleri arasında fark bulmamışlardır.⁴⁴ Sherwin özellikle uyanma ajitasyonlarının derecesine dikkat çekmiştir. Uyanma döneminde hastaya dıştan uyarı verilmemişse, uyanma ajitasyonlarının derecesinin girişim öncesi ajitasyon derecesiyle orantılı olduğunu bulmuşlardır. Ketamine bağlı uyanma ajitasyonları sık görülmesine rağmen, şiddetlerinin çok olmadığını, kısa süreli olduğunu belirtmişlerdir. Benzodiazepinlerin ajitasyonları gidermede anlamlı düzeyde etkili bulamadıkları için rutin kullanılmalarını önermemişlerdir. Ancak çok ajite hastalarda eğer ketaminden önce (örneğin iki dakika

önce) midazolam verilirse hastadaki uyanma ajitasyonunu biraz azaltabileceklerini eklemişlerdir.

Çalışmamızda da uyanma ajitasyonlarının şiddeti objektif olarak değerlendirilmemesine rağmen, gelişen reaksiyonların hafif düzeyde olduğu hekimler tarafından söylenmiştir. Sedasyon uyguladığımız hastayı dışardan gelecek uyarılardan korumak için acil servisimizin en uygun yatağında monitorize ederek takip ettik. Bu yatağın olduğu alan diğer hastalardan daha uzakta ve ışığı ayarlanabilmekteydi. Hasta yakınlarını da hastayı zorla uyandırmaları, yanında yüksek sesle konuşmamaları konusunda uyardık. Uyanma fenomenleri konusundaki ketamin çalışmalarının çoğu acil servislerde yapılmıştır. Bu acil servislerin yoğunluğunun uyanma ajitasyonlarına etkisinin ne düzeyde olduğu araştırılmalıdır. Rutin iş akışının olduğu alanlardaki ketamin uygulanması ile izole alanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak gereklidir. Bu konuda literatürde yeterli açıklama da bulunulamamıştır.

Ketamine bağlı uyanma ajitasyonları yetişkinlere göre çocuklarda daha az görülmektedir.^{7,9} Halüsinasyonların ise yetişkinlerde yapılan çalışmalarda daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Hostetler ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ketamine bağlı kişilik değişikliklerini 10 yaşın altındaki çocuklar ile 10 yaşından büyük çocuklar arasında fark olup olmadığına bakmışlar ve sonuçta iki grup arasında belirgin fark olmadığını bulmuşlardır.⁷²

Kennedy ve arkadaşları yaptıkları 260 hastayı içeren çalışmalarında girişimsel sedasyon ve analjezi için ketamin-midazolam veya fentanil-midazolam kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da benzer oranda uyanma ajitasyonu ve disfori saptamışlardır. Yedi günlük takipte hastalarda halüsinasyon, kabuslar, davranış değişikliğine bakmışlar ve fentanil-midazolam alan grupta uzayan ağlama epizotları ve kabusları daha çok bulmuşlar, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.²¹

Literatürde ketamin sedasyonu sonrası görülen halüsinasyonların 3 hafta kadar uzayabileceği belirtilmiştir.^{6,73} Wathen ve arkadaşları bu nedenle hastaları 2 hafta boyunca takip etmişlerdir.⁶ Ancak uzayan halüsinasyon için ev ve hastane arasında fark bulamamışlardır. Ayrıca hastaların hepsine ulaşamadıkları için ise elde ettikleri verilerin yetersiz olduğunu, tam sayıyı yansıtmadığını belirtmişlerdir. Literatürdeki uzamış halüsinasyon ve davranış değişikliği ile ilgili yapılan çalışmalar yetişkin hastalar

üzerinde yapılmıştır.⁷³ Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlar tersini göstermiştir. Hem Sherwin hem de Wathen 10 yaşın altındaki ve konuşamayan hastalarda halüsinasyonu ve hoş olmayan durumların tanımlamasını tam yapamadıklarını belirtmişlerdir ve bunun çalışmayı sınırlandırdığını söylemişlerdir.^{6,44} Çalışmamızda midazolam grubunda ve sadece bir hastada belirgin halüsinasyon gördük. Hasta yakınlarına bir hafta sonra telefon ederek çocukta davranış değişikliği, uyanma ajitasyonlarının devam edip etmediğini sorduk. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde devam eden veya sonradan oluşan davranış değişikliği olmadığını öğrendik. Bizim düşüncemiz ketamine bağlı uyanma ajitasyonlarının çocuklarda şiddetli olmadığı yönündedir.

Green ve arkadaşları çalışmalarında uyanma fenomenlerinden en sık ajitasyon ve halüsinasyonu tespit etmişlerdir. Ancak bu uyanma ajitasyonlarının ketaminin kullanılmasına engel olmaması gerektiğini belirtmişlerdir.⁷

Ketaminin güvenilir ve etkili bir sedatif olduğu çalışmalarda defalarca ispatlanmıştır. Green ve arkadaşları yaptıkları 9 yıllık 1022 vakalılık bir çalışmanın sonucunda ketaminin (4mg/kg) ağırlı girişimlerde İM uygulanmasının, açık bir damar yolu zorunluluğu olmadan güvenli ve etkili bir sedasyon sağladığını göstermiştir.⁷ Bu çalışma sırasında dört hastada geçici laringospazm (%0.4), iki hastada apne ve bir hastada solunum durması olmuştur. Fakat hiçbir hastada entübasyon gerekmemiş, sekel bırakan havayolu problemi olmamış ve hiçbir hastanın ketamin komplikasyonu sonucu hastaneye yatırılması gerekmemiştir. Tedavi olarak hastaya oksijen vermek ve hastanın başına ve boynuna pozisyon vermenin yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bir hastada geçici laringospazm ve stridor gelişti, ancak ileri havayolu girişimi gerektirmeden komplikasyon geriledi. Hasta izlem sonrası taburcu edildi ve herhangi bir sekel oluşmadı. Literatürde laringospazm oranının inhalasyon anesteziikleri ile yapılan sedasyonlarda ketamine göre daha sık olduğu rapor edilmiştir.⁷

Wathen çalışmasında oksijen saturasyonunda düşmeyi ketamin ve midazolam alan grupta %7.3, sadece ketamin alan grupta %1.6 tespit etmiştir, apne için ise gruplar arasında fark bulmamıştır.⁶ Kennedy'nin çalışmasında hem ketamin alan grup hem de ketamin ve midazolam alan grupta oksijen saturasyonunda belirgin düşme olmamıştır.⁴

Literatürde ketamine bağlı solunum arresti, tek tek olgular şeklinde bildirilmiştir. Smith ve Santer 4 yaşındaki bir çocuğun kulağından yabancı cisim (börülce) çıkarıldıktan sonra ajite olan çocuğa ketamin ile sedasyon uygulamışlardır. Sonrasında çocukta 40 saniye süren solunum arresti gelişmiş, ancak entübasyona ihtiyaç olmadan çocuğun iyileştiğini ve o sırada sekresyon artışı veya laringospazm olmadığını not etmişler. Tartışma kısmında ise ketamin ile sedasyon yapılmadan önce mutlaka iyi monitorizasyon koşullarının sağlanmasının gerekliliğine dikkat çekmişlerdir.⁷⁴

Mitchell ve arkadaşları da İM ketamin uygulanmasından sonra 2 yaşındaki bir çocukta solunum arresti olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁵

Pena ve Krauss acil servislerde yapılan girişimsel sedasyon ve analjezi sırasında ortaya çıkan yan etkiler değerlendirdiklerinde tek ajanlı sedasyon rejimlerinde havayolu problemlerinin daha az olduğunu belirtmişlerdir.¹³ Burada adı geçen ve daha pek çok sayıdaki çalışmaların sonucunda ketaminin havayolu üzerine olumsuz etkisinin olmadığı söylenemese de havayolunu genellikle koruduğu belirgindir.

1976'daki Guetamala depreminde Uluslar arası Kızılhaç doktorları ketamin sedasyonu ile hastalarını entübe etmeden cerrahi girişimlerde bulunmuşlar.⁷

Kusma ketamin ile girişimsel sedasyon ve analjezi sırasında sık tespit edilen yan etkilerden biridir. Yapılan çalışmaların hemen hepsinde oluşan kusmanın hiçbir hastada havayolunu tehdit eden probleme veya aspirasyona neden olmadığı belirtilmiştir.

Wathen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kusmayı, ketamin grubunda %19.4, ketamin ve midazolam alan grupta %9,6 oranında tespit etmişlerdir. Midazolamın ketamine bağlı oluşan kusmayı azaltmasını anlamlı bulunmuşlardır.⁶ Sherwin ve arkadaşları da midazolam alan hasta grubunda kusmayı daha az tespit etmişlerdir, ancak bunun bir şans olduğunu düşünmüşler, çünkü kullanılan benzodiazepinlerin antiemetik özelliklerinin olmadığını savunmuşlardır.⁴⁴

Splinter ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada tonsillektomi sonrası periopetatif dönemde kullandıkları midazolamın kusmayı azalttığını bulmuşlardır.⁷⁶

Green'in çalışmasında hastaların %6.7'sinde kusma oluşmuş, ancak hiçbir hastada aspirasyona neden olmadığı özellikle belirtilmiştir. Hastalarda ASA'nın önerdiği sürede girişim öncesi açlık süresi sağlanırsa kusmaların daha az olacağı hatırlatılmış ve kendi hastalarına son yemekten 3 saat sonra girişim uygulamışlar. Bizim hastalarımızda açlık süresi üç saatten az değildi. Hastaların acil servislere genellikle aç

gelmediğini biliyoruz. Bizim görüşümüzde eğer hastaya çok acil girişim yapılması gerekmiyorsa en az üç saat beklenmesi gerektiğidir. Çalışmamızda midazolam veya plasebo alan hasta grupları arasında kusma bakımından anlamlı bir fark çıkmadı. Ancak, bu Sherwin, Wathen ve Splinter'in çalışmalarının sonuçları ile uyumlu değildir.

Pena ve Krauss bir yıllık çalışmalarında girişimsel sedasyon verilen 1180 hastayı incelemişler, sadece 3 hastada kusma geliştiğini belirtmişlerdir.

Salivasyon artışı ketaminin faringeal bezleri uyarması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.¹ Ancak literatürde hiçbir hastada aspirasyona veya havayolu problemine neden olduğu yazılmamıştır. Green ve arkadaşları, salivasyon artışını 1,022 hastanın 17'inde (%1.7) tespit etmişlerdir. Bu hastaların hepsine ek atropin uygulanmış ve sadece yedi hastada aspiratör kullanılarak aspirasyon yapılmış. Bizim çalışmamızda da genellikle hafif düzeyde salivasyon artışı oldu ve aspirasyon gerektirmedi. Biz çalışmamızda premedikasyon sırasında veya sonrasında atropin veya başka bir antisiyalogog kullanmadık. Salivasyon artışı hafif düzeyde ise ek atropinin hızlı bir şekilde uygulanmasının gerekli olmadığını düşünmekteyiz. Ek atropin ihtiyacının ne zaman uygulanacağı konusunda daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Ketaminin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi hayvan deneylerinde olumsuz bulunmamıştır.⁷⁷ Ratlarda geliştirilen hemorajik şok modelinde, transfüzyon yapıldığı sürece ketamin sedayonuna bağlı sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma, hipotansiyon, hipoksi gelişmediği ve kardiyak fonksiyonların korunduğu tespit edilmiştir. Daha önce belirttiğimiz gibi ketamin bu özelliğinden dolayı acil servislerde akut travmalı şoktaki hastaların hızlı seri entübasyonunda kullanılması önerilmektedir. Green de çalışmasında kardiyak fonksiyonlarda bozulma tespit etmemiş hatta kan basıncında hafif yükselme olduğunu belirtmiştir.⁷ Biz çalışmamızda hiçbir hastamızda anlamlı bir kan basıncı ve nabız sayısı değişikliği tespit etmedik. Ketaminin katekolamin artışına bağlı kan basıncı üzerindeki yükseltici etkisi pratik kullanımda bir sorun olarak ortaya çıkmamaktadır.

Girişimsel sedasyon ve analjezi uygulanan hastaların acil serviste kalış sürelerine bakıldığında, Green ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda tek doz ketamin alanlarda 110 dakika ikinci doz ketamin alanlarda 145 dakika bulunduğu görülmektedir.

Sherwin'in çalışmasında da midazolam ve plasebo uygulanan hastaların acil serviste kalış süreleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda ise kalış süresinin medianı 145 dakika olarak tespit edildi. Midazolam alan hastalarda da sedasyon süresi ve acil serviste kalış süresi anlamlı olarak uzamadi.^{7,9}

Green'in çalışmasında girişimsel sedasyon uygulanan hastaların yakınları genellikle sonuçtan memnun olduklarını belirtmişler. Hastalarında sorun çıkan hekimler de her şeye rağmen ketaminden memnun olduklarını not etmişler. Bizim çalışmamızda da hasta yakını ve hekim memnuniyeti oldukça iyi çıktı. Biz bu sonucun, acil hekiminin hasta ve hasta yakınları ile olan iyi ilişkisine ve yaptıkları girişimsel sedasyon ve analjezi konusunda hasta yakınlarını tam ve doğru bilgilendirmeleriyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları genellikle literatür ile uyuşmasına rağmen çalışmamızı sınırlayan bazı faktörleri görmezlikten gelemeyiz. Bunların başında hasta sayısının azlığı gelmektedir. Daha fazla hastayı içeren çift kör plasebo randomize prospektif çalışma ile izlenen yan etkilerin oranı incelenmelidir.

Diğer sınırlayıcı faktör hastalarımıza girişim yapan hekim sayısının 14 olmasıdır. Hekimler uygulanan ilaçlara karşı kör olsalar da aynı hekimin birden fazla kez memnuniyetini belirtmesi sonucu etkileyebilir.

Hastaların izlemleri sırasında ortaya çıkan ajitasyon, öfori, hipersalivasyon gibi bazı komplikasyonların düzeylerinin birkaç farklı gözlemci tarafından veya uygun skalalar ile değerlendirilmemesi de başka bir kısıtlayıcı özellik oldu.

Çalışmayı kabul etmeyen hasta yakını sayısı beklenenden çoktu. Rutinde bile uygulanan bu yöntemin onlara çalışma adı ile anlatılması nedeniyle reddettikleri düşünüldü. Reddeden grubun özellikleri ve çalışmayı kabul etmeme gerekçelerinin de araştırılması uygun olacaktır. Başlangıçta çalışmaya katılma konusunda tereddüt eden birkaç hasta yakını ise girişim sonrası oldukça memnun olduklarını belirtmişlerdir. Bu da bilgilendirmenin ve hastaya güven vermenin önemini tekrar göstermektedir.

Çalışmamızda, 3 ay ve 8 yaş arası çocuklarda acil servislerde yapılacak girişimsel sedasyon ve analjezi için ketaminin, güvenli, etkili bir sedatif ilaç olduğunu, çocuklarda IM 4 mg/kg dozun uygun sedasyon düzeyi için yeterli olduğu, ek midazolam verilmesinin uyanma fenomenleri üzerinde belirgin etkili olmadığı sonucuna vardık. Girişimsel sedasyon ve analjezi ile hasta yakınlarından beklenenin üzerinde memnuniyet geri bildirimi aldık.

SONUÇLAR

Acil servislerde girişimsel sedasyon ve analjezi çocuk yaş grubunda da güvenle uygulanabilir. Ancak girişimsel sedasyon ve analjezi uygulanması için mutlaka ön hazırlıkların yapılması gereklidir. Uygun hastane politikası, tanımlanmış sedasyon ve analjezi kılavuzu, kullanılması kolay girişimsel sedasyon ve analjezi formu oluşturulmalıdır.

Tüm personel, özellikle hekim ve hemşireler bu konuda yeterli eğitimi ve tecrübeyi elde ettikten sonra girişimi uygulamalıdır. Hekimler uygun hasta ve ilaç seçimi konusunda bilgili olmalı, ortaya çıkabilecek olan komplikasyonları tanıma ve tedavi etme becerisi gösterebilmelidirler. Hekimlerin en iyi bildikleri yöntemi ve ilaçları kullanmaları olası komplikasyonların görülme sıklığını azaltacaktır.

Girişimsel sedasyon ve analjezi uygulanacağı acil serviste mutlaka gerekli olan tüm malzemeler hazırda bulundurulmalıdır. En iyi monitör hekimdir, ancak kan basıncı, kalp ritmi, solunum ve oksijen saturasyonunu sürekli takip eden monitörlerin kullanılması hekimin işini kolaylaştıracaktır.

Ketamin uygun hasta seçildiği durumlarda güvenle kullanılabilen bir ilaçtır. Özellikle çocuklarda İM yoldan kullanımı oldukça etkindir. Ortaya çıkan yan etkilerin sıklığı çok gibi görünmesine rağmen klinikte anlamlı bir sorun oluşturmadığı görülmektedir. Bu yan etkileri azaltmak için önerilen bir benzodiazepin gibi ek bir ilacın kullanımının faydalı olduğu çalışmalarda genellikle gösterilememiştir, ve kullanımı çoğu yazar tarafından önerilmemektedir.

Acil servislerde uygulanan girişimsel sedasyon ve analjezi hasta, hasta yakını ve hekim memnuniyetini artırmaktadır. Özellikle çocuklarda sedasyon yapılmadan uygulanan girişimlerde ortaya çıkan korku, panik ve endişe, çocuğun hastane ve hekim korkusunun artmasına da neden olacaktır. Çocuk yaşta yaşanan bu psikolojik stress ömür boyu kötü deneyim olarak hatırlanacaktır. Yapılan girişim sırasında sağlanan immobilizasyon ile yara bakımı ve temizliği daha iyi olacak, girişime bağlı daha az oranda komplikasyon ve sekel gelişecektir.

ÖZET

ACIL SERVİSE BAŞVURAN ÇOCUK HASTALARIN GİRİŞİMSSEL SEDASYON VE ANALJEZİSİNDE İNTRAMUSKULER YOLDAN UYGULANAN KETAMİNİN UYANMA DÖNEMİNDE ORTAYA ÇIKAN YAN ETKİLERİ ÜZERİNE MİDAZOLAMIN ETKİSİ

Ketamin ile yapılan girişimsel sedasyon ve analjezide uyanma fenomenlerini azaltmak için benzodiazepinler sıklıkla kullanılmasına rağmen, ortaya çıkan yan etkilerin azalıp azalmadığı konusunda halen kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; acil servise başvuran çocuk hastaların girişimsel sedasyonunda intramusküler yolda kullanılan ketaminin uyanma döneminde görülen yan etkileri midazolamın azaltıp azaltmadığını araştırmak, intramusküler (İM) yoldan uygulanan ketaminin basit cilt kesisi nedeniyle acile çocuklarda güvenli bir şekilde uygulanıp uygulanmayacağını göstermek ve uygulanan girişimden hasta ebeveyni ve girişimi uygulayan hekimin memnuniyetini tespit etmektir.

Bu çift kör, randomize, plasebo kontrollü, prospektif çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 14 Ağustos 2001 ile 5 Mart 2002 tarihleri arasında basit cilt kesisi yakınması ile başvuran 3 ay ile 8 yaş arası çocuk hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma döneminde toplam 44 hasta başvurdu, 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Uygun girişimsel sedasyon ve analjezi ortamı sağlandıktan sonra tüm hastalara İM yoldan 4 mg/kg ketamin uygulandı, hasta uyuduktan sonra açılan damar yolundan hastalara midazolam veya plasebo uygulandı. Çalışmaya alınan hastalar, hepsinin ASA sınıf I, girişim öncesi açlık süreleri en az 3 saat, bilinen alerji öyküsü olmayan ve ketamin alması için kontrendikasyonu (ciddi kafa travması, havayolu instabilitesi ve aktif solunum sistemi hastalığı, ciddi sistemik hastalık, glokom, porfiri, kontrolsüz epilepsi, hipertiroidizm, önceki psikotik hastalık öyküsü, son yemek zamanı 3 saatten az olması) bulunmayan hastalardı. Tüm hastalar uygulanan girişimin süresi, vital bulgu değişiklikleri, sedasyon düzeyi, acil serviste kalış süresi, ketamine bağlı uyanma fenomenleri (öfori, disfori, halüsinasyon, rüya, kabus, ajitasyon), ilaçlara bağlı yan etkiler (bulantı, kusma, geçici stridor ve laringospazm, nistagmus, salivasyon artışı, girişim yeri reaksiyonu, geçici döküntü), hasta yakını ve

girişimi yapan hekimin memnuniyeti, ve bir hafta boyunca gelişebilecek uyanma fenomenleri bakımından değerlendirildi.

Oniki hastaya plasebo, 14 hastaya ise midazolam verildi. Sedasyon düzeyi, girişim süresi, uyanma fenomenleri, acil serviste kalış süreleri ve hasta yakını ve hekim memnuniyeti bakımından midazolam alan grup ile plasebo alan grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Ciddi yan etkiler olarak sadece bir hastada laringospazm ve stridor, bir hastada ise kısa süreli apne atağı oldu. En sık izlenen yan etki ise hafif düzeyde olan salivasyon artışı idi.

Ketamin sedasyonu uygulanan çocuk hastalarda uyanma fenomenleri sık ancak hafif şiddette görülmekte ve midazolam ile azalmamaktadır. Çocuklarda ketamin ile girişimsel sedasyon ve analjezide midazolamın rutin kullanılması gerekli değildir. İM yoldan 4 mg/kg dozda uygulanan ketamin acil servislerde güvenli sedasyon sağladığı, ve hasta yakını ve hekimlerin uygulamadan memnun kaldığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Blackburn P, Vissers R. Pharmacologic advances in emergency medicine. In *Emergency Medicine Clinics of North America* 2002;18(4):803-827.
2. Robert MK, Jan DL: The ouchless emergency department: Getting closer: Advances in decreasing distress during painful procedures in the emergency department. In *Pediatric Clinics of North America* 1999;46:1215-1247.
3. American College of Emergency Physicians. Clinical policy for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1998;31:663-667.
4. Kennedy RM, McAllister JD. Midazolam with ketamine: Who benefits?. *Ann Emerg Med* 2000;35:297-299.
5. Bauchner H, Vinci R, Bak S, et al. Parents and procedures: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 1996;98:861-867.
6. Wathen JE, Roback MG, Mackenzie T. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med* 2000;36:579-588.
7. Green SM, Rothrock SG. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department safety profile in 1,022 cases. *Ann Emerg Med* 1998;31:688-697.
8. Erica L, Nadine L. Acute pain management and sedation in children. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, et al (eds): *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 5th ed. New York: McGraw-Hill. 1999:890-899.
9. Green SM, Nakamura R, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: part 1, a prospective series. *Ann Emerg Med* 1990;19:1024-1032.
10. Sacchetti A, Schaffermayer R, Gerardi M, et al. Pediatric analgesia and sedation. *Ann Emerg Med*. 1994;23:237-250.
11. Green SM, Hummel CB, Witzlake WA, et al. What is the optimal dose of intramuscular ketamine for pediatric sedation? *Acad Emerg Med* 1999;6:21-26.
12. Yealy DM, Dunmire SM, Paris PM: Pharmacologic adjuncts to painful procedures. In Roberts JR, Hedges JR (eds): *Clinical procedures in emergency medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991:504-508.

13. Pena BMG, Krauss B. Adverse events of procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med*. 1999;34:483-491.
14. American Collage of Emergency Physicans. Use of pediatric analgesia and sedation. *Ann Emerg Med* 1997;29:834-835.
15. American Society of Anesthesiology: Standards Guidelines and Statements 1999
16. American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for sedation and analgesia by nonanesthesiologist. *Anesthesiology* 1996;84:459-471.
17. Bauman AL, Kish I, Bauman CB, Politis GD. Pediatric sedation with analgesia. *Am J Emerg Med* 1999;17:1-3.
18. American College of Emergecny Physicians. Expired carbon dioxide monitoring. *Ann Emerg Med* 1995;25:441.
19. Wright SW. Counscious sedation in the emergency department: The value of capnography and pulseoximetry. *Ann Emerg Med* 1992;21:551-553.
20. Murphy MF: Sedation. *Ann Emerg Med* 1996;27:461-463.
21. Kennedy RM, Porter FL, et al. Comparison of fentanyl/midazolam with ketamine/midazolam for pediatric orthopedic emergencies. *Pediatrics* 1998;102:956-963.
22. Nordt SN, Clark RF. Midazolam: A review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 1997;15:357-365.
23. Sugarman JM, Paul RI. Flumazenil: A review. *Ped Emerg Care* 1994;10:37.
24. Spivey WH, Roberts JR, Derlet RW. A clinical trial of escalating dose flumazenil for reversal of suspected benzodiazepine overdose in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1993;22:1813-1821.
25. Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of drugs frequently used in ICUs: midazolam and flumazenil. *Int Care Med* 1991;17(suppl):1-10.
26. Hartgraves PM, Primosch RE. An effect of oral and nasal midazolam for procedural sedation in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 1999; 6:989.
27. Connors K, Terndrup TE. Nasal versus oral midazolam for sedation on anxiety of preschool children during laceration repair. *Ann Emerg Med* 1994;24:1074-1079.
28. DeJong PC, Verburg MP. Comparison of rectal to intramuscular administration of midazolam and atropine for premedication of children. *Acta Anaesth Scand* 1998;32:485-489.

29. Lejus C, Renaudin M, Testa S. Midazolam for premedication in children; intranasal vs intrarectal administration. *Anesth Analg* 1993;76(suppl):217.
30. Schutzman SA, Burg J, Liebelt E. Oral transmucosal fentanyl citrate for premedication of children undergoing laceration repair. *Ann Emerg Med* 1994;24:1059-1064.
31. Obrein JF. Rectal thiopental compared with intramuscular MPC for pediatric sedation. *Ann Emerg Med* 1991;20:644-647.
32. King M (ed). Dissociative anaesthesia and intravenous analgesia. Primary Anaesthesia. 1990; Oxford. Oxford University Press: 60.
33. Nehama J, Pass R, Betchtler-Karsch A. Continuous ketamine infusion for the treatment of refractory asthma in a mechanically ventilated infant: case report and review of the pediatric literature. *Ped Emerg Care* 1996;12:294-297.
34. McLean RF, Baker AJ, Walker SE. Ketamine concentrations during cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1996;43:580-584.
35. Pfeninger E, Himmelseher S. Neuroprotection by ketamine at the cellular level. *Anaesthesist* 1997;46(suppl 1):47-54.
36. Shapira Y, Lam AM, Eng CC. Therapeutic time window and dose of the response of the beneficial effects of ketamine in experimental head injury. *Stroke* 1994;25:1637-1643.
37. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF. Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1996;12:217-223.
38. Dick W. Intramuscular ketamine: An alternative pain treatment for use in disasters? *Emergency and Disaster Medicine*, Manni C (ed) 1984; Berlin: Springer-Verlag: 167-172.
39. Simon B. Pharmacologic aids in airway management, Daily R (ed) 1992; Mosby-Year Book:154.
40. Kolenda H, Gremmelt A, Rading S. Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir Wien* 1996;138:1193-1199.
41. Cugini U, Lanzetta P, Nadbath P. Sedation with ketamine during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:784-786.

42. Berman RM, Cappellio A, Anand A. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-354.
43. Kanbak M. Ketamine in porphyria (letter; comment). *Anesth Analg* 1997;84:1395.
44. Sherwin TS, Green SM, Khan A. Does adjunctive midazolam reduce recovery agitation after ketamine sedation for pediatric procedure ? A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000;35:229-238.
45. Chudnofsky CR, Weber JE, Stoyanoff PJ: A combination of midazolam and ketamine for procedural sedation and analgesia in adult emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2000;7:228-235.
46. Sklar GS, Zukin SR, Reilly TA. Adverse reaction to ketamine anaesthesia. Abolition by a psychological technique. *Anaesthesia* 1981;36:183-187.
47. Jastak ST, Pallasch T: Death after chloralhydrate sedation: report of case. *J Am Dent Assoc* 1988;116:345-348.
48. Phencyclidines (Ketamine). In Miller RD (ed): *Anesthesia*, 5th ed. New York: Churchill-Livingstone: 2000; 240-245.
49. Weinstein MS, Nicolson SC, Schreiner MS: A single dose of morphine sulfate increases the incidence of vomiting after outpatient inguinal surgery in children. *Anesthesiology* 1994;81:572-577.
50. Study RE, Barker JL. Cellular mechanism of benzodiazepine action. *JAMA* 1982;247:2147- 2151.
51. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN: Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:519-543.
52. Kanto JH. Midazolam: The first water soluble benzodiazepine, pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* 1985;4:138-155.
53. Vree TB, Reekers-Ketting JJ, Fragen RJ, Arts THM. Placental transfer of midazolam and its metabolite 1-hydroxymethylmidazolamin the pregnant ewe. *Anesth Anal* 1984;63:31-34.
54. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe JJ (eds): *Drugs in pregnancy and lactation*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1994.
55. Baurer TM, Ritz R, Haberthur C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolite of midazolam. *Lancet* 1995; 346:145-147.

56. Olin BR (ed). Drugs facts and comparisons 47th ed. St Louis: Facts and Comparisons; 1994.
57. Riviera R , Segnini M, Baltadano A: Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med 1993;21:991-994.
58. Wroblewski BA, Joseph AB. The use of intramuscular midazolam for acute seizure cessation or behavioral emergencies in patients with traumatic brain injury. Clin Neuropharmacol. 1992;15:44-49.
59. Koga Y, Sato S, Sodeyama N, et al. Comparison of the relaxant effects of diazepam, flunitrazepam and midazolam on airway smooth muscle. B J Anaesth 1992; 69: 65-69.
60. Rodrigo MRC, Rosengquist JB. Effect of conscious sedation with midazolam on oxygen saturation. J Oral Maxillofac Surg 1998;46:746-750.
61. Wyant M, Diamond BI, O'Neal E. The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. Psychopharmacol Bull 1990;26:126-129.
62. Bonfiglio MF, Dasta JF: Clinical significance of the benzodiazepine-theophylline interaction. Pharmacotherapy 1991;11:85-87.
63. Ramoska EA, Linkenheimer R, Glasgow C: Midazolam use in the emergency department J Emerg Med 1991;9:247-251.
64. Shane SA, Fuchs SM, Khine H. Efficacy of rectal midazolam for the sedation of preschool children undergoing laceration repair. Ann Emerg Med.1994;24:1065-1073.
65. Bergman I, Steeves M, Buckart G, Thompson A. Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. J Clin Anesth 1993;5:494-496.
66. Alexander CM, Teller LE, Gross JB. Slow injection does not prevent midazolam--induced ventilatory depression. Anesth Anal 1992;74:260-644.
67. Yakel DL, Whittaker S, Elstad MR. Midazolam-induced angioedema and bronchoconstriction. Crit Care Med 1992;20:307-308.
68. Fujita Y, Ishikawa H, Yokoto K. Anaphylactoid reaction to midazolam. Anaest Anal 1994;79:808-819.
69. Fiset L, Milgrom P, Beirne OR, Roy-Byrne P. Disinhibition of behaviors with midazolam: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 1992;50:645-649.

70. Pruitt JW, Goldwasser MS, Sabol SR, Prstojevic SJ. Intramuscular ketamin, midazolam, and glycopyrolate for pediatric sedation in the emergency department J Oral Maxillofac Surg 1995;53:13-17.
71. McGlone RG, Ranasinghe S, Durham S. An alternative to brutacaine: a comparison of low dose intramuscular ketamine with intranasal midazolam in children before suturing. J Accid Emerg Med 1998;15:231-236.
72. Hostetler MA, Davis CO. Age-based comparison of behavioral reactions occurring in the ED following IV ketamin. Acad Emerg Med 1999;7:551.
73. Meyers EF, Charles P. Prolonged adverse reactions to ketamine in children. Anesthesiology 1978;49:39-40.
74. Smith JA, Santer LJ. Respiratory arrest following intramuscular ketamine injection in a 4-year-old child. Ann Emerg Med 1995;22:613-615.
75. Mitchell RK, Koury SI, Stone CK. Respiratory arrest after intramuscular ketamine in a 2-year-old child. Am J Emerg Med 1996;14:580-581.
76. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, et al. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. Can Anaesth Med 1995;42:201-203.
77. Kline JA, Thornton LR. Differential effects of hypotension and hypoxia on left ventricular function and metabolism. Acad Emerg Med 1994;7:547.

ARDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ