



ÇOCUK HASTALARIN PREMEDİKASYONUNDA MİDAZOLAM+KETAMİNİN UYGULAMA YOLLARININ KARŞILAŞTIRILMASI*

Gülten ARSLAN¹, Alkin ÇOLAK², Cüneyt GÜRELER³, Zafer PAMUKÇU⁴, Banu ÇEVİK⁵, Zuhal ARIKAN⁶

Çalışmamızda çocuklarda oral, nazal veya rektal midazolam+ketamin uygulamasının premedikasyonda etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmayı amaçladık. Operasyondan 30 dk. önce oral, nazal ya da rektal 0.3 mg/kg midazolam+3 mg/kg ketamin verilen, 1-10 yaşta ASA I olan 75 çocuk rastgele 3 gruba ayrıldı. 5 mg/kg tiyopental, 0.6 mg/kg rokuronyum, 10 µg/kg alfentanil ile sağlanan anestezi induksiyonu %1 halotan, %50 N₂O ve %50 O₂ ile devam ettirildi. Hastalar noninvaziv yöntem ile monitörize edilerek premedikasyondan hemen önce ve 5., 15. ve 30. dakikalarda kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu ve sedasyon skorları kaydedildi. Anneden ayrılma, İV kanülasyona cevap skorlanıp derlenme süresi ve pre ve postoperatif komplikasyonlar değerlendirildi. Sedasyon skoru grup III'de anlamlı derecede yüksek bulundu. Anneden ayrılma, İV kanülasyona cevap, derlenme süresi açısından istatistiksel yönden gruplar arasında anlamlı derecede fark yoktu. Verilerimiz ışığında, rektal midazolam+ketamin kombinasyonunun, çocuklarda rahat ve kolay uygulanabilirliği, etkin sedasyon sağlaması, anestezi induksiyonunu kolaylaştırması ile pediatrik premedikasyonda güvenle kullanılabilmesi kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Premedikasyon, Pediatri, Midazolam+Ketamin, Oral, Nazal, Rektal

COMPARISON OF THE WAYS APPLICATION OF MİDAZOLAM+KETAMINE IN PEDIATRIC PREMEDICATION

In our study we aimed to determine the effects and safety of oral, nasal or rectal midazolam+ketamine on children premedication. Seventy-five, 1-10 years old children ASA I were randomly assigned to three groups receiving oral and nasal and rectal 0.3 mg/kg midazolam+3 mg/kg ketamin 30 minutes before surgery. After induction of anesthesia with thiopental 5 mg/kg, rocuronium 0.6 mg/kg, alfentanil 10 µg/kg IV anesthesia was maintained with halothane %1 and 50% N₂O in oxygen in all the groups. After monitoring the patients noninvasively heart rate, oxygen saturation and sedation scores were recorded just before the premedication and 5th, 15th, 30th minutes. Children's leaving the mother and response to IV cannulation, recovery time, pre and postoperative complications were also evaluated. Sedation scores were significantly higher in group III. The differences of children's leaving the mother and response to IV cannulation, recovery time were not statistically significant among the groups. We concluded that rectal midazolam+ketamine combination can be administered easily and safely to provide sufficient sedation, comfortable anesthesia induction for pediatric premedication.

Key Words: Premedication, Pediatrics, Midazolam+Ketamine, Oral, Nasal, Rectal

Çocuklarda enjeksiyon korkusu, anne ve babadan ayrılıp ameliyathane gibi yabancı olduğu bir ortamda bulunma anksiyete ve ajitasyona neden olmakta, bu da ileriki yaşamlarında bir takım davranış bozukluklarına yol açabilmektedir. Bu nedenle premedikasyon pediatrik anestezinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Premedikasyonun amacı, çocuğu anestezi induksiyonunun istenmeyen psikolojik ve fizyolojik etkilerinden korumak, anksiyetesini gidermek, anneden ayrılma ve anestezi induksiyonuna tepkisini azaltmaktır¹. Ancak gerek yan etkileri az olan, gerekse de operasyon sonrasında uyanmayı uzatmayan ideal premedikasyon ajanı ve uygulama yolu bulunmuş değildir. Bu amaçla oral, nazal, intramüsküler, transmukozal, rektal ve intravenöz yollar denenmekle birlikte günümüzde ağırlı olan intravenöz ve intramüsküler yol premedikasyonda tercih edilmemektedir².

Çalışmamızda çocuklarda nisbeten en kolay uygulama yöntemleri olan rektal, oral veya nazal midazolam+ketamin

kombinasyonlarını kullanarak premedikasyonda etkinliklerini gözlemeyi ve yan etkilerini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Eğitim-Planlama Komisyonu ve ailelerin izni alındıktan sonra ASA I grubu, 1-10 yaş arası, elektif cerrahi girişim planlanan 75 hasta çalışma kapsamına alındı ve olgular rastgele üç gruba ayrıldı. Premedikasyon amacıyla operasyondan 30 dk önce 0.3 mg/kg midazolam+3 mg/kg ketamin I. gruba (n=25) oral, II. gruba (n=25) nazal, III. gruba (n=25) rektal yoldan uygulandı. Oral uygulama tatlandırmak amacıyla vişne suyu ile en fazla 5 ml'ye tamamlayarak, nazal uygulama iğnesi çıkarılmış 5 ml'lik enjektör yardımıyla her iki burun deliğine eşit miktarda baş geriye doğru alınarak burun köküne hafifçe baskı yapılarak, rektal uygulama ise vazelin sürülmüş özel aplikatörler ile gerçekleştirildi. Hastalara ilaç uygulamaları anne veya babasının yanında yapıldı ve çocuk ameliyat odasına alınana kadar ebeveyninden birisi çocuğun yanında kaldı. Tüm çocuklarda premedikasyon ve sedasyonun değerlendirilmesi, uygulanan premedikasyon yöntemini bilmeyen iki ayrı anesteziist tarafından yapıldı. Olgular

* XXXIV. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (Kuşadası, 2000).
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği ¹Uzmanı ⁵Başasistanı, ⁶Şefi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD ²Asistanı, ³Uzmanı, ⁴Prof.



noninvaziv yöntemle monitörize edilerek ilaç verilmeden önce, verildikten 5, 15 ve 30 dk. sonra kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve sedasyon skoru (Wilton sedasyon skalası)³ (Tablo I) kaydedildi.

Tablo I. Wilton sedasyon skalası.

1 puan	Ajite, ağlıyor, zaptedilemiyor
2 puan	Ağlamıyor, ama endişeli ve huzursuz
3 puan	Uykulu, sakin
4 puan	Gözler kapalı, minör stimulanla uyanıyor
5 puan	Uykuda, minör stimulanla yanıt yok

Premedikasyondan 30 dk. sonra operasyon odasına alınırken anneden ayrılma ikili skala (0: anneden zor ayrıldı, ajite 1: anneden rahat ayrıldı), İV kanülasyona yanıt 4'lü skala (0: bağırmıyor, zaptedilemiyor 1: ağlıyor, elini çekiyor 2: tedirgin, elini az çekiyor 3: hareketsiz, elini çekmiyor) ile değerlendirilip kaydedildi. Damar yolu açılabilen olgularda indüksiyon 5 mg/kg tiyopental, 10 µg/kg alfentanil, 0.6 mg/kg rokuronyum, anestezi idamesi %50 N₂O ve %50 O₂, %1 halotan ile sağlandı. Venöz girişimin gerçekleştirilemediği olgularda inhalasyon yolu ile indüksiyon gerçekleştirildi. Operasyon sonunda derlenme süresi (anestezik gazların kesilmesinden hastanın Steward'ın postanestezik skor sistemine⁴ (Tablo II) göre 6 puana ulaştığı zamana kadar geçen süre) ve yan etkiler de gözlemlendi.

Tablo II. Steward'ın postanestezik skor sistemi.

BİLİNÇ	Uyanık	2 puan
	Stimülasyonlara yanıt veriyor	1 puan
	Stimülasyonlara yanıt yok	0 puan
HAVAYOLU	Öksür denince öksürüyor	2 puan
	Havayolunu koruyabiliyor	1 puan
	Havayolunu kontrol edemiyor	0 puan
HAREKET	Amaçlı hareketler	2 puan
	Amaçsız hareketler	1 puan
	Hareketsiz	0 puan

Sonuçlar, Student's t testi ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olgularımızın cinsiyet, yaş ve ağırlıklarının gruplar arasında istatistiksel fark göstermediği belirlendi (Tablo III).

Gruplar arasında premedikasyondan önce ve 5,15, 30 dk. sonra yapılan KAH ve SpO₂ ölçümlerinde anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo IV).

Tablo III. Olguların demografik özellikleri.

	I. grup (n=25)	II. grup (n=25)	III. grup(n=25)
Cinsiyet (E/K)	18/7	17/8	20/5
Yaş (yıl)	5.41±0.94	5.20 ± 1.91	5.19 ± 1.34
Ağırlık (kg)	18.80± 3.61	19.55± 6.82	19.16 ± 2.99

Tablo IV. Olguların KAH ve SpO₂ değerleri.

		I. grup	II. grup	III. grup
KAHP	Premedikasyon Öncesi	113.18±14.87	112.42±15.45	108.96±9.80
	Premedikasyon Sonrası 5. Dk.	110.36±16.41	109.48±13.49	105.72±9.05
	Premedikasyon Sonrası 15. Dk.	107.36±15.53	105.84±15.37	101.72±9.60
	Premedikasyon Sonrası 30. Dk.	107.60±15.68	106.16±14.99	100.32±8.96
SpO₂	Premedikasyon Öncesi	98.08±0.86	98.32±1.14	97.88±1.09
	Premedikasyon Sonrası 5. Dk.	98.04±0.88	97.96±0.78	97.80±0.76
	Premedikasyon Sonrası 15. Dk.	97.96±0.73	97.84±0.85	97.81±0.86
	Premedikasyon Sonrası 30. Dk.	97.92±0.64	97.88±0.72	97.88±0.66

Sedasyon skoruna göre; premedikasyon öncesi dönemde I. grupta 1.68 ± 0.47, II. grupta 1.44 ± 0.50, III. grupta 1.48 ± 0.50, premedikasyon sonrası 5. dk.'da I. grupta 2 ± 0.40, II. grupta 2 ± 0.28, III. grupta 2.32 ± 0.47 sedasyon derecesi belirlenirken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0.05). 15. dk.'da I. grupta 2.68 ± 0.47, II. grupta 2.26 ± 0.50, III. grupta 3.43 ± 1.31 sedasyon derecesi saptanırken 30. dk.'da bu değerler sırasıyla 3.04 ± 0.61, 2.72 ± 0.61, 3.61 ± 0.50 olarak bulundu. Rektal midazolam+ketamin uygulanan III. grup olguların oral ve nazal uygulanan I. ve II. grup olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken ve 15. ve 30. dk.'larda daha fazla sedatize durumda oldukları belirlendi (p<0.01, p<0.01).

Anneden ayrılış skorlamasına göre; grup I'de 23(%92) olgu, grup II'de 22(%88) olgu, grup III'de 22(%88) olgu ebeveynlerden rahat ayrılırken ortalama anneden ayrılma skoru sırasıyla 0.92 ± 0.27, 0.88 ± 0.33, 0.96 ± 0.53 olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0.05).

İV kanülasyon sırasında I. grup olguların 2(%8)'si işleme müsaade etmedi, 4(%16)'ü ağlıyor, elini çekiyor, 7(%28)'si tedirgin, elini az çekiyor, 12(%48)'si hareketsiz, elini çekmiyor olarak belirlenirken bu değerler sırasıyla II. grupta 1(%4), 3(%12), 11(%44), 10(%40) olgu, III. grupta 1(%4), 3(%12), 8(%32), 13(%52) olgu olarak saptandı. Ortalama skor değerleri ise sırasıyla 2.16 ± 0.98, 2.2 ± 0.81, 2.32 ± 0.85 olarak tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Derlenme süresi ise I. grupta 25.88 ± 7.39 dk., II. grupta 27.96 ± 9.02 dk., III. grupta 26.16 ± 5.17 dk. olup gruplar



arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu($p>0.05$).

Pre ve postoperatif komplikasyonlara baktığımızda; I. grupta 6(%24) olguda bulantı-kusma, 1(%4) olguda ajitasyon, 7(%28) olguda sekresyon artışı, II. grupta 1(%4) olguda bulantı-kusma, 10(%40) olguda ilacın verililişine tepki, 9(%36) olguda sekresyon artışı, III. grupta 1(%4) olguda bulantı-kusma, 1(%4) olguda ilacın verililişine tepki, 9(%36) olguda sekresyon artışı gözlemlendi. I. grupta bulantı-kusma, II. ve III. grupta ilacın verililişine tepki insidansı diğer gruplara göre daha fazlaydı ve aradaki farklar istatistiksel yönden anlamlıydı ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Çocuklarda premedikasyon uygulaması; korku ve anksiyeteyi gidermek, havayolu sekresyonlarını azaltmak, anestezi ajanlar veya cerrahi manipülasyonlarla ortaya çıkabilecek vagal refleksleri önlemek, gastrik volüm ve pH'ı azaltmak yanında anestezi indüksiyonunu kolaylaştırmak, ortaya çıkabilecek davranış bozukluklarını önlemek gibi ihtiyaçları içermektedir⁵. Çocuklar için ideal premedikasyon kolay verilebilen, hızlı etkili, çocuğu psikolojik olarak daha az travmatize eden bir yöntem olmalı ve derlenme süresini uzatmamalıdır⁶. Bu amaçla İV, i.m., oral, rektal, nazal, sublingual yollardan birçok ilaç denenmekle beraber hala ideal bir premedikasyon ajanı ve yöntemi bulunamamıştır.

Süer ve ark.⁷, rektal yoldan 0.3 mg/kg midazolam+0.02 mg/kg atropin veya 0.3 mg/kg midazolam+3 mg/kg ketamin+0.02 mg/kg atropin vererek yaptıkları çalışmalarında her 2 grupta da plasebo grubuna göre KAH, SpO₂ değerlerinde anlamlı değişiklik olduğunu, ancak her 2 grup arasında anlamlı değişiklik olmadığını ve anneden ayrılma skoru, İV kanülasyona cevabın iki grupta da iyi olduğunu bildirmişlerdir. Midazolam grubunda 0., 10., 20., 30. dk.'da sedasyon skorlarını 1.3 ± 0.47 , 2.4 ± 0.68 , 3.7 ± 0.8 , 3.9 ± 0.7 , midazolam+ketamin grubunda sırasıyla 1.4 ± 0.5 , 3.4 ± 0.5 , 4.6 ± 0.5 , 5.1 ± 0.7 olarak belirlemişlerdir. Biz de oral, nazal veya rektal yoldan 0.3 mg/kg midazolam+3mg/kg ketamin vererek yaptığımız çalışmada rektal grubunda bu değerleri sırasıyla 1.48 ± 0.50 , 2.32 ± 0.47 , 3.43 ± 1.31 , 3.61 ± 0.52 olarak saptadık ve çalışmacıların sonuçlarıyla uyumlu olarak rektal yoldan verilen midazolam+ketamin kombinasyonunun ebeveynlerden rahat, gürtülsüz ayrılma, kısa sürede iyi bir sedasyon sağlanması nedeniyle pediatrik olgularda uygun bir premedikasyon seçeneği olacağı kanısına varıldı.

Maurice ve ark.⁸, Weldon ve ark.⁹ ise yaptıkları çalışmalarında midazolamın oral uygulamasında indüksiyondan en az 30-45 dk. önce ilacın verilmesi ve 90 dk.'nın geçilmemesi, bu durumun da hasta giriş çıkışının yoğun olduğu ameliyathanelerde zamanlamada zorluk yaratabildiğini, rektal uygulamanın ise 10.dk.'da belirgin

sedasyon oluşturduğunu, 30.dk.'da da maske indüksiyonu için uygun şartların devam ettiğini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda rektal grupta sedasyonun daha hızlı ve daha yüksek skorda başladığını belirledik.

Özlü ve ark.¹⁰, 0.5 mg/kg midazolamı oral veya rektal olarak uyguladıkları çalışmalarında bizimle uyumlu olarak KAH, arter basıncı, anneden ayrılma skoru, İV kanülasyona cevap, derlenme süresi yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemezlerken, bizden farklı olarak sedasyon skoru ve yan etkiler açısından da gruplar arasında fark belirlememişlerdir.

Spear ve ark.¹¹, 0.4-0.5 mg/kg dozlarında midazolamı rektal uygulamışlar, KAH, arter basıncı, SpO₂ üzerinde önemli klinik etki belirlememişlerdir. Bizim çalışmamızda da KAH ve SpO₂'deki değişikliklerin klinik önemi yoktur.

Karl ve ark.¹² yaptıkları çalışmalarında oral yolda ilacın yavaş ve değişken absorbe olduğunu, bulantı-kusma ve buna bağlı gastrik aspirasyon gibi yan etkilerin olabilmesinin de dezavantaj olduğunu bildirmişlerdir. Biz de oral yoldan midazolam+ketamin verdiğimiz grupta sedasyonun daha geç başladığını ve %24 oranında bulantı-kusma olduğunu belirledik ve istatistiksel olarak nazal ve rektal gruba göre bu oranı daha yüksek olarak saptadık.

Davis ve ark.¹³ nazal uygulamada hoşla gitmeyen tadın alınması, burun mukozasında yanma, ödem oluşma gibi yan etkiler gözlemlenmişlerdir. Biz de nazal midazolam+ketamin verdiğimiz grupta %40 olguda ilacın verililişine tepki ve nazal irritasyon saptadık.

Şentürk ve ark.¹⁴, 5 mg/kg ketamin+0.3 mg/kg midazolamı oral olarak verdikleri çalışmalarında bizden farklı olarak sekresyon artışı bildirmemişlerdir. Bizim ise her 3 grupta da sekresyon artışı gözlemlenmemizin nedeni; Şentürk ve ark.'dan farklı olarak midazolam+ketamin kombinasyonuna atropin eklemememizdir. Ketamine bağlı santral sinir sistemi ve kardiyovasküler yan etkileri görmememizin nedenini de, benzodiazepinlerle birlikte kullanmamıza bağlamaktayız.

Sonuç olarak; çocuklarda rektal midazolam+ketamin kombinasyonunun analjezi ile birlikte etkin ve hızlı sedasyon sağlanması ve buna bağlı olarak anestezi indüksiyonunu kolaylaştırması, rahat ve kolay uygulanabilirliği, postoperatif rahat bir derlenme sağlanması nedeniyle pediatrik olgularda güvenle kullanılabileceği, ancak her 3 grupta da gözlenen ketamine bağlı sekresyon artışı nedeniyle antikolinergik bir ajan ilave edilmesinin daha uygun olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Lihtor LJ. Psychological preparation and preoperative medication, In: Miller RD.(eds): Anaesthesia 4th ed, New York, Churchill Livingstone, 1994,1015.



2. Payne KA, Coetze AR, Mattheyse FJ. Heydenrych Behavioural changes in children following minor surgery-is premedication benefical? *Acta Anaesth Belg* 1992, 43:173.
3. Karl HW, Keifer AT, Rosenberg JL et al. Comparison of the safety of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in Pediatric Patients. *Anesthesiology* 1992, 76:209.
4. Jerome EH. Recovery of pediatric patient from anesthesia. *Pediatric Anesthesia*. 2nd ed, Churchill Livingstone, New York, 1989; 625.
5. Cook DR. Pediatric anaesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK(Eds). *Clinical Anesthesia*. 2nd ed, Lippincott Company, Philadelphia 1992; 1335.
6. Maurice CS, Hamza J, Esteve C. Le midazolam en premedication chez l'enfant, *Cahiers d'Anesthesiologie*, 1995, 43:143.
7. Süer H, Dağlı G, Erk K, Coşar A, Kurt E, Acar V. Pediatrik olgularda rektal midazolam+atropin ve midazolam+ketamin+atropim ile premedikasyon uygulaması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1995, 23:415-420.
8. Maurice CS, Meistelman C, Rey E, Esteve C, Lauture D, Olive G. The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology* 1986, 5:536.
9. Weldon BC, Watcha MF, White PF. Oral midazolam in children. *Anesth Analg* 1992, 75:51.
10. Özlü O. Çocuk poliklinik hastalarında oral ve rektal midazolam premedikasyonu. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1996, 24:354-357.
11. Spear RM, Yaster M, Berkowitz I, Maxwell LG, Bender KS, Naclerio R: Preinduction of anesthesia in children with rectally administered midazolam. *Anesthesiology* 1991, 74:670.
12. Karl HW, Rosenberger JL, Larach MG. Transmucosal of midazolam for premedication of pediatric patients. *Anesthesiology* 1993,78:885.
13. Davis PJ, Tome JA, McGowanFX, Cohen IT, Latta K, Felder H. Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief pediatric surgical procedures. *Anesthesiology* 1995, 82:2.
14. Şentürk Z, Kuvaki B, Gökmen N, Arkan A, Usta A, Atay A. Çocuklarda oral premedikasyonda diazepam, midazolam ve midazolam+ketamin kombinasyonunun karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1997, 25:438-446.