

Acil Serviste Çocuk Hastaların Sedasyonunda Kullanılan Ketaminin Yan Etkileri Üzerine Midazolamin Etkisi

THE EFFECT OF MIDAZOLAM ON THE SIDE EFFECTS OF KETAMINE USED FOR PEDIATRIC SEDATION IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

İmak A, Oktay C, Çete Y, Akyol C,
Kılıçaslan İ, Bozdemir N

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Dr. Arefe İMAK

Antalya Devlet Hastanesi
Acil Servisi ANTALYA

cemoktay@akdeniz.edu.tr

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Ketamin ile yapılan girişimsel sedasyon ve analjezide uyanma fenomenlerini azaltmak için benzodiazepinler sıklıkla kullanılmasına rağmen, ortaya çıkan yan etkilerin azalması 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 midazolamin azaltıp azaltmadığını araştırmak, intramusküler (İM) yoldan uygulanan ketaminin basit cilt kesisi nedeniyle acil servise başvuran çocuklarda güvenli bir şekilde uygulanıp uygulanmayacağını göstermek ve uygulanan girişimden hasta ebeveyni ve girişimi uygulayan hekimin memnuniyetini tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çift kör, randomize, plasebo kontrollü, prospektif çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde, basit cilt kesisi yakınması ile başvuran 3 ay ile 8 yaş arası çocuk hastalar üzerinde yapıldı. Uygun girişimsel sedasyon ve analjezi ortamı sağlandıktan sonra tüm hastalara intramusküler (İM) yoldan 4 mg/kg ketamin uygulandı, hasta uyuduktan sonra açılan damar yolundan hastalara midazolam veya plasebo uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların hepsinin ASA sınıflamasına göre sınıf I, girişim öncesi açlık süreleri en az 3 saat, bilinen alerji öyküsü olmayan ve ketamin alması için kontrendikasyonu bulunmayan hastalardı. Tüm hastalar uygulanan girişimin süresi, vital bulgu değişiklikleri, sedasyon düzeyi, acil serviste kalış süresi, ketamine bağlı uyanma fenomenleri, ilaçlara bağlı yan etkiler, hasta yakını ve girişimi yapan hekimin memnuniyeti ve bir hafta boyunca gelişebilecek uyanma fenomenleri bakımından değerlendirildi.

BULGULAR: 14 Ağustos 2001 ile 05 Mart 2002 tarihleri arasında toplam 44 hasta acil servise başvurdu, 26 hasta çalışmaya dahil edildi. 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.

SONUÇ: 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.

ABSTRACT

It is still controversial that adjunctive benzodiazepines can reduce the incidence and severity of emergence reactions due to the use of ketamine. The purpose of (IM) ketamine used in an emergency department (ED), this study is to determine the safety of intramuscular whether adjunctive midazolam can reduce emergence reactions after ketamine sedation for pediatric procedures, and the physician's and parent's satisfaction with the procedure.

This prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study was done at a tertiary care university hospital ED between August 2001 and March 2002. Children aged 3 months to 8 years who had simple skin laceration were included in the study. Children who had allergies to study drugs, ASA class III-V, history of recent head trauma were excluded. After administered IM ketamin (4 mg/kg), children had an intravenous (IV) line placed and received either IV midazolam (0.05 mg/kg) or IV placebo. Vital signs and level of consciousness and sedation were recorded before, during, and after the procedure. Duration of the procedure, ED stay, the emergence reactions and complications due to the study drugs were also recorded. Physician's and parent's satisfactions were noted by using a 100 mm visual analog scale. Patients were evaluated a week later for any unexpected reactions.

During the study period, 44 patients who had simple skin lacerations were presented to the ED, 26 of the were enrolled into the study. Fourteen received midazolam, and 12 received placebo. No statistically significant difference were determined on the sedation level, duration of the procedure, emergence reactions, mean ED stay, and satisfaction rate of each group. Laryngospasm and stridor developed in one patient, one had an apnea with short duration. None of them required an invasive intervention.

Emergence reactions are frequent but mild in children received ketamine, and administration of adjunctive midazolam does not decrease these side effects. IM ketamine alone were also found safe and effective for procedural sedation of children in the ED settings.

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 (1). Nedenleri araştırıldığında, hekimlerin klinik deneyimlerinin az olduğu, ilaçların yan etkilerinden korktukları, analjezikleri yetersiz dozda kullandıkları, çocukların ağrılarının sıkıntı diye değerlendirildiği veya hafife alındığı, yanlış kanı olarak çocuk ağrı hafızasının kısa süreli olduğuna inanmaları 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 bir fensiklidin türevidir olup en iyi disosiyatif anesteziyi oluşturan ilaçtır. Ketaminin İM, IV bolus veya infüzyon, rektal, intranazal, ve oral olarak kullanılabilir (1,2,5). 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. Literatürde doz aralığının 0.25-11 mg/kg olarak bildirildiği yayınlar vardır (6). Ketamin oral ve rektal yoldan 6-10 mg/kg, nazal yoldan ise 6 mg/kg dozda verilebilir.

Ketamin 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 (5). Ketaminin kontrendike olduğu durumlar Tablo 1'de verilmiştir.

Ketamin acil servislerde özellikle çocuklarda kullanılan popüler bir sedatif ajan olmuştur. Çünkü girişime bağlı rahatsızlığı büyük oranda azaltmakta, daha az solunum depresyonu yapmakta (neredeyse hiç) ve opiyat temelli sedasyon rejimlerine göre koruyucu havayolu refleksi belirgin olarak korumakta ve mükemmel amnezi-analjezi sağlamaktadır. Ketamin sedasyonuna bağlı gerçek laringospazm vokal kordların araçlarla ya da sekresyonla uyarısıyla oluşmaktadır. Laringospazm sonucu entübasyon insidansı %0.2'dir.

Apne çok nadiren özellikle yeni doğanlarda ketaminin IV hızlı bolus uygulamalarında görülebilir. Bu durumda hastaya maske ile oksijen vermeli veya hastaya uyarı verilmelidir. Kafa içi basıncı ve göz içi basıncı artırdığı gösterilmiştir. 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 (1,4,7). Kullanılan bu ek ilaçların ise ketaminin yan etkilerini azaltıp azaltmadığı görüşü tartışmalıdır (8,9). Bu çalışmanın amacı, acil servise başvuran çocuk hastaların girişimsel sedasyonunda intramusküler yoldan kullanılan ketaminin yan etkilerini midazolamin azaltıp azaltmadığını araştırmak, intramusküler yoldan uygulanan ketaminin basit cilt kesisi nedeniyle acile gelen 3 ay ile 8 yaş arası çocuklarda güvenli bir şekilde uygulanıp uygulanama- yacağını göstermek ve uygulanan girişimden hasta ebeveyni ve girişimi uygulayan hekimin memnuniyetini tespit etmektir.

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 hipertansiyon) veya solunumsal rahatsızlık, ketamin ve midazolama karşı hipersensitivite, akut dar açılı glomom 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 (IM) yoldan ketamin uygulanması sonrası venöz damar yolu açılması planlandı. Açılan damar yolundan random olarak belirlenen listeye uygun olarak 0.05 mg/kg dozda midazolam veya plasebo olarak serum fizyolojik yapılması kararlaştırıldı. Hacim ve uygulamada yanlışlık yapılmaması için 5 mg midazolam serum fizyolojik ile 10 cc'ye sulandırılıp 0.1 cc/kg olacak şekilde IV 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 uygulanan her iki infüzyon solüsyonu da berraktı. Çalışma kriterlerine uygun hasta tespit edildiği ve hasta yakınının onayı alındıktan sonra, her hastaya çalışma ilacı bir hemşire tarafından hazırlandı. İlaçların uygulanması ve hastanın takipleri ilacın içeriğinin ne olduğunu bilmeyen başka bir hemşire tarafından yapıldı. Girişimi uygulayan hekim de uygulanan ilacın ne olduğunu bilmememekteydi. Sedasyon uygulaması girişimi yapan hekim dışındaki bir kişi tarafından

yöneltili. Girişim sırasında uyanacak olan hastalara ketamin IV 1 mg/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 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 ulaşılabilecek 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 satürasyonu 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.

Tüm hastalar uygulanan girişimin süresi, vital bulgu değişiklikleri, sedasyon düzeyi, acil servise 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. Çalışma formunda belirtilen komplikasyonlar geliştiği takdirde işaretlendi. Gerekli açıklamalar ve formda yer almayan olası diğer komplikasyonların açıklanarak yazılması istendi.

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.

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. Verilerin anlamlığı için Pearson veya Fisher kesin ki-kare testi, bağımsız örnekler için t-testi, ve tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testleri yapıldı.

BULGULAR

Çalışma döneminde başvuran toplam 44 hastanın 26'sına girişimsel sedasyon uygulandı. Girişimsel sedasyon ve analjezi gerektiren ancak çalışmaya dahil edilmeyen 18 hastanın 5 tanesinin ebeveynleri çalışmaya katılmak istemediği için, 5 hasta da hekim tarafından sedasyon gerektirmeyen yöntemler (steril strip, doku yapıştırıcısı gibi) tercih edildiği için, 5 hastaya ise acil servis yoğun olduğu ve hekim ketamin dışı sedatif ilaçları tercih ettiği için ve 3 hasta da kafa travması olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların hepsi ASA I idi ve hastaların 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 2).

Tüm hastaların yıl olarak yaş ortalaması 3.72.2, medianı 3.3; midazolam alan grubun yaş ortalaması 4.32.2, medianı 5; plasebo alan grubun yaş ortalaması 2.91.9, medianı ise 2.5 olarak bulundu. Yaşa göre gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p = 0.104$). Hastaların ağırlığı ölçüldüğünde ortalama 15.94.4 kg (en az 10 kg, en fazla 25 kg), midazolam alan grupta 16.54.8 kg (en az 11, en fazla 25), plasebo alan grupta ortalama 13.93.1 kg (en az 10, en fazla 20) idi. Hastaların ağırlıklarına göre gruplar arası anlamlı farklılık bulundu ($p = 0.039$) (Tablo 2).

Sedasyon uygulanan hastaların 2'inde kesi yeri yüzde, 5 hastada ise ekstremitede idi. Midazolam verilen grupta 11 yüz, 3 ekstremitede kesisi, plasebo verilen grupta ise 10 yüz, 2 ekstremitede kesisi vardı. Kesi yerlerine göre midazolam ve plasebo uygulanan grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 1.000$) (Tablo 2). Hastalara uygulanan girişimlerin ortalama süresine bakıldığında, ortalama 17.413.5 dk (en kısa 5, en uzun 55 dk) medianı 10 dk, midazolam ve plasebo alan grupta sırasıyla ortalama girişim süresi 20.215.7 dk (en kısa 5, en uzun 55 dk) ve 14.210.1 dk (en kısa 5, en uzun 55 dk), medianı 12.5 dk ve 10 dk, olarak tespit edildi (Tablo 2). Tüm hastaların girişim öncesi kan basıncı, nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ölçüldü. Bu değerler 15 dakika aralarla girişim sırasında ve girişim sonrası hasta çıkış kriterlerine uygun hale gelinceye kadar değerlendirildi. Girişim öncesi ve ilaçlara uygulandıktan sonra girişim sırasında alınan vital bulguların medianı Tablo 3'te verildi. Tekrarlayan ölçümler göz önüne alındığında kan basınçları, nabız, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu 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.

Yeterli sedasyon düzeyi sağlanamayan hastalarda IV yoldan ek ketamin (1 mg/kg dozunda) uygulandı. Ek ketamin 8 hastada en

az bir, 3 hastada 2 ve 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 skalasıyla çalışma formunda açıklandığı gibi dolduruldu. Genellikle Ramsey sedasyon skalası 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 skalası 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.

Midazolam veya plasebo alan hastalarda gelişen komplikasyonların sayıları ve oranları Tablo 4'te 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 görüldü. Laringospazm ve stridor gelişen hastanın başına ve boynuna pozisyon verildi, ambu maskesinden oksijen solutuldu, ve yaklaşık 5 dakika içinde ambu ile solunum 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.

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 doldurdıkları 100 mm'lik görsel analog skalasındaki değer ölçülerek bulundu. Görsel analog skalası girişimi yapan 14 farklı hekim tarafından dolduruldu. Ortalama hekim memnuniyeti ortalama 8.71.2 (en az 6.0, en fazla 10), hasta yakını memnuniyeti ortalama 9.21.0 (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 2). Hastaların acil serviste ortalama kalış süreleri 14527 dakika (en kısa 95, en uzun 185 dk) olarak bulundu. Midazolam verilen grupta ortalama kalış süresi 14829 dk iken medianı 160 dk, plasebo verilen hastalarda ortalama kalış süresi 14124 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 2).

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

Çalışmanın sonuçlarında görüldüğü gibi, IM yoldan uygulanan 4 mg/kg Ketamin ile tüm hastalarda, eğer girişim uzamadı ise yeterli sedasyon düzeyi elde edilebilmiş ve ek doz ketamin veya başka bir ilaç ihtiyacı duyulmamıştır. Ketaminin çocuk yaş grubunda IM yoldan uygulanması ile ilgili çok sayıda çalışma vardır (1,2,6,8,9,10). Hemen hepsinin sonucunda IM ketamin ile etkili ve yeterli düzeyde sedasyon sağlandığı bildirilmiştir. Sherwin, ketamin çalışmasını IV yoldan yapmasına rağmen, IM ketaminin özellikle cilt kesileri için çok uygun bir ilaç, yöntem ve ekonomik bir tercih olduğunu çalışmada ayrıca belirtmiştir (10). Green ve arkadaşları çalışmalarında, 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. Ketaminin güvenli ve etkili sedasyon sağladığı pek çok çalışmada kanıtlanmıştır. (1,2,4,6,8-10,12,13). Ketamin çok iyi ve güvenli,

Tablo 1. Ketaminin kontrendike olduğu durumlar

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

Tablo 2. Midazolam ve plasebo verilen hastaların gruplarının karşılaştırılması

Değişken	Midazolam (n = 14)	Plasebo (n = 12)	Fark
Yaş (yıl), median	5	2,5	p = 0.10
Cinsiyet, erkek	10	3	p = 0.01
Kilo (kg), median	16.5 ± 4.	13.9 ± 3.	p = 0.03
Girişim			
Kesinin uzunluğu (mm)	34.3	17.1	p = 0.29
Girişim süresi (dk)	14.2	20.2	p = 0.26
Gıda			
Son katı	3.6 ± 2.	3.2 ± 1.	p = 0.56
Berrak içecek	3.0 ± 0.	2.6 ± 1.	p = 0.20
Memnuniyet			
Hasta yakını	9.3 ± 0.	9.0 ± 1.	p = 0.37
Hekim memnuniyeti	9.0 ± 1.	8.4 ± 1.	p = 0.18
Kalış Süresi (dk)	148 ± 2	141 ± 2	p = 0.44

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 (6, 10, 13).

Pruitt'in yaptığı çalışmada 1M ketamin ile beraber midazolam kullanmış ve çalışmanın sonunda ketaminin etkili ve güvenli sedasyon sağladığını ve midazolamın da ketaminin yaptığı uyanma ajitasyonlarını azalttığını bulmuştur (14).

McGlone ve arkadaşları ketamin ve midazolamın uyanma reaksiyonları arasında fark olup olmadığını araştırmış, bu reaksiyonların oranını ketamin için %38 ve midazolam için %32 bulmuştur (15).

Wathen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ketaminin uyanma fenomenlerini midazolamın azaltıp azaltmadığına bakmışlar. 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 (8).

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 (10). 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.

Bu çalışmada uyanma ajitasyonlarının şiddeti objektif olarak değerlendirilmemesine rağmen, gelişen reaksiyonların hafif düzeyde olduğu hekimler tarafından söylenmiştir. Sedasyon uygulanan hasta, dışardan gelecek uyarılardan korumak için acil servisin kalabalığından uzak ve ışığı kaptilabilen bir yatağında monitorize edilip takip edildi. Hasta yakınları da hastayı zorla uyandırmaları,

Tablo 3. Girişim öncesi ve girişim sırasındaki vital bulgu değişikliklerinin medianı ve midazolam ile 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 = 0.58	p = 0.14
DKB**	60	63	70	p = 0.96	p = 0.11
Nabız (Atım/dk)	119	128	130	p = 0.09	p = 0.89
Solunum Sayısı (soluk/dk)	26	27	28	p = 0.22	p = 0.07
Oksijen saturasyonu (%)	99	99	99	p = 0.06	p = 0.25

* SKB: Sistolik Kan Basıncı (mmHg)

** DKB: Diastolik Kan Basıncı (mmHg)

yanında yüksek sesle konuşmalarını konusunda uyarıldı. 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 (6,9). Halüsinasyonların ise yetişkinlerde yapılan çalışmalarda daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Hostetler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ketamine bağlı kişilik değişikliklerinin 10 yaşın altındaki çocuklar ile 10 yaşından büyük çocuklar arasında farklı olmadığını bulmuşlardır (16). Literatürde ketamin sedasyonu sonrası görülen halüsinasyonların 3 hafta kadar uzayabileceği belirtilmiştir (8,17). Wathen ve arkadaşları bu nedenle hastaları 2 hafta boyunca takip etmişlerdir (8). 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 (17). 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 (8,10). Bu çalışmada midazolam grubunda ve sadece bir hastada belirgin halüsinasyon görüldü. Hasta yakınlarına bir

hafta sonra telefon edilerek çocukta davranış değişikliği, uyanma ajitasyonlarının devam edip etmediği soruldu.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde devam eden veya sonradan oluşan davranış değişikliği olmadığı öğrenildi. Bu çalışmanın sonuçları 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 (9). 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 belirtilmiştir. Bu çalışmada 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 anestezikleri ile yapılan sedasyonlarda ketamine göre daha sık olduğu rapor edilmiştir (9).

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 (8). Kennedy'nin çalışmasında hem ketamin alan grup hem de ketamin ve midazolam alan grupta oksijen saturasyonunda belirgin düşme olmamıştır (4).

iteratürde ketamine bağlı solunum arresti, tek tek olgular şeklinde bildirilmiştir. Smith ve Santer, 4 yaşındaki bir çocuğun kulağından yabancı cisim 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 (18). Mitchell ve arkadaşları da IM ketamin uygulanmasından sonra 2 yaşındaki bir çocukta solunum arresti olduğunu bildirmişlerdir (19).

Pena ve Krauss acil servislere yapılan girişimsel sedasyon ve analjezi sırasında ortaya çıkan yan etkiler değerlendirdiklerinde tek ajanlı sedasyon rejimlerinde havayolu problemlerinin daha az olduğunu belirtmişlerdir (20). 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 Uluslararası Kızılhaç doktorları ketamin sedasyonu ile hastalarını entübe etmeden cerrahi girişimlerde bulunmuşlar (9).

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.

Green'in çalışmasında hastaların %6.7'sinde kusma olmuş, ancak hiçbir hastada aspirasyona neden olmadığı özellikle belirtilmiştir (9). 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. Bu çalışmanın hastalarında açlık süresi üç saatten az değildi.

Hastaların acil servislere genellikle aç gelmediğini biliyoruz. Çalışmanın sonuçları, eğer hastaya çok acil girişim yapılması gerekmiyorsa en az üç saat beklenmesi gerektiği fikrini desteklemektedir. Çalışmada midazolam veya plasebo alan hasta grupları arasında kusma bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

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 (9). Bu hastaların hepsine ek atropin uygulanmış ve sadece yedi hastada aspiratör kullanılarak aspirasyon yapılmış. Bu çalışmada da genellikle hafif düzeyde salivasyon artışı olmuş ve aspirasyon gerekmemiştir. Çalışma süresince premedikasyon sırasında veya sonrasında atropin veya başka bir antisialagog kullanılmamıştır. Çalışmanın sonuçları salivasyon artışı hafif düzeyde ise ek atropinin hızlı bir şekilde uygulanmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir. Ek atropin ihtiyacının ne zaman uygulanacağı konusunda daha ileri

araştırmalar yapmalıdır.

Ketaminin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi hayvan deneylerinde olumsuz bulunmamıştır (21). Ratlarda geliştirilen hemorajik şok modelinde, transfüzyon yapıldığı sürece ketamin sedasyonuna bağlı sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma, hipotansiyon, hipoksi gelişmediği ve kardiyak fonksiyonların korunduğu tespit edilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi ketaminin, bu özelliğinden dolayı acil servislere akut travmalı şoktaki hastaların hızlı ardışık entübasyonunda kullanılması önerilmektedir. Green de çalışmasında kardiyak fonksiyonlarda bozulma tespit etmemiş, hatta kan basıncında hafif yükselme olduğunu belirtmiştir (9). Bu çalışmada da hiçbir hastada anlamlı bir kan basıncı ve nabız sayısı değişikliği tespit edilmedi.

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 (9). Sherwin'in çalışmasında da midazolam ve plasebo uygulanan hastaların acil serviste kalış süreleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (10). Bu çalışmada ise kalış süresinin medianı 145 dakika olmuştur. Midazolam alan hastalarda da sedasyon süresi ve acil serviste kalış süresi anlamlı olarak uzamamaktadır (6,9).

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 etmişlerdir (9). Bu çalışmada da hasta yakını ve hekim memnuniyeti oldukça iyiydi. Bu sonucun, acil hekiminin hasta ve hasta yakınları ile olan iyi ilişkisine ve yaptıkları girişimsel sedasyon ve analjezi konusunda hasta yakınlarını tam ve doğru bilgilendirmesiyle ilişkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmanın sonuçları genellikle literatür ile uyuşmasına rağmen sınırlayıcı bazı faktörleri belirtmek gerekir. 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 özelliktir.

Çalışmayı kabul etmeyen hasta yakını sayısı beklenenden çoktur. Rutinde bile uygulanan bu yöntemin onlara çalışma adı ile anlatılması nedeniyle reddettikleri düşünülmektedir. Reddeden grubun özellikleri ve çalışmayı kabul etmeme gerekçelerinin de araştırılması uygun olacaktır. Başlangıçta çalışmaya katılma konusunda tereddüt eden birkaç hasta yakını ise girişim sonrası

Tablo 4. Midazolam ve Plasebo uygulanan hastalarda gözlenen komplikasyonlar

Komplikasyon	Midazolam (n = 14)	Plasebo (n = 12)	Fark
Hipersalivasyon	6 (%42)	7 (%58)	p = 1.00
Geçici stridor, laringospazm	0	1 (%8)	p = 0.46
Apne	0	1 (%8)	p = 0.46
Bulantı, kusma	7 (%50)	4 (%33)	p = 0.45
Nistagmus	7 (%50)	6 (%50)	p = 1.00
Uyanma fenomeni:			
ajitasyon	3 (%21)	2 (%17)	p = 1.00
öfori	0	1 (%8)	p = 0.46
disfori	3 (%21)	4 (%33)	p = 0.66
hoş rüyalar	1 (%7)	0	p = 1.00
halüsinasyon	1 (%7)	1 (%8)	p = 1.00
O ₂ saturasyonunda düşme	0	1 (%8)	p = 0.46

oldukça memnun olduklarını belirtmişlerdir. Bu da bilgilendirmenin ve hastaya güven vermenin önemini göstermektedir.

Sonuç olarak, ketamin acil servislerde girişimsel sedasyon ve analjezi amacı ile çocuk yaş grubunda, bu konuda eğitim almış tecrübeli hekimler tarafından güvenle uygulanabilir. Ketaminin 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. Acil servislerde uygulanan girişimsel sedasyon ve analjezi hasta, hasta yakını ve hekim memnuniyetini artırmaktadır.

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 painless 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. King M (ed). *Dissociative anaesthesia and intravenous analgesia. Primary Anaesthesia*. 1990; Oxford. Oxford University Press: 60.
6. Green SM, Nakamura R, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: part 1, a prospective series. *Ann Emerg Med* 1990;19:1024-1032.
7. Bauchner H, Vinci R, Bak S, et al. Parents and procedures: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 1996;98:861-867.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
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. 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.
 13. Kennedy RM, Porter FL, et al. Comparison of fentanyl/midazolam with ketamine/midazolam for pediatric orthopedic emergencies. *Pediatrics* 1998;102:956-963.
 14. Pruitt JW, Goldwasser MS, Sabol SR, Prstojevich SJ. Intramuscular ketamin, midazolam, and glycopyrolate for pediatric sedation in the emergency department. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:13-17.
 15. 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.
 16. Hostetler MA, Davis CO. Age-based comparison of behavioral reactions occurring in the ED following IV ketamin. *Acad Emerg Med* 1999;7:551.
 17. Meyers EF, Charles P. Prolonged adverse reactions to ketamine in children. *Anesthesiology* 1978;49:39-40.
 18. Smith JA, Santer LJ. Respiratory arrest following intramuscular ketamine injection in a 4-year-old child. *Ann Emerg Med* 1995;22:613-615.
 19. 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.
 20. Pena BMG, Krauss B. Adverse events of procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med*. 1999;34:483-491.
 21. Kline JA, Thornton LR. Differential effects of hypotension and hypoxia on left ventricular function and metabolism. *Acad Emerg Med* 1994;7:547.