

Düşük Doz Ketamin-Midazolam Sedasyonunun Gömülü Üçüncü Molar Diş Cerrahisi Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Tülün Satılmış, Hasan Garip, Onur Gönül, Ayşegül Sipahi, Selçuk Basa, Kamil Göker

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Tülün Satılmış
Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD
Güzelbahçe Büyük Çiftlik Sk. No: 6 34365 Nişantaşı, İstanbul-Türkiye
Telefon / Phone: +90-532-203-4839 Elektronik posta adresi / E-mail address: drtulinsatilmis@yahoo.com.tr
Kabul tarihi / Date of acceptance: 30 Haziran 2011 / June 30, 2011

ÖZET

Düşük doz ketamin-midazolam sedasyonunun gömülü üçüncü molar diş cerrahisi üzerine etkilerinin araştırılması

Bu çalışmanın amacı düşük doz ketamin-midazolam sedasyonunun gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sonrası ağrı ve hasta memnuniyeti üzerine etkisinin saptanmasıdır. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaya mandibular gömülü üçüncü molar dişlerinin cerrahi olarak çıkarılması için başvuran elli hasta alındı. Midazolam 0.03 mg/kg başlangıç dozu enjekte edildikten sonra, midazolam-plasebo grubundaki hastalara IV plasebo 2 ml ve ketamin-midazolam grubundaki hastalara 0.3 mg / kg ketamin(toplam volüm 2 ml olacak şekilde ketamin+salin karışımı) uygulandı. Gruplar arasında sistolik kan basıncı, kalp hızı ve oksijen saturasyonu açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi, grup ketamin-midazolam'da diyastolik kan basıncı belirgin olarak 5, 10, 15, 25 ve 35 dakikalarda grup midazolam-salin ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlemlendi. Analjezik tüketimi grup midazolam-salinde grup ketamin-midazolama göre önemli ölçüde daha fazla idi. Grup midazolam+salinden 22 hasta işlemi mükemmel, 3 hasta ise iyi olarak değerlendirirken grup ketamin-midazolam 23 hasta mükemmel ve 2 hasta iyi olarak değerlendirmişti.

Midazolamın düşük doz ketamin ile kombine uygulanan intravenöz sedasyonu gömülü üçüncü molar diş cerrahisinde güvenli ve postoperatif analjezi açısından da faydalı olabilir.

Anahtar sözcükler: intravenöz sedasyon, düşük doz ketamin, postoperatif analjezi yönetimi, üçüncü molar diş çekimi

ABSTRACT

The effects of low-dose ketamine /midazolam conscious intravenous sedation during operations on third molars

This study examined the clinical effect of midazolam plus low-dose ketamine conscious intravenous sedation on postoperative pain and patient satisfaction with surgical extraction of third molars. Fifty patients, admitted for surgical extraction of mandibular third molars were included randomized, double blind, placebo controlled study. After injecting the initial dose of 0.03 mg/kg midazolam, the patients in group midazolam-placebo received 2 ml of an IV placebo, and the patients in group ketamine-midazolam received 2 ml of an IV ketamine and saline combination (0.3 mg/kg ketamine+saline). No significant differences in systolic blood pressure, heart rate and oxygen saturation were observed between the two groups during sedation, the diastolic blood pressure in group ketamine-midazolam was significantly higher at 5, 10, 15, 25 and 35 minutes compared to group midazolam-placebo. The consumption of analgesics was significantly greater in group midazolam-placebo than in group ketamine-midazolam. 22 of the patients in group midazolam-placebo rated their satisfaction as excellent and three of the patients rated their satisfaction as good, while in group ketamine-midazolam, 23 of the patients rated their satisfaction as excellent and two as good.

Conscious intravenous sedation with low-dose ketamine/midazolam is safe and reliable during extraction of third molars and may be a useful adjuvant to postoperative analgesic management.

Key words: Intravenous sedation, low-dose ketamine, postoperative analgesic management, surgical extraction of third molar

GİRİŞ

Ketaminin yaklaşık olarak dört dekattır yüksek dozu genel anestezi ve düşük dozu analjezik etki oluşturmak

amaçlı kullanılmaktadır. Ketamin tarafından oluşan anesteziye dissosiyatif anestezi ya da kataleptik anestezi denilmektedir. Ketamin non-selektif supraspinal N-metil-D-aspartat reseptör antagonistidir. Bu reseptörlerin inhibisyo-

nu ile nöronal sinyal azalır ve ketaminin muhtemel analjezik etkisi bu şekilde oluşmaktadır. Ketamin ayrıca spinal kordda ağrı reseptörleri ve opioid reseptörleri ile etkileşime girerek analjezik etki oluşturabilir (1-3).

Ketamin tek başına uygulandığında potansiyel analjezik etkisi yanında hemodinamik parametreleri stimule edip, minimal kardiyorespiratuar depresyon gibi olumlu etkileri bulunmaktadır. Ketamin düşük dozlarda anksiyolitik fakat yüksek anestezi dozlarında hiptoniklerle desteklenmezse anksiyojenik etki gözlenebilir (4).

Ameliyathanelerde intravenöz ketamin dilatasyon ve küretaj, cilde uygulanan cerrahi müdahaleler ve pediatrik dental girişimler gibi kısa işlemlerde kullanılmaktadır (1,5).

Düşük doz ketaminin midazolam ile kombine edilmesi sedasyonun seviyesini etkilemeden dengeli bir sedasyon ve analjezi sağlar (4). Şiddetli ağrı bekleniyorsa, ketamin ağrı kontrolüne yardım ederek hastanın daha az ağrı hissetmesine ve bunun sonucunda hasta memnuniyetinin artmasına yardımcı olabilir.

Bu çalışmada midazolam+düşük doz ketamin sedasyonunun gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sonrası ağrı ve hasta memnuniyeti üzerine etkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza cerrahi olarak horizontal gömülü üçüncü molar diş çekimi planlanan, ASA I-II, 18-45 yaş arası 50 hasta dahil edildi, her hastadan sadece bir diş çıkarıldı. Etik kurul onayı ve hasta onamları alındıktan sonra, prospektif, randomize, çiftkör ve plasebo kontrollü olarak çalışma gerçekleştirildi.

Bilinen ciddi solunum, kardiyak, renal ve hepatik sistem hastalığı olanlar, çalışma ilaçlarına karşı alerjik reaksiyon öyküsü olanlar ve son 24 saat içinde sedatif-hipnotik ilaç almış olan ve kooperasyon kurulamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kapalı zarf yöntemi ile 2 gruba ayrıldı: GrupMP(midazolam+salin),GrupMK(midazolam+ketamin). Hasta ve cerrahın her ikisi de hastaların hangi grupta olduğundan haberdar değildi.

Tüm hastalar, operasyon öncesi 6 saat aç kalmaları ve yanlarında bir refakatçıyla gelmeleri açısından bilgilendirildi. Ayrıca hastalardan operasyon öncesi psikolojik skalayı [Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS)] doldurmaları istendi.

Dış ünitesi yarı yatar pozisyonda yerleştirildi hasta işlem

sırasında bu pozisyonda kaldı. Noninvazif kan basıncı, kalp atım sayısı, solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyonu ilaçlardan önce ve sonrasında 5 dakikalık aralarla kaydedildi. IV sedasyon işlemi bir anestezi uzmanı tarafından yapılmıştır. Intravenöz (IV) kanül elin dorsal venine yerleştirildi ve %0.9 sodyum klorür yerleştirildi ve serbest akışına bırakıldı. 0.03 mg/kg midazolam (Dormicum; Roche, Basel, İsviçre) başlangıç dozu enjekte edildikten sonra, Grup MP'deki hastalara 2 ml salin ve Grup MK'daki hastalara 2 ml ketamin+salin karışımı (toplam volüm 0,3 mg/kg ketamin+salin) uygulandı. Operasyon süresince yeterli sedasyon seviyesini (Ramsay skoru ≥ 2) sağlamak için 1 mg midazolam uygulandı. IV sedasyon sağlandıktan sonra lokal anestetik (0,012 mg/ml adrenalin hidroklorid+40 mg/ml artikain hidroklorid 2 ml; Ultracain® D-S Forte; Aventis, Bridgewater, NJ) uygulandı. Lokal anestetik etkinliği üçüncü molar dişin bukkal ve lingual yüzeyleri sondalanarak değerlendirildi.

İşlem sırasında periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) kaydedildi. Oksijen rutin olarak uygulanmadı. Desatürasyon (SpO₂ <95) görüldüğünde hastalara nazal kanülle 3 L/dakika oksijen uygulanması planlandı.

Hastaların ağrı seviyeleri 30. dakikada, 1, 4, 12 ve 24. saatlerde Vizüel Analog Skala(VAS: 0, ağrı yok; 10, şiddetli ağrı) kullanılarak kaydedildi. Operasyon süresince ve postoperatif 24 saatte oluşan tüm yan etkiler kaydedildi. Operasyonu takiben hastalar analjezik(parasetamol 1 g) kullanımı açısından serbest bırakıldı ve kullandıkları tablet miktarını kaydetmeleri istendi.

Operasyondan hemen sonra hastalara uygulanan sedasyon işleminden memnun olup olmadıkları, aynı sedasyon uygulamasını tekrar isteyip istemedikleri ya da işlemin tamamından memnun olup olmadıkları sorgulandı. Hastaların memnuniyetleri 1=çok kötü, 2=kötü, 3=orta, 4=iyi, 5=mükemmel skalası ile değerlendirildi. Operasyon sonunda sedasyon ve çalışma koşulları açısından cerrahin memnuniyeti de yine aynı skala ile değerlendirildi.

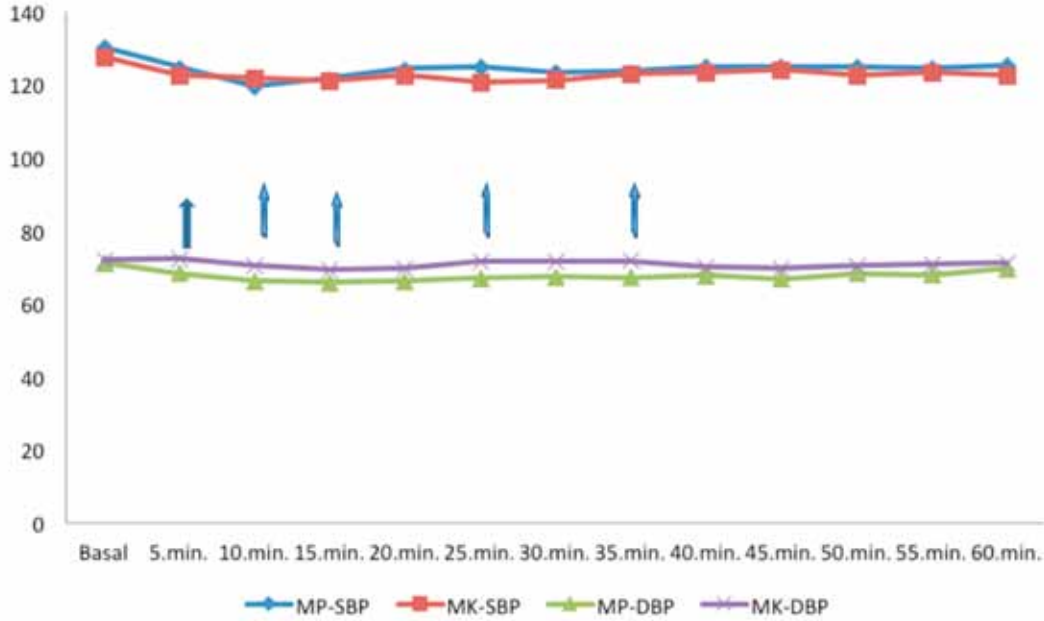
BULGULAR

Çalışmaya elli hasta dahil edildi, çalışma dışı bırakılan hasta olmadı. Gruplar yaş, cinsiyet, boy, kilo ve APAIS anksiyete skorları açısından benzerdi (Tablo 1).

Tablo 2 toplam midazolam dozu, sedasyon ve operasyon süresini, ameliyathanede geçen toplam süreyi ve hastanede kalım süresini göstermektedir. Toplam midazolam

Tablo 1: Hasta Özellikleri (Her grup için n=25; veriler ortalama±SS)

	Midazolam/Salin (MP)	Midazolam/Ketamin (MK)	p-değeri
Yaş (yıl)	26.68±5.9	26.16±4.27	0.723
Cinsiyet (K/E)	13/12	13/12	
Boy (cm)	166.52±23.26	172.28±9.8	0.259
Kilo (kg)	68.04±13.69	67.44±14.93	0.883
APAIS	16.44±4.03	17.52±4.62	0.383

**Grafik 1:** Operasyon süresince kan basınçları**Tablo 2:** Total midazolam dozu (mg), sedasyon ve operasyon süreleri, ameliyathane süresi ve taburculuk süresi. veriler ortalama±SS)(dak)

	Midazolam/Salin (MP)	Midazolam/Ketamin (MK)	p-değeri
Total midazolam dozu (mg)	4.88±0.77	3.14±0.64	0.0001
Sedasyon süresi	56.36±11.29	53.8±13.01	0.461
Operasyon süresi	29.8±4.86	25.44±5.98	0.007
Ameliyathane süresi	60.4±9.35	56.6±9.43	0.159
Taburculuk süresi	70.2±15.03	65±12.58	0.191

dozu (p=0.0001) ve operasyon süresi (p=0.007) Grup MK'da Grup MP'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu. Operasyon süresince sistolik kan basıncında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, diastolik kan basıncı 5. dak (p=0,046), 10. dak (p=0,033), 15. dak (p=0,05), 25. dak (p=0,035) ve 35. dak (p=0,04) Grup MK'da Grup MP'ye göre anlamlı yüksek bulundu (Grafik 1).

Sedasyon süresince gruplar arasında kalp atım sayısı

açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Hiçbir hastada oksijen satürasyonu %98'den az görülmedi.

Amnezi Grup MK daha yüksek oranda görülmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 3). Hiçbir hastada herhangi bir disfori, halüsinasyon ya da ajitasyon tarzı reaksiyon gözlenmedi.

Postoperatif 4, 12 ve 24. saatlerde VAS skorları MP grubunda MK grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu

Tablo 3: Operasyon süresince amnezi

	Midazolam/Salin (MP)	Midazolam/Ketamin (MK)	p-değeri
Lokal anestezi için amnezi	1.84±0.37	1.92±0.28	0.394
Frezeleme için amnezi	1.96±0.2	2±0	0.322
Diş elevasyonu için amnezi	1.92±0.28	1.96±0.2	0.561
Diş elevasyonundaki ağrı için amnezi	1.92±0.28	1.96±0.2	0.561
Dikiş için amnezi	1.68±0.48	1.84±0.37	0.193

Tablo 4: Vizüel Analog Skala Skorları

VAS	Midazolam/Salin (MP)	Midazolam/Ketamin (MK)	p-değeri
30. dak.	0±0	0±0	
1. saat	0.36±0.57	0.4±0.71	0.826
4. saat	3.4±1	1.56±1.19	0.0001
12. saat	4.88±1.62	3.72±1.59	0.014
24. saat	1.64±1.22	0.8±0.76	0.005

Tablo 5: Total analjezik alım sayısı (TAAS)

TAAS	Midazolam/Salin (MP)	Midazolam/Ketamin (MK)	p-değeri
1.postop.gün	1.52±0.65	1±0.65	0.007
3.postop.gün	3.56±1.53	2.24±0.97	0.001
7.postop.gün	4.52±3.11	2.52±1.16	0.004

($p=0.0001$, $p=0.014$, and $p=0.005$) (Tablo 4). Total analjezik alımı MP grubunda MK grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo 5).

Ameliyattan hemen sonra Grup MP'deki hastaların 22'si işlem memnuniyetini mükemmel, 3 hasta ise iyi olarak değerlendirirken Grup MK'daki hastaların 23'ü mükemmel ve 2 hasta iyi olarak değerlendirdi. MP ve MK'daki tüm hastalar gelecekte aynı işlemde aynı sedasyon yöntemini seçeceklerini belirtmişlerdir. Cerrah, işlem memnuniyetini Grup MP'de 21'ini mükemmel ve 4'ünü iyi olarak değerlendirirken Grup MK'da 23'ünü mükemmel ve 2'sini iyi olarak değerlendirdi.

TARTIŞMA

Gömülü üçüncü molar diş cerrahisinde hasta memnuniyetini artırmak için diş elevasyonu ve lokal anestezi uygulaması sırasında oluşan rahatsızlığı ortadan kaldırmak istenmektedir. Benzodiyazepinler ve düşük doz remifentanil ya da diğer narkotik analjezikler anksiyolitik, amnezik, sedatif ve analjezik benzeri etkileri sebebiyle hasta konforunu artır-

mak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (1,6,7). Midazolamın ketamin ile kombinasyonu oluşturulan sedasyon disosiyatif sedasyon olarak adlandırılmakta ve geleneksel bilinçli sedasyon yöntemlerine alternatif oluşturmaktadır. Ketamin ve midazolam kombinasyonu iyi ve güvenilir bir sedasyon yöntemidir ve diğer kombinasyonlara oranla daha az yan etki gözlenmektedir (1,4,6-8).

Midazolam anterograd amneziye sebep olur. Oluşan amnezi, midazolam diğer ilaçlarla kombine edilse dahi zamanla azalmaktadır. Biz çalışmamızda amneziyi operasyon süresince klinik uyarılara göre belirli safhalarda amneziyi sorgulayarak değerlendirdik (1,6,7). Bu çalışmada amnezi seviyesi her iki grupta aynıydı bu Morse'nin çalışmasıyla benzerdir (4). Ketaminin amnezi ve hasta memnuniyeti üzerinde herhangi bir etkisi yoktu.

Ketamin potent bir analjeziktir ve onun analjezik etkisi sedatif etkisi geçse dahi devam eder. Ketamin midazolam ile kombine uygulandığında dengeli sedatif ve analjezik etki oluşturur (1,2,4,8). Bizim çalışmamızda postoperatif 4. saatten sonra VAS skoru Grup MK'da anlamlı düşük olması total analjezik alımının da az olmasına sebep olmuştur. Ek

olarak, gruplar arasında operasyon süresi arasında küçük ama anlamlı fark bulunmaktadır bu MK grubundaki hastaların işlemi daha az engellemesinden kaynaklanabilir. Bu ketaminin analjezik etkisiyle açıklanabilir.

Benzodiyazepinler özellikle midazolam klinik dozlarda kardiyovasküler ve respiratuar yan etkilere yol açmaz fakat birlikte kullanılan sedatif ya da narkotiğin tipine ve dozuna bağlı olarak değişik seviyelerde solunum depresyonu bildirilmiştir (1,6,7,9). Ketaminin midazolam ile kombinasyonu sedasyon ve analjezik etki açısından en iyi ve en güvenilir yöntemlerden birisidir (1,2,8). Midazolam respiratuar ve kardiyovasküler parametreleri deprese ederken ketamin kombine olarak uygulanırsa ketamin kardiyopulmoner yan etkilerin görülmesini engelleyebilir. Ketaminin kardiyovasküler etkileri sempatomimetik etkisine bağlanabilir. Katekolamin geri alımını inhibe ederek kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak outputta hafif ya da orta derecede artışa neden olabir. Ketaminin ciddi koroner arter hastalığı, iyi kontrol

edilemeyen hipertansiyonu olan, artmış intrakraniyal basıncı ve paranoyalı psikiyatrik hastalığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Diğer bütün ilaçlar gibi istenmeyen yan etkileri düşük doz kullanımı ile minimize edilebilir (10,11). Sistolik kan basıncı her iki grupta da preoperatif değerlere göre düşmüş olsa da diastolik kan basıncı ve kalp hızı Grup MK'da daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda midazolam/narkotik sedasyonunda görülen kardiyorespiratuar yan etkiler gözlenmedi (1,6,7,9). Halüsinasyon, ketaminle oldukça sık görülen yan etkilerdendir. Ketaminle birlikte kullanılan midazolamın hipnotik etkisi aditif ve kombine kullanımda her iki ajandan da düşük dozlarda kullanılmalıdır (1,8,10). Çalışmamızda hiçbir hastada disfori, kötü rüya ya da halüsinasyon gözlenmedi.

Sonuç olarak çalışmamız düşük doz ketamin+midazolam iv sedasyonunun horizontal gömülü üçüncü molar diş cerrahisinde güvenilir ve etkin ayrıca postoperatif herhangi bir yan etkiye neden olmadan analjezik etkiyi artırdığını göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Malamed SF. Sedation – A Guide To Patient Management. 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2003.
2. Deng XM, Xiao WJ, Luo MP, Tang GZ, Xu KL. The use of midazolam and small-dose ketamine for sedation and analgesia during local anesthesia. *Anesth Analg* 2001;93:1174-1177.
3. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, Lizzi A, Molinino M. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol* 2004;70:727-738.
4. Morse Z, Kaizu M, Sano K, Kanri T. BIS monitoring during midazolam and midazolam-ketamine conscious intravenous sedation for oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:420-424.
5. Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: an update. *Paediatr Anaesth* 2005;15:91-97.
6. Esen E, Üstün Y, Balcıoğlu O, Alparslan ZN. Evaluation of Patient-Controlled Remifentanil Application in Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63:457-463.
7. Garip H, Gürkan Y, Tokar K, Göker K. A comparison of midazolam and midazolam with remifentanil for patient-controlled sedation during operations on third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45:212-216.
8. Morse Z, Sano K, Kanri T. Effects of a midazolam-ketamine admixture in human volunteers. *Anesth Prog* 2004;51:76-79.
9. Ganzberg S, Pape RA, Beck FM. Remifentanil for use during conscious sedation in outpatient oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:244-250.
10. Roelofse JA, Joubert JJ, Roelofse PG. A double-blind randomized comparison of midazolam alone and midazolam combined with ketamine for sedation of pediatric dental patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:838-844, discussion 845-846.
11. Blankstein KC. Low-Dose Intravenous Ketamine: An Effective Adjunct to Conventional Deep Conscious Sedation. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:691-692.