

## Ratlarda Rektal Midazolam ve Ketamin Uygulamasının Rektal Mukoza Üzerine Etkileri

Sadık ÖZMEN<sup>1</sup>, Füsün EROĞLU<sup>2</sup>, Lütüfî YAVUZ<sup>1</sup>,  
Murat TOSUN<sup>2</sup>, Aliye SARI<sup>3</sup>, Erol EROĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup>SDÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

<sup>2</sup>SÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD

<sup>3</sup>SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD

<sup>4</sup>SDÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD

### ÖZET

Pediyatrik olguların premedikasyonunda rektal uygulamada sık kullanılan midazolam ve ketaminin, rektal mukoza üzerindeki histopatolojik etkilerini ratlarda araştırdık. Araştırma ağırlıkları 220-250 gram arasında değişen toplam 47 adet Wistar albino rat rasgele üç gruba ayrılarak yapıldı. Grup N (n:10) ratlara rektal ilaç verilmedi ve histopatolojik tetkik için kontrol grubu olarak kullanıldı. Grup M (n:19) ratlara 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> midazolam, Grup K (n:18) ratlara 6 mg.kg<sup>-1</sup> ketamin rektal uygulandı.

Makroskobik incelemede; Grup N ve grup M normal, Grup K doku örneklerinin 3 tanesi hiperemik, 8 tanesi hafif hiperemik olarak değerlendirildi. Lenfosit-PNL infiltrasyonu ve ödem açısından Grup N/K ve Grup M/K arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Ödem ve lenfosit-PNL infiltrasyonu mukozada ve submukozada sınırlıydı, diğer katlarda patolojik bulguya rastlanmadı.

Premedikasyon amacıyla rektal midazolam kullanımının histopatolojik değişikliklere neden olmaması nedeniyle güvenilir bir yol olduğu; rektal ketamin kullanımının hem deneysel hem de klinik olarak daha ayrıntılı araştırılması gerektiği kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Ketamin, midazolam, rektal premedikasyon, histopatolojik değişiklik.

### The Effects of Rectal Midazolam and Ketamine to Rectal Mucosa in Rats

#### Abstract

*The Effects Of Rectal Midazolam And Ketamin Administration On Rectal Mucosa In Rats. We investigated to histopathological effects of rectal midazolam and ketamin administration on rectal mucosa in rats that are widespread used in premedication of pediatric patients.*

*This investigation was conducted on 47 Wistar albino rats weighing 220-250 gr randomly divided into three groups. None of drugs were administered to group N (n:10) rats evaluated as control group for histopathological examination. 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> midazolam, 6 mg.kg<sup>-1</sup> ketamine were introduced rectally to group M (n:19) and group K (n:18), respectively.*

*Group N and group M were assessed as normal, eight of the group K samples were found to be mildly hyperemic, 3 of the group K samples were evaluated as hyperemic in gross examination. The difference between group N/K and group M/K were statistically significant regarding the lymphocyte-PMNL infiltration and oedema. Oedema and lymphocyte-PMNL infiltration were limited within the mucosa and submucosa and no pathological finding was observed in the other layers.*

*We conclude that midazolam administration rectally for premedication is a reliable route as it does not lead to histopathological alterations; but administration of ketamine rectally should be investigated in detail both experimentally and clinically.*

**Key Words:** Ketamine, midazolam, rectal premedication, histopathological alterations.

## **Giriş**

Premedikasyon için oral, rektal, intravenöz, intramusküler, nazal, sublingual yolla hipnotikler, tranklizanlar, sedatifler, opioidiler, antiemetikler ve antikolinergikler uygulanmaktadır (1,2). Çocukların premedikasyonunda, enjeksiyon korkusu nedeniyle noninvaziv bir yöntem olan rektal yol yaygın olarak kullanılmaktadır (3,4). Rektal premedikasyon amacıyla midazolam, diazepam, ketamin, morfin gibi ilaçlar uygulanmaktadır (5,6).

Ketamin hızlı etkili, solunumu deprese edici etkisi minimal, sedatif ve analjezik etkisi olan bir ilaçtır. Sekresyonlarda artış, uyanmada gecikme ve psikomimetik yan etkileri vardır (7-9). Benzodiazepin derivativesi olan midazolam sedatif, anksiyolitik, anterograd amnezik etkili bir ajandır (10,11).

Rektal ilaç uygulamasının dezavantajları; bazı olguların uygulamaya itiraz etmesi, etkisinin yavaş oluşması, etkinin uzayabilmesi, rektal mukozaya irritasyon etkisi, defekasyonu uyarması olarak bildirilmektedir (12). Çalışmamızda pediatrik olguların premedikasyonunda rektal uygulamada sık kullanılan midazolam ve ketaminin, rektal mukozaya üzerindeki histopatolojik etkilerini erişkin ratlarda araştırma amaçlandı.

## **Materyal ve Metod**

Çalışma lokal etik komite izni alınarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarında yapıldı. Histolojik incelemeler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Araştırma cinsiyet farkı gözetmeksizin ağırlıkları 220-250 gram arasında değişen toplam 47 adet Wistar albino rat rasgele üç gruba ayrılarak yapıldı. Ratlar grupla

ra göre ayrı kafeslere konularak rektal uygulamadan 12 saat önce aç bırakıldı. Ratların ağırlıkları işlem öncesi belirlenerek numaralandı. Rektal ilaç uygulaması için 22 G intravenöz kanüller mandrenleri çıkarılarak kullanıldı. İlaçlar, kanül rektumda 0.5 cm ilerletilerek uygulandı ve anal sfinkter dışarıdan parmakla sıkıştırılarak defekasyon önlenmeye çalışıldı.

Grup N (n:10) ratlara rektal ilaç verilmedi ve histopatolojik tetkik için kontrol grubu olarak kullanıldı. Grup M (n:19) ratlara 0.5 mg.kg-1 dozda midazolam SF ile 1 ml'ye tamamlanarak rektal verildi. Grup K (n:18) ratlara 6 mg.kg-1 ketamin SF ile 1 ml'ye tamamlanarak rektal uygulandı.

Uygulamadan 12 saat sonra denekler eter anestezisi altında öldürüldü. Abdomino-perineal girişimle rektumun distal 3 cm'lik kısmı çıkartılarak % 10 formol bulunan biyopsi kaplarına numaralandırılarak konuldu.

Doku örnekleri önce makroskobik incelendi, daha sonra mikroskobik tetkik için hazırlandı. Her parafin bloktan 6 seri kesit alındı. Her lam üzerinde 3 doku kesiti yerleştirildi. Hematoksilen-Eozin ile boyanan kesitlerde her kesitin 6 ayrı bölgesi ışık mikroskobunda X20 objektif büyütmeye ile incelenerek, bir deneğe ait preperattan 36 ayrı bölgenin incelenmesi gerçekleştirildi.

Goblet hücre sayısı, enflamasyon değerlendirimi açısından lenfosit-PNL infiltrasyonu ve ödem panoramik görüntüde semikantitatif analiz ile değerlendirildi. Goblet hücre sayısı, lenfosit ve PNL infiltrasyonu normal (+), orta derecede artmış (++) , ileri derecede artmış (+++) şeklinde derecelendirildi. Ödem; ödem yok (-), hafif (+), orta (++) , ileri derecede (+++) şeklinde değerlendirildi.

Sonuçların karşılaştırılması one way ANOVA testi ile yapıldı.

### Sonuçlar

Doku örneklerinin makroskopik incelemesinde; Grup N ve Grup M normal; Grup K doku örneklerinin ise 3 tanesi hiperemik, 8 tanesi hafif hiperemik olarak değerlendirildi.

Gruplara göre mikroskopik inceleme sonuçları ve istatistiksel değerlendirilmesi Tablo I' de gösterildi. Mikroskopik inceleme örneklerinden normal rektal mukoza görünümü Resim 1'de, ödemli rektal mukoza görünümü Resim 2'de, akut inflamasyonu destekleyen rektal mukoza görünümü Resim 3 (sağ üst bölümde yüzeysel epitel kaybı, lamina propria ödem, vasküler dolgunluk ve ödem nede-

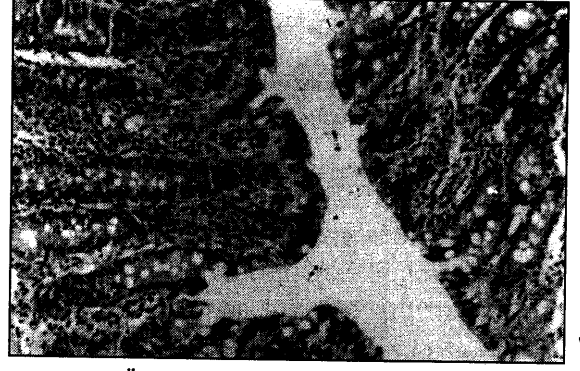
niyle birbirinden uzaklaşmış glandüler yapılar), Resim 4 (Lamina propria hafif lenfosit ve PNL artışı) ve Resim 5'de (rektum mukozasında lamina propria akut inflamasyonu destekleyen PNL akümüasyonu, ödem ve eritrosit dolu kapiller kesit görünümü) gösterildi. Lenfosit-PNL infiltrasyonu ve ödem açısından Grup N/K ve Grup M/K arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı. Grup K doku örneklerinden 2 tanesinde mukozada ülserasyon, epitelyal dökülme görüldü. Diğer doku örneklerinin hiç birisinde mukozal ülserasyon, epitelyal dökülme ve hemoraji bulgusuna rastlanmadı. Ödem ve lenfosit-PNL infiltrasyonu mukozada ve submukozada sınırlıydı, diğer katlarda patolojik bulguya rastlanmadı.

**Tablo I. Gruplara göre mikroskopik inceleme sonuçları ve istatistiksel karşılaştırımı. (\*) P değeri: Grupların birbirlerine olan oranları One way ANOVA sonucuna göre verilmiştir.**

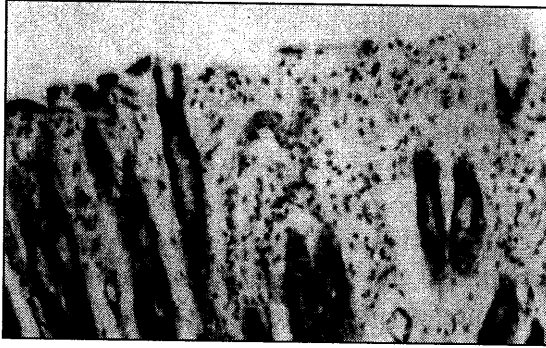
		Grup N (n: 10)	Grup M (n: 19)	Grup K (n: 18)	P (*)
<b>Goblet Hücre Artışı</b>	Normal	9	17	13	N/M:0.976
	Orta	1	2	4	N/K:0.185
	İleri	-	-	1	M/K:0.122
<b>Lenfosit-PNL İnfiltrasyonu</b>	Normal	9	19	7	N/M:0.587
	Orta	1	-	8	N/K:0.001
	İleri	-	-	3	M/K:0.000
<b>Ödem</b>	Yok	8	16	7	N/M:0.834
	Hafif	2	3	9	N/K:0.012
	Orta	-	-	2	M/K:0.001



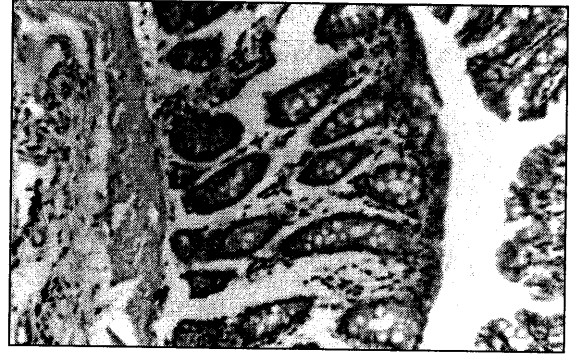
**Resim1. Normal rektal mukoza görünümü.**



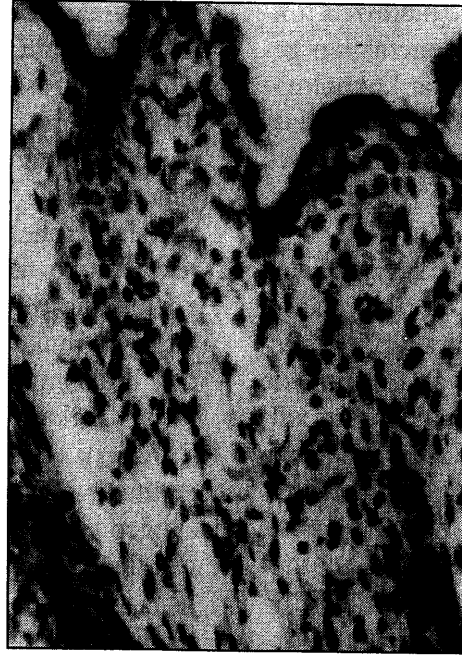
**Resim 2. Ödemli rektal mukoza görünümü.**



**Resim 3. Akut inflamasyonu destekliyen rektal mukoza görünümü.**



**Resim 4. Akut inflamasyonu destekliyen rektal mukoza görünümü.**



**Resim 5. Akut inflamasyonu destekliyen rektal mukoza görünümü.**

### Tartışma

Parenteral uygulamaya alternatif olan rektal ilaç uygulaması; çocuklarda stresi azaltması nedeniyle özellikle premedikasyonda yaygın olarak kullanılmıştır (13,14). Midazolamın okul öncesi çocuklarda rektal kullanımının lokal intolerans ve irritasyona yol açmadığı bildirilmektedir (15-18). Çocuklarda rektal premedikasyon için en uygun dozun 0.35-0.40 mg.kg-1 olduğu, 0.35 mg.kg-1 dan daha düşük dozlarda etkisiz olduğu ve pratikte en sık uygulanan dozun ise 0.5 mg.kg-1 olduğu bildirilmektedir (19,20). Rektal 0.5 mg.kg-1 midazolam, 0.6 mg.kg-1 ketamin dozlarının yeterli sedasyon sağladığı belirtilmektedir (21). Çalışmamızda bu ilaçları literatürde önerilen dozda kullandık.

Rektal yolla uygulanan bazı ilaçların rektal mukozadaki in vivo etkileri fare ve ratlarda çalışılmış, histopatolojik tetkik için 5. dakikadan 48 saat sonrasına kadar değişen sürelerde biyopsi materyalleri alınmıştır (22-24). Çalışmamızda rektal mukoza hücrelerinde rejenerasyon gelişmeden, olası erken bulgular kaybolmadan, geç dönem bulguları oluşmaya başladıktan sonra görebilme amacıyla doku örnekleri rektal uygulamadan 12 saat sonra alındı.

Goblet hücrelerinin sayısal artışı ile barsak içeriğinin hızlı geçişi ve kayganlaşması sağlanmaktadır (25). Çalışmamızda ilaç uygulanmayan Grup N'de bir denekte goblet hücrelerinde, lenfosit-PNL infiltrasyonunda orta derecede artma bulguları ve hafif ödem görülmüştür. Grup M deneklerinde iki denekte goblet hücrelerinde orta derecede artma, üç denekte ise hafif ödem görüldü. Grup K'da bir denekte goblet hücrelerinde ileri derecede, 4 denekte ise orta derecede artma görüldü. Lenfosit-PNL infiltrasyonu 3 denekte ileri derecede, 8 denekte orta dere-

cede artma, 9 denekte hafif ödem, iki denekte orta derecede ödem gözlemlendi.

Ağır doku zedelenmelerinde hemorajinin sıklıkla izlenen bir bulgu olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda doku örneklerinde makroskobik olarak hemoraji görülmemesi katetere bağlı zedelenmenin şiddetli olmadığına bağlandı. Diazepam ile yapılan bir çalışmada düşük rektal dozda doku örneklerinde eritem görülürken, daha yüksek dozda patolojik bulgu görülmemesi ve eritemin kateter irritasyonuna bağlanması (22), grup M'de 3 denekte gözlenen eritem ve hafif ödemin kateter irritasyonuna bağlı olabileceği düşüncemizi desteklemektedir. Başka bir çalışmada mukozal irritasyon yaptığı bilinen metoheksitalin rektal uygulamasından 5 dakika sonra belirgin ödem ve hiperemi; 30 dakika sonra makroskobik olarak hemorajik lezyonlar, şiddetli epitelyal dökülmeler, mukozal ülserler ve PNL lenfosit infiltrasyonunun görülmesi ilacın yaptığı irritasyonun şiddetli olduğunun bir kanıtıdır (24). Grup K'da makroskopik olarak 3 denekte hiperemi, 8 denekte hafif hiperemi görülmesi ve mikroskopik olarak lenfosit-PNL infiltrasyonunun 3 denekte ileri, 8 denekte orta derecede artması ilaca bağlı bir irritasyon olduğu düşüncesindeyiz. Başka bir çalışmada ise rektal metoheksital uygulanan farelerde rektal mukozada inflamatuvar değişiklikler gözlediklerini, rektal ketamin uygulananlarda ise mukozal bir değişiklik görülmediği bildirilmiştir (23).

Rektal ilaç uygulama sonrası defekasyon oranı % 0-6 arasında bildirilmektedir (12,26). Rektal ilaç uygulaması sonucu Grup M'de bir, Grup K'da iki denek ilacı defekasyonla çıkardı. Bunlar çalışma dışı bırakılarak istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Grup K'da 5 doku örneğinde goblet hücrelerinde artma, 11 doku örneğinde ise lenfosit-PNL infiltrasyonunda artma

ve ödem görülmesi nedeniyle rektal ketamin kullanımının hem deneysel hem de klinik olarak daha ayrıntılı araştırılması gerektiği kanısındayız.

Rektal midazolam uygulamasında önemli histopatolojik bulgu saptanmaması, bu ilacın rektal kullanımının premedikasyon amacıyla diğer veriliş yollarına iyi bir alternatif olduğu ve rektal aplikatörlerin oluşturabileceği lezyonlardan kaçınmak için özenli kullanılması düşüncesindeyiz.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Sadık Özmen

PK: 74

32100 / ISPARTA

Tel :(246) 2276680

**Kaynaklar**

1. Lejus C, Renaudin M, Testa S, Malinovsky JM, Vigier T, Souron R: Midazolam for premedication in children: nasal vs. rectal administration. *Eur J Anaesthesiol.* 14: 244-9, 1997.
2. Griffith N, Howell S, Mason DG: Intranasal midazolam for premedication of children undergoing day-case anaesthesia: comparison of two delivery systems with assessment of intra-observer variability. *Br J Anaesth.* 81: 865-69, 1998.
3. Lyons B, Cregg N, Conway F, Casey W, Doherty P, Moore KP: Premedication for ambulatory surgery in preschool children: a comparison of oral midazolam and rectal thiopentone. *Can J Anaesth.* 42: 473-8, 1995.
4. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Caramico LA, Hofstadter MB: Parenteral presence during induction of anesthesia versus sedative premedication which intervention is more effective? *Anesthesiology.* 89: 1147-56, 1998.
5. Filatov SM, Baer GA, Rorarius MG, Oikkonen M: Efficacy and safety of premedication with oral ketamine for day-

- case adenoidectomy compared with rectal diazepam/diclofenac and EMLA. *Acta Anaesthesiol Scand.* 44: 118-24, 2000.
6. Tanaka M, Sato M, Saito A, Nishikawa T: Reevaluation of rectal ketamine premedication in children: comparison with rectal midazolam. *Anesthesiology.* 93: 1217-24, 2000.
7. Reich DL, Silvey G: Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth.* 36: 186-97, 1989.
8. Weksler N, Ovadia L, Muati G, Stav A: Nasal ketamine for paediatric premedication. *Can J Anaesth.* 40: 119-21, 1993.
9. Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA: Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology.* 76: 28-33, 1992.
10. Lim TW, Thomas E, Choo SM: Premedication with midazolam is more effective by the sublingual than oral route. *Can J Anaesth.* 44: 723-6, 1997.
11. Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, McClain J, Beaton C: Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology.* 78: 51-5, 1993.
12. Rockhoff MA, Goudsauzian NG: Seizures induced by methohexital. *Anesthesiology.* 54: 333-9, 1981.
13. Piotrowski R, Petrov N: Rectal premedication with midazolam in children. A comparative clinical study. *Anaesthesist.* 38: 16-21, 1989.
14. De Boer AG, De Leede LG, Breimer DD: Drug absorption by sublingual and rectal routes. *Br J Anaesth.* 56: 69-82, 1984.
15. Holm-Knudsen R, Sjogren P, Laub M: Midazolam and ketamine for rectal premedication and induction of anesthesia in children. *Anaesthesist.* 39: 255-7, 1990.
16. Tolkdorf W, Eick C: Rectal, oral and nasal premedication using midazolam in children aged 1-6 years. A comparative

- clinical study. Anaesthesist. 40: 661-7, 1991.*
17. Spear RM, Yaster M, Berkowitz ID, et al: *Preinduction of anesthesia in children with rectally administered midazolam. Anesthesiology. 74: 670-4, 1991.*
18. Kraus GB, Gruber RG, Knoll R, Danner U: *Pharmacokinetic studies following intravenous and rectal administration of midazolam in children. Anaesthesist. 38: 658-63, 1989.*
19. Jantzen JP, Diehl P: *Rectal administration of drugs. Fundamentals and application in anesthesia. Anaesthesist. 40: 251-61, 1991.*
20. Saint-Maurice C, Esteve C, Holzer J, Gaudiche O, de Lauture D, Hetzel W: *Better acceptance of measures for induction of anaesthesia after rectal premedication with midazolam in children. Comparison of results of an open and placebo controlled study. Anaesthesist. 36: 629-33, 1987.*
21. Bennie RE, McNiece WL: *Anesthesia for the healthy child. Semin Pediatr Surg. 1: 11-21, 1992.*
22. Dennis L, Powers DVM, Robert S, Seigler MD, Kilgore MD: *The effect of diazepam enema on the rectal mucosa of rats. Ped Emerg Care. 7: 152-3, 1991.*
23. Hinkle AJ, Weinlander CM: *Rectal mucosal injury after rectal premedication with methohexital. Anesthesiology. 61: 436-40, 1984.*
24. Hinkle AJ, Weinlander CM: *The rectal toxicology of %10 methohexital. Gross and histological mucosal effects in an animal model. Anesthesiology. 461-3, 1985.*
25. Ko KH, Lee CJ, Shin CY, Jo M, Kim KC: *Inhibition of mucin release from airway goblet cells by polycationic peptides. Am J Physiol. 277: L811-5, 1999.*
26. Şenturk Y: *Çocuklarda ketamin ve midazolam ile rektal premedikasyon. Türk Anes Rean Cem Mecmuası. 18: 105-8, 1990.*